U.PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

DOUTORAMENTO

SAÚDE PÚBLICA

Efetividade do Controlo da Schistosomíase e Comorbilidades no Bengo, Angola

Manuel João de Lemos

D

2021

Manuel de João de Lemos

Efetividade do Controlo da Schistosomíase e Comorbilidades no Bengo, Angola

Orientador

Professor Doutor José Henrique Dias Pinto de Barros
(Instituto de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto)

Coorientadores

Professor Doutor Carlos Alberto Pinto de Sousa
(Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto)

Professora Doutora Suzana Vaz Nery
(Kirby Institute, University of New South Wales)

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Porto

2021

Art.º 48º, § 3º - "**A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na Dissertação**." (Regulamento da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto – Decreto-Lei nº 19337 de 29 de Janeiro de 1931)

Corpo Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto

Professores Catedráticos Efetivos

Doutor Alberto Manuel Barros Da Silva
Doutor Altamiro Manuel Rodrigues Costa Pereira
Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira
Doutora Deolinda Maria Valente Alves Lima Teixeira
Doutor Francisco Fernando Rocha Gonçalves
Doutora Isabel Maria Amorim Pereira Ramos
Doutor João Francisco Montenegro Andrade Lima Bernardes
Doutor Joaquim Adelino Correia Ferreira Leite Moreira
Doutor José Agostinho Marques Lopes
Doutor José Eduardo Torres Eckenroth Guimarães
Doutor José Henrique Dias Pinto De Barros
Doutor José Manuel Pereira Dias De Castro Lopes
Doutor Manuel Jesus Falcão Pestana Vasconcelos
Doutora Maria Amelia Duarte Ferreira
Doutora Maria Dulce Cordeiro Madeira
Doutora Maria Fátima Machado Henriques Carneiro
Doutora Maria Leonor Martins Soares David
Doutor Patrício Manuel Vieira Araújo Soares Silva
Doutora Raquel Ângela Silva Soares Lino
Doutor Rui Manuel Bento De Almeida Coelho
Doutor Rui Manuel Lopes Nunes

Professores Jubilados ou Aposentados

Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto

Doutor Álvaro Jerónimo Leal Machado De Aguiar

Doutor António Augusto Lopes Vaz

Doutor António Carlos De Freitas Ribeiro Saraiva

Doutor António Carvalho Almeida Coimbra

Doutor António Fernandes Oliveira Barbosa Ribeiro Braga

Doutor António José Pacheco Palha

Doutor António Manuel Sampaio De Araújo Teixeira

Doutor Belmiro Dos Santos Patrício

Doutor Cândido Alves Hipólito Reis

Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão

Doutor Cassiano Pena De Abreu E Lima

Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira

Doutor Fernando Tavarela Veloso

Doutor Henrique José Ferreira Gonçalves Lecour De Menezes

Doutor Jorge Manuel Mergulhão Castro Tavares

Doutor José Carlos Neves Da Cunha Areias

Doutor José Carvalho De Oliveira

Doutor José Fernando Barros Castro Correia

Doutor José Luís Medina Vieira

Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães

Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra

Doutor Luís Alberto Martins Gomes De Almeida

Doutor Manuel Alberto Coimbra Sobrinho Simões

Doutor Manuel António Caldeira Pais Clemente

Doutor Manuel Augusto Cardoso De Oliveira

Doutor Manuel Machado Rodrigues Gomes

Doutor Manuel Maria Paula Barbosa

Doutora Maria Da Conceição Fernandes Marques Magalhães

Doutora Maria Isabel Amorim De Azevedo

Doutor Ovídio António Pereira Da Costa

Doutor Rui Manuel Almeida Mota Cardoso

Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães

Doutor Valdemar Miguel Botelho Dos Santos Cardoso

Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

Júri da Prova do Doutoramento

v.referência	v.comunicação	n.referência	data
		FOA.26. 2120-2021	2021.07.09

assunto

Provas de Doutoramento

Informo V. Exª. que, por meu despacho de 2021.07.09, proferido no âmbito de delegação reitoral, nomeei o júri proposto para as provas de doutoramento em Saúde Pública, requeridas por V. Exª., com a seguinte constituição:

Presidente: Doutora Raquel Ângela Silva Soares Lino, Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Vogais:

- Doutor Mohsin Mahomed Sidat, Professor Auxiliar da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique;

- Doutora Inês Santos Estevinho Fronteira, Professora Auxiliar da Universidade Nova de Lisboa;

- Doutor João Mário de Almeida Gato Dias Pedro, Senior Program Manager da Fundação Calouste Gulbenkian;

- Doutora Paula Cristina Coelho Ribeiro de Meireles, Investigadora Doutorada do ISPUP - Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto;

- Doutor José Henrique Dias Pinto de Barros, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;

- Doutora Carla Maria de Moura Lopes, Professora Associada com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Com os melhores cumprimentos,

A Vice-Reitora,

(Profª. Doutora Maria de Lurdes Correia Fernandes)

U.PORTO

UNIVERSIDADE DO PORTO. REITORIA
PRAÇA GOMES TEIXEIRA. 4099-002 PORTO
TEL +351 22 040 8000. FAX +351 22 040 8186/ 8187
URL WWW.UP.PT

A presente investigação foi realizada no Centro de Investigação de Saúde em Angola (CISA) e no Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto (ISPUP). Esteve inserida no projeto “Schistosomíase em crianças da Província do Bengo”, financiado pela Fundação Calouste Gulbenkian de Portugal (2012), com a colaboração da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto (FMUAN) e do Instituto Camões de Portugal (ICP).

Ao abrigo do Art.º 8º do Decreto-Lei nº388/70 fazem parte desta dissertação as
Ao abrigo do Art.º 8º do Decreto-Lei n.º 388/70 fazem parte desta dissertação as seguintes publicações:

Manuel Lemos, Cláudia Fançony, Sofia Moura, Clara Mirante, Pinto de Sousa, Henrique Barros, Susana Nery, Miguel Brito. *Integrated community-based intervention for urinary schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in children from Caxito, Angola.* International Health, Volume 12, Issue 2, March 2020, Pages 86 – 94, https://doi.org/10.1093/inthealth/ihz055.

Lemos M, Pedro JM, Fançony C, Moura S, Brito M, Nery SV, Sousa, CP, Barros H. *Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis preventive chemotherapy: Adverse events in children from 2 to 15 years in* Bengo province, Angola. PLoS ONE 15(3): e0229247, 2020, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229247.

Integrei a equipa de trabalho de campo, recolha e análise estatística dos dados. Colaborei na definição das hipóteses em estudo e dos objetivos respondidos nos artigos. Fui responsável pela redação do primeiro rascunho dos artigos e dediquei-me ativamente na preparação das suas versões finais.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à Deus pelo dom da vida e pela saúde e sua recuperação, sempre que esteve ameaçada, ao longo deste percurso.

À Fundação Calouste Gulbenkian de Portugal devo a bolsa de estudos e demais apoios que asseguraram a minha esperança nesta formação tornada hoje uma realidade. Acrescento a estes apoios, as relevantes ajudas da direcção da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto, onde sou docente.

Agradecer o grande Professor Doutor Henrique Barros, meu orientador, é o mínimo que posso fazer; a sua sabedoria, paciência e os seus ensinamentos me abriram os olhos de modo irreversível e transformaram a minha maneira de ver o mundo científico. Nesta senda, também agradeço os meus coorientadores, Professora Doutora Susana Vaz e Professor Doutor Pinto de Sousa que me acompanharam com contribuições de nobre contenção.

No ISPUP, no CISA e na FMUAN encontrei colegas e Professores que contribuíram efectivamente para o meu desenvolvimento intelectual e científico. Sendo a lista longa, eles terão de compreender porque não os cito aqui. Porém não posso deixar de citar os Doutores Prof. Miguel Brito, Profª Ema Fernandes, Prof. Pedro Kitoko, João Pedro, Claúdia Fançony e Sofia Moura que foram determinantes na finalização deste processo de formação.

A minha colega de formação, a Professora Drª Tazi Nimi, agradeço o seu companheirismo e perseverança que marcaram a minha vida.

Devo muito afecto e encorajamento à minha esposa Judith; aos meus filhos Edy, Lú, Célia, Celi, Nuela; ao meu irmão Chila e a minha sobrinha Maura. Todos sofreram comigo nos momentos difíceis, apoiaram e incentivaram-me a nunca desistir.

A minha gratidão às crianças e respectivos pais e encarregados de educação que participaram no estudo investigativo foi sempre demonstrada e expressa durante o trabalho de campo.

É comum que a primeira falha tenha sido inevitável; a segunda já é negligência com prevenção; a terceira passa atestado de incompetência; na quarta já não resta dúvida: é má fé mesmo!

(Luiz Roberto Bodstein)

"Não considere nenhuma prática como imutável. Mude e esteja pronto a mudar novamente. Não aceite verdade eterna. Experimente."

(B. F. Skinner)

Índice Geral

Abreviaturas xi
Lista de Tabelas xii
Lista de Figuras xiii
Resumo xiv
Abstract xvii
Résumé xx
1.Introdução 23
1.1.Situação da Schistosomíase em Angola 23
1.1.1. Evolução Epidemiológica 23
1.1.2. Situação Regional 31
1.1.3. Perfil Geográfico e Sociodemográfico e suas Implicações 33
1.2. Morbilidade da Schistosomíase 36
1.2.1. Ciclo de Vida do Parasita e Manifestações Clínicas 36
1.2.2. Magnitude da schistosomíase 40
1.2.3. Abordagem Diagnóstica 41
1.2.4. Tratamento 43
1.3. Principais co-morbilidades co-endémicas da Schistosomíase 44
1.3.1. Helmintíases Transmitidas pelo Solo 44
1.3.2. Malária 53
1.4. Estratégias para o Controlo da Schistosomíase 61
1.4.1. *Guidelines* da OMS 63
1.4.2. Controlo e Eliminação Global da Schistosomíase 70
1.4.3. Programa Nacional de Controlo da Schistosomíase 74
1.5. Justificativa 80
2. Objetivos 82
3. Resultados/Artigos 83
3.1. Integrated community-based intervention for urinary schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in children from Caxito, Angola 94
3.2. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis preventive chemotherapy: Adverse events in children from 2 to 15 years in Bengo province, Angola 90
4. Discussão Geral 108
5. Conclusões e Recomendações 113
6. Referências Bibliográficas 115
7. Anexos 127

Abreviaturas

AL	Arthemeter Lumefantrine
ALB	Albendazol
AMM	Administração Massiva de Medicamentos
CIE	Crianças em Idade Escolar
CIPE	Crianças em Idade Pré-escolar
CISA	Centro de Investigação em Saúde de Angola
DALYs	*Desability-adjusted life years*
DMM	Distribuição Massiva de Medicamentos
DTN	Doença Tropical Negligenciada
FCG	Fundação Calouste Gulbenkian
FMUAN	Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto
FMUP	Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
HTS	Helmintíase Transmitida pelo Solo
ISPUP	Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto
IVM	Ivermectina
LLIN	*Long-Lasting Insecticide Treated Bednet*
MINSA	Ministério da Saúde (Angola)
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONG	Organização Não Governamental
PC ou PCT	*Preventive chemotherapy*
PNCM	Programa Nacional de Combate à Malária
PNDTN	Programa Nacional de Doenças Tropicais Negligenciadas
PZQ	Praziquantel
QP ou QTP	Quimioterapia Preventiva
SADC	*Southern Africa Development Community*
SCH	Schistosomíase ou Schistosoma
SVD	Sistema de Vigilância Demográficaca
UAN	Universidade Agostinho Neto

Lista de Tabelas e Quadros

Introdução

Tabela 1. Distribuição do *Schistosoma spp* na população da região sul da África 32
Tabela 2. Níveis de hemoglobina para diagnosticar anemia ao nível do mar (g/l) 59
Tabela 3. Rondas de tratamento para reduzir a infecção por *S. mansoni* e *S.haematobium* e atingir as metas globais da OMS 73
Quadro 1. Técnicas de diagnóstico da schistosomíase 43
Quadro 2. Principais características dos nemátodos intestinais 46
Quadro 3. Evolução temporal das estratégias globais de controlo e eliminação da Schistosomíase (1950-2020) 62
Quadro 4. Estratégias de controlo da schistosomíase e HTS recomendadas para CIE..... 64
Quadro 5. Estratégias, metas, actividades e indicadores do PNDTN(2018-2022) 78
Quadro 6. Extrato-sumário dos objectivos e metas do PNDTN para schistosomíase e HTS, 2017-2021 79

Artigo 1

Tabela 1. *Cut-offs for intensity of infection and treshold used to define anaemia* 86
Tabela 2. *Exclusions and denominators used for prevalence estimation within evaluation time point.* 88
Tabela 3. *Main characteristics of participants and dropouts in the study* 89
Tabela 4. *Baseline demographic and knowledge, attitudes and pratices regarding Infections* 90
Tabela 5. *Effect to the intervention on the occurrence of the parasites in children completing the study* 91

Artigo 2

Tabela 1. *Characteristics of participants and dropouts in AEs survey* 101
Tabela 2. *Frequency of reported AEs of children treated with PZQ and ALB in two medication rounds.* 102
Tabela 3. *Association between AEs and characteristics of participants in two AEs survey Moments* 103

Lista de Figuras

Figura 1. Evolução da incidência da schistosomíase hematóbica em Angola, 1938-1990 25
Figura 2. Incidência das dez doenças mais notificadas em 1990, Angola 26
Figura 3. Mapa de zonas ecológicas homogéneas de Angola 28
Figura 4. Prevalência do Schistosoma haematobium e mansoni por áreas ecológicas 29
Figura 5. Duas incidências de *Bulinus globosus* e *Biomphalaria salinarum*, espécimes recolhidos durante as amostragens no Bengo-Angola 30
Figura 6. Distribuição geográfica e prevalência de infecção por *S. haematobium e mansoni* em caracóis *Bulinus sp* e *Biomphalaria sp* em África 31
Figura 7. Mapa de Angola com as 18 províncias, 6 bacias hidrográficas e 4 países limítrofes 33
Figura 8. Mapa da localização dos Bairros (círculo vermelho) selecionados para investigação, sob Sistema de Vigilância Demográfica do CISA 35
Figura 9. Ciclo de vida do *Schistosoma haematobium*, *mansoni* e *japonicum* 39
Figura 10. Ciclo de vida genérico dos geohelmintas 47
Figura 11. Distribuição das HTS (STH) no mundo desde 2004..... 48
Figura 12. Prevalência das 5 espécies de HTS em áreas ecológicas de Angola 49
Figura 13. Ciclo de vida da *Hymenolepis nana* 52
Figura 14. Ciclo de vida do *Plasmodium sp* 56
Figura 15. Esquema da estratégia de controlo da schistosomíase com QTP 65
Figura 16. Árvore de decisão do controlo da schistosomíase, com adaptações programáticas recomendadas às diretrizes da OMS em vigor..... 66
Figura 17. Esquema da estratégia de controlo das geohelmintíases ou HTS por Quimioterapia Preventiva 67
Figura 18. Representação esquemática da progressão do programa de controlo em direção à eliminação da SCH e cronograma proposto pela OMS 72
Figura 19. Mapa das zonas de co-endemicidade das DNTs em Angola 76

Resumo

Introdução: A prevalência e a carga parasitária são os indicadores mais importantes do controlo da schistosomíase e das suas comorbilidades endémicas - as geohelmintíases e a malária - que afetam as comunidades em Angola. A principal estratégia sustentável do controlo da schistosomíase é a quimioterapia preventiva conjugada com ações anti-moluscocidas, fornecimento de água potável, saneamento e higiene, bem como o conhecimento e as boas atitudes e práticas da população em risco. A efetividade do controlo consiste na redução real dos referidos indicadores e permite progressivamente a eliminação até a erradicação da doença, seguindo as diretrizes da Organização Mundial da Saúde. Há mais de uma década, o Programa Nacional prioriza e implementa a estratégia de quimioterapia preventiva em crianças em idade escolar, nas escolas e nas comunidades. Vários estudos caracterizam epidemiologicamente a schistosomíase em Angola mas poucos são os que abordam a efetividade das ações desenvolvidas no âmbito do seu controlo.

Objetivos: O objetivo geral deste estudo foi avaliar a efetividade do controlo da schistosomíase, geohelmintíases e malária com o pacote de intervenção integrado constituído por praziquantel (PZQ), albendazol (ALB), coartem (*AL*, *Artemether Lumefantrine*) e rede mosquiteira impregnada com inseticida de longa duração, nas crianças da Província do Bengo. Especificamente investigou-se o impacto do pacote, um e seis meses após a sua implementação, assim como os eventos adversos da medicação, contribuindo para aumentar a cobertura terapêutica na área de estudo.

Métodos: Foi realizado um estudo prospetivo de intervenção na comunidade do Cabungo e na escola do Porto Quipiri, ambas situadas em zonas de alta prevalência de schistosomíase, no período de Dezembro de 2012 a Dezembro de 2013. As crianças participantes com idade de 2 a 15 anos, receberam uma rede mosquiteira, um esquema de AL 20/120 (sse tivesse teste rápido de malária positivo) e tomaram uma dose de PQZ e uma dose de ALB, em duas rondas ou seja no levantamento inicial e no sexto mês pós-intervenção. As crianças submeteram-se aos exames parasitológicos da urina e fezes, teste rápido para plasmódio e à medição da hemoglobina, tendo respondido a dois questionários estruturados: um das características sociodemográficas e epidemiológicas e outro dos eventos adversos nas 24 horas depois de cada ronda de medicação. Foram realizadas três avaliações: inicial, 1 mês e 6 meses pós-intervenção. Os dados

foram inseridos no programa Excel e posteriormente analisados no SPSS (versão 23.0) e no R (versão 3.0.1). Utilizou-se os testes estatísticos do qui-quadrado, McNemar, t Student e Wilcoxon para comparar taxas e valores médios e a regressão logística para identificar potenciais preditores de eventos adversos, usando o odds ratio como estimativa de risco, intervalos de confiança de 95% e nível de significância $\alpha = 0,05$.

Resultados: Na comunidade do Cabungo foram identificadas 209 crianças, das quais 67 (32%) completaram o protocolo. Entre as outras 142 crianças, umas perderam o seguimento, outras não foram incluídas na análise estatística devido a dados inválidos e outras declararam alguns motivos como: ida à Luanda para férias de natal (33,1%), pausa intertrimestral (21,8%), efeitos colaterais dos fármacos (16,2%) e indisponibilidade dos pais para levarem as crianças nos locais de concentração (4,2%). Todavia não houve diferença significativa de características entre os participantes e as perdas ($p>0,05$). Os 67 participantes (61% rapazes, idade mediana de 6 anos, 45% com idade pré-escolar) apresentaram, por espécie de parasita, uma variação (início→1º mês→6º mês) na prevalência (%) e na carga parasitária pesada (%) como se segue respectivamente: *Schistosoma haematobium* (70,1→53,7→76,1 e 62,7→34,3→64,2), *Ascaris lumbricoides* (6,0→3,0→4,5 e 0,0→0,0→0,0), *Trichuris trichiura* (9,0→6,0→3,0 e 0,0→0,0→0,0), *Ancylostoma duodenal* (3,0→1,5→0,03 e 0,0→0,0→0,0), *Himenolepsis nana* (13,0→1,5→11,9 e 0,0→0,0→0,0). Nos mesmos momentos, a variação da prevalência (%) do *Plasmodium falciparum* foi de 9,1→0,4→2,6. As reinfeções dos casos negativados ocorreram na schistosomíase (85,7%), ascaridíase (33,3%) e na malária (40,0%). Na escola do Porto Quipiri, incluindo crianças pré-escolares da localidade, foram convidadas, tratadas com PZQ+ALB (+AL,casos positivos de malária) e inquiridas sobre eventos adversos da medicação, 460 crianças (55% rapazes, idade média de 8,7 anos, 15,2% pré-escolares) na 1ª ronda, das quais 339 (73,7%) crianças voltaram na 2ª ronda. As crianças reportaram pelo menos um evento adverso passageiro na 1ª ronda (55,9%) e na 2ª ronda (54,3%), estando 62,3% e 49,5% infetadas respectivamente. A tríada mais referida de eventos adversos foi a dor abdominal (18,5% e 25,7%), cefaleias (20,9% e 23,0%) e tonturas (15,7% e 19,8%). Os eventos adversos em média predominaram nos escolares (56%) , sem diferença de género. O risco estimado de eventos foi significativamente menor nas crianças de 12-15 anos (ORaj=0,40; *p=0,04*) e naquelas que tinham infeção mista (ORaj=0,04; *p=0,011*) na 1ª ronda e maior nas crianças que tinham carga

parasitária pesada (ORaj=2,72; *p=0,018*) na 2ª ronda. Apenas 3,1% de crianças recorreram a uma unidade sanitária devido a eventos adversos intensos.

Conclusão: No contexto da população estudada, estudos longitudinais estão sujeitos a muitas perdas. A quimioterapia preventiva para o controlo da schistosomíase e comorbilidades apresentou baixa efetividade e as reinfeções ocorreram rapidamente. Apesar de ser segura com mínimos efeitos adversos, a terapia anti-helmíntica isolada não é uma escolha sustentável.

Palavras-chave: Schistosomíase, geohelmintíase, malária, quimioterapia, eventos adversos, controlo.

Abstract

Introduction: Prevalence and parasitic load are the most important indicators of the control of schistosomiasis and its co-morbidities - the geohelminthiasis and malaria - which affect communities in Angola. The main sustainable strategy for the control of schistosomiasis and geohelminthiasis is preventive chemotherapy combined with actions against snails, provision of drinking water, sanitation and hygiene (WASH), as well as knowledge, suitable attitudes and practices (KAP) in the population at risk. The control effectiveness consists of the real reduction of the referred indicators and progressively allows the elimination until the eradication of diseases, following WHO guidelines. For more than a decade, the National Program has prioritized and implemented the preventive chemotherapy strategy for school-aged children in schools and communities. Several studies describe the epidemiology of schistosomiasis in Angola, but few address the effectiveness of the actions carried out in the context of its control.

Objectives: The objective of this study was to evaluate the effectiveness of the control of schistosomiasis, geohelminthiasis and malaria with an integrated intervention kit consisting of Praziquantel (PZQ), Albendazole (ALB), Coartem (AL, Artemether Lumefantrina) and Long-Lasting Insecticide-treated Nets (LLINs) used for children in Bengo province. Specifically, the impact of the intervention kit was investigated one and six months after its implementation, as well as the adverse events of the medication, contributing to increase the therapeutic coverage in the study area.

Methods: A prospective intervention study was carried out in the Cabungo community and the Porto Quipiri School, both located in areas with a high prevalence of schistosomiasis, from December 2012 to December 2013. Participating children, aged 2 to 15 years, received a LLIN, an AL 20/120 regimen (if positive rapid malaria test) and took a single dose of PQZ and ALB, in two rounds, ie in the baseline survey and in the sixth month post-intervention. Children underwent parasitological examinations of urine and feces, rapid test for plasmodium and measurement of hemoglobin concentration, having answered two structured questionnaires - one of the sociodemographic and epidemiological characteristics and another of the adverse events in the 24 hours after each round of medication. Three evaluations were performed: baseline, 1 mo and 6 mo post-intervention. Data were entered in the Excel program and then analyzed in SPSS (version 23.0) and in

R (version 3.0.1). The chi-square, McNemar, Student t and Wilcoxon statistic tests were used to compare mean rates and values, and logistic regression was used to identify potential predictors of adverse events, using the odds ratio as a risk estimate, 95% confidence intervals and the threshold for significant level was 0.05.

Results: In the community of Cabungo, 209 children were enrolled, of which 67 (32%) completed the protocol. Among the other 142 children, some were lost to follow-up, others were not included in the statistical analysis due to invalid data and others declared some reasons such as: going to Luanda for Christmas holidays (33.1%), interquarter break (21.8%), side effects of drugs (16.2%) and unavailability of parents to take the children to meeting places (4.2%). However, there was no significant difference in characteristics between participants and losses (p> 0.05). The 67 participants (61% boys, median age 6 years, 45% preschool-aged) showed variation (baseline→1 mo→ 6 mo) in the prevalence (%) and heavy parasitic load (%), by parasite species as follows respectively: *Schistosoma haematobium* (70.1→53.7→76.1 and 62.7→34.3→64.2), *Ascaris lumbricoides* (6.0→3.0→4,5 and 0.0→0.0→0.0), *Trichuris trichiura* (9.0→6.0→3.0 and 0.0→0.0→0.0), *Ankylostoma duodenal* (3.0→1.5→0.0 and 0.0→0.0→0.0) *Himenolepsis nana* (13.0→1.5→11.9 and 0.0→0.0→0.0). At the same time, the variation in prevalence (%) of *Plasmodium falciparum* was 9.1→0.4→2.6. The reinfection of the negative cases occurred in schistosomiasis (85.7%), ascariasis (33.3%) and malaria (40.0%). At the Porto Quipiri School, students and preschool-aged children from the locality were invited, treated with PZQ + ALB, (+ AL, positive cases of malaria) and asked about adverse medication events. Overall 460 children (55% boys, average age 8.7 yrs, 15.2% preschool-aged) participated in the 1st round, of which 339 (73.7%) children returned in the 2nd round. Children reported at least one transient adverse event in the 1st round (55.9%) and in the 2nd round (54.3%), with 62.3% and 49.5% being infected respectively. The most reported triad of adverse events in two rounds was abdominal pain (18.5% and 25, 7%), headache (20.9% and 23.0%) and dizziness (15.7% and 19.8%). Adverse events, on average, predominated in school-age children (56%), with no difference between genders. The estimated risk of events was significantly lower in children aged 12-15 years (ORaj=0.40; *p*=0.04) and in those with mixed infection (ORaj=0.04; *p*=0.011) in the 1st round and higher in children who had a heavy parasite load (ORaj=2.72; *p*=0.018) in the 2nd round. Only 3.1% of children went to a health facility due to intense adverse events.

Conclusion: In the context of the studied population, longitudinal studies are subject to many losses, but we were able to show that preventive chemotherapy for the control of schistosomiasis and comorbidities has low effectiveness and re-infections occur quickly. Despite being safe with minimal adverse effects, stand alone anthelmintic therapy is not a sustainable choice.

Keywords: Schistosomiasis, geohelminthiasis, malaria, chemotherapy, adverse events, control.

Résumé

Introduction: La prévalence et la charge parasitaire sont les indicateurs les plus importants pour controller la schistosomiase et ses comorbidités coendémiques, la géohelminthiase et le paludisme, qui affectent les communautés en Angola. La principale stratégie pour controller ces maladies est la chimiothérapie préventive massive associée à des actions anti-molluscocide, l'approvisionnement en eau potable, l'assainissement et l'hygiène, ainsi que les connaissances et les bonnes attitudes et pratiques de la population à risque. L'efficacité du contrôle de la schistosomiase consiste en une réduction réelle des indicateurs référés et permet progressivement l'élimination jusqu'à l'éradication de la maladie, conformément aux directives de l'Organisation Mondiale de la Santé. Depuis plus d'une décennie, le Programme national a priorisé et mis en œuvre la chimiothérapie chez les enfants d'âge scolaire, dans les écoles et dans les communautés. Plusieurs études décrivent l´épidemiology de la schistosomiase en Angola, mais rares sont celles qui abordent l'efficacité des actions développées dans le cadre de son contrôle.

Objectifs: L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du contrôle de la schistosomiase, la géohelminthiase et le paludisme avec le Kit d'intervention intégré composé de praziquantel (PZQ), d'albendazole (ALB), de coartem (AL, Artéméther luméfantrine) et du moustiquaire imprégnée d´insecticide de longue durée pour les enfants de la province de Bengo. Plus précisément, l'impact du Kit a été évalué, un et six mois après sa mise en oeuvre, ainsi que les événements indésirables du médicament, contribuant à augmenter la couverture thérapeutique dans la zone d'étude.

Méthodes: Une étude d'intervention prospective a été menée dans la communauté de Cabungo et à l'École de Porto Quipiri, toutes deux situées dans une zone à forte prévalence de schistosomiase, entre Décembre 2012 et Décembre 2013. Les enfants participants, âgés de 2 à 15 ans, ont reçu une moustiquaire et pris une dose de PQZ, ALB et un régime AL (test rapide de paludisme positif). Ils ont subi des examens parasitologiques de l'urine et des selles, le test rapide de *plasmodium* et la mesure de concentration de l'hémoglobine, après avoir répondu à deux questionnaires structurés - l'un des caractéristiques sociodémographiques et épidémiologiques et l´ autre des événements indésirables dans les 24 heures suivant chaque tour de traitement. Trois évaluations ont été réalisées: initiale, 1 mois et 6 mois post-intervention. Les données ont été saisiesées dans le

programme Excel et analysées ultérieurement dans SPSS (version 23.0) et R (version 3.0.1). Les tests du chi carré, McNemar, t Student et Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les taux et les valeurs moyennes et la régression logistique pour identifier les prédicteurs potentiels d'événements indésirables, en utilisant le odds ratio comme estimation du risque, les intervalles de confiance à 95% et le niveau de signification α = 0,05.

Résultats: Dans la communauté de Cabungo, 209 enfants ont été identifiés, dont 67 (32%) ont terminé le protocole. Les 142 autres enfants, certains ont perdu le suivi et d'autres n'ont pas été inclus dans l'analyse statistique en raison de données invalides et d'autres raisons invoquées, principalement, se rendre à Luanda pour les vacances de Noël (33,1%), pause inter-trimestrielle (21,8%), effets secondaires des médicaments (16,2%) et indisponibilité des parents pour remmener les enfants aux locaux de concentration (4,2%). Cependant, il n'y avait pas de différence significative de caractéristiques entre les participants et les pertes (p <0,05). Les 67 participants (61% garçons, âge médian de 6 ans, 45% d'âge préscolaire) ont présenté, par espèce parasitaire, une variation: début→ 1er mois→ 6ème mois, en prévalence (%) et en charge parasitaire lourde (%) comme suit: *Schistosoma haematobium* (70,1→53,7→76,1 et 62,7→34,3→ 64,2), *Ascaris lumbricoides* (6,0→3,0→4,5 et 0,0→0,0→0,0), *Trichuris trichiura* (9,0→6,0→3,0 et 0,0→0,0→0,0) , *Ankylostome duodénal* (3,0→1,5→0,03 et 0,0→0,0→0,0), *Himenolepsis nana* (13,0→1,5→11,9 et 0,0→0,0→ 0,0). La variation de la prévalence (%) de *Plasmodium falciparum* était de 9,1→0,4→ 2,6. La réinfection des cas négatifs s'est produite dans la schistosomiase (85,7%), l'ascaridiose (33,3%) et le paludisme (40,0%). A l'école de Porto Quipiri, y compris les enfants d'âge préscolaire de la localité, 460 enfants (15,2% d'enfants d'âge préscolaire, 55% de garçons, 8,7 ans en moyenne) ont été invites, traités avec PZQ+ALB (AL, cas positifs de paludisme) au 1er tour, dont 339 (73,7%) enfants sont revenus au 2e tour. Les enfants ont signalé au moins un événement indésirable au 1er tour (55,9%) et au 2e tour (54,3%), 62,3% et 49,5% étant infectés respectivement. La triade d'événements indésirables la plus courante était les douleurs abdominales (18,5% et 25,7%), les céphalées (20,9% et 23,0%) et les étourdissements (15,7% et 19,8%). Les événements indésirables prédominaient chez les enfants d'âge préscolaire, sans différence entre les sexes. Le risque estimé d'événements était significativement plus reduit chez les enfants âgés de 12 à 15 ans (OR = 0,40; p=0,04), avec une infection mixte (OR = 0,04; p=0,011) et plus élévé chez ceux qui avaient une infection sévère (OR= 2,72; p=0,018). Seuls 2%

des enfants se sont rendus dans un établissement de santé en raison d'événements indésirables intenses.

Conclusion: Dans le contexte de la population étudiée, les études longitudinales sont sujettes à de nombreuses pertes. La chimiothérapie préventive pour le contrôle de la schistosomiase et ses comorbidités a une faible efficacité et des réinfections surviennent rapidement. En dépit d'être sûr avec des effets indésirables minimes, le traitement anthelminthique isolé n'est pas une choix durable.

Mots-clés: schistosomiase, géohelminthiase, paludisme, chimiothérapie, evénements indésirables, contrôle.

1. Introdução

A introdução desta tese assenta em cinco tópicos que passaremos a descrever.
O primeiro tópico é uma breve síntese histórica da descoberta da schistosomíase na humanidade e em Angola. Destacamos a existência e evolução da doença não só em Angola mas também nos países limítrofes da região da Comunidade para o desenvolvimento da África Austral (em inglês, *SADC=Southern Africa Development Community)*, onde Angola está inserida. Caracterizou-se o perfil geográfico e sociodemográfico do país e a área onde decorreu a investigação, bem como as suas implicações na morbilidade da schistosomíase.
No segundo tópico apresentamos a schistosomíase endémica, a doença alvo desta investigação. Realçamos o ciclo de vida do parasita *schistosoma* e seus hospedeiros, as manifestações clínicas humanas e as técnicas de diagnóstico e tratamento da doença.
As principais comorbilidades endémicas ou seja as geohelmintíases e a malária foram abordadas no terceiro tópico. Aqui também apresentamos a anemia e a malnutrição como síndromes comuns que cursam com estas endemias.
O quarto tópico foi reservado para a descrição das estratégias de controlo e eliminação da schistosomíase, seguindo as directivas da OMS e as ações do Programa Nacional de Doenças Tropicais Negligenciadas (PNDTN) em Angola.
Finalmente, o quinto tópico justifica a realização desta investigação.

1.1. Situação da Schistosomíase em Angola

1.1.1. Evolução epidemiológica

A schistosomíase, também conhecida por “bilharziose”, “febre do caracol” “esquistossomose” ou “schistosomose”, é uma doença aguda e crónica causada por parasitas do género *Schistosoma* que se alojam nos vasos sanguíneos do sistema reprodutor e urinário (schistosomíase urogenital) ou do sistema gastro-intestinal (schistosomíase instestinal) do homem.

Segundo a OMS(1), a schistosomíase é uma das 17 doenças tropicais negligenciadas do mundo que afetam a população de baixa renda que vive em países em desenvolvimento na África, Ásia e América latina. Estas doenças estão associadas à pobreza, deficientes condições de saneamento, falta de acesso a

água potável e exposição a vetores. Não despertavam o interesse das grandes empresas farmacêuticas multinacionais, que não viam nelas potenciais compradores de novos medicamentos e o seu estudo vinha sendo pouco financiado pelas agências de fomento.

O sinal clássico da schistosomíase urogenital é a hematúria ou seja sangue na urina. A fibrose ou cancro da bexiga, assim como os danos dos rins, às vezes são diagnosticados tardiamente. Por outro lado, a schistosomíase intestinal pode resultar dor abdominal, diarreia e sangue nas fezes, de modo que o aumento do fígado (hepatomegália) e a hipertensão dos vasos sanguíneos abdominais (hipertensão portal) são comuns em casos avançados (2). A existência da hematúria, levou os antigos médicos egípcios a caracterizarem a Schistosomíase urogenital e está mencionada no papiro de Ebers, escrito há 1500 anos antes de Cristo (A.C.). A hematúria era conhecida na Mesopotâmia, através de testemunhos escritos. A descoberta de ovos de *Schistosoma haemotobium* na bexiga de múmias embalsamadas até 1.200 anos A.C. é a maior prova de quantos anos tem essa patologia humana milenar. Da mesma forma, o resultado de escavações no deserto egípcio revelaram fósseis de conchas de caracóis que datam do Paleolítico (3).

A infecção da população pelos parasitas ocorria durante o trabalho de irrigação agrícola. As enchentes do rio Nilo sempre foram a fonte da prosperidade do Egito, mas também arrastavam os caracóis infectados pelo *schistosoma sp*. O hábito dos agricultores de plantar e irrigar com os pés descalços nas águas calmas do Nilo, favoreceu a disseminação da doença crónica causada por esses parasitas. Porém, somente em 1852 o médico anatomo-patologista alemão Theodor Maximilian Bilharz, quando trabalhava no Egito, durante a autópsia dum soldado, descobriu o verme trematódo causador da schistosomíase urinária e inicialmente o nomeou *Distomum haematobium*. Em 1856, Heinrich Meckel Von Hemsbach renomeou-o de *Bilharzia haematobium*, em homenagem ao seu descobridor. Em 1858, o zoólogo alemão David Friedrich Weinland propôs o nome genérico de *schistosoma* (do grego: “schisto = fenda + soma = corpo” ou “corpo dividido”). Depois de quase um século, a Comissão Internacional de Nomenclatura Zoológica, adoptou oficialmente o nome *Schistosoma haematobium*(4). Aquele cientista também deu a sua primeira contribuição às técnicas de diagnóstico da infecção e escreveu a base teórica para a descrição desta parasitose em outras partes do mundo (5).

Aires Kopke[1] e Bernardino Roque identificaram a schistosomíase em Angola pela primeira vez em 1896. O *S. haematobium* já era endémico em grande parte da metade ocidental de Angola e o *S. mansoni* era comum na metade oriental (6). No entanto, os dados epidemiológicos anteriores sobre esta patologia não refletem a realidade, pois foram agregados a nível nacional, desconsiderando a endemicidade focal e heterogénea nas comunidades, e o sistema de notificação da rede de saúde foi destruído pela guerra civil que somente terminou há cerca de duas décadas. Ainda assim, foram realizados alguns levantamentos epidemiológicos em Angola. Em 1982, Grácio obteve o quadro mais completo da distribuição da schistosomíase urinária na população angolana, utilizando dados do período de 1938 -1970 (7). Essa distribuição abrangiu todos os municípios. Durante cerca de oito décadas, a tendência da incidência anual foi sempre o de aumento do número de casos novos. Em 1979 registou-se um dos picos mais elevados (520 casos/1000000 hab.) seguido dum declínio até 1986 (87 casos/1000000 hab.) (Figura 1) , contudo não encontramos relatos que explicam estas variações notáveis(8).

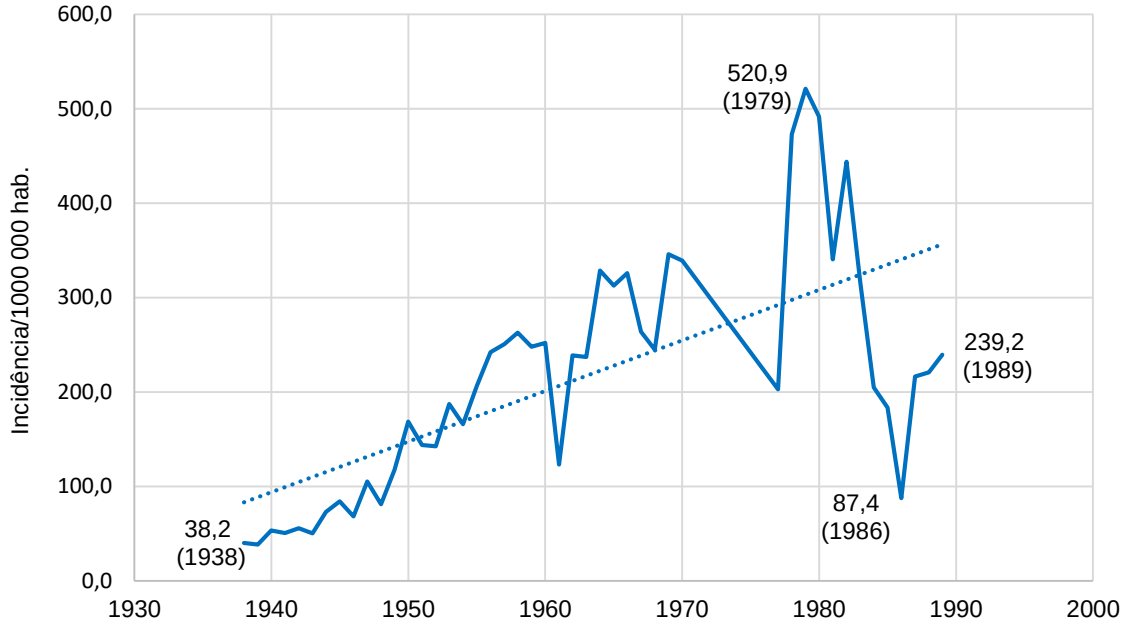


Figura 1. Evolução da incidência da schistosomíase hematóbica em Angola, 1938-1990.

(Fonte: Arquivo do SAM (1971) e da DNSP (1977-1989))

[1] Aires Kopke (Lisboa, 1866 - 1947) médico, militar, professor e investigador português.

Nessa época, a schistosomíase urinária já era uma doença importante no quadro da morbilidade em Angola. Na figura 2, vemos que ela ocupou a terceira posição entre as dez doenças mais notificadas em 1990, logo depois da malaria e das doenças diarreicas agudas, com a incidência de 143 casos novos /1000000 habitantes(9).

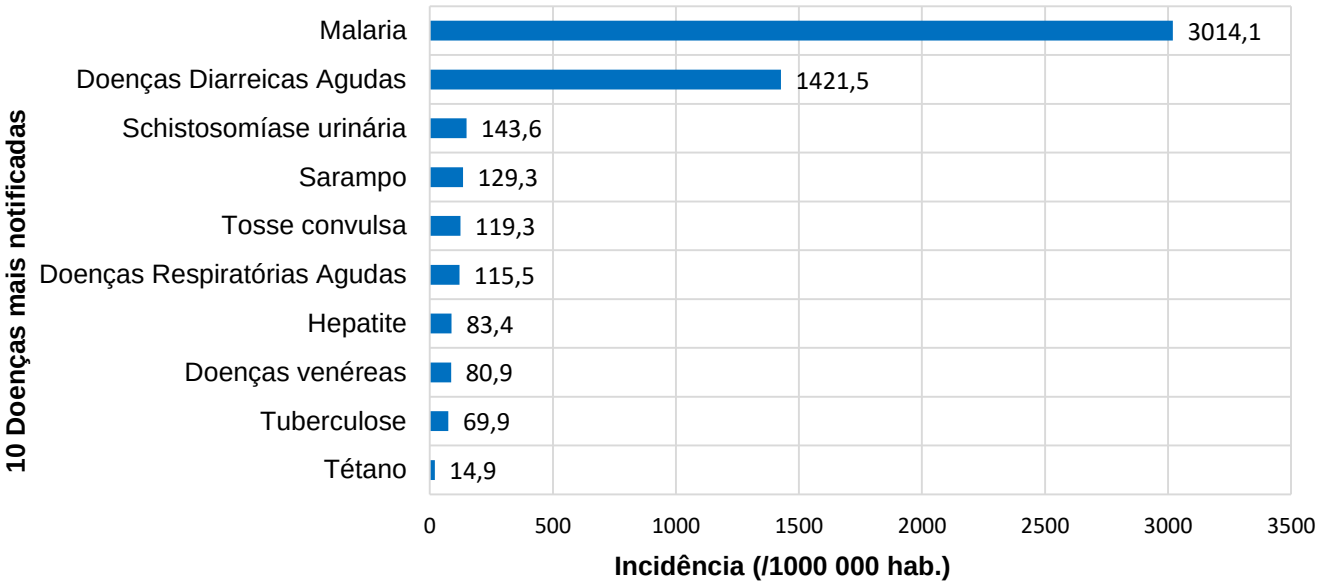


Figura 2. Incidência das dez doenças mais notificadas em 1990, Angola. (Fonte: Arquivo da DNSP, 1990)

Da década de 1990 em diante, outros levantamentos epidemiológicos foram realizados no país. Pinto de Sousa (1996), determinou no seu trabalho de doutoramento a prevalência de 45,3% de schitosomíase hematóbica na comuna de Cassoneca, província de Bengo(9) . Podemos também referir o relato de Piggy *et al*. (1997) sobre a incidência de schistosomíase urinária de 16% na comunidade de Calumbo (periferia de Luanda) e a prevalência de 33% de hematúria na mesma região. Colombo, Cappuccinelli & Pinto (1998) encontraram uma prevalência de 30% numa amostra de alunos e suas mães na comuna da Funda, Província do Bengo (10).

No entanto, devem ser considerados os esforços envidados pelo então Programa Nacional de Controlo da Schistosomíase, actualmente integrado no programa Nacional de Doenças Tropicais Negligenciadas (PNDTN), durante o período de conflito armado para esclarecer a situação e realizar iniciativas de controlo da doença. Os resultados de inquéritos realizados entre 2001 e 2005, revelaram um

nível de prevalência que variava entre 6% e 60% em diferentes localidades nas províncias de Luanda, Bengo, Kwanza Norte, Huíla e Benguela. Neste período foram realizadas irregularmente campanhas conjugadas de vacinação e administração de Albendazol contra as parasitoses intestinais nas escolas, mas não incluíam a administração de Praziquantel. Os surtos significativos de casos de hematúria que surgiram foram resolvidos com tratamento colectivo ou individual administrado por profissionais de Centros de Saúde ou Hospitais localizados nas zonas afetadas. Campanhas para o tratamento massivo de doenças tropicais negligenciadas, de acordo com as diretrizes da OMS, incluindo a schistosomíase, só começaram a ser implementadas em 2009. Neste ano o PNDTN do Ministério da Saúde (MINSA) definiu a meta nacional de 80% de cobertura massiva com medicamentos para a redução da prevalência média de 28% para menos de 10% em crianças em idade escolar até no final de 2015 (11).

Foi em 2007, em cooperação com a OMS, que a Merck iniciou o Programa de doação de Praziquantel. Desde 2008, Angola participa no Programa da Merck e já recebeu mais de doze milhões de comprimidos. Em 2014 a Merck fundou a "*Global Schistosomiasis Alliance"* em parceria com a Fundação Bill & Melinda Gates e a *World Vision International* e consolidou o Programa de doação em Angola (12).

Mapeamento

Como já referimos, o diagnóstico da schistosomíase em Angola data de 1896, porém o seu primeiro mapeamento foi apenas realizado em 2005 num projecto do MINSA em parceria com a UNICEF, OMS e PAM. Este mapeamento foi baseado na divisão do País em 6 zonas ecológicas homogéneas, conforme mostra a Figura 3.

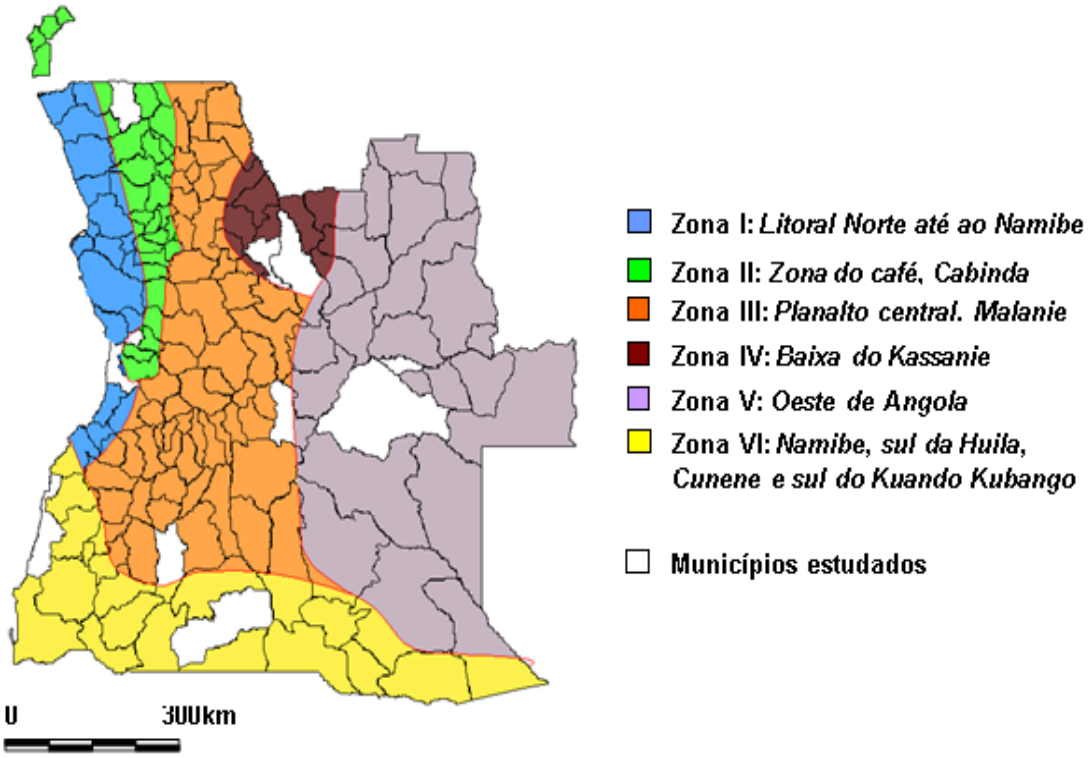


Figura 3. Mapa de zonas ecológicas homogéneas de Angola.
(Adaptado do MINSA, 2017(13)).

No mapeamento acima descrito foram identificadas as duas espécies de *schistosoma* (*Schistosoma haematobium* e *Schistosoma mansoni)* prevalentes em Angola e as geohelmintíases (parasitoses intestinais ou helmintíaes trasmitidas pelo solo) em 4 a 5 escolas por zona. O *Schistosoma haematobium* estava distribuído nas 18 províncias que compõem o país, com taxas de prevalência variando entre 11,8% e 40,6% (Figura 4), enquanto o *Schistosoma mansoni* foi encontrado apenas nas províncias de Cabinda e Malanje. A prevalência das geohelmintíases variou de 20% a 50% em diferentes comunidades. Consequentemente, de 2007 a 2012, foram realizadas irregularmente campanhas anuais de desparasitação com Albendazol ou Mebendazol em muitas escolas do País.

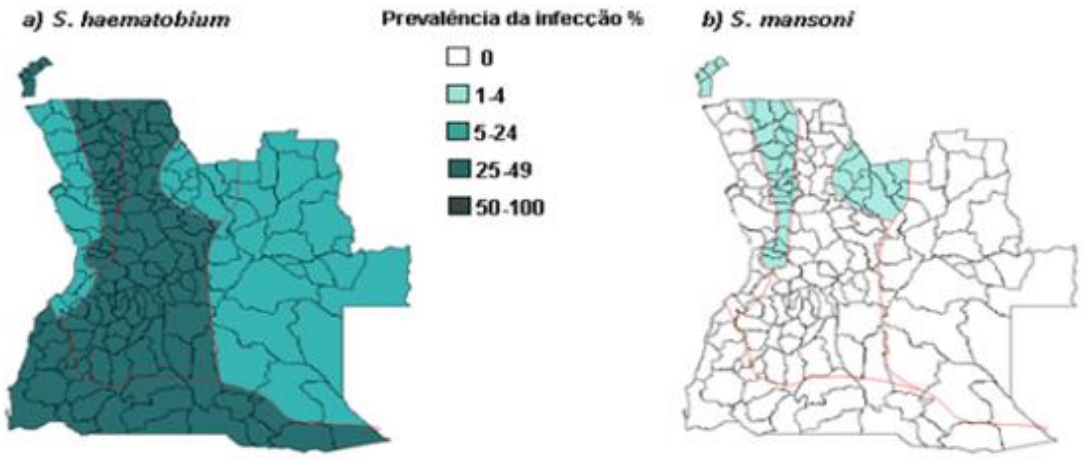


Figura 4. Prevalência do *Schistosoma haematobium e mansoni* por áreas ecológicas (Adaptado do Plano Nacional das DTN 2017-2012, (13)).

Em 2014, uma avaliação do mapeamento das zonas ecológicas homogéneas encontrou variações significativas nas prevalências e erros de extrapolação entre os municípios (unidades menores que agrupam-se em zonas), tendo sido recomendado um novo mapeamento baseado na divisão administrativa por municípios. Esse mapeamento atualizaria a situação epidemiológica e, consequentemente, redefiniria o pacote de implementação de intervenções mais efectivas para cada município com *kit* para distribuição massiva de medicamentos adequados ao contexto epidemiológico. Assim em 2015 as atividades de mapeamento para a schistosomíase e geohelmintíases foram retomadas com utilização do método GPS (em inglês *Global Positioning System*), dos testes rápidos e da microscopia. Este novo mapeamento abrangiu somente as províncias do Zaire, Uíge e Huambo, conforme descrito no relatório oficial da Iniciativa *Mentor* para o Ministério da Saúde de Angola em 2014 (14,15). Portanto, até a data presente, o referido mapeamento está incompleto.e aguarda a sua conclusão.

Situação malacológica

O controlo sustentável da schistosomíase inclui o seu hospedeiro intermediário - o caracol. Os principais caracóis de interesse médico e veterinário em Angola pertencem aos géneros aquáticos *Bulinus* e *Biomphalaria*. O relatório oficial de um estudo malacológico recente (2015) realizado nas províncias de Luanda, Bengo, Cuanza Norte e Malange (16), refere que os géneros *Bulinus sp*, hospedeiro do *S. haematobium* e *Biomphalaria sp,* hospedeiro do *S. mansoni*, continuam a predominar nas áreas com cercárias, semelhantes às que foram descritas por

Christopher A. Wright em 1957 (19). A figura 5 mostra espécimes dos dois géneros recentemente recolhidos na província do Bengo, onde decorreu a investigação desta tese.

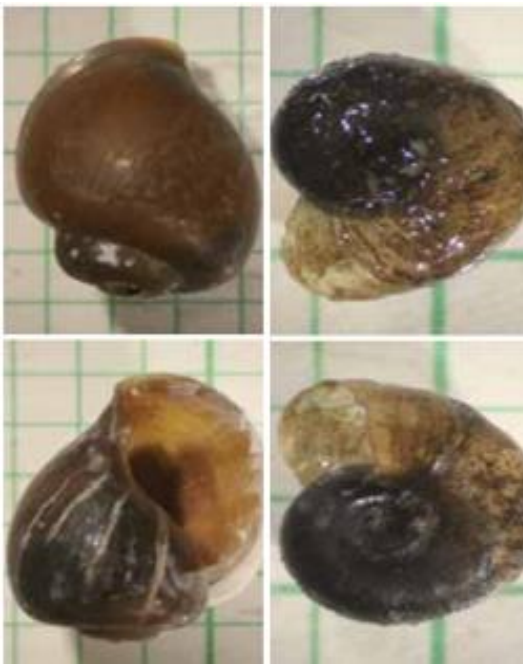


Figura 5. Duas incidências de *Bulinus globosus* (a esquerda) e *Biomphalaria salinarum* (a direita), espécimes recolhidos durante as amostragens no Bengo-Angola (Imagens dos cadernos do CISA, 2015 (18)).

O mesmo relatório afirma que houve um aumento da biodiversidade ao longo do tempo. Através da Biologia Molecular (genotipagem do genoma mitocondial) foram identificados nove novos géneros (mais 7), a saber, *Gyraulus, Lanistes, Lentorbis, Lymnaea, Melanoides, Physa e Succinea.* Também foram identificados pela primeira vez no século XIX, várias espécies como *Bulinus globosus* (105 espécimes), *Bulinus canescens* (3 espécimes), *Bulinus angolenses* (8 espécimes), *Bulinus crystallinus* (mais de 200 espécimes) e *Biomphalaria salinarum* (23 espécimes) em locais que se acredita serem as suas localizações-padrão. Contudo, das amostras recolhidas apenas 25 espécimes de *Bulinus globosus* libertaram cercárias ativas e viáveis de *S. haematobium* (18,19). Portanto, Angola tem boas referências para lançar um programa de controlo malacológico.

Uma metanálise de estudos africanos publicados, realizada por Tamirat Hailegebriel, Endalkachew Nibret & Abainech Munshea (2020) (20) encontrou as três mais altas prevalências combinadas da infeção dos caracóis *Bulinus* e *Biomphalaria* pelo *S. haematobium* e *S. mansoni* respectivamente, na Nigéria (19%), Etiopia (15,9%) e Angola (14,5%) como mostra o mapa da figura 6.

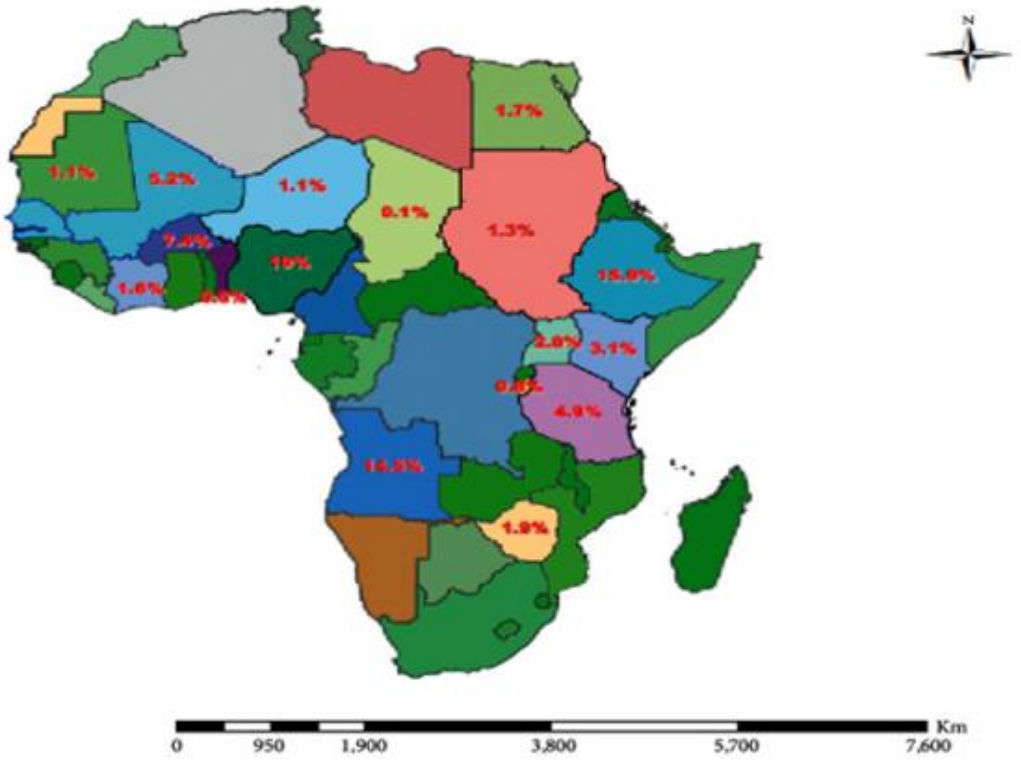


Figure 6 - Distribuição geográfica e prevalência combinada de infecção por *S. haematobium e S. mansoni* em caracóis *Bulinus sp* e *Biomphalaria sp* respectivamente, nos países africanos (Adpatado de Tamirat Hailegebriel, 2020 (20)).

1.1.2. Situação Regional

Não é menos importante destacar a situação epidemiológica dos países fronteiriços de Angola na região sul do continente africano. Os países limítrofes de Angola, nomeadamente a República do Congo e a República Democrática do Congo a norte, a República da Zâmbia a leste e a República da Namíbia a sul, são zonas onde a transmissão da schistosomíase foi confirmada com mapeamento completo desde 1987 (8).

No Congo-Brazzaville, de acordo com as informações disponíveis, ocorrem surtos de schistosomíase urogenital com alta prevalência, atingindo em algumas localidades taxas superiores a 80%, como por exemplo no Loudina-gare (86,5%), Nkali (88,9%) e Still (87%). Os hospedeiros intermediários identificados são o *Bulinus truncanus*, *Bulinus globosus* e *Bulinus forskali*. Também foi encontrada a *Biomphalaria* da espécie *B. camarunesis* (21).

Por outro lado, na República Democrática do Congo existem zonas de alta prevalência (> 50%) de *S. haemotobium* e focos de infecção por *S. mansoni e S.*

intercalatum. Os hospedeiros intermediários são a *Biomphalaria pfeifferi*, *Biomphalaria chononfala* e *Biomphalaria stanley*, assim como planorbídeos do género *Bulinus* das espécies *B. truncatus, B. africanus, B. globosus e B. forskali* (22,23).

A Zâmbia tem um foco de infecção por *S.mansoni* com alta prevalência na fronteira com o Malawi, atingindo taxas de 80,2%. Outros focos de infecção por *S. haemotobium* com prevalências que variam de 0,6% a 6% nas províncias do Norte e a 60% nas províncias do Sul. Os hospedeiros intermediários são planorbídeos do género *Biomphalaria*, espécie *Biomphalaria pfeifferii,* e do género *Bulinus*, espécies *B. truncanus, B. africanus, B. globosus e B. forskali* (24,25).

A Namíbia apresenta apenas focos de transmissão da doença por *S. haematobium* e *S. mansoni* nas localidades limítrofes com a província de Kuando-Kubango (Angola) e particularmente na região de Caprivi. A prevalência varia de 1% em Kalomo-Mulio a 94,9% em Singalamwe-Mwasi, na bacia do rio Kuando (26,27).

Podemos ver a seguir, na tabela 1, a distribuição geográfica das diferentes espécies de *schistosoma* na região sul de África, segundo informação do Banco Mundial (28,29). Nos 11 Países co-existiam o *S. haematobium* e o *S. mansoni* enquanto que o *S. intercalatum* só era encontrado no Congo-Brazaville e no Congo-Kinshasa.

País/Região	População (milhões)	População em risco (milhões)	Pop. infectada (milhões)	Espécie de schistosoma		
				S. haematobium	*S. mansoni*	*S. intercalatum*
Angola	10,8	10,8	4,8	+	+	-
Botswana	1,5	1,5	0,15	+	+	-
R. Congo	2,6	1,82	0,89	+	+	+
R.D.Congo	49,0	38,22	13,84	+	+	+
Malawi	9,8	9,8	4,2	+	+	-
Mozambique	16,2	16,2	11,3	+	+	-
Namibia	1,5	0,187	0,009	+	+	-
South Africa	41,5	25,73	4,5	+	+	-
Swazilândia	0,9	0,9	0,23	+	+	-
Zambia	9,0	9,0	2,39	+	+	-
Zimbabwe	11,0	11,0	4,4	+	+	-
Africa Austral	153,8	125,157	43,709	+	+	+

Tabela 1. Distribuição do *Schistosoma* por espécie na população da região sul da África. (Fonte: Banco Mundial, 2014 (29)).

1.1.3. Perfil Geográfico, Sociodemográfico e Implicações

Caracteríscticas geográficas

Angola é um país da África subsariana com 1.246.700 km² de superfície. Situa-se na região ocidental da África Austral, a sul do Equador. É limitado por uma costa marítima atlântica de 1.650 km e uma fronteira terrestre de 4.834 km com a República Democrática do Congo (2.395 km), a Namíbia (1.861 km), a Zâmbia (1.010 km) e a República do Congo (168 km). A sua divisão administrativa compreende 18 Províncias (Luanda é a capital), 164 municípios, 559 comunas, 27641 localidades, das quais 91, 5% são rurais. Cerca de 63% da população habita na área urbana e 37% na área rural. O êxodo rural durante o conflito armado contribuiu muito para esta distribuição (30).

Cerca de 60% do território é ocupado por uma grande rede hidrográfica que irradia a partir do planalto central (províncias do Huambo e Bié) para várias direcções e é constituída por cerca de 47 bacias hidrográficas, onde se destacam 6 grandes rios, nomedamente o rio Zaire (maior rio da Africa central, 4000 km), rio Zambeze (maior rio da África oriental, 2680 Km), rio Kuanza (maior rio nacional, 1000 km), rio Cubango/Okavango (975 km), rio Cunene (945 km), e rio Cuando (735 km), como mostra o mapa da figura 7.



Figura 7. Mapa de Angola com as 18 províncias/sedes, 6 principais bacias hidrográficas e 4 países limítrofes (CCIPA. cciportugal-angola.pt, (31)).

A existência desta extensa rede hidrográfica associada às características geomorfológicas e socioeconómicas favorece a disseminação do *Schistosoma spp*. A agricultura de subsistência, criação de gado, pesca artesanal e caça furtiva são as principais actividades da população das zonas rurais que se assenta na proximidade dos cursos ou colecções naturais de água.

Angola encontra-se na zona inter-tropical sul, entre o Equador e o Trópico de Capricórnio. O país tem duas regiões climáticas e duas estações de tempo distintas por ano. As regiões climáticas são de clima litoral (seco a norte e desértico a sul, influencido pela corrente fria de Benguela) e de clima interior (tropical húmido no norte e nordeste, tropical modificado pela altitude no planalto central e semiárido no sul e sudeste). As estações anuais são a estação do cacimbo, caracterizado por um tempo frio e seco (Maio a Agosto) e a estação das chuvas, quente e húmida (Setembro a Abril) (31).

Características socio-demográficas

Habitam em Angola 30,1 milhões de habitantes (dados de 2018), 52% do género feminino, com uma taxa de fecundidade de 5,2 filhos/mulher nas zonas urbanas e 6,52 filhos/mulher nas zonas rurais e uma taxa de crescimento anual de 2,7% (30). Cerca de 95% dos angolanos são africanos “Bantús” e 5% têm outras origens, como por exemplo os “Khoisans” e os “Bosquímanos”. Os bantús são uma diversidade de grupos etnolinguísticos, dentre os quais os Ovimbundus (33% da população), Kimbundos (25%), Bakongos (10%), Lunda - Chôkwes, Ovambos, Nyaneka-Nkhumbis, Ganguelas e os Xindongas(32).

Cerca de 34,4% da população jovem e adulta não sabe ler nem escrever e vive em condições socioeconómicas precárias. O acesso a serviços públicos básicos, nomeadamente água, energia, saúde, educação, saneamento e habitação, apesar de estar a melhorar, ainda continua limitado. Estima-se que apenas 57% da população nas áreas urbanas e 22,4% nas áreas rurais tem acesso a água potável. Devido à ausência de rede de canalização, grande parte da população tem contato com os rios e lagoas, desenvolvendo assim as suas atividades domésticas e profissionais como a pesca e agricultura e até mesmo a recreação por parte das crianças. Na tentativa de minimizar o problema, as autoridades locais têm vindo a implementar, embora em número insuficiente, a construção de fontenários ou chafarizes. Contudo, a população continua a recorrer a cursos e coleções de água doce, dificultando as medidas preventivas de exposição às fontes de infeção. Este

aspeto reforça a necessidade de outras abordagens de intervenção, nomeadamente, o conhecimento de fatores sociais e culturais na aceitação e adoção de comportamentos (33,34).

Área de estudo

A comunidade do Cabungo e as escolas do Cabungo e do Porto Quipiri, onde decorreu esta investigação, situam-se no Dande-Caxito, Província do Bengo (mapa da figura 9), numa área rural atravessada por um longo canal de irrigação, o grande rio Bengo (vertente atlântica) e várias lagoas que favorecem o ciclo de vida do schistosoma. Estas localidades integram a grande área de actuação do CISA (Centro de Investigação em Saúde de Angola) numa parceria com o MINSA e a Fundação Calouste Gulbenkian de Portugal. O CISA opera com um Sistema de Vigilância Demográfica (SVD) que monitoriza mais de 60.000 pessoas distribuídas em 69 aldeias. O SVD do CISA coleta dados longitudinais sobre o estado e a dinâmica da população local; fornece informações confiáveis para o cálculo de indicadores demográficos e facilita a implementação de estudos epidemiológicos.

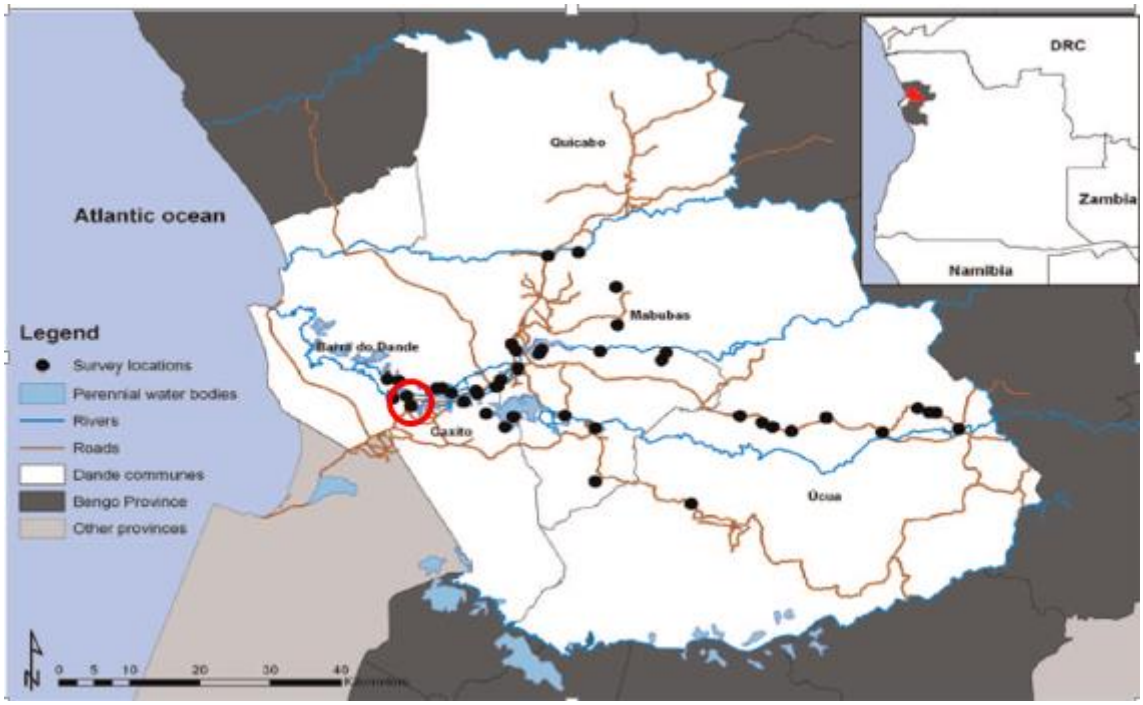


Figura 8. Mapa da localização dos Bairros (círculo vermelho) selecionados para investigação, sob Sistema de Vigilância Demográfica do CISA. A inserção mostra a localização da Província do Bengo (cinza e vermelho) e as comunas de Caxito, Úcua e Mabubas (vermelho). Adaptado de Sousa Figueiredo *et al* 2012(35).

O censo inicial desta área foi publicado em Abril de 2010 e dava conta que a maioria das pessoas recorriam à água do rio (48%), não tinham uma cozinha coberta para preparar os alimentos (70%), não tinha latrinas (45%) e viviam em casas pobres e vulneráveis com paredes de argila (67%) e telhados de zinco (80%) (36). Um estudo piloto realizado nessa região pelo projeto CISA, entre Maio e Agosto de 2010 envolvendo 2.379 crianças revelou que a distribuição da schistosomíase urinária era bastante heterogénea e a microhematúria foi encontrada em 16,6% dessas crianças. A taxa de infecção por geohelmintíases foi de 22,3% em crianças em idade pré-escolar e 31,6% em crianças em idade escolar. Houve também uma incidência de 19,8% de malária (37). A schistosomíase urinária é antiga nestas localidades, conhecida e ligada a tradições locais com a denominação de "Samba"(38).

1.2. Morbilidade da Schistosomíase

A schistosomíase e suas comorbilidades - geohelmintíases e malária - são doenças parasitárias que podem ser agudas ou crónicas e são devidas à infecção pelo *Schistosoma sp*, helmintas transmitidos pelo solo e o *plasmodiium sp*, respectivamente. No contexto de Angola, e de outros países em desenvolvimento, principalmente em África, estas três patologias coexistem como endemias que se distribuem geograficamente de forma semelhante (39). Embora existam várias espécies destes parasitas, apenas algumas dentre elas são capazes de causar doenças em humanos.

1.2.1. Ciclo de Vida do Parasita e Manifestações Clínicas no Homem

A schistosomíase é uma infecção de veiculação hídrica causada por seis espécies principais de platelmintas (vermes achatados), nomeadamente o *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. guineensis* e *S. intercalatum*. As duas primeiras espécies predominam em África e no Médio Oriente, sendo o *S. mansoni* a única que ocorre nas Américas. O *S. japonicum* está distribuído na Ásia, o *S. mekongi* na bacia do rio Mekongi e o *S. guineensis* e *S. intercalatum* na África Ocidental e Central (28).

Os nomes taxonómicos dos parasitas são:

Reino: Animalia

Filo: Platyhelminthes

Superclasse: Euplathyhelmintthes

Classe: Trematoda

Subclasse: Digenea

Ordem: Strygeiformes

Família: *Schistosomatidae*

Subfamília: *Schistosomatinae*

Género: *Schistosoma*

Espécies:

Schistosoma Haematobium (Bilharz, 1851)

Schistosoma Mansoni (Manson, 1902)

Schistosoma Japonicum (Katsurada, 1904)

Schistosoma Intercalatum (Fisher, 1934)

Schistosoma Mekongi (Voge et al., 1978)

Cada uma dessas espécies se desenvolve assexuadamente no caracol, seu hospedeiro intermediário, antes de afetar um mamífero, incluindo o homem, o hospedeiro definitivo. Existem cerca de 350 espécies de caracóis de importância médica e veterinária. No entanto, os três gêneros de caracóis mais conhecidos são *Bulinus, Biompharia* e *Oncomelia* e pertencem ao Filo *Mollusca*, classe *Gastropoda*, e família *Planorbidae*. Os dois primeiros são caracóis aquáticos que hospedam o *S. haematobium* e *S. mansoni*, respectivamente. O terceiro é o género *Oncomelia*, que é um caracol anfíbio de água doce e hospeda o *S*. *japoninum* (16).

Ciclo de vida do *schistosoma spp*

O ciclo de vida do *schistosoma* passa por dois hospedeiros – caracóis e mamíferos - no interior dos quais reproduz-se assexuada e sexuadamente, produzindo formas larvais (miracídios, esporocistos e cercárias) e ovos, respectivamente. A figura 9 mostra que o ciclo de vida do *schistosoma spp* compreende três estágios: na água ambiental (1 a 3), dentro do hospedeiro caracol aquático ou anfíbio (4 e 5) e dentro do hospedeiro mamífero (6 a 10).

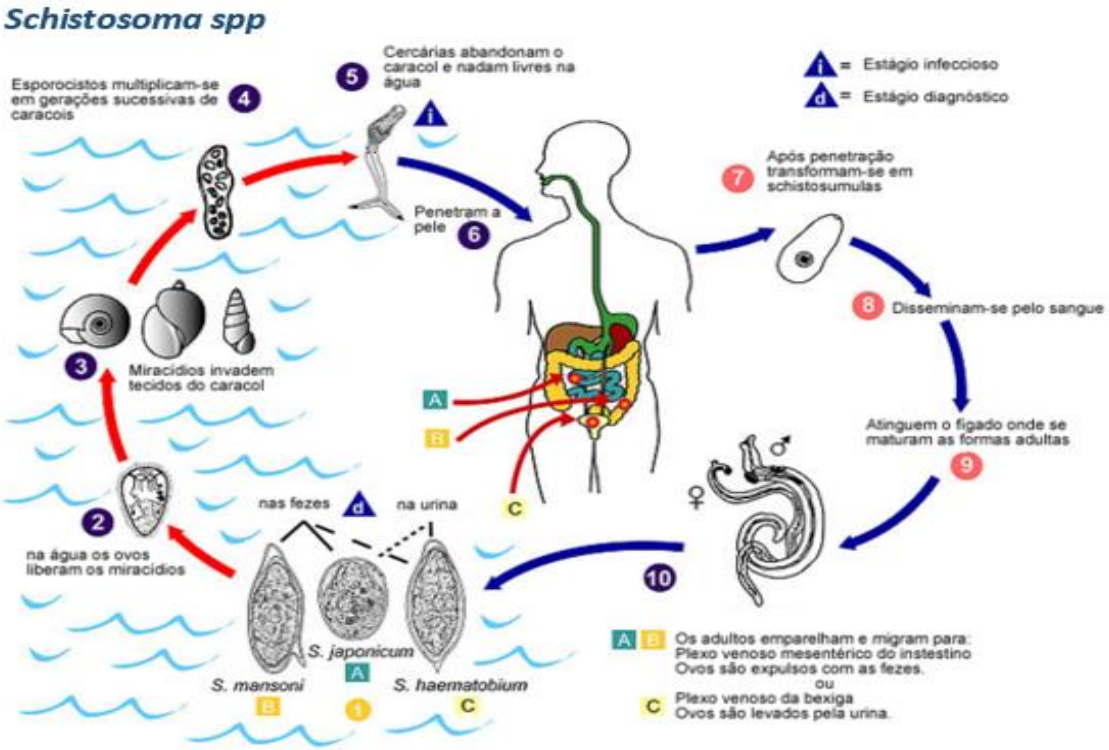


Figura 9. Ciclo de vida do Schistosoma haematobium, mansoni e japonicum.
(Adaptado da fonte:https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html)

Nas coleções de água, o parasita interage com os dois hospedeiros. A água de rios, lagoas e drenagens é o habitat de formas larvais e ovos de parasitas libertados com a urina e fezes de mamíferos infectados (1).

Na água doce, os ovos eclodem e libertam miracídios (2) viáveis por 48 horas. A seguir, estes penetram e infectam os caracóis (3). O *S. haematobium* infecta caracóis *Bulinus*, o *S. japonicum* infecta caracóis do género *Oncomelania*,o *S. mekongi* infecta caracóis do género *Neutricula* e o *S. mansoni* infecta caracóis do género *Biomphalaria*. No interior dos caracóis, os miracídios reproduzem esporocistos assexuadamente (4). Os esporocistos se multiplicam (cerca de 300.000 novas larvas) e se tornam cercárias, formas infecciosas para mamíferos (humanos, camundongos e cães). Os caracóis, na presença de luz, podem liberar centenas de cercárias diariamente; cerca de 200 para *S. haematobium*, 15 a 160 para *S. japonicum* e 250 a 600 para *S. mansoni* (5). A replicação assexuada para produzir cercárias infecciosas requer cerca de 4 a 6 semanas. As cercárias podem permanecer infecciosas em água doce por 1 a 3 dias, mas esgotam as suas reservas de energia em poucas horas. As cercárias viáveis penetram (6) na pele humana em contato com a água e perdem a cauda bifurcada, formando schistosómulos (7) que migram pelos tecidos do corpo através da circulação

sanguínea, (8) necessitando de cerca de 5-7 semanas antes de se tornarem adultos e produzirem ovos (9). Cada um desses vermes adultos tem um par diferente de cromossomos ZZ nos homens e um par de cromossomos ZW nas mulheres. Os vermes adultos em humanos localizam-se em diferentes órgãos para cada espécie: o *S. haematobium* localiza-se na bexiga e nos ureteres C mas também pode estar nas vênulas retais, o *S. japonicum* é mais frequente no intestino delgado A e existem vermes de *S. mansoni* no intestino delgado ou grosso B. Os schistosomas vivem em média de 3 a 10 anos, mas em alguns casos chegam a 40 anos, no interior dos seus hospedeiros humanos. Os vermes machos e fêmeas adultos vivem grande parte dessa época em cópula, a fêmea esbelta encaixada no canal ginecofórico do macho, onde ela produz ovos e ele os fertiliza.

A reprodução sexual começa com a aproximação de dois indivíduos que justapõem os poros genitais; cada acoplador insere seu pénis no poro genital do parceiro e transfere um pacote de esperma para o outro. Após a separação, os óvulos migram através do ducto hermafrodita para a câmara de fertilização, onde após a fertilização eles se transformam em ovos que são eliminados pelo poro genital. Os ovos excretados ou retidos no corpo, morrem em 1 a 2 semanas após serem libertados pelo verme fémea. O homem infectado lança os ovos do verme com a urina e as fezes. Em contato com a água, os ovos eclodem e libertam os miracídios ciliados que nadam ativamente e penetram nas partes moles dos caracóis, iniciando um novo ciclo (24) .

Manifestações clínicas da schistosomíase

Todas as evidências demonstram que são os ovos do *schistosoma*, e não os vermes, que induzem a fase crónica da doença causada pela infeção. Muitas infecções são assintomáticas. Muitos ovos não são excretados e ficam permanentemente alojados no intestino ou no fígado (para *S mansoni*, *S japonicum* e *S mekongi*) ou na bexiga e no sistema urogenital (para *S haematobium*). Nestes órgãos, os ovos induzem uma resposta imune granulomatosa do hospedeiro amplamente caracterizado por linfócitos (que produzem principalmente citocinas *T-helper-2*; por exemplo, interleucinas 4, 5 e 13), eosinófilos e, alternativamente, macrófagos ativados. Esses granulomas contêm enzimas proteolíticas do ovo para prevenir a necrose do tecido, mas o processo de formação do granuloma induz inflamação crónica que leva às manifestações da doença. As manifestações clínicas da schistosomíase podem ser sintomas agudos (síndrome de Katayama)

ou crónicos. O período de incubação da síndrome de Katayama é de cerca de 14 a 84 dias, após a penetração do parasita na pele, onde aparece uma lesão maculopapular com coceira. Os sintomas desta síndrome podem incluir febre, dor de cabeça, mialgia, erupção cutânea e sintomas respiratórios. Para o *S. haematobium*, as manifestações clínicas da doença aguda podem ser a disúria, a hematúria e levar a lesões do trato genital, com suscetibilidade a outras infecções. As infecções crónicas podem causar cancro da bexiga. Para o *S. japonicum* e *S. mansoni*, as manifestações clínicas da doença crónica incluem sangue nas fezes, prisão de ventre e diarréia. Podem evoluir para ulceração da parede intestinal, fibrose, hiperplasia, polipose e hipertensão portal. Ocasionalmente, as infecções por schistosoma podem causar lesões no sistema nervoso central (neuroschistosomíase). A doença granulomatosa cerebral pode ser causada por ovos ectópicos no cérebro, e lesões granulomatosas ao redor dos ovos ectópicos na medula espinhal.

Todas as espécies de *Schistosoma* causam morbilidades sistémicas inespecíficas, mas incapacitantes, incluindo anemia, desnutrição e comprometimento do desenvolvimento infantil (28,40).

1.2.2. Magnitude da Schistosomíase

A schistosomíase continua sendo um problema de saúde pública com distribuição mundial, principalmente em África, onde vivem 92% de todas as pessoas que necessitam de quimioterapia preventiva. É a segunda parasitose mais frequente no mundo, ficando apenas atrás da malária e afecta mais de 200 milhões de pessoas no mundo. Em 2018, dos 78 países considerados endémicos apenas 52 países tinham populações que requeriam quimioterapia preventiva, sendo 229,2 milhões de pessoas, das quais 124,4 milhões eram crianças em idade escolar. Estimava-se uma cobertura terapêutica de 61% em crianças e 18% em adultos (37).

A schistosomíase é prevalente em áreas tropicais e subtropicais, especialmente em comunidades pobres sem acesso a água potável e saneamento adequado e em comunidades rurais agrícolas e pesqueiras. A migração para áreas urbanas e os movimentos populacionais estão a introduzir a doença em novas áreas. O aumento do tamanho da população e as necessidades correspondentes de energia e água frequentemente resultam modificações ambientais que facilitam a transmissão.

Com o aumento do ecoturismo, um número cada vez maior de turistas está a contrair schistosomíase. Às vezes, os turistas apresentam infecções agudas graves e problemas incomuns, incluindo paralisia.
A schistosomose representa uma carga anual de 70 milhões de anos de vida perdidos por incapacidade ou seja *DALYs* (do inglês, *DALYs= Desability-adjusted life years;*) só no continente africano (33).

1.2.3. Abordagem Diagnóstica

Em caso de qualquer suspeita de infeção por schistosoma, o diagnóstico padrão da schistosomíase activa é a detecção, identificação e quantificação de ovos na urina (*S. haematobium*), fezes (*S. mansoni, S. japonicum)* e na biópsia de tecido dos órgãos afectados (36). Também é muito comum pesquisar sangue (hematúria) na urina por observação a olho nú (macrohematúria) ou através do microscópio óptico (microhematúria). O sangue nas fezes é observado macroscopicamente e juntamente com a consistência e o odor das fezes. Para o diagnóstico, existem métodos parasitológicos, imunológicos e moleculares.

Métodos parasitológicos

Os métodos parasitológicos dão-nos resultados qualitativos (deteção da presença do parasita) e quantitativos (quantificação dos ovos e identificação do parasita). São métodos rápidos, específicos e operacionalmente baratos mas de baixa sensibilidade diagnóstica para indivíduos que vivem em áreas de prevalência e carga parasitária baixas, dependendo da quantidade de urina ou fezes examinadas, do número de ovos excretados e de fatores inerentes à perda intrínseca durante a realização do procedimento (42).
Em estudos epidemiológicos populacionais são utilizadas as fitas reagentes para deteção da presença do *S. haematobium* (diagnostico *proxi*) e a filtração ou a técnica de concentração de formol-éter da urina para identificação do tipo de ovo e quantificação da carga parasitária (nº ovos/ 10ml de urina) no microscópio. Para as espécies da schistosomíase intestinal, utiliza-se a técnica Kato-Katz (nº ovos/gramas de fezes). Estas técnicas estão recomendads pela OMS (43), pois exitem outros testes e técnicas com designação diversa e comercial.

Métodos imunológicos

Os métodos imunológicos, também designados serológicos, detectam antigénios parasitários ou anticorpos produzidos durante a infeção. Têm melhores resultados na testagem de indivíduos com baixa intensidade de infecção. Também são métodos rápidos mas menos laboriosos e mais promissores que os métodos parasitológicos (40). Dentre os testes imunológicos comercialmente disponíveis, podemos encontrar o teste rápido POCT (do inglês, *point-of-care test)* e a técnica ELISA (do inglês, *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*).

O POCT detecta antigénios circulantes anódicos (CAA) e catódicos (CCA) provenientes do epitélio intestinal do parasita que são capturados por anticorpos monoclonais. O POC-CCA é um teste imunocromatográfico disponível (*Rapid Medical Diagnostics, Pretória,* África do Sul) que detecta o antígeno circulante CCA em urina para o diagnóstico de *S. haematobium, S. mansoni* e *S.japonicum* e apresenta grandes vantagens: menos contrangedor que a coproscopia; fácil execução, economia de custos e tempo (resultados em 20 minutos); captura satisfatória de antigénio em pacientes com infecções alta e moderada. Este teste de fluxo lateral funciona na urina e parece ser mais sensível do que o ensaio Kato-Katz (45) para mapeamento de regiões endémicas de *S mansoni*, sem recolha de amostras de fezes.

A técnica de ELISA detecta antigénios produzidos a partir dos diferentes estágios evolutivos do parasita. É a mais aplicável no diagnóstico massivo por ser barato, reprodutível e de fácil execução, contudo superestima a prevalência do *S. mansoni* pois não discrimina infeções ativas de antigas e apresenta reação cruzada com outros helmintos (42).

Métodos moleculares

Estes métodos ampliam selectivamente uma ou mais cópias dum segmento de ADN do *schistosoma* por métodos convencionais ou técnicas mais avançadas de PCR (do inglês *Polymerase Chain Reaction*, Reação em Cadeia da Polimerase) em milhares ou milhões de cópias de uma sequência de ADN. Assim os resultados da PCR alcançam elevadas sensibilidade e especificidade na deteção de amostras de DNA do parasita (47).

Para níveis de baixa intensidade ou carga parasitária, a PCR é vantajosa porquanto tem sensibilidade e especificidade suficientes para a detecção de ovos de

schistosoma em mamíferos. A PCR é promissora para o diagnóstico da schistosomíse no futuro (48).

As principais técnicas diagnósticas utilizadas no mundo são: técnica Kato Katz, teste de incubação de miracídeos (MHT), análise directa de montagem líquida (Wet-mount) técnica de concentração de formol-éter (FECT), antígeno catódico circulante (CCA), *Point-of-care testing* (POCT) e técnica baseada em reação em cadeia da polimerase (PCR), conforme descrito no Quadro 1. Com excepção da MHT, POCT e SjTPx, as técnicas são universalmente utilizadas (40).

Schistosoma	***Habitat***	**Técnicas de diagnóstico**
S. haematobium	África, Médio Oriente	Kato-Katz, Wet-Mount, FECT, POCT, PCR
S. mansoni	África, América do Sul, Ilhas do Caribe	Kato-Katz, Wet-Mount, FECT, POCT/CCA PCR
S. japonicum	Leste Asiático, Sudeste Asiático	Kato-Katz, MHT,Wet-Mount, FECT, SjTPx, PCR
S. mekongi	Ásia, Sudeste Asiático	Kato-Katz, MHT Wet-Mount FECT, SjTPx, PCR
S. margrebowiei	África, Oriente Médio	Kato-Katz, MHT,Wet-Mount, FECT, POCT, PCR

Quadro 1. Técnicas de diagnóstico da schistosomíase (Adaptado de M.L.Nelwan/Current Therapeutic research 91, 2019. 5-9) (40). **Legenda**: FECT= *Formol-ether concentration techinique,* MHT= *Miriacidium hatching test*, POCT= *Point-of-care test*, SjTPx= *schistosoma japonicum thioredoxin peroxidase.*

1.2.4. Tratamento da Schistosomíase

A Organização Mundial da Saúde recomenda o tratamento dos doentes de schistosomíase com uma dose única de 40 mg / kg de Praziquantel para todas as espécies e idades (49). Visa-se com este tratamento farmacológico não só tratar os doentes mas também controlar e erradicar a doença com quimioterapia preventiva em massa, principalmente nas localidades endémicas. Ora o Praziquantel é eficaz, barato e tem efeitos adversos mínimos. No entanto, essa recomendação tem limitações: o praziquantel não mata os vermes imaturos presentes no organismo no momento do tratamento; não impede a reinfecção; o tratamento precisa ser repetido após 2 a 4 semanas para aumentar a eficácia; estuda-se a hipótese de resistência natural ou induzida pelo fármaco de algumas espécies de *schistosoma* (50,51).

Há ensaios de outras moléculas para desenvolvimento de novos medicamentos mais eficazes. Jatsa *et al* (2018) demostraram que o extrato aquoso de Sidapilosa Retz (SpAE, *Sidapilosa Retz aqueous extract*) pode tratar a schistosomíase intestinal. O SpAE reduziu o número de granulomas no fígado em 52%, no intestino delgado em 52,79% e reduziu a espessura da camada muscular do intestino delgado em 10,52% numa experiência realizada por estes autores (52). Por outro lado, Sundaraneedi *et al* demonstraram que compostos de rutênio (complexos de polipiridilrutênio II) foram capazes de reduzir os ovos do parasita e matar vermes adultos e juvenis refratários ao praziquantel, *in vitro*. Esses complexos foram experimentalmente eficazes contra os estágios de *schistomoma* adulto, larvas e ovos (53).

1.3. Principais comorbilidades endémicas: Geohelmintíases e Malaria.

Registam-se altas taxas de co-infecções e co-endemicidade do *Schistosoma sp* com os parasitas intestinais (geohelmintíases ou HTS) e o plasmódio devido à ampla distribuição geográfica sobreposta dos mesmos (54). Estas patologiais parasitárias cursam quase sempre com anemia e malnutrição.

1.3.1. Helmintáses Transmitidas pelo Solo

Geohelmintíases ou helmintíases transmitidas pelo solo (HTS) são doenças parasitárias causadas por uma série de nemátodos ou nematelmintos intestinais e transmitadas aos humanos através de ovos ou larvas presentes no solo contaminados por fezes humanas (transmissão fecal-oral) (55).

As geohelmintíases mais comuns são a:

1) Ascaridíase (*Ascaris lumbricoides*)
2) Ancilostomíase (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*)
3) Oxiuríase (*Enterobius vermicularis*)
4) Tricuríase (*Trichuris trichiura*)
5) Estrongiloidíase (*Strongyloides stercoralis*)

A himenolepíase (*Hymenolepsis nana, Hymenolepsis diminuta*) é integrada no conjunto das helmintíases transmitidas pelo solo. Contudo tem a particularidade do seu agente ser um céstodo (não nématodo) parecido com pequenas ténias que pode completer o seu ciclo de vida no homem (sem participação dum hospedeiro

intermediário) e é tratado com praziquantel a semelhança da schistosomíase, em vez dos benzimidazóis usados no tratamento das geohelmnitíases comuns(56).

A nomenclatura sistemática dos geohelmintas, também denominados asquelmintos, vermes arredondados ou cilíndricos, é a seguinte:

Reino: *Animalia*

Filo: *Nematoda* (antigo Aschelminthes)

Classe: *Secernentea* (antigo, Nematoda)

Ordens:

Ordem-Família-Género:*Ascaridida - Ascarididae – Ascaris*

Ordem-Família-Género:*Strongylida-Ancylostomatidae-Ancylostoma*

Ordem-Família-Género:*Trichineliida – Trichuridae - Trichuris*

Ordem-Família-Género:*Ascaridida - Oxyruridae – Enterobius*

Ordem-Família-Género:*Rhabditida-Strongyloididade-Strongyloides*

Espécies: *Ascaris lumbricoides*

Ancylostoma duodenal / Necator americanus

Trichuris trichiura

Enterobius vermicularis

Strongyloides stercoralis

Estima-se que a morbilidade por essas infecções é responsável por 5,19 milhões de *DALYs*. Estima-se também que 1,4 bilhão, 1,3 bilhão, 1,0 bilhão de indivíduos estão infectados com *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenal* e *Trichuris trichiura* respectivamente em quase 166 países globalmente (57). As principais características dos geo-helmintos ou parasitas intestinais se resumem no Quadro 2.

Espécies	Distribuição	Transmissão	Infeção através de	Migração pulmonar	Habitat final	Características patológicas
Ascaris lumbricoides	Mundial	Directa	Ovos c/larvas maduras	Sim	Intestino delgado	Malabsorção Obstrução intestinal.
Ancylostoma duodenal	Não mundial, depende do agente	Penetração cutânea	Larvas	Sim	Intestino delgado	Anemia. Dermatite. Pneumonite alérgica.
Trichuris trichiura	Mundial	Directa	Ovos embrionados	Não	Intestino grosso	Diarreia. Prolapso rectal. Anemia.
Enterobius vermicularis	Mundial	Directa	Ovos embrionados	Não	Cego	Prurido perianal e perineal.
Strongyloides stercoralis	Trópicos	Penetração cutânea	Larvas	Sim	Intestino delgado proximal	Hiperinfeção. Dor abdominal. Malabsorção. Dermatite. Pneumonite.

Quadro 2. Principais características dos nemátodos intestinais. (https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/805325/mod_resource/content/0/Nematoides%202016.pdf)

Ciclo evolutivo genérico dos geohelmintas

O ciclo evolutivo dos geohelmintos realiza-se em duas fases: uma fase no solo, a fonte de infecção que contem larvas ou ovos dos parasitas, e outra fase, nos outros hospedeiros, sendo unicamente o ser humano na maioria dos nematelmintos (54), conforme esboçado na figura 10.

A matéria fecal de pessoas infectadas contêm ovos (①,②,③,④) ou larvas (⑤) que são depositados no solo, em locais pobres de higiene e saneamento ambiental, com condições de temperatura, humidade e sombra que facilitem a eclosão dos ovos e o desenvolvimento de larvas infectantes.

Os ovos viáveis podem contaminar a água e/ou alimentos que uma vez ingeridos infectam os humanos (①,②,③) enquanto as larvas dos strongyloides e ancilóstomas penetram activamente na pele (④,⑤). As larvas dos geohelmintas, através da corrente sanguínea migram directamente para o trato gastrointestinal (*T. trichuira* e *E. vermicularis*) ou passam pela árvore traqueobrônquica e pulmonar antes de atingir os intestinos (*A. lumbricoides, A. duodenale* e *S. stercoralis*) (59).

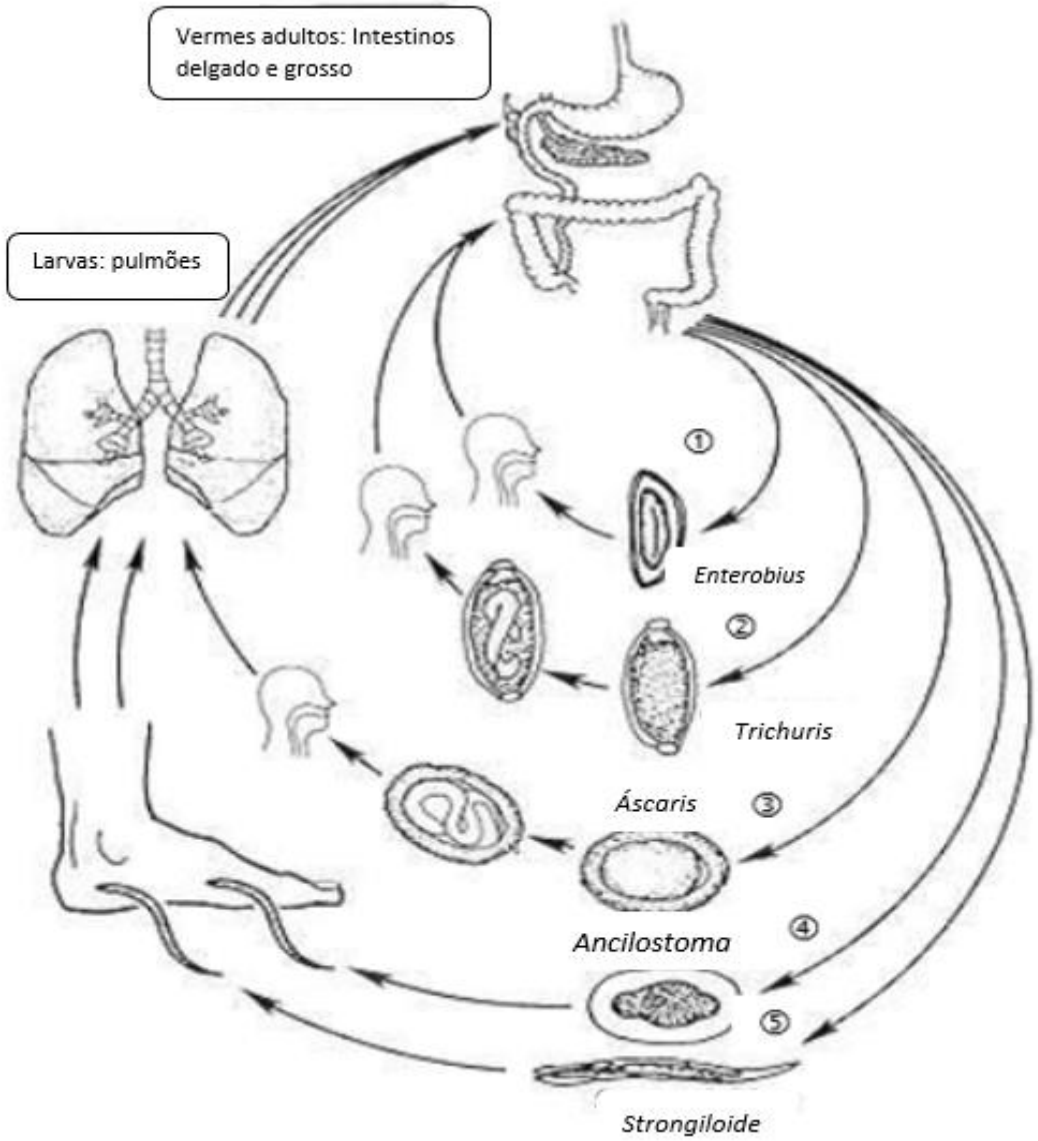


Figura 10. Ciclo de vida genérico dos geohelmintas (helmintas transmitidos pelo solo). Compilado e adaptado das fontes em: md.0000022272.jpg (350×238), mec.gov.br,Image01355.jpg (978×666) (gitee.io), latest (836×489) (nocookie.net), 2em-07-nematelmintos-15-638.jpg (638×479) (slidesharecdn.com), strongyloides-stercoralis-e-estrongiloidiase-10-728.jpg (728×546) (slidesharecdn.com).

Magnitude das geohelmintíases

As infecções por helmintos transmitidos pelo solo (HTS) estão disseminadas nas regiões tropicais e subtropicais com maior prevalência nos países em desenvolvimento (Figura 11). Estas parasitoses continuam a ser um problema de saúde pública para estes os países. De acordo com a OMS, a carga de infecção de

HTS em todo o mundo foi estimada em 1,5 bilhão de pessoas em Fevereiro de 2018 e atingiu 24% da população mundial com maior prevalência na África Subsaariana, América, China e Ásia Oriental. A infecção ocorre em mais de 267 milhões de crianças em idade pré-escolar e mais de 568 milhões em crianças em idade escolar que vivem em áreas de alta transmissão (60).

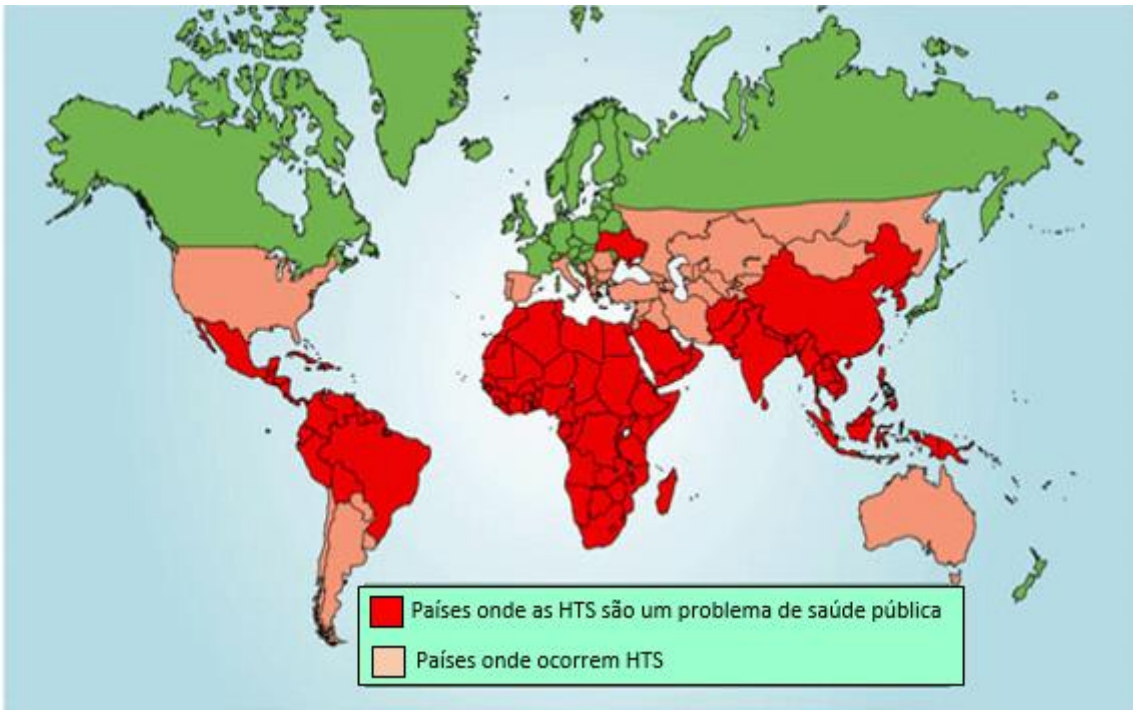


Figura 11. Distribuição das HTS (*STH*) no mundo desde 2004.
(Adaptada da fonte: Nature Reviews|Microbiology (61)).

Em Angola as HTS são endémicas em todo o país e têm relação com a anemia e a malnutrição, o que exige um esforço maior para o seu controlo. Durante o mapeamento das HTS por áreas ecológicas, as espécies mais identificadas foram a *Ascaris lumbricoides* (25,2%), *A.duodenalis* (9,8%) e Trichiuris Trichiura (5,1%). Foram identificadas duas zonas ecológicas com prevalência superior a 50% ou seja a zona ecológica II (Províncias de Cabinda, Zaire, Uíge, Kwanza Norte, Bengo e Kwanza Sul) e a zona ecológica III (Províncias de Malange e Lunda Norte). As restantes províncias do país (zonas I, IV, V e VI) tinham prevalência entre 20 e 50%, como mostra a figura 12.

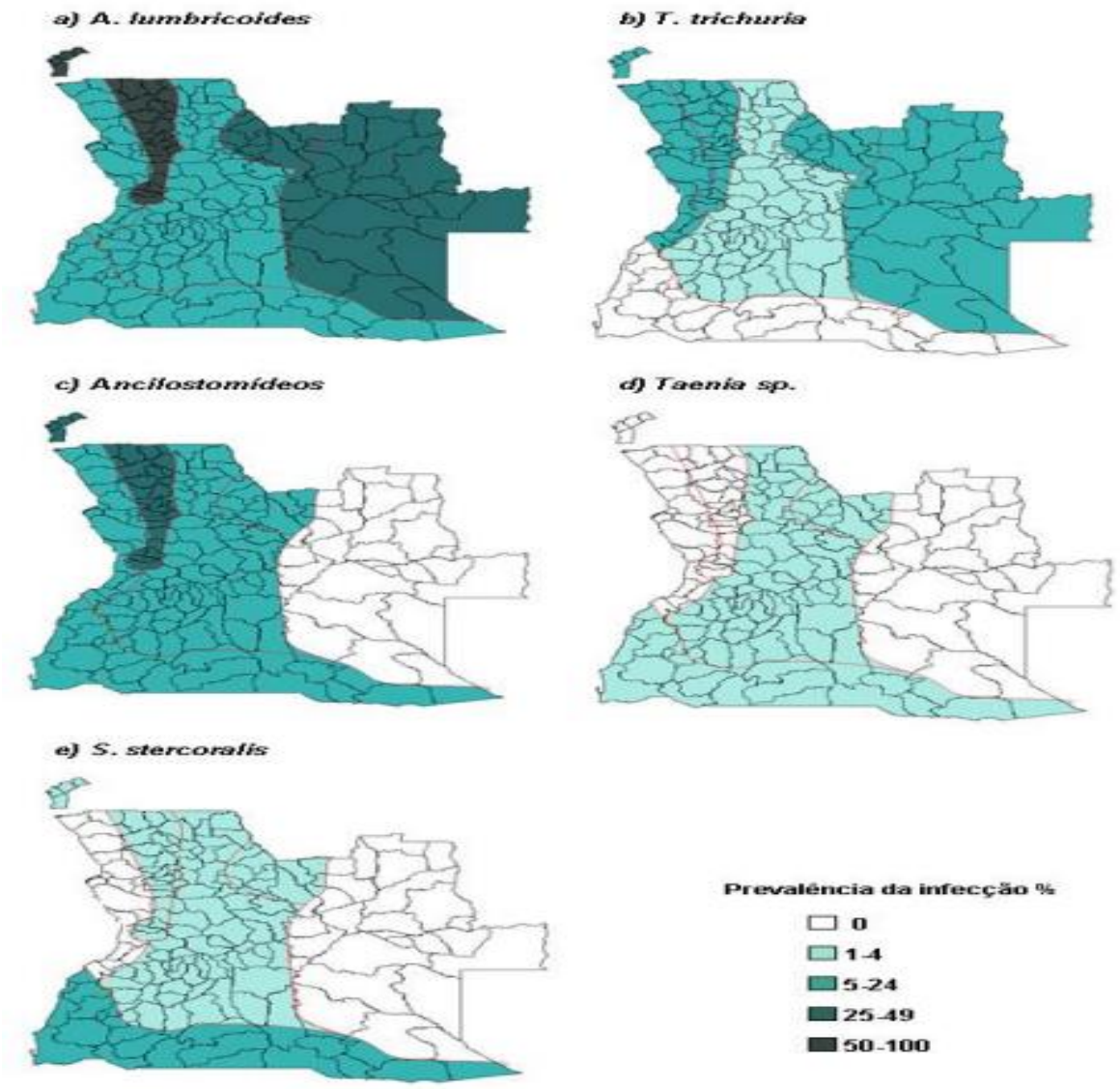


Figura 12. Prevalência das 5 espécies de *HTS* em áreas ecológicas de Angola (MINSA,2017).

Diagnóstico, tratamento e controlo das geohelmintíases

Nas zonas endémicas, a história de eliminação de parasitas associada as manifestações clínicas é um diagnóstico quase certo. A identificação microscópica de ovos e larvas específicas confirma o diagnóstico. Os métodos laboratoriais de diagnóstico basedos na concentração, filtração ou sedimentação dos ovos para sua visualização e quantificação (nº ovos/g de fezes) incluem as técnicas de Kato Katz, Ritchie, Willis, Sedimentação expontânea e Serologia. As duas primeiras são recomendadas pela OMS (55) e por isso as mais praticadas.

O tratamento farmacológico das geohelmintíases é a administração oral de benzimidazóis, dos quais o albendazol (400mg/dose única) e o mebendazol (500mg/dose única ou 100mg, 2 vezes/dia, durante 3 dias) são os mais utilizados, sendo eficazes, de baixo custo, fácil administração e mínimos efeitos adversos (62).

A OMS adoptou 6 metas, identificadas por especialistas de países endémicos, para o controlo das HTS até 2030 (63):

i. Atingir e preserver a eliminação da morbilidade de HTS em crianças em idade pré-escolar e escolar;
ii. Reduzir o número de comprimidos necessários para QTP das HTS;
iii. Aumentar o apoio financeiro para QTP das HTS;
iv. Estabelecer programas eficientes de controlo das HTS em mulheres adolescentes, grávidas e lactantes em idade reprodutiva;
v. Estabelecer um programa eficiente de controlo da estrongiloidíase em crianças em idade escolar;
vi. Garantir acesso universal, pelo menos, ao saneamento básico e higiene em áreas endémicas de HTS.

Estrongiloidíase

A prevalência do *S. stercoralis* tem sido subestimada. Apesar de ser endémico nos trópicos e subtrópicos, os focos de infecção ocorrem em regiões temperadas, como Japão, Itália, Austrália e EUA, onde afecta mais de 100 milhões de pessoas. O diagnóstico e o tratamento inadequados facilitam a hiperinfecção e contribuem para alta taxa de mortalidade por esta doença (64).

Himenolepíase

A himenolepíase é causada pelas espécies *Hymenolepis nana,* céstodo mais comum na infecção humana*,* e *Hymenolepis diminuta* que pode infectar o homem mas é mais comum na infecção de roedores, como por exemplo o rato doméstico.

O *Hymenolepis nana* é muito conhecido por “ténia anã”, sendo a única que se transmite de pessoa a pessoa ou por autoreinfecçao da mesma pessoa(65). É uma espécie de geohelminta céstodo cuja nomenclatura sistemática é:

Reino: Animalia

Filo: *Platyheminthes* (antigo Aschelminthes)

Classe: *Cestoidea* (não *nematoda*)

Ordem: *Cyclophyllida*

Família: *Hymenolepididae* (não *Taeniidae*)

Género: *Hymenolepis*

Espécie: *Hymenolepis nana*

Há dois ciclos de vida do *H. nana* ou seja o *ciclo directo*, sem hospedeiro intermediário, e o *ciclo intermediário* quando passa por insectos hospedeiros intermediários (Figura 16) (65).

No cilco directo, mais frequentemente, os ovos embrionados contidos nos depósitos fecais (1) contaminam a água, alimentos e as mãos das pessoas (4) que se infectam durante a ingestão da água e alimentos. No estomago do hospedeiro, os embrióforos são semidigeridos pelo suco gástrico e passam para o intestino delgado onde eclodem e penetram nas vilosidades do jejuno-íleo e em 10 dias formam larvas cisticercóides (5) que amadurecem noutros 10 dias adiante. As larvas maduras saem das vilosidades, desenvaginam e fixam-se à mucosa intestinal através do escólex. Com apenas 20 dias (6), estes vermes já estão adultos com 2 a 4 cm e passam (4) a madurecer sexualmente e a formar proglotes. Os proglotes (7), contendo ovos infectantes são eliminados nas fezes. Os ovos infectantes não eliminados (8) voltam a penetrar nas vilosidades intestinais e continuam o ciclo (autoreinfecção).

No ciclo intermédio, (9) os ovos infectantes eliminados com as fezes são primeiramente ingeridos pelos hospedeiros intermediários (insectos coleópteros como pulgas, besouros, joanihnas escaravelhos (2) etc) dentro dos quais desenvolvem assexuadamente as larvas cisticercoides. Os insectos com cisticercoides infectam os humanos e roedores que comem-nos (3).

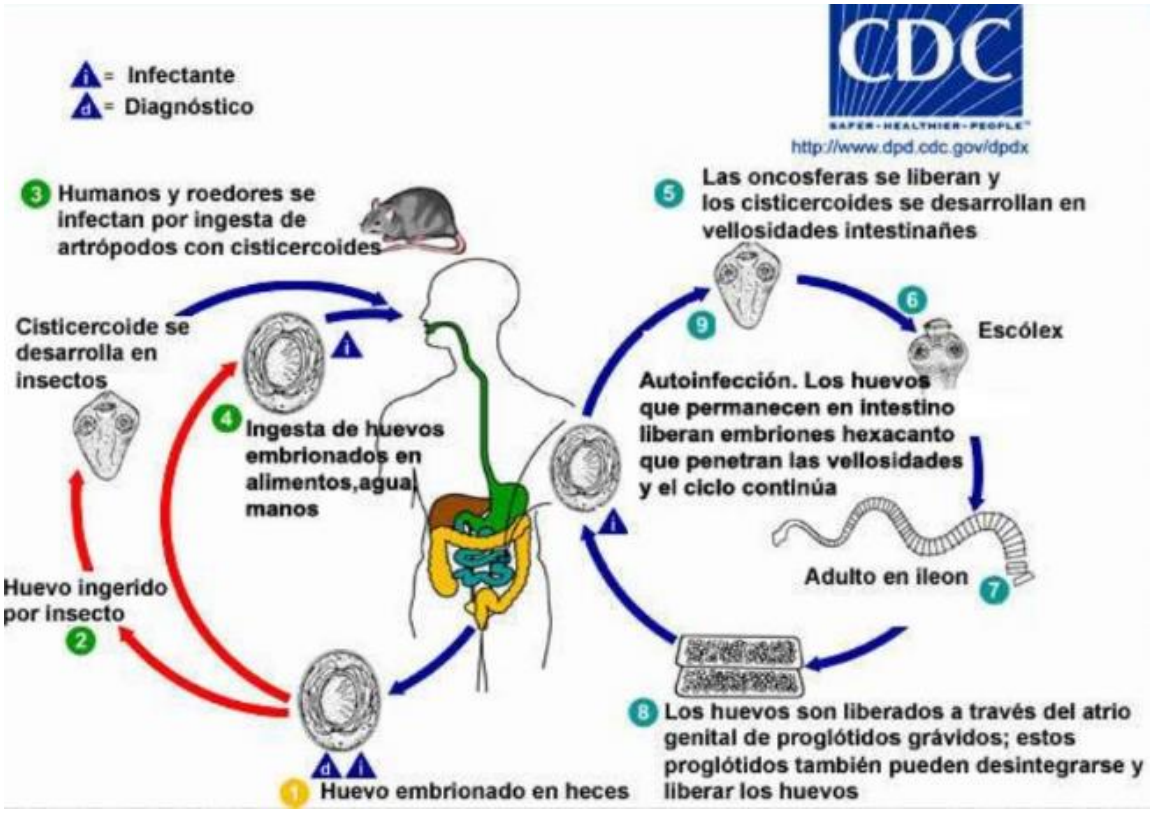


Figura 13. Ciclo de vida da *Hymenolepis nana.*
(Disponível em: http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/ImageLibrary/Hymenolepiasis_il.htm)

A infecção por *H. nana* é endémica na Ásia, Europa Meridional e Oriental, América Central e do Sul e África. Tem uma distribuição cosmopolita com a maior prevalência e carga parasitária mais pesada entre crianças (8 a 12 anos) em climas quentes e áridos, com más condições de saneamento. Tem maior incidência nas creches, escolas e orfanatos de zonas urbanas. Está associada à imunidade e hygiene; ocorre em pessoas com alto grau de promiscuidade; uma pessoa pode carregar os ovos em baixo das unhas.

A patogenia do *H. nana* é devida a ação mecânica irritativa (ventosas e estróbilo com acúleos), espoliativa e tóxica. Ocorre prurido anal, nasal e cutâneo e pode haver ataques epiléticos. Geralmente há dor no hipocôndrio direito, simulando apendicite. Pode haver diarréia e disenteria. É comum algumas pessoas não apresentarem sintomatologia ou regressão dos sintomas espontaneamente, por ação do sistema imune.

O diagnóstio da *H. nana* é comum às geo-helmintíases. Usa-se para tratamento, o Praziquantel como na schistosomíase e a Niclosamida e Nitazoxanida como no tratamento farmacológico das ténias.

As medidas de prevenção são importantes onde há crianças e incluem higiene pessoal adequada (lavar as mãos, cortar as unhas), lavagem e cozimento dos alimentos, tratamento coletivo de doentes e combate a insetos existentes no ambiente doméstico.

1.3.2. Malaria

A malaria ou paludismo é uma doença parasitária infecciosa causada pelo parasita do género *Plasmodium* transmitido aos humanos pela picada de um vetor - a fêmea do mosquito *Anopheles*. Existem cinco espécies de parasitas que causam malária em humanos: *Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae e Plasmodium knowlesi*. As duas primeiras espécies (*P. falciparum e P. vivax*) são mais comuns e causam a maioria das infecções em todo o mundo, tendo distribuições diferentes. A contribuição do *P. malariae* e *P. ovale* para a carga global de doenças é baixa. A zoonose de *P. knowlesi* é responsável pela malária em macacos e foi recentemente identificado como patogénico para humanos, predominando no sudeste da Ásia. O diagnóstico molecular identificou recentemente casos humanos de *P. simium* e *P. cynomolgi* zoonóticos; no entanto, a prevalência e o impacto clínico dessas espécies ainda não estão esclarecidos (66,67).

A taxonomia do agente etiológico (plasmódio) da malária nos humanos é a seguinte:

Reino: Protista
Sub-Reino: Protozoa
Filo: Apicomplexa
Classe: Sporozoea
Ordem: Eucoccidiida
Família: Plasmodiidae
Género: *Plasmodium*
Espécies: *Plasmodium falciparum*
Plasmodium vivax
Plasmodium malariae
Plasmodium ovale
Plasmodium knowlesi.

O vector anofilino da malária (agente transmissor) em África pertence ao:

Reino: Animalia
Filo: Arthropoda
Classe: Insecta
Ordem: Díptera
Família: Culicidae
Género: *Anopheles*
Espécies: *Anopheles gambiae*
Anopheles funestus

Ciclo de vida do parasita e manifestações clínicas da malária

O ciclo de vida do plasmódio pode ser dividido em três partes:

- ✓ ciclo esporogónico: fase sexuada que ocorre no mosquito anofelino
- ✓ ciclo exoeritrocitário: fase assexuada que ocorre no fígado
- ✓ ciclo eritrocítico: fase assexuada que se desenvolve no interior dos eritrócitos

Na figura 14, está descrito as principais etapas de todo o ciclo (68,69):

① - A transmissão ocorre quando o anofilino pica o homem para se alimentar de sangue e inocula esporozoítos;

② - Por via dos capilares, os esporozoítos chegam no fígado e infectam os hepatócitos;

③ - Por reprodução assexuada ou esquizogonia os esporozóitos multiplicam-se e amadurecem para esquizontes; alguns esporozoítos do *P. vivax* e *P. ovale* desenvolvem-se muito rapidamente enquanto outros ficam em estado de latência no fígado (hipnozoítos) durante semanas, meses ou mesmo anos, até à sua reactivação, altura em que completam o ciclo hepático, dando origem às recaídas característica de ambas as espécies.

④ - Os esquizontes se rompem e libertam merozoitos, terminado o ciclo exoeritrocítico.

⑤ - Inicia o ciclo eritocítico e a sintomatologia da malária; os merozoitos infectam os eritrócitos, multiplicam-se no seu interior e transformam-se em trofozoítos (forma em anel); alguns trofozoítos amadurecem para esquizontes;

⑥ - Os esquizontes se rompem e libertam merozoitos; novos merozoítos vão invadir sucessivamente novos eritrócitos, perpetuando o ciclo eritrocitário.

⑦ - Alguns trofozoítos se diferenciam em gametócitos;

⑧ - Ao se alimentar de sangue, o mosquito *Anopheles* ingere gametócitos masculinos (microgametócitos) e femininos (macrogametócitos), dando início ao ciclo esporogónico;

⑨ - No estômago do mosquito, microgâmetas penetram nos macrogametas e produz-se zigotos;

⑩ - Os zigotos tornam-se móveis e alongados, evoluindo para oocinetes;

⑪ - Os oocinetes invadem a parede do instestino médio do mosquito, onde se diferenciam em oocistos;

⑫- Os oocistos crescem, rompem-se e libertam esporozoítos que se deslocam para as glândulas salivares do mosquito. A incoculação dos esporozoítos num novo hospedeiro humano perpetua o ciclo de vida da malária.

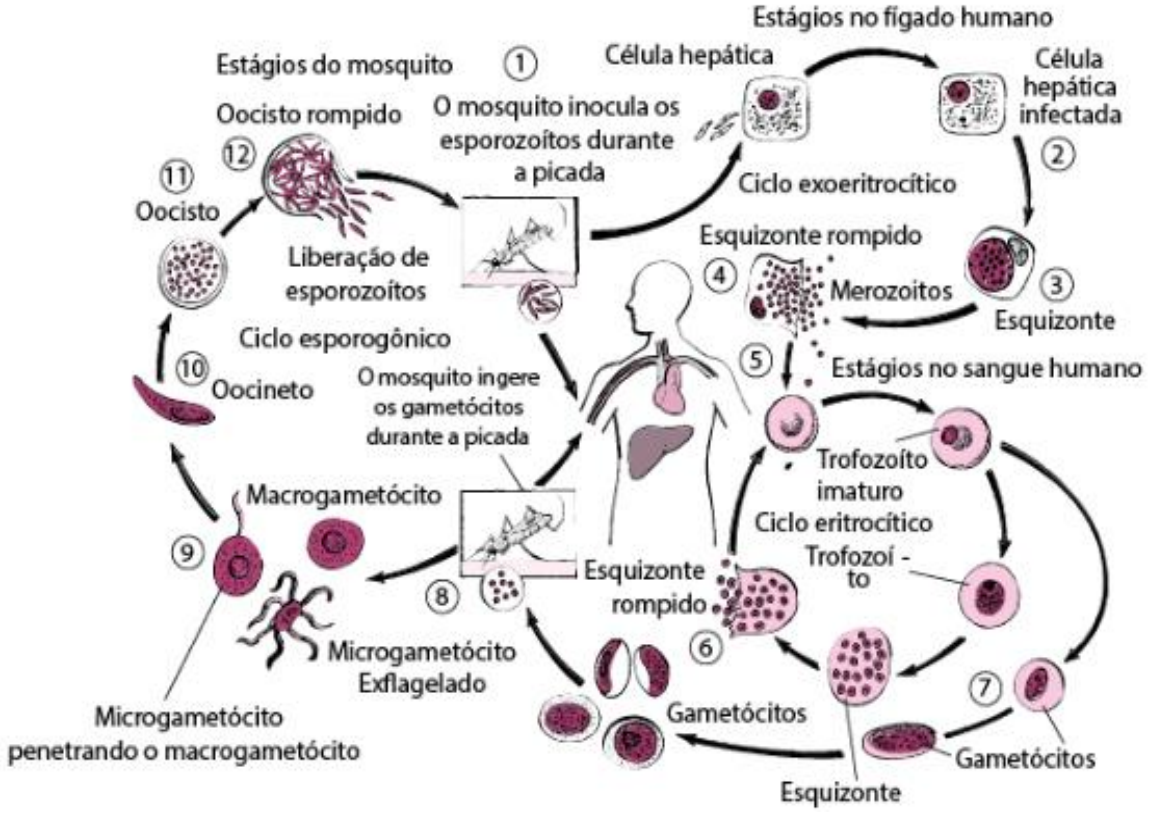


Figura 14. Ciclo de vida do *Plasmodium sp*.
Fonte: Malária – Doenças infeciosas - Manuais MSD edição para profissionais.
Disponível em https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/

Não só a presença do parasita e a invasão dos eritrócitos produzem a doença, mas também a libertação de moléculas bioactivas do parasita e a resposta imunológica inadequada do hospedeiro podem ser a principal causa da patogénese fatal em alguns pacientes. Os sintomas prodrómicos da malária incluem além da tríada “calafrios-febre-sudorese”, cefaleias, mialgias, mal-estar geral e tosse. Sintomas como náuseas, vómitos, diarreia e dor abdominal podem acompanhar a febre. Estes sintomas são comuns à maioria das síndromes febris prevalentes nas regiões endémicas de malária, onde a população pode reconhecer os sintomas da malária e proceder a automedicação ("tratamento presuntivo”), mesmo na ausência de confirmação do diagnóstico. Se o esquema de tratamento for incompleto ou se os parasitas forem resistentes ao tratamento administrado pode assistir-se à recrudescência dos parasitas e surgimento de formas graves e complicadas da doença (70). Daí a OMS recomendar avaliação e monitorização da parasitémia dos casos tratados.

Diagnóstico, tratamento, magitude e controlo da malária

Sem detrimento do diagnóstico clínico, o diagnóstico da malária é parasitológico pela visualização microscópica do *Plasmodium sp* em esfregaços de sangue espessos e finos (padrão de referência) ou pela reação dos testes de diagnóstico rápido (TDR).

O diagnóstico de esfregaço espesso (gota espessa) permite a quantificação da parasitemia (mais baixa que 30 parasitas/µL de sangue) e o diagnóstico de esfregaço fino permite a especiação e avaliação do prognóstico por estadiamento do parasita e proporção de neutrófilos com pigmento. Assim por exemplo, na malária *falciparum* grave, a presença de parasitas em estágio avançado e / ou mais de 5% de neutrófilos com pigmento é sinal de mau prognóstico; em regiões de transmissão instável, pacientes não imunes com sinais de gravidade e baixa parasitemia podem ser portador de muitos parasitas sequestrados e não devem tranquilizar falsamente o médico assistente; uma parasitemia elevada na ausência de sinais de gravidade está associada a um aumento da mortalidade; em regiões de alta transmissão, o diagnóstico é desafiador porquanto os indivíduos parcialmente imunes com parasitémia positiva são assintomáticos (67).

Os TDR detectam a proteína "*P falciparum histidine-rich protein 2*" ou PfHRP2 mas têm um limiar de detecção de aproximadamente 200 parasitas//µL, porém novos TDR de PfHRP2 ultrassensíveis podem detectar parasitemias até 2 a 4 parasitas//µL. Todavia não sendo quantitativos, os TDR/PfHRP2 permanecem positivos até 1 mês; exibem efeito prozona em parasitemias altas e podem ser falsamente negativos em indivíduos com deleções do gene PfHRP2, o que tem sido relatado principalmente na América do Sul e cada vez mais em África (69–71).

O tratamento de primeira linha da malária simples ou não complicada são as ACT (A*rtemisin Combination Therapies*) ou seja compostos de artesimina (artesunato, artemeter ou diidroartemisinina) combinada com outro antimalárico como a lumefantrina, piperazina, amodiaquina, sulfadoxina etc. A artesimina reduz rapidamente a parasitémia e o outro antimalárico combinado mata os parasitas residuais. O coartem (Artemeter + Lumefantrina, AL) oral tem sido eficaz para todas as idades, com poucos efeitos adversos. Porém a lumefantrina é de libertação rápida e expõe ao risco de reinfecção. Para efeito de profilaxia usa-se a artesimina

combinada com outro antimalárico de libertação lenta (ex. mefloquina, piperaquina…) com efeito profiláctico de 4 a 6 semanas(74–76).

A malária é uma doença dos mais vulneráveis: os muito jovens e os pobres. Todos os anos, ocorrem cerca de 219 milhões de casos da doença e mais de 400.000 mortes. Crianças menores de 5 anos são responsáveis por 67% de todas as mortes por malária, enquanto mais de 93% das mortes por malária ocorrem na região subsaariana de África. O controlo a malária terá maior impacto benéfico sobre as populações mais vulneráveis do mundo (77). Nos países endémicos e no âmbito do Plano de Ação Global contra a Malária(78), estão a ser implementadas as seguintes medidas combinadas:

a) Acesso ao diagnóstico bem executado;

b) Administração de terapia combinada ou ACT, para doenças agudas, especialmente em crianças. A ACT tem efeito gametocida, previne a infecção do mosquito e reduz a transmissão da doença;

c) Utilização de redes mosquiteiras, impregnadas com inseticida de ação prolongada, em camas;

d) Pulverização intradomiciliar com inseticidas de efeito residual. O controlo do vetor tem uma importância significativa na redução das taxas de morbilidade, promovendo uma diminuição no contato vetor-hospedeiro humano;

e) Tratamento preventivo intermitente (TPI) em gestantes.

As metas atuais, que correspondem à era dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), são reduzir a incidência da malária e a mortalidade em 90% de 2015 a 2030 (79).

Anemia e malnutrição

A anemia e malnutrição são duas síndromes frequentes nos doentes com infecções parasitárias.

Anemia

A anemia é uma síndrome de origem multifactorial, desde a malnutrição, infecções parasitárias ou perdas sanguíneas, com um quadro laboratorial de níveis de hemoglobina abaixo do normal para idade, sexo ou estado de gestação (80), conforme a tabela 2 indica.

		Anemia*		
População	**Sem anemia***	Leve[a]	Moderada	Severa
Crianças 6 – 59 meses	≥ 110	100-109	70-99	< 70
Crianças 5 – 11 anos	≥ 115	110-114	80-109	< 80
Crianças 12 – 14 anos	≥ 120	110-119	80-109	< 80
Mulheres não grávidas (15 anos +)	≥ 120	110-119	80-109	< 80
Mulheres grávidas	≥ 110	100-109	70-99	< 70
Homens (15 anos e +)	≥ 130	110-129	80-109	< 80

* Hemoglobina em gramas por litro

[a] Leve é um nome impróprio: a deficiência de ferro já está avançada no momento em que a anemia é detetada. A deficiência tem consequências mesmo quando nenhuma anemia é clinicamente aparente.

Tabela 2. Níveis de hemoglobina para diagnosticar anemia ao nível do mar (g/l) (OMS, 2011),(81).

Na anemia devida a infecções parasitárias, os helmintas fixam-se nas paredes dos vasos e intestinos dos humanos e provocam irritação da mucosa com perda de sangue na urina e fezes, além de espoliar os nutrientes do hospedeiro e o oxigénio da hemoglobina. Em consequência da instalação da anemia, as manifestações clínicas incluem vertigem, cefaleia, sonolência, *déficit* de crescimento, fraqueza, cansaço e taquicardia, devido ao aumento do esforço cardíaco na tentativa de compensar a escassez de oxigénio nos tecidos e a redução na actividade mental. A anemia devido às parasitoses é geralmente ferropriva (deficiência de ferro) e evolui com microcitose (redução do volume das hemácias) e hipocromia (baixo conteúdo de hemoglobina) (82).

A anemia é um problema de saúde pública global pois acomete 24,8% da população mundial, sendo que mais de 800 milhões são mulheres e crianças, principalmente as crianças em idade escolar, grupos que são considerados de risco para a patologia. A anemia reduz o desenvolvimento motor e cognitivo das crianças e causa diversos prejuízos na gestação (prematuridade, baixo peso ao nascer, mortalidade perinatal e materna)(83).

A base de diagnóstico da anemia são exames laboratoriais, nomeadamente o hemograma (concentração de hemoglobina e ferro sérico diminuída) e o esfregaço de sangue (% de eritrócitos microcíticos e hipocrómicos elevada). Outros testes também detectam diminuição dos reticulócitos, da saturação da transferrina e da ferritina sérica. Também é prática, a pesquisa de sangue oculto ou não nas fezes e urina (67).

O tratamento da anemia ferropriva é a reposição oral ou parenteral de ferro com fármacos compostos de ferro (exº sulfato, gluconato, sacarato etc de ferro) e a dieta alimentar com alto teor de ferro (exº aves, peixe, vísceras, frutas cítricas etc). Segundo a OMS, a melhor estratégia para prevenção da anemia por deficiência de ferro é o controlo das parasitoses, a suplementação de ferro medicamentoso e a alimentação correcta com incremento de legumes, vegetais folhosos cozidos e carne (84).

Malnutrição

A malnutrição é uma condição clínica de origem multicausal que tem raízes na pobreza e ocorre quando o organismo não recebe os nutrientes que necessita para o seu metabolismo fisiológico, seja por falta de oferta, seja por dificuldade de usar o que é disponibilizado. A OMS adotou o termo desnutrição calórico-proteíca, definido-a como uma síndrome composta por uma variedade de condições patológicas resultantes da falta concomitante de calorias e proteínas em proporções diferentes. É mais comum em bebés e crianças em idade pré-escolar, e geralmente está associada a infecções recorrentes (83).

As infecções parasitárias intestinais cursam com diminuição da ingestão necessária de nutrientes do organismo devido a sua interface com as superfícies absortivas, obstrução física da luz intestinal, produção de substâncias proteolíticas e consumo de nutrientes destinados ao organismo. O impacto nutricional das infecções parasitárias intestinais é maior nas crianças devido à sua vulnerabilidade às deficiências nutricionais. Além da morbilidade e mortalidade causadas por esses parasitas, as infecções por parasitas intestinais têm sido associadas à baixa estatura, fraqueza física e baixo desempenho académico de crianças em idade escolar. Nos países em desenvolvimento a população experimenta um ciclo em que

a desnutrição e infecções repetidas levam ao excesso de morbilidade que pode continuar de geração em geração (84 – 86).

Acredita-se que as infecções parasitárias contribuam para a desnutrição infantil por meio de uma redução sutil na digestão e absorção, inflamação crónica e perda de nutrientes. Por sua vez, a subnutrição pode tornar uma pessoa mais susceptível a doenças parasitárias, o que causa um ciclo vicioso (89).

A alta prevalência de infecção parasitária leva à perda de apetite como consequência da infecção e, por sua vez, deficiência na ingestão nutricional que predispõe à anemia carencial (90).

1.4. Estratégias para o Controlo da Schistosomíase

Até ao momento, não há nenhuma vacina disponível para protecção específica dos humanos à schistosomíase (91). No entanto, estão em curso experiências promissoras em animais. A título de exemplo, Ricciardi *et al* (2018) descobriram a substância SmCB (*Schistosoma mansoni chaptesin B*) que é considerada uma candidata a vacina, pois teve uma taxa de sucesso de 41%, reduzindo o *S. haematobium* e o *S. mansoni* (92).

Ao longo do tempo as estratégias de saúde pública para schistosomíase têm visado a diminuição da morbilidade (pravalência e intensidade da infeção) através da quimioterapia preventiva com praziquantel dirigida para população em idade escolar e adultos de alto risco, como mostra o Quadro 3 (93).
O progresso em direção à eliminação de outras DTNs com datas de término definidas, conforme consubstanciado na Declaração de Londres de 2012 e no Roteiro para 2020 da Organização Mundial da Saúde (OMS) impulsinou a interrupção da transmissão da schistosomíase, culminando com a resolução 65.21 da Assembleia Mundial da Saúde de 2012, onde os países foram instados a intensificar o controlo e iniciar campanhas de eliminação, onde fosse apropriado (94). A condição " onde é apropriado" é muitas vezes esquecida. Os lugares onde os esforços de eliminação foram bem-sucedidos, tiveram mudanças ambientais ou económicas sustentadas, geralmente por meio de saneamento melhorado e desenvolvimento económico agressivo (95,96). Por outro lado, a maior parte da África Subsaariana depende da QTP como a única intervenção de controlo e geralmente dentro de um grupo de idade restrita (geralmente crianças em idade

escolar). Na ausência de um desenvolvimento socioeconómico significativo, a eliminação da transmissão continua sendo uma meta indescritível, ou pelo menos distante, na maioria dos países.

Ano	Metas da AMS: Controlo da morbilidade e aumento da evidência	Meta da AMS: Eliminação	Utilização de fármacos	Estratégias
1950	AMS3.26.+ OMS: 1ºrelatorio de Bilharziose. Controlo través de serviços clínicos. Pop.alvo primária: CIE.	Não	1ºs schistomicidas	
1955	CHINA: Lançamento do Programa Nacional de Controle da SCH	Não	1ºs schistomicidas	
1965	OMS: controlo para reduzir a transmissão do SCH e melhorar a morbilidade.	Não	1ºs schistomicidas	
1968	EGIPTO: Introdução de estratégias de tratamento de SCH com base em grupos de idade para controlo.	Não	1ºs schistomicidas	
1973	OMS: controlo da morbilidade e interrupção da transmissão dependente da epidemiologia do SCH	Não	1ºs schistomicidas + Metrifonato	
1975	AMS28.53: Necessidade de diretrizes a serem desenvolvidas para evitar a disseminação da SCH devido a projetos de gestão de água.	Não	1ºs schistomicidas + Metrifonato	
1976	AMS29.58: Estados membro instados a priorizar a SCH como problema de saúde pública e aumentar o conhecimento científico. BRAZIL: estratégias de tratamento do SCH baseadas na prevalência de limiares de infecção e grupos de idade alvo.	Não	Metrifonato Metrifonato + Oxamniquina	
1979	SUDÃO: projeto "Nilo Azul" que visaou reduzir a prevalência de SCH para 10%	Não	Metrifonato+ Oxamniquina	
1980	OMS: 1ª orientação sobre estratégias de controlo e tratamento seletivo e em massa com base na prevalência e grupos de idade alvo.	Não	Metrifonato + Oxamniquina + PZQ	
1985	OMS: 1ª estratégia de tratamento com base na prevalência, grupo de idade alvo, limiares de risco e espécies. (S.h./S.m.)	Não	Metrifonato + Oxamniquina + PZQ	▪P.Alta:>50%, CIE/População. ▪P. Moderada: 25-50%, CIE/2-14A. ▪P. Baixa: <25%, todos infect.(SS).
1993	OMS: controlo da morbilidade como objetivo principal para atividades intersetoriais, incluindo tratamento massivo e selectivo.	Não	Metrifonato + Oxamniquina+PZQ	▪ ≥50%, toda a População ▪ ≤ 20% a <50%, todos de 5-19 A. ▪ <20% Todas crianças c/Ratreio +
1999	OMS: revisão dos esforços sobre SCH com foco no controle da morbilidade através do tratamento em massa com PZQ	Não	Metrifonato + Oxamniquina+PZQ	▪ ≥50%, tratº universal (1-2 A). ▪ ≤ 20% a <50%, tratº direccionado a grupos de alto risco. ▪ <20%, tratº selectivo dos grupos de alto risco(Bianual)
2001	AMS54.19:Metas: PZQ massivo regular para pelo menos 75%, e até 100%, de todas as CIE em risco de morbilidade em 2010	Não	Metrifonato + Oxamniquina+PZQ	
2002	OMS: controlo helmíntico nas CIE (1ª ed.) focado no tratamento massivo de CIE para reduzir a morbilidade do SCH. 1ª introdução da dose única de PZQ.	Não	PZQ	▪ ≥50%, todas CIE + adultos em risco. ▪ ≤ 10% a <50%, todas CEI/2 anos e adultos em risco. ▪ <10%, todas CIE x 2 anos primários (entrada/saída) e PZQ em clínicas.
2006	OMS: quimioterapia preventiva para helmintíase humana com foco no controlo da morbilidade para SCH.	Não	PZQ	
2011	OMS: controlo helmíntico nas CIE (2ª ed.) focado no tratamento massivo das CIE para reduzir a morbilidade do SCH.	Não	PZQ	
2012	AMS65.21: Eliminação da Schistosomíase	SIM	PZQ	
2013	OMS: Relatório de progresso 2001-2011, Plano estratégico 2012-2020 para controlo e eliminação da SCH.	SIM	PZQ	

Quadro 3. Evolução temporal das estratégias globais de controlo e eliminação da schistosomíase (1950-2020). **Legenda:** P.- prevalência, PZQ-praziquantel, CIE-crianças em idade escolar, SCH-schistosoma/schistosomíase, S.h.- *Schistosoma haematobium*, S.m.- *Schistosoma mansoni*, AMS- Assembleia Mundial da Saúde, OMS-Organização Mundial da Saúde (Adaptado da fonte (93)).

1.4.1. *Guidelines* da OMS

As evidências da última década contribuiram para melhorar o impacto dos programas e estabelecer novas diretrizes de controlo da morbilidade da schistosomíase em África baseadas nas seguintes questões-chave (93) :

- ✓ A morbilidade pela schistosomíase continua a ser um grande problema de saúde pública na África Subsaariana.
- ✓ A interrupção da transmissão em escala nacional continua sendo o objetivo final, mas isso requer mais do que quimioterapia preventiva e é um esforço de longo prazo na maioria dos países.
- ✓ É necessária maior atenção para abodar como o controlo da morbilidade pode ser definido, alcançado e demonstrado.
- ✓ A pesquisa científica disponível sobre a morbilidade relacionada à schistosomíase aumentou nos últimos anos, mas ainda existem lacunas no conhecimento sobre a ligação entre a infecção e a morbilidade.
- ✓ Há uma necessidade reconhecida de atualizar as diretrizes atuais da OMS para o controle da morbilidade.
- ✓ As metas de controlo de morbilidade devem ser realistas e mensuráveis.
- ✓ A utilização de medicamentos valiosos e os recursos de implementação devem ser tão eficazes quanto possível.

Há duas décadas, foram estabelecidas as directrizes da OMS para o tratamento farmacológico da schistosomíase e HTS, cujo desenvolvimento inicial mudou pouco ao longo do tempo (97). Na época, os medicamentos eram caros e limitados e as morbilidades associadas às infecções eram pouco conhecidas. O progresso do controlo por QTP foi verificado com a distribuição do praziquantel em doações de grandes quantidades pela empresa Merck KGaA e o aumento do conhecimento da morbilidade da schistosomíase. Hoje este conhecimento é mais amplo e abrange a sintomatologia aguda (por exemplo, anemia, diarreia e dor), crónica (por exemplo, hipertensão portal, fibrose hepática e comprometimento cognitivo), anatómica (por exemplo, hepatomegalia e hemorragia intestinal), funcional (por exemplo, intolerância ao exercício, baixo desempenho escolar e perda de rendimento) e até mesmo a morbilidade pós-infecção (schistosomíase genital masculina e feminina).

No entanto, a relação entre infecção e morbilidade ainda é complexa. O tipo de morbilidade depende de múltiplos factores, dentre os quais, a idade da primeira infecção, a intensidade, a duração da infecção, as espécies de parasitas e as coinfecções. Assim fica dificultado o seu uso como potenciais marcadores de morbilidade da schistosomíase. Há evidências recentes que sugerem que a morbilidade se estende às crianças em idade pré-escolar e outros grupos populacionais (98,99), mas as crianças em idade escolar continuam a ser o foco dos programas de controlo. As directrizes da OMS (100) para implementação da QP em vigor, tendo em conta as actividades similares precedentes desenvolvidas na mesma população-alvo estão descritas no Quadro 4.

Categoria	**Prevalência da schistosomíase nas crianças em idade escolar na linha de base**	**Estratégia de controlo**	
		Quimioterapia preventiva	**Intervenções adicionais**
Escolas em áreas de alto risco	≥50%, se baseado em métodos parasitológicos ou ≥30% se baseado em questionários sobre hematúria macroscópica	Tratar todas as crianças em idade escolar (recrutadas ou não) 1 vez por ano	Melhorar o saneamento e o abastecimento de água. Dar educação em saúde.
Escolas e áreas de risco moderado	≥10% e <50%, se baseado em métodos parasitológicos ou >1% e <30%, se baseado em questionários sobre hematúria macroscópica	Tratar todas as crianças em idade escolar (recrutadas ou não) 1 vez em cada dois anos	Melhorar o saneamento e o abastecimento de água. Dar educação em saúde.
Escolas em áreas de baixo risco	≥1% e <10%, se baseado em métodos parasitológicos	Tratar todas as crianças em idade escolar (recrutadas ou não) 2 vezes durante o ensino primário (ex. no 1º ano e no último ano)	Melhorar o saneamento e o abastecimento de água. Dar educação em saúde.
Categoria	**Prevalência de qualquer helmintíase transmitida pelo solo na linha de base**	**Estratégia de controlo**	
		Quimioterapia preventiva	**Intervenções adicionais**
Escolas em áreas de alto risco	≥ 50%	Tratar todas as crianças em idade escolar (recrutadas ou não) 2 vezes por ano.	Melhorar o saneamento e o abastecimento de água. Dar educação em saúde.
Escolas em áreas de baixo risco	≥ 20% e < 50%	Tratar todas as crianças em idade escolar (recrutadas ou não) 1 vez por ano	Melhorar o saneamento e o abastecimento de água. Dar educação em saúde.

Quadro 4. Estratégias de controlo da schistosomíase e HTS recomendadas para crianças em idade escolar (Adaptado da fonte (100)).

OBS: Quando a prevalência de qualquer HTS está abaixo de 20%, não são recomendadas intervenções de QTP em larga escala. Os indivíduos infectados podem ser tratados caso por caso.
Se houver recursos disponíveis e a prevalência estiver próxima ao final do intervalo, uma terceira distribuição de medicamento pode ser adicionada (neste caso, a frequência será a cada 4 meses.

As árvores de decisão (Figuras 15 e 16) são mais restritivas, tendo em conta que os dados de prevalência são geramente recolhidos em situações em que drogas anti-helmínticas são administradas há vários anos. Em tais situações, mesmo uma moderada prevalência (de, por exemplo, 20% para HTS) indica que os parasitas mantêm a capacidade de transmissão apesar da pressão da droga, e isso é preditivo de um rápido retorno a altos níveis de prevalência se a intervenção for interrompida.

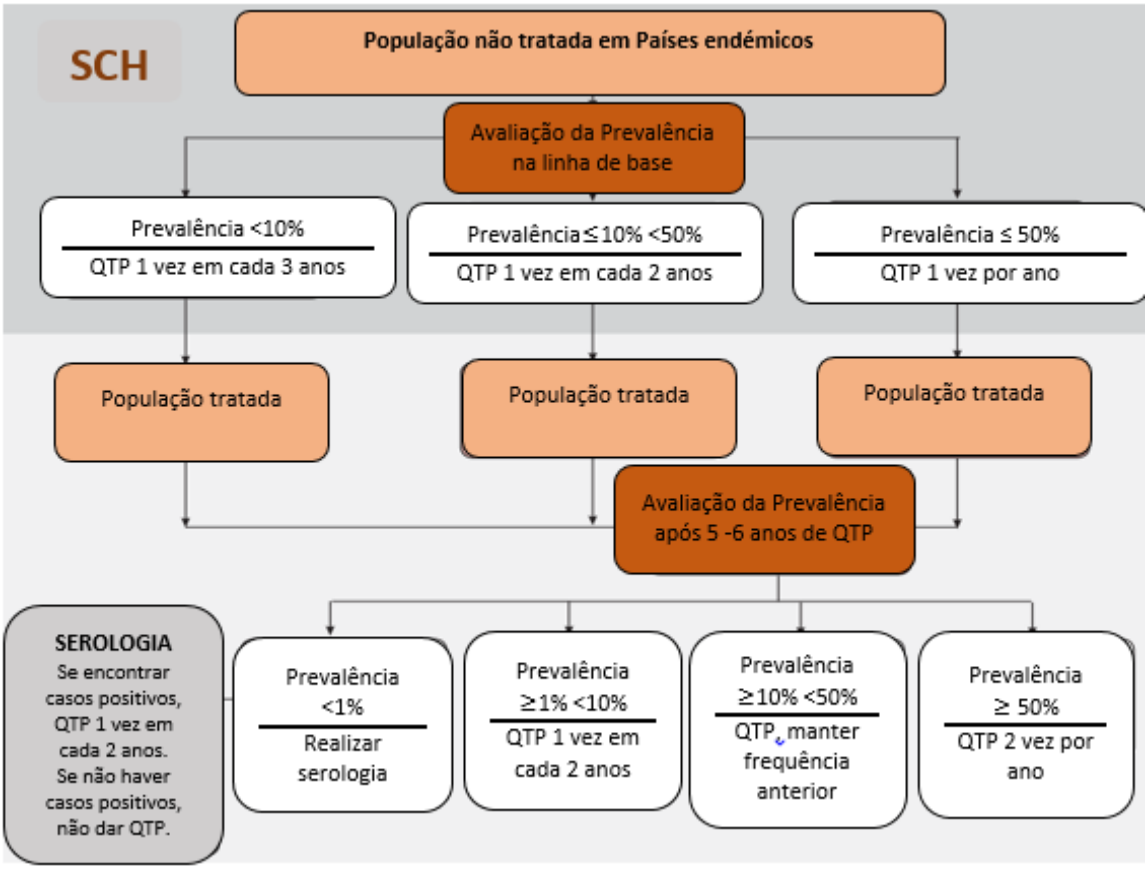


Figura 15. Esquema da estratégia de controlo da SCH com QTP (Adaptado da fonte (100)).

A estratégia de tratamento recomendada para a infecção por *Schistosoma sp* depende da prevalência das crianças em idade escolar na comunidade consoante é baixa, moderada ou alta na linha de base antes da implementação da quimioterapia preventiva (QTP). Na figura 16, a prevalência de linha de base pode ser calculada em regiões onde o tratamento pode ter sido realizado anteriormente. A estratégia para comunidades de baixo risco é tratar todos as crianças em idade escolar uma vez a cada 3 anos e tratar os casos suspeitos. Para comunidades de risco moderado, a recomendação é tratar todas as SAC e os adultos em risco, uma vez a

cada 2 anos. Para comunidades de alto risco, a abordagem recomendada é tratar todas as crianças em idade escolar e os adultos em risco anualmente. As diretrizes da OMS sugerem que após 5-6 anos de QTP administrada, com um nível de cobertura (> 75%) continuamente alcançado, a frequência do tratamento pode ser reduzida. Se a prevalência permanecer baixa por 4 anos após uma frequência de tratamento mais baixa, a frequência de tratamento pode ser reduzida ainda mais. Por outro lado, se a prevalência retornar aos níveis basais, a frequência do tratamento anterior deve ser reintroduzida (100).

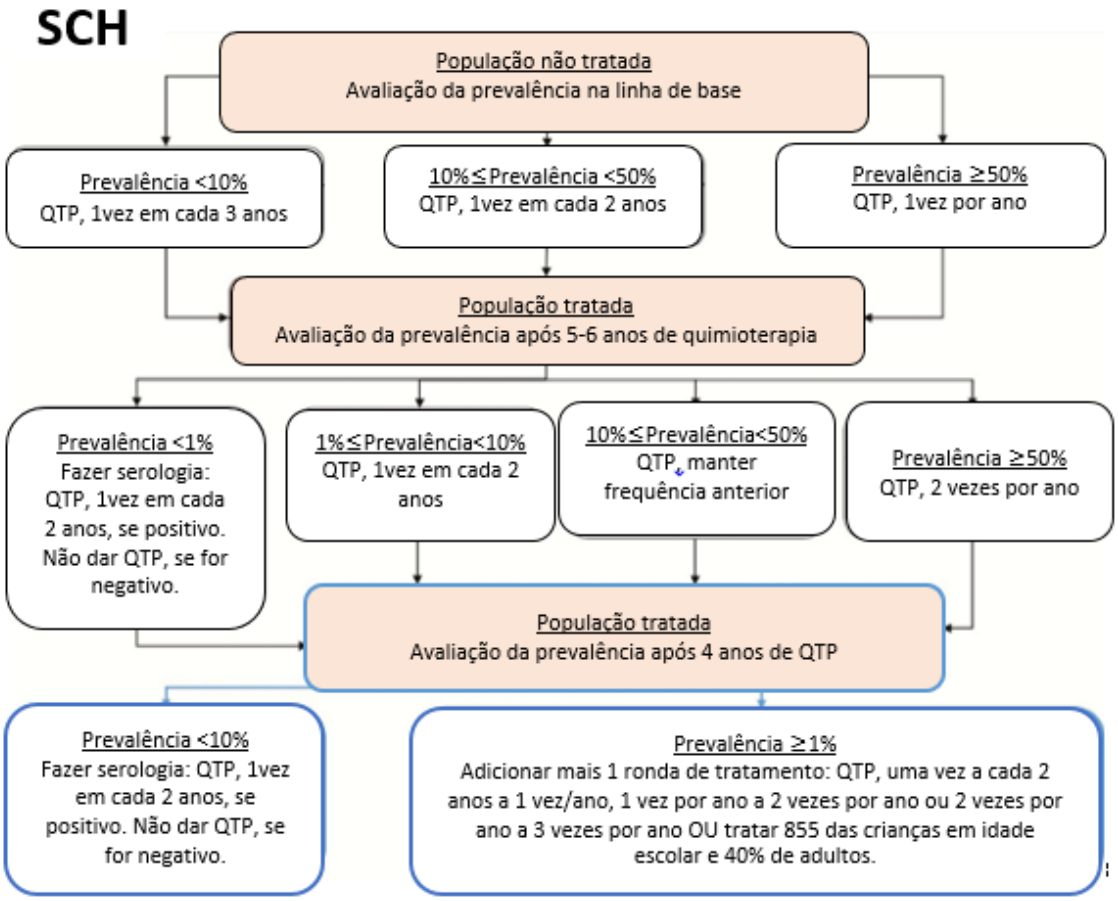


Figura 16. Árvore de decisão do controlo da schistosomíase, com adaptações programáticas recomendadas (destacadas em caixas azuis) às diretrizes da OMS em vigor (em caixas pretas), (Adaptado da fonte (100)).

Nota: usa-se 75% de cobertura de crianças em idade escolar e a frequência do tratamento a ser realizado de acordo com a prevalência das SCH na região, onde a baixa prevalência é <10%, a prevalência moderada está entre 10% e 50% e a alta prevalência é ≥50%.

A mesma explicação é dada para as HTS ilustrada na Figura 17.

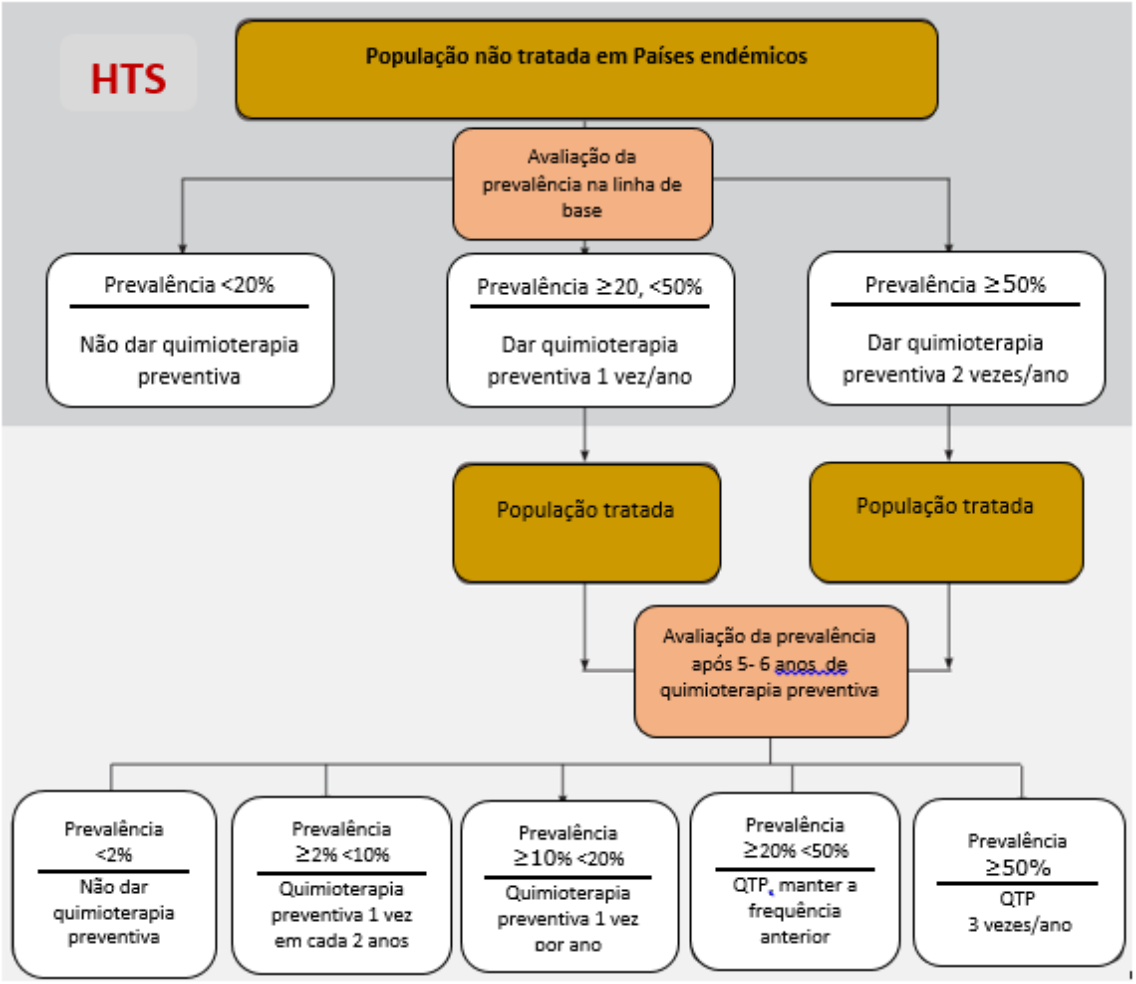


Figura 17. Esquema da estratégia de controlo das Helmintíases Transmitidas pelo Solo (HTS) ou geohelmintíases comr Quimioterapia Preventiva (Adaptado da fonte (100)).

Torna-se assim oportuno reorientar os programas da schistosomíase em África para melhorar as estratégias de controlo de morbilidade sustentável e de longo prazo até que uma decisão de eliminação possa ser tomada localmente, com metas realistas baseadas em evidências. Os investidores e financiadores de medicamentos precisam saber o impacto das suas contribuições para justificar o apoio contínuo. Par tal, a liderança da OMS com o apoio da Aliança Global da schistosomíase (*GSA- Global Schistosomiasis Alliance*; http://eliminateschisto.org/) e da comunidade de pesquisa e implementação da schistosomíase é crucial neste processo.

Adicionalmente, achamos pertinente analisar as reflexões de French & colaboradoes (93):

Serão necessários recursos financeiros e humanos consideráveis e um compromisso político de longo prazo para alcançar a eliminação da transmissão da schistosomíase em África. A QTP, atual pilar dos programas de schistosomíase, precisará ser complementado por outras intervenções de controlo, como maior acesso à água potável, melhor saneamento e higiene, comunicações para apoiar a mudança de comportamento, controlo ambiental correto de caracóis e uma vacina. Esses elementos adicionais permanecem além do alvo de intervenções realistas e fontes de financiamento para a maior parte da África Subsaariana. Portanto, embora a eliminação da transmissão continue a ser a meta aspiracional de longo prazo, recomenda-se que as metas do programa de controlo da schistosomíase com base em evidências sejam desenvolvidas para maximizar os recursos e limitar a morbidade causada pela infecção até que mudanças específicas do país para eliminação se tornem viáveis. Nisto, levantam-se 3 questões relacionadas a definição, a execução e o resultado do controlo.

Como é definido o controlo da morbilidade?

Os indicadores atuais do programa de controlo de morbilidade para schistosomíase intestinal e urogenital de 1% e 5% de infecção pesada (101) induzem que "o risco de morbilidade é devido à infecção pesada", baseado na opinião de especialistas na década de 1980, quando o praziquantel estava amplamente disponível. O diagnóstico dependia da identificação do ovo e a morbilidade foi definida como manifestações fibróticas graves de infecção crónica. Agora temos a oportunidade de atualizar essas metas, dado o novo entendimento da morbilidade e diagnósticos mais sensíveis. A definição ideal de controlo da morbilidade seria a identificação de um nível de infecção abaixo do qual ocorre pouca ou nenhuma morbilidade e um marcador que seja prontamente mensurável no campo como parte de programas de controlo em larga escala. Para identificar esses marcadores, será necessário um entendimento mais profundo da ligação entre infecção e morbilidade e como isso varia em diferentes populações (como crianças em idade pré-escolar e adultos) em diferentes estágios de controlo (como pré e pós-tratamento), e se a morbilidade num grupo (por exemplo, crianças em idade escolar) é um *proxy* útil para outros grupos populacionais. Isso exigirá uma síntese dos dados já disponíveis, pesquisa operacional para preencher lacunas de evidências e estudos de modelagem.

Esperançosamente, o resultado será alvo de morbilidade específica (intestinal e urogenital) em torno dos quais a comunidade da schistosomíase pode se aglutinar. Reiteramos que a redefinição das metas de controlo da morbilidade é uma prioridade para a comunidade da schistosomíase e permitirá a resposta subsequente sobre como atingir e demonstrar o controlo da morbidade.

Como é feito o controlo da morbilidade?

Uma vez identificado um alvo de controlo, é possível definir a estratégia de controlo necessária para alcançá-lo.

As crianças em idade escolar têm sido tradicionalmente o foco do tratamento e da avaliação epidemiológica devido ao alto risco de infecção. O risco de infecção e morbilidade, no entanto, se estende a crianças em idade pré-escolar, mulheres em idade reprodutiva e outros grupos de alto risco (por exemplo, lavadores de carros, pescadores e produtores de arroz). Além disso, embora a correlação entre infecção e morbilidade dentro dos grupos de idade seja forte, a correlação entre os grupos de idade é mais fraca (102), sugerindo que o tratamento de grupos de risco adicionais pode ser necessário para atingir o controlo abrangente da morbilidade.

Há um forte argumento de tratar crianças em idade pré-escolar para prevenir a morbilidade antes que ela se desenvolva. Neste momento, porém, os pré-escolares não estão incluídos nos programas de QTP devido ao desafio de tratar crianças pequenas com pílulas grandes e de sabor amargo. O praziquantel pediátrico está projetado para estar disponível dentro de poucos anos, embora não em uma plataforma de tratamento em massa (100). Será necessário definir quais crianças em idade pré-escolar em quais áreas devem ser tratadas e em que intervalo. Da mesma forma, é necessária orientação sobre quais adultos devem receber tratamento, com que frequência e por quanto tempo. Estratégias para identificar e tratar focos de transmissão intensa da schistosomíase, apesar da boa cobertura de QTP, também devem ser desenvolvidas para garantir o uso ideal de recursos escassos. Em todas as faixas etárias, as metas devem ser alinhadas com o objetivo final dos programas e, portanto, medidas em termos de prevalência de infecção ou infecção pesada usando ferramentas sensíveis. Para consolidar os ganhos em QTP, também pode ser necessário considerar a dinâmica de transmissão ambiental no habitat aquático local e implementar medidas de intervenção sinérgica (103).

Como é demonstrado o controlo da morbilidade?

Não será fácil demonstrar que a morbilidade está controlada. É necessária a adoção de uma estrutura de monitoramento e avaliação robusta e padronizada que descreva a estratégia de amostragem, a frequência necessária de pesquisas e as populações a serem testadas. A escolha das populações, nas quais as avaliações devem ser realizadas (por exemplo, apenas crianças em idade escolar, adultos ou comunidades inteiras), que serão afetadas pela meta de controlo de morbilidade e pelas estratégias para alcançá-la. A escolha do alvo da infecção precisará incorporar a sensibilidade imperfeita das ferramentas de diagnóstico: Kato – Katz e a filtração da urina, por exemplo, são insensíveis, particularmente em níveis baixos de infecção, e podem se correlacionar mal com a morbilidade. Além disso, a morbilidade ovo-negativa é possível, como em pacientes com schistosomíase genital feminina. A adição de ferramentas como o antígeno catódico circulante de point-of-care (CCA-POC; pronto para o campo) e o antígeno anódico circulante (CAA; em desenvolvimento) ajudará neste aspecto, mas precisam ser avaliados em relação à morbilidade.

Uma vez alcaçado o controlo da morbilidade, também será importante determinar se os esforços de intervenção podem recuar para manter os ganhos do programa. Embora continuar com a QTP indefinidamente não seja atraente para os doadores ou beneficiários dos programas; os programas de saúde pública como por exemplo a Saúde Escolar e as Campanhas de Vacinação fornecem modelos para intervenções eficazes e sustentadas.

1.4.2. Controlo e Eliminação Global da Schistosomíase

Os programas bem-sucedidos de controlo da schistosomíase no Japão, China, Filipinas, Brasil, Egito e em alguns países da África Subsaariana mostraram que o controlo da schistosomíase com progressão para a eliminação da doença é viável. O ímpeto recente para controlo da schistosomíase gerou um maior compromisso político, bem como uma oportunidade sem precedentes para ações com boa relação custo-benefício. Esse ímpeto tem incentivado muitos países a estabelecer planos de ação e programas nacionais para controlar as doenças tropicais negligenciadas (104).

O roteiro da OMS para DTNs definiu três metas com prazo determinado para o controlo (definido como prevalência de infecção de alta intensidade <5% nos locais sentinelas) ou eliminação como um problema de saúde pública (prevalência de infecção de alta intensidade <1% nos locais sentinelas) ou eliminação da transmissão (redução a zero da incidência de infecção) da schistosomíase (Figura 18) (105):

1. Até 2015, eliminação da schistosomíase na região do Mediterrâneo Oriental, Caribe, Indonésia e bacia do rio Mekong.

2. Até 2020, eliminação da schistosomíase nas Américas e nas regiões do Pacífico Ocidental; e eliminação potencial como um “problema de saúde pública” em vários países da África. Embora a schistosomíase ainda não tenha sido programada para eliminação na África Subsaariana até 2020, o roteiro previa a eliminação potencial em países selecionados ou partes de países onde as condições eram adequadas, como Zanzibar (República Unida da Tanzânia), onde um esforço concertado estava em andamento (Projeto SCORE e iniciativa China-África).

3. Finalmente, o roteiro definiu uma potencial eliminação global da schistosomíase como um "problema de saúde pública" até 2025.

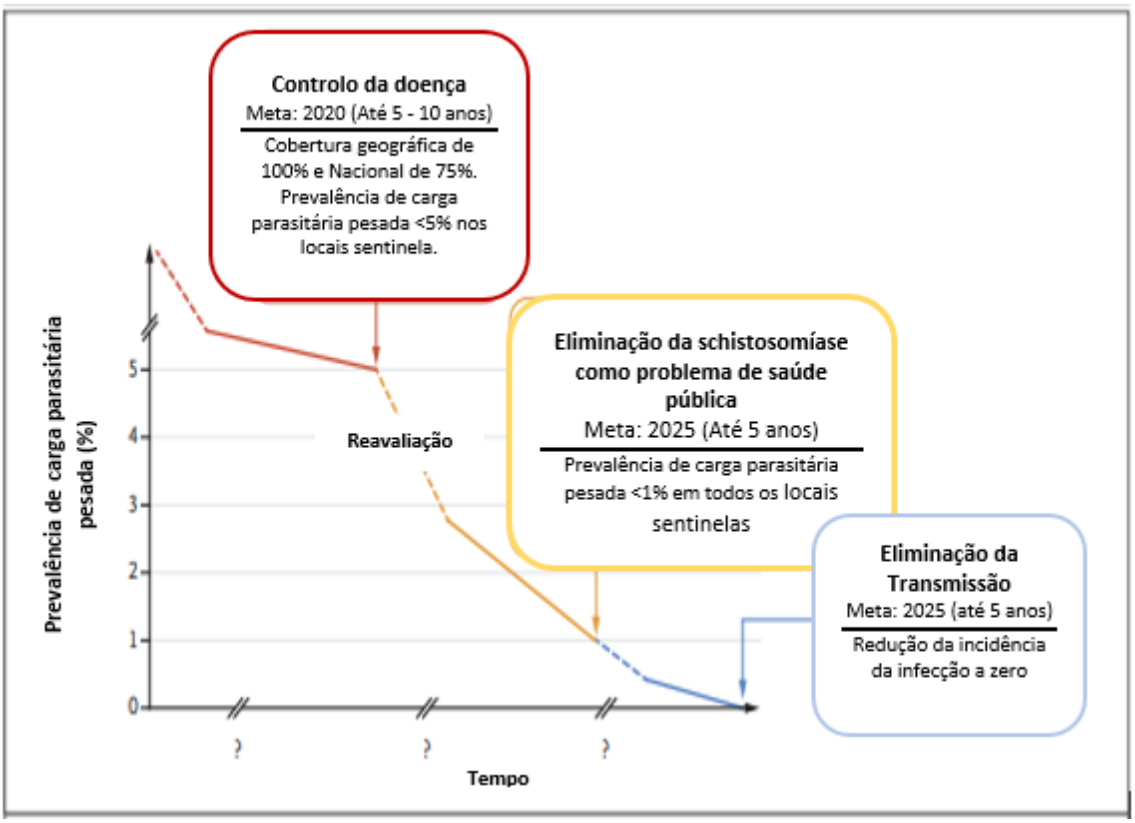


Figura 18. Representação esquemática da progressão do programa de controlo em direção à eliminação da SCH e cronograma proposto pela OMS (Adaptado da fonte (105)).

As estratégias recomendadas pela OMS incluem o controle da doença por meio de quimioterapia preventiva, com a utilização de intervenções complementares, sempre que possível, e a eliminação da doença como problema de saúde pública por meio de quimioterapia preventiva ajustada, com uso de intervenções complementares fortemente recomendadas. Relativamente à eliminação da transmissão por meio de quimioterapia preventiva intensificada em áreas residuais de transmissão, as intervenções complementares são consideradas essenciais (106).

A título de exemplo Deol *et al* (2010) (105) fizeram uma avaliação dos programas nacionais de controlo da SCH de 9 países, 8 dos quais da África Subsaariana (Burkina Faso, Burundi, Malawi, Mali, Tanzania, Uganda, Níger, Rwanda) e o Yémen, cujos resultados estão na tabela 3, a seguir.

País e Programa, por espécie	Nível de endemi-cidade na linha de base	Prevalência na linha de base (IC 95%)		Periodici--dade do tratamento	Nº Rondas de tratamento para atingir a meta de controlo da doença		Nº Rondas de tratamento para atingir a meta de eliminação	
		Média (%)	Carga parasitária pesada (%)		Pós-linha de base	Prevalência intensidade moderada e forte	Pós-linha de base	Para prevalência de intensidade moderada e forte
S. mansoni								
Burkina Faso	Baixo	6,5(1,8-20,7)	0,7(0,2-3,0)	Bianual	0	0	2	3
PGN Burundi	Baixo	6,0(2,4-14,2)	0,5(0,2-1,3)	Anual	0	0	2	NR
PG piloto Burundi	Baixo	12,7(4,6-30,9)	1,5(0,4-4,9)	Anual	0	0	3	NR
Malawi	Baixo	1,9(0,5-6,9)	0,1(0,0-0,9)	Anual	0	0	0	1
Ruanda	Baixo	12,9(4,6-31,2)	1,1(0,2-5,7)	Anual	0	0	1	1
Yemen	Baixo	9,2(6,4-13,0)	0,6(0,3-1,2)	Bianual	0	0	NR	NR
Mali, Segou	Mod.	28,8(8,9-62,6)	9,6(2,5-27,5)	Anual	1	1	NR	NR
Mali, Bamako-Koulikoro	Mod.	38,8(17,2-66,0)	10,6(3,6-27,5)	Misto	1	NR	NR	NR
Tanzania	Mod.	26,6(7,4-62,1)	7,7(2,1-24,7)	Anual	1	NR	NR	NR
Uganda	Mod.	45,4(35,6-55,7)	17,7(11,7-25,8)	Anual	2	NR	NR	NR
S. haematobium								
Malawi	Baixo	9,8(6,0-15,5)	2,2(1,0-4,5)	Anual	0	NA	NR	NA
Tanzania	Mod.	24,1(14,1-38,0)	6,9(3,2-14,4)	Anual	1	NA	NR	NA
Yemen	Mod.	10,6(6,5-16,8)	3,6(2,1-6,3)	Bianual	0	NA	NR	NR
Burkina Faso	Alto	56,2(32,4-77,4)	25,2(14,3-40,3)	Bianual	1	NA	NR	NR
Níger	Alto	70,0(54,2-82,2)	20,8(12,1-35,5)	Anual	NR	NA	NR	NR
Mali, Segou	Alto	82,1(70,1-90,0)	44,0(27,3-62,3)	Anual	2	NA	NR	NR
Mali, Bamako - Koulikoro	Alto	47,6(33,5-62,1)	11,5(6,8-18,6)	Misto	1	NA	NR	NR

Tabela 3. Rondas de tratamento para reduzir a infecção por *S. mansoni* e *S.haematobium* e atingir as metas globais da OMS (Adaptado de Deol *et al* (105)).
Nota/legenda: Nível de endemicidade da linha de base=classificação do nivel de prevalência do país (OMS). Intervalos de confiança de 95%, em agrupamentos de dados dos locais sentinela. Burundi e Mali, divididos em 2 segmentos. No Burundi, os inquéritos começaram em anos diferentes no programa piloto (12 locais sentinela) e no Programa Nacional (19 locais sentinela). No Mali, diferentes estratégias de tratamento foram implementadas na região de Segou (10 escolas locais sentinela) e as regiões de Bamako e Koulikoro (combinadas; 11 escolas sentinela). Mod.=moderado. NA=não aplicável e NR= não atingido durante o período de tempo estudado.

Os autores constaram que todos os programas nacionais, excepto o do Níger, atingiram a meta de controlo da doença em duas ou menos rondas de tratamento, mais precocemente que a projeção da OMS (5 a 10 anos). Os programas em áreas de baixo nível de endemicidade na linha de base tiveram maior propensão de alcançar as metas de controlo e eliminação do que os programas em áreas de moderada e alta endemicidade. Todavia, a meta de eliminação apenas foi alcançada para a infecção por *S. mansoni* em Burkina Faso, Burundi e Ruanda, depois de 3 rondas. A variação dentro de cada país foi evidente na relação entre a prevalência geral e a infecção de alta intensidade (estratificada de acordo com as rondas de tratamento), havendo necesidade de usar uma métrica para definir o controlo ou eliminação em todos os contextos epidemiológicos.

Concluiram então que as (re)avaliações do progresso da implementação das estratégias de tratamento nos programas nacionais de controlo da SCH devem ser realizadas com mais frequência, levando-se em consideração os dados epidemiológicos locais, a fim de determinar o efeito do tratamento e a alocação de recursos apropriados e aproximar-se mais o alcance das metas globais.

1.4.3. Programa Nacional de Controlo da Schistosomíase

As ações para o controlo nacional da Schistosomíase são desevolvidas pelo Programa Nacional de Doenças Tropicais Negligenciadas (PNDTN). Em 2004 o Ministério da Saúde de Angola (MINSA) criou o PNDTN para responder aos apelos da OMS sobre a necessidade dos países membros assumirem o controlo, eliminação e erradicação de 17 doenças tropicais negligenciadas (DTNs) identificadas em 149 países do mundo, principalmente na África, Ásia e América Latina. Consequentemente foram firmados vários compromissos políticos sobre as DTNs que incluem as resoluções da Assembleia Mundial da Saúde; a resolução do Comité Regional sobre DTNs em 2009; o Roteiro Global para as DTNs e a Declaração de Londres sobre as DTNs em 2012. O Plano Estratégico Regional para as DTNs na Região Africana 2014-2020 visa criar uma região africana livre das DTNs, isto é reduzir o fardo das doenças, controlar, eliminar e erradicar as DTNs na região africana.

A lista das 17 DTNs com os respectivos agentes etiológicos é a seguinte:

1. Cisticercose ou Teníase (*Taenia solium, saginata e asiatica*)
2. Dengue (Flavivírus) e Chikungunya (Vírus chikungunha)
3. Doença de Chagas ou Tripanossomíase americana (*Tripanossoma cruzi*)
4. Dracunculose ou Doença do Verme-da-Guiné (Verme da Guiné)
5. Equinococose ou Hidatose (*Echinococus*)
6. *Filaríase linfática ou elefantíase (*Wuchereria bancrofti*)
7. *Geohelmintíases ou Helmintíases transmitidas pelo solo (depende da espécie)
8. Leishmaniose (*Leishmania*)
9. Lepra (*Mycobacterium leprae*)
10. *Oncocercose ou cegueira do rio (*Onchocerca volvus*)
11. Raiva (Vírus da raiva)

12. *Schistosomíase ou bilharzose (*Schistosoma haematobium, mansoni e japonicum*)
13. *Tracoma (*Chlamydia trachomatis)*
14. Trematodiases de origem alimentar (Tremátodes)
15. Treponematoses endémicas ou Bouba (*Treponema pallidum*)
16. Tripanossomíase africana ou doença do sono (*Trypanosoma brucei gambiense* e *Trypanosoma brucei rhodosiense*)
17. Úlcera de Buruli (*Mycibacterium ulcerans*)

Desde 2010 que a OMS orienta, desenvolve acções de combate a estas doenças e recomenda a implementação 4 pacotes:

1. Mapeamento epidemiológico exaustivo;
2. Quimioterapia Preventiva com objectivo de eliminar as fontes de infecção, e assim impedir a transmissão da doença;
3. Manuseamento Integrado de casos, por detecção e tratamento, para reduzir a morbilidade e também impedir a transmissão
4. Controlo de transmissão, que inclui controlo vetorial e controlo de reservatórios, bem como saneamento do meio e provisão de água potável.

O PNDTN identificou 11 DTNs locais, 6 passíveis de quimioterapia preventiva, nomeadamente, a Schistosomíase, Geohemitíase, Oncocercose, Trachoma, Filaríase linfática e Loase e as outras 5 passíveis de manuseamento intensivo de casos, ie, a Lepra, Tripanossomíase, Verme da Guiné, Leishmaniose e Raiva. Conhecida a sua co-endemicidade (Figura 19), até ao momento, o PNDTN apenas implementou, irregularmente e sem atingir a cobertura nacional, a Quimioterapia preventiva massiva com administração de PZQ+ALB ou PZQ+ALB+IVM para 3 DTNs, nomeadamente a Schistosomíse, as Helmintíases transmitidas pelo solo e a Oncocercose.

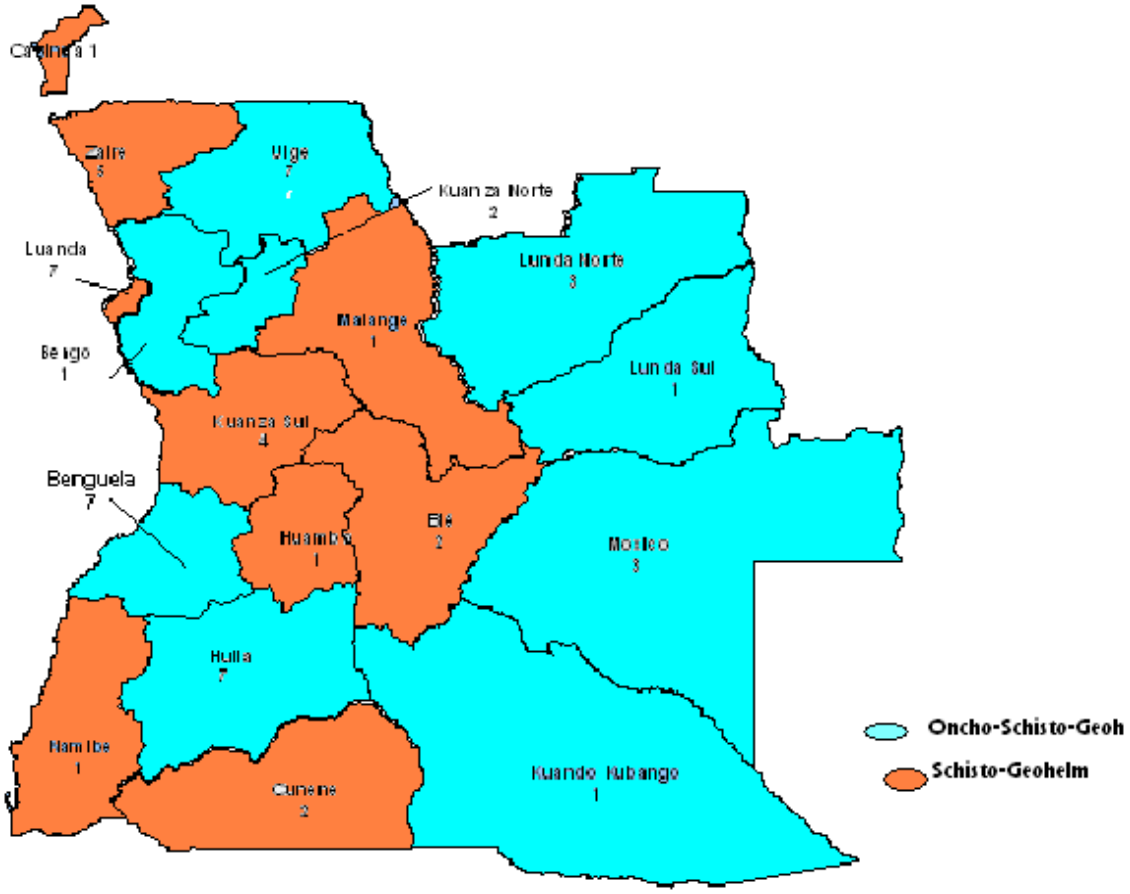


Figura 19. Mapa das zonas de co-endemicidade das DNTs em Angola (Fonte: MINSA (2012)).

O PNDTN foi submetido a uma avaliação FOFA (Forças, Oportunidades, Fraquezas e Ameaças; do ingês, SWOT= *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) por uma comissão multissetorial que estabeleceu o Plano Nacional de Desenvolvimento da Saúde "Angola 2012-2025", com o seguinte resultado (13,107).

Pontos fortes:

1. Vontade Política do Governo
2. Disponibilidade de uma equipa nacional multidisciplinar para AMM (Administração Massiva de Medicamentos; do inglês MDA*, Mass Drug Administration*)
3. Existência de mapeamento da oncocercose. O mapeamento da schistosomíase e geohelmintíases precisa ser concluído e actualizado.
4. Disponibilidade de instrumentos para a gestão do Programa

Fraquezas

1. Fraca mobilização e participação da comunidade
2. Atrasos no envio de relatórios financeiros e técnicos
3. Fraco treinamento de técnicos
4. Fraca advocacia das autoridades político-administrativas das províncias

Oportunidades

1. Maior sensibilidade do Ministério da Saúde e dos Governos Provinciais
2. Integração das DTNs ao Programa de Revitalização do Ministério da Saúde
3. Disponibilidade de antenas da OMS em 18 províncias

Ameaças

1. Acesso limitado da comunidade a água potável e saneamento básico
2. Áreas de difícil acesso em tempo chuvoso para realizar mapeamento e AMM
3. Controlo não integrado de vetores nos programas de malária e tripanossomíase
4. Indisponibilidade de supervisores e inquiridores para trabalhar nos fins-de-semana e feriados

Foram destacadas as seguintes perspectivas:

1. Conclusão da cartografia integrada das NTDs locais
2. Co-implementação efetiva do controlo de DTNs
3. Integração de atividades transfronteiriças
4. Realização de pesquisas sobre DTNs
5. Projeto nacional de tradução e produção de material de informação, educação e comunicação em saúde em línguas nacionais.

Assim, o PNDTN vinha fazendo esforços para implementar as estratégias constantes no Quadro 5 (107).

Estratégias operacionais

1. Mapeamento epidemiológico rápido.
2. Quimioterapia preventiva em massa.
3. Reforço da participação comunitária.
4. Tratamento sobre observação directa.
5. Estudos de avaliação do impacto da quimioterapia e da prevalência.
6. Integração das Doenças Negligenciadas (Oncocercose, Schistosomíase, Filariose, Dracunculose) nos outros programas de saúde pública.

Metas

1. Até 2013 concluir o mapeamento da Filaríase Linfática e actualizar o mapeamento da Schistosomíase, da Dracunculose e das Geohelmintíases.
2. A partir de 2017, prevenir o agravamento das deformidades e incapacidades causadas pelas doenças com correcção cirúrgica nos hospitais centrais com carácter regional.
3. Até 2017, atingir 80% de cobertura terapêutica e 100 % até 2021 nos projectos de Oncocercose e nas crianças em idade escolar nas campanhas de desparasitação em Angola.
4. Até 2017, atingir 70% de cobertura terapêutica nas comunidades, e 95 % até 2021, nas províncias endémicas em Angola.

Actividades e intervenções

1. Quimioterapia em Massa, preventiva e em combinação com Praziquantel, Albendazol e Ivermectina.
2. Realizar campanhas de prevenção nas escolas.
3. Mapear a Filariose Linfática e a Dracunculose.
4. Educar as comunidades sobre as doenças para que as pessoas afectadas sejam encaminhadas aos centros especializados para cirurgia correctiva.
5. Completar a abertura dos projectos de tratamento com Ivermectina sob Observação Directa Comunitária (ODC).
6. Capacitar o pessoal de saúde.
7. Supervisão formativa reforçada.

Indicadores de avaliação

1. Número de crianças em idade escolar desparasitadas com Albendazol e Praziquentel.
2. Número de localidades mapeadas para Filaríase Linfática.
3. Número de pessoas tratadas com Ivermectina sob Observação Directa Comunitária.
4. Número de projectos novos iniciados.
5. Número de estudos realizados após cinco anos de Quimioterapia Combinada e Preventiva, em Massa.

Quadro 5. Estratégias, metas, actividades e indicadores do PNDTN - Angola 2018-2022, (Adpatado do MINSA, 2017(107)).

Com base nas evidências locais descritas por alguns estudos realizados no país (28,33,107 – 110) , incluindo a investigação desta tese, o PNDTN revisou estas estratégias e definiu um plano operacional 2017-2021 para a schistosomíase e geohelmintíases (ver Quadro 6).

OBJECTIVO GLOBAL	METAS NACIONAIS	OBJECTIVOS	ESTRATEGIAS	CANAIS DE IMPLEMENTAÇÃO
Schistosomiase: Eliminação até 2025	Reduzir a morbilidade de modo a que a schistosomiase deixe de ser um problema de saúde pública até 2025	Reduzir a prevalência de infecções pelas formas urinária e intestinal para níveis inferiores a 10% Eliminar infecções de elevada intensidade na população alvo	Quimioterapia Preventiva com Praziquantel em crianças em idade escolar IEC (advocacia, comunicação interpessoal, comunicação em massa) para a mudança de comportamento Melhoria de higiene e abastecimento de água potável (saúde ambiental) Controlo vectorial	QP nas escolas primárias QP complementar na comunidade em áreas com baixa taxa de frequência escolar Campanhas de informação nas escolas Programas radiofónicos e televisivos Cartazes e panfletos Uso de moluscocidas
OBJECTIVO GLOBAL	METAS NACIONAIS	OBJECTIVOS	ESTRATEGIAS	CANAIS DE IMPLEMENTAÇÃO
Helmintíases Transmitidas pelo Solo (HTS): Cobertura de desparasitação de 75% das crianças em idade pré-escolar e escolar até 2020.	Reduzir a morbilidade de modo que a HTS deixe de ser um problema de saúde pública até 2025	Reduzir a prevalência de HTS para níveis inferiores a 10% Eliminar infecções de elevada intensidade na população alvo	Quimioterapia Preventiva com albendazole/mebendazole em crianças em idade escolar IEC (advocacia, comunicação interpessoal, comunicação em massa) para a mudança de comportamento Melhoria de higiene e abastecimento de água potável (saúde ambiental)	QP nas escolas primárias QPcomplementar na comunidade em áreas com baixa taxa de frequência escolar Campanhas de informação nas escolas Programas radiofónicos e televisivos Cartazes e panfletos

Quadro 6. Extrato-sumário dos objectivos e metas do PNDTN para schistosomíase e HTS, 2017-2021, (Adaptado da fonte (13)).

Este plano operacional ainda se apresenta inexequível. Este e outros planos nacionais análogos não incluem a conclusão do mapeamento nacional; não demonstram a exequibilidade de fornecimento de água potável às comunidades em risco; não evidenciam a viabilidade do uso de moluscocidas nas únicas fontes de água acessíveis para certas comunidades; nem garante intervenção no sistema de saneamento público nas localidades povoadas por estas comunidades. A dependência de outros sectores não integrantes do Serviço Nacional de Saúde certamente limitará a perspectiva de efectidade das acções do PNDTN.

1.5. Justificativa

A schistosomíase e as geohelmintíases lideram a lista das 11 doenças tropicais negligenciadas (DTNs) identificadas em Angola e representam doenças endémicas preveníveis e tratáveis, sem necessidade de detecção sistemática de casos. O tratamento de casos limitar-se-ia àqueles que se apresentam ou são encaminhados para as unidades de saúde. Alguns estudos realizados em Angola (112–118) confirmam a co-endemicidade da schistosomíase com as geohelmintíases e a malária e fazem a sua caracterização clínico-epidemiológica e antropológica.

O estudo mais recente de levantamento epidemiológico da schistosomíase e suas principais comorbidades, as geohelmintíases e a malária, incluíndo as síndromes consequentes de anemia e desnutrição, foi realizado no contexto do Sistema de Vigilância Demográfica na província do Bengo. Este estudo é uma referência atualizada para a definição de políticas de tratamento e controlo eficazes da morbi-mortalidade (119).

A acção prioritária de controlo da incidência da schistosomíase e geohelmintíases com Quimioterapia Preventiva (QTP) é implementada pelo PNDTN desde 2007. Uma década depois, em 2017 esta estratégia aumentou a abrangência geográfica e a cobertura terapêutica dessas doenças na população de crianças em idade escolar para 45% e 25% respectivamente (108). Contudo a meta prevista de 80% de cobertura nacional até 2017 não foi alcançada. A meta atual de cobertura terapêutica recomendada pela OMS é de mais de 75% nas crianças em idade pré-escolar e escolar (120).

Estudos de avaliação da efectividade das atividades e intervenções sobre as DTNs em Angola são escassos. A maioria dos estudos debruçam-se sobre a magnitude, diagnóstico e tratamento da schistosomíase.Todavia a avaliação do impacto das intervenções na melhoria da saúde pública é crucial na tomada de decisão em saúde.

O governo tem priorizado a QTP na população de risco para alcançar a cobertura universal, apesar da OMS recomendar medidas integrais com controlo moluscocida, fornecimento de água potável, educação para saúde, saneamento e higiene do meio ambiente.

Depois de uma década de QTP para crianças em idade escolar com vista ao alcance da cobertura universal, esta intervenção é efectiva?

A estratégia de QTP, atualmente em vigor, pode ajudar a atingir os objetivos de controlo da doença e sua posterior eliminação ou erradicação?

Não há efeitos adversos dos medicamentos administrados periodicamente que influenciam a adesão da população ao tratamento massivo?

Para responder a estas questões, realizamos esta pesquisa avaliativa em condições reais vivenciadas pelas crianças em idade pré-escolar e escolar duma comunidade e de duas escolas em localidades rurais.

2. Objectivos

Pesquisas anteriores, realizadas na área onde decorreu esta investigação, atualizaram a prevalência de doenças parasitárias e forneceram informações para ajudar o Programa Nacional de DTN a planificar e implementar intervenções mais adequadas e alinhadas às diretrizes atuais da OMS.

O objetivo geral deste estudo foi o de avaliar a efetividade do controlo da schistosomíase (SCH), helmintíases transmitidas pelo solo (HTS) e malária com o pacote de intervenção integrado constituído por praziquantel (PZQ), albendazol (ALB), coartem (*AL*, *Artemether Lumefantrine*) e rede mosquiteira impregnada com inseticida de longa duração (LLIN, *long-lasting insecticide treated bednet*), utilizado para as crianças da Província do Bengo, norte de Angola.

Para alcançar o propósito acima descrito delineamos os seguintes objetivos específicos:

1. Investigar o impacto da intervenção terapêutica+rede mosquiteira, um e seis meses depois da sua implementação nas crianças em idade pré-escolar e escolar.

2. Avaliar os eventos adversos experimentados após a co-administração de PZQ+ALB ou PZQ+ALB+AL como quimioterapia preventiva da schistosomíase e das comorbilidades de geohelmintíases e malaria.

3. Aumentar a cobertura do tratamento massivo da schistosomíase e comorbilidades em crianças.

3. Resultados

3.1. Artigo 1

Integrated community-based intervention for urinary schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in children from Caxito, Angola

Manuel Lemos, Cláudia Fançony, Sofia Moura, Clara Mirante, Pinto de Sousa, Henrique Barros, Susana Nery, Miguel Brito

International Health 2020;12: 86–94

International Health 2020; **12**: 86–94
doi:10.1093/inthealth/ihz055 Advance Access publication 10 July 2019

ORIGINAL ARTICLE

Integrated community-based intervention for urinary schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in children from Caxito, Angola

Manuel Lemos[a,b,c], Cláudia Fançony[a,b], Sofia Moura[a], Clara Mirante[a,1], Pinto de Sousa[c], Henrique Barros[b,d], Susana Nery[e] and Miguel Brito[a,f,*]

[a]Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA), Caxito, Angola; [b]EPI Unit, Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal; [c]Faculdade de Medicina, Universidade Agostinho Neto, Luanda, Angola; [d]Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal; [e]Kirby Institute for Infection and Immunity in Society, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052, Australia; [f]Health and Technology Research Center (H&TRC), Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal

*Corresponding author: Tel: +351 218980400; E-mail: miguel.brito@estesl.ipl.pt

Received 11 March 2019; revised 24 May 2019; editorial decision 29 May 2019; accepted 7 June 2019

Background: Schistosomiasis and soil-transmitted helminths (STH) infections are major public health problems. We aimed to study the 6-mo impact of mass drug administration with praziquantel and albendazole on urinary schistosomiasis and STH.

Methods: We examined children (aged 2–15 y) from one hamlet, who provided urine and faeces samples at baseline (n=197), 1 mo (n=102) and 6 mo (n=92); 67 completed the protocol.

Results: At baseline, 47/67 (70.1%) children presented *Schistosoma haematobium* (75.8% in the baseline total sample) and 12/67 (17.9%) with STH (30.5% in the initial sample, p=0.010). Among the children, 47.3% had heavy *Schistosoma haematobium* infection. The most frequent STH was *Trichuris trichiura* in 9.0%. We also found *Hymenolepis nana* (13.2%) and *Plasmodium falciparum* (9.1%) infections and anaemia (82.1%). One mo after chemotherapy there was a significant (p=0.013) reduction of *Schistosoma haematobium* prevalence (23.5%) and a high egg reduction rate (86.9%). Considering the sample of 67 children, the mean egg concentration was 498 at baseline, 65 at 1 mo and 252 at 6 mo ($p<0.05$). We also observed a reduction in STH infections, 50% in *Ascaris lumbricoides*, 33.3% in *T. trichiura* and 50% in hookworms. At 6 mo, the prevalence of *Schistosoma haematobium* (76.1%) was similar to the baseline and the STH reduction was not significant.

Conclusions: Longitudinal studies have reported many losses in these settings, but we were able to show that mass drug administration for control of schistosomiasis and STH present low effectiveness, that reinfections occur rapidly and that stand alone anthelmintic therapy is not a sustainable choice.

Keywords: chemotherapy, mass drug administration, *Schistosomiasis haematobia*, soil-transmitted helminths

Introduction

Helminth infections have a massive impact on the morbidity and mortality of human populations globally.[1] *Schistosoma haematobium*, *Ascaris lumbricoides*, *Trichiura trichuris* and hookworm infections affect 290.6, 804.4, 477.4 and 471.8 million people worldwide, respectively.[2] These infections are endemic in Angola, where the prevalence of *Schistosoma haematobium*, hookworms, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* and *Hymenolepis nana* were reported to be high (10–17, 4–6.7, 15–17, 7–14 and 6–7%, respectively) in preschool and school-age children in the Dande municipality (Bengo province, Angola) in 2010.[3] Additionally, some of those species also share their geographical distribution with malaria, and therefore co-infections were reported. Among comorbidities associated with these infections, we find bladder and kidney pathologies, chronic inflammation, respiratory and gastrointestinal problems, chronic blood loss, immunity and anaemia.[3,4–9]

In Angola, it is expected that there will be adoption of integrated therapeutic mass drug distribution of praziquantel and albendazole in deworming campaigns, as described in the National Sanitary Development Plan for 2012–2025 (approved by Angolan Ministry of Health in 2012). However, research into the impact of an integrated approach is urgently needed, as it

© The Author(s) 2020. Published by Oxford University Press on behalf of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

could help to clarify key aspects such as behavioural change related to health education, clean water provision, environmental sanitation and programme control adherence, which would help to improve these interventions.

Here, we investigated the 6-mo impact of a community-based integrated therapeutic intervention with praziquantel, albendazole and Coartem (if tested positive for malaria), in the reinfection of schistosomiasis, geohelminths and malaria and in the occurrence of anaemia.

Materials and methods

Study site

We conducted this investigation in Cabungo, one hamlet of the study area of Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA), located in the Dande municipality (Bengo, northern Angola). The structure, dynamics and geographical distribution of the population of this area are monitored by the Health and Demographic Surveillance System, previously described by Costa and coworkers.[16] The initial list provided by Demographic Health Survey consisted of 824 inhabitants, including 364 children aged 2–15 y. The research team integrated two DHS technicians and updated the list of children during the baseline, identifying 209 (57.4%) children present, who were all invited and participated in the study.

Study design, participants and data collection

This was an interventive prospective study, conducted between December 2012 and December 2013. Cabungo was selected by convenience, based on the high rates of schistosomiasis.[6] On the first day of the baseline, the study team went from house to house to identify and invite children aged 2–15 y and to distribute containers for sample faeces. On the second day, the population was concentrated in a designated place for a previously arranged community meeting, where we collected all urine, faeces and blood samples, applied the questionnaire with signed consent and administered the drugs. During the two follow-ups, we met participants at the same designated place. Six mo after the second follow-up, the team returned to the participants' homes to inquire about reasons for non-adherence. Trained field workers conducted the questionnaire to obtain demographic and socioeconomic data and child morbidity history. We provided a container (1 d prior to survey) to collect one faecal sample per participant while urine samples were collected in containers provided to participants upon arrival on the survey day. Both samples were stored in ice at 4°C until transportation to the CISA laboratory where they were refrigerated. Kato-Katz smears were performed by CISA expert technicians for the diagnosis of *Schistosoma mansoni*, soil-transmitted helminths (STH) (such as hookworms, *A. lumbricoides* and *T. trichiuria*), *H. nana* and *Taenia* spp. Urogenital schistosomiasis (*Schistosoma haematobium*) was diagnosed by examination of the pellet resulting from 10 ml centrifuged urine and eggs count, according to WHO protocol.[11] We were not able to use the membrane for filtration method in this project; however, the local availability of equipment and laboratory technicians ensured good execution of the centrifugation method, whose effectiveness in concentrating the eggs does not cause any morphological changes to either the helminth eggs or larvae.[12] Capillary blood samples were collected for diagnosis of malaria by rapid diagnostic test (SD BIOLINE Malaria Ag P.f/P.v, Standard Diagnostics Inc.) and for measurement of haemoglobin levels with the HemoCue system (HemoCue 201+, Angelholm, Sweden). All children took a single dose of praziquantel (40 mg/kg) and albendazole (400 mg) under direct observation at the first visit and 6 mo later. The children who tested positive for *Plasmodium falciparum* were treated with Coartem (artemether/lumefantrine 20/120), in accordance with the national therapeutic guidelines for uncomplicated malaria at all evaluation time points. The national malaria control programme recommends treatment for asymptomatic individuals (human reservoirs) with positive Rapid Diagnostic Test (RDT) for *plasmodium* at all opportunities, in order to reduce continuous transmission by the mosquito bite.[13,14] In addition, one long-lasting insecticide-treated bednet was provided for each child who participated in this study. Follow-up visits occurred 1 and 6 mo after initial drug delivery and parasitological examination. Malaria treatment was performed on all visits.

Reasons for dropout were investigated performing an additional structured questionnaire, performed 6 mo after the second follow-up with the same respondents. In these questionnaires we also asked respondents for suggestions of possible solutions to improve adherence.

Table 1. Cut-offs for intensity of infection and thresholds used to define anaemia

Infections	Light	Moderate	Heavy
Schistosoma haematobium (no. of eggs/10 ml of urine)	1–49		≥50
A. lumbricoides (no. of eggs/gram of faeces)	1–4999	5000–49 999	≥50 000
T. trichiura (no. of eggs/gram of faeces)	1–999	1000–9999	≥10 000
Hookworms (no. of eggs/gram of faeces)	1–1999	2000–3999	≥4000
H. nana (no. of eggs/gram of faeces)	1–1999	2000–9999	≥10 000
Anaemia in children (g/dl)	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
<5 y	9.0–11.0	7.0–8.9	<7
5–11 y	11.0–11.4	8.0–10.9	<8
12–14 y	11.0–11.4	8.0–10.9	<8

Statistical analysis

Data were entered into the CISA database and then exported to SPSS Statistics for Windows version 20.0 and R version 3.0.1 (IBM, Armonk, NY, USA). Analyses were performed to determine prevalence and intensity reduction, intensity and reinfection rates resulting from *Schistosoma haematobium*, geohelminths and *H. nana* infections, 1 and 6 mo after treatment.

Prevalences were calculated as the frequencies of the outcome over the total samples with valid results. The intensity of *Schistosoma haematobium* infections and of intestinal parasites was recorded according to WHO [5] (Table 1). Also, the age-specific severity of anaemia was defined as recommended by WHO. [6,12]

The prevalence reduction rate (PRR) was calculated as:

$$\frac{\text{\% prevalence before the treatment} - \text{\% prevalence after the treatment}}{\text{\% prevalence before treatment}} * 100$$

The intensity reduction rate (IRR) was calculated as:

$$\frac{\text{Geometric mean of eggs before the treatment} - \text{geometric mean eggs after the treatment}}{\text{geometric mean before the treatment}} * 100$$

The post-treatment reinfection rates were calculated as:

$$\frac{\text{Number of children who became positive after the treatment}}{\text{Number of children who turned negative after the treatment}} * 100$$

χ^2 McNemar's, paired sample t and Wilcoxon related samples tests were used to compare difference in the prevalence and intensity of infections. The threshold for significant level was 0.05.

Ethical aspects

This study was approved by the Ethical Committee of the Ministry of Health of Angola. Informed consent was obtained by signature from the parents or guardians of children. Schistosomiasis, geohelminth and malaria infections were treated. Children with anaemia were referred to the nearest health-care centre. The project team at the study site provided education sessions for all people present and returned the results of parasitological examinations to the parents and guardians of the children who participated in the study.

Results

In this study, we enrolled 209 children (110 boys and 99 girls aged 2–15 y, with a median age of 6 y). Those who showed no compliance to drug therapy at the baseline, failed to provide urine, faeces and blood samples, or had invalid data or examination results and refused to repeat the procedure, were excluded from the analysis. Most of these dropouts were children who cried, vomited or choked upon medication. Some did not give urine or stool samples and their parents or guardians did not bring them back to repeat the procedure. Others were absent from the residences during the study period. Exclusions, dropouts and the number of followed children are presented in Table 2.

In total, 142 lost to follow-up were questioned concerning the reasons for their absence at the evaluation time points. The main reported reason for lost to follow-up was spending school holidays in the capital for the Christmas vacation (33.1%, 47/142) and quarterly break (21.8%, 31/142). The other reasons were the side effects of medication reported by participants (16.2%, 23/142 and 11.3%, 16/142) and the unavailability of the caregiver to take the child to the evaluation (4.2%, 6/142 and 5.6%, 8/142) during the first and second evaluations, respectively.

About 100 respondents suggested possible solutions to improve adherence, including family counselling regarding sanitation and hygiene (45%, 45/100) and door-to-door notification of the follow-up dates (29%, 29/100).

Children within the lost to follow-up group were significantly more frequently infected with STH than children within the followed group (Table 3); 80% of the children diagnosed with STH were lost to follow-up (p=0.010). We found no significant differences between participants and losses to follow-up among all other variables.

We investigated participants' knowledge, attitudes and practices (KAP) with regard to schistosomiasis, geohelminths and malaria and also behaviour regarding water, sanitation and hygiene (WASH) at the baseline (Table 4). All children were reported to have contact with dams, ponds, rivers or irrigation canals, and 57.6% (114/197) of them had two or more contacts per day and were infected with *Schistosoma haematobium*. Water from those sources was reported to be used mainly for bathing and playing. About 39.7% of the children were reported to drink treated water, and they were significantly infected with *Schistosoma haematobium* (21.2%, *p*=0.001) and *T. trichuria* (2.0%, *p*=0.001). It was noted that 34.0% of the households had latrines; however, most latrine users had more *Schistosoma haematobium* (50%) than STH infections, but the difference was not significant. Correct knowledge concerning *Schistosoma haematobium* was significant in 17.7% (p= 0.001) of participants infected by the disease, of whom 20.7% (p=0.001) had already urinated blood. Those that maintained contact with animals were also more infected with *Schistosoma haematobium* (22.7%, p=0.007).

Parasitological characteristics of the participants

At the baseline, 75.8% (150/198) of all children delivering urine samples presented *Schistosoma haematobium*. From those, 10.8% were light, and 62.7% were heavy infections. Among those providing faeces samples, 30.5% (60/197) were infected with at least one STH, 13.7% (27/197) with *A. lumbricoides*, 14.7% (29/197) with *T. trichiura* and 5.1% (10/197) with hookworms. Other helminths identified at the baseline were *H. nana* (10.2%, 20/197) and *Strongyloides stercoralis* (3.6%, 7/197). Prevalence of malaria among children successfully delivering blood samples was 6.9% (14/203).

Among the 67 children successfully completing the study of helminths infections, the prevalence of *Schistosoma haematobium* varied from 70.1% (47/67) to 53.7% (36/67) and 76.1% (51/67) between the baseline, first and second follow-up, respectively. This corresponded to a 23.5% PRR between the

Table 2. Exclusions and denominators used for prevalence estimation within evaluation time points

Time points	*Schistosoma haematobium*	Soil-transmitted helminths (STH)	*Hymenolepis nana*	*Plasmodium falciparum*	Anaemia
Enrolled	no. enrolled=209	no. enrolled=209	no. enrolled=209	no. enrolled=209	no. enrolled = 209
Baseline (0)	180 29 excluded	178 31 excluded	176 33 excluded	193 16 excluded	202 7 excluded
Evaluation - treatment					2 no data
	11 no urine	12 no faeces	12 no faeces	1 no data	
	13 missed PZQ	14 missed ALB	16 missed PZQ	10 previous treatment	5 invalid data
	5 invalid data	5 invalid data	5 invalid data	5 invalid data	
1 mo post-treatment (1)	102 78 excluded	110 68 excluded	110 66 excluded	125 68 excluded	133 69 excluded
					63 lost to follow-up
Evaluation (0)→(1)	17 no urine	8 no faeces	8 no faeces	62 lost to follow-up	6 invalid data
	58 lost to follow-up	55 lost to follow-up	53 lost to follow-up	6 invalid data	
	3 invalid data	5 invalid data	5 invalid data		
6 mo post-treatment (6a)	67 35 excluded	67 43 excluded	68 42 excluded	77 48 excluded	82 51 excluded
	29 lost to follow-up	5 no faeces	5 no faeces	44 lost to follow-up	47 lost to follow-up
Evaluation (1)→(6a)	6 invalid data	34 lost to follow-up	34 lost to follow up	4 invalid data	4 invalid data
Treatment		4 invalid data	3 invalid data		
6 mo post-treatment (6b)	92 88 excluded	87 91 excluded	86 90 excluded	100 93 excluded	105 97 excluded
	17 no urine	6 no faeces	6 no faeces	87 lost to follow-up	91 lost to follow-up
Evaluation (0)→(6b)	63 lost to follow-up	82 lost to follow-up	80 lost to follow-up	6 invalid data	6 invalid data
Treatment	8 invalid data	3 invalid data	4 invalid data		

ALB, albendazole; PZQ, praziquantel; (0), baseline; (1) 1 mo; (6a), 6 mo after first treatment; (6b), 6 mo after baseline.

baseline and first follow-up (p=0.013), and to an increase of prevalence either between the first and second follow-up (PRR: 41.7%, p=0.003) but not between the baseline and second follow-up (PRR: 8.6%, p=0.424).

At the same time, 77 children were submitted to malaria RDT and the positive cases were treated by plasmodial infection. The prevalence of malaria was 9.1% (7/77), 10.4% (8/77) and 2.6% (2/77) at the three time points of the study, respectively (Table 5).

The intensity of *Schistosoma haematobium* infections, 1 mo after the first administration of praziquantel, was reduced by 86.9% (p<0.001), and heavy infections dropped from 62.7 to 34.3%. However, between the first and second follow-ups, the intensity of infection increased considerably (*p*<0.001). At all evaluation time points, no heavy infections were observed for either STH or *H. nana*. Moderate infections were only observed for *A. lumbricoides* at the baseline, cleared after the first administration of albendazole, and for *T. trichiura* 6 mo after treatment.

We observed that some negative results in the baseline became positive at the first follow-up, namely, 6.0% (4/67) of *Schistosoma haematobium*, 3.0% (2/67) of *A. lumbricoides*, 4.5% (3/67) of *T. trichiura*, 1.5% (1/67) of hookworms, 1.5% (1/67) of *H. nana* and 3.9% (3/77) of *P. falciparum*. Reinfections at the second follow-up occurred only for *Schistosoma haematobium* (85.7%, 12/14) and *A. lumbricoides* (33.3%, 1/3).

Prevalence of anaemia among all children presenting at the baseline (Table 3) was 76.8% (159/207, CI: 70.5 to 82.4), of which 66.7% (106/159, CI: 60.9 to 76.0) was moderate and only 3.8% (6/159, CI: 1.4 to 8.3) was severe. Among the 67 children who completed the all-infections study, 55.1% (37/67) had anaemia (of which 14, 38 and 3% was mild, moderate and severe, respectively). From the baseline to the second follow-up period, a prevalence reduction of 25.9% (p=0.230), or 55.2 to 40.9%, was observed. In the analysis of the association between anaemia and the infections studied (Table 4), we found that moderate anaemia predominated. All cases of severe anaemia (n=6, 3.0%) and most cases of moderate anaemia

Table 3. Main characteristics of participants and dropouts in the study

Variables	Baseline	Participants (0→6)	Lost to follow-up (0→6)	p-value (participants vs lost to follow-up)
Sex	N=209	N=67	N=142	
Male	110 (52.6%, CI: 45.6 to 60.0)	41 (37.3%, CI: 28.2 to 47.0)	69 (62.7%, CI: 53.0 to 71.8)	0.120
Female	99 (47.4%, CI: 40.4 to 54.4)	26 (26.3%, CI: 17.9 to 36.1)	73 (73.7%, CI: 63.9 to 82.1)	
Age	N=209	N=67	N=142	
Median	6.0	6.0	6.0	0.382
Preschool age	93 (44.5%, CI: 37.6 to 51.5)	30 (32.3%, CI: 22.9 to 42.7)	63 (67.7%, CI: 57.3–77.1)	1.000
School age	116 (55.5%, CI: 48.5–62.4)	37 (31.9%, CI: 23.6–41.2)	79 (68.1%, CI: 58.8–76.4)	
Attend school	N=208	N=66	N=142	
No	116 (55.8%, CI: 48.7 to 62.6)	40 (34.5%, CI: 25.9 to 43.9)	76 (65.5%, CI: 56.1 to 74.1)	0.419
Yes	92 (44.2%, CI: 37.4 to 51.3)	26 (28.3%, CI: 19.4 to 38.6)	66 (71.7%, CI: 61.4 to 80.6)	
Schistosoma haematobium	N=198	N=67	N=131	
No	48 (24.2%, CI: 18.4 to 30.8)	20 (41.7%, CI: 27.6 to 56.8)	28 (58.3%, CI: 43.2 to 72.4)	0.254
Yes	150 (75.8%, CI: 69.2 to 81.6)	47 (31.3%, CI: 24.0 to 39.4)	103 (68.7%, CI: 60.6 to 76.0)	
STH	N=197	N=67	N=130	
No	137 (69.5%, CI: 62.6 to 75.9)	55 (40.1%, CI: 31.9 to 48.9)	82 (59.9%, CI: 51.1 to 68.1)	0.010
Yes	60 (30.5%, CI: 24.1 to 37.4)	12 (20.0%, CI: 10.8 to 32.3)	48 (80.0%, CI: 67.7 to 89.2)	
H. nana	N=197	N=68	N=129	
No	177 (89.8%, CI: 84.8 to 93.7)	59 (33.3%, CI: 26.4 to 40.8)	118 (66.7%, CI: 59.2 to 73.6)	0.428
Yes	20 (10.2%, CI: 6.3 to 15.2)	9 (45.0%, CI: 23.1 to 68.5)	11 (55.0%, CI: 31.5 to 76.9)	
P. falciparum	N=208	N=77	N=131	
No	194 (93.3%, CI: 89.0 to 96.3)	70 (36.1%, CI: 29.3 to 43.3)	124 (63.9%, CI: 56.7 to 70.7)	0.450
Yes	14 (6.7%, CI: 3.7 to 11.0)	7 (50.0%, CI: 23.0 to 77.0)	7 (50.0%, CI: 23.0 to 77.0)	
Anaemia	N=207	N=82	N=125	
No	48 (23.2%, CI: 17.6 to 29.5)	17 (35.4%, CI: 22.2 to 50.5)	31 (64.6%, CI: 49.5 to 77.8)	0.610
Yes	159 (76.8%, CI: 70.5 to 82.4)	65 (40.9%, CI: 33.2 to 48.9)	94 (59.1%, CI: 51.2 to 66.8)	

STH, soil-transmitted helminths

(n=66, 33.3%) were infected with *Schistosoma haematobium*. Infections by *A. lumbricoide*, *H. nana* and *P. falciparum* were not found in any case of severe anaemia. We also verified that all the severe cases occurred in the preschool-age children and that they presented a slightly higher prevalence of anaemia than the school-age children (73 vs 69%).

Approximately 52% of the participants reported transient adverse events postmedication. The most mentioned were belly pain, headache, dizziness and fatigue. No cases were taken to the health facility.

Discussion

Previous cross-sectional studies conducted by CISA have already reported a high prevalence of *Schistosoma haematobium*, STH, *H. nana* and *P. falciparum* in children within this geographical area of Angola.[7] For the children who completed the protocol, prevalence decreased in the first month but rose again in the sixth month, being similar to the baseline.

A high loss of follow-up was observed in this study (67%), a situation common in many regions of Africa.[18] However, the families of dropout children recognised the benefit of the study and suggested that the research team move from house to house advising families in order to improve adherence to the study.

Controlling infections with integrated doses of praziquantel and albendazol resulted in a considerable egg reduction rate but a low reduction in *Schistosoma haematobium* prevalence 1 mo after treatment. Lee and coworkers[15] performed a similar comprehensive intervention with chemotherapy, health education and water supply, and achieved a low reduction of *Schistosoma haematobium* prevalence of 13.5% after 6 mo of follow-up. At the same time, more reduction was found in the village where there was a water supply.

Considering that during the duration of our study there was no supply of drinkable water, those events may suggest a continuous contact with cercarial contaminated water. We observed that almost a third of these children were highly knowledgeable about the diseases and knew that the parasites were caught in the collection of water and in the faeces or contaminated food, but they continued to go two or more times a day to the irrigation canal, lake or pond to take baths and draw water for domestic use. Although this suggests other strategies of persuasion to provide adequate KAP,[10] we did not see any alternatives for them to obtain water of sufficient quantity for

Table 4. Baseline demographic and knowledge, attitudes and practices regarding infections

Characteristics	*Schistosoma haematobium*		*A. lumbricoide*		*I. trichuria*		Hookworms		*H. nana*		*P. falciparum*	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Overall	197		190		197		197		197		209	
Demographic characteristics												
Gender												
Boys	77 (38.9)	0.274	8 (4.2)	0.027	17 (8.6)	0.092	1 (0.5)	0.297	12 (6.1)	0.058	104 (49.8)	0.448
Girls	73 (36.9)	-	17 (8.9)	-	8 (4.1)	-	1 (0.5)	-	4 (0.2)	-	91 (43.5)	-
Grouped age												
Preschool-age children	57 (28.8)	0.013	12 (6.3)	0.522	8 (4.1)	0.209	1 (0.5)	0.447	9 (4.6)	0.289	89 (42.6)	0.214
School-age children	93 (47.0)	-	13 (6.8)	-	17 (8.6)	-	3 (1.5)	-	7 (3.6)	-	106 (50.7)	-
Water, sanitations and hygiene practices (WASH)												
Water contact												
Once a day or less	36 (18.2)	0.317	7 (3.7)	0.837	6 (3.0)	0.818	1 (0.5)	0.967	2 (1.0)	0.202	4 (1.9)	0.741
Twice a day or more	114 (57.6)	-	18 (9.5)	-	19 (9.6)	-	3 (1.5)	-	14 (7.1)	-	10 (4.8)	-
Drinking treated water (with lye, alum or boiling)	42 (21.2)	0.001	13 (6.8)	0.060	4 (2.0)	0.029	0	-	6 (3.0)	0.864	71 (36.0)	0.520
Use of latrine	99 (50.0)	0.335	22 (11.6)	0.996	16 (8.1)	0.996	4 (2.0)	0.129	9 (4.6)	0.503	7 (3.3)	0.221
Hand washing after defecation	48 (24.2)	0.713	6 (3.2)	0.482	10 (5.1)	0.240	2 (1.0)	0.376	7 (3.6)	0.209)	7 (3.3)	0.103
Use of soap in hand washing	19 (5.1)	0.528	3 (1.6)	0.154	1 (0.5)	0.712	0	-	0	-	0	-
Knowledge, attitude and practices (KAP)												
Knowledge of schistosomiasis	35 (17.7)	0.001	8 (4.2)	0.947	7 (3.6)	0.029	1 (0.5)	0.186	5 (2.5)	0.975	4 (1.4)	0.226
Already urinated blood	41 (20.7)	0.001	11 (5.8)	0.538	11 (5.6)	0.630	1 (0.5)	0.547	7 (3.6)	0.723	6 (2.9)	0.774
Have been treated for schistosomiasis	68 (34.3)	0.069	18 (9.5)	0.013	9 (4.6)	0.111	3 (1.5)	0.327	9 (4.6)	0.647	6 (2.9)	0.542
Knowledge of the intestinal parasites	19 (9.6)	0.162	4 (2.1)	0.397	1 (0.5)	0.223	1 (0.5)	0.375	2 (1.0)	0.860	4 (1.9)	0.038
Already had blood in the stool	103 (52.0)	0.162	18 (9.5)	0.862	17 (8.6)	0.672	3 (1.5)	0.878	12 (6.1)	0.751	10 (4.8)	0.943
Have been treated for STH	122 (61.6)	0.519	19 (10.0)	0,393	16 (8.1)	0.008	3 (1.5)	0.679	12 (6.1)	0.393	161 (77.0)	0.763
Usually have contact with animals (dog, cat, monkey)	45 (22.7)	0.007	5 (2.6)	0.478	8 (4.1)	0.539	1 (0.5)	0.931	3 (1.5)	0.443	2 (1.0)	0.209
Knowledge of malaria	9 (4.5)	0.629	2 (1.1)	0.612	0	-	1 (0.5)	0.088	0	-	9 (4.3)	0.118
They slept last night under bednets	124 (62.6)	0.823	20 (10.5)	0.709	23 (11.7)	0.210	4 (2.0)	0.365	14 (7.1)	0.635	12 (5.7)	0.799
Anaemia												
Mild	33 (16.7)	0.160	7 (3.7)	-	6 (3.0)	0.194	0	-	6 (3.0)	0.104	2 (1.0)	-
Moderate	66 (33.3)	-	13 (6.8)	-	15 (7.6)	-	2 (1.0)	-	3 (1.5)	-	10 (4.8)	-
Severe	6 (3.0)	-	0	-	1 (0.5)	-	1 (0.5)	-	0	-	0	-

STH, soil-transmitted helminths

households, or to use only family or community latrines in order to leave the main places where they become infected. We found significant associations of *Schistosoma haematobium* with school-age children (p=0.013), drinking water (p=0.001), knowledge, blood in urine and contact with animals (p=0.001) and *A. lumbricoides* associated with girls (p=0.027).

Table 5. Effect of the intervention on the occurrence of the parasites in children completing the study

Indicators	*Schistosoma haematobium* (N=67)	STH (N=67)			*H. nana* (N=67)	*P. falciparum* (N=77)
		A. lumbricoides	*T. trichiura*	Hookworms		
Baseline pretreatment (0)						
No. of children infected	47	4	6	2	9	7
Prevalence: % (95% CI)	70.1 (57.7 to 80.7)	6.0 (1.7 to 14.6)	9.0 (3.4 to 18.5)	3.0 (0.4 to 10.4)	13.4 (6.2 to 23.6)	9.1 (3.7 to 17.8)
Infection level: % (95% CI)						
Light	7.5 (2.5 to 16.6)	1.5 (0.0 to 8.0)	9.0 (3.4 to 18.5)	3.0 (0.4 to 10.4)	13.2 (6.2 to 23.6)	-
Moderate	-	4.5 (0.9 to 12.5)	0	0	0	-
Heavy	62.7 (41.3 to 87.5)	0	0	0	0	-
GM eggs count (95% CI)	498 (312 to 795)	4413 (11 to 13145)	168 (60 to 366)	55 (48 to 61)	93 (72 to 117)	-
1 mo post-treatment (1)						
No. of children infected	36	2	4	1	1	8
Prevalence: % (95% CI)	53.7 (41.1 to 66.0)	3.0 (0.4 to 10.4)	6.0 (1.7 to 14.6)	1.5 (0.0 to 8.0)	1.5 (0.0 to 7.9)	10.4 (4.6 to 19.4)
Infection level: % (95% CI)						
Light	19.4 (10.8 to 30.9)	3.0 (0.4 to 10.4)	6.0 (1.7 to 14.6)	1.5 (0.0 to 8.0)	1.5 (0 to 7.9)	-
Moderate	-	0	0	0	0	-
Heavy	34.3 (23.2 to 46.5)	0	0	0	0	-
GM eggs count (95% CI)	65 (50 to 84)	51 (0 to 134)	269 (120 to 437)	24[3]	24[3]	-
PRR (0→1): % (p-value)[1]	23.5 (0.013)	50.0 (0.688)	33.3 (0.727)	50.0 (1.000)	88.6 (0.021)	−14.3 (1.000)
ERR (0→1): % (p-value)[2]	86.9 (<0.001)	98.8 (0.356)	60 (0.626)	-	-	-
New cases in %	6.0 (4/67)	3.0 (2/67)	4.5 (3/67)	1.5 (1/67)	1.5 (1/67)	3.9 (3/77)
6 mo post-treatment (6)						
No. of children infected	51	3	2	0	8	2
Prevalence: % (95% CI)	76.1 (64.1 to 85.7)	4.5 (0.9 to 12.5)	3.0 (0.4 to 10.4)	0.0 (0.0 to 5.4)	11.9 (5.2 to 21.9)	2.6 (0.3 to 9.1)
Infection level: % (95% CI)						
Light	11.9 (5.3 to 22.2)	4.5 (0.9 to 12.5)	1.5 (0.0 to 8.0)	0	11.8 (5.2 to 21.9)	-
Moderate		0	1.5 (0.0 to 8.0)	0	0	-
Heavy	64.2 (42.5 to 89.2)	0	0	0	0	-
GM eggs count (95% CI)	252 (162 to 391)	477 (24 to 1320)	344 (192 to 509)	0[3]	115 (86 to 150)	-
PRR (1→6): % (p-value)[1]	−41.7 (0.003)	−50.0 (1.000)	50.0 (0.625)	100	−686.7 (0.039)	75.0 (0.109)
PRR (0→6): % (p-value)[1]	−8.6 (0.424)	25.0 (1.000)	66.7 (0.289)	100	10.6 (1.000)	71.4 (0.180)
ERR (1→6): % (p-value)[2]	−287.2 (<0.001)	−835.3 (0.357)	28.0 (0.626)	-	-	-
ERR (0→6): % (p-value)[2]	49.4 (0.986)	89.2 (0.411)	−104.8	-	−23.7 (0,210)	-
Reinfection in %	85.7 (12/14)	33.30 (1/3)	0.0 (0/5)	0.0 (0/2)	0.0 (0/9)	40.0 (2/5)

ERR, eggs reduction rate; GM, geometric mean of eggs count per 10 ml urine or 1 g of faeces in positive cases; PRR, prevalence reduction rate: (0→1) baseline to 1 mo, (1→6) 1 to 6 mo and (0→6) baseline to 6 mo after treatment.
[1]McNemar test; [2]paired sample t test; [3]number of eggs.

In addition, 1 mo after the integrated drug administration, we observed a reduction in the prevalence of *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, hookworms and *H. nana* (only statistically significant for *H. nana*). Despite not being statistically significant, the intensity of infections in those children remaining infected with *A. lumbricoides* and *T. trichiura* also decreased and moderate infections of *A. lumbricoides* were cleared, results that are concordant with other studies showing that albendazole successfully lowers the intensity of those infections.[21,22] However, 3.0, 4.5, 1.5 and 1.5% of new *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, hookworms and *H. nana* infections were observed, respectively, suggesting possible contact between children and contaminated environments, food and/or water between evaluation time points. This hypothesis is reinforced by the reinfection rates observed for *A. lumbricoides* and its consequent prevalence increase 6 mo after treatment. Similarly, and despite no reinfection with *H. nana* being observed at the end of the study, a significant prevalence increase was also verified for hymenolepiasis.

In the present study, it appears that both praziquantel and albendazole presented some apparent failure or low effectiveness in the treatment of the studied infections. A change in the prescription pattern of praziquantel should also be considered, as it was suggested that a single treatment regimen of praziquantel may be unable to clear immature stages of *Schistosoma haematobium*.[21–23] Further investigation discriminating between reinfections and recurrent infections would help clarify these matters. Additionally, it must also be considered that a long prepatent period (approximately 6–8 wk) was reported for *Schistosoma haematobium*, in which eggs may continue to be released from tissues, even after the clearance of the worms.[24] This could lead to the overestimation of positive cases and thus influence the results presented here.

Further studies are recommended in the case of a modest reduction in helminth infection observed after taking albendazole drugs.[25–27]

Regarding *P. falciparum*, the prevalence increased from baseline to first follow-up, with 3.9% of new cases, but decreased after the second follow-up, where 40% of reinfections were observed. This prevalence variation is certainly associated with seasonality of malaria risk since the first follow-up was at the peak of the risk season for malaria. The treatment of malaria was performed in this study for ethical reasons and the evolution of its prevalence was subject to several biases, such as seasonality. Moreover, the distribution of bednet in the baseline could be a potential confounder when evaluating the effect of the intervention.

Prevalence of anaemia at the baseline, among the 67 children who completed the study, was very high (82.0%). This prevalence reduced, but not significantly. All cases of anaemia were infected with *Schistosoma haematobium* and this infection was the only one found in cases of severe anaemia. In fact, *A. lumbricoide, H. nana* and *P. falciparum* were not found in any severe case. We attributed the strong influence of *Schistosoma haematobium* to the occurrence or severity of anaemia, as described in other studies, but other causes of anaemia were not investigated in this study.[5]

Participants in this study reported transient cases of medication side effects that usually occur with this type of intervention.[28]

A limitation of this study is the absence of some parasitological examinations (that should be carried out on at least three urine and faeces samples collected on different days), which would allow a better estimation of the intensity of the infection, also enabling the variability described in the excretion of eggs during the day to be overcome. On the other hand, recurrent infections and reinfections weren't discriminated here.

In Angola, historical annual deworming with albendazole was performed in schools and reported cases of haematuria were treated in health units. Consequently, a low therapeutic coverage was reported regarding the goals recommended by WHO for the Africa region.[29] The strategic plan for neglected tropical diseases 2012–2015 included in the new National Sanitary Development Plan already foresees the adoption of integrated preventive chemotherapy with distribution of praziquantel, albendazole and ivermectin in campaigns of deworming, to reach a therapeutic coverage of 80–100% in school-age children and 70–95% in communities between 2017–2021, in line with WHO recommendations.[30] Thus, we believe that this study highlights some key aspects that should be considered in order to maximise the effectiveness of future approaches in the Angolan context, such as the strategy and monitoring of mass drug administration, environmental and health education for behavioural change, provision of drinking water for hygiene and sanitation in communities.

Longitudinal studies have reported many losses in these settings, but we were able to show that mass drug administration for control of schistosomiasis and STH presents low effectiveness, that reinfections occur rapidly and that stand alone anthelmintic therapy is not a sustainable choice. In the context of our country, drug effectiveness should be studied for its suitability.

Authors' contributions: ML, SN, MB, HB and PS conceived and designed the study. CM, ML, MB performed the experiments. ML, SM, CM, MB and CF analyse the data and wrote the paper. All author read and approved the final manuscript.

Acknowledgements: We are especially grateful to all CISA technicians for their outstanding contribution to this project. Susana Nery and Miguel Brito acted as equivalent co-senior authors.

Funding: This work was supported by the promoters of the Centro de Investigação em Saúde de Angola—Camões—Institute for Cooperation and Language, Calouste Gulbenkian Foundation, Bengo Provincial Government and the Ministry of Health of Angola, none of whom played a role in either the design of the study or in interpreting the findings.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: The authors assert that all procedures contributing to this work comply with the ethical standards of the relevant national and institutional committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

References

1 Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, et al. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. J Clin Invest. 2008;118(4):1311–21.

2 Herricks JR, Hotez PJ, Wanga V, et al. The global burden of disease study 2013: What does it mean for the NTDs? PLoS Negl Trop Dis. 2017;11(8):e0005424.

3 Sousa-Figueiredo JC, Gamboa D, Pedro JM, et al. Epidemiology of malaria, schistosomiasis, geohelminths, anemia and malnutrition in the context of a demographic surveillance system in northern Angola. PLoS One. 2012;7(4):e33189.

4 Magalhães RJS, Langa A, Sousa-Figueiredo JC, et al. Finding malaria hot-spots in northern Angola: the role of individual, household and environmental factors within a meso-endemic area. Malar J. 2012; 11(1):385.

5 Schüle SA, Clowes P, Kroidl I, et al. Ascaris lumbricoides infection and its relation to environmental factors in the Mbeya region of Tanzania, a cross-sectional, population-based study. PLoS One. 2014;9(3):e92032.

6 Soares Magalhães RJ, Langa A, Pedro JM, et al. Role of malnutrition and parasite infections in the spatial variation in children's anaemia risk in northern Angola. Geospatial Health. 2013;7(2):341–54.

7 Dickson R, Awasthi S, Williamson P, et al. Effects of treatment for intestinal helminth infection on growth and cognitive performance in children: systematic review of randomised trials. BMJ. 2000;320 (7251):1697–701.

8 Gyorkos TW, Gilbert NL, Larocque R, et al. Re-visiting Trichuris trichiura intensity thresholds based on anemia during pregnancy. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(9):e1783.

9 Lewis FA, Tucker MS. Schistosomiasis. New York, NY: Springer; 2014, 47–75.

10 João Costa M, Rosário E, Langa A, et al. Setting up a demographic surveillance system in northern Angola. Afr Popul Stud. 2012;26(2): 133–146.

11 World Health Organization. Manual of basic techniques for a health laboratory, 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.

12 Mirante C, Clemente I, Zambu G, et al. Comparing concentration methods: parasitrap® versus Kato-Katz for studying the prevalence of Helminths in Bengo province, Angola. Afr Health Sci. 2016;16(3): 698–703.

13 Moonen B, Cohen JM, Snow RW, et al. Operational strategies to achieve and maintain malaria elimination. Lancet. 2010;376(9752): 1592–1603.

14 Chen I, Clarke SE, Gosling R, et al. 'Asymptomatic' malaria: a chronic and debilitating infection that should be treated. PLoS Med. 2016;13 (1):e1001942.

15 World Health Organization. Basic laboratory methods in medical parasitology. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1991.

16 Ahmed AM, Abbas H, Mansour FA, et al. Schistosoma haematobium infections among schoolchildren in central Sudan one year after treatment with praziquantel. Parasit Vectors. 2012;5(1):108.

17 Montresor A, Crompton DWT, Hall A, et al. Guidelines for the evaluation of soil-transmitted helminthiasis and schistosomiasis at community level: a guide for managers of control. WHO/CTD/SIP/98.1 programmes. 1998. http://apps.who.int/iris/handle/10665/63821 (Accessed January 12 2019).

18 Saathoff E, Olsen A, Kvalsvig JD, et al. Patterns of geohelminth infection, impact of albendazole treatment and re-infection after treatment in schoolchildren from rural KwaZulu-Natal/South-Africa. BMC Infect Dis. 2004;4(1):27.

19 Lee Y-H, Jeong HG, Kong WH, et al. Reduction of urogenital schistosomiasis with an integrated control project in Sudan. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(1):e3423.

20 Sady H, Al-Mekhlafi HM, Alroosh WM, et al. Knowledge, attitude, and practices towards schistosomiasis among rural population in Yemen. Parasit Vectors. 2015;8(1):436.

21 Tchuem Tchuenté L-A, Momo SC, Stothard JR, et al. Efficacy of praziquantel and reinfection patterns in single and mixed infection foci for intestinal and urogenital schistosomiasis in Cameroon. Acta Trop. 2013;128(2):275–83.

22 Tchuenté L-AT, Shaw DJ, Polla L, et al. Efficacy of praziquantel against Schistosoma haematobium infection in children. Am J Trop Med Hyg. 2004;71(6):778–82.

23 Botros S, Pica-Mattoccia L, William S, et al. Effect of praziquantel on the immature stages of Schistosoma haematobium. Int J Parasitol. 2005;35(13):1453–7.

24 Loker ES. A comparative study of the life-histories of mammalian schistosomes. Parasitology. 1983;87(Pt 2):343–69.

25 Newton S, Terryah S, Boakye D, et al. Hookworm infection among school age children in Kintampo north municipality, Ghana: nutritional risk factors and response to albendazole treatment. Am J Trop Med Hyg. 2013;89(3):540–8.

26 Prichard RK, Basáñez M-G, Boatin BA, et al. A research agenda for helminth diseases of humans: intervention for control and elimination. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(4):e1549.

27 Vercruysse J, Albonico M, Behnke JM, et al. Is anthelmintic resistance a concern for the control of human soil-transmitted helminths? Int J Parasitol Drugs Drug Resist. 2011;1(1):14–27.

28 Samuel F, Demsew A, Alem Y, et al. Soil transmitted helminthiasis and associated risk factors among elementary school children in Ambo town, western Ethiopia. BMC Public Health. 2017;17(1):791.

29 World Health Organization. WHO country report 2010 Angola. 2010. https://www.who.int/countries/ago/en/ (Accessed January 12 2019).

30 Utzinger J, Brattig NW, Kristensen TK. Schistosomiasis research in Africa: how the CONTRAST alliance made it happen. Acta Trop. 2013; 128(2):182–95.

3.1. Artigo 2

Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis preventive chemotherapy: Adverse events in children from 2 to 15 years in Bengo province, Angola

Manuel Lemos, Joao M. Pedro, Claúdia Fançony, Sofia Moura, Miguel Brito, Susana Vaz Nery, Carlos Pinto Sousa, Henrique Barros

PLoS ONE 2020; 15(3): e0229247

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis preventive chemotherapy: Adverse events in children from 2 to 15 years in Bengo province, Angola

Manuel Lemos[1,2,3], Joao M. Pedro[1,2]*, Cláudia Fançony[1,2], Sofia Moura[1], Miguel Brito[1,4], Susana Vaz Nery[5], Carlos Pinto Sousa[3], Henrique Barros[2,6]

1 CISA—Centro de Investigação em Saúde de Angola, Caxito, Angola, 2 EPIUnit, Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal, 3 Departamento de Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Agostinho Neto, Luanda, Angola, 4 H&TRC—Health and Technology Research Center, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, Portugal, 5 Kirby Institute, University of New South Wales, Sydney, Australia, 6 Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

* joao.almeidapedro@cisacaxito.org

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Lemos M, Pedro JM, Fançony C, Moura S, Brito M, Nery SV, et al. (2020) Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis preventive chemotherapy: Adverse events in children from 2 to 15 years in Bengo province, Angola. PLoS ONE 15(3): e0229247. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229247

Editor: Mary Hamer Hodges, Helen Keller International, SIERRA LEONE

Received: October 29, 2019

Accepted: January 29, 2020

Published: March 11, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229247

Copyright: © 2020 Lemos et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The anonymised data set is freely available in Zenodo database (DOI: 10.5281/zenodo.3660023).

Abstract

Preventive chemotherapy campaigns with praziquantel and albendazole are being implemented in Angola, as a high priority public health intervention. However, there are no published data regarding adverse events associated with these medications. In this context, we analysed adverse events due to co-administration of praziquantel and albendazole in endemic areas of schistosomiasis and soil-transmitted helminths in Bengo, Angola. In the context of a targeted drug administration, between December 2012 and September 2013, we conducted two surveys after co-administrating single oral doses of praziquantel and albendazole tablets to children 2 to 15 years of age. About 24 hours after each treatment, participants answered a questionnaire about adverse events. At baseline, 605 children (55.0% male; mean age: 9.7 years) were treated; 460 were interviewed and 257 (55.9%) reported at least one adverse event, 62.3% (160/257) of children being infected with *schistosoma haematobium*. After six months of treatment, among 339 children surveyed, 184 (54.3%) reported adverse events, with 49.5% (91/184) of infected children. Adverse events were most common in preschool-aged children, with no significant difference between genders. The most frequent adverse events in the two surveys were abdominal pain (18.5%, 25.7%), headache (20.9%, 23.0%) and dizziness (15.7%, 19.8%). Children aged 12 to 15 years (adjusted OR = 0.40, $p = 0.040$) and those with mixed infection (adjusted OR = 0.04, $p = 0.011$) had lower odds of adverse events. After the second treatment, those with heavy infection (adjusted OR = 2.72, $p = 0.018$) and aged 9–11 years (adjusted OR = 2.01, $p = 0.049$) had significantly fewer adverse events. About 2.0% of children experienced severe adverse events. This study adds evidence that preventive chemotherapy for schistosomiasis and soil-transmitted helminths control is safe, but cases of adverse events are expected. Standardized methodologies to discriminate drug-related adverse events from the clinical manifestations of the infections are needed.

Funding: This work was supported by the promoters of the CISA as follows: Camões, Institute of Cooperation and Language, Portugal (www.instituto-camoes.pt/en); Calouste Gulbenkian Foundation, Portugal (https://gulbenkian.pt/en); Government of Bengo Province; Angolan Ministry of Health (www.minsa.gov.ao). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors declare no competing interests financial or nonfinancial with regards to this study. The interpretation of data and presentation of information is not influenced by any personal or financial relationship with any individual or organization.

Introduction

Neglected tropical diseases (NTD), including schistosomiasis and soil-transmitted helminths (STHs), remain important public health issues in developing countries, where lack of adequate clean water and poor sanitation are common [1–3]. Schistosomiasis is one of the most socio-economically devastating parasitic disease in the world, causing estimated 280 thousand deaths and 4.5 million Disability Adjusted Life Years (DALYs) [4]. On the other hand, STHs, namely infections by *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* and hookworms, affect more than one billion individuals worldwide, causing respectively, 60, 10 and 65 thousand deaths, respectively [5,6]. In Angola, the prevalence of those diseases are high and variable within the country [7]. Recently, in a community based survey conducted by Figueiredo *et al* [8] in the Dande municipality (northern Angola), prevalence of urogenital schistosomiasis in preschool-aged children (PSAC) and school-aged children (SAC) were reported to be 10% and 17%, respectively, with 10% of anaemia cases in the studied population. The same study determined the prevalence of infection by at least one STH of 22.6% in preschool-aged children and 31.6% in school-aged children in the Dande municipality [8]. Another study conducted in the same region found an association between *A. lumbricoides* infection and malnutrition in children [9].

Preventive chemotherapy (PC) refers to the periodic administration of anthelminthic drugs to populations at risk of morbidity, with the aim to reduce infection intensity and eliminate moderate and heavy infections [10]. Thus, mass drug administration (MDA) is the cornerstone of the current global strategy to control helminthiasis. In children aged 2 to 15 years, Schistosomiasis is recommended to be controlled by taking a single dose (40mg/Kg child weight) of praziquantel (PZQ) and STHs with a single dose (400mg) of albendazole (ALB) [11]. ALB has a remarkable safety record, considering that a very low frequency and incidence of adverse events (AEs), mainly gastrointestinal, are described in the literature [12,13]. On the other side, despite that minimal and transient adverse events are described to occur with PZQ (reported mainly in heavily infected people and normally associated to the response of the host immune system to the dying worms), serious adverse reactions can also take place and may reduce drug compliance [13–21]. In fact, AEs resulting from co-administrating both drugs are described to be similar in severity to those experienced with monotherapy, however, information regarding the safety of this combination in children under 4 years of age (or under 94 cm in height) is scarce, especially in Angola [22]. As a consequence, preschool-aged children (PSAC) were considered ineligible for MDA with PZQ and the control approach were the referral to health facilities for individual case management [11].

According to WHO guidelines [10,11], AEs occur 24–48 hours after drug administration but do not necessarily have a causal relationship with treatment. They may be mild when not affecting daily activities (e.g. playing) or moderate when affecting the performance of daily activities. However, severe AEs require complete rest and / or medication, while serious AEs are life-threatening and require admission to the hospital.

In 2010 WHO recognized that preschool-aged children were a high-risk group for schistosomiasis (when living in highly endemic settings), that should also be included in public health interventions, along with school-aged children and woman in childbearing age [15,23]. This was followed by several reports on the safety of PZQ in preschool-aged children (between 1 month and 7 years) and the recognition that administrating PZQ to those children was safe and efficacious [11,18,23–25]. Nevertheless, Angola is an endemic country for schistosomiasis and STHs and the therapeutic policy for those diseases is presently aligned with the 2006 WHO guidelines [11]. Currently, and at a national level, diagnosed cases of schistosomiasis in school-aged children are recommended to be medically treated at health care units and control activities for STHs are based in deworming campaigns [7,11].

Therefore, further evidence on adverse events (AEs) to the co-administration of PZQ and ALB, experienced in the context of TDA campaigns, are needed. Additionally, there is no published data in Angola regarding adverse events associated to the co-administration of PZQ and ALB, either in preschool-aged (particularly in under 4) or school-aged children. Thus, considering that the local health authorities of the NTD control program are implementing regular helminth control campaigns, these data are essential to inform these programs and to fill the treatment gap for children under 4 (currently excluded from TDA and often neglected).

Consequently, this pioneering study was carried out in the community of Cabungo and the Porto Quipiri School, located in the study area of the CISA project (Angola Health Research Centre, translated). We aimed to analyse the adverse events experienced following co-administration of PZQ and ALB for preventive chemotherapy against schistosomiasis and STHs.

Methods

Study site

We conducted this study between December 2012 and September 2013, in Cabungo community and Porto Quipiri School, located in the study area of CISA, in the Dande Municipality, Bengo Province—northern Angola. These hamlets were selected due to high prevalence of SCH, STHs and malaria observed in the area, whose structure, dynamics and geographical distribution of the population was previously described by Costa *et al* (2012) [26] and the epidemiology of schistosomiasis and STHs was detailed recently by Sousa-Figueiredo *et al* (2012) [8].

Study design and aim

This is a longitudinal study, conducted in the context of a plan intervention by local health authorities, aiming to investigate the adverse events experienced by PSAC and SAC following the mass drug co-administration of PZQ and ALB, for the control of schistosomiasis and STHs at baseline and 6 months after the first treatment.

Participants and therapeutic intervention

For this study, we enrolled 605 children, of whom 460 (76.0%) and 339 (56.0%) successfully participated in the first and second survey for AEs, respectively. All children, aged between 2 to 15 years old and living in those areas, were invited to participate and received a kit containing single doses of PZQ (40mg/kg), using the dose pole method to determinate the number of PZQ tablets to be administered to each child, and single doses of ALB (400mg) tablets. The tablets were crushed or broken when necessary and given with water or juice, as recommended by others [26], taken under direct observation of a health professional onsite. We also timely treated, with artemeter-lumefantrine (AL-20/120mg), children tested positive for malaria as recommended by the National Malaria Control Program [27]. In addition, refusals or failure in successful administration was documented. We excluded children if any severe adverse events were reported to be experienced in previous administration of PZQ and ALB.

Laboratory analysis

Pre-treatment stool samples were collected for the diagnosis of intestinal parasites (*Schistosoma mansoni*, hookworms, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichuria* and *Hymenolepis nana)*, performed by Kato-Katz method [28,29], and the presence and intensity of *S. haematobium* was determined by the examination of the pellet resulting from 10ml centrifuged pre-treatment urine [28]. The intensity of *S. haematobium* infection was recorded as light, moderate

and heavy if 1–49, 50–499 and equal or more than 500 eggs per 10 ml of urine were observed, respectively, according to WHO recommendations [30]. We collected capillary blood samples for the diagnosis of uncomplicated malaria, performed by rapid diagnostic tests (RDTs) according to the manufacturer (SD BIOLINE Malaria Ag P.f/P.v, Standard Diagnostics, Inc). For the measurement of haemoglobin levels, we used the Hemocue System (HemoCue® 201 +, Angelholm, Sweden).

Adverse events data collection

We used a structured questionnaire to collect information on the adverse events (AEs) experienced by the children, performed to caretakers between 24 and 72 hours after treatment. When the caretaker was, absent and children had discernment to respond, the interview was performed with the children. Mild-to-moderate AEs were defined as undesirable experiences following drug administration, similarly to others, and severe AEs were defined as symptoms and signs due to administration drugs, which forced parents or caretaker to take their children to the health facility to be observed or hospitalized [31].

Statistical analysis

The collected data was first entered into the CISA database and then statistical analysis was conducted with SPSS version 23.0 computer software (IBM Corporation, New York, USA). Pearson's chi-square tests were used to compare the occurrence of AEs between the two surveys and for categorical variables. Alternatively, Fisher's exact test was used when any 2x2 contingency table cell expected a count below five.

We performed binary logistic model to identify possible independent predictors of AEs in the two surveys, using adjusted odds ratios (OR) and their 95% confidence interval (CI). The threshold for significant level was 0.05.

Ethics

All procedures performed in this study were in accordance with the standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The Ethics Committee of the Angolan Ministry of Health approved the study protocol and all use of secondary data. Written informed consent was obtained and signed by a guardian, parent or a caretaker for each of the participants. A copy of the signed consent form, as well as contact information, was subsequently delivered to each participant. The Provincial health office, local leaders and parents were previously informed about the study in the area.

Results

A total of 605 children aged between 2 to 15 years (55.0% of males, 333/605) mean age 9.7 years ± 3.5, were subject to preventive chemotherapy with PZQ and ALB. Children with RDT positive for malaria were also treated with AL. At the baseline, of the 605 participating children, 548 took PZQ + ALB tablets while 57 took PZQ + ALB + AL. From those, 460 interviews were performed (76.0%, 460/605), responded mainly by the children themselves (75.0%) and guardians (25.0%). AEs were reported by 257 (55.9%, 257/460) children, 22 PSAC and 235 SAC. In this group of participants, 62.3% (160/257) were infected with either *S. haematobium* (100.0%, 160/160), STHs (20.6%, 33/160) and/or *Plasmodium falciparum* (19.4%, 31/160). On the other hand, 64.0% (130/203) of children, that had not experienced AEs, were also infected with those parasites (Fig 1). At the sixth month follow-up, 339 children included at the baseline, were surveyed for AEs after second round of medications (with PZQ+ALB or with PZQ

+ALB+AL), from which 184 (54.3%, 184/339) reported to have experienced at least one adverse event, 19.6% (36/184) PSAC and 80.4% (148/184) SAC, as shown in Fig 1.

No significant difference in the characteristics between participants and dropout children were observed at baseline. However, after the second round of treatment, a significantly lower proportion of PSAC (98.1% to 1.9%, $p<0.001$) and SAC (75.9% to 24.1%, $p<0.001$) were observed in the dropout group (Table 1).

In the first survey, headache (20.9%, 96/460), abdominal pain (18.5%, 85/460) and dizziness (15.7%, 72/460) were the three most frequently reported AEs. PSAC experienced mainly headache (18.6%), vomiting (14.3%) and abdominal pain (7.1%), whereas SAC, after headache (21.3%) and abdominal pain (20.5%) reported dizziness (18.2%). PSAC experienced significantly more vomiting than SAC (14.3% vs 6.7%, $p = 0.029$). SAC in turn experienced more abdominal pain (20.5% vs 7.1%, $p = 0.008$) and dizziness (18.2% vs 1.4%, $p<0.001$). Blood in stool and light sensitivity was only reported for SAC. After the second treatment, reports of abdominal pain, headache, dizziness and fatigue were also more frequent.

In this survey, PSAC reported significantly more fatigue (30.2% vs 15.4%, $p = 0.009$), blood in urine (20.8% *vs* 5.6%, $p<0.001$) and blood in stool (7.5% *vs* 1.0%, $p = 0.002$). Light sensitivity was not experienced by PSAC in both treatments, neither breathing difficulty after the second treatment (see Table 2).

Although, 2.3% (6/257) of children reporting AEs after the first treatment, and 1.6% (3/184) after the second treatment searched for medical attention in a nearby health facility but no admission notification was reported. Data on hospital care was not collected and therefore classification of the seriousness of AEs was not possible to perform.

Most children reported two simultaneous AEs followed by those reporting only one event (32.1% *vs* 31.5% in the first survey and 30.7% *vs* 29.2% in the second survey). There were also children who reported three or more simultaneous events. The most common single AEs were abdominal pain (37.9%, 22/58), headache (29.3%, 17/58) and fatigue (17.2%, 10/58) while double AEs were "abdominal pain + headache" (15.3%, 9/59), "fatigue + dizziness" (11.9%, 7/59) and "abdominal pain + fatigue" (6.8%, 4/59). Triple AEs were "abdominal pain + headache + dizziness" (12.1%, 4/33) and "abdominal pain + fatigue + dizziness" (6.1%, 2/33).

In the first survey, we observed that children with mixed infections had lower odds ratio to develop AEs than those with simple infections (adjusted OR = 0.14, p = 0.016 vs adjusted OR = 0.04, p = 0.011). Only the age group from 12 to 15 years old presented a significant OR of developing AEs (adjusted OR = 0.40, p = 0.040). All of these associations observed in the first survey lost their statistical significance after the second treatment. However, children with severe S. haematobium infection (adjusted OR = 2.72, p = 0.018) and children aged 9 to 11 years (adjusted OR = 2.01, p = 0.049) were significantly more probability to have AEs. (Table 3).

Discussion

In this study, 55.9% of the children who completed both surveys reported having experienced AEs after the first treatment with ALB, PZQ and/or AL and 54.3% after the second treatment. In general, the main AEs reported were abdominal pain, headache and dizziness, both after the first and after the second treatment, and only a low proportion of children searched for medical attention after both treatments (2.3% and 1.6%, respectively). The present study reported different proportions of AEs comparable to those found in other studies involving praziquantel and / or albendazole. However, there are variations that may occur due to the heterogeneous antecedents of the participating individuals, such as age, nutritional and immunological status, socioeconomic conditions, environmental exposure, prevalence and intensity of

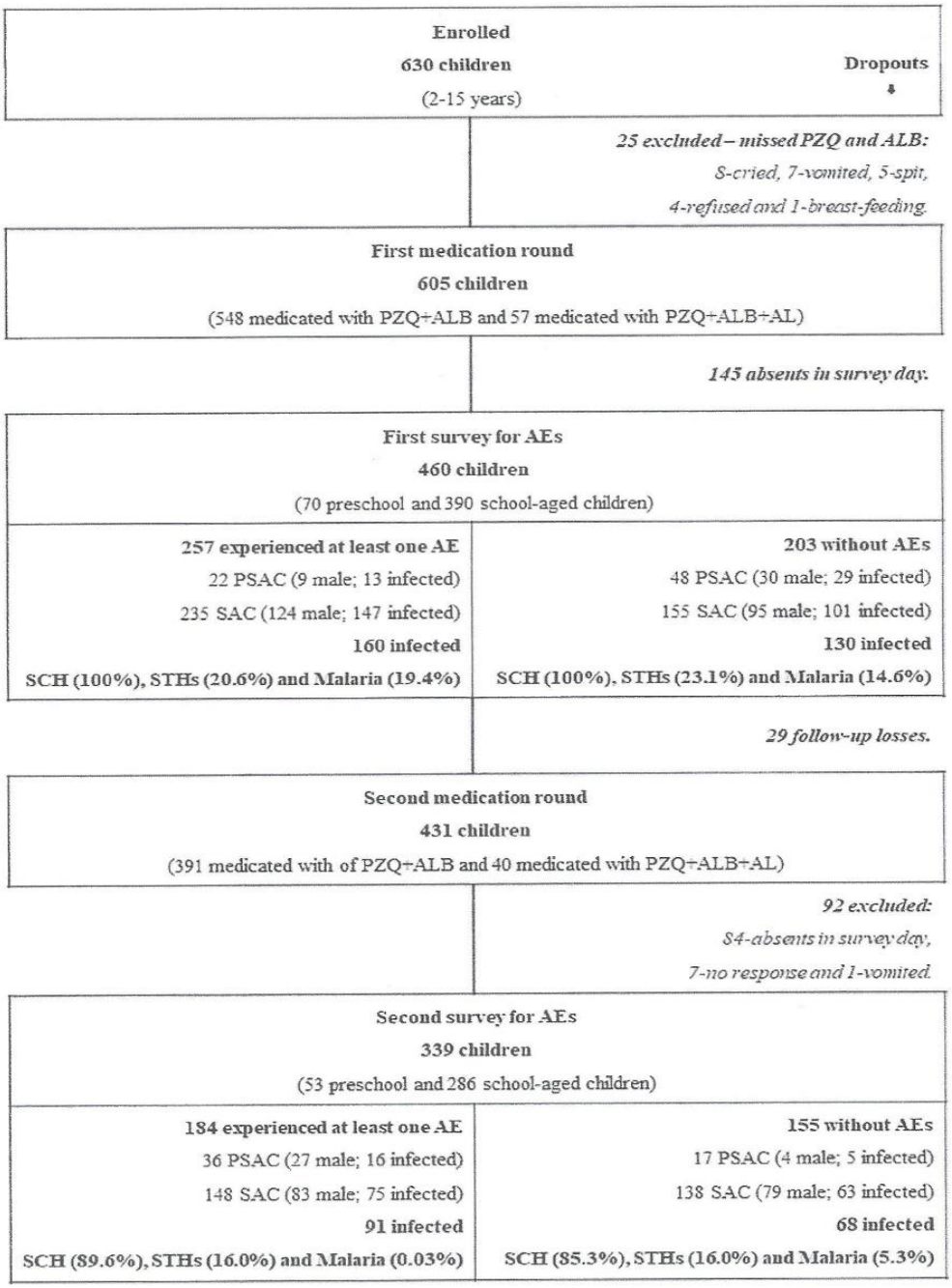

Enrolled
630 children
(2-15 years)
Dropouts
25 excluded – missed PZQ and ALB:
8-cried, 7-vomited, 5-spit,
4-refused and 1-breast-feeding.
First medication round
605 children
(548 medicated with PZQ+ALB and 57 medicated with PZQ+ALB+AL)
145 absents in survey day.
First survey for AEs
460 children
(70 preschool and 390 school-aged children)
257 experienced at least one AE
22 PSAC (9 male; 13 infected)
235 SAC (124 male; 147 infected)
160 infected
SCH (100%), STHs (20.6%) and Malaria (19.4%)
203 without AEs
48 PSAC (30 male; 29 infected)
155 SAC (95 male; 101 infected)
130 infected
SCH (100%), STHs (23.1%) and Malaria (14.6%)
29 follow-up losses.
Second medication round
431 children
(391 medicated with of PZQ+ALB and 40 medicated with PZQ+ALB+AL)
92 excluded:
84-absents in survey day,
7-no response and 1-vomited.
Second survey for AEs
339 children
(53 preschool and 286 school-aged children)
184 experienced at least one AE
36 PSAC (27 male; 16 infected)
148 SAC (83 male; 75 infected)
91 infected
SCH (89.6%), STHs (16.0%) and Malaria (0.03%)
155 without AEs
17 PSAC (4 male; 5 infected)
138 SAC (79 male; 63 infected)
68 infected
SCH (85.3%), STHs (16.0%) and Malaria (5.3%)

Fig 1. Study participants and dropouts. PSAC, preschool-aged children; SAC, school-aged children; SCH, schistosomiasis; SHTs, soil-transmitted helminths; AEs, adverse events; PZQ, praziquantel; ALB, albendazole; AL, Artemeter-Lumefantrine.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229247.g001

infection, stage of parasite development, etc[13,18,20,21,31–37]. Zwang *et al* reviewed the efficacy and safety of PZQ (40mg/kg), and report that the main AEs experienced and their incidences are mainly abdominal pain (31.8%), muscle pain (29.2%), joint pain (20.2%), headache (13.6%), diarrhoea (12.9%), fatigue (9.6%), nausea (10.6%), dizziness (11.9%), vomiting (7.9%) and itching (9.8%) [18]. Additionally for ALB, there are reports of the occurrence of epigastric pain, dry mouth, fever and itching [18,21,32,38–40]. However, the occurrence of AEs are reported to be associated with the proportion of dying S. *haematobium* worms, i.e., with the pharmacologic effect of the drug on the parasite (for example; abdominal pain is reported to be associated with the deposition of dead worms in the mesenteric veins), they can also occur due to the natural course of disease [19,32,37,41,42].

Neumayr *et al* mentions that symptomatic acute schistosomiasis or treatment-induced reactions can manifest themselves with identical symptoms [32]. This group and others further discuss that the exposure to a high level of parasite antigens, caused by larval migration and maturation (of helminth larvae) or early oviposition in symptomatic acute schistosomiasis, can lead to an immune overreaction, resulting in symptoms that are similar to those reported as AEs to PZQ, but totally independent from treatment [19,32,43–45]. Although increasing the number of infections significantly reduced the chances of AE occurrence, we found that heavy S. haematobium infection was significantly associated with AEs occurrence, with odds ratio twice as high in individuals with this parasitic load in the second survey.Also, *H. nana* infections alone can cause headache, dizziness, abdominal pain and diarrhoea, *A. lumbricoides* can cause nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain, *T. trichiura* can cause abdominal pain and diarrhoea, and *S. stercoralis* can cause erythema, itching, fever, abdominal pain and

Table 1. Characteristics of participants and dropouts in AEs survey.

	Baseline (n = 605)			6 months follow-up (n = 431)		
Characteristics	**Participants n = 460 (76.0%)**	**Excluded n = 145 (24.0%)**	***P value****	**Participants n = 339 (78.7%)**	**Excluded n = 92 (21.3%)**	***P value****
Age group						
PSAC[a]	70 (77.8)	20 (22.2)	0.674	53 (98.1)	1 (1.9)	<0.001
SAC[b]	390 (75.7)	125 (24.3)		286 (75.9)	91 (24.1)	
Gender						
Male	258 (77.5)	75 (22.5)	0.357	193 (80.1)	48 (19.9)	0.415
Female	202 (74.3)	70 (25.7)		146 (76.8)	44 (23.2)	
***S. haematobium* eggs**						
Positive	290 (76.1)	91 (23.9)	0.951	159 (81.5)	36 (18.5)	0.184
Negative	170 (75.9)	54 (24.1)		180 (76.3)	56 (23.7)	
Soil-transmitted helminths eggs						
Positive	156 (80.4)	38 (19.6)	0.058	58 (90.6)	6 (9.4)	0.603
Negative	205 (71.7)	81 (28.3)		163 (87.2)	24 (12.8)	
Missed examination	99 (79.2)	26 (20.8)		118 (65.6)	62 (34.4)	

* chi-square test

[a] Preschool-aged children

[b] School-aged children.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229247.t001

Table 2. Frequency of reported AEs of children treated with PZQ and ALB in two medication rounds.

Adverse events	1st survey				2nd survey			
	PSAC[a] 70 (15%)	SAC[b] 390 (85%)	Total 460 (100%)	*p* value*	PSAC[a] 53 (16%)	SAC[b] 286 (84%)	Total 339 (100%)	*P* value*
Overall	**22 (31.4)**	**235 (60.3)**	**257 (55.9)**	**<0.001**	**36 (67.9)**	**148 (51.7)**	**184 (54.3)**	**0.043**
Abdominal pain	5 (7.1)	80 (20.5)	85 (18.5)	0.008	19 (35.8)	68 (23.8)	87 (25.7)	0.065
Headache	13 (18.6)	83 (21.3)	96 (20.9)	0.607	13 (24.5)	65 (22.7)	78 (23.0)	0.775
Dizziness	1 (1.4)	71(18.2)	72 (15.7)	<0.001	9 (17.0)	58 (20.3)	67 (19.8)	0.580
Fatigue	1 (1.4)	29 (7.4)	30 (6.5)	0.061	16 (30.2)	44 (15.4)	60 (17.7)	0.009
Vomiting	10 (14.3)	26 (6.7)	36 (7.8)	0.029	2 (3.8)	33 (11.5)	35 (10.3)	0.088
Blood in urine	1 (1.4)	29 (7.4)	30 (6.5)	0.061	11 (20.8)	16 (5.6)	27 (8.0)	<0.001
Fever	1 (1.4)	27 (6.9)	28 (6.1)	0.077	2 (3.8)	21 (7.3)	23 (6.8)	0.343
Itching	2 (2.9)	30 (7.7)	32 (7.0)	0.143	4 (7.5)	13 (4.5)	17 (5.0)	0.358
Diarrhoea	2 (2.9)	18 (4.6)	20 (4.3)	0.507	3 (5.7)	11 (3.8)	14 (4.1)	0.542
Light sensitivity	0 (0.0)	25 (6.4)	25 (5.4)	0.029	0 (0.0)	7 (2.4)	7 (2.1)	0.250
Joint pain	2 (2.9)	15 (3.8)	17 (3.7)	0.686	1 (1.9)	6 (2.1)	7 (2.1)	0.921
Blood in stool	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.9)	0.395	4 (7.5)	3 (1.0)	7 (2.1)	0.002
Red skin	1 (1.4)	8 (2.1)	9 (2.0)	0.729	1 (1.9)	3 (1.0)	4 (1.2)	0.604
Breathing difficulty	2 (2.9)	11 (2.8)	13 2.8)	0.061	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.9)	0.454

* chi-square test

[a] Preschool-aged children

[b] School-aged children.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229247.t002

diarrhoea [35,38,46]. Thus, we postulate that children with mixed infections between schistosomiasis, STH and hymenolepiasis can be manifesting additive drug-unrelated AEs, overestimating the frequency of AEs reported here.

Despite that other authors have found no progression of AEs between treatment rounds, we found that after the second treatment the reports of abdominal pain, headache, dizziness and fatigue generally increased and the reports of joint pain and breathing difficulty generally decreased [20]. Additionally to that, experiencing 2 simultaneous AEs was slightly more frequent than experiencing only one event, and experiencing 3, 4 or 5 simultaneous events was also reported, despite of less frequent. Considering that the literature reports an association between AEs and the intensity of infection and anemia status, we found a statistically significant association between heavy infection and AEs [18,20,36]. Nevertheless, it should be considered that the administration of PZQ following a high-lipid or high-carbohydrate diets can increase its bioavailability (by a factor of 2.7 and 3.9) and in turn may alter the pharmacokinetic profile of the drug, possibly influencing the effect of the drug on the parasite and probably the frequency and type of AEs [18,19,33,41]. In this study children aged 9 to 15 years old, were at lower risk of experiencing AEs than younger children, however, it should be considered that this association lost their statistical significance after the second treatment and that the number of individuals within the PSAC group is small. Thus, these results should be interpreted carefully. Nevertheless, similar frequencies of AEs were observed by others between preschool and school children [21].

Regarding the 45% of "uninfected" children experiencing AEs in our study, in addition to the fact that these children may have AEs due to drug use only; we also considered the stages of infection undetected by the diagnostic technique used here [43,47]. The limited effect of PZQ on young forms of parasites and the progression of disease would still manifest signs and symptoms [40,43,47].

Table 3. Association between AEs and characteristics of participants in two AEs survey moments.

	1st survey			2nd survey		
Characteristics	**Total 257/339 (75.8%)**	**Adjusted 0R (95% CI)**	***P value***	**Total 184/339 (54.3%)**	**Adjusted OR (95% CI)**	***P value***
Gender						
Female	113/146 (77.4)	1	-	75/146 (51.4)	1	-
Male	144/193 (74.6)	0.96 (0.54–1.70)	0.904	109/193 (56.5)	1.18 (0.75–1.84)	0.463
Age group						
2–5 y	45/55 (81.8)	1		25/55 (45.5)	1	-
6–8 y	51/65 (78.5)	0.80 (0.30–2.09)	0.652	38/65 (58.5)	1.95 (0.91–4.18)	0.085
9–11 y	84/111 (75.7)	0.66 (0.28–1.59)	0.366	64/111 (57.7)	2.01 (1.00–4.05)	0.049
12–15 y	77/108 (71.3)	0.40 (0.16–0.95)	0.040	57/108 (52.8)	1.69 (0.84–3.39)	0.139
S. haematobium eggs						
Negative	97/130 (74.6)	1	-	102/195 (52.3)	1	-
Light (1-49eggs)	17/25 (68.0)	0.63 (0.23–1.71)	0.370	28/46 (60.9)	1.43 (0.73–2.80)	0.291
Moderate (50-499eggs)	75/100 (75.0)	1.13 (0.59–2.19)	0.700	29/62 (46.8)	0.73 (0.40–1.35)	0.324
Heavy (≥500eggs)	68/84 (81.0)	2.11 (0.76–3.26)	0.213	25/36 (69.4)	2.72 (1.18–6.24)	0.018
STHs Eggs						
Negative	205/251 (81.7)	1	-	159/298 (53.4)	1	-
Positive	52/88 (59.1)	2.11 (0.42–10.57)	0.361	25/41 (61.0)	0.43 (0.08–2.15)	0.310
Hymenolepis nana eggs						
Negative	241/313 (77.0)	1	-	177/328 (54.0)	1	-
Positive	16/26 (61.5)	1.77 (0.36–8.51)	0.475	7/11 (63.6)	1.95 (0.41–9.11)	0.395
Plasmodium parasites						
Negative	235/307 (76.5)	1	-	179/327 (54.7)	1	-
Positive	22/32 (68.8)	0.82 (0.34–1.94)	0.653	5/12 (41.7)	0.59 (0.17–2.00)	0.402
Number of infections						
Null	191/228 (83.8)	1	-	159/298 (53.4)	1	-
One	59/94 (62.8)	0.14 (0.30–0.69)	0.016	21/33 (63.6)	3.02 (0.58–15.69)	0.188
Two	7/17 (41.2)	0.04 (0.01–0.49)	0.011	4/8 (50.0)	1.67 (0.50–5.63)	0.402
Anaemia						
No	65/82 (79.3)	1	-	89/159 (56.0)	1	-
Yes	192/257 (74.7)	0.69 (0.36–1.34)	0.282	95/180 (52.8)	0.78 (0.50–1.24)	0.309

CI: confidence interval, OR: odds ratio, SHT: soil-transmitted helminths.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229247.t003

Conclusions

This study adds evidence that chemotherapy for the control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis with PZQ and ALB is safe, although mild to moderate cases of AEs are expected. In these two surveys of AEs, we recorded 3.1% of children reporting medical attention due AEs after the medication. To assess the safety of co-administration of PZQ and ALB with artemeter-lumefantrine for positive cases of uncomplicated malaria in children, more standardized methodologies are needed to discriminate drug-related AEs from the clinical manifestations of the infections studied.

Supporting information

S1 File.
(DOCX)

S2 File.
(PDF)

Acknowledgments

We thank Calouste Gulbenkian Foundation for the project support and Health Research Centre of Angola (CISA, translated) for the technical assistance. We must not forget the valuable cooperation of the Provincial Health Department of Bengo, the National Program of Neglected Tropical Diseases and the Research Unit of the Porto Public Health Institute, in this project.

Author Contributions

Conceptualization: Manuel Lemos, Joao M. Pedro, Cláudia Fançony, Miguel Brito, Susana Vaz Nery, Carlos Pinto Sousa, Henrique Barros.

Data curation: Manuel Lemos, Sofia Moura.

Formal analysis: Manuel Lemos, Joao M. Pedro.

Funding acquisition: Manuel Lemos, Miguel Brito.

Investigation: Manuel Lemos, Cláudia Fançony, Sofia Moura, Miguel Brito.

Methodology: Manuel Lemos, Joao M. Pedro, Henrique Barros.

Project administration: Manuel Lemos, Miguel Brito, Susana Vaz Nery, Carlos Pinto Sousa, Henrique Barros.

Resources: Manuel Lemos, Sofia Moura, Miguel Brito.

Software: Manuel Lemos.

Supervision: Miguel Brito, Henrique Barros.

Validation: Miguel Brito, Susana Vaz Nery, Carlos Pinto Sousa, Henrique Barros.

Visualization: Susana Vaz Nery.

Writing – original draft: Manuel Lemos.

Writing – review & editing: Manuel Lemos, Joao M. Pedro, Cláudia Fançony, Sofia Moura, Miguel Brito, Susana Vaz Nery, Carlos Pinto Sousa, Henrique Barros.

References

1. Loukouri A, Méité A, Kouadio OK, Djè NN, Trayé-Bi G, Koudou BG, et al. Prevalence, Intensity of Soil-Transmitted Helminths, and Factors Associated with Infection: Importance in Control Program with Ivermectin and Albendazole in Eastern Côte d'Ivoire. J Trop Med. 2019 Mar 24. https://doi.org/10.1155/2019/7658594 PMID: 31019535
2. Aribodor DN, Bassey SA, Yoonuan T, Sam-Wobo SO, Aribodor OB, Ugwuanyi IK. Analysis of Schistosomiasis and soil-transmitted helminths mixed infections among pupils in Enugu State, Nigeria: Implications for control. Infect Dis Health. Infect Dis Health. 2019; 24(2): 98–106. https://doi.org/10.1016/j.idh.2018.12.003 PMID: 30648601
3. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. Lancet. 2014; 383(9936): 2253–64. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61949-2 PMID: 24698483
4. Idris OA, Wintola OA, Afolayan AJ. Helminthiases; prevalence, transmission, host-parasite interactions, resistance to common synthetic drugs and treatment. Heliyon. 2019; 5(1): e01161. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01161 PMID: 30775568
5. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Sachs SE, Sachs JD. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. PLoS Med. 2006; 3(5): e102. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030102 PMID: 16435908

6. Hotez PJ, Brindley PJ, Bethony JM, King CH, Pearce EJ, Jacobson J. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. J Clin Invest. 2008; 118(4):1311–1321. https://doi.org/10.1172/JCI34261 PMID: 18382743

7. Direcção Nacional de Saúde Pública. Plano Estratégico Nacional de Doenças Tropicais Negligenciadas, 2017–2021 [Internet]. Ministério da Saúde da República de Angola. 2016. [Cited 2020 January 2020]. Available from: http://espen.afro.who.int/system/files/content/resources/ANGOLA_NTD_Master_Plan_2017_2021_0.pdf

8. Sousa-Figueiredo JC, Gamboa D, Pedro JM, Fançony C, Langa AJ, Magalhães RJS, et al. Epidemiology of malaria, schistosomiasis, geohelminths, anaemia and malnutrition in the context of a demographic surveillance system in northern Angola. PloS One. 2012; 7(4): e33189. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033189 PMID: 22493664

9. Soares Magalhães RJ, Langa A, Pedro JM, Sousa-Figueiredo JC, Clements ACA, Vaz Nery S. Role of malnutrition and parasite infections in the spatial variation in children's anaemia risk in northern Angola. Geospatial Health. 2013 May 1; 7(2): 341–54.

10. Reggi V, Daumerie D. (editors). Assuring safety of preventive chemotherapy interventions for the control of neglected tropical diseases [Internet]. World Health Organization.; 2011 [cited 2020 January 10]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44683/9789241502191_eng.pdf;jsessionid=5F644BA6A916665952DC286413295326?sequence=1

11. World Health Organization. Preventive Chemotherapy in Human Helminthiasis: Coordinated Use of Anthelminthic Drugs in Control Interventions—a Manual for Health Professionals and Programme Managers. World Health Organization; 2006 [cited 2020 January 10]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43545/9241547103_eng.pdf?sequence=1

12. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. Parasitology. 2000; 121 Suppl: S113–132.

13. Samuel F, Degarege A, Erko B. Efficacy and side effects of albendazole currently in use against Ascaris, Trichuris and hookworm among school children in Wondo Genet, southern Ethiopia. Parasitol Int. 2014 Apr 1; 63(2): 450–5. https://doi.org/10.1016/j.parint.2013.10.014 PMID: 24211489

14. Bada JL, Treviño B, Cabezos J. Convulsive seizures after treatment with praziquantel. Br Med J (Clin Res Ed). 1988 Feb 27; 296(6622): 646.

15. Stothard JR, Sousa-Figueiredo JC, Betson M, Bustinduy A, Reinhard-Rupp J. Schistosomiasis in African infants and preschool children: let them now be treated! Trends Parasitol. 2013 Apr; 29(4):197–205. https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.02.001 PMID: 23465781

16. Odogwu SE, Ramamurthy NK, Kabatereine NB, Kazibwe F, Tukahebwa E, Webster JP, et al. Schistosoma mansoni in infants (aged < 3 years) along the Ugandan shoreline of Lake Victoria. Ann Trop Med Parasitol. 2006 Jun; 100(4): 315–26. https://doi.org/10.1179/136485906X105552 PMID: 16762112

17. Ekpo UF, Laja-Deile A, Oluwole AS, Sam-Wobo SO, Mafiana CF. Urinary schistosomiasis among preschool children in a rural community near Abeokuta, Nigeria. Parasit Vectors. 2010 Jul 5; 3: 58. https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-58 PMID: 20602792

18. Zwang J, Olliaro PL. Clinical efficacy and tolerability of praziquantel for intestinal and urinary schistosomiasis: a meta-analysis of comparative and non-comparative clinical trials. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8 (11):e3286. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003286 PMID: 25412105

19. Olliaro PL, Vaillant MT, Belizario VJ, Lwambo NJS, Ouldabdallahi M, Pieri OS, et al. 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 Negl Trop Dis. 2011 Jun; 5(6):e1165. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001165 PMID: 21695161

20. Sousa-Figueiredo JC, Betson M, Atuhaire A, Arinaitwe M, Navaratnam AMD, Kabatereine NB, et al. Performance and safety of praziquantel for treatment of intestinal schistosomiasis in infants and preschool children. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6(10): e1864. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001864 PMID: 23094120

21. Coulibaly JT, N'Gbesso YK, Knopp S, Keiser J, N'Goran EK, Utzinger J. Efficacy and safety of praziquantel in preschool-aged children in an area co-endemic for Schistosoma mansoni and S. haematobium. PLoS Negl Trop Dis. 2012; 6(12): e1917. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001917 PMID: 23236526

22. Side Effects of Drugs Annual, Volume 36 - 1st Edition [Internet]. 2014 [cited 2020 January 10]. Available from: https://www.elsevier.com/books/side-effects-of-drugs-annual/ray/978-0-444-63407-8

23. Savioli L (editor). Report of a meeting to review the results of studies on the treatment of schistosomiasis in preschool-age children. World Health Organization; 2011. [cited 2020 January 10]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44639/9789241501880_eng.pdf?sequence=1

24. Namwanje H, Kabatereine NB, Olsen A. The acceptability and safety of praziquantel alone and in combination with mebendazole in the treatment of Schistosoma mansoni and soil-transmitted helminthiasis

in children aged 1–4 years in Uganda. Parasitology. 2011 Oct; 138(12): 1586–92. https://doi.org/10.1017/S0031182011000138 PMID: 21349218

25. Stothard JR, Sousa-Figueiredo JC, Betson M, Green HK, Seto EYW, Garba A, et al. Closing the praziquantel treatment gap: new steps in epidemiological monitoring and control of schistosomiasis in African infants and preschool-aged children. Parasitology. 2011 Oct; 138(12): 1593–606. https://doi.org/10.1017/S0031182011001235 PMID: 21861945

26. Costa MJ, Rosário E, Langa A, António G, Bendriss A, Nery SV. Setting up a demographic surveillance system in Northern Angola. Afr Popul Stud. 2012; 26(2).

27. Direcção Nacional de Saúde Pública. Directrizes e Normas de Conduta para o Diagnóstico e Tratamento da Malária [Internet]. Ministério da Saúde da República de Angola. 2014. [Cited 2020 January 2020]. Available from: https://www.severemalaria.org/sites/mmv-smo/files/content/attachments/2017-01-24/Angola%20Manual%20de%20Tratamento%20da%20Mala_ria%202014.pdf

28. World Health Organization. Basic laboratory methods in medical parasitology. Geneva: World Health Organization, 1991. «

29. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in Schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1972 Dec; 14(6): 397–400.

30. WHO Expert Committee on the Control of Schistosomiasis. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee [Internet]. World Health Organization. 2002. [Cited 2020 January 2020]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42588

31. Njenga SM, Ng'ang'a PM, Mwanje MT, Bendera FS, Bockarie MJ. A school-based cross-sectional survey of adverse events following co-administration of albendazole and praziquantel for preventive chemotherapy against urogenital schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in Kwale County, Kenya. PloS One. 2014; 9(2): e88315. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088315 PMID: 24520365

32. Neumayr ALC, Tschirky B, Warren A, Hatz CFR, Blum JA. Acute Febrile Respiratory Reaction After Praziquantel Treatment During Asymptomatic Late Form of Acute Schistosomiasis. J Travel Med. 2012 Jul 1; 19(4): 264–7. https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2012.00626.x PMID: 22776392

33. Castro N, Medina R, Sotelo J, Jung H. Bioavailability of Praziquantel Increases with Concomitant Administration of Food. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Oct 1; 44(10): 2903–4. https://doi.org/10.1128/aac.44.10.2903-2904.2000 PMID: 10991886

34. Muhumuza S, Olsen A, Katahoire A, Nuwaha F. Reduced uptake of mass treatment for schistosomiasis control in absence of food: beyond a randomized trial. BMC Infect Dis. 2015 Oct 14; 15: 423. https://doi.org/10.1186/s12879-015-1158-7 PMID: 26466681

35. Miyazato T, Furukawa T, Inoue T. Intestinal pathology associated with primary and secondary infections of Hymenolepis nana in mice. Japanese Journal of Parasitology. 1979: 28; 185–195.

36. Berhe N, Gundersen SG, Abebe F, Birrie H, Medhin G, Gemetchu T. Praziquantel side effects and efficacy related to Schistosoma mansoni egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. Acta Trop. 1999 Jan 15; 72(1): 53–63. https://doi.org/10.1016/s0001-706x(98)00084-9 PMID: 9924961

37. Odegaard JI, Hsieh MH. Immune responses to Schistosoma haematobium infection. Parasite Immunol. 2014; 36(9): 428–38. https://doi.org/10.1111/pim.12084 PMID: 25201406

38. Barroso H, Meliço-Silvestre A, Taveira N. (editors). Microbiologia Médica—Volume 2. Lisboa: LIDEL—Edições Técnicas; 2014.

39. Adoubryn KD, Kouadio-Yapo CG, Ouhon J, Aka NA, Bintto F, Assoumou A. [Intestinal parasites in children in Biankouma, Ivory Coast (mountaineous western region): efficacy and safety of praziquantel and albendazole]. Med Sante Trop. 2012; 22(2):170–6. https://doi.org/10.1684/mst.2012.0048 PMID: 23107664

40. Grandière-Pérez L, Ansart S, Paris L, Faussart A, Jaureguiberry S, Grivois J-P, et al. Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of schistosoma haematobium schistosomiasis in 18 travelers. Am J Trop Med Hyg. 2006 May; 74(5): 814–8. PMID: 16687686

41. Metwally A, Bennett J, Botros S, Ebeid F, el attar G el D. Impact of drug dosage and brand on bioavailability and efficacy of praziquantel. Pharmacol Res. 1995 Jan; 31(1): 53–9. https://doi.org/10.1016/1043-6618(95)80048-4 PMID: 7784306

42. N'Goran EK, Gnaka HN, Tanner M, Utzinger J. Efficacy and side-effects of two praziquantel treatments against Schistosoma haematobium infection, among schoolchildren from Côte d'Ivoire. Ann Trop Med Parasitol. 2003 Jan; 97(1): 37–51. https://doi.org/10.1179/000349803125002553 PMID: 12662421

43. Jauréguiberry S, Caumes E. Clinical Management of Acute Schistosomiasis: Still Challenging! J Travel Med. 2011 Nov 1; 18(6): 365–6. https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2011.00561.x PMID: 22017710

44. Raso G, N'Goran EK, Toty A, Luginbühl A, Adjoua CA, Tian-Bi NT, et al. Efficacy and side effects of praziquantel against Schistosoma mansoni in a community of western Côte d'Ivoire. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2004 Jan 1; 98(1): 18–27. https://doi.org/10.1016/s0035-9203(03)00003-8 PMID: 14702835

45. Mahmoud AAF (editor). Schistosomiasis. London: River Edge, NJ: Imperial College Press; 2001.

46. Tomita S. Clinical Observations on Patients infested with Hymenolepis nana, with Special Reference to Changes In their Blood Pictures. J Med Assoc Formosa. 1937; 36(5): 386.

47. Chunge CN, Chunge RN, Masinde MS, Atinga JN. An outbreak of acute schistosomiasis following a church retreat to Mwanza, Tanzania, 2008. J Travel Med. 2011; 18(6): 408–410. https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2011.00558.x PMID: 22017717

4. Discussão Geral

A schistosomíase e as helmintíases transmitidas pelo solo (HTS) são doenças tropicais negligenciadas, hoje cada vez menos negligenciadas com compromissos políticos e financeiros crescentes para o seu controlo. Esses desenvolvimentos recentes foram precedidos por uma defesa substancial do controlo integrado de diferentes DTNs, com a premissa de que a integração é viável e económica. Embora a abordagem seja intuitivamente atrativa, poucas são as experiências no nosso país que confirmam ou refutam essa afirmação. Embora essas doenças sejam consideradas como tendo baixa mortalidade (121), o número de mortes por si só não traduz o principal impacto da schistosomíase e HTS na saúde pública, relacionado com o peso da incapacidade crónica e morbilidade na população(122). O esforço para controlar ou eliminar a carga de doença se materializou em várias iniciativas globais verticais. Desde 2004, tem havido maior defesa das vantagens logísticas e económicas do controlo integrado das DTNs, no qual diferentes estratégias de tratamento são agrupadas (123–125). Esta integração também pode vincular outros pacotes de intervenção de prestação de serviços de saúde (126).

O objetivo desta tese foi de determinar a efectividade do pacote de intervenção priorizado e praticado em Angola para o controlo da schistosomíase endémica e suas principais comorbidades, a fim de reduzir a magnitude e o impacto dessas doenças coexistentes. Para atingir esse objetivo, primeiro realizamos o estudo de uma coorte de crianças em idade pré-escolar e escolar na comunidade de Cabungo, com avaliação prévia e subsequente da intervenção abrangente que se pratica nas zonas endémicas com prevalências mais altas do país. Em seguida, realizamos um levantamento transversal dos eventos adversos vivenciados após a administração dos medicamentos constantes deste pacote de intervenção.

Na área de estudo, a SCH, as HTS e a Malária são co-endémicas. Na condição de co-endemicidade da SCH e HTS o praziquantel e o albendazol ou o mebendazol podem ser administrados juntos com segurança (127). As infecções por helmintas e por plasmódio são as principais doenças parasitárias nos países em desenvolvimento e a sua coexistência epidemiológica é frequentemente observada, particularmente em África (128). O Programa Nacional de Controlo da Malária (PNCM) orienta a administração simultânea dos antihelmínticos e o Artemeter-Lumefantrina (AL) nos casos positivos de malária num contexto de co-

endemicidade (129). O efeito sinérgico desta quimioterapia combinada está descrito nalguns estudos (130–132).

Na avaliação inicial, a prevalência da schistosomíase foi maior do que a das outras parasitoses co-endémicas. A maioria das pessoas infectadas apresentaram anemia leve a moderada e/ou desnutrição crónica para idade e peso, com predominância nas crianças em idade pré-escolar. As variáveis “Crianças pré-escolares/escolares”, “ acesso a água potável”, “conhecimento da doença”, “contato com animais” e “sangue na urina” estiveram significativamente associadas à ocorrência de infecção. O conhecimento desses fatores de risco remonta várias décadas (52–55).

Os resultados da avaliação pós-mensal da intervenção integral mostraram uma tendência diferente da linha de base. A prevalência e a intensidade pesada da infecção hematóbica diminuíram significativamente, enquanto a redução da prevalência e intensidade leve a moderada das HTS ocorreu sem significância estatística. Registou-se também a ocorrência de casos novos de infecção por *P. falciparum*. A prevalência da schistosomíase manteve mais elevada do que a de outras infecções como tem sido registado noutros estudos (119,133–135). Por outro lado, a administração massiva de PZQ para a SCH, às vezes combinada com a desparasitação das HTS com ALB, já foi praticada em algumas campanhas nesta Província, tenho abrangido poucas crianças participantes deste estudo. A administração de uma dose de albendazol nas escolas foi a mais praticada. Havia relatos de maior oferta de albendazol e procura de praziquantel nas unidades de saúde e farmácias locais (19, 20, 25). O Programa das DTN informou-nos que havia uma roptura iminente do estoque de praziquantel no depósito central de medicamentos, no momento da realização deste estudo.

Em Angola, a malária é endémica em todo o país, com transmissão perene, picos sazonais e geograficamente com diferentes níveis de endemicidade. A malária é a primeira causa nacional de morbilidade e mortalidade, sobrepondo todas as outras patologias prevalentes no país. Representa cerca de 55% da demanda hospitalar e uma taxa de letalidade em torno de 60%. O “*The Roll Back Malaria Program*” ou seja o Programa “Fazer Recuar a Malária” que vigora no país, preconisa a redução de pelo menos 20% da mortalidade por malária até 2025(136). O programa nacional de controlo da malária (PNCM) recomenda o diagnóstico precoce e o tratamento adequado dos casos positivos para reduzir a ocorrência de gravidade ou complicações (como por exemplo, a anemia) e eliminar a parasitemia para minimizar a transmissão da doença. Assim, o rastreio da malária é mandatório, com

vigilância dos efeitos adversos dos medicamentos e distribuição das redes mosquiteiras em todas as oportunidades possíveis no âmbito das ações de saúde nas comunidades (15). A menor prevalência de infecção por *Plasmodium spp* em relação aos helmintas, observada neste estudo, pode ser explicada pela regularidade das ações preventivas e curativas locais realizadas pelo PNCM e por organizações não governamentais (ONG), principalmente voltadas para os grupos mais vulneráveis, que são as crianças menores de 5 anos e as mulheres grávidas. No entanto, os novos casos de *P. falciparum* que surgiram no primeiro mês de seguimento são indicativos da alta transmissibilidade desta parasitose. Esse fato está associado às condições ambientais naturais favoráveis ao ciclo de vida do mosquito, vetor da doença, e do parasita *P. falciparum*, além da comunidade não praticar diligentemente as medidas preventivas sustentáveis, principalmente o uso de mosquiteiros impregnados com insecticida de longa duração e de repelentes de mosquitos(15,136). Para efeito de profilaxia deve-se substituir o uso do coartem (AL, Artemeter+Lumefantrina) por nós utilizado, por outro antimalárico de libertação lenta que combina a artesimina com a. piperaquina, mefloquina etc, cujo efeito profiláctico é superior a um mês. As contraindicações e efeitos adversos destes fármacos devem ser previamente tidos em conta para adequar a administração aos grupos-alvo(76).

Contrariamente ao impacto positivo verificado na avaliação do 1º mês, os resultados da avaliação do 6º mês mostraram um recuo significativo, pois a prevalência e intensidade da schistosomíase urinária voltaram a valores semelhantes ou ligeiramente superiores a linha de base. Com excepção da prevalência da trichuríase (manteve a redução), as HTS tiveram a mesma tendência. A incidência da malária aumentou novamente. O *S. haematobium*, *A. lumbricoides* e *P. falciparum* apresentaram casos de reinfecção que explicam a não efectividade esperada da intervenção neste momento.

No sexto mês, a estratégia de dose única de PZQ fracassou, pois a prevalência da SCH aumentou. Já esperávamos este impacto da quimioterapia preventiva, uma vez que a OMS recomenda esta estratégia conconcomitantemente com o fornecimento de água potável, a melhoria do saneamento e da higiene (WASH, *water, sanitation and hygiene*) e ações de educação para a saúde a fim de transmitir conhecimentos que mudam atitudes e práticas (CAP). Isto não ocorreu na área de estudo e não pode ser feito durante este estudo devido a limitações logísticas. Da mesma forma, em relação as HTS, as diretrizes da OMS não foram aplicadas (137). Uma mudança no *status* da prevalência implica uma mudança na

frequência das rondas de QTP de acordo com a árvore de decisão da OMS(100). Os países com prevalência de HTS <2% após 5 anos ou mais de QTP devem suspender a intervenção e manter vigilância para detectar possíveis rebatimentos da prevalência, enquanto os países com uma prevalência de 2–10% devem passar para QTP semestral. Para manter os ganhos obtidos ao reduzir ou descontinuar a QTP para as HTS, o programa de controlo deve garantir que o componente WASH seja implementado. Um estudo de modelagem sobre o impacto da desparasitação+WASH na transmissão de HTS mostrou que descontinuar a QTP e manter os seus ganhos exige a continuação das intervenções WASH(138). Somente implementando o sexto Objetivo de Desenvolvimento Sustentável (ODS 6), que visa garantir o acesso universal a WASH básico em comunidades, escolas e instalações de saúde até 2030, as reduções de morbilidade devido à infecção por HTS e outras DTNs relacionadas com a água e saneamento serão efectivas (139).
Como já dissemos, apesar das ações frequentes do PNCM, o surgimento de casos novos ou reinfectados de malária neste período devia estar relacionado com as condições ambientais sazonais (maior transmissibilidade) (136). Tivemos relatos da não utilização das novas redes mosquiteiras distribuídas, por vários motivos, incluindo o aumento de calor e a conservação para ser usada na estação do cacimbo.

No início do estudo, a anemia leve a moderada e a malnutrição associada ao atraso de desenvolvimento foram diagnosticadas em mais de metade dos participantes no estudo, principalmente nas crianças em idade pré-escolar (140), o que caracteriza a anemia e malnutrição devidas às doenças parasitárias. No entanto, o tempo limitado de estudo não nos permitiu avaliar o efeito da intervenção terapêutica na redução da anemia e da malnutrição, o que é uma das limitações deste estudo. Na verdade, sem a remoção efetiva dos parasitas ao final do sexto mês, não esperávamos uma resposta significativa de alteração nem da concentração, da hemoglobina, nem da antropometria, cuja investigação foi realizada em outros estudos posteriores na mesma área (55, 56).

No primeiro contato com a comunidade e as escolas da área de estudo, as autoridades locais expressaram grande preocupação em administrar medicamentos às crianças, relatando tonturas e desmaios em ações anteriores. Esperávamos má adesão inicial ao estudo, o que não aconteceu porque quase toda a população elegível foi inscrita e não houve diferença significativa entre os participantes do

estudo e as perdas de acompanhamento. Tanto na primeira como na segunda toma de medicamentos destacaram-se em ordem decrescente, quatro eventos adversos, nomeadamente Dor Abdominal – Cefaleias -Tonturas - Fadiga. Esses sintomas foram leves ou moderados e transitórios.Todavia é importante não ignorar que 2% das crianças relataram tonturas ou fadiga, aparentemente intensas, que mereceram observação dos profissionais de saúde e recomendação de repouso domiciliar. A ocorrência desses casos durante a administração de PZQ-ALB é inofensiva e é descrita em estudos semelhantes realizados em outros países da região da África Subsaariana (127,142). As crianças tratadas com PZQ-ALB-AL apresentaram os mesmos eventos adversos, embora não tenhamos investigado a correlação destes eventos com às manifestações clínicas das doenças, o que é uma limitação deste estudo. Assim, a segurança e tolerabilidade desta co-administração de medicamentos necessitam de mais estudos (143).

A principal limitação observada nesta pesquisa foi a perda de seguimento de mais de 50% das crianças ao final do 6º mês, devido à existência de uma grande dinâmica populacional nesta zona. O Sistema de Vigilância Sanitária e Demográfica (SVD) do CISA monitora essa área desde 2008 (144,145). A comunidade residente é um assentamento populacional que sofreu diversas migrações durante a guerra. As famílias estão fraccionadas, residindo alguns membros em Luanda (cerca de 60 km), onde as crianças em idade escolar viajam frequentemente durante as férias e pausas escolares; o que foi verificado neste estudo. Porém, o grupo de perda de seguimento apresentou características semelhantes ao grupo estudado, tendo reduzido o potencial de viés do estudo. Isso sublinha a necessidade de todas as avaliações levarem em consideração as dinâmicas sociais e culturais que podem prejudicar a implementação efectiva de estratégias de controlo de doenças endémicas em crianças em idade escolar (144).

Outra limitação importante foi a restrição do financiamento inicialmente planificado que impôs ajustamento no estudo. De um ensaio comunitário anual randomizado passamos para um estudo semi-annual de avaliação antes e depois da intervenção sem braço de controlo. Levamos em consideração que as atividades de controlo de doenças endémicas na área de estudo são eventos planificados e não aleatórios, devendo refletir as condições em que as intervenções são realizadas nas comunidades. As intervenções devem atingir o seu valor potencial para a tomada de decisões em saúde. Nosso desejo era produzir resultados sanitariamente relevantes e oportunos para as decisões políticas sobre o controlo integrado de

doenças parasitárias na área de estudo. Embora admitamos que a nossa escolha pode não ter sido a melhor para a geração ideal de evidências, os estudos de avaliação antes e depois da intervenção com grupos de controlo podem ser especialmente úteis para intervenções rápidas e ensaios de pesquisa de eficácia comparativa projetados para necessidades dinâmicas e únicas de práticas médicas comunitárias. A amostragem objetiva foi determinada pelo fato dos programas de controlo de DTNs em Angola serem direcionados a contextos ecoepidemiológicos específicos onde uma doença é mais comum e dificilmente é selecionada ao acaso. A OMS recomenda intervenções para o controlo da schistosomíase e HTS direccionadas em crianças em idade escolar. Apesar das limitações mencionadas, os resultados desta investigação são importantes e contribuiram com informações vitais, apoiando os planos e acções baseados no controlo integrado da schistosomíase, HTS e malária em crianças em idade pré e escolar.

5. Conclusões e Recomendações

As infeções por *S. haematobium*, geohelmintas e *P. falciparum* continuam a ter uma prevalência expressiva na Província do Bengo, o que reforça a necessidade de medidas de controlo mais adequadas.

As crianças em idade pré-escolar e escolar estão expostas ao mesmo risco de contrair infecções parasitárias. As intervenções devem ser igualmente aplicadas a ambos os grupos etários e devem ser utilizadas tanto a estratégia escolar como a comunitária.

A prevalência e a intensidade da schistosomíase, geohelmintíases e malaria, após a admnistração massiva de quimioprofilaxia específica, diminuiram após o primeiro mês (maior redução da carga parasitária pesada), porém voltaram a aumentar depois do sexto mês da intervenção. A estratégia isolada de quimioprofilaxia para o controlo dessas parasitoses não foi efectiva após seis meses de seguimento, altura que a medicação teve de ser repetida, monstrando a necessidade de mudança da estratégia anual para semestral.

O incremento da cobertura terapêutica de quimioterapia preventiva para schistosomíase e geohelmintíases, não acompanhado das condições *WASH* (água-saneamento-higiene) nem CAP (conhecimento-atitudes-práticas) não é sustentável

pois levar-nos ia a aumentar o número de intervenções e perpetuar um ciclo vicioso por longos anos, sem perspectivas de eliminação ou erradicação das doenças. Há necessidade de cobertura terapêutica efetiva para permitir avaliações que orientam o PNDTN no controlo e progressão para eliminação e erradicação dessas parasitoses.

As reinfeções, principalmente dos casos de malária, ocorreram logo no primeiro mês. Para tratamento profiláctico, o coartem (AL, artemether+lumefantrina) poderia ser substituído pelo DHA+PPQ (Dihidroartesimina+Piperaquina), cujo efeito profiláctico é mais prolongado nos indivíduos tratados, excluindo as grávidas e lactantes.

A administração massiva de medicamentos foi segura, todavia ocorreram efeitos adversos leves em mais de metade das crianças tratadas e poucos casos mereceram observação médica. A presença de profissionais de saúde nestas intervenções é necessária para mitigar o temor da população pelos mínimos efeitos adversos da medicação que costumam condicionar a adesão da população-alvo. Contudo são necessários mais estudos para avaliar a segurança e tolerabilidade da tripla co-administração de antihelminticos (PZQ, ALB) e antimalárico (AL) no contexto de Angola.

Para avaliar a efetividade do controlo da schistosoíame e co-morbilidades endémicas o PNDTN tem de concluir o mapeamento nacional das doenças,adoptar a sexta meta dos objectivos de desenvolvimento sustentável da ONU (WASH) e monitorar a aplicação da árvore de decisão da OMS para progredir para eliminação ou radicação destas doenças.

6. Referências Bibliográficas

1. Organization WH. *Investing to overcome the global impact of neglected tropical diseases: third WHO report on neglected tropical diseases 2015*. World Health Organization; 2015.

2. *WHO | Schistosomiasis*. [Online] WHO. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/ [Accessed: 4th February 2018]

3. Bouchet F, Harter S, Le Bailly M. The state of the art of paleoparasitological research in the old world. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. [Online] 2003;98: 95–101. Available from: doi:10.1590/S0074-02762003000900015

4. Jordan P. *Schistosomiasis--the St. Lucia project*. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 1985. 442 p.

5. Rabello A. Diagnosing schistosomiasis. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1997;92: 669–676.

6. Doumenge J-P, Mott KE, Cheung C. *Atlas of the global distribution of schistosomiasis continued.* Presses Universitaires de Bordeaux; 1987.

7. GRÁCIO M. Incidência da Bilharziose Vesical em escolas do distrito de Luanda (Área de Bom Jesus). *An. Inst. Med. Trop*. 1977;5: 171–175.

8. Doumenge J-P, Mott KE, Cheung C. Atlas of the global distribution of schistosomiasis continued. *Atlas of the global distribution of schistosomiasis continued.* Presses universitaires de Bordeaux; 1987;

9. Sousa C.A.P. Esquisostomose Hematóbica: Distribuição da Doença e Organização Social do espaço da província do Bengo, Angola. 1996;

10. Colombo M, Pinto R, Cappuccinelli P. Estudo sócio-demográfico, sanitário e da família rural da Funda. *Clean Edizioni, pp 46*. 1998;

11. *Campanhas de Tratamento Massivo Em Angola - [PDF Document]*. [Online] Vdocuments.site. Available from: https://vdocuments.site/documents/campanhas-de-tratamento-massivo-em-angola.html [Accessed: 4th February 2018]

12. Cohen JP, Silva L, Cohen A, Awatin J, Sturgeon R. Progress report on neglected tropical disease drug donation programs. *Clinical therapeutics*. Elsevier; 2016;38(5): 1193–1204.

13. MINSA. *Plano Estratégico Nacional De Doenças Tropicais Negligenciadas 2017 - 2021*. [Online] 2017. Available from: https://espen.afro.who.int/system/files/content/resources/ANGOLA_NTD_Master_Plan_2017_2021_0.pdf

14. Sousa-Figueiredo JC. Angola: Mapping of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminths. Pilot-Zaire Province. 2014;

15. MINSA. *ANGOLA_NTD_Master_Plan_2017-2021.* MINSA; 2017.

16. CISA. *Transmissão da Schistosomíase em Angola- Estudo malacológico nas províncias do Bengo, Luanda, Cuanza Norte e Malange.* Cadernos CISA N^{o}5; 2015.

17. Wright CA. The freshwater gastropod mollusca of Angola. *Bull British Museum (Natural History) 10 (8):447-528.* 1963;

18. CISA. *Transmissão da Schistosomíase em Angola- Estudo malacológico nas províncias do Bengo, luanda, Cuanza Norte e Malange.* Bengo; 2015.

19. Allan F, Sousa-Figueiredo JC, Emery AM, Paulo R, Mirante C, Sebastião A, et al. Mapping freshwater snails in north-western Angola: distribution, identity and molecular diversity of medically important taxa. *Parasites & vectors*. Springer; 2017;10(1): 460.

20. Hailegebriel T, Nibret E, Munshea A. Prevalence of Schistosoma mansoni and S. haematobium in Snail Intermediate Hosts in Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Tropical Medicine*. [Online] 2020;2020: 8850840. Available from: doi:10.1155/2020/8850840

21. Pion SD, Chesnais CB, Bopda J, Louya F, Fischer PU, Majewski AC, et al. The impact of two semiannual treatments with albendazole alone on lymphatic filariasis and soil-transmitted helminth infections: a community-based study in the Republic of Congo. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. ASTMH; 2015;92(5): 959–966.

22. Linsuke S, Nundu S, Mupoyi S, Mukele R, Mukunda F, Kabongo MM, et al. High Prevalence of Schistosoma mansoni in Six Health Areas of–Kasansa Health Zone, Democratic Republic of the Congo. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2014;8(12): e3387.

23. Madinga J, Linsuke S, Mpabanzi L, Meurs L, Kanobana K, Speybroeck N, et al. Schistosomiasis in the Democratic Republic of Congo: a literature review. *Parasites & vectors*. Springer; 2015;8(1): 601.

24. Kalinda C, Chimbari MJ, Mukaratirwa S. Schistosomiasis in Zambia: a systematic review of past and present experiences. *Infectious diseases of poverty*. Springer; 2018;7(1): 41.

25. Halwindi H, Magnussen P, Olsen A, Lisulo M. Potential contribution of adult populations to the maintenance of schistosomiasis and soil-transmitted helminth infections in the Siavonga and Mazabuka districts of Zambia. *Journal of biosocial science*. Cambridge University Press; 2017;49(2): 265.

26. Nyarko KM, Mupakeleni UN, Ananias F, Ndevaetela E-E, Frimpong JA. An outbreak of schistosomiasis in a primary school in Omusati region, Namibia, March, 2016. *The Pan African Medical Journal*. African Field Epidemiology Network; 2018;30(Suppl 1).

27. Sousa-Figueiredo JC, Stanton MC, Katokele S, Arinaitwe M, Adriko M, Balfour L, et al. Mapping of schistosomiasis and soil-transmitted helminths in Namibia: the first large-scale protocol to formally include rapid diagnostic tests. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2015;9(7): e0003831.

28. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *Lancet (London, England)*. [Online] 2014;383(9936): 2253–2264. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(13)61949-2

29. Chitsulo L, Engels D, Montresor A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta tropica*. Elsevier; 2000;77(1): 41–51.

30. INE. *Angola:Resultados definitivos do Censo de 2041*. [Online] 2014. Available from: http://www.effaangola.org/AngolaCensus2014_ResultadosDefinitivos_Mar2016.pdf [Accessed: 16th October 2020]

31. Câmara de Comércio e Indústria Portugal Angola. *Dados sobre Angola*. [Online] CCIPA. Available from: http://www.cciportugal-angola.pt/angola/dados/ [Accessed: 15th October 2020]

32. MONTEIRO MFAD. Efeito dos factores do hospedeiro e parasitários na susceptibilidade à Malária e gravidade da doença. Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2012;

33. Jeremias IR. Abordagem molecular para o diagnóstico e análise da variabilidade genética de Schistosoma haematobium e de Schistosoma mansoni em Angola. Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2018;

34. UNPAF. *Partnership Framework Between The Government Of Angola And The United Nations System, 2015 – 2019*. 2019.

35. Sousa-Figueiredo JC, Gamboa D, Pedro JM, Fançony C, Langa AJ, Magalhães RJS, et al. Epidemiology of malaria, schistosomiasis, geohelminths, anemia and malnutrition in the context of a demographic surveillance system in northern Angola. *PloS one*. Public Library of Science; 2012;7(4): e33189.

36. *13039962813261.pdf*. [Online] Available from: http://www.cisacaxito.org/contents/documents/13039962813261.pdf [Accessed: 6th February 2018]

37. Sousa-Figueiredo JC, Gamboa D, Pedro JM, Fançony C, Langa AJ, Soares Magalhães RJ, et al. Epidemiology of Malaria, Schistosomiasis, Geohelminths, Anemia and Malnutrition in the Context of a Demographic Surveillance System in Northern Angola. Noor AM (ed.) *PLoS ONE*. [Online] 2012;7(4): e33189. Available from: doi:10.1371/journal.pone.0033189

38. Maghema TNM. *Signos, significados e ações associados à esquistossomose hematóbica no bairro Sassacária, Bengo-Angola/2004*. [PhD Thesis] 2005.

39. Matangila JR, Doua JY, Linsuke S, Madinga J, da Luz RI, Van Geertruyden J-P, et al. Malaria, schistosomiasis and soil transmitted helminth burden and their correlation

with anemia in children attending primary schools in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *PloS one*. Public Library of Science; 2014;9(11): e110789.

40. Nelwan ML. Schistosomiasis: life cycle, diagnosis, and control. *Current Therapeutic Research*. Elsevier; 2019;91: 5–9.

41. WHO. *Schistosomiasis: situation and trends.* [Online] WHO. World Health Organization; Available from: http://www.who.int/gho/neglected_diseases/schistosomiasis/en/ [Accessed: 17th October 2020]

42. Enk MJ, Lima ACL, Drummond SC, Schall VT, Coelho PMZ. The effect of the number of stool samples on the observed prevalence and the infection intensity with Schistosoma mansoni among a population in an area of low transmission. *Acta tropica*. Elsevier; 2008;108(2–3): 222–228.

43. Organization WH. *Manual of basic techniques for a health laboratory*. World Health Organization; 2003.

44. Borges YCL. *Avaliação do potencial diagnóstico de métodos imunológico e molecular para diagnóstico da esquistossomose mansônica*. [PhD Thesis] Instituto Gonçalo Moniz; 2018.

45. Ferreira FT. Sensibilidade e especificidade do teste rápido na urina (POC-CCA) e avaliação da morbidade da esquistossomose mansônica em região de baixa prevalência. Universidade Federal de Minas Gerais; 2016;

46. Siqueira LMV. *Diagnóstico da esquistossomose mansoni em áreas de baixa transmissão: Avaliação de diferentes técnicas (KatoKatz, Gradiente Salínico, PCR-ELISA e qPCR), antes e após intervenção terapêutica*. [PhD Thesis] 2015.

47. Kato-Hayashi N, Leonardo LR, Arevalo NL, Tagum MNB, Apin J, Agsolid LM, et al. Detection of active schistosome infection by cell-free circulating DNA of Schistosoma japonicum in highly endemic areas in Sorsogon Province, the Philippines. *Acta tropica*. Elsevier; 2015;141: 178–183.

48. He P, Gordon CA, Williams GM, Li Y, Wang Y, Hu J, et al. Real-time PCR diagnosis of Schistosoma japonicum in low transmission areas of China. *Infectious diseases of poverty*. Springer; 2018;7(1): 8.

49. Zwang J, Olliaro PL. Clinical efficacy and tolerability of praziquantel for intestinal and urinary schistosomiasis—a meta-analysis of comparative and non-comparative clinical trials. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2014;8(11): e3286.

50. Resources for health professionals: parasites–shistosomiasis. *CDC - Schistosomiasis - Disease*. [Online] Available from: https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/disease.html [Accessed: 3rd October 2020]

51. Munisi DZ, Buza J, Mpolya EA, Angelo T, Kinung'hi SM. The efficacy of single-dose versus double-dose praziquantel treatments on Schistosoma mansoni infections: its implication on undernutrition and anaemia among primary schoolchildren in two on-

shore communities, northwestern Tanzania. *BioMed research international*. Hindawi; 2017;2017.

52. Jatsa HB, Femoe UM, Njiaza J, Tombe DST, Mbolang LN, Nkondo ET, et al. Efficacy of Sida pilosa Retz aqueous extract against Schistosoma mansoni–induced granulomatous inflammation in the liver and the intestine of mice: histomorphometry and gastrointestinal motility evaluation. *BMC complementary and alternative medicine*. BioMed Central; 2018;18(1): 1–15.

53. Sundaraneedi MK, Tedla BA, Eichenberger RM, Becker L, Pickering D, Smout MJ, et al. Polypyridylruthenium(II) complexes exert anti-schistosome activity and inhibit parasite acetylcholinesterases. *PLoS neglected tropical diseases*. [Online] 2017;11(12): e0006134. Available from: doi:10.1371/journal.pntd.0006134

54. Adegnika AA, Ramharter M, Agnandji ST, Ateba Ngoa U, Issifou S, Yazdanbahksh M, et al. Epidemiology of parasitic co-infections during pregnancy in Lambaréné, Gabon. *Tropical Medicine & International Health*. Wiley Online Library; 2010;15(10): 1204–1209.

55. Khurana S, Sethi S. Laboratory diagnosis of soil transmitted helminthiasis. *Tropical parasitology*. Wolters Kluwer–Medknow Publications; 2017;7(2): 86.

56. MENEZES RA de O. Caracterização epidemiológica das enteroparasitoses evidenciadas na população atendida na unidade básica de saúde Congós no município de Macapá-Amapá. UNIFAP-Universidade Federal do Amapá; 2013;

57. Gichuki PM, Mbugua G, Kiplelgo EK, Irungu TW, Mwandawiro C. *Long Term School Based Deworming against Soil-Transmitted Helminths Also Benefits the Untreated Adult Population: Results from a Community-Wide Cross Sectional Survey*. [Online] Journal of Tropical Medicine. Hindawi; p. e4151536. Available from: doi:https://doi.org/10.1155/2019/4151536 [Accessed: 27th October 2020]

58. Petenusse CS. Contaminação por helmintos em parques e bosques municipais de Goiânia, Goiás. Universidade Federal de Goiás; 2018;

59. Prestes SP da C. Campanha Nacional de verminoses: impacto e análises das infecções por geo-helmintos em escolares no município de Belém estado do Pará, Brasil. MS/SVS/Instituto Evandro Chagas; 2018;

60. Nasution RKA, Nasution BB, Lubis M, Lubis IND. Prevalence and Knowledge of Soil-Transmitted Helminth Infections in Mandailing Natal, North Sumatera, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. [Online] 2019;7(20): 3443–3446. Available from: doi:10.3889/oamjms.2019.441

61. Savioli L, Albonico M. Focus: Soil-transmitted helminthiasis. *Nature Reviews Microbiology*. [Online] Nature Publishing Group; 2004;2(8): 618–619. Available from: doi:10.1038/nrmicro962

62. Kepha S, Mwandawiro CS, Anderson RM, Pullan RL, Nuwaha F, Cano J, et al. Impact of single annual treatment and four-monthly treatment for hookworm and Ascaris lumbricoides, and factors associated with residual infection among Kenyan school children. *Infectious diseases of poverty*. Springer; 2017;6(1): 30.

63. Montresor A, Mupfasoni D, Mikhailov A, Mwinzi P, Lucianez A, Jamsheed M, et al. The global progress of soil-transmitted helminthiases control in 2020 and World Health Organization targets for 2030. *PLoS neglected tropical diseases*. [Online] 2020;14(8): e0008505. Available from: doi:10.1371/journal.pntd.0008505

64. Toledo R, Muñoz-Antoli C, Esteban J-G. Chapter Five - Strongyloidiasis with Emphasis on Human Infections and Its Different Clinical Forms. In: Rollinson D, Stothard JR (eds.) *Advances in Parasitology*. [Online] Academic Press; 2015. p. 165–241. Available from: doi:10.1016/bs.apar.2015.02.005 [Accessed: 27th October 2020]

65. Cabada MM, Morales ML, Lopez M, Reynolds ST, Vilchez EC, Lescano AG, et al. Hymenolepis nana Impact among Children in the Highlands of Cusco, Peru: An Emerging Neglected Parasite Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. [Online] 2016;95(5): 1031–1036. Available from: doi:10.4269/ajtmh.16-0237

66. da Silva JF de O. Aplicação da análise multicritério para a definição de áreas de risco de transmissão de malária na província de Luanda, Angola. 2017;

67. Plewes K, Leopold SJ, Kingston HWF, Dondorp AM. Malaria: What's New in the Management of Malaria? *Infectious Disease Clinics of North America*. [Online] 2019;33(1): 39–60. Available from: doi:10.1016/j.idc.2018.10.002

68. Gomes AP, Vitorino RR, Mendes TA, de Oliveira Pereira S, Miguel PSB, Braga LM, et al. A infecção pelo gênero Plasmodium: epidemiologia, profilaxia e controle no Brasil. *VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde*. 2018;30(2): 47–58.

69. Mioto LD, Galhardi LCF, Amarante MK. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. *Biosaúde*. 2016;14(1): 42–55.

70. Gerstenlauer C. Recognition and Management of Malaria. *The Nursing Clinics of North America*. [Online] 2019;54(2): 245–260. Available from: doi:10.1016/j.cnur.2019.02.010

71. *Das: Performance of an ultra-sensitive Plasmodium... - Google Académico*. [Online] Available from: https://scholar.google.com/scholar [Accessed: 1st November 2020]

72. Beshir KB, Sepúlveda N, Bharmal J, Robinson A, Mwanguzi J, Busula AO, et al. Plasmodium falciparum parasites with histidine-rich protein 2 (pfhrp2) and pfhrp3 gene deletions in two endemic regions of Kenya. *Scientific reports*. Nature Publishing Group; 2017;7(1): 1–10.

73. Berhane A, Anderson K, Mihreteab S, Gresty K, Rogier E, Mohamed S, et al. Major threat to malaria control programs by Plasmodium falciparum lacking histidine-rich protein 2, Eritrea. *Emerging infectious diseases*. Centers for Disease Control and Prevention; 2018;24(3): 462.

74. Organization WH. *False-negative RDT results and implications of new reports of P. falciparum histidine-rich protein 2/3 gene deletions*. World Health Organization, 2017.

75. Gillet P, Scheirlinck A, Stokx J, De Weggheleire A, Chaúque HS, Canhanga OD, et al. Prozone in malaria rapid diagnostics tests: how many cases are missed? *Malaria journal*. Springer; 2011;10(1): 166.

76. Organization WH. *Guidelines for the treatment of malaria*. World Health Organization; 2015.

77. Organization WH. The potential impact of health service disruptions on the burden of malaria: a modelling analysis for countries in sub-Saharan Africa. World Health Organization; 2020;

78. UNION A. PLANO DE ACÇÃO DE MAPUTO 2016-2030.

79. Rowe AK. Assessing the Health Impact of Malaria Control Interventions in the MDG/Sustainable Development Goal Era: A New Generation of Impact Evaluations. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2017;97(3 Suppl): 6.

80. Organization WH. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. World Health Organization; 2017;

81. Organization WH. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. World Health Organization, 2011.

82. Zanin FHC. Anemia ferropriva e parasitoses em crianças de seis a 71 meses: estudo longitudinal no município de Novo Cruzeiro MG. Universidade Federal de Minas Gerais; 2012;

83. Birhanu M, Gedefaw L, Asres Y. Anemia among school-age children: magnitude, severity and associated factors in Pawe town, Benishangul-Gumuz region, Northwest Ethiopia. *Ethiopian journal of health sciences*. 2018;28(3): 259–266.

84. Yamagishi JA, Alves TP, Geron VLMG, Lima RRO. Anemia ferropriva. *Revista ciêntifica da faculdade de educação e meio ambiente*. 2017;8(1): 99–110.

85. Papier K, Williams GM, Luceres-Catubig R, Ahmed F, Olveda RM, McManus DP, et al. Childhood Malnutrition and Parasitic Helminth Interactions. *Clinical Infectious Diseases*. [Online] Oxford Academic; 2014;59(2): 234–243. Available from: doi:10.1093/cid/ciu211

86. Ihejirika OC, Nwaorgu OC, Ebirim CI, Nwokeji CM. Effects of intestinal parasitic infections on nutritional status of primary children in Imo State Nigeria. *The Pan African Medical Journal*. [Online] 2019;33. Available from: doi:10.11604/pamj.2019.33.34.17099 [Accessed: 2nd November 2020]

87. Nwaneri DU, Omuemu VO. Intestinal helminthiasis and nutritional status of children living in orphanages in Benin City, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2013;16(2): 243–248.

88. Odu NN, Elechi VI, Okonko IO. Prevalence of Intestinal helminthes infection among primary school children in urban and semi-urban areas in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. *World Rural Observations*. 2013;5(1): 52–61.

89. Amare B, Ali J, Moges B, Yismaw G, Belyhun Y, Gebretsadik S, et al. Nutritional status, intestinal parasite infection and allergy among school children in Northwest Ethiopia. *BMC Pediatrics*. [Online] 2013;13(1): 7. Available from: doi:10.1186/1471-2431-13-7

90. El-sehry NM, Fouda L, Hassan L-WA. Prevalence of parasitic Infections and its Effect on the Health Status of Primary School Children. 2017; Available from: doi:10.9790/1959-0604024152

91. Tebeje BM, Harvie M, You H, Loukas A, McManus DP. Schistosomiasis vaccines: where do we stand? *Parasites & vectors*. Springer; 2016;9(1): 528.

92. Ricciardi A, Zelt NH, Visitsunthorn K, Dalton JP, Ndao M. Immune mechanisms involved in Schistosoma mansoni-Cathepsin B vaccine induced protection in mice. *Frontiers in immunology*. Frontiers; 2018;9: 1710.

93. French MD, Evans D, Fleming FM, Secor WE, Biritwum N-K, Brooker SJ, et al. Schistosomiasis in Africa: Improving strategies for long-term and sustainable morbidity control. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. [Online] 2018;12(6). Available from: doi:10.1371/journal.pntd.0006484 [Accessed: 7th November 2020]

94. WHO. *WHO | Resolution on schistosomiasis WHA65.21*. [Online] WHO. World Health Organization; Available from: https://www.who.int/neglected_diseases/Schistosomiasis_wha65/en/ [Accessed: 8th November 2020]

95. Wang L-D, Chen H-G, Guo J-G, Zeng X-J, Hong X-L, Xiong J-J, et al. A strategy to control transmission of Schistosoma japonicum in China. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2009;360(2): 121–128.

96. Tanaka H, Tsuji M. From discovery to eradication of schistosomiasis in Japan: 1847–1996. *International journal for parasitology*. Elsevier; 1997;27(12): 1465–1480.

97. Montresor A, Crompton DW, Gyorkos TW, Savioli L. *Helminth control in school-age children: a guide for managers of control programmes*. World Health Organization; 2002.

98. Mduluza T, Mutapi F. Putting the treatment of paediatric schistosomiasis into context. *Infectious diseases of poverty*. BioMed Central; 2017;6(1): 1–6.

99. Montresor A, Garba A. Treatment of preschool children for schistosomiasis. *The Lancet Global Health*. Elsevier; 2017;5(7): e640–e641.

100. Organization WH. *Helminth control in school-age children: a guide for managers of control programmes*. World Health Organization; 2011.

101. Organization WH. Schistosomiasis: progress report 2001-2011, strategic plan 2012-2020. World Health Organization; 2013;

102. Mwinzi PN, Muchiri G, Wiegand RE, Omedo M, Abudho B, Karanja DM, et al. Predictive value of school-aged Children's schistosomiasis prevalence and egg

intensity for other age groups in western Kenya. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. ASTMH; 2015;93(6): 1311–1317.

103. Stothard JR, Campbell SJ, Osei-Atweneboana MY, Durant T, Stanton MC, Biritwum N-K, et al. Towards interruption of schistosomiasis transmission in sub-Saharan Africa: developing an appropriate environmental surveillance framework to guide and to support 'end game'interventions. *Infectious diseases of poverty*. Springer; 2017;6(1): 10.

104. Tchuenté L-AT, Rollinson D, Stothard JR, Molyneux D. Moving from control to elimination of schistosomiasis in sub-Saharan Africa: time to change and adapt strategies. *Infectious diseases of poverty*. Springer; 2017;6(1): 42.

105. Deol AK, Fleming FM, Calvo-Urbano B, Walker M, Bucumi V, Gnandou I, et al. Schistosomiasis—Assessing Progress toward the 2020 and 2025 Global Goals. *New England Journal of Medicine*. Mass Medical Soc; 2019;381(26): 2519–2528.

106. Schistosomiasis WHO. progress report 2001–2011 and strategic plan 2012–2020. Geneva: World Health Organization; 2013. *Google Scholar*. 2020; 1–80.

107. MINSA. *Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2012-2025*. [Online] MINSA; 2012. Available from: http://extwprlegs1.fao.org/docs/pdf/ang169620.pdf

108. OMS Africa. *Angola. Relatório sobre Tratamento de Doenças Tropicais Negligenciadas 2017*. [Online] © Ruth McDowall/Sightsavers 2017, © Marcus Perkins/Uniting to Combat NTDs; 2017. Available from: https://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2019/02/UTC_CP_ANGOLA_PORT.pdf

109. Sousa-Figueiredo JC. Angola: Mapping of Schistosomiasis and Soil-Transmitted Helminths. Pilot-Zaire Province. 2014;

110. Figueiredo JTGC de M. Lesões causadas pelos ovos de Schistosoma haematobium como fator de risco em doenças crónicas urinárias das zonas endémicas de Angola. Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2014;

111. Lemos M, Fançony C, Moura S, Mirante C, Sousa P de, Barros H, et al. Integrated community-based intervention for urinary schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis in children from Caxito, Angola. *International Health*. Oxford University Press; 2020;12(2): 86–94.

112. Sousa CAPS. *Esquistossomose Hematóbica: Distribuição da Doença e Organização Social do espaço da Província do Bengo, Angola.* [PD Thesis] 1996.

113. Brooker S, Hotez PJ, Bundy DA. The global atlas of helminth infection: mapping the way forward in neglected tropical disease control. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2010;4(7): e779.

114. Maghema TNM. *Signos, significados e ações associados à esquistossomose hematóbica no bairro Sassacária, Bengo-Angola/2004*. [Msc Thesis] 2005.

115. CARDOSO SMPP de A. *Schistosomose urinária e helmintoses intestinais: contribuição para o estudo clínico-epidemiológico e da resposta imune humoral na comunidade angolana província do Bengo (Ibéndua, Sungue e Úlua)*. [Msc Thesis] Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2010.

116. Figueiredo JTGC de M. Lesões causadas pelos ovos de Schistosoma haematobium como fator de risco em doenças crónicas urinárias das zonas endémicas de Angola. Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2014;

117. FIGUEIREDO JC. *Contribuição para o estudo da epidemiologia e morbilidade da Schistosomose vesical na população adulta de Angola. Províncias de Luanda, Bengo e Kwanza Sul*. [PhD Thesis] Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2008.

118. Jeremias IR. Abordagem molecular para o diagnóstico e análise da variabilidade genética de Schistosoma haematobium e de Schistosoma mansoni em Angola. Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2018;

119. Sousa-Figueiredo JC, Gamboa D, Pedro JM, Fançony C, Langa AJ, Magalhães RJS, et al. Epidemiology of malaria, schistosomiasis, geohelminths, anemia and malnutrition in the context of a demographic surveillance system in northern Angola. *PloS one*. Public Library of Science; 2012;7(4): e33189.

120. OMS Africa. *Angola e as DTN. Cobertura do tratamento em Massa de DTN em 2016.* Uniting to combat NTDS; 2016.

121. Hotez P, Ottesen E, Fenwick A, Molyneux D. The neglected tropical diseases: the ancient afflictions of stigma and poverty and the prospects for their control and elimination. *Hot topics in infection and immunity in children III*. Springer; 2006. p. 23–33.

122. Engels D, Savioli L. Reconsidering the underestimated burden caused by neglected tropical diseases. *TRENDS in Parasitology*. Elsevier; 2006;22(8): 363–366.

123. Brady MA, Hooper PJ, Ottesen EA. Projected benefits from integrating NTD programs in sub-Saharan Africa. *TRENDS in Parasitology*. Elsevier; 2006;22(7): 285–291.

124. Hotez PJ, Molyneux DH, Fenwick A, Ottesen E, Ehrlich SS, Sachs JD. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS medicine*. Public Library of Science; 2006;3(5): e102–e102.

125. Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. "Rapid-impact interventions": how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS medicine*. Public Library of Science; 2005;2(11).

126. Unger J-P, De Paepe P, Green A. A code of best practice for disease control programmes to avoid damaging health care services in developing countries. *The International journal of health planning and management*. Wiley Online Library; 2003;18(S1): S27–S39.

127. Namwanje H, Kabatereine NB, Olsen A. The acceptability and safety of praziquantel alone and in combination with mebendazole in the treatment of Schistosoma

mansoni and soil-transmitted helminthiasis in children aged 1-4 years in Uganda. *Parasitology*. Cambridge University Press; 2011;138(12): 1586.

128. Mbah MLN, Skrip L, Greenhalgh S, Hotez P, Galvani AP. Impact of Schistosoma mansoni on malaria transmission in Sub-Saharan Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. Public Library of Science; 2014;8(10): e3234.

129. PNCM. *Directrizes e Normas de Conduta para o Diagnóstico e Tratamento da Malária*. MINSA; 2017.

130. Chen I, Clarke SE, Gosling R, Hamainza B, Killeen G, Magill A, et al. "Asymptomatic" malaria: a chronic and debilitating infection that should be treated. *PLoS medicine*. Public Library of Science San Francisco, CA USA; 2016;13(1): e1001942.

131. Mutapi F, Roussilhon C, Mduluza T, Druilhe P. Anti-malaria humoral responses in children exposed to Plasmodium falciparum and Schistosoma haematobium. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. SciELO Brasil; 2007;102(3): 405–410.

132. Plucinski MM, Dimbu PR, Macaia AP, Ferreira CM, Samutondo C, Quivinja J, et al. Efficacy of artemether–lumefantrine, artesunate–amodiaquine, and dihydroartemisinin–piperaquine for treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Angola, 2015. *Malaria journal*. Springer; 2017;16(1): 62.

133. Augusto G, Nalá R, Casmo V, Sabonete A, Mapaco L, Monteiro J. Geographic distribution and prevalence of schistosomiasis and soil-transmitted helminths among schoolchildren in Mozambique. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. ASTMH; 2009;81(5): 799–803.

134. Kabatereine NB, Standley CJ, Sousa-Figueiredo JC, Fleming FM, Stothard JR, Talisuna A, et al. Integrated prevalence mapping of schistosomiasis, soil-transmitted helminthiasis and malaria in lakeside and island communities in Lake Victoria, Uganda. *Parasites & vectors*. Springer; 2011;4(1): 232.

135. Matangila JR, Doua JY, Linsuke S, Madinga J, da Luz RI, Van Geertruyden J-P, et al. Malaria, schistosomiasis and soil transmitted helminth burden and their correlation with anemia in children attending primary schools in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *PloS one*. Public Library of Science; 2014;9(11): e110789.

136. FORTES F de JPC. Perfil epidemiológico das principais doenças parasitárias endémicas em Angola (Malária, Tripanossomose humana africana, Oncocercose, Schistosomose urinária). Instituto de Higiene e Medicina Tropical; 2011;

137. WHO. *Monitoring & Evaluation of preventive chemotherapy*. [Online] WHO. World Health Organization; Available from: https://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/ME/en/ [Accessed: 3rd August 2020]

138. Ediriweera DS, Kasturiratne A, Pathmeswaran A, Gunawardena NK, Wijayawickrama BA, Jayamanne SF, et al. Mapping the risk of snakebite in Sri Lanka-a national survey with geospatial analysis. *PLoS neglected tropical diseases*. Public Library of Science San Francisco, CA USA; 2016;10(7): e0004813.

139. Bangert M, Molyneux DH, Lindsay SW, Fitzpatrick C, Engels D. The cross-cutting contribution of the end of neglected tropical diseases to the sustainable development goals. *Infectious diseases of poverty*. Springer; 2017;6(1): 73.

140. Brito M, Lemos M, Mirante C, Nery S, Moura S, Barros H. Preliminary results from an intervention study in children aged 2 to 15 years in controlling Schistosomiasis in a Village from Bengo province (Angola). *Tropical Medicine & International Health*. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2013. p. 123–123.

141. Fançony C, Soares Â, Lavinha J, Barros H, Brito M. Efficacy of Nutrition and WASH/Malaria Educational Community-Based Interventions in Reducing Anemia in Preschool Children from Bengo, Angola: Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2019;16(3): 466.

142. Fançony C, Lavinha J, Brito M, Barros H. Anemia in preschool children from Angola: a review of the evidence. *Porto Biomedical Journal*. LWW; 2020;5(1): e60.

143. Opoku EC, Olsen A, Browne E, Hodgson A, Awoonor-Williams JK, Yelifari L, et al. Impact of combined intermittent preventive treatment of malaria and helminths on anaemia, sustained attention, and recall in Northern Ghanaian schoolchildren. *Global health action*. Taylor & Francis; 2016;9(1): 32197.

144. Costa MJ, Rosário E, Langa A, António G, Bendriss A, Nery SV. Setting up a demographic surveillance system in Northern Angola. *African Population Studies*. 2012;26(2).

7. Anexos

Anexo 1 – Questionário inicial

Inquérito do controlo da Schistosomíase em crianças dos 2 aos 15 anos na província do Bengo, Angola – **Questionário da criança/adolescente**

Data: ☐☐ - ☐☐ - 2 0 1 ☐ **ID da criança/adolescente:** ☐☐☐ (Bairro) - ☐☐ (Sector) - ☐☐☐☐ (AF) - ☐☐☐ (IDPerm)

1. IDENTIFICAÇÃO DO RESPONDENTE (a preencher pelo técnico de campo – Mesa 1).

1. Dados do respondente: Mãe ☐ Pai ☐ Outro ☐ Quem? ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

1.1. Nome completo: (EM MAIÚSCULAS)

1.2. Número de telefone:

2. IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA/ADOLESCENTE (a preencher pelo técnico de campo – Mesa 1).

2.1. Sexo: M ☐ F ☐ **2.2.** Idade: ☐☐ **2.3.** Data de Nascimento: ☐☐ - ☐☐ - ☐☐☐☐

2.4. Nome Completo: (EM MAIÚSCULAS)

2.5. Nome de casa: (EM MAIÚSCULAS)

2.6. Nome Mãe (EM MAIÚSCULAS)

2.7. Nome Pai (EM MAIÚSCULAS)

3. COLHEITA DE URINA (A preencher pelo coordenador – Mesa 2)

	Teste	Resultado
3.1 Urina	**3.1.1Combur 10 test**	3.1.1.1 **SG** ☐ 1.000 ☐ 1.005 ☐ 1.010 ☐ 1.015 ☐ 1.020 ☐ 1.025 ☐ 1.030 3.1.1.2 **pH** ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 3.1.1.3 **LEU** ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.4 **NIT** ☐ Neg. ☐ pos. 3.1.1.5 **PRO** ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.6 **GLU** ☐ Norm. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++ 3.1.1.7 **KET** ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.8 **UBG** ☐ Norm. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++ 3.1.1.9 **BIL** ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.10 **ERY** ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++ 3.1.1.11 **Hb** ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++

4. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS (A preencher pelo coordenador – Mesa 2)

(as questões 4.1 a 4.2 só se aplicam a crianças com 6 anos ou mais.)

4.1 A criança/adolescente está a frequentar a escola?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ Não se aplica ☐ *(Se responder Não, passar para a questão 4.2)*
4.1.1 Qual o nome e nº da escola?	Escola ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ Nº ☐☐☐☐ Não sabe ☐
4.2. A criança/adolescente tem contacto com barragem, lagoas, rio ou valas?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐ se respondeu não ou não sabe passar à questão 7.4
4.2.1. Quantas vezes a criança/adolescente tem contacto com barragem, lagoas, rio ou valas? (escolher uma só opção)	2 ou mais vezes por dia ☐ 1 a 2 vezes por semana ☐ 1 vez por dia ☐ Menos de 1 vez por semana ☐ 3 a 5 vezes por semana ☐ Não sabe ☐
4.2.2. A criança/adolescente usa essa água para quê? (assinalar todas as opções que disser)	Lavar roupa ☐ Tomar banho ☐ Beber/cozinhar ☐ Brincar ☐ Pescar ☐ Outro ☐: Qual? _____

4.3. Principal fonte de água que a criança/adolescente usa para tomar banho?

Chafariz público	
Água canalizada na residência	
Rio	
Vala	
Torneira no quintal (part/ind)	
Cacimba/Poço	
Furo/Sonda	
Tanque	
Outro	
Qual?	
Não sabe	

4.4. Principal fonte de água que a criança/adolescente usa para beber?

Chafariz público	
Água canalizada na residência	
Rio	
Vala	
Torneira no quintal (part/ind)	
Cacimba/Poço	
Furo/Sonda	
Tanque	
Outro	
Qual?	
Não sabe	

4.5. A criança/adolescente bebe água tratada?

Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐

se respondeu não ou não sabe passar à questão 4.7

4.6. Que tipo de tratamento? (assinalar todas as opções que disser)

Lixívia/Cloro	
Pedra Ume	
Ferve antes de beber	
Filtro	
Outro	
Qual?	
Não sabe	

4.7. Na casa onde a criança/adolescente vive tem latrina?

Sim	
Não	
Não sabe	

4.7.1. Se tem latrina, indicar:

Com água	
Sem água	
Não sabe	

4.7.2. Assinale ainda se a latrina é:

Só para a família	
Partilhada com vizinhos	
Não sabe	

5. QUESTÕES RELACIONADAS COM A SCHISTOSOMÍASE (A preencher pelo coordenador – Mesa 2)

5.1. Já ouviu falar da Schistosomíase (também conhecida por Samba, Kussussa, Sangue na Urina)? (se respondeu ***não*** passar para **questão 5.4**)	Sim ☐	Não ☐	
5.2. A criança/adolescente já teve esta doença?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
5.3 A criança/adolescente já recebeu tratamento para esta doença?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
5.4. A criança/adolescente já urinou sangue?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
5.5. A criança/adolescente já teve sangue nas fezes?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐

6. QUESTÕES RELACIONADAS COM PARASITOSES INTESTINAIS (A preencher pelo coordenador – Mesa 2)

6.1. Já ouviu falar de Parasitas Intestinais, como Lombrigas, Mavucas?	Sim ☐	Não ☐	
6.2. A criança/adolescente já teve dores de barriga com frequência?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.3. A criança/adolescente já teve diarreias persistentes, ie constantemente?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.4. A criança/adolescente já teve lombrigas nas fezes?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.5. A criança/adolescente já recebeu tratamento para as lombrigas?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.6. A criança/adolescente já teve eczemas no corpo (mancha na pele, avermelhada, dá comichão)? (**mostrar foto**)	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.7. A criança/adolescente costuma lavar as mãos depois de fazer necessidades maiores (defecar)? (se respondeu **Não** ou **Não Sabe** passar para Questão 6.8)	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.7.1. Se sim, usa Sabão?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.8. Quem faz a comida da criança/adolescente lava os vegetais/frutas antes dela comer?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐

6.9. A criança/adolescente tem contacto com animais?		Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
6.9.1. Se sim, qual?	Vacas/Bois	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
	Macacos	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
	Ovelhas/cabras	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
	Aves (galinhas)	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
	Cão/gato	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
	Porcos	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
	Outros. Qual?_____	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐

7. QUESTÕES RELACIONADAS COM Malária (A preencher pelo coordenador – Mesa 2)

7.1. Sabe o que é a Malária / Paludismo?	Sim ☐	Não ☐	
7.2. A criança/adolescente já alguma vez foi tratadas devido à Malária?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
7.3. Possuem redes mosquiteiras?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
7.4. As redes são impregnadas (tratadas) com insecticida?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
7.5. A criança/adolescente dormiu debaixo de uma rede mosquiteira na última noite?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐

8. DADOS ANTROPOMÉTRICOS (A preencher pelo Técnico de Laboratório – Mesa 3)

8.1. Peso: _____kg	**8.2. Altura: _____cm**	**8.3. PBM (se idade >2 e <5): _____ cm**
8.4. P/A < 70%? Sim ☐ Não ☐	**8.5 Edema bilateral** Sim ☐ Não ☐	

9. COLHEITA DE SANGUE PERIFÉRICO (A preencher pelo Técnico de Laboratório – Mesa 3)

9.1. Sangue	**9.1.1 Hemoglobina** (Hb-g/dl)	_____g/dl	
	9.1.2 Teste SD Bioline Malaria	**9.1.2.1 Ag P.falciparum**	☐ Positivo ☐ Negativo
		9.1.2.2 Ag P.vivax	☐ Positivo ☐ Negativo

10. ENCAMINHAMENTO DA CRIANÇA – Anemia e malnutrição (A preencher pelo Técnico de Enfermagem – Mesa 4)

10.1. Encaminhamento de Anemia [1]	Sim ☐	Não ☐
10.2. Encaminhamento de Malnutrição [2]	Sim ☐	Não ☐

[1] Se valores de Hb inferiores a 7,0 g/dl.
[2] Se P/A inferior a 70% (consultar tabela) (para todas as crianças) ou PBM inferior a 12 cm (só crianças entre os 1 e os 5).

11. ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS – PRAZIQUANTEL E ALBENDAZOL (A preencher pelo Técnico de Enfermagem – Mesa 4)

11.1. A criança já alguma recebeu tratamento para os parasitas com Praziquantel ou Albendazol?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
11.2. Já alguma vez teve reacções adversas graves à toma destes ou de outros medicamentos (cvom necessidade de ser internada no hospital por ter tomado os medicamentos)? ***Se sim NÃO ADMINISTRAR OS FÁRMACOS***	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
11.3. A criança já alguma vez teve epilepsia–Doença de gota? ***Se sim não dar Praziquantel***	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
11.4. Está a tomar Rifampicina? Se sim não administrar Praziquantel	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
Responder se for do sexo feminino e com mais de 9 anos	
11.5. Está grávida, neste momento? (**Nota: Se sim ou não sabe, não pode tomar Albendazol**)	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
11.6. Está a amamentar? (**Nota: Se sim, não pode tomar Albendazol e Praziquantel**)	Sim ☐ Não ☐
11.7. Está menstruada (período/regra), neste momento?	Sim ☐ Não ☐

11.8. Administração de Praziquantel	Sim ☐ Não ☐	Se sim, dar_____comp
11.8.1 Ocorrências na toma de Praziquantel	11.8.1.1 Chorou para tomar o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	11.8.1.2 Cuspiu o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	11.8.1.3 Engasgou-se com o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	11.8.1.4 Vomitou após a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	11.8.1.5 Recusou a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	11.8.1.6 Outras: _____	

11.9 Administração de Albendazol	Sim ☐ Não ☐	Se sim, dar 1 comprimido 400mg.
11.9.1 Ocorrências na toma de Albendazol	11.9.1.1 Chorou para tomar o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	11.9.1.2 Cuspiu o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	11.9.1.3 Engasgou-se com o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	11.9.1.4 Vomitou após a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	11.9.1.5 Recusou a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	11.9.1.6 Outras: _____	

12. ENCAMINHAMENTO – MALÁRIA (A preencher pelo Médico e Técnico de Enfermagem – Mesa 4/3)

12.1. A criança/adolescente tomou algum medicamento para a malária na última semana? **(Nota: Se sim ou não sabe, não administrar Coartem)**		Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
12.2. Administração de Coartem **(Dar se teste rápido positivo** - *ver resultado Teste SD Bioline Malaria no ponto 3.1.2)*		Sim ☐ Não ☐ Posologia:_____
12.2.1 Ocorrências na toma de Coartem	11.2.1.1 Engasgou-se com o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	11.2.1.2 Vomitou após a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	11.2.1.3 Recusou a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐

12.3. Encaminhamento de Malária[2]	Sim ☐ Não ☐

[2]Se TDR positivo, sintomas de malária e tomou Coartem na última semana; ou TDR negativo e sintomas de malária; ou se *Ag P.v positivo*.

12.4. Entrega de uma rede mosquiteira **(Atenção: uma rede por agregado familiar)**	Sim ☐ Não ☐

Anexo 2 – Questionário da avaliação do 1º mês

Inquérito do controlo da Schistosomíase em crianças dos 2 aos 15 anos na província do Bengo, Angola –
Questionário da criança/adolescente – Amostragem 1 mês

Data ☐☐ | 0 | 1 | | 2 | 0 | 1 | 3 | ID da Criança | C | B | G | ☐☐ ☐☐☐☐ ☐☐☐
Bairro · Sector · AF · ID Fem

1. IDENTIFICAÇÃO DO RESPONDENTE (a preencher pela Mesa 1)

1. Dados do respondente: Mãe ☐ Pai ☐ Outro ☐ Quem? ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

1.1. Nome completo: (EM MAIÚSCULAS)

1.2. Número de telefone:

2. IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA/ADOLESCENTE (a preencher pela Mesa 1)

2.1. Sexo: M ☐ F ☐ 2.2. Idade: ☐☐ 2.3. Data de Nascimento: ☐☐ - ☐☐ - ☐☐☐☐

2.4 Documento oficial Sim ☐ Não ☐

2.5. Nome Completo: (EM MAIÚSCULAS)

2.6. Nome de casa: (EM MAIÚSCULAS)

2.7 Número de amostra 1ª passagem ☐☐☐☐

2.8 – Número de amostra (COLAR AQUI)

3. COLHEITA DE URINA (A preencher pela Mesa 2)

	Teste	Resultado
3.1 Urina	3.1.1Combur 10 test	3.1.1.1 SG ☐ 1.000 ☐ 1.005 ☐ 1.010 ☐ 1.015 ☐ 1.020 ☐ 1.025 ☐ 1.030 3.1.1.2 pH ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 3.1.1.3 LEU ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.4 NIT ☐ Neg. ☐ pos. 3.1.1.5 PRO ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.6 GLU ☐ Norm. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++ 3.1.1.7 KET ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.8 UBG ☐ Norm. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++ 3.1.1.9 BIL ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ 3.1.1.10 ERY ☐ Neg. ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++ 3.1.1.11 Hb ☐ + ☐ ++ ☐ +++ ☐ ++++

Responder se for do sexo feminino e com mais de 9 anos	
3.2. Está menstruada (período/regra), neste momento?	Sim ☐ Não ☐
3.3. Está grávida, neste momento?	Sim ☐ Não ☐

4. DADOS ANTROPOMÉTRICOS (A preencher pela Mesa 2)

4.1. Peso: _____kg	4.2. Altura: _____cm	4.3. PBM (se idade >2 e <5): _____ cm
4.4. P/A < 70%? Sim ☐ Não ☐	4.5 Edema bilateral Sim ☐ Não ☐	

5. COLHEITA DE SANGUE PERIFÉRICO (A preencher pela Mesa 3)

5.1. Sangue	5.1.1 Hemoglobina (Hb-g/dl)	_____g/dl
	5.1.2 Teste SD Bioline Malaria	5.1.2.1 Ag *P.falciparum* ☐ Positivo ☐ Negativo
		5.1.2.2 Ag *P.vivax* ☐ Positivo ☐ Negativo

6. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS (A preencher pela Mesa 4)

6.1. A criança/adolescente tem contacto com barragem, lagoas, rio ou valas?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
6.1.1. Quantas vezes a criança/adolescente tem contacto com barragem, lagoas, rio ou valas? (escolher uma só opção)	2 ou mais vezes por dia ☐ 1 a 2 vezes por semana ☐ 1 vez por dia ☐ Menos de 1 vez por semana ☐ 3 a 5 vezes por semana ☐ Não sabe ☐
4.1.2. A criança/adolescente usa essa água para quê? (assinalar todas as opções que disser)	Lavar roupa ☐ Tomar banho ☐ Beber/cozinhar ☐ Brincar ☐ Pescar ☐ Outro ☐: Qual? _____

6.2 Água que usa para beber

Chafariz público	
Água canalizada na residência	
Rio	
Vala	
Torneira no quintal (partilhada)	
Cacimba/Poço	
Furo/Sonda	
Tanque	
Outra	
Qual?	
Não sabe	

6.3 Bebe água tratada?
Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐

6.3.1. Que tipo de tratamento?

Lixívia/Cloro	
Pedra Ume	
Ferve antes de beber	
Filtro	
Outro	
Qual? _____	
Não sabe	

7. QUESTÕES RELACIONADAS COM A SCHISTOSOMÍASE, PARASITOSES INTESTINAIS e MALÁRIA (A preencher pela Mesa 4)

7.1. No último mês a criança/adolescente urinou sangue?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.2 No último mês teve sangue nas fezes?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.3. No último mês a criança/adolescente teve dores de barriga com frequência?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.4. No último mês a criança/adolescente teve diarreias frequentes?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.5. No último mês a criança/adolescente teve lombrigas nas fezes?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.6. A criança/adolescente costuma lavar as mãos depois de fazer necessidades maiores (defecar)?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.6.1. Se sim, usa Sabão?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.7. No último mês a criança/adolescente foi tratada devido à malária?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.8. Montou em casa a rede mosquiteira que o CISA ofereceu?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.9. A criança/adolescente dormiu debaixo de uma rede mosquiteira na última noite?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐

8. TRATAMENTO DA MALÁRIA (A preencher pela Mesa 4)

SE TESTE MALÁRIA POSITIVO *P. falciparum* (*ver resultado Teste SD Bioline Malaria no ponto 5.1.2.1*)

8.1. A criança/adolescente tomou algum medicamento para a malária na última semana? (Nota: Se sim ou não sabe, não administrar Coartem)	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
8.2. Administração de Coartem	Sim ☐ Não ☐ Posologia: _____

9. ENCAMINHAMENTO DA CRIANÇA – Anemia e malnutrição e Malária (A preencher pela Mesa 4)

9.1. Encaminhamento de Anemia Grave[1]	Sim ☐ Não ☐
9.2. Encaminhamento de Malnutrição Aguda[2]	Sim ☐ Não ☐
9.3. Encaminhamento de Malária[3]	Sim ☐ Não ☐

[1] Se valores de Hb inferiores a 7,0 g/dl.
[2] Se PIA inferior a 70% (consultar tabela) (para todas as crianças) ou PBM inferior a 12,5 cm (só crianças inferior a 5 anos).
[3] Se TDR positivo, sintomas de malária e tomou Coartem na última semana; ou TDR negativo e sintomas de malária; ou se *Ag P.vivax* positivo.

Anexo 3 – Questionário da avaliação do 6º mês

Estudo de intervenção, no controlo da Schistosomiase em crianças, dos 2 aos 15 anos na provincia do Bengo – Questionário da CRIANÇA
3ª ronda

Data [|] [0|6] [2|0|1|3] ID da Criança [C|B|G] Bairro [|] Sector [| | |] AF [| |] ID Pem

1. IDENTIFICAÇÃO DO RESPONDENTE (a preencher pela Mesa 1)

1. Dados do respondente: Mãe ☐ Pai ☐ Outro ☐ Quem?

1.1. Nome completo: (EM MAIÚSCULAS)

1.2. Número de telefone:

2. IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA/ADOLESCENTE (a preencher pela Mesa 1)

2.1. Sexo: M ☐ F ☐ 2.2. Idade: 2.3. Data de Nascimento: - -

2.4 Documento oficial Sim ☐ Não ☐

2.5. Nome Completo: (EM MAIÚSCULAS)

2.6. Nome de casa: (EM MAIÚSCULAS)

2.7 Número de amostra 1ª passagem

2.8 Número de amostra 2ª passagem

2.9 – Número de amostra (COLAR AQUI)

3. COLHEITA DE URINA (A preencher pela Mesa 2)

	Teste	Resultado
3.1 Urina	3.1.1Combur 10 test	3.1.1.1 SG □ □ □ □ □ □ □ 3.1.1.2 pH □ □ □ □ □ 3.1.1.3 LEU □ □ □ □ 3.1.1.4 NIT □ □ 3.1.1.5 PRO □ □ □ □ 3.1.1.6 GLU □ □ □ □ □ 3.1.1.7 KET □ □ □ □ 3.1.1.8 UBG □ □ □ □ □ 3.1.1.9 BIL □ □ □ □ 3.1.1.10 ERY □ □ □ □ □ 3.1.1.11 Hb □ □ □ □

Responder se for do sexo feminino e com mais de 9 anos	
3.2. Está menstruada (período/regre), neste momento?	Sim □ Não □
3.3. Está grávida, neste momento?	Sim □ Não □

4. DADOS ANTROPOMÉTRICOS (A preencher pela Mesa 2)

4.1. Peso: _____kg	4.2. Altura: _____cm	4.3. PBM (se idade >2 e <5): _____cm
4.4. PIA < 70%? Sim □ Não □	4.5 Edema bilateral Sim □ Não □	

5. COLHEITA DE SANGUE PERIFÉRICO (A preencher pela Mesa 3)

5.1. Sangue	5.1.1 Hemoglobina (Hb-g/dl)	_____g/dl
	5.1.2 Teste SD Bioline Malaria	5.1.2.1 Ag *P.falciparum* □ Positivo □ Negativo
		5.1.2.2 Ag *P.vivax* □ Positivo □ Negativo

6. DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS (A preencher pela Mesa 4)

6.1. A criança/adolescente tem contacto com barragem, lagoas, rio ou valas?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
6.1.1. Quantas vezes a criança/adolescente tem contacto com barragem, lagoas, rio ou valas? (escolher uma só opção)	2 ou mais vezes por dia ☐ 1 a 2 vezes por semana ☐ 1 vez por dia ☐ Menos de 1 vez por semana ☐ 3 a 5 vezes por semana ☐ Não sabe ☐
4.1.2. A criança/adolescente usa essa água para quê? (assinalar todas as opções que disser)	Lavar roupa ☐ Tomar banho ☐ Beber/cozinhar ☐ Brincar ☐ Pescar ☐ Outro ☐: Qual? _____

6.2 Água que usa para beber

Chafariz público	
Água canalizada na residência	
Rio	
Vala	
Torneira no quintal (partilha)	
Cacimba/Poço	
Furo/Sonda	
Tanque	
Outro	
Qual?	
Não sabe	

6.3 Bebe água tratada?
Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐

6.3.1. Que tipo de tratamento?

Lixívia/Cloro	
Pedra Ume	
Ferve antes de beber	
Filtro	
Outro	
Qual? _____	
Não sabe	

7. QUESTÕES RELACIONADAS COM A SCHISTOSOMÍASE, PARASITOSES INTESTINAIS e MALÁRIA (A preencher pela Mesa 4)

7.1. No último mês a criança/adolescente urinou sangue?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.2 No último mês teve sangue nas fezes?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.3. No último mês a criança/adolescente teve dores de barriga com frequência?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.4. No último mês a criança/adolescente teve diarreias frequentes?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.5. No último mês a criança/adolescente teve lombrigas nas fezes?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.6. A criança/adolescente costuma lavar as mãos depois de fazer necessidades maiores (defecar)?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.6.1. Se sim, usa Sabão?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.7. No último mês a criança/adolescente foi tratada devido à malária?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.8. Montou em casa a rede mosquiteira que o CISA ofereceu?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
7.9. A criança/adolescente dormiu debaixo de uma rede mosquiteira na última noite?	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐

8. TRATAMENTO DA MALÁRIA (A preencher pela Mesa 4)

SE TESTE MALÁRIA POSITIVO *P. falciparum* (ver resultado *Teste SD Bioline Malaria* no ponto 5.1.2.1)

8.1. A criança/adolescente tomou algum medicamento para a malária na última semana? (Nota: Se sim ou não sabe, não administrar Coartem)	Sim ☐ Não ☐ Não sabe ☐
8.2. Administração de Coartem	Sim ☐ Não ☐ Posologia: _____

9. ENCAMINHAMENTO DA CRIANÇA – Anemia e malnutrição e Malária (A preencher pela Mesa 4)

9.1. Encaminhamento de Anemia Grave[1]	Sim ☐ Não ☐
9.2. Encaminhamento de Malnutrição Aguda[2]	Sim ☐ Não ☐
9.3. Encaminhamento de Malária[3]	Sim ☐ Não ☐

[1] Se valores de Hb inferiores a 7,0 g/dl.
[2] Se PIA inferior a 70% (consultar tabela) (para todas as crianças) ou PBM inferior a 12,5 cm (só crianças inferior a 5 anos).
[3] Se TDR positivo, sintomas de malária e tomou Coartem na última semana; ou TDR negativo e sintomas de malária; ou se *Ag P.vivax* positivo.

10. ADMINISTRAÇÃO DE FARMACOS – PRAZIQUANTEL E ALBENDAZOL (A preencher pelo Técnico de Enfermagem – Mesa 4)

10.1. A criança já alguma recebeu tratamento para os parasitas com Praziquantel ou Albendazol?	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
10.2. Já alguma vez teve reacções adversas graves à toma destes ou de outros medicamentos (com necessidade de ser internada no hospital por ter tomado os medicamentos)? *Se sim NÃO ADMINISTRAR OS FÁRMACOS*	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
10.3. A criança já alguma vez teve epilepsia–Doença de gota? *Se sim não dar Praziquantel*	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
10.4. Está a tomar Rifampicina? Se sim não administrar Praziquantel	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
Responder se for do sexo feminino e com mais de 9 anos			
10.5. Está grávida, neste momento? (Nota: Se sim ou não sabe, não pode tomar Albendazol)	Sim ☐	Não ☐	Não sabe ☐
10.6. Está a amamentar? (Nota: Se sim, não pode tomar Albendazol e Praziquantel)	Sim ☐	Não ☐	

10.7. Administração de Praziquantel	Sim ☐ Não ☐	Se sim, dar_____comp
10.7.1 Ocorrências na toma de Praziquantel	10.7.1.1 Chorou para tomar o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	10.7.1.2 Cuspiu o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	10.7.1.3 Engasgou-se com o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	10.7.1.4 Vomitou após a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	10.7.1.5 Recusou a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	10.7.1.6 Outras: _____	

10.8 Administração de Albendazol	Sim ☐ Não ☐	Se sim, dar 1 comprimido 400mg.
10.8.1 Ocorrências na toma de Albendazol	10.8.1.1 Chorou para tomar o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	10.8.1.2 Cuspiu o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	10.8.1.3 Engasgou-se com o comprimido	Sim ☐ Não ☐
	10.8.1.4 Vomitou após a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	10.8.1.5 Recusou a toma de comprimidos	Sim ☐ Não ☐
	10.8.1.6 Outras: _____	

10.9. Entrega de uma rede mosquiteira (Atenção: duas redes por agregado familiar)	Sim ☐ Não ☐

Anexo 4 – Consentimento informado para a criança

Consentimento Informado para o

Estudo de intervenção, no controlo da Schistosomíase em crianças, dos 2 aos 15 anos

Estamos a fazer um estudo sobre algumas doenças na comunidade (sangue na urina, lombrigas, malária, anemia e malnutrição) e de que forma o seu tratamento pode melhorar as condições de saúde da população. Os resultados principais serão partilhados com o Ministério da Saúde de Angola, que deu a sua autorização à realização deste trabalho, tal como o Governo Provincial do Bengo e a Administração Municipal.

A escola do seu educando foi escolhida e, por isso, todas as crianças dos 5 aos 15 anos vão ter a oportunidade de fazer análises para diagnosticar algumas destas doenças, receber tratamento e ainda uma rede. A sua participação é voluntária, pelo que tem o direito de recusar ou desistir a qualquer momento. Toda a informação que nos der nunca será usada associada ao seu nome.

Eu, (NOME do responsável) _____na qualidade de responsável legal do aluno

(NOME do aluno)

_____

declaro de livre e espontânea vontade que autorizo a participação neste estudo. Para o efeito responderei a algumas questões relacionadas com os problemas de saúde e hábitos de vida da criança e autorizo:

- a recolha de uma amostra de urina e uma de fezes da criança para ver se tem parasitas;
- a recolha de uma amostra de sangue da criança para ver se tem malária e/ou anemia (hereditária e não hereditária).
- avaliar o peso e a altura da criança.
- Que seja ministrada terapia com Albendazol, Praziquantel
- Que caso seja diagnosticada Malária seja ministrado terapia adequada com Coartem.

Ass:_____

(assinatura ou impressão digital do inquirido).

Eu, (nome do trabalhador CISA) _____, forneci as explicações acima a um adulto responsável pelo aluno, escolhido para o estudo.

Data _____/_____/_____

Anexo 5 – Consentimento informado para o adulto

Albendazol e com Praziquantel (tratamento do sangue na urina e lombrigas) e ainda uma rede mosquiteira (uma por casa). A sua participação é voluntária, pelo que tem o direito de recusar ou desistir a qualquer momento. Toda a informação que nos der nunca será usada associada ao seu nome.

Eu, _____

declaro de livre e espontânea vontade que autorizo a minha participação neste estudo. Para o efeito responderei a algumas questões relacionadas com os problemas de saúde e autorizo:

- Que me seja ministrado tratamento com Praziquantel e com Albendazol

Ass:_____(assinatura ou impressão digital do inquirido).

Eu, _____(nome do trabalhador CISA), forneci as explicações acima a um adulto da família escolhida para o estudo.

Data ____/_____/_____

Adultos

CISA

Consentimento Informado para o

Estudo de intervenção, no controlo da Schistosomíase em crianças, dos 2 aos 15 anos

Estamos a fazer um estudo sobre algumas doenças na comunidade (sangue na urina, lombrigas, malária, anemia e malnutrição) e de que forma o seu tratamento pode melhorar as condições de saúde da população. Os resultados principais serão partilhados com o Ministério da Saúde de Angola, que deu a sua autorização à realização deste trabalho, tal como o Governo Provincial do Bengo e a Administração Municipal.

A sua Escola foi escolhida para participar no estudo, por isso vai ter a oportunidade de receber tratamento com Albendazol e com Praziquantel (tratamento do sangue na urina e lombrigas) e ainda uma rede mosquiteira (uma por casa). A sua participação é voluntária, pelo que tem o direito de recusar ou desistir a qualquer momento. Toda a informação que nos der nunca será usada associada ao seu nome.

Eu, _____

declaro de livre e espontânea vontade que autorizo a minha participação neste estudo. Para o efeito responderei a algumas questões relacionadas com os problemas de saúde e autorizo:

- Que me seja ministrado tratamento com Praziquantel e com Albendazol

Ass:_____(assinatura ou impressão digital do inquirido).

Eu, _____(nome do trabalhador CISA), forneci as explicações acima a um adulto da família escolhida para o estudo.

Data ____/_____/_____

Anexo 6 – Parecer do Comité de Ética do Ministério da Saúde de Angola

REPÚBLICA DE ANGOLA
MINISTÉRIO DA SAÚDE
COMITÉ DE ÉTICA

Parecer sobre o Protocolo de investigação intitulado «**Efectividade do Controlo da Schistosomíase em Crianças dos 2 aos 16 anos da Província do Bengo, Angola**», submetido a este Comité pelo Dr. Miguel Brito, investigador coordenador do projecto CISA-Centro de Investigação em Saúde em Angola.

O Comité de Ética analisou o protocolo de investigação em epigrafe e verificou que o mesmo visa gerar informação que contribua para melhor estruturar programas integrados e sustentáveis de Controlo a Schistosomíase, parasitoses intestinais, malária e anemia em crianças em idade pré-escolar e escolas e grupos de alto risco.

Os aspectos éticos no que refere a garantia da assistência medica e medicamentosa da população em estudo, a obtenção do consentimento informado para participação e a confidencialidade dos dados estão acautelados no projecto de investigação, pelo que o Comité considera não haver inconveniente que se realize no País.

LUANDA, AOS, 03 DE DEZEMBRO DE 2012

A Coordenadora

Anexo 7 – Parecer do Comité de Ética da Faculdade de Medicina da UAN

COMISSÃO DE ÉTICA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE AGOSTINHO NETO

DELIBERAÇÃO Nº 11

PROJECTO: Efectividade do controlo da Schistosomíase e co-morbilidades em Angola

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Manuel João de Lemos

ORIENTADOR: Prof. Doutor Henrique Barros, FMUP

CO-ORIENTADORES: Prof. Doutor Pinto de Sousa, FMUAN

Prof. Doutora Suzana Nery, FMUP- CISA

A Comissão de Ética da Faculdade de Medicina, reunida no dia 21 de Março de 2012, deliberou, de acordo com o Artigo 5º do seu regulamento, que o projeto de investigação acima identificado obedece integralmente aos pressupostos éticos, sendo **APROVADO** por unanimidade.

Luanda, 21 de Março de 2012.

A Coordenadora