



ISSN: 2595-1661

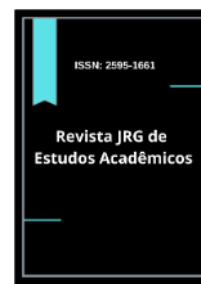
ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](http://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Sensibilidade reduzida ao praziquantel em *Schistosoma mansoni*: implicações para o controle da esquistossomose

Reduced susceptibility to praziquantel in *Schistosoma mansoni*: implications for schistosomiasis control



DOI: 10.55892/jrg.v9i20.2990

ARK: 57118/JRG.v9i20.2990

Recebido: 25/02/2026 | Aceito: 28/02/2026 | Publicado on-line: 02/03/2026

Ircilla Margareth Sales Vasconcelos

<https://orcid.org/0009-0000-3778-7976>

<http://lattes.cnpq.br/9528135683828567>

Centro Universitário Unibra, PE, Brasil

E-mail: ircillasales@gmail.com

Ana Paula da Penha Alves

<https://orcid.org/0009-0006-5000-671X>

<http://lattes.cnpq.br/8467961759748841>

Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil

E-mail: ana.penha@ebserh.gov.br

Antonio Marcos da Silva

<https://orcid.org/0009-0004-2734-613X>

<http://lattes.cnpq.br/9500129412855577>

Universidade Salgado de Oliveira, PE, Brasil

E-mail: antonimarcos007@gmail.com

Oberdan José Ribeiro da Cunha

<https://orcid.org/0009-0008-1338-891X>

<http://lattes.cnpq.br/2175256236142695>

Centro Universitário Estácio do Recife, PE, Brasil

E-mail: oberdanribeiro13@gmail.com

Renata de Mesquita Valadares

<https://orcid.org/0009-0005-1496-3558>

<http://lattes.cnpq.br/9382463586087508>

Universidade de Pernambuco, PE, Brasil

E-mail: renatamesquita900@gmail.com

Luzia Cristina Goiana Freire Leite Torres

<https://orcid.org/0009-0006-9216-7941>

<http://lattes.cnpq.br/8836625941463276>

Universidade de Pernambuco, PE, Brasil

E-mail: luziaupe@hotmail.com

Laila Alves de Lira Pessoa

<https://orcid.org/0009-0007-1667-0016>

<http://lattes.cnpq.br/1149414530938361>

Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil

E-mail: lailaalvesnutricionista@gmail.com

Rogério Ribeiro Soares

<https://orcid.org/0000-0002-1926-4554>

<http://lattes.cnpq.br/6010941001712099>

Universidade Federal de Pernambuco, PE, Brasil

E-mail: rogeribeir1977@hotmail.com

Júlia Olivia Camboim Tenório Gomes

<https://orcid.org/0009-0008-9034-1779>

<http://lattes.cnpq.br/4357119296968659>

Universidade Maurício de Nassau, PE, Brasil

E-mail: julia.tenorio0120@gmail.com

Maria Cristiane Pereira dos Santos

<https://orcid.org/0000-0002-9732-7004>

<http://lattes.cnpq.br/5504286706540347>

Universidade Maurício de Nassau, PE, Brasil

E-mail: mariacristiane.santos@ufpe.br

Auristela Maria da Silva Lima

<https://orcid.org/0009-0007-4786-8682>

<http://lattes.cnpq.br/4652033771235994>

Centro Universitário Estácio do Recife, PE, Brasil

E-mail: auristelamaria258441@gmail.com

Leonardo Benedito Flor da Silva

<https://orcid.org/0009-0006-3243-1587>

<http://lattes.cnpq.br/0620257639711472>

Centro Universitário Guararapes, PE, Brasil

E-mail: flor.leonardo@yahoo.com



Resumo

A esquistossomose mansônica permanece como importante doença tropical negligenciada, tendo o praziquantel como principal ferramenta terapêutica há mais de quatro décadas. A dependência desse fármaco em programas de quimioterapia preventiva tem suscitado preocupação quanto à emergência de sensibilidade reduzida em *Schistosoma mansoni*. O presente estudo consistiu em uma revisão integrativa, conduzida a partir das bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e LILACS, com o objetivo de sintetizar criticamente as evidências sobre eficácia do praziquantel, falhas terapêuticas, mecanismos associados à sensibilidade reduzida e implicações para o controle da esquistossomose. Foram identificados 42 artigos, dos quais 14 atenderam aos critérios de inclusão e compuseram a análise final. Os resultados indicam que, embora o praziquantel permaneça eficaz na redução da carga parasitária, estudos experimentais e de campo demonstram redução de taxas de cura, sobrevivência de vermes adultos, manutenção da diversidade genética populacional e pressão seletiva associada ao uso repetido do fármaco. Mecanismos bioquímicos e moleculares propostos incluem alterações na sinalização do cálcio, no tegumento e em vias de detoxificação, sem identificação de marcadores moleculares validados. As evidências apontam para um processo gradual e multifatorial de sensibilidade reduzida, com implicações relevantes para a sustentabilidade dos programas de controle, reforçando a necessidade de vigilância da eficácia, diversificação terapêutica e integração com estratégias não farmacológicas.

Palavras-chave: *Esquistossomose, praziquantel, resistência farmacológica, doenças tropicais negligenciadas*

Abstract

Schistosomiasis mansoni remains an important neglected tropical disease, with praziquantel serving as the main therapeutic tool for more than four decades. The reliance on this drug in preventive chemotherapy programs has raised concerns regarding the emergence of reduced susceptibility or resistance in Schistosoma mansoni. This study consisted of an integrative review conducted using the PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and LILACS databases, aiming to critically synthesize evidence on praziquantel efficacy, therapeutic failures, mechanisms associated with reduced susceptibility, and implications for schistosomiasis control. A total of 42 articles were identified, of which 14 met the inclusion criteria and comprised the final analysis. The findings indicate that, although praziquantel remains effective in reducing parasite burden, experimental and field studies have reported decreased cure rates, survival of adult worms, maintenance of population genetic diversity, and selective pressure associated with repeated drug use. Proposed biochemical and molecular mechanisms include alterations in calcium signaling, tegumental integrity, and detoxification pathways, in the absence of validated molecular resistance markers. Overall, the evidence supports a gradual and multifactorial process of reduced susceptibility, with important implications for the sustainability of schistosomiasis control programs, highlighting the need for efficacy surveillance, therapeutic diversification, and integration with non-pharmacological control strategies.

Keywords: *Schistosomiasis, praziquantel, pharmacological resistance, neglected tropical diseases*



1. Introdução

A esquistossomose mansônica é considerada uma das helmintíases mais relevantes entre as doenças tropicais negligenciadas, afetando milhões de indivíduos em áreas endêmicas da África, da América Latina e do Caribe, com impacto direto sobre morbidade crônica, produtividade e desenvolvimento socioeconômico das populações expostas (Colley et al., 2014; World Health Organization, 2023). Tendo como agente etiológico o *Schistosoma mansoni*, a doença caracteriza-se por um espectro clínico amplo, que varia de infecção assintomática a formas hepatoesplênicas graves, resultantes da resposta inflamatória granulomatosa aos ovos do parasita depositados nos tecidos (McManus et al., 2018). Apesar dos avanços em estratégias de controle, a transmissão persiste em muitos cenários, sustentada por determinantes ambientais, sociais e sanitários complexos.

Desde a década de 1970, o praziquantel se consolidou como o pilar terapêutico no controle da esquistossomose, sendo amplamente utilizado tanto no tratamento individual quanto em programas de quimioterapia preventiva em massa (Cioli et al., 2014). Seu mecanismo de ação, associado ao aumento do influxo de cálcio nos vermes adultos, levando à paralisia muscular, dano tegumentar e eliminação imunomediada, conferiu ao fármaco elevada eficácia, perfil de segurança aceitável e viabilidade operacional em larga escala (Pica-Mattoccia et al., 2009; Vale et al., 2017). A dependência quase exclusiva do praziquantel, entretanto, tornou-se uma característica estrutural dos programas globais de controle, com uso repetido e prolongado ao longo de décadas em diversas regiões endêmicas (World Health Organization, 2022).

Nesse contexto, tem emergido um debate crescente sobre a possibilidade de desenvolvimento de sensibilidade reduzida ou resistência ao praziquantel em populações de *S. mansoni*. Evidências provenientes de estudos experimentais demonstram que linhagens do parasita podem apresentar redução da suscetibilidade após exposições repetidas ao fármaco, com alterações fenotípicas mensuráveis em parâmetros de sobrevivência, motilidade e oviposição (Fallon et al., 1995; Melman et al., 2009). Paralelamente, observações de campo têm relatado diminuição das taxas de cura parasitológica, persistência da eliminação de ovos viáveis e necessidade de retratamentos frequentes, especialmente em áreas submetidas a ciclos sucessivos de quimioterapia em massa, levantando questionamentos sobre a eficácia sustentada do praziquantel (Doenhoff et al., 2008; Crellen et al., 2016).

Apesar dessas observações, o conceito de resistência ao praziquantel em *S. mansoni* permanece heterogêneo e, em muitos aspectos, controverso. Diferentes estudos utilizam definições operacionais distintas, variando entre falha terapêutica clínica, redução da eficácia parasitológica, tolerância transitória e resistência estável induzida em laboratório, dificultando a comparação entre resultados e a avaliação do real risco para os programas de controle (Cioli et al., 2014; Day et al., 2023). Ademais, os mecanismos bioquímicos e moleculares subjacentes à redução de sensibilidade ao praziquantel ainda não estão completamente esclarecidos, embora alterações em canais de cálcio, no tegumento e em vias de detoxificação tenham sido progressivamente implicadas (Greenberg, 2013; Le Clec'h et al., 2021).

Diante desse cenário, esse estudo de revisão com foco no mapeamento crítico das evidências disponíveis sobre resistência emergente ao praziquantel em *Schistosoma mansoni*, se torna necessário. O presente artigo tem como objetivo sintetizar e organizar conceitos sobre as definições empregadas, as evidências experimentais e de campo, os mecanismos bioquímicos e moleculares propostos e as implicações para o controle da



esquistossomose, buscando identificar lacunas de conhecimento e discutir estratégias futuras de vigilância, pesquisa e intervenção (Arksey e O'Malley, 2005; Peters et al., 2020).

2. Metodologia

O estudo se trata de uma revisão integrativa com foco a integrar achados conceituais, experimentais e aplicados relacionados à resistência emergente ao praziquantel em *Schistosoma mansoni*, com ênfase em aspectos bioquímicos, parasitológicos e implicações para o controle da esquistossomose.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e LILACS, contemplando publicações desde a introdução do praziquantel no uso clínico (1977) até 2025. Foram utilizados descritores e termos livres combinados por operadores booleanos, incluindo “*Schistosoma mansoni*”, “praziquantel”, “resistance”, “reduced susceptibility”, “treatment failure” e “schistosomiasis”, adaptados conforme as especificidades de cada base.

Os critérios de inclusão incluem artigos publicados em periódicos revisados por pares que abordassem a eficácia do praziquantel, alterações de sensibilidade do parasita, falhas terapêuticas, mecanismos de ação ou resistência, bem como implicações para estratégias de controle da esquistossomose. Foram excluídos estudos que tratassem exclusivamente de outras espécies de *Schistosoma* sem relevância direta para *S. mansoni*, publicações sem texto completo disponível, resumos de congressos, relatos isolados sem análise integrada e estudos cujo foco não estivesse relacionado à resposta do parasita ao tratamento. A seleção dos estudos e a síntese dos achados foram realizadas de forma qualitativa, com organização temática dos resultados conforme os objetivos da revisão.

3. Resultados e Discussão

A aplicação da estratégia de busca nas bases resultou na identificação inicial de 42 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, com remoção de duplicatas e exclusão de estudos com foco exclusivamente diagnóstico, epidemiológico ou clínico não relacionado à eficácia terapêutica, 14 artigos foram incluídos na síntese qualitativa final (Tabela 1). Esses estudos constituem o corpo central da presente revisão integrativa e representam diferentes contextos geográficos, desenhos metodológicos e abordagens analíticas relacionadas à eficácia do praziquantel, à pressão seletiva induzida por seu uso repetido e às evidências emergentes de sensibilidade reduzida em *Schistosoma mansoni* (Tabela 2).

Tabela 1. Caracterização metodológica dos estudos incluídos na revisão integrativa sobre sensibilidade reduzida ao praziquantel em *Schistosoma mansoni*

Autor (ano)	País / contexto	Tipo de estudo	População ou modelo avaliado
Fallon et al. (1995)	Laboratório	Experimental	<i>S. mansoni</i> em camundongos
Melman et al. (2009)	Quênia	Experimental / genética	Isolados naturais de <i>S. mansoni</i>
Lamberton et al. (2010)	Uganda	Experimental / funcional	Isolados de campo
Utzing et al. (2000)	África	Ensaio clínico	Humanos



Autor (ano)	País / contexto	Tipo de estudo	População ou modelo avaliado
Black et al. (2009)	Quênia	Observacional longitudinal	Adultos ocupacionalmente expostos
Norton et al. (2010)	Uganda	Genética populacional	Populações parasitárias
Ferrari et al. (2003)	Brasil	Ensaio clínico controlado	Humanos
Crellen et al. (2016)	Uganda	Observacional	Comunidades endêmicas
Faust et al. (2019)	África	Genética populacional	Vermes adultos
Hoekstra et al. (2022)	Uganda	Ensaio clínico	Crianças em idade escolar
Maccesi et al. (2019)	Laboratório	Triagem farmacológica	<i>S. mansoni</i> in vitro
Obonyo et al. (2024)	Quênia	Ensaio clínico	Humanos
Obonyo et al. (2025)	Quênia	Ensaio clínico	Humanos
Doenhoff et al. (2008)	Revisão	Revisão crítica	Literatura científica

Tabela 2. Evidências relacionadas ao uso do praziquantel e implicações para o controle da esquistossomose

Autor (ano)	Uso do praziquantel	Principais achados relacionados à eficácia/sensibilidade	Implicações para o controle
Fallon et al. (1995)	Exposição repetida	Sobrevivência de vermes após tratamento	Evidência experimental de adaptação
Melman et al. (2009)	Uso prévio variável	Redução da suscetibilidade em isolados naturais	Risco de seleção de fenótipos tolerantes
Lamberton et al. (2010)	Tratamento padrão	Deteção in vitro de eficácia reduzida	Necessidade de vigilância da eficácia
Utzinger et al. (2000)	Dose única	Resposta variável conforme carga parasitária	Limitações do esquema padronizado
Black et al. (2009)	Retratamento intensivo	Taxas de cura inferiores ao esperado	Limitações do retratamento frequente



Autor (ano)	Uso do praziquantel	Principais achados relacionados à eficácia/sensibilidade	Implicações para o controle
Norton et al. (2010)	MDA repetida	Manutenção da diversidade genética	Pressão seletiva populacional
Ferrari et al. (2003)	Tratamento comparativo	Eficácia semelhante a alternativas	Escassez de opções terapêuticas
Crellen et al. (2016)	MDA prolongada	Redução progressiva da eficácia	Sustentabilidade do controle comprometida
Faust et al. (2019)	Pós-tratamento	Sobrevivência e diversidade genética	Seleção gradual de genótipos
Hoekstra et al. (2022)	Doses repetidas	Eficácia limitada após múltiplas doses	Revisão de esquemas terapêuticos
Maccesi et al. (2019)	Limitações do fármaco	Identificação de novos compostos	Desenvolvimento de novos esquistosomicidas
Obonyo et al. (2024)	Terapia combinada	Melhora da resposta terapêutica	Potencial mitigação da pressão seletiva
Obonyo et al. (2025)	Terapia combinada	Superioridade em relação à monoterapia	Estratégia alternativa ao uso exclusivo
Doenhoff et al. (2008)	Uso histórico	Discussão crítica de falhas e resistência	Cautela conceitual e programática

Um primeiro eixo de resultados refere-se às evidências clínicas e programáticas de eficácia reduzida do praziquantel em contextos de tratamento repetido. Estudos conduzidos em áreas submetidas a múltiplas rodadas de quimioterapia preventiva demonstraram que, embora o praziquantel permaneça eficaz na redução da carga parasitária média, as taxas de cura parasitológica tendem a diminuir progressivamente ao longo do tempo. O ensaio RePST mostrou que tratamentos repetidos em crianças em idade escolar resultaram em eficácia limitada quando avaliados por métodos diagnósticos altamente sensíveis, sugerindo persistência da infecção mesmo após múltiplas administrações do fármaco (Hoekstra et al., 2022). De forma convergente, análises realizadas em Uganda indicaram associação direta entre múltiplas rodadas de administração em massa e redução da eficácia do praziquantel, levantando a hipótese de pressão seletiva exercida sobre as populações parasitárias locais (Crellen et al., 2016).

Outro conjunto relevante de estudos abordou o impacto do retratamento longitudinal e intensivo. Em populações adultas ocupacionalmente expostas no Quênia, o retratamento frequente com praziquantel ao longo de dois anos resultou em taxas de cura inferiores às esperadas, especialmente entre indivíduos com exposições contínuas, sugerindo que o uso repetido pode não apenas falhar em eliminar completamente os vermes, mas também favorecer a sobrevivência de subpopulações menos sensíveis (Black et al., 2009). Esses achados reforçam a dificuldade em distinguir, em cenários endêmicos, reinfecção de persistência parasitária associada à resposta subótima ao tratamento, um desafio metodológico recorrente na literatura.



A sobrevivência de vermes adultos e as consequências genéticas da quimioterapia em massa constituem um terceiro eixo crítico da discussão. Estudos de genética populacional demonstraram que, mesmo após o início de programas de administração em massa, populações de *S. mansoni* mantêm elevada diversidade genética, com evidências de sobrevivência de vermes adultos ao tratamento com praziquantel (Faust et al., 2019). Esses resultados são consistentes com análises anteriores que mostraram gargalos genéticos parciais após rodadas de tratamento, mas não eliminação completa da variabilidade genética, indicando que a quimioterapia em massa pode remodelar, mas não erradicar, as populações parasitárias (Norton et al., 2010). Do ponto de vista evolutivo, tal cenário é compatível com a seleção gradual de fenótipos com menor sensibilidade ao fármaco.

Adicionalmente, estudos experimentais e de monitoramento de eficácia forneceram evidências funcionais de sensibilidade reduzida, ainda que não configurem resistência clássica nos moldes bacterianos ou oncológicos. Testes *in vitro* e abordagens que combinam métodos parasitológicos tradicionais com ferramentas mais sensíveis demonstraram que alguns indivíduos permanecem infectados após o tratamento, mesmo na ausência de reinfeção documentada (Lamberton et al., 2010). Esses achados sustentam a noção de um espectro contínuo de resposta ao praziquantel, no qual a eficácia pode variar conforme intensidade da infecção, histórico de tratamento e características da população parasitária.

O papel de estratégias terapêuticas alternativas ou complementares também emergiu como tema relevante. Ensaios clínicos comparando praziquantel isolado com combinações farmacológicas, incluindo derivados de artemisinina, indicaram que o praziquantel isolado pode ser insuficiente em determinados contextos, especialmente frente à baixa eficácia contra vermes juvenis, reforçando o interesse em esquemas combinados como estratégia para mitigar o risco de seleção de resistência (Obonyo et al., 2024; Obonyo et al., 2025). Embora tais estudos não demonstrem resistência estabelecida, eles refletem uma preocupação crescente com a sustentabilidade do modelo terapêutico atual.

Do ponto de vista histórico e comparativo, estudos mais antigos que avaliaram oxamniquina como alternativa terapêutica mostram que, apesar de eficaz em determinados cenários, sua aplicabilidade é limitada por espectro de ação restrito e questões operacionais, o que explica a manutenção do praziquantel como fármaco central nas estratégias de controle (Ferrari et al., 2003). Essa dependência estrutural reforça a vulnerabilidade dos programas de controle frente a qualquer redução sustentada da eficácia do praziquantel.

Em conjunto, os resultados desta revisão indicam que a resistência emergente ao praziquantel em *Schistosoma mansoni* deve ser compreendida como um processo gradual e multifatorial, caracterizado por redução de eficácia em contextos específicos, sobrevivência de vermes após tratamento, manutenção da diversidade genética e pressão seletiva induzida por administrações repetidas. Embora não haja evidência inequívoca de resistência clínica generalizada, o conjunto de dados aponta para a necessidade de vigilância contínua da eficácia terapêutica, integração de abordagens genéticas e epidemiológicas e desenvolvimento de estratégias complementares ao uso exclusivo do praziquantel. Essa leitura integrada reforça a pertinência do debate atual e sustenta a urgência de políticas de controle mais diversificadas e baseadas em evidências atualizadas.



3.1 Conceitos e definições operacionais de resistência ao praziquantel

O conceito de resistência ao praziquantel em *Schistosoma mansoni* não é uniforme na literatura e carece de uma definição amplamente consensual, diferentemente do que ocorre em bactérias ou protozoários. De modo geral, o termo “resistência” tem sido empregado para descrever desde falhas terapêuticas observadas em campo até fenótipos estáveis de sensibilidade reduzida selecionados experimentalmente em laboratório, o que resulta em ambiguidades conceituais e dificulta a comparação direta entre estudos (Cioli et al., 2014; Day et al., 2023). Essa heterogeneidade terminológica limita a interpretação integrada dos achados e a avaliação comparativa do impacto do fenômeno nos programas de controle.

Em contextos clínicos e epidemiológicos, a resistência ao praziquantel é frequentemente inferida a partir de falha terapêutica, definida como a persistência da eliminação de ovos viáveis ou de antígenos circulantes após tratamento adequado, em intervalos nos quais a cura parasitológica seria esperada. Contudo, essa definição operacional é particularmente problemática em áreas endêmicas, onde a distinção entre falha terapêutica verdadeira e reinfeção precoce é metodologicamente complexa, especialmente quando o acompanhamento pós-tratamento é limitado ou quando se utilizam métodos diagnósticos de sensibilidade restrita (Doenhoff et al., 2008; Crellen et al., 2016).

Outro conceito amplamente utilizado é o de sensibilidade reduzida ao praziquantel, que se refere à diminuição da resposta do parasita ao fármaco sem que haja completa refratariedade ao tratamento. Esse termo é frequentemente empregado em estudos que demonstram redução das taxas de cura, necessidade de doses repetidas ou persistência de vermes adultos após o tratamento, sem evidência de perda total da eficácia do fármaco (Utzinger et al., 2000; Hoekstra et al., 2022). Nesses contextos, a noção de sensibilidade reduzida tem sido considerada mais adequada do que resistência, por refletir um espectro contínuo de resposta farmacológica.

Em estudos experimentais, particularmente aqueles conduzidos em modelos animais ou com seleção de linhagens em laboratório, a resistência ao praziquantel tende a ser definida de forma mais estrita. Nesses casos, o termo é aplicado quando populações de *S. mansoni* apresentam sobrevivência consistente ao fármaco após exposições repetidas, manutenção do fenótipo ao longo de gerações e redução mensurável da resposta farmacodinâmica, como menor contração muscular ou recuperação mais rápida após exposição ao praziquantel (Fallon et al., 1995; Melman et al., 2009). Ainda assim, a estabilidade desses fenótipos e sua relevância translacional permanecem discutidas na literatura.

Adicionalmente, alguns autores têm proposto definições baseadas em indicadores populacionais e genéticos, associando resistência à capacidade de populações parasitárias manterem diversidade genética e sobrevivência de vermes adultos após intervenções repetidas em larga escala. Estudos de genética populacional demonstraram que programas de administração em massa podem induzir gargalos genéticos parciais, sem eliminação completa da variabilidade, sugerindo seleção diferencial, mas não erradicação de genótipos sensíveis (Norton et al., 2010; Faust et al., 2019). Nesse enquadramento, a resistência é compreendida como um processo evolutivo gradual, e não como um estado binário.

A ausência de marcadores bioquímicos ou moleculares validados de resistência ao praziquantel contribui adicionalmente para essa indefinição conceitual. Diferentemente de outras classes de antiparasitários, não há, até o momento, um biomarcador amplamente aceito que permita classificar isolados de *S. mansoni* como sensíveis ou



resistentes de forma padronizada. Assim, as definições permanecem fortemente dependentes de desfechos parasitológicos, clínicos ou populacionais, os quais são influenciados por múltiplos fatores contextuais, incluindo intensidade da infecção, idade do hospedeiro, histórico de tratamento e métodos diagnósticos empregados (Cioli et al., 2014; Day et al., 2023).

Diante desse cenário, a literatura recente tem convergido para a recomendação de que o termo “resistência ao praziquantel” seja utilizado com cautela, privilegiando-se descrições mais precisas, como falha terapêutica, eficácia reduzida ou sensibilidade diminuída, sempre acompanhadas da explicitação dos critérios utilizados. Essa abordagem conceitual mais precisa, contribui para evitar interpretações excessivas, orientar estratégias de vigilância da eficácia e subsidiar decisões programáticas baseadas em evidências comparáveis.

3.2 Evidências experimentais de sensibilidade reduzida ao praziquantel

As evidências experimentais de sensibilidade reduzida ao praziquantel em *Schistosoma mansoni* derivam, majoritariamente, de estudos conduzidos em modelos laboratoriais e em sistemas experimentais controlados, nos quais é possível isolar variáveis que, em cenários de campo, permanecem fortemente entrelaçadas. Esses estudos constituem a base inicial para a hipótese de que o parasita é capaz de responder de forma adaptativa à pressão farmacológica exercida pelo uso repetido do praziquantel, ainda que a extrapolação direta para contextos clínicos exija cautela.

Modelos experimentais clássicos demonstraram que linhagens de *S. mansoni* podem ser selecionadas para apresentar menor sensibilidade ao praziquantel após exposições sucessivas ao fármaco. Nesses estudos, vermes adultos submetidos repetidamente ao tratamento exibiram taxas de sobrevivência superiores às observadas em populações não expostas, além de recuperação mais rápida da motilidade após a retirada do fármaco. Esse fenótipo de tolerância foi observado tanto em experimentos in vivo, utilizando roedores como hospedeiros definitivos, quanto em ensaios in vitro, nos quais a resposta motora e a integridade tegumentar puderam ser avaliadas de forma direta (Fallon et al., 1995; Melman et al., 2009).

Uma característica recorrente nesses modelos experimentais é a natureza gradual e incompleta da resposta de resistência. Mesmo em linhagens selecionadas, o praziquantel raramente perde completamente sua atividade, sendo mais frequente a observação de deslocamentos na curva dose-resposta, com necessidade de concentrações mais elevadas para induzir efeitos semelhantes aos observados em linhagens sensíveis. Esse padrão reforça a interpretação de sensibilidade reduzida, em vez de resistência absoluta, e sugere que múltiplos mecanismos podem estar envolvidos na modulação da resposta farmacológica.

Ensaios funcionais também demonstraram variações significativas na resposta ao praziquantel conforme o estágio de desenvolvimento do parasita. Vermes juvenis apresentam sensibilidade marcadamente inferior quando comparados aos vermes adultos, um fenômeno bem documentado em modelos experimentais e frequentemente invocado para explicar falhas terapêuticas observadas em campo, especialmente em áreas de transmissão intensa (Pica-Mattoccia et al., 2009). Embora essa diferença ontogenética não configure resistência no sentido estrito, ela pode favorecer a persistência da infecção em contextos de exposição contínua.

Outro aspecto relevante das evidências experimentais é a variabilidade interlinhagens na resposta ao praziquantel. Estudos comparativos entre isolados de diferentes origens geográficas demonstraram respostas farmacológicas distintas, mesmo



na ausência de exposição prévia documentada ao fármaco. Essa heterogeneidade sugere que fatores genéticos intrínsecos às populações parasitárias podem influenciar a eficácia do praziquantel, criando um pano de fundo sobre o qual a pressão seletiva exercida pelo tratamento em massa atua (Lamberton et al., 2010).

Importa destacar que, apesar da consistência interna dos achados experimentais, a estabilidade desses fenótipos ao longo de gerações nem sempre é mantida. Alguns estudos relataram reversibilidade parcial da sensibilidade após a retirada da pressão farmacológica, indicando a existência de possíveis custos adaptativos associados à tolerância ao praziquantel. Essa observação é central para a interpretação dos dados, pois sugere que a resistência, quando presente, pode ser dinâmica e dependente do contexto de exposição contínua ao fármaco (Melman et al., 2009).

Em síntese, as evidências experimentais sustentam a plausibilidade biológica da sensibilidade reduzida ao praziquantel em *S. mansoni*, demonstrando que o parasita é capaz de modular sua resposta ao fármaco sob condições controladas. Contudo, esses estudos também indicam que a resistência é incompleta, multifatorial e potencialmente reversível, reforçando a necessidade de integrar evidências experimentais com dados de campo para uma compreensão mais abrangente do fenômeno.

3.3 Evidências de campo e falhas terapêuticas associadas ao praziquantel

As evidências de campo relacionadas à eficácia do praziquantel em *Schistosoma mansoni* constituem um dos eixos centrais do debate sobre resistência emergente, uma vez que refletem o desempenho do fármaco em condições reais de uso, especialmente no contexto de programas de quimioterapia preventiva em massa. Diferentemente dos modelos experimentais, os estudos de campo incorporam variáveis complexas, como intensidade de transmissão, reinfecção contínua, heterogeneidade populacional do parasita e adesão ao tratamento, o que torna a interpretação dos resultados metodologicamente mais complexa, mas também particularmente relevante do ponto de vista programático (Doenhoff et al., 2008).

Diversos estudos conduzidos em áreas endêmicas submetidas a múltiplas rodadas de administração em massa documentaram redução progressiva das taxas de cura parasitológica, especialmente quando avaliadas por métodos diagnósticos mais sensíveis. Em Uganda, análises longitudinais demonstraram que comunidades expostas a sucessivas campanhas de tratamento apresentaram diminuição da eficácia do praziquantel ao longo do tempo, com persistência de infecção detectável mesmo após tratamento considerado adequado segundo os protocolos vigentes (Crellen et al., 2016). Esses achados são compatíveis com a ocorrência de pressão seletiva sobre as populações parasitárias, ainda que não caracterizem, de forma isolada, resistência clínica estabelecida.

O ensaio RePST forneceu evidências adicionais nesse sentido ao demonstrar que doses repetidas de praziquantel em crianças em idade escolar resultaram em eficácia limitada quando a resposta ao tratamento foi avaliada por marcadores sensíveis, apesar de reduções na intensidade média da infecção (Hoekstra et al., 2022). Esses resultados indicam que a eliminação completa do parasita nem sempre é alcançada, mesmo em cenários de tratamento intensivo, sugerindo a sobrevivência de subpopulações de vermes capazes de sustentar a transmissão local.

Estudos de retratamento longitudinal em populações ocupacionalmente expostas também contribuíram para a caracterização das falhas terapêuticas em campo. No Quênia, adultos submetidos a múltiplos ciclos de tratamento ao longo de dois anos apresentaram taxas de cura inferiores às esperadas, particularmente entre indivíduos com alta exposição ambiental contínua (Black et al., 2009). Embora a reinfecção desempenhe papel



relevante nesses contextos, a persistência da infecção em curto intervalo após o tratamento sugere limitações da eficácia do praziquantel em cenários de exposição intensa.

Outro aspecto recorrente nas evidências de campo é a heterogeneidade da resposta ao tratamento conforme a intensidade da infecção inicial. Estudos demonstraram que indivíduos com cargas parasitárias elevadas tendem a apresentar menores taxas de cura e maior probabilidade de eliminação residual de ovos após o tratamento, mesmo quando administradas doses padronizadas do praziquantel (Utzinger et al., 2000). Essa observação indica que parte da variabilidade observada pode estar associada a fatores parasitológicos e farmacodinâmicos, e não exclusivamente à resistência.

Além disso, a incorporação de abordagens genéticas e populacionais em estudos de campo revelou que a quimioterapia em massa não elimina completamente a diversidade genética das populações de *S. mansoni*. Análises conduzidas antes e após intervenções terapêuticas demonstraram manutenção de elevada variabilidade genética e sobrevivência de vermes adultos ao tratamento, sugerindo que a pressão seletiva induzida pelo praziquantel pode favorecer determinados genótipos sem erradicar o parasita (Norton et al., 2010; Faust et al., 2019). Esses achados oferecem suporte empírico à interpretação de que as falhas terapêuticas observadas em campo podem refletir processos evolutivos em curso.

É importante destacar que a distinção entre falha terapêutica verdadeira e reinfeção permanece uma limitação metodológica central nos estudos de campo. Em áreas de alta transmissão, a reinfeção pode ocorrer em intervalos muito curtos após o tratamento, dificultando a atribuição causal da persistência da infecção à redução da sensibilidade ao fármaco. Ainda assim, a recorrência de padrões semelhantes em diferentes contextos geográficos e programáticos reforça a plausibilidade de uma diminuição gradual da eficácia associada ao uso repetido do praziquantel (Doenhoff et al., 2008; Crellen et al., 2016).

Em conjunto, as evidências de campo indicam que, embora o praziquantel permaneça eficaz na redução da carga parasitária e na mitigação da morbidade, falhas terapêuticas e eficácia reduzida têm sido observadas de forma consistente em cenários de uso intensivo e prolongado. Esses achados não sustentam, até o momento, a existência de resistência clínica generalizada, mas apontam para um processo progressivo de diminuição da resposta ao tratamento, com implicações diretas para a sustentabilidade das estratégias atuais de controle da esquistossomose.

3.4 Mecanismos bioquímicos e moleculares associados à sensibilidade reduzida ao praziquantel

A compreensão dos mecanismos bioquímicos e moleculares associados à sensibilidade reduzida ao praziquantel em *Schistosoma mansoni* permanece incompleta, embora avanços relevantes tenham sido obtidos nas últimas décadas a partir de estudos experimentais, funcionais e ômicos. O praziquantel exerce sua ação principal por meio da indução de influxo de cálcio nos vermes adultos, resultando em paralisia espástica, dano tegumentar e exposição de antígenos parasitários ao sistema imune do hospedeiro. Alterações nesse eixo central de ação são consideradas um dos mecanismos mais plausíveis para a modulação da resposta ao fármaco (Pica-Mattoccia et al., 2009; Greenberg, 2013).

Entre os mecanismos mais discutidos está a modulação de canais de cálcio dependentes de voltagem, particularmente aqueles associados a subunidades específicas



de platelmintos. Evidências experimentais indicam que variações na expressão ou na conformação desses canais podem reduzir o influxo de cálcio induzido pelo praziquantel, atenuando seus efeitos contráteis e letais sobre o parasita. Estudos funcionais sugerem que a resposta diferencial ao fármaco entre linhagens sensíveis e menos sensíveis pode estar relacionada a diferenças na sinalização cálcio-dependente, embora mutações específicas consistentemente associadas à resistência ainda não tenham sido identificadas (Greenberg, 2013; Day et al., 2023).

Outro eixo relevante envolve alterações estruturais e funcionais do tegumento, que desempenha papel central tanto na homeostase do parasita quanto na interação com o hospedeiro e com o fármaco. O dano tegumentar induzido pelo praziquantel é um evento crítico para a eliminação do parasita, e estudos experimentais demonstraram que linhagens com sensibilidade reduzida exibem menor extensão de lesões tegumentares após a exposição ao fármaco. Essa resposta atenuada pode comprometer a exposição antigênica e, consequentemente, a contribuição do sistema imune do hospedeiro para a eliminação dos vermes (Doenhoff et al., 2008; Cioli et al., 2014).

Adicionalmente, tem sido proposto o envolvimento de vias de detoxificação e transporte de xenobióticos na modulação da resposta ao praziquantel. A expressão diferencial de enzimas associadas ao metabolismo de compostos exógenos, bem como de transportadores de efluxo do tipo ABC, foi observada em linhagens com menor sensibilidade ao fármaco. Esses sistemas podem reduzir a concentração intracelular efetiva do praziquantel, diminuindo sua ação farmacodinâmica. Embora esses achados sejam consistentes com mecanismos descritos para resistência a fármacos em outros organismos, sua relevância funcional em *S. mansoni* ainda está em investigação (Cioli et al., 2014; Day et al., 2023).

Estudos transcriptômicos e proteômicos ampliaram essa discussão ao revelar padrões de expressão gênica distintos entre parasitas expostos e não expostos ao praziquantel, bem como entre linhagens sensíveis e menos sensíveis. Alterações em genes relacionados ao estresse oxidativo, à manutenção do tegumento, ao metabolismo energético e à sinalização celular têm sido descritas, sugerindo uma resposta adaptativa multifatorial ao fármaco. Entretanto, muitos dos genes diferencialmente expressos ainda carecem de caracterização funcional em *S. mansoni* (Melman et al., 2009; Greenberg, 2013).

Do ponto de vista genético-populacional, análises realizadas antes e após intervenções terapêuticas em larga escala demonstraram que a quimioterapia em massa pode alterar a estrutura genética das populações parasitárias sem eliminar sua diversidade. A sobrevivência de vermes adultos após o tratamento e a manutenção de múltiplos genótipos sugerem que a seleção induzida pelo praziquantel pode favorecer variantes com maior tolerância fisiológica ou metabólica ao fármaco, mesmo na ausência de mutações únicas de grande efeito (Norton et al., 2010; Faust et al., 2019). Esse padrão é compatível com um modelo poligênico de sensibilidade reduzida.

Importa ressaltar que, até o momento, não existem marcadores moleculares validados que permitam a detecção rotineira da resistência ao praziquantel em *S. mansoni*. Essa limitação restringe tanto a vigilância da eficácia em campo quanto a antecipação de falhas terapêuticas em programas de controle. Consequentemente, a maior parte das inferências sobre mecanismos moleculares permanece baseada em associações experimentais e funcionais, carecendo de validação translacional.

Em síntese, os dados disponíveis indicam que a sensibilidade reduzida ao praziquantel em *Schistosoma mansoni* resulta de uma interação complexa entre alterações na sinalização do cálcio, integridade tegumentar, vias de detoxificação e



dinâmica genética populacional, em vez de um único mecanismo dominante. Essa complexidade sustenta a necessidade de abordagens integradas, combinando estudos bioquímicos, moleculares e de campo, para avançar na compreensão do fenômeno e subsidiar estratégias eficazes de vigilância e intervenção.

3.5 Implicações da sensibilidade reduzida ao praziquantel para os programas de controle da esquistossomose

As evidências de sensibilidade reduzida ao praziquantel em *Schistosoma mansoni*, ainda que não configurem resistência clínica disseminada, têm implicações diretas e relevantes para os programas de controle da esquistossomose, sobretudo aqueles baseados quase exclusivamente na quimioterapia preventiva em massa. O modelo atual, preconizado por organismos internacionais, fundamenta-se na administração periódica do praziquantel a populações de risco, com o objetivo principal de reduzir a carga parasitária e, conseqüentemente, a morbidade associada à infecção (World Health Organization, 2022). A observação de respostas terapêuticas subótimas impõe desafios à sustentabilidade desse modelo a médio e longo prazo.

Um primeiro impacto programático refere-se à redução da eficácia cumulativa das campanhas de tratamento em massa. Estudos de campo demonstraram que, embora o praziquantel continue eficaz na diminuição da intensidade média da infecção, a persistência de indivíduos infectados após múltiplas rodadas de tratamento limita a interrupção da transmissão e favorece a manutenção de reservatórios humanos (Crellen et al., 2016; Hoekstra et al., 2022). Em áreas de alta endemicidade, essa limitação pode resultar na necessidade de ciclos mais frequentes de tratamento, com benefícios progressivamente menores.

Outro aspecto crítico é o potencial aumento da pressão seletiva sobre as populações parasitárias, decorrente do uso repetido e homogêneo de um único fármaco. A quimioterapia em massa, ao não eliminar completamente os vermes adultos em todos os indivíduos tratados, pode favorecer a sobrevivência e a reprodução de subpopulações com menor sensibilidade ao praziquantel, contribuindo para um processo evolutivo gradual de adaptação ao fármaco (Norton et al., 2010; Faust et al., 2019). Esse risco é particularmente relevante em contextos onde o tratamento é iniciado precocemente e mantido por longos períodos, sem integração com outras medidas de controle.

As falhas terapêuticas observadas também têm implicações para a avaliação do impacto dos programas, uma vez que os indicadores tradicionalmente utilizados, como redução da prevalência por métodos parasitológicos convencionais, podem superestimar o sucesso das intervenções. O uso de ferramentas diagnósticas mais sensíveis tem demonstrado que a infecção pode persistir mesmo quando indicadores clássicos sugerem controle satisfatório, levantando questionamentos sobre os critérios atuais de monitoramento e tomada de decisão programática (Doenhoff et al., 2008; Hoekstra et al., 2022).

Além disso, a dependência exclusiva do praziquantel expõe os programas de controle a uma vulnerabilidade estrutural, dada a ausência de alternativas terapêuticas amplamente disponíveis e operacionalmente viáveis. Embora outros esquistossomicidas tenham sido utilizados no passado ou investigados experimentalmente, nenhum apresenta, até o momento, combinação equivalente de eficácia, segurança, custo e aplicabilidade em larga escala (Cioli et al., 2014). Nesse contexto, reduções sustentadas da eficácia do praziquantel podem comprometer os avanços obtidos nas últimas décadas.

As implicações para a morbidade e para a equidade em saúde também merecem destaque. Populações mais expostas, como comunidades ribeirinhas, pescadores e



crianças em idade escolar em áreas de alta transmissão, tendem a experimentar infecções repetidas e tratamentos frequentes. A persistência da infecção nesses grupos pode contribuir para a manutenção de formas crônicas da doença, mesmo em cenários com cobertura terapêutica elevada, reforçando desigualdades e limitando o impacto das intervenções (Colley et al., 2014; World Health Organization, 2023).

Diante desse cenário, a literatura converge para a necessidade de revisão e aprimoramento das estratégias de controle, incorporando vigilância sistemática da eficácia terapêutica, uso criterioso de doses repetidas e integração com medidas complementares. A interpretação das evidências de sensibilidade reduzida ao praziquantel deve, portanto, ser incorporada a uma análise mais ampla sobre a sustentabilidade, a efetividade e a resiliência dos programas de controle da esquistossomose em contextos endêmicos.

4. Considerações Finais

A análise integrativa das evidências disponíveis indica que a sensibilidade reduzida ao praziquantel em *Schistosoma mansoni* constitui um fenômeno complexo, gradual e multifatorial, que não pode ser interpretado de forma binária como resistência estabelecida ou ausência de resistência. Os dados provenientes de estudos experimentais, genéticos e de campo convergem para a existência de respostas terapêuticas heterogêneas, especialmente em cenários de uso intensivo e prolongado do fármaco, com implicações relevantes para a eficácia sustentada das estratégias atuais de controle da esquistossomose.

Embora o praziquantel permaneça eficaz na redução da carga parasitária e da morbidade associada à infecção, as evidências de falhas terapêuticas, sobrevivência de vermes adultos, manutenção da diversidade genética populacional e redução das taxas de cura em contextos específicos apontam para limitações estruturais do modelo baseado quase exclusivamente na quimioterapia preventiva em massa. A ausência de definições operacionais padronizadas e de marcadores moleculares validados de resistência dificulta tanto a vigilância sistemática quanto a tomada de decisão programática baseada em evidências robustas.

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de fortalecer abordagens integradas, que combinem monitoramento rigoroso da eficácia do praziquantel, desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas ou complementares e incorporação de medidas não farmacológicas de controle da transmissão. A sustentabilidade dos programas de controle da esquistossomose dependerá, em última instância, da capacidade de antecipar e mitigar processos adaptativos do parasita, evitando que a sensibilidade reduzida ao praziquantel se consolide como um obstáculo significativo aos avanços alcançados nas últimas décadas.



Referências

- Arksey, H., & O'Malley, L. (2005). Scoping studies: towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology*, **8**(1), 19–32.
- Black, C. L., Muok, E. M. O., Mwinzi, P. N. M., Carter, J. M., Karanja, D. M. S., Secor, W. E., & Colley, D. G. (2009). Impact of intensive longitudinal treatment with praziquantel on infection with *Schistosoma mansoni* in occupationally exposed adults in western Kenya. *Tropical Medicine & International Health*, **14**(4), 450–457.
- Cioli, D., Pica-Mattoccia, L., & Archer, S. (2014). Antischistosomal drugs: past, present and future? *Trends in Parasitology*, **30**(2), 63–70.
- Colley, D. G., Bustinduy, A. L., Secor, W. E., & King, C. H. (2014). Human schistosomiasis. *The Lancet*, **383**(9936), 2253–2264.
- Crellen, T., Walker, M., Lamberton, P. H. L., Kabatereine, N. B., Tukahebwa, E. M., Cotton, J. A., & Webster, J. P. (2016). Reduced efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* is associated with multiple rounds of mass drug administration. *Clinical Infectious Diseases*, **63**(9), 1151–1159.
- Day, T. A., Botros, S., & Bennett, J. L. (2023). Praziquantel resistance in schistosomes: Is it real and how can we detect it? *Trends in Parasitology*, **39**(2), 93–104.
- Doenhoff, M. J., Kusel, J. R., & Coles, G. C. (2008). Resistance of schistosomes to praziquantel. *Parasitology*, **135**(8), 903–913.
- Fallon, P. G., Doenhoff, M. J., & Denham, D. A. (1995). Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamniquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **53**(1), 61–67.
- Faust, C. L., Osakunor, D. N. M., Downs, J. A., Kayuni, S., Stothard, J. R., Lamberton, P. H. L., & Webster, J. P. (2019). *Schistosoma mansoni* gene flow and genetic diversity after praziquantel treatment. *Parasites & Vectors*, **12**, 173.
- Ferrari, M. L., Coelho, P. M. Z., Antunes, C. M. F., & Katz, N. (2003). Efficacy of oxamniquine and praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni* infection: a controlled trial. *Bulletin of the World Health Organization*, **81**(3), 190–196.
- Greenberg, R. M. (2013). New approaches for understanding mechanisms of drug resistance in schistosomes. *Parasitology*, **140**(12), 1534–1546.
- Hoekstra, P. T., van Lieshout, L., de Dood, C. J., et al. (2022). Limited efficacy of repeated praziquantel treatment for *Schistosoma mansoni* infections in schoolchildren: results from the RePST trial. *BMC Infectious Diseases*, **22**, 372.
- Lamberton, P. H. L., Hogan, S. C., Kabatereine, N. B., Fenwick, A., & Webster, J. P. (2010). In vitro praziquantel test capable of detecting reduced in vivo efficacy in *Schistosoma mansoni*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **83**(6), 1340–1347.



- Levac, D., Colquhoun, H., & O'Brien, K. K. (2010). Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science*, **5**, 69.
- Maccesi, S., et al. (2019). Screening the Pathogen Box for new starting points for anti-schistosomal drug discovery. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **13**(3), e0007215.
- McManus, D. P., Dunne, D. W., Sacko, M., Utzinger, J., Vennervald, B. J., & Zhou, X. N. (2018). Schistosomiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, 13.
- Melman, S. D., Steinauer, M. L., Cunningham, C., Kubatko, L. S., Mwangi, I. N., Wynn, N. B., Mutuku, M. W., Karanja, D. M. S., Colley, D. G., Black, C. L., Secor, W. E., & Mkoji, G. M. (2009). Reduced susceptibility to praziquantel among naturally occurring Kenyan isolates of *Schistosoma mansoni*. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, **3**(8), e504.
- Norton, A. J., Gower, C. M., Lamberton, P. H. L., & Webster, J. P. (2010). Genetic consequences of mass human chemotherapy for *Schistosoma mansoni*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **83**(3), 686–694.
- Obonyo, C. O., Muok, E. M. O., Mwinzi, P. N. M., et al. (2024). Efficacy and safety of praziquantel combined with artesunate for treatment of *Schistosoma mansoni* infections. *Parasites & Vectors*, **17**, 45.
- Obonyo, C. O., Muok, E. M. O., Mwinzi, P. N. M., et al. (2025). Efficacy and safety of praziquantel plus artemisinin-based combination therapy versus praziquantel alone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **69**, e01432-24.
- Pica-Mattoccia, L., Valle, C., Basso, A., & Cioli, D. (2009). Mechanism of action of praziquantel. *Parasitology Research*, **105**(2), 389–394.
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., et al. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR). *Annals of Internal Medicine*, **169**(7), 467–473.
- Utzinger, J., Xiao, S. H., Tanner, M., & Keiser, J. (2000). Efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* with particular consideration of treatment dose and intensity of infection. *Tropical Medicine & International Health*, **5**(11), 771–779.
- World Health Organization. (2022). *WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2023). *Schistosomiasis: progress report 2001–2022 and strategic plan 2021–2030*. World Health Organization.