

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

GISELE NEPOMUCENO DE ANDRADE

**O TRATAMENTO PARA A ESQUISTOSSOMOSE E SEU EFEITO NAS
MORBIDADES: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**BELO HORIZONTE
2017**

GISELE NEPOMUCENO DE ANDRADE

**O TRATAMENTO PARA A ESQUISTOSSOMOSE E SEU EFEITO NAS
MORBIDADES: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Enfermagem.

Área de Concentração: Saúde e Enfermagem

Linha de Pesquisa: Promoção da Saúde, Prevenção e Controle de Agravos

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Andréa Gazzinelli

**BELO HORIZONTE
2017**

Andrade, Gisele Nepomuceno de.
A553t O tratamento para a esquistossomose e seu efeito nas morbidades
[manuscrito]: revisão sistemática e metanálise. / Gisele Nepomuceno de
Andrade. - - Belo Horizonte: 2017.
168f.: il.
Orientador: Andréa Gazzinelli.
Área de Concentração: Saúde e Enfermagem.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de
Enfermagem.

1. Esquistossomose/tratamento farmacológico. 2.
Esquistossomose/epidemiologia. 3. Metanálise. 4. Estudos Longitudinais.
5. Dissertações Acadêmicas. I. Gazzinelli, Andréa. II. Universidade Federal
de Minas Gerais. Escola de Enfermagem. III. Título.

NLM: WC 810

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
PROGRAMA PÓS-GRADUAÇÃO**

Tese intitulada “O tratamento para a esquistossomose e seu efeito nas morbidades: revisão sistemática e metanálise”, de autoria da doutoranda Gisele Nepomuceno de Andrade, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof.^a Dr.^a Andréa Gazzinelli Corrêa de Oliveira
Escola de Enfermagem – UFMG
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Faculdade de Medicina – UFMG
Examinadora

Prof.^o Dr.^o Jose Ueleres Braga
Escola Nacional de Saúde Pública – FIOCRUZ
Examinador

Prof.^o Dr.^o Jorge Gustavo Velásquez Meléndez
Escola de Enfermagem – UFMG
Examinador

Prof.^o Dr.^o Rodrigo Corrêa de Oliveira
Centro de Pesquisa René Rachou – FIOCRUZ
Examinador

Prof.^a Dr.^a Marília Alves
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem – UFMG

Belo Horizonte, 31 de março de 2017.

Apoio financeiro:

Tropical Medicine Research Center, National Institutes of Health–TMRC-NIH (Grant Number P50AI098507), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais-FAPEMIG, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq (bolsista do Programa Ciências sem Fronteiras).

Este trabalho é vinculado ao Núcleo de Pesquisa e Estudos em Saúde Coletiva (NUPESC) da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais.

Dedicatória

A todos que levam suas vidas sob o efeito de doenças negligenciadas.

Agradecimentos

A Deus, por Sua infinita bondade e sabedoria.

A Professora Andréa Gazzinelli, minha orientadora, por ter me proporcionado oportunidades e experiências que modificaram intensamente meu modo de pensar ciência e, por vezes, meu modo de pensar o mundo. Por ter acreditado em mim e me incentivado a buscar a vivência internacional no meio dessa caminhada, não me lembro de ter vivido experiência mais enriquecedora que essa durante os meus trajetos de formação profissional. Foi muito bom ter você por perto acreditando quando nem eu conseguia acreditar que seria possível. Agradeço por sua inteligência, dedicação, determinação, compromisso ao lidar com os caminhos do conhecimento e, com isso, proporcionar aos que te acompanham vivenciar ciência de qualidade. Foi neste ambiente que considero ter me formado pesquisadora. E, por fim, agradeço por não ter desacreditado de mim quando parecia ter motivos para isso, quando não consegui corresponder a mais nada foi você quem me estendeu a mais firme das mãos. Desde aquele dia sinto como se seguíssemos de mãos dadas, e de mãos dadas ainda desejo estar para realizarmos projetos, pesquisas, trabalhos e experiências de vida que estão por vir. Terá sempre minha parceria, minha amizade e minhas mãos!

Ao Professor Charles King, por todo o conhecimento compartilhado durante minha experiência no doutorado sanduíche. Durante nove meses tive a oportunidade de conhecer, respeitar e admirar um profissional extremamente competente e comprometido. Sua paciência, incentivo e dedicação foram essenciais para que eu conseguisse desenvolver este trabalho. Você me modificou como pesquisadora. Meu eterno agradecimento.

A meus pais, Regina e Paulo Murilo, por me oferecerem a liberdade de experimentar a vida sem restrições de sentimentos e pensamentos. Vocês permitiram com que eu me aproximasse dos meus desejos e das minhas missões.

A minhas irmãs, Lara e Ana Paula, por existirem. Vocês facilitam todos os caminhos a que me proponho; e com o companheirismo de sempre.

Aos professores da Escola de Enfermagem da UFMG, pela convivência e por poder compartilhar saberes e experiências nas disciplinas, nos eventos e nas conversas informais. De vocês, levarei um pouco de cada um. Em especial agradeço aos professores do Departamento de Enfermagem Materno Infantil e Saúde Pública e a Professora Flávia Gazzinelli, pela oportunidade de sentir a ciência nos projetos compartilhados e não apenas pensá-la.

A TODOS os funcionários do *Center for Global Health and Diseases, School of Medicine* da *Case Western Reserve University* por terem me acolhido com muito respeito. A experiência de conviver em um mundo científico “diferente” despertou em mim muitas descobertas, vontades e capacidades. Minha admiração por todo o trabalho que presenciei e os meus agradecimentos são eternos. Em especial agradeço ao Professor Ron Blanton por proporcionar

o melhor ambiente possível a todos os brasileiros e por compartilhar dos seus conhecimentos durante agradáveis convites para um café. Agradeço também ao Professor Christopher King por ter sido tão acolhedor.

Aos professores do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Alfenas, meu muito obrigada. De vocês, trago um pouco de cada um.

A professora Anézia, por ser sempre incentivo e apoio.

Aos amigos do grupo de pesquisa, agradeço a um conjunto de pessoas e suas funções que fazem com que este e outros trabalhos a que nos propomos tenham sempre o melhor de nós. A Nathália, por todo seu apoio e grata amizade; Kellen, pela acolhida inicial no grupo e amizade carinhosa que compartilhamos desde então; Humberto, Izabela, Túlio, Ed Wilson, Thânia, Lilian, André e Elizete, pelo apoio e discussões; Thaís, Williane, Lorena, Roberta, Alessandra e Paola, pelo zelo com o trabalho e por todo o carinho; Luís Carlos por tornar todos os caminhos seguros e descontraídos e por seu apoio sempre presente. Em especial agradeço ao amigo Leonardo Matoso, por seu inabalável companheirismo durante todas as etapas desta minha caminhada. Nossa amizade, cumplicidade e sintonia para desenvolvermos os trabalhos estão entre os melhores frutos colhidos nessa trajetória.

Aos colegas de doutorado, pela possibilidade de estarmos em caminhos parecidos e, assim, nos entendermos e nos apoiarmos. Agradeço em especial a Ísis, Raquel, Amanda, Lucas, Rafael e Camila. Agradeço também ao meu amigo Marconi (mestrado), por todas as experiências inusitadas que compartilhamos durante este período.

Aos amigos que conheci durante o intercâmbio, entre brasileiros e americanos, nos tornamos a “Família Cleveland”. Bruna, Carla, Gustavo, Mariana, Martin e Sizzle, obrigada por todo companheirismo, fidelidade, amor, amizade e apoio compartilhados. A convivência intensa e particular que nos envolveu fez com que seguíssemos juntos e PARA SEMPRE 6 (+1).

A meus avós, tios, primos, cunhados e amigos, pelo apoio e torcida. Em especial a Cristiane e Grazielly pela amizade especial que alegra a rotina do dia-a-dia.

A Jussara, por todo apoio possível durante o início desta trajetória de formação. A você agradeço por um grande sentimento compartilhado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais-FAPEMIG e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq, pela concessão de bolsas de estudo.

Ao Colegiado de Pós-Graduação da EE-UFMG, em especial à Lucilene, por toda disposição em ajudar nos momentos mais delicados de toda essa caminhada.

Em especial agradeço ao meu avô Murilo, meu grande mestre de uma trajetória ainda maior; a vida.

...A “xistosa” não faz nada com a gente!

(Fala de uma criança de dez anos durante um grupo focal realizado
no Vale do Jequitinhonha)

***“Não há nada bom nem mau a não ser estas duas coisas: a
sabedoria que é um bem e a ignorância que é um mal”***

Platão

RESUMO

A esquistossomose ainda é um importante problema de saúde pública em regiões tropicais e subtropicais. Em áreas endêmicas, o estado crônico da infecção gera impacto na saúde dos indivíduos decorrente da patologia desencadeada. Desde a década de 1980, a OMS elegeu a quimioterapia como o método mais adequado para controlar as morbidades associadas à infecção por espécies de *Schistosoma*. Assim, o uso extensivo do medicamento requer uma compreensão abrangente do seu impacto no controle das morbidades relacionadas. Diante disto, o estudo teve como objetivo avaliar o impacto do tratamento medicamentoso nas morbidades e manifestações clínicas associadas à infecção por espécies de *Schistosoma* por meio de uma revisão sistemática e metanálise. O projeto de revisão foi registrado na plataforma PROSPERO (CRD42015026080). Os estudos foram identificados por meio de busca sistematizada nas bases de dados PubMed e BVS/BIREME. Estudos que avaliaram a infecção pelo *Schistosoma* antes e depois da quimioterapia específica para esquistossomose foram incluídos nesta revisão. A seleção foi realizada por dois pesquisadores independentes e abrangeu os seguintes critérios: estudos longitudinais prospectivos, sem restrição de data, publicados em inglês, português, espanhol ou francês, que não foram realizados em hospitais e que não realizaram tratamentos concomitantes dos sujeitos. De cada estudo foram extraídos dados sobre as características do estudo, dos participantes, da intervenção realizada, dos desfechos avaliados e do tempo de seguimento. Os dados foram analisados no software Comprehensive Meta-Analysis®. Foi utilizado o modelo de efeito aleatório para derivar as estimativas metanalíticas. Para as morbidades referidas com desfechos dicotômicos foi calculado o *odds ratio* agrupado e para os dados contínuos, a medida de efeito foi calculada pela diferença de média padronizada, todos com intervalo de confiança de 95%. Além disso, foi realizada meta-regressão para correlacionar a redução na contagem de ovos e os *odds ratio* pós-tratamento ou as diferenças de médias padronizadas de cada desfecho. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste qui quadrado e pela estatística I^2 . Para explorar a heterogeneidade e potenciais fatores que poderiam modificar a medida de efeito, foi realizada análises de subgrupos. Foram selecionados 71 estudos em 64 publicações para a metanálise. Os estudos envolveram um total de 24.214 indivíduos para seguimento, a maior parte dos estudos foram com indivíduos em idade escolar (45%), infectados pelo *S. haematobium* (52%), tratados com praziquantel (81,7%) e realizados na África (83%). No geral, a maior parte das morbidades avaliadas apresentou probabilidade significativa de redução comparado com os níveis pré tratamento: lobo hepático esquerdo aumentado reduziu em 54% (OR 0,46; IC_{95%} 0,32-0,67); lobo hepático direito aumentado em 47% (OR 0,53; IC_{95%} 0,32-0,84); esplenomegalia em 37% (OR 0,63; IC_{95%} 0,47-0,84); fibrose periportal em 52% (OR 0,48; IC_{95%} 0,34-0,68); diarreia em 53% (OR 0,47; IC_{95%} 0,29-0,78); sangue nas fezes em 75% (OR 0,25; IC_{95%} 0,15-0,42); hematúria em 92% (OR 0,08; IC_{95%} 0,05-0,11); proteinúria em 90% (OR 0,10; IC_{95%} 0,05-0,19); lesões na bexiga urinária em 86% (OR 0,14; IC_{95%} 0,09-0,20); lesões no trato urinário superior em 72% (OR 0,28; IC_{95%} 0,16-0,51). Não foi encontrado redução significativa para veia porta dilatada (OR 0,57; IC_{95%} 0,23-1,42) e níveis de hemoglobina (0,60 g/dL; IC_{95%} -0,2-1,42). Na análise de subgrupo os resultados foram influenciados pela idade dos sujeitos, espécie de *Schistosoma*, local de realização do estudo, tempo de seguimento, prevalência inicial da infecção na população. Além disso, observou-se que maior taxa de redução dos ovos correlacionou-se com maior redução nas probabilidades da maioria das morbidades. Os resultados desta pesquisa ajudam a demonstrar e quantificar a redução das morbidades associadas ao *Schistosoma* como consequência da intervenção quimioterápica e avaliar as variações observadas. Embora existam desafios para implementar a terapia para a esquistossomose, as reduções na produção de ovos estão significativamente correlacionadas com a diminuição das morbidades e podem ser usadas para projetar a diminuição da carga de doença em estratégias mais agressivas para minimizar a intensidade da infecção.

Palavras-chave: Esquistossomose; Morbidade; Quimioterapia; Epidemiologia; Metanálise

ABSTRACT

Schistosomiasis is an important public health problem in tropical and subtropical regions. In endemic areas, the chronic state of the infection generates an impact on the health of the individuals due to the disease. Since the 1980s, WHO has chosen chemotherapy as the most appropriate method to control the morbidities associated with infection with *Schistosoma* species. Thus, extensive use of the drug requires a comprehensive understanding of its impact on the control of related morbidities. The objective of this study was to evaluate the impact of drug treatment on the morbidities and symptoms associated with *Schistosoma* species infection through a systematic review and meta-analysis. The review project was registered on the PROSPERO (CRD42015026080). Studies were identified through a systematic search using PubMed and BVS/BIREME. Studies that evaluated Schistosoma infection before and after specific chemotherapy for schistosomiasis were included in this review. Selection was performed by two independent researchers and included the following criteria: prospective longitudinal studies, without date restriction, published in English, Portuguese, Spanish or French, which were not performed in hospitals and did not perform concomitant treatment of the subjects. From each study data were extracted on the characteristics of the study, the participants, the intervention performed, the outcomes evaluated and the follow-up time. The data were analyzed in Comprehensive Meta-Analysis® software. The random effect model was used to derive the meta-analytic estimates. For the morbidities referred dichotomous outcomes, the pooled odds ratio was calculated and for the continuous data, the effect measure was calculated by the standardized mean difference, all with a 95% confidence interval. In addition, meta-regression was performed to correlate the reduction in egg count and post-treatment odds ratios or standardized mean differences of each outcome. The heterogeneity was evaluated by the chi-square test and the I^2 statistic. To explore the heterogeneity and potential factors that could modify the measure of effect, subgroup analyzes were performed. We selected 71 studies in 64 publications. The studies involved a total of 24.214 individuals. Most of them have been performed with school-age children (45%), with *S. haematobium* (52%), treatment with praziquantel (81.7%) and conducted in Africa (83%). Most of the evaluated morbidities presented a reduction compared to pre-treatment levels: left hepatic lobe enlarged reduced by 54% (OR 0.46, CI_{95%} 0.32-0.67); right hepatic lobe enlarged by 47% (OR 0.53, CI_{95%} 0.32-0.84); splenomegaly in 37% (OR 0.63, CI_{95%} 0.47-0.84); periportal fibrosis in 52% (OR 0.48, IC_{95%} 0.34-0.68); diarrhea in 53% (OR 0.47, CI_{95%} 0.29-0.78); blood in the stool by 75% (OR 0.25, CI_{95%} 0.15- 0.42); hematuria in 92% (OR 0.08, CI_{95%} 0.05-0.11); proteinuria by 90% (OR 0.10, CI_{95%} 0.05-0.19); abnormalities in the urinary bladder in 86% (OR 0.14, CI_{95%} 0.09-0.20); lesions in the upper urinary tract in 72% (OR 0.28, CI_{95%} 0.16-0.51). Significant reduction was not found for dilated portal vein (OR 0.57, CI_{95%} 0.23-1.42) and hemoglobin levels (0.60 g / dL; CI_{95%} -0,2/1,42). In the subgroup analysis, the results were influenced by the age of the subjects, *Schistosoma* species, study site, time of follow-up, and prevalence of infection. In addition, it was observed that higher rate of egg reduction correlated with greater reduction in the probabilities of most morbidities. Although there are challenges to implementing therapy for schistosomiasis, reductions in egg production are significantly correlated with decreased morbidity and can be used to project the reduction of disease burden in more aggressive strategies to minimize the intensity of infection.

Keywords: Schistosomiasis; Morbidity; Drug Therapy; Epidemiology; Meta-Analysis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência da hepatomegalia.....	43
Tabela 2- Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de hepatomegalia estratificada por subgrupos.	51
Tabela 3- Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência da esplenomegalia	56
Tabela 4- Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de esplenomegalia estratificada por subgrupos.....	59
Tabela 5- Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência da fibrose periportal.	63
Tabela 6- Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de fibrose periportal estratificada por subgrupos... ..	65
Tabela 7- Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de diarreia.....	68
Tabela 8- Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de diarreia estratificada por subgrupos.	69
Tabela 9- Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de sangue nas fezes	71
Tabela 10- Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de sangue nas fezes estratificada por subgrupos... ..	73
Tabela 11 Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de veia porta hepática dilatada.	75
Tabela 12 Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de veia porta hepática dilatada estratificada por subgrupos.....	76
Tabela 13 Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de hematúria	78
Tabela 14 Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de hematúria estratificada por subgrupos.....	81
Tabela 15 Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de proteinúria.	84
Tabela 16 Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de proteinúria estratificada por subgrupos.	86
Tabela 17 Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de lesões na bexiga urinária estratificada por subgrupos.	89
Tabela 18 Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de lesões na bexiga urinária.	90
Tabela 19 Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de lesões no trato urinário superior.	94
Tabela 20 Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de lesões no trato urinário superior estratificada por subgrupos.....	95
Tabela 21 Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na diferença padronizada de média de hemoglobina.....	99
Tabela 22 Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na diferença padronizada de média de hemoglobina estratificada por subgrupos	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Fluxograma da seleção dos estudos	37
Figura 2 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão do aumento do lobo hepático direito.	40
Figura 3 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da hepatomegalia (lobo hepático direito)	42
Figura 4 Meta-regressão do log-odds ratio de hepatomegalia (lobo hepático direito) de acordo com a taxa de redução de ovos	42
Figura 5 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão do aumento do lobo hepático esquerdo	46
Figura 6 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da hepatomegalia (lobo hepático esquerdo)	47
Figura 7 Meta-regressão do log-odds ratio de hepatomegalia (lobo hepático esquerdo) de acordo com a taxa de redução de ovos	48
Figura 8 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da hepatomegalia (estudos sem especificação do lobo hepático).....	49
Figura 9 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da hepatomegalia (estudos sem especificar o lobo hepático)	50
Figura 10 Meta-regressão do log-odds ratio de hepatomegalia (lobo não especificado) de acordo com a taxa de redução de ovos	50
Figura 11 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da esplenomegalia	54
Figura 12 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da esplenomegalia.....	55
Figura 13 Meta-regressão do log-odds ratio de esplenomegalia de acordo com a taxa de redução de ovos	55
Figura 14 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da fibrose periportal.....	61
Figura 15 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de fibrose periportal.....	62
Figura 16 Meta-regressão do log-odds ratio de fibrose periportal de acordo com a taxa de redução de ovos	62
Figura 17 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na redução dos episódios de diarreia	67
Figura 18 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de diarreia	69
Figura 19 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na redução de sangue nas fezes.....	72
Figura 20 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de sangue nas fezes.....	72
Figura 21 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da veia porta hepática dilatada	74
Figura 22 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de veia porta hepática dilatada.....	76
Figura 23 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da hematúria	80

Figura 24 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de hematúria	80
Figura 25 Meta-regressão do log-odds ratio de hematúria de acordo com a taxa de redução de ovos.....	81
Figura 26 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da proteinúria.....	83
Figura 27 Meta-regressão do log-odds ratio de preteinúria de acordo com a taxa de redução de ovos.....	86
Figura 28 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão de lesões na bexiga urinária.....	88
Figura 29 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de lesões na bexiga urinária.....	89
Figura 30 Meta-regressão do log-odds ratio de lesões na bexiga urinária de acordo com a taxa de redução de ovos	92
Figura 31 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão de lesões no trato urinário superior	93
Figura 32 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de lesões no trato urinário superior.....	95
Figura 33 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na diferença de média padronizada dos níveis de hemoglobina	97
Figura 34 Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na diferença de média padronizada dos níveis de hemoglobina	98
Figura 35 Meta-regressão da diferença padronizada de média de hemoglobina de acordo com a taxa de redução de ovos	98
Figura 36 Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na diferença de média padronizada de hemoglobina (estudos com adultos do sexo masculino)	101

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Contextualização e Justificativa	17
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivos específicos	23
3	MÉTODOS	24
3.1	Revisão Sistemática e Metanálise	24
3.2	Registro do Protocolo	25
3.3	Estratégias de Busca	25
3.4	Critérios de Elegibilidade	29
3.5	Seleção dos estudos	30
3.6	Processo de Extração dos Dados	30
3.7	Definição dos Desfechos	32
3.8	Avaliação da Qualidade dos Estudos Incluídos	33
3.9	Análise Quantitativa (metanálise)	33
3.9.1	Meta-regressão	34
3.10	Viés de Publicação	34
3.8	Análises de Heterogeneidade e Sensibilidade	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Seleção dos Estudos	36
4.2	Caracterização dos Estudos	38
4.3	Impacto do Tratamento nas Morbidades	39
4.3.1	Hepatomegalia	39
4.3.1.1	Impacto no Lobo Hepático Direito	40
4.3.1.2	Impacto no Lobo Hepático Esquerdo	46
4.3.1.3	Impacto na Hepatomegalia (sem especificar o lobo)	48
4.3.2	Esplenomegalia	53
4.3.3	Fibrose Periportal	60
4.3.4	Diarreia	66
4.3.5	Sangue nas Fezes	70
4.3.6	Veia Porta Hepática	73
4.3.7	Sangue na Urina	77
4.3.8	Proteína na Urina	82
4.3.9	Lesões na Bexiga Urinária	87
4.3.10	Lesões no Trato Urinário Superior	92
4.3.11	Níveis de Hemoglobina	96
5	DISCUSSÃO	102
	REFERÊNCIAS	110
	APÊNDICES	116
	ANEXO 1	135

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é considerada um grave problema de saúde pública, acometendo principalmente as populações marginalizadas e que vivem em baixas condições socioeconômicas, em condições precárias de moradia, com recursos sanitários inadequados e sem água tratada (GAZZINELLI *et al.*, 2012; LUSTIGMAN *et al.*, 2012). É endêmica em 76 países dos subtrópicos, sendo considerada uma das parasitoses de maior prevalência no mundo, com 240 milhões de pessoas infectadas e 800 milhões em risco de infecção (STEINMANN *et al.*, 2006; CHITSULO *et al.*, 2000; ENGELS *et al.*, 2002). Existem, no mundo, três espécies mais comuns de *Schistosoma* que parasitam o homem: o *S. mansoni* e o *S. japonicum* que causam a esquistossomose intestinal e o *S. hematobium* que causa a esquistossomose urogenital. São predominantes em muitos países da África, mas acometem também comunidades no Oriente Médio, América do Sul e Caribe, China, Sudeste da Ásia e nas Filipinas (COLLEY *et al.*, 2014).

De forma geral, a esquistossomose causa de 15 a 280 mil mortes anualmente somente na África Subsaariana, 120 milhões sofrem com as manifestações clínicas da doença e 20 milhões de pessoas apresentam morbidade grave (LUSTIGMAN *et al.*, 2012). Em avaliação internacional de saúde com base nos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (*Disability-adjusted Life Years - DALYs*) a carga da esquistossomose tem variado de 1,7 milhões até 56 milhões de anos, dependendo de como esta estimativa é calculada. Esta variação se deve ao fato de existir uma subestimação do cálculo pela dificuldade em se conseguir captar a verdadeira magnitude do impacto da doença na saúde do indivíduo. Estudos mais recentes têm utilizado associações comprovadas entre a esquistossomose e diversas morbidades para projetar um peso maior na deficiência causada pela infecção (HOTEZ *et al.*, 2014).

No contexto dos problemas de saúde dos países em desenvolvimento, a esquistossomose é vista como uma doença de difícil abordagem e ao longo de décadas, o desafio para o seu controle tem persistido como um dilema complexo para a saúde pública (KING; DANGERFIELD-CHA, 2008). Isto se deve ao fato de sua transmissão estar incorporada aos padrões de pobreza e envolve questões fortemente ligadas ao meio ambiente local, às questões culturais e à falta de saneamento e água tratada (GAZZINELLI *et al.*, 2008; GAZZINELLI *et al.*, 2012). Além disso, mesmo após a terapia curativa, a reinfeção é um problema frequente, principalmente em crianças e adolescentes, o que pode levar um

indivíduo de uma área endêmica a permanecer infectado por cerca de um terço de sua vida impactando de maneira marcante a qualidade de vida (KING; DANGERFIELD-CHA, 2008).

Diante desta complexidade, as iniciativas de controle de infecções pelo *Schistosoma* sempre giraram em torno de abordagens combinadas de controle do hospedeiro intermediário, promoção da educação em saúde, implementação de saneamento e água tratada e tratamento quimioterápico (WHO, 2008). No entanto, com o advento de fármacos mais seguros, eficazes e de fácil administração como o oxamniquine e o praziquantel, a quimioterapia passou a ser a principal estratégia de controle da infecção. A partir de meados dos anos 1950 até 1980, a ênfase estava no controle da transmissão, visando principalmente o controle do caramujo, hospedeiro intermediário, por meio da gestão ambiental. Esta estratégia foi complementada com quimioterapia, abastecimento de água tratada e saneamento. A partir dos anos 1980, houve uma mudança conceitual na estratégia global de controle da esquistossomose transferindo o foco do controle da transmissão para o controle da morbidade. Esta mudança foi grandemente influenciada pelo advento do praziquantel (WHO, 1985).

O primeiro medicamento utilizado em grande escala nas regiões endêmicas foi o oxamniquine na década de 1970. A princípio ele apresentou boa tolerância e ausência de efeitos colaterais graves (KATZ; ZICKER; PEREIRA, 1977). A possibilidade de administração em dose única e por via oral facilitou o uso do medicamento em larga escala. Na década de 1970 foi desenvolvido o praziquantel que mostrou ser eficaz contra as três principais espécies de *Schistosoma*, seguro e de fácil administração. A partir de 1980 o praziquantel tornou-se o principal medicamento para o tratamento da esquistossomose. Isto ocorreu principalmente devido as sucessivas quedas no preço do medicamento no mercado internacional e a expansão de novos fabricantes (COELHO; KATZ, 2008).

Desde então, o tratamento em massa ou seletivo das populações humanas com drogas anti-helmínticas, tem sido o esteio global para o controle da esquistossomose, utilizando medicamentos doados por empresas multinacionais, por parcerias público-privada, consórcios e fornecimento de medicamentos genéricos de baixo custo. Um estímulo importante para estas parcerias e para o fornecimento em grande escala dos quimioterápicos tem sido as resoluções aprovadas na Assembleia Mundial de Saúde, o principal órgão de decisão da Organização Mundial de Saúde (OMS), orientando a administração em massa para controlar ou eliminar as infecções por helmintos de importância global (WHO, 2002; HOTZ *et al.*, 2008).

Diante desta possibilidade global de acesso facilitado ao medicamento os programas de controle da esquistossomose tiveram, por objetivo central, reduzir ou prevenir as morbidades decorrentes da infecção pelo *Schistosoma*, com base nas orientações da OMS. Assim,

considerando que os focos de esquistossomose apresentam aspectos ecológicos, epidemiológicos e socioculturais que variam nas áreas endêmicas, milhões de pessoas têm sido tratadas em todo o mundo nestes diferentes contextos acarretando redução da carga parasitária, controle da prevalência e controle das morbidades (WHO, 2002; MING-GANG, 2005). Apesar desse avanço, o número estimado de pessoas que ainda necessitavam de tratamento para a esquistossomose em 2013 foi de aproximadamente 262 milhões, sendo 92% na África Subsaariana. Esta estimativa é baseada no número de pessoas que vivem em regiões endêmicas onde a prevalência é de pelo menos 10% e que necessitam da quimioterapia como forma de prevenção. No entanto, o número de pessoas tratadas no mesmo ano foi de 40 milhões. Apesar do aumento do acesso ao medicamento nos últimos anos, muitos programas de diferentes países ainda não conseguem atingir toda a população em risco de infecção, o que sugere que a redução da morbidade, principal estratégia de controle da OMS, ainda está distante de atingir um patamar ideal (WHO, 2015).

1.1 Contextualização e Justificativa

Em comparação com outras doenças infecciosas como malária, HIV/AIDS e tuberculose, que conseguiram nos últimos anos aumentar os investimentos em estudos e tratamentos, a esquistossomose continua sendo uma doença verdadeiramente negligenciada. O estreito vínculo com a pobreza, o isolamento geográfico, a carga da doença que por muitos anos foi desprezada, a falta de articulações políticas para seu enfrentamento e o déficit em financiamentos são alguns fatores que explicam a negligência em torno da doença (UTZINGER *et al.*, 2011). As infecções parasitárias são uma das principais causas de morbidade nos países em desenvolvimento. Toda esta carga de doença torna-se igualmente negligenciada quando não considerada ou avaliada nas regiões acometidas pela esquistossomose.

Clinicamente, a infecção pelo *Schistosoma* pode ser classificada em duas fases: aguda e crônica. Na fase aguda, podem ser observadas manifestações clínicas como a dermatite cercariana, febre, dor abdominal, cefaleia, náuseas, vômitos e tosse seca (PORDEUS *et al.*, 2008; COLLEY *et al.*, 2014). A fase crônica é o estágio da infecção normalmente observado em áreas endêmicas. É nesta fase que ocorre o maior impacto decorrente da patologia desencadeada pela esquistossomose. De modo geral, pode-se dizer que a maioria dos indivíduos infectados são variavelmente doentes, mas normalmente não buscam os serviços de saúde, talvez porque a cronicidade de sua condição leva os indivíduos a incorporar a

doença como “normal”. Além disso, os sintomas geralmente não provocam uma demanda de atenção imediata, especialmente quando os recursos locais de saúde são escassos (KING, 2007).

Das principais espécies que parasitam o homem, o *S. haematobium* provoca a esquistossomose urinária que se manifesta classicamente com lesões na bexiga urinária, ureteres e rins que acarretam em hematúria, proteinúria. Pode, também, comprometer a frequência urinária e acarretar disúria, lesão genital e dor suprapúbica. A hematúria é considerada um sinal de definição da infecção por esta espécie e a determinação da microhematúria e proteinúria, normalmente realizado na urina por tiras reagentes, indicam indiretamente o dano no trato urinário associado à infecção pelo *Schistosoma*. Nos estágios finais, com a progressão da doença, pode ocorrer insuficiência renal e câncer de bexiga (RICHTER, 2003; WEBSTER *et al.*, 2009; COLLEY *et al.*, 2014).

As espécies *S. mansoni* e *S. japonicum*, provocam a esquistossomose intestinal, caracterizada por dor abdominal inespecífica, diarreia e presença de sangue nas fezes. Nos estágios de progressão da morbidade associada a estes *Schistosoma*, pode ocorrer o aumento do fígado e posteriormente do baço caracterizando a forma hepatoesplênica. A principal lesão da esquistossomose hepatoesplênica é a fibrose nos tratos portais do fígado, conhecida como fibrose periportal decorrente de uma acumulação excessiva de colágeno. Importante ressaltar que a ocorrência da fibrose não necessariamente é acompanhada de um aumento do baço e do fígado. Normalmente a característica ultrassonográfica da fibrose periportal decorrente da infecção pelo *Schistosoma mansoni* e *japonicum* são bem específicas com o espessamento ecogênico das paredes dos ramos portais e da veia porta, frequentemente estendendo-se até a vesícula biliar. Estas características permitem um diagnóstico diferencial em relação a outras doenças relacionadas com o fígado. A hipertensão portal e o aparecimento de varizes esofageanas caracterizam-se por serem complicações tardias da esquistossomose intestinal (HOMEIDA *et al.*, 1988; OHMAE *et al.*, 1992; RICHTER, 2000; LAMBERTUCCI *et al.*, 2008; LAMBERTUCCI, 2014).

Ao enfatizar a abordagem de controle da morbidade, as formas clássicas da patologia relacionada à infecção tem sido o principal alvo dos programas de tratamento. No entanto, elas são mais raras que outras morbidades menos específicas que tem sido fortemente relacionadas à esquistossomose nos últimos anos. Evidências sugerem que a esquistossomose, embora raramente letal, tem um impacto significativo sobre várias dimensões do desempenho humano durante a infância e a vida adulta. Estudos indicam uma redução significativa na aptidão física e intelectual, prejuízo no crescimento linear e ganho de peso, anemia, dor

abdominal, diarreia e fadiga. Embora mais sutis estas manifestações podem representar a maior parte da carga de deficiências de saúde associadas à esquistossomose devido à alta prevalência de indivíduos infectados que não irão desenvolver as formas avançadas da doença (GUYATT *et al.*, 2001; KING; DICKMAN; TISCH, 2005; MAHMUD *et al.*, 2013).

Pelo fato de essas morbidades associadas permanecerem em um estado subclínico e devido às dificuldades em relacioná-las especificamente à esquistossomose, elas foram, durante muito tempo, negligenciadas nas avaliações de carga global da doença. As avaliações de saúde pública frequentemente afirmaram que a maioria das infecções pelo *Schistosoma* não tem “nenhum efeito” sobre a saúde em geral e não associaram a esquistossomose a importantes deficiências de saúde. As principais dificuldades para esta associação estão no fato de que a infecção pelo *Schistosoma* é frequentemente acompanhada por outras infecções como malária e geohelmintoses. Isto ocorre principalmente devido às condições geradas pela pobreza que também influenciam, de diferentes formas, o desenvolvimento destas morbidades. Além disso, existe uma dificuldade em determinar, com segurança, os indivíduos infectados e os não infectados em áreas endêmicas e assim dimensionar o verdadeiro impacto da infecção no ser humano (KING; DICKMAN; TISCH, 2005; KING; DANGERFIELD-CHA, 2008; KING, 2009).

Em 2005 foi publicada uma metanálise com dados disponíveis entre 1938 e 2002 sobre os muitos resultados existentes de estudos primários que procuraram relacionar às deficiências de saúde menos específicas à esquistossomose. As estimativas cumulativas indicaram uma associação significativa com diarreia, dor abdominal, desnutrição, fadiga, capacidade física reduzida e diminuição nos níveis de hemoglobina. A diminuição nos níveis de hemoglobina foi fortemente associada à presença da infecção nas diferentes espécies, nas diferentes regiões do mundo e foi relacionada principalmente à alta intensidade da infecção. Com isso, existe uma necessidade cada vez maior em examinar cuidadosamente o verdadeiro impacto da esquistossomose nas populações que vivem em áreas endêmicas (KING; DICKMAN; TISCH, 2005).

A patologia característica desencadeada em órgãos específicos e as morbidades inespecíficas relacionadas à infecção pelo *Schistosoma* são ocasionadas, principalmente, pela característica da esquistossomose em ser uma doença inflamatória crônica. Isso ocorre porque os ovos dos parasitas, ao passar da circulação para o lúmen do intestino e da bexiga, por exemplo, com o objetivo principal de deixar o corpo humano, muitas vezes permanecem presos aos tecidos do hospedeiro e induzem resposta granulomatosa (KING; DANGERFIELD-CHA, 2008; CAO *et al.*, 2010). Esta reação demonstra a

importância do ovo como agente patogênico, superando os efeitos nocivos que podem ser produzidos diretamente pelos vermes adultos. Como agravante, apenas cerca da metade dos ovos produzidos conseguem ser eliminados pelas fezes (REY, 2008). Desta forma, o controle da intensidade da infecção, que ocorre por meio da diminuição da contagem de ovos nas fezes após o tratamento, é utilizado como o principal marcador para a diminuição da morbidade.

Com isso, sistematicamente e de modo mais rotineiro, duas medidas são utilizadas para avaliar o controle da esquistossomose: a taxa de cura e a consequente redução da prevalência e a taxa de redução da intensidade da infecção (contagem de ovos). O tratamento dos indivíduos infectados provoca uma redução drástica ou cessação na eliminação de ovos pelo *Schistosoma*. Como resultado, as manifestações clínicas causadas pela infecção, que é em grande parte devido aos ovos do parasita presos nos tecidos, tendem a diminuir. Assim, a OMS recomenda a taxa de redução de ovos nas fezes ou na urina como uma das principais medidas para avaliar a eficácia do tratamento programático (WHO, 2013). Embora exista uma associação entre a intensidade da infecção e a presença e a gravidade das morbidades desencadeadas pela infecção, como patologias da bexiga urinária (BROUWER *et al.*, 2003), hematúria (KAHAMA *et al.*, 1999), anemia (LEENSTRA *et al.*, 2006), fibrose hepática (CARLTON *et al.*, 2010), a correlação entre a intensidade e a prevalência de morbidades pode não ser segura para todos os indivíduos ou para todas as morbidades sendo necessária a avaliação desta hipótese.

Importante ressaltar que a morbidade associada à esquistossomose pode ser desencadeada com a presença da infecção independente da carga parasitária (WAMACHI *et al.*, 2004; KOUKOUNARI *et al.*, 2007; KING; DICKMAN; TISCH, 2005). Estudos tem mostrado que indivíduos com infecções de baixa intensidade, assim como os de alta intensidade, podem manifestar todas as formas da doença, incluindo as formas graves. Desta forma, mesmo com a redução global da intensidade e da prevalência da infecção relatada por diferentes programas no mundo (KABATEREINE *et al.*, 2007; MATOSO *et al.*, 2013; WHO, 2013), nem sempre pode ocorrer uma diminuição de morbidade. Consequentemente, torna-se relevante considerar sistematicamente o impacto do tratamento nas morbidades, em complemento aos dados de prevalência e intensidade, para o monitoramento e avaliação dos programas de controle da infecção.

A quimioterapia preventiva e curativa, conforme já mencionado, tem sido utilizada como o meio mais eficaz de controlar as morbidades associadas ao *Schistosoma* em áreas pobres e com poucos recursos. Diante disto, torna-se importante a avaliação do impacto dos programas

de tratamento, além de quantificar a redução das morbidades como consequência da intervenção quimioterápica (WEBSTER, 2009).

Os estudos que avaliam a redução das morbidades associadas à infecção pelo *Schistosoma* se intensificaram a partir da década de 1980 após a introdução do praziquantel e da terapia medicamentosa como sendo a espinha dorsal dos programas de controle da esquistossomose. Milhões de pessoas têm sido tratadas em diferentes contextos e, de forma geral, a morbidade tem sido reduzida (RICHTER, 2003; WEBSTER, 2009). No entanto, vários estudos não encontraram redução da morbidade após a terapia medicamentosa, ou mostraram que o impacto do tratamento sobre as morbidades foram diferentes de um estudo para o outro. Isto pode ser explicado por diferentes questões como o tempo de seguimento após o tratamento, os métodos utilizados para mensurar as morbidades, a espécie de *Schistosoma* avaliada, a idade dos indivíduos avaliados, a prevalência inicial da infecção entre os indivíduos avaliados, a região do mundo avaliada, entre outros fatores epidemiológicos, imunológicos, demográficos, e regionais (RICHTER, 2003; COTA *et al.*, 2006)

Em relação às formas clássicas de morbidade, pode-se observar estudos com resultados contraditórios. A redução da hepatomegalia foi evidenciada em diferentes espécies, em indivíduos em idade escolar e em indivíduos com agravos específicos na linha de base (LI *et al.*, 2002; HOMEIDA *et al.*, 1991). Por outro lado, estudos como o de Carlton *et al.* (2010), Gryseels; Nkulikyinka e Engels (1994), não encontraram redução significativa do aumento do fígado ou mesmo, em alguns casos, foi identificado um aumento da prevalência de hepatomegalia após o tratamento. Da mesma forma, outros estudos mostraram ainda, não ter havido redução da esplenomegalia e da fibrose periportal nos pacientes após o tratamento (DOEHRING-SCHWERDTFEGER *et al.*, 1992; LI *et al.*, 2002).

Diferenças nos resultados dos estudos também podem ser evidenciadas com as morbidades associadas à esquistossomose urinária. Kahama *et al.* (1999) em estudo realizado no Quênia identificaram uma redução significativa nas lesões da bexiga (espessura da parede da bexiga aumentada e presença de massas) quatro e 12 meses após o tratamento. No entanto, após 18 meses houve um aumento da prevalência das lesões na bexiga comparáveis aos níveis do pré-tratamento. Por outro lado, Reimert *et al.* (2000), também encontraram uma redução nas anormalidades na bexiga quatro e 12 meses após o tratamento de indivíduos na Tanzânia. Porém, após 18 meses a prevalência das lesões, apesar de ter aumentado, permaneceu muito menor que a prevalência identificada no pré-tratamento, diferente do estudo de Kahama *et al.* (1999). Esta situação evidenciou que existem também diferenças nas proporções de redução

das morbidades que precisam ser melhor quantificadas e elucidadas de acordo com diferentes fatores.

No caso da hidronefrose, complicação avançada da esquistossomose urinária, King *et al.* (1988) encontraram um aumento da prevalência de 14% para 16% em crianças e adolescentes quenianas um ano após o tratamento. Já Campagne *et al.* (2001) ao avaliarem crianças e adolescentes no Níger, encontraram uma redução da prevalência da hidronefrose de 27% para 5%. Em relação às morbidades menos específicas, como por exemplo alterações nos níveis de hemoglobina, foram evidenciadas diferentes situações após o tratamento. Houve estudos em que foram mostrados aumento nos níveis de hemoglobina, outros mostraram que não houve alteração ou, em alguns casos, houve até mesmo redução dos seus níveis (BEASLEY *et al.*, 1999; BHARGAVA *et al.*, 2003).

Diante deste contexto e evidências, e tendo como base que um dos principais objetivos dos programas de controle da esquistossomose é alcançar a redução da morbidade associada ao *Schistosoma* como consequência da intervenção quimioterápica; torna-se uma necessidade clínica e epidemiológica quantificar os níveis de redução das morbidades de modo que qualquer alteração em relação à linha de base possa ser identificada. Considerando, que dentre a gama de questões que necessitam ser abordadas para o efetivo controle e conhecimento do impacto da vertente quimioterápica no controle da esquistossomose incluem a necessidade de medida sobre a evolução clínica após o tratamento (PETER; HOTEZ, 2009). Considerando, ainda, a necessidade de dados sobre a evolução das morbidades, independente da exposição continuada à infecção (RICHTER, 2000), justifica-se a realização deste estudo.

O conhecimento derivado deste estudo poderá ter implicações práticas e políticas e poderá ser utilizado para direcionar outras pesquisas em relação aos aspectos de saúde pública tendo em vista à magnitude da esquistossomose no mundo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o impacto da quimioterapia para a esquistossomose nas morbidades associadas à infecção por espécies de *Schistosoma* por meio de uma revisão sistemática e metanálise.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar quantitativamente o impacto tratamento da esquistossomose nas morbidades associadas a infecções por *Schistosoma* e avaliar o resultado nos seguintes subgrupos: localização geográfica, tipo de população acompanhada, espécie de *Schistosoma*, tipo de método diagnóstico utilizado para avaliar as morbidades, tempo de seguimento após a intervenção, número de tratamentos realizados e prevalência inicial da esquistossomose na população do estudo.
- Estimar quantitativamente a correlação entre a redução das morbidades de acordo com a redução da intensidade da infecção (redução na taxa de contagem de ovos).
- Identificar as fontes de heterogeneidade encontrada nos resultados de cada metanálise e avalia-la de acordo com os seguintes subgrupos: localização geográfica, tipo de população acompanhada, espécie de *Schistosoma*, tipo de método diagnóstico utilizado para avaliar as morbidades, tempo de seguimento após a intervenção, número de tratamentos realizados e prevalência inicial da esquistossomose na população do estudo.
- Avaliar a qualidade dos estudos e identificar potenciais fatores que diminuem a qualidade dos estudos incluídos na metanálise.

3. MÉTODOS

Trata-se de um estudo com dados secundários, do tipo revisão sistemática e metanálise. As etapas para a realização da revisão sistemática foram embasadas nas propostas do protocolo do *Centre for Reviews and Dissemination da University of York* (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION, 2009): 1- Identificação da necessidade e preparação do protocolo de revisão. 2- Localização dos estudos na literatura. 3- Seleção dos estudos. 4- Avaliação da qualidade metodológica dos estudos. 5- Extração dos dados. 6- Síntese dos dados. 7- Elaboração do relatório final e recomendações.

3.1 Revisão Sistemática e Metanálise

As revisões sistemáticas visam identificar, avaliar e sintetizar os resultados de estudos individuais relevantes, tornando assim as evidências mais acessíveis. Para isso, esta abordagem de pesquisa necessita primeiramente de um objetivo ou uma questão de pesquisa bem definidos, além de um desenho científico rigoroso baseado em métodos explícitos, pré-especificados e reproduzíveis. Devido a isso, quando bem realizada, elas fornecem estimativas confiáveis sobre o objeto em estudo de modo que as conclusões de diferentes pesquisas sobre um mesmo objeto possam ser sumarizadas. Além de expor o que sabemos sobre um determinado objeto, as revisões sistemáticas também podem demonstrar onde o conhecimento é falho, incompleto ou controverso, isso pode ser usado para orientar pesquisas futuras (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION, 2009). A revisão sistemática difere de outros tipos de revisão pela explicitação e transparência das etapas do seu delineamento. Nesse sentido, são estabelecidas regras *a priori* para identificação de estudos, critérios de inclusão/exclusão de estudos e estratégia para extração e síntese da informação (HIGGINS; GREEN, 2008). Os métodos estatísticos (metanálises) podem ou não ser utilizados na análise e na síntese dos resultados dos estudos incluídos.

A metanálise, método nomeado por Gene Glass em 1976 como “*the statistical analysis of a large collection of analysis results from individual studies for the purpose of integrating the findings*”, é uma técnica estatística que permite combinar os resultados de estudos realizados de forma independente sobre uma mesma questão, de modo a sintetizar as suas conclusões, extrair conclusões mais confiáveis ou mesmo novas conclusões. Para isso, o método combina os resultados dos diferentes estudos com o objetivo de obter uma estimativa

sumária. Além disso, a metanálise permite aumentar o poder estatístico, melhorar a precisão das estimativas e identificar razões para resultados conflitantes. Para o cálculo da estimativa global do tamanho do efeito, utilizam-se basicamente dois tipos de abordagens: modelo de efeitos fixos ou modelo de efeitos aleatórios. Quando os resultados dos estudos individuais são integrados, cada um recebe um peso de acordo com a sua precisão, obtida pelo inverso da variância da estimativa da medida de efeito. O modelo de efeitos fixos assume que a variância entre os estudos é zero, já o modelo de efeitos aleatório considera a influência da variância. O resultado final da metanálise é sempre uma média ponderada das estimativas da medida de efeito dos diferentes estudos (HIGGINS, 2008). No modelo de efeitos fixos assume-se que os estudos são homogêneos, isto é, a variabilidade observada entre os resultados dos estudos que compõem a metanálise é devida apenas à variabilidade amostral interna de cada um dos estudos. Por sua vez, o modelo de efeitos aleatórios, que foi o modelo utilizado em todas as metanálises desta pesquisa, assume que os estudos não são homogêneos, havendo alguma variação entre eles devido a diferenças entre as populações, protocolos empregados por exemplo (PETITTI, 2002).

3.2 Registro do Protocolo

Para o desenvolvimento desta pesquisa, primeiramente foi desenvolvido um protocolo onde foram definidas todas as etapas da revisão e análise dos dados. O protocolo foi registrado e publicado no *International Prospective Register of Systemic Reviews* (PROSPERO), uma base de dados virtual para o registro e acompanhamento de revisões sistemáticas (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), sob o número CRD42015026080.

Para o desenvolvimento do protocolo e das etapas desta pesquisa foram utilizadas as propostas do *Centre for Reviews and Dissemination da University of York* (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION, 2009), além das recomendações do *Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols 2015 - PRISMA-P 2015* (MOHER *et al.*, 2015).

3.3 Estratégias de Busca

A localização das publicações foi realizada sistematicamente na base de dado eletrônica PUBMED e na Biblioteca Virtual em Saúde/BIREME (BVS) que permite acesso a diferentes bases de dados (LILACS, MEDLINE, Biblioteca Cochrane e outros tipos de

publicações como relatórios e anais de eventos científicos). A busca ocorreu em agosto de 2015 e o resultado foi gravado em cada base de dados. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências de todos os estudos selecionados para a revisão. Isso se justifica devido à possibilidade de estudos semelhantes terem sido referenciados pelos autores. Além disso, foi realizado contato pessoal com pesquisadores que trabalham com o tema para questionar sobre a existência de estudos realizados que não tiveram os dados publicados. Por fim, foi realizada busca na coletânea particular de estudos presentes na Case Western Reserve University, Ohio, USA, que conta com um acervo de 676 publicações sobre morbidades associadas à infecção por *Schistosoma*.

Primeiramente, foi elaborada uma lista das morbidades comprovadamente causadas pelo *Schistosoma* a partir de consulta na literatura e, em seguida, enviada para especialistas dos grupos de pesquisas envolvidos no estudo. Assim, foi possível eleger os descritores que comporiam a busca para responder ao objetivo do estudo. Os descritores utilizados nas bases de dados para a localização das publicações foram retirados dos sistemas de classificações de terminologias para indexação utilizados em cada base. Para a busca na BVS as terminologias foram localizadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e consideradas em três idiomas (português, inglês e espanhol), além dos seus sinônimos mais comuns também disponibilizados na consulta ao DeCS. Para a busca no PubMed, foram consideradas as terminologias de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH).

Para combinar os descritores selecionados, a estratégia de busca foi formulada considerando a estratégia PICO (acrônimo em inglês para pacientes, intervenção, comparação e “outcomes”- desfecho). Esta estratégia aumenta a sensibilidade da busca para a recuperação de estudos relevantes para a questão do estudo e assim reduz o número de estudos desnecessários. A estratégia consiste em quebrar a questão ou objetivo propostos na revisão em “domínios” que definem a questão da pesquisa. Estes domínios são representados por quatro elementos: Pacientes, Intervenção, Comparação (representa o elemento que será comparado à intervenção, quando este aspecto for considerado na revisão) e “Outcomes” (desfechos) (HIGGINS; GREEN, 2011).

Os descritores foram combinados utilizando a lógica booleana (AND, OR) para criar um conjunto de resultados de estudos que se identifiquem com a questão da pesquisa. Os descritores utilizados e a estratégia de busca utilizada na base de dados PubMed estão descritos no Quadro 1 e na BVS no Quadro 2.

Quadro 1: Descritores e estratégia de busca utilizada na base de dados PUBMED

Domínio	Estratégia de Busca
Pacientes	"Schistosomiasis" OR "Schistosoma"
Intervenção	"Drug Therapy" OR "Treatment Outcome" OR "Therapeutics"
Desfecho	Morbidity" OR "Anemia" OR "Pain" OR "Diarrhea" OR "Attention" OR "Memory" OR "Underachievement" OR "Growth" OR "Nutritional Status" OR "Physical Fitness" OR "Hydronephrosis" OR "Hematuria" OR "Knowledge" OR "Work Capacity Evaluation" OR "Body Weight" OR "Hepatomegaly" OR "Splenomegaly" OR "Hypertension, Portal" OR "Hematuria" OR "Disability Evaluation" OR "Fibrosis"
Estratégia Combinada	(((("Morbidity" "Disability" OR "Bladder Deformity" OR "Anemia" OR "Pain" OR "Diarrhea" OR "Hematuria" OR "Attention" OR "Memory" OR "Underachievement" OR "Growth" OR "Nutritional Status" OR "Physical Fitness" OR "Hydronephrosis" OR "Knowledge" OR "Work Capacity Evaluation" OR "Body Weight" OR "Hepatomegaly" OR "Splenomegaly" OR "Hypertension, Portal" OR "Hematuria" OR "Disability Evaluation" OR "Fibrosis"[MeSH Terms])) AND ("Drug Therapy" OR "Treatment Outcome" OR "Therapeutics"[MeSH Terms])) AND ("Schistosomiasis" OR "Schistosoma"[MeSH Terms])

Quadro 2: Descritores e estratégia de busca utilizada na BVS

Domínio	Estratégia de Busca
Pacientes	Esquistossomose OR Esquistosomiasis OR Schistosomiasis OR schistosoma OR esquistossoma
Intervenção	"Drug Therapy" OR Quimioterapia OR "Treatment Outcome" OR "Resultado del Tratamiento" OR "Resultado do Tratamento" OR terapêutica OR terapéutica OR therapeutics
Desfecho	Morbidity OR Morbilidad OR Morbidade OR Anemia OR Anaemia OR Dor OR Pain OR Dolor OR Diarreia OR Diarrea OR Diarrhea OR Attention OR Atención OR Atenção OR Memory OR Memoria OR Memória OR Underachievement OR "Rendimiento Escolar Bajo" OR "Baixo Rendimento Escolar" OR Growth OR Crescimento OR Crecimiento OR "Nutritional Status" OR "Estado Nutricional" OR "Physical Fitness" OR "Aptitud Física" OR "Aptidão Física" OR Hydronephrosis OR Hidronefrosis OR Hidronefrose OR Knowledge OR Conocimiento OR Conhecimento OR "Work Capacity Evaluation" OR "Evaluación de Capacidad de Trabajo" OR "Avaliação da Capacidade de Trabalho" OR "Body Weight" OR "Peso Corporal" OR Hepatomegaly OR Hepatomegalia OR Splenomegaly OR Esplenomegalia OR "Hypertension Portal" OR "Hipertensão Portal" OR "Hipertensión Portal" OR Hematuria OR Disability OR Incapacidade OR discapacidad OR Development OR Desenvolvimento OR Desarrollo OR "Periportal Fibrosis" OR "Fibrose Periportal" OR "Fibrosis Periportal" OR "Bladder Deformity" OR "Deformidade da Bexiga" OR "Deformidad de la Vejiga"
Estratégia Combinada	(tw:(Morbidity OR Morbilidad OR Morbidade OR Anemia OR Anaemia OR Dor OR Pain OR Dolor OR Diarreia OR Diarrea OR Diarrhea OR Attention OR Atención OR Atenção OR Memory OR Memoria OR Memória OR Underachievement OR "Rendimiento Escolar Bajo" OR "Baixo Rendimento Escolar" OR Growth OR Crescimento OR Crecimiento OR "Nutritional Status" OR "Estado Nutricional" OR "Physical Fitness" OR "Aptitud Física" OR "Aptidão Física" OR Hydronephrosis OR Hidronefrosis OR Hidronefrose OR Knowledge OR Conocimiento OR Conhecimento OR "Work Capacity Evaluation" OR "Evaluación de Capacidad de Trabajo" OR "Avaliação da Capacidade de Trabalho" OR "Body Weight" OR "Peso Corporal" OR Hepatomegaly OR Hepatomegalia OR Splenomegaly OR Esplenomegalia OR "Hypertension Portal" OR "Hipertensão Portal" OR "Hipertensión Portal" OR Hematuria OR Disability OR Incapacidade OR discapacidad OR Development OR Desenvolvimento OR Desarrollo OR "Periportal Fibrosis" OR "Fibrose Periportal" OR "Fibrosis Periportal" OR "Bladder Deformity" OR "Deformidade da Bexiga" OR "Deformidad de la Vejiga")) AND (tw:(Esquistossomose OR Esquistosomiasis OR Schistosomiasis OR Schistosoma OR Esquistossoma)) AND (tw:("Drug Therapy" OR Quimioterapia OR "Treatment Outcome" OR "Resultado del Tratamiento" OR "Resultado do Tratamento" OR Terapêutica OR Terapéutica OR Therapeutics))

3.4 Critérios de Elegibilidade

Estudos que avaliaram qualquer tipo de morbidade ou manifestações clínicas relacionadas à infecção pelo *Schistosoma* antes e depois da quimioterapia específica para a esquistossomose foram incluídos neste estudo. Como critério de elegibilidade geral para todos os artigos independente da morbidade avaliada, foram selecionados estudos realizados apenas em humanos. Nenhuma restrição foi estabelecida quanto à data de publicação dos artigos, local de realização do estudo e espécie de *Schistosoma* avaliada. O idioma foi restrito a estudos publicados em português, inglês, espanhol e francês. Em relação ao desenho do estudo o critério de elegibilidade foi o de incluir estudos longitudinais prospectivos (estudos observacional, ensaio clínico e estudo quase-experimental). Foram excluídos os relatos de caso e estudos de revisão, além de qualquer estudo que tenha trabalhado com dados retrospectivos. Também foram excluídos estudos realizados com populações selecionadas em clínicas e hospitais devido à possibilidade desses sujeitos possuírem um agravamento do quadro e descaracterizarem o efeito do tratamento no controle da morbidade em áreas endêmicas.

Além disso, estudos que avaliaram o nível de hemoglobina, antes e depois do tratamento para a esquistossomose, e que realizaram concomitantemente algum tipo de suplementação de ferro ou de outros tipos de nutrientes foram excluídos; exceto quando apresentavam o seguimento de uma população tratada apenas para a esquistossomose (normalmente o grupo controle desses estudos). Neste caso, considerou-se as observações realizadas nesse subgrupo específico desses estudos. Da mesma forma, foram excluídos os estudos que incluíram o tratamento da malária. Os estudos que realizaram concomitantemente tratamento com albendazol ou mebendazol para outras helmintoses não foram excluídos por serem comum as co-infecções com outros helmintos, fazendo com que a administração conjunta destes fármacos ocorra com muita frequência nos programas e estudos de controle da esquistossomose e, assim, caracterizariam a exclusão de um número elevado de estudos. No entanto, foi realizada análise de subgrupo para avaliar o efeito desta prática.

Para a inclusão na metanálise, todos os estudos que avaliaram o impacto do tratamento nas morbidades estudadas deveriam informar e descrever, obrigatoriamente, os seguintes critérios para tornar-se possível a execução das análises propostas: local do estudo; espécie de *Schistosoma* avaliada; a morbidade que foi avaliada antes e depois da quimioterapia para a esquistossomose; o método diagnóstico utilizado para avaliar que deveria ser o mesmo no

recrutamento e durante os seguimentos; as características dos participantes do estudo; o tempo de seguimento entre o tratamento e a avaliação. Além disso, foi necessário fornecer o número de indivíduos avaliados no início do estudo e em cada tempo de seguimento, juntamente com a medida de prevalência da morbidade em cada tempo ou a média e desvio padrão dos valores laboratoriais das variáveis contínuas antes e após a intervenção.

3.5 Seleção dos Estudos

As referências obtidas de cada pesquisa realizada foram exportadas para um software gerenciador de referências, *Mendeley* (versão 1.14), permitindo aos pesquisadores eliminar as duplicações, separar os estudos incluídos ou excluídos da revisão e gerenciar os estudos selecionados.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes e, em caso de discordância entre eles, um terceiro revisor foi acionado para solucionar as divergências. Na primeira etapa da seleção foram analisados os títulos e resumos das publicações. Para auxiliar na identificação de estudos elegíveis nesta etapa foi elaborado um formulário (**Apêndice A**) como norteador do julgamento dos critérios de elegibilidade e para documentar as publicações selecionadas.

As publicações selecionadas nesta primeira etapa tiveram seus textos recuperados na íntegra por três vias, ou seja, identificação nas bases de dados virtuais, solicitação nas bibliotecas das Universidades envolvidas e contato direto com os pesquisadores para a realização da segunda etapa da seleção dos estudos. Na segunda etapa, os textos das publicações foram analisados por inteiro. Novamente foi utilizado um formulário (**Apêndice B**) para avaliação dos textos nesta etapa e para facilitar o processo decisório de inclusão ou exclusão do estudo na revisão. Os critérios mínimos de inclusão e exclusão na revisão sistemática que nortearam esta etapa estão descritos no item 3.4 dos métodos. Além dos critérios de elegibilidade já relatados, nesta segunda etapa também foram excluídos artigos que estavam repetidos devido a diferentes estratégias de busca e artigos que reanalisaram dados previamente publicados.

3.6 Processo de Extração dos Dados

Para a extração dos dados dos estudos selecionados foi elaborado um banco de dados no Microsoft Access 2013. O processo de coleta foi realizado por dois revisores de forma

independente e as informações coletadas de cada estudo foram comparadas para a verificação de discrepâncias e possíveis erros de digitação. Todos os artigos selecionados após a segunda etapa de seleção dos estudos foram previamente codificados para garantir a identificação durante todo o processo de avaliação. Os seguintes itens foram extraídos de cada estudo:

- Características do estudo: identificação do artigo (primeiro autor, periódico, volume, número e ano de publicação) país e região de realização do estudo, tamanho da população no início e em cada seguimento, espécie de *Schistosoma*, classificação do estudo.
- Características dos participantes: faixa etária ou média de idade, sexo, existência de características específicas para a inclusão dos participantes no estudo, número de participantes avaliados antes e depois da intervenção, prevalência da esquistossomose e contagem de ovos na população do estudo antes e após a quimioterapia.
- Intervenção: medicamento utilizado para o tratamento da esquistossomose, dose administrada, número de tratamentos realizados.
- Desfechos avaliados: as morbidades associadas à esquistossomose que puderam ter os dados quantificados em mais de um estudo foram; Hepatomegalia, esplenomegalia, fibrose periportal, diâmetro da veia porta, diarreia, sangue nas fezes, proteinúria, hematúria, anormalidades na bexiga urinária, lesões no trato urinário superior (todos avaliados em prevalência antes e após o tratamento) e níveis de hemoglobina antes e depois (avaliado em média antes e após o tratamento). Além disso, foi coletado o método de avaliação das morbidades em cada estudo.
- Tempo para avaliar o impacto do tratamento: tempo, em meses, de acompanhamento dos pacientes após a intervenção medicamentosa.

Os artigos que avaliaram mais de uma forma de morbidade no mesmo estudo foram incluídos na metanálise para cada resultado de morbidade avaliada. Além disso, quando um artigo avaliou mais de um estudo com a mesma morbidade (realizados com diferentes sujeitos ou comunidades) esta publicação foi listada duas vezes. Assim, o número de estudos identificados foi maior que o número de publicações (**Figura 1**).

3.7 Definição dos Desfechos

Neste estudo, utilizamos o termo morbidade para referir a qualquer manifestação clínica, sinal ou sintoma causado pela infecção com *Schistosoma*. Na análise quantitativa agrupada dos dados (metanálise), as seguintes morbidades foram analisadas para as três espécies de *Schistosoma* (*S. mansoni*, *S. Japonicum* e *S. haematobium*): esplenomegalia, hepatomegalia e média dos níveis de hemoglobina. Para a esquistossomose intestinal (*S. mansoni* e *S. japonicum*) foram incluídas: fibrose periportal, diarreia, presença de sangue nas fezes e alteração no diâmetro da veia porta hepática. Para a esquistossomose urogenital (*S. haematobium*) foram analisadas hematúria, proteinúria, anormalidades na bexiga urinária e lesões no trato urinário superior.

Desfechos adicionais que não puderam ser sintetizados quantitativamente devido a grandes diferenças no método de classificação ou devido ao número limitado de estudos incluíram as medidas antropométricas, os níveis de consumo de oxigênio, a capacidade física e a dor abdominal. Uma metanálise sobre o desempenho escolar e o cognitivo após a quimioterapia com praziquantel está em fase de desenvolvido por outros autores sendo, por este motivo, desconsiderada de nossas análises.

Para o desfecho da hematúria foram considerados somente os resultados da micro hematúria detectada por fitas reagentes, tendo sido excluídos os estudos que avaliaram a presença de hematúria por inspeção visual. Para as morbidades que apresentavam classificação ordinal de gravidade, ou seja, graus de gravidade, como por exemplo fibrose periportal graus 1 a 3, os dados foram classificados de duas maneiras: morbidade “presente” para os indivíduos com qualquer grau de gravidade ou morbidade “ausente”. Assim, a diminuição da prevalência após a quimioterapia nesta metanálise representa a reversão completa da morbidade. No entanto, existe ainda uma reversão parcial da morbidade como uma mudança de grau 3 de gravidade para grau 2, como reportado em alguns estudos, e que não foi considerado nesta metanálise.

Além disso, muitos estudos avaliaram as morbidades em mais de um tempo de seguimento após o tratamento, assim, para compor a análise global agrupada dos dados de cada morbidade, foi considerado o primeiro tempo de seguimento de cada estudo. Os outros períodos de seguimento foram analisados posteriormente nas análises de subgrupos. Independentemente do número de avaliações durante o seguimento do estudo, a alteração na morbidade foi sempre avaliada em relação aos valores iniciais do pré-tratamento.

3.8 Avaliação da Qualidade dos Estudos Incluídos

A qualidade dos estudos individuais foi avaliada, porém o resultado da avaliação não foi considerado nas análises estatísticas, assim, para garantir a avaliação de critérios básicos nos estudos incluídos, utilizou-se de uma maior rigidez na determinação dos critérios de elegibilidade. Justificamos esta escolha, devido ao fato de a maioria dos estudos incluídos ter trabalhado com toda a população endêmica que, geralmente, vive em pequenos aglomerados ou então com uma sub-população e, portanto, não selecionou uma amostra para seguimento, o que é uma das características de estudos realizados com populações endêmicas. Além disso, estudos mais antigos não detalharam seus critérios para a seleção da população devido a menor exigência de descrição empregada antigamente. Sabe-se que estudos sobre doenças tropicais negligenciadas apresentam limitações específicas relacionadas, por exemplo, ao tratamento e a populações (KOUKOUNARI; HOLLINGSWORTH, 2016).

Foi utilizada a ferramenta de avaliação de qualidade para estudos antes e depois (pré/pós) sem grupo controle do *National Heart, Lung, and Blood Institute - National Institutes of Health (NIH)*, Estados Unidos, (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-develop/cardiovascular-risk-reduction/tools/before-after>) com uma questão adicional sobre a cobertura do tratamento. O instrumento de avaliação do NIH incorporou 12 itens que possibilitaram avaliar potenciais falhas nos métodos dos estudos, na implementação e nas possíveis fontes de viés. Para cada questão, os revisores podem selecionar “Sim”, “Não”, “Não se aplica”, “Não foi relatado”, “Não pode-se determinar”. O resultado da avaliação da qualidade de cada estudo incluído nesta revisão, pode ser avaliado no Apêndice C.

3.9 Análise Quantitativa (metanálise)

A análise quantitativa agrupada sobre o impacto do tratamento nas morbidades, catalogados a partir dos estudos elegíveis, foi realizada utilizando o software Comprehensive Meta-Analysis software, v.3.3 (CMA, Biostat, Englewood, NJ), que fornece o cálculo das estimativas de síntese sobre o impacto da intervenção, juntamente com seus intervalos de confiança. Para as morbidades relatadas com desfechos dicotômicos foi calculado o *odds ratio* (OR) agrupado com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) utilizando o modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. Este modelo pressupõe e considera que o efeito de interesse não é o mesmo em todos os estudos (PETITTI, 2002). Para os dados contínuos, a

medida de efeito foi calculada pela diferença de média padronizada e seu IC 95%. O teste Z foi utilizado para avaliar a significância estatística a um nível de $p < 0,05$. Para cada morbidade os dados foram apresentados em gráficos de floresta sendo apresentado o *odds ratio* ou diferença de média padronizada e o IC 95% de cada estudo e da análise combinada dos dados. Cada linha nos gráficos de metanálise representa um estudo, sendo a estimativa pontual representada através de um pequeno quadrado. A linha horizontal que corta o quadrado representa o intervalo de confiança. O pequeno losango na parte inferior representa a medida-sumário ou medida metanalítica. Os dados adicionais da análise de subgrupos foram apresentados em tabelas.

3.9.1 Meta-regressão

O objetivo desta meta-regressão foi avaliar o impacto do tratamento nas morbidades de acordo com a redução da intensidade da infecção obtida ao longo dos estudos incluídos. Para a meta-regressão sobre o efeito da redução da intensidade da infecção após o tratamento, a taxa de redução de ovos (TRO), para a contagem de ovos detectados em testes diagnósticos de urina e fezes, foi fornecida pelos estudos ou calculada a partir da fórmula:

$$\text{TRO} = 1 - (\text{contagem de ovos no } \textit{baseline} \div \text{contagem de ovos no seguimento}) \times 100$$

A TRO foi calculada utilizando a média geométrica ou média aritmética, dependendo dos dados fornecidos pelos estudos. Nem todos os estudos forneceram informações sobre a TRO. Do total de estudos que forneceram, 26 relataram resultados de dados de média geométrica e 12 relataram médias aritméticas. As reduções percentuais do logaritmo de *odds ratio* de acordo com 90% na redução da TRO são derivadas dos coeficientes de correlação e dos seus intervalos de confiança listados em cada figura que representa uma análise de meta-regressão.

3.10 Viés de Publicação

Foi realizada a avaliação do potencial viés de publicação ou seleção dos estudos por inspeção visual do gráfico de funil e, estatisticamente, por meio do teste de Egger e do teste de Begg-Mazumdar para as metanálises que possuíam um mínimo de dez estudos primários (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001).

3.11 Análises de Heterogeneidade e de Sensibilidade

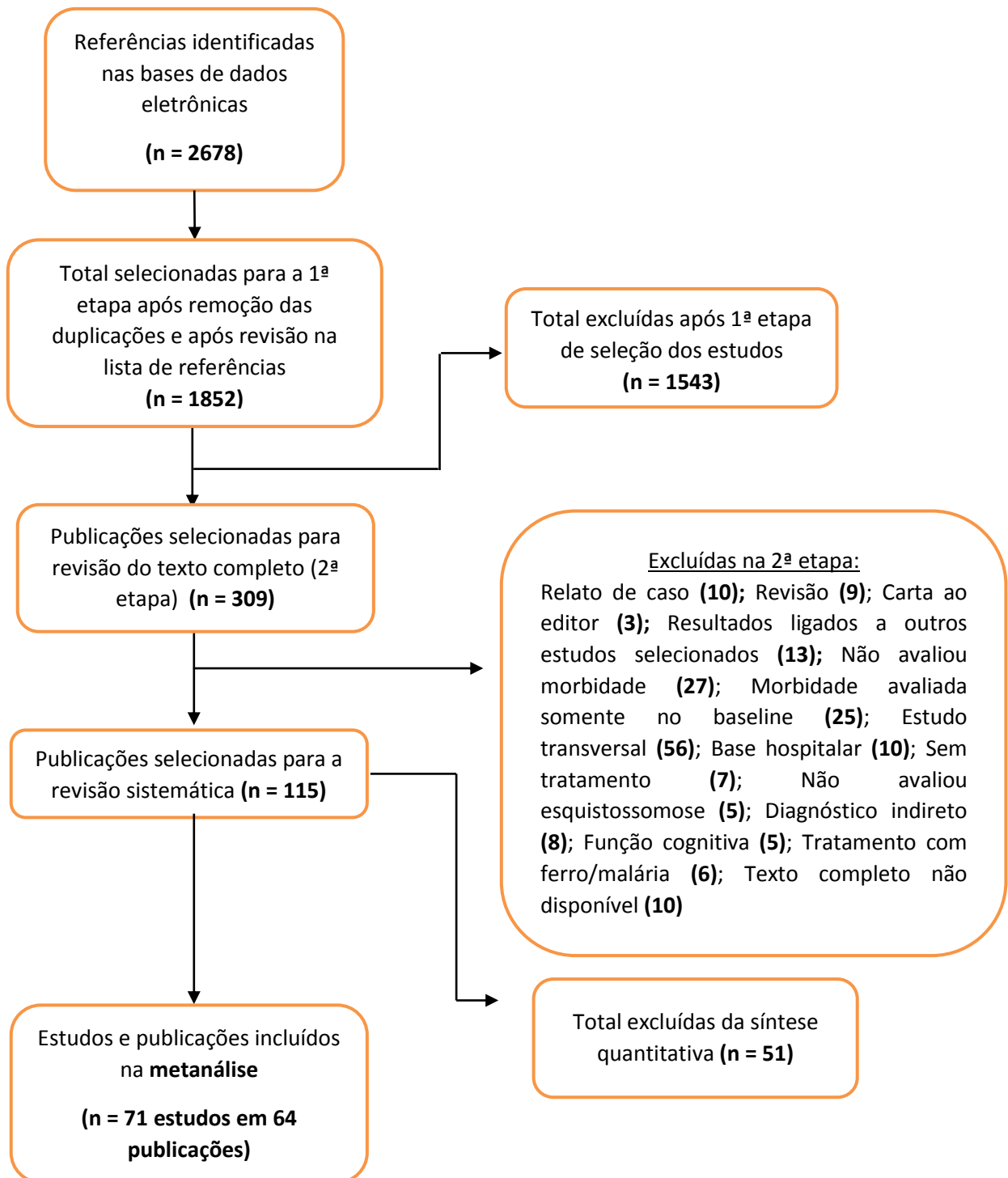
A heterogeneidade entre os estudos de cada metanálise foi avaliada pelo teste qui quadrado de Cochrane (Q) com significância assumida para $p < 0,10$ e a magnitude da heterogeneidade foi averiguada pela estatística I^2 de Higgins e Thompson (HIGGINS; THOMPSON, 2002): um I^2 até 40% representa uma heterogeneidade pouco importante, até 60% representa uma heterogeneidade moderada e acima disso uma heterogeneidade substancial. Para explorar a heterogeneidade e fatores que poderiam potencialmente modificar a medida de efeito, foi realizada a análise de subgrupos e, com isso, avaliar o impacto do tratamento de acordo com diferentes características dos estudos: idade dos participantes incluídos nos estudos, espécie de *Schistosoma*, local de realização do estudo, método diagnóstico utilizado, prevalência inicial da esquistossomose na população do estudo, tempo de seguimento e número de tratamentos realizados. Os dados das metanálises realizadas em subgrupos foram apresentados em formato de tabelas. Nem todas as morbidades possuíam dados suficientes para a estratificação por todos os tipos de subgrupos. Para a análise de sensibilidade, cada metanálise foi testada com a exclusão de um estudo de cada vez para avaliar a possibilidade de um impacto desproporcional de um único estudo individual nos resultados metanalíticos.

4. RESULTADOS

4.1 Seleção dos Estudos

Com as estratégias de busca utilizadas, foram recuperadas 2.678 referências nas bases de dados eletrônicas. Após a remoção das referências que estavam duplicadas e contabilizando as que foram identificadas por meio da busca manual na lista de referências bibliográficas dos estudos selecionados, 1.852 publicações foram inicialmente selecionadas para avaliação. Os artigos excluídos na primeira fase tratavam-se de estudos realizados com animais, estudos de revisão, caso clínico, estudos imunológicos, estudos sobre métodos diagnósticos, estudos sobre reinfecção, intervenções cirúrgicas, avaliação dos programas de tratamento em massa, estudos sobre distribuição espacial da infecção e seus agravos, avaliação da eficácia e segurança de tratamentos, estudos sobre prevalência de co-infecções ou estudos para estimar a prevalência e intensidade da infecção.. Após a primeira etapa de seleção dos estudos (avaliação de títulos e resumos), 309 publicações foram selecionadas para avaliação completa dos textos.

Na segunda etapa, foram excluídas 194 referências pelos motivos descritos na **Figura 1**. Assim, foi selecionado um total de 115 publicações para a revisão sistemática. Destes, 51 publicações (**Apêndice D**) foram excluídas da síntese quantitativa por não apresentarem dados suficientes sobre as morbidades, os participantes ou sobre o tratamento. Com isso, o total final foi de 71 estudos em 64 publicações para a metá-análise (**Apêndice E**). A **Figura 1** sumariza estes passos.

FIGURA 1: Fluxograma da seleção dos estudos

4.2 Caracterização dos Estudos

A análise dos dados, foi realizada com 71 estudos selecionados após a revisão sistemática das publicações identificadas. As publicações são referentes ao período de 1977 a 2013 (mediana – 1996) e foram desenvolvidos em 22 países assim distribuídos: 50,7% deles na África Oriental (Quênia, Tanzânia, Madagascar, Etiópia, Burundi, Uganda); 18,3% na África Ocidental (Gana, Níger, Mali, Senegal, Costa do Marfim, Burquina Faso); 7% no Sul da África (Zâmbia e Zimbábwe); 5,5% no Sudão; 1,5% na África Central (Congo); 8,5% dos estudos foram desenvolvidos na América do Sul e Caribe (Brasil, Venezuela e Santa Lúcia); 5,6% na China; 1,5% na Indonésia e 1,5% nas Filipinas.

Em relação a população dos estudos, a maior parte estava infectada pelo *S. haematobium* (52%) e pelo *S. mansoni* (38%). Apenas 8,5% estavam infectados pelo *S. japonicum* e 1,5% apresentavam infecções mistas. A maioria dos estudos focou em crianças e adolescentes em idade escolar (45%), seguido dos estudos que avaliaram toda a população (33,8%), enquanto que 21,2% selecionaram a população por alguma causa específica, como por exemplo por sexo, idade, situação clínica ou presença de alguma co-infecção. Em relação ao tratamento específico para a esquistossomose a maioria dos estudos utilizou o praziquantel (81,7%), sendo que 70% utilizaram na dose de 40 mg por quilo de peso. O metrifonato foi utilizado em 8,5% dos estudos, o oxamniquina em 5,6% e o hicantone em 4,3%. Além disso, 14% dos estudos utilizaram terapia combinada com o albendazol ou mebendazol para o tratamento das helmintoses. No geral, os estudos envolveram um total de 24.214 indivíduos na linha de base sendo que 22.207 foram monitorados para os resultados de morbidade (considerando o primeiro tempo de seguimento de cada estudo).

4.3 Impacto do Tratamento nas Morbidades

Para cada morbidade avaliada serão apresentadas as características dos estudos incluídos, a metanálise geral considerando todos os estudos selecionados, a análise de sensibilidade pela remoção de um estudo por vez a fim de verificar o impacto de cada estudo individual na medida sumária, a análise de subgrupos e, por fim, a meta-regressão sobre a relação entre a redução da intensidade da infecção e a redução da morbidade. Esta última foi realizada apenas nas morbidades que apresentaram dados suficientes para esta análise. Em relação a metanálise geral de cada morbidade, uma síntese dos resultados metanalíticos pode ser avaliado na figura 2 do artigo científico referente aos dados desta pesquisa (**Anexo 1**).

Foram realizadas, também, a avaliação do viés de publicação para todas as metanálises por meio da inspeção visual dos gráficos de funil e os testes estatísticos de Egger e de Begg-Mazumdar (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001). Estes testes sugerem que não houve viés de publicação significativo para a maioria dos resultados de morbidade, com apenas um possível viés de publicação referente aos estudos sobre lesões na bexiga urinária de acordo com o teste de Egger (**Apêndice F**).

4.3.1 Hepatomegalia

A redução do tamanho do fígado foi avaliada antes e após a quimioterapia para a esquistossomose em 22 estudos reportados em 20 publicações. No entanto, as publicações de Li *et al.* (2000; 2002) e as de Sukwa, Bulsara e Wurapa *et al.* (1987) e Sukwa *et al.* (1988) avaliaram os mesmo sujeitos em tempos de seguimento diferentes. Sendo assim, apenas na análise de tempo de seguimento foram considerados todos os sujeitos envolvidos nas 20 publicações para não somar o efeito de uma mesma população na análise sumária. Nas outras análises de subgrupos foram considerados os sujeitos de 18 publicações.

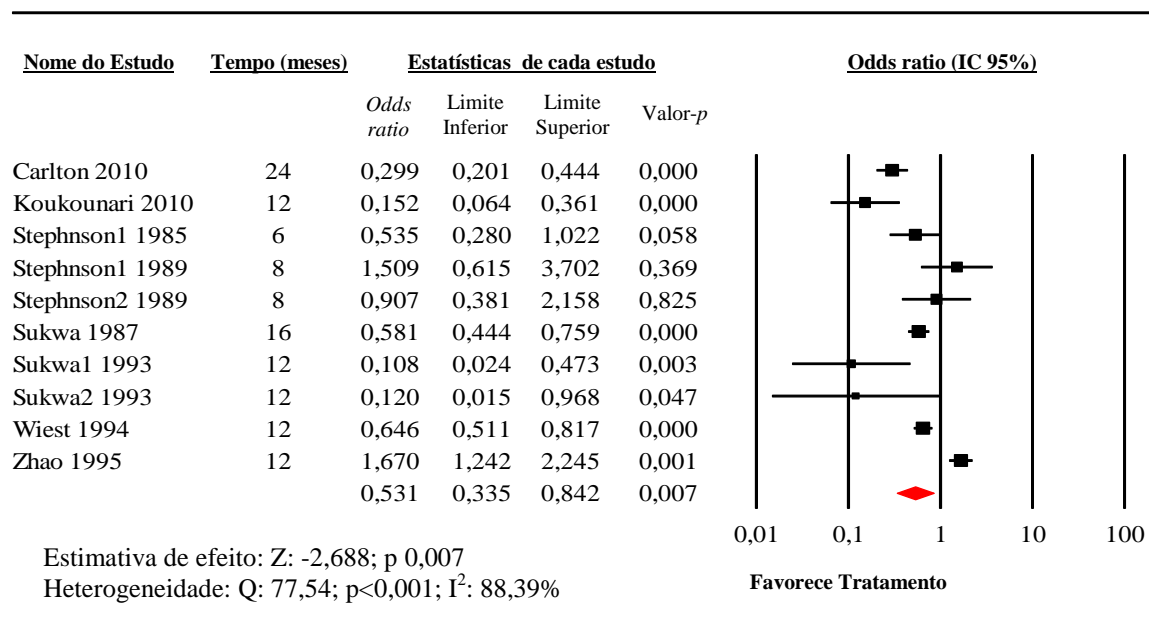
As características dos estudos estão apresentadas na **Tabela 1**. Foram recrutados para o seguimento um total de 8.606 indivíduos, distribuídos em 10 países. Dez estudos acompanharam apenas os indivíduos em idade escolar, 11 incluíram toda a população e um incluiu apenas indivíduos com diagnóstico de fibrose de Symmer. A maior parte dos estudos incluiu sujeitos infectados pelo *S. mansoni* (13), seguido pelo *S. japonicum* (5), *S. haematobium* (3) e co-infecções (1). O método acessado para avaliar a hepatomegalia variou entre exames clínicos e por ultrassonografia, avaliação do lobo hepático direito e esquerdo ou sem distinção do lobo hepático. O fármaco mais utilizado para o tratamento da

esquistossomose foi o praziquantel (17 estudos). Conforme mencionado nos métodos, neste trabalho foi avaliada, quantitativamente, a reversão completa da hepatomegalia e não foram considerados os casos em que houve apenas reversão parcial, devido à dificuldade de medir os casos sem reversão completa e devido as diferentes formas de apresentação dos dados em cada estudo.

4.3.1.1 Impacto no Lobo Hepático Direito

O tamanho do lobo direito do fígado antes e após o tratamento foi avaliado em 10 estudos, totalizando 3.952 indivíduos recrutados para seguimento. No geral, o tratamento da esquistossomose foi significativo para a reversão do aumento do lobo direito, tendo a probabilidade de 47% de redução (OR 0,53; IC_{95%} 0,34 – 0,84) após a intervenção (**Figura 2**). No entanto, foi encontrada uma heterogeneidade significativa entre os estudos ($Q = 77,546$; $p < 0,001$; $I^2 = 88,39\%$). Importante ressaltar que quatro estudos não demonstraram reversão do tamanho do lobo hepático direito, sendo três no Quênia que envolviam infecção pelo *S. haematobium*, e um na China pelo *S. japonicum*. A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez mostrou que nenhum estudo individual influenciou o resultado final da medida agrupada, o que sugere que os resultados da metanálise são estáveis, com uma chance de redução que variou de 40% a 54% (**Figura 3**).

Figura 2: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão do aumento do lobo hepático direito



Na análise de subgrupos (**Tabela 2**), os estudos que avaliaram o lobo hepático direito por exame clínico, os que avaliaram população de todas as idades, os infectados pelo *S. haematobium* e *S. japonicum*, o subgrupo referente ao tempo de seguimento menor ou igual a um ano, os que acompanharam apenas os sujeitos infectados e os realizados na China e no Leste da África não apresentaram redução significativa após a intervenção na análise combinada dos dados. Da mesma forma, os estudos que não realizaram intervenções medicamentosas ou realizaram apenas um tratamento não encontraram redução significativa do tamanho do lobo direito. Dos quatro estudos que envolveram população de todas as idades apenas o trabalho de Zhao *et al.* (1995) não apresentou associação significativa. Os estudos realizados com o *S. haematobium*, que não apresentaram associação significativa, estavam também nos subgrupos de diagnóstico clínico, no de estudos que acompanharam apenas a população infectada e no subgrupo de estudos realizados no Leste da África. Considerando que a hepatomegalia está mais relacionada a esquistossomose intestinal do que com a urinária, realizou-se análises de subgrupo sem os estudos realizados com o *S. haematobium*. Apenas o subgrupo de diagnóstico clínico mudou a direção da associação passando a apresentar associação significativa (OR 0,36; IC_{95%} 0,14 - 0,92).

Os estudos que avaliaram o tamanho do lobo hepático direito por ultrassonografia, os que avaliaram indivíduos em idade escolar, os que possuíam um tempo de seguimento maior que um ano e os estudos que realizaram mais de duas intervenções medicamentosas mantiveram a associação significativa ao comparar as medidas do pós com as do pré tratamento. Importante ressaltar a maior força de associação apresentada nos trabalhos com tempo de seguimento maior que 25 meses, naqueles realizados no Sul da África e com um maior número de tratamentos (**Tabela 2**). Apenas o estudo de Koukounari *et al.* (2010) avaliou a reversão do tamanho do lobo hepático direito em indivíduos co-infectados pelos *S. mansoni* e *S. haematobium* e encontrou uma redução significativa após a intervenção quimioterápica.

A análise de meta-regressão da probabilidade de redução da prevalência do lobo hepático direito aumentado de acordo com a redução da contagem de ovos evidenciou uma associação positiva (**Figura 4**).

Figura 3: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da hepatomegalia (lobo hepático direito)

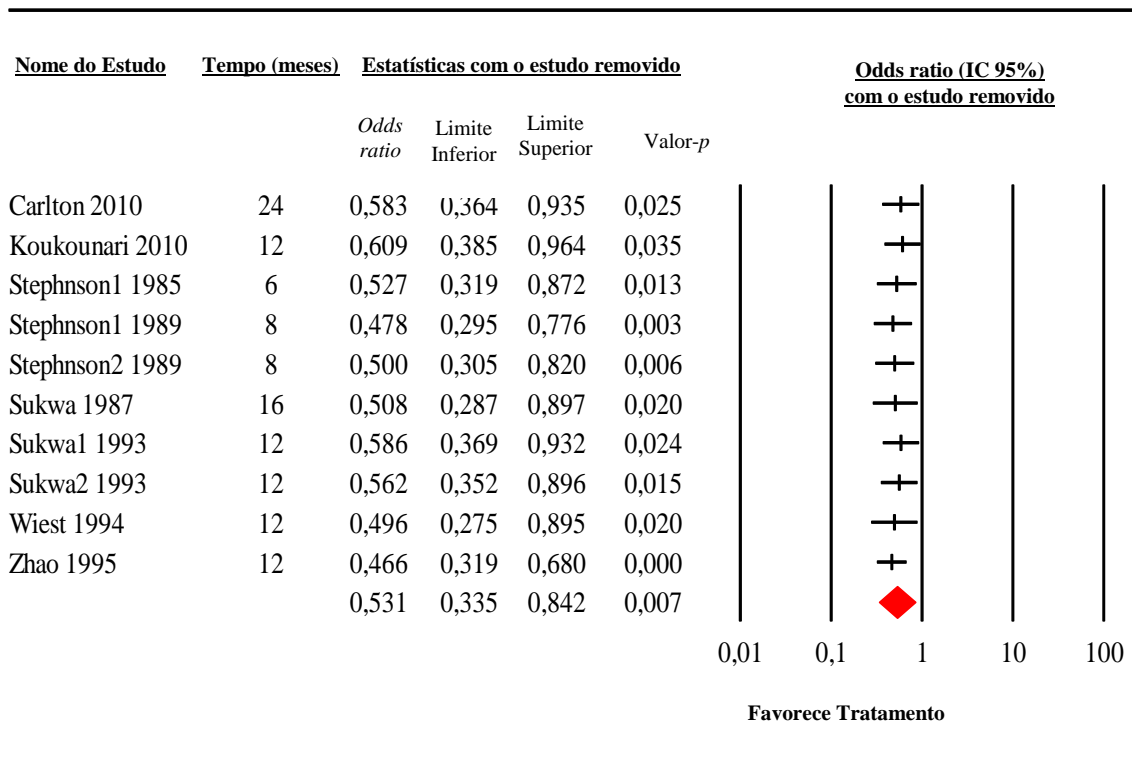


Figura 4: Meta-regressão do *log-odds ratio* de hepatomegalia (lobo hepático direito) de acordo com a taxa de redução de ovos

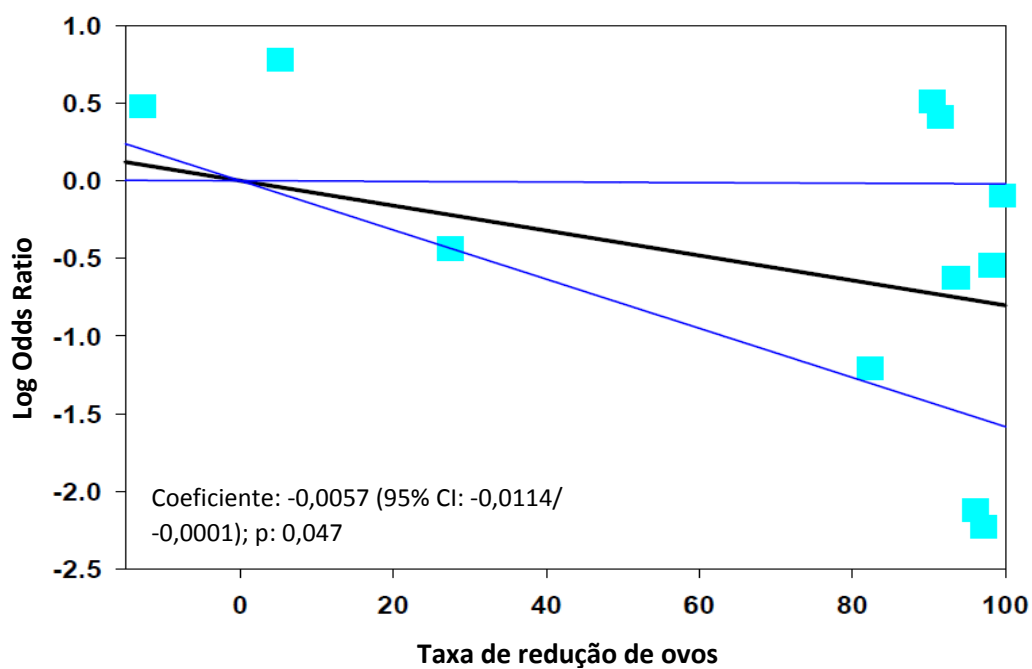


Tabela 1. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência da hepatomegalia

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes (“Baseline”/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade****	Resultados*****
Butterworth <i>et al.</i> (1991)	Quênia	S.m	12/24/36	7-15	OX 733/586/499/ 431 PZQ 728/594/477/ 499	OX 30 PZQ 40	EC: fígado ultrapassou a margem costal	OX : de 17,2% para 3,1%, 4% e 4,9%. PZQ: de 15,4% para 2,2%, 5% e 2,1%
DeStigter <i>et al.</i> (1989)	Quênia	S.m	84	Todas as idades	412/247	HT 1,5	EC: fígado ultrapassou a margem costal	18% para 6%.
Doehring-Schwerdtfeger <i>et al.</i> (1992)	Sudão	S.m	7/23	Idade escolar	322/322	PZQ 20 e 40	US: Lobo esquerdo (altura ajustada)	10,9% para 6,8% e 7,1%
Gryseels <i>et al.</i> (1994)	Burundi	S.m	12/24/36	Todas as idades - 2 estudos transversais na comunidade	Comunidade 1 706/679/649/ 634 Comunidade 2 732/714/665/ 594	PZQ 40	EC: fígado ultrapassou a margem costal	Comunidade 1 27,1% para 34,2%, 37,3% e 34,2%. Comunidade 2 25,3% para 30%, 33,4% e 33,5%
Homeida <i>et al.</i> (1991)	Sudão	S.m	36	Selecionado (Fibrose de Symmer)	87/68	PZQ 40	EC: fígado ultrapassou a margem costal	36,7% para 11,7%
Kabatereine <i>et al.</i> (2007)	Uganda	S.m	12/24	6-14	180/180	PZQ 40 + ALB 400	US: PSL, (altura ajustada)	54,4% para 60% e 52,8%
Ruiz-Guevara <i>et al.</i> (2007)	Venezuela	S.m	60	8-54	78/70	PZQ 40	EC: fígado ultrapassou a margem costal	55,1% para 49,35
Sleigh <i>et al.</i> (1986)	Brasil	S.m	12/24/96	Todas as idades-2 estudos transversais na comunidade)	186/145/ 122/136	OX 20 ou 15	EC: fígado ultrapassou a margem costal	90% para 68%, 56% e 31%
Sukwa <i>et al.</i> (1987)	Zâmbia	S.m	1987:16 1988:36	3-60	1987: 470/470 1988: 244/244	PZQ 40	EC: MSL e MCL (fígado)	1987: MSL: de 77,4% para 64,8%

Sukwa <i>et al.</i> (1988)								ultrapassou a margem costal	MCL: de 69,4% para 56,8% 1988: MSL: de 81,5% para 26,6% MCL: de 68% para 27,5%
Sukwa <i>et al.</i> (1993)	Zâmbia	S.m	12	7-19	Grupo A (2x tratamento): 176/176 Grupo B (1x tratamento): 167/167	PZQ 40		EC: MSL e MCL (fígado ultrapassou a margem costal	A: MSL: de 34,7% para 9% MCL: de 9,7% para 1,1% B: MSL de 37,7% para 10,8% MCL: de 4,8% para 0,6%
Carlton <i>et al.</i> (2010)	China	S.j	24/60	4-60	462/440/317	PZQ		US: Lobo hepático esquerdo e direito (altura ajustada)	Lobo esquerdo: de 16% para 15% e 21% Lobo direito: de 24% para 9% e 13%.
Hadidjaja <i>et al.</i> (1985)	Indonésia	S.j	8	Todas as idades	159/159	PZQ 30		EC: fígado ultrapassou a margem costal	67,9% para 50,9%
Li <i>et al.</i> (2000) Li <i>et al.</i> (2002)	China	S.j	2000:24 2002:60	9-65	2000: 193/193 2002: 120/120	PZQ 40		US: Lobo hepático esquerdo (Protocolo de Cairo)	2000: de 26,4% para 19,2% 2002: de 24,2% para 11,7%
Wiest <i>et al.</i> (1994)	China	S.j	12/24	Todas as idades (2 estudos transversais na comunidade)	825/592/592	PZQ 50		US: MCL \geq 2cm MSL \geq 3cm	MCL: de 34% para 25% e 18%. MSL: de 89%, para 70% e 66%
Zhao <i>et al.</i> (1995)	China	S.j	12	3-60	592/592	PZQ 60		EC: MSL e MCL (fígado ultrapassou a margem costal)	MSL: de 62,8% para 44,6% MCL: de 15% para 22,8%
Stephenson <i>et al.</i> (1989)	Quênia	S.h	8	6-17	PZQ:105/105 MET:103/103	PZQ 40 MET 10		EC: \geq 1cm abaixo da margem costal	PZQ: de 11,4% 10,5%

					PLB:104/104	PLB	direita	MET: de 8,7% para 12,6% PLB: de 7,7% para 15,4%
Stephenson <i>et al.</i> (1985)	Quênia	S.h	6	6-15	MET:202/202 PLB:198/198	MET 20 PLB	EC: >=1cm abaixo da margem costal direita	MET: de 14% para 8% PLB: de 19% para 28%.
Koukounari <i>et al.</i> (2010)	Mali	S.m/S.h	12	7-14	853/853	PZQ	US: Lobo hepático esquerdo EC: MCL >2cm	Lobo esquerdo: de 1,4% para 0,2% MCL: de 4,45% para 0,7%

* Apêndice E

** Sm: *Schistosoma mansoni*, Sj: *Schistosoma japonicum*, Sh: *Schistosoma haematobium*

*** PZQ: Praziquantel, OX: Oxaminiquine, MET: Metrifonato, HT: Hicantone, PLB: Placebo, ALB: Albendazol. O número indica a dosagem/kg

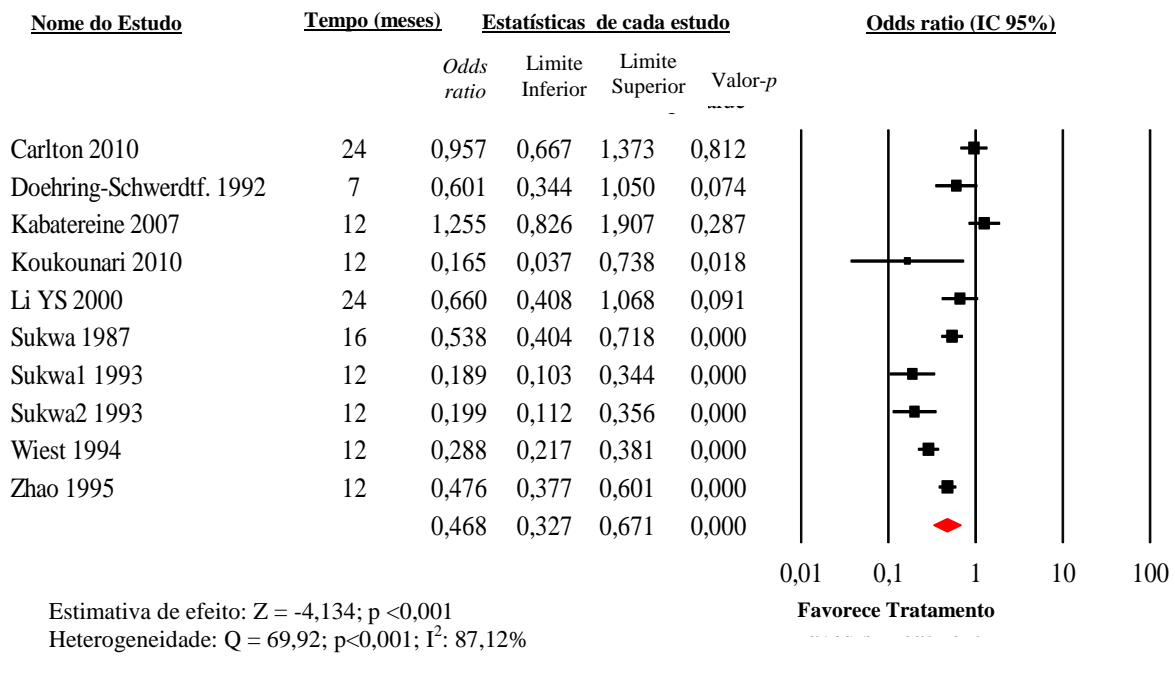
****EC: Exame clínico; US: ultrasonografia; MCL: linha medioclavicular; MSL: linha medioesternal

*****Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

4.3.1.2 Impacto no Lobo Hepático Esquerdo

O tamanho do lobo esquerdo do fígado antes e após o tratamento também foi avaliado em 10 estudos, totalizando 4.237 indivíduos recrutados para seguimento. Na análise geral a chance de ter o lobo hepático esquerdo aumentado diminuiu em 54% (OR 0,46; IC_{95%} 0,32 – 0,67) após o tratamento específico para a esquistossomose (**Figura 5**), evidenciando uma associação mais forte do que a do lobo direito. Porém, também foi encontrada uma alta heterogeneidade entre estes estudos ($Q = 70,202$; $p < 0,001$; $I^2 = 87,18\%$). Dos dez estudos, quatro não encontraram diferença estatisticamente significativa na prevalência de hepatomegalia do lobo esquerdo antes e após o tratamento, dois estudos envolvendo infecção com o *S. japonicum* e dois envolvendo infecção com o *S. mansoni* (um no Sudão e outro na Uganda). A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez mostrou que nenhum estudo individual influenciou a medida agrupada, tendo a chance de redução do lobo hepático esquerdo aumentado variado de 49% a 58% (**Figura 6**).

Figura 5: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão do aumento do lobo hepático esquerdo



Na análise de subgrupos, dos estudos que avaliaram o lobo hepático esquerdo por ultrassonografia e estudos com tempo de seguimento maior que 25 meses não apresentaram associação significativa na redução antes e após o tratamento. No entanto, dos três estudos

com tempo de seguimento maior que 25 meses apenas um não encontrou associação com a reversão do tamanho do lobo hepático esquerdo. Todos os subgrupos de idade e espécies, os estudos que classificaram o tamanho do lobo pelo exame clínico, que acompanharam somente população infectada ou toda a população, além dos estudos realizados na China e em países do sul da África foram significativos (**Tabela 2**). Apenas o estudo de Koukounari *et al.* (2010) avaliou a reversão do tamanho do lobo hepático esquerdo em indivíduos co-infectados pelos *S. mansoni* e *S. hamatobium* e demonstrou uma redução significativa após a intervenção quimioterápica.

A redução progressiva da prevalência do lobo hepático esquerdo aumentado foi evidenciada à medida que diminuiu a contagem de ovos (**Figura 7**).

Figura 6: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da hepatomegalia (lobo hepático esquerdo)

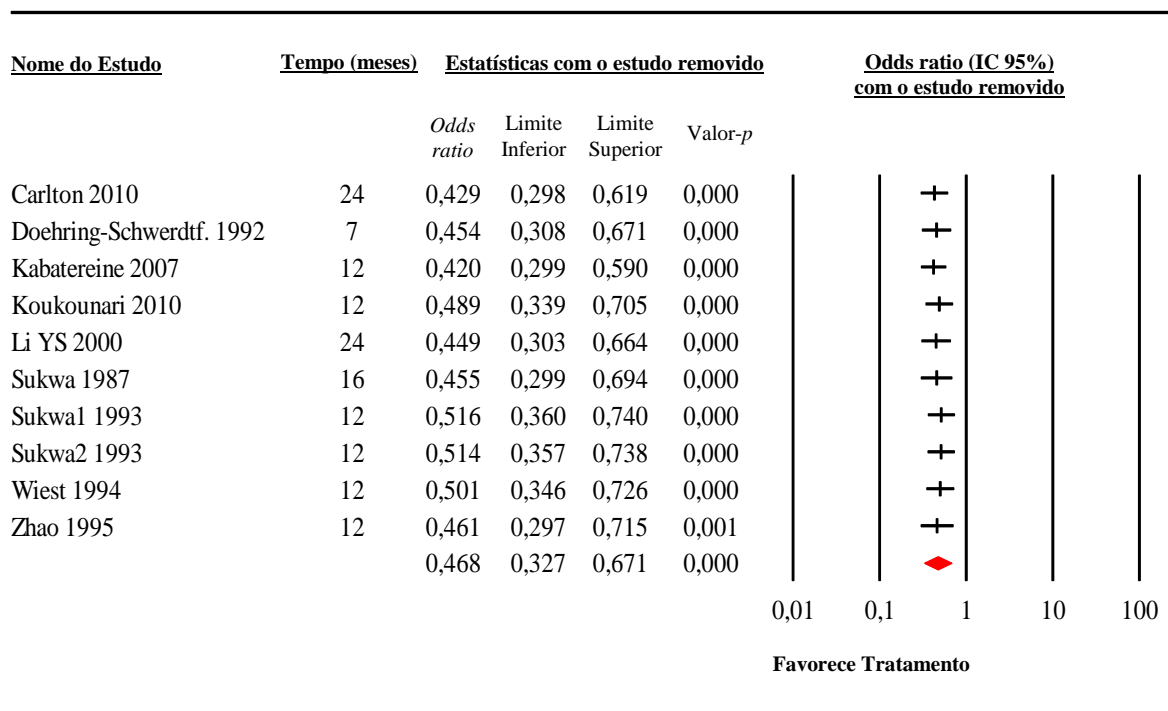
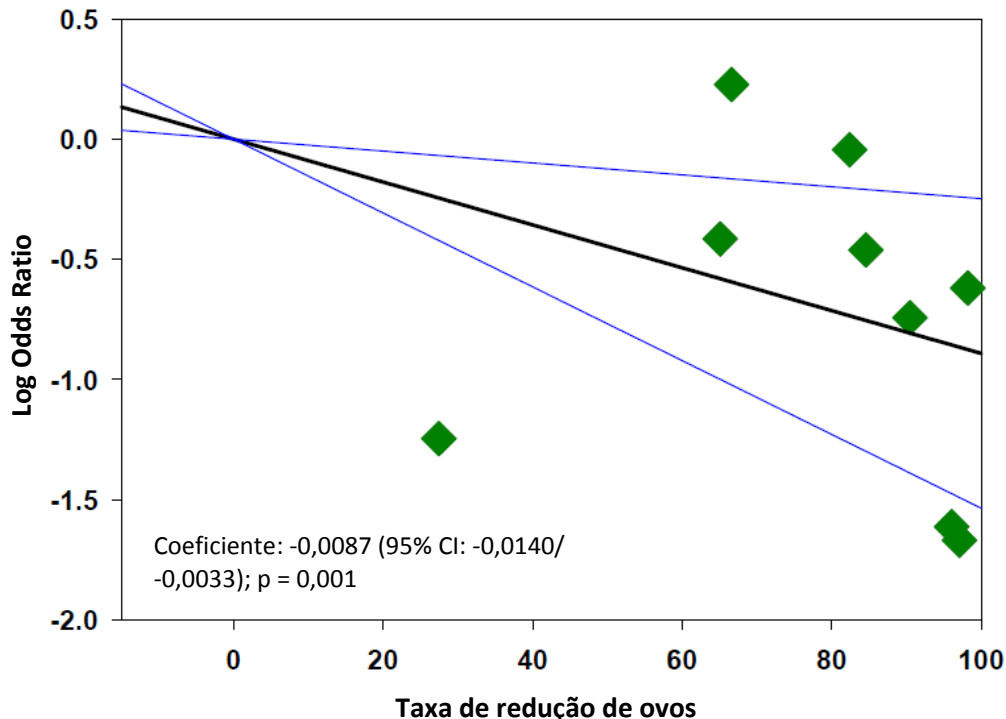


Figura 7: Meta-regressão do *log-odds ratio* de hepatomegalia (lobo hepático esquerdo) de acordo com a taxa de redução de ovos

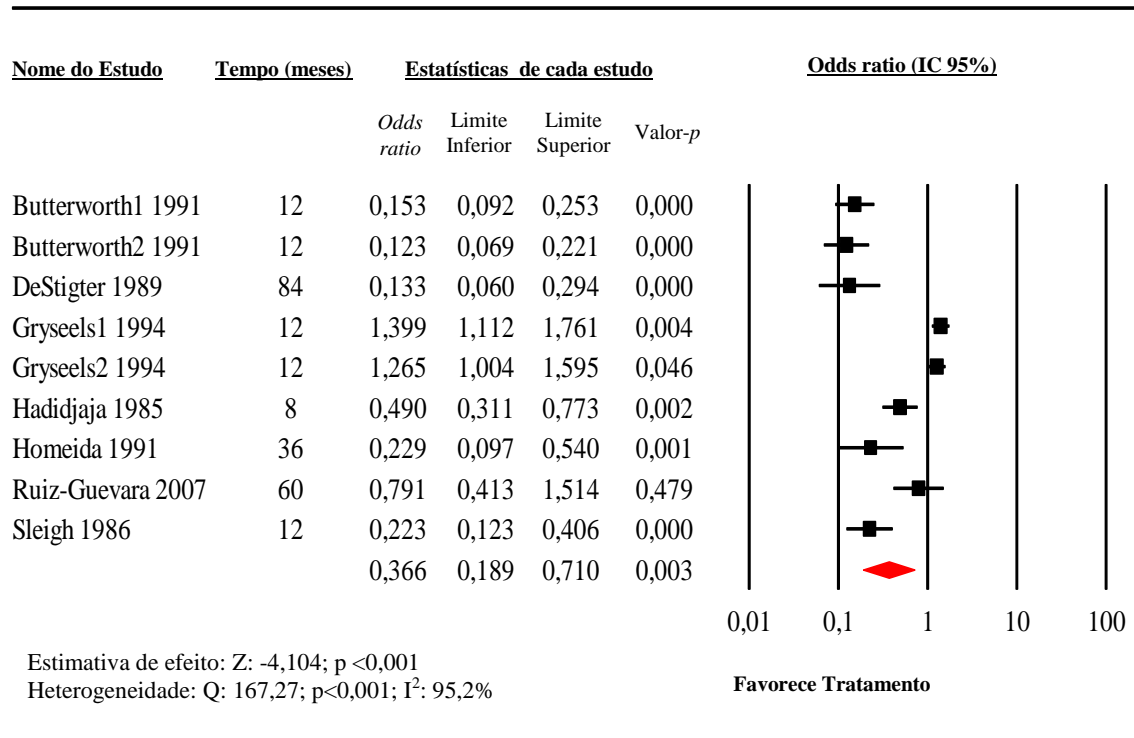


4.3.1.3 Impacto na Hepatomegalia (sem especificar o lobo)

A hepatomegalia antes e após o tratamento também foi avaliada em nove estudos que não especificaram um determinado lobo hepático. Apenas informaram, como método diagnóstico, a detecção do fígado abaixo da margem costal. No total, foram recrutados para seguimento 3.821 indivíduos. Na análise geral, estes estudos também mostraram uma probabilidade significativa de redução da hepatomegalia em 64% (OR 0,36; IC_{95%} 0,18 – 0,71) após o tratamento para esquistossomose com alta heterogeneidade entre eles (**Figura 8**). Apenas os estudos de Gryseels *et al.* (1994) em Burundi e de Ruiz-Guevara *et al.* (2007) realizado na Venezuela não encontraram redução significativa da hepatomegalia. O estudo de Gryseels *et al.* (1994) foi desenvolvido em área recém infectada, onde geralmente observa-se um aumento da morbidade. Ao remover este estudo da metanálise a força de associação aumentou consideravelmente, porém a heterogeneidade entre eles permaneceu [OR = 0,24; IC_{95%} 0,14-0,91; p<0,001; (Q = 32,28; p<0,001); I² = 81,4%]. A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez mostrou que nenhum estudo individualmente influenciou a

medida agrupada neste conjunto de estudos, tendo a chance de redução da hepatomegalia variado de 58% a 70% (**Figura 9**).

Figura 8: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da hepatomegalia (estudos sem especificação do lobo hepático)



Do total de nove estudos oito foram desenvolvidos com sujeitos infectados pelo *S. mansoni* e todos utilizaram o diagnóstico clínico para detectar a hepatomegalia o que não justificou a análise de subgrupos em relação a espécie e diagnóstico. Em relação ao tempo de seguimento pode-se evidenciar maior força de associação nos estudos com o seguimento maior que 25 meses. Estudos que avaliaram toda a população e estudos com mais de um tratamento medicamentoso não modificaram a chance de redução da hepatomegalia (**Tabela 2**). A redução progressiva da hepatomegalia foi evidenciada à medida que diminuiu a contagem de ovos. (**Figura 10**).

Figura 9: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da hepatomegalia (estudos sem especificar o lobo hepático)

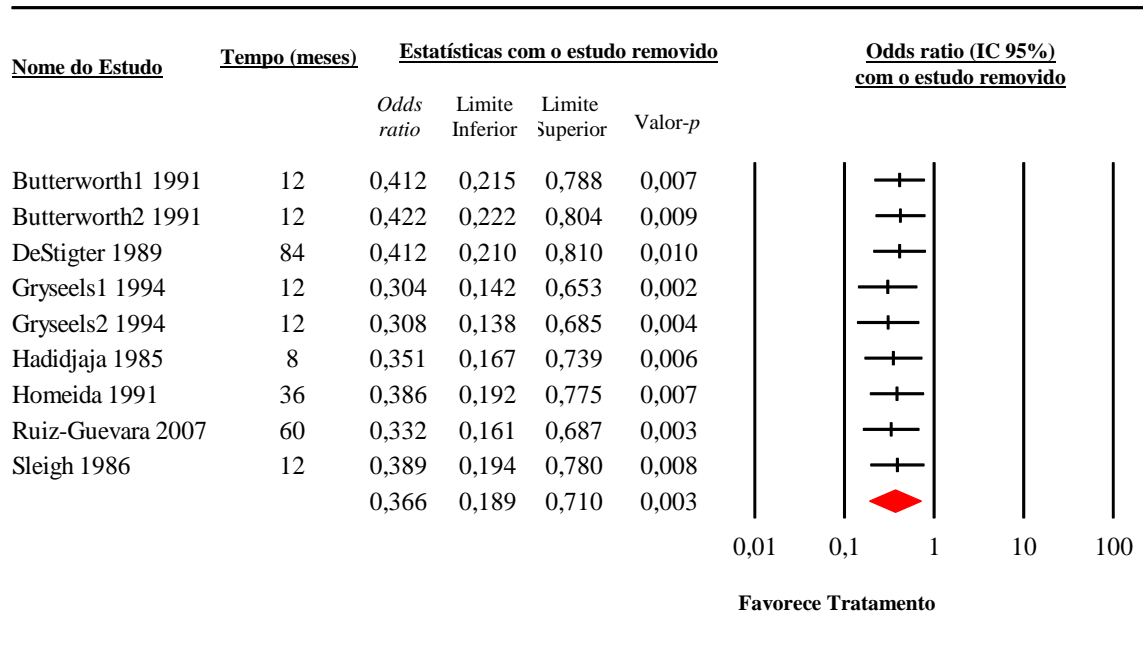


Figura 10: Meta-regressão do *log-odds ratio* de hepatomegalia (lobo não especificado) de acordo com a taxa de redução de ovos

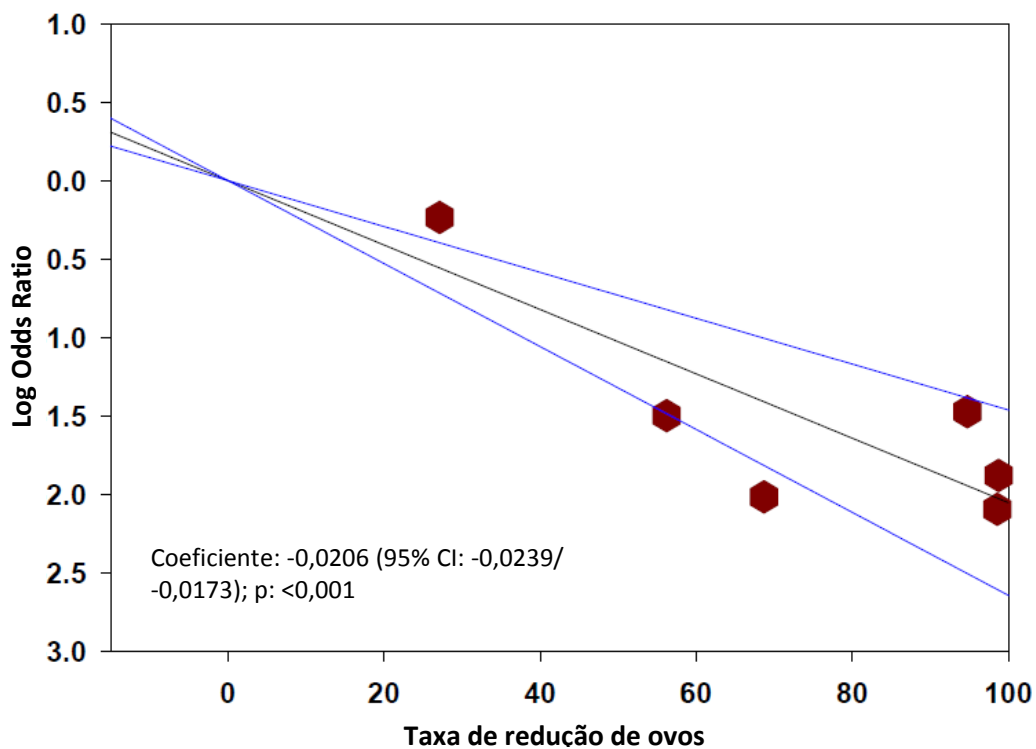


Tabela 2. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de hepatomegalia estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Lobo hepático direito						
Diagnóstico Clínico	8	0,54 (0,29-1,00)	0,053	57,01	<0,001	87,72%
Diagnóstico Ultrassom	2	0,44 (0,21-0,95)	0,036	10,78	0,001	90,73%
Toda a população	4	0,66 (0,36-1,22)	0,187	53,21	<0,001	94,36%
População idade escolar	6	0,39 (0,17-0,90)	0,018	20,81	0,001	75,98%
Seguimento (0-12 m)	8	0,55 (0,30-1,01)	0,054	54,65	<0,001	87,19%
Seguimento (13-24 m)	3	0,43 (0,30-0,60)	<0,001	7,79	0,020	74,33%
Seguimento (>25 m)	2	0,22 (0,13-0,38)	<0,001	3,69	0,055	72,93%
<i>S.mansoni</i>	3	0,24 (0,06-0,93)	0,039	6,84	0,033	70,77%
<i>S.japonicum</i>	3	0,69 (0,28-1,65)	0,408	50,40	<0,001	96,03%
<i>S.haematobium</i>	3	0,84 (0,46-1,54)	0,585	3,48	0,175	42,61%
<i>S.m/s.h</i>	1	0,15 (0,06-0,36)	<0,001	-	-	-
Todos os sujeitos infectados (SIM)	5	0,51 (0,22-1,16)	0,111	12,46	0,014	69,14%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	5	0,52 (0,29-0,96)	0,038	64,97	<0,001	93,84%
China	3	0,69 (0,28-1,65)	0,408	50,40	<0,001	96,03%
Leste da África	3	0,84 (0,46-1,54)	0,585	3,48	0,175	42,61%
Oeste da África	1	0,15 (0,06-0,36)	<0,001	-	-	-
Sul da África	3	0,24 (0,06-0,93)	0,039	6,84	0,033	70,77%
Tratamento (0x)	2	1,72 (1,13-2,62)	0,010	0,33	0,564	0%
Tratamento (1x)	8	0,57 (0,32-1,02)	0,061	69,73	<0,001	89,96%
Tratamento (2x)	2	0,26 (0,07-0,94)	0,041	3,20	0,073	68,78%
Tratamento (3x)	1	0,29 (0,20-0,44)	<0,001	-	-	-
Tratamento (4x)	1	0,58 (0,44-0,75)	<0,001	-	-	-
Tratamento (5x)	1	0,17 (0,11-0,25)	<0,001	-	-	-
Lobo hepático esquerdo						
Diagnóstico Clínico	4	0,33 (0,21-0,53)	<0,001	17,05	0,001	82,40%
Diagnóstico Ultrassom	6	0,59 (0,33-1,06)	0,080	47,56	<0,001	89,48%
Toda a população	5	0,53 (0,33-0,77)	0,001	29,02	<0,001	86,22%
População idade escolar	5	0,37 (0,15-0,89)	0,027	41,15	<0,001	90,28%
Seguimento (0-12 m)	7	0,38 (0,23-0,61)	<0,001	50,65	<0,001	88,15%
Seguimento (13-24 m)	6	0,59 (0,36-0,96)	0,034	49,16	<0,001	89,83%
Seguimento (>25 m)	3	0,36 (0,05-2,47)	0,303	97,79	<0,001	97,95%
<i>S.mansoni</i>	5	0,44 (0,23-0,85)	0,015	38,98	<0,001	89,73%
<i>S.japonicum</i>	4	0,53 (0,32-0,87)	0,013	28,55	<0,001	89,49%
<i>S.m/s.h</i>	1	0,16 (0,03-0,73)	0,018	-	-	-
Todos os sujeitos infectados (SIM)	3	0,28 (0,13-0,63)	0,002	11,20	0,004	82,14%
Todos os sujeitos	7	0,57 (0,38-0,85)	0,006	48,82	<0,001	87,71%

infectados (NÃO)						
China	4	0,53 (0,32-0,87)	0,013	28,55	<0,001	89,49%
Sul da África	3	0,28 (0,13-0,61)	0,001	15,58	<0,001	87,16%
Leste da África	1	1,25 (0,82-1,90)	0,287	-	-	-
Oeste da África	1	0,16 (0,03-0,73)	0,018	-	-	-
Egito/Sudão	1	0,60 (0,34-1,05)	0,074	-	-	-
Tratamento (1x)	8	0,50 (0,33-0,78)	0,002	59,52	<0,001	88,24
Tratamento (2x)	4	0,36 (0,17-0,78)	0,010	32,86	<0,001	90,87
Tratamento (3x)	1	1,42 (0,98-2,06)	0,057	-	-	-
Tratamento (4x)	1	0,53 (0,40-0,71)	<0,001	-	-	-
Tratamento (5x)	1	0,08 (0,05-0,12)	<0,001	-	-	-
Sem especificar lobo hepático						
Seguimento (0-12 m)	6	0,40 (0,18-0,89)	0,026	140	<0,001	96,42%
Seguimento (13-24 m)	5	0,45 (0,18-1,15)	0,097	142	<0,001	97,19%
Seguimento (>25 m)	8	0,32 (0,14-0,75)	0,009	209	<0,001	96,65%
Toda a população	6	0,55 (0,30-1,02)	0,060	71,09	<0,001	92,96%
População idade escolar	2	0,13 (0,09-0,20)	<0,001	0,29	0,585	0%
População Específica	1	0,22 (0,09-0,54)	0,001	-	-	-
Todos os sujeitos infectados (SIM)	4	0,29 (0,12-0,67)	0,004	28,6	<0,001	89,5%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	5	0,45 (0,21-0,96)	0,040	72,4	<0,001	94,4%
Leste da África	5	0,35 (0,13-0,92)	0,034	136	<0,001	97,06%
América do Sul	2	0,41 (0,12-1,44)	0,167	7,87	0,005	87,3%
Indonésia	1	0,49 (0,31-0,77)	0,002	-	-	-
Egito/Sudão	1	0,22 (0,09-0,54)	0,001	-	-	-
Tratamento (1x)	9	0,31 (0,15-0,61)	0,001	195,21	<0,001	95,90%
Tratamento (2x)	6	0,50 (0,21-1,14)	0,101	153,58	<0,001	96,74%
Tratamento (3x)	4	0,40 (0,12-1,31)	0,133	125,59	<0,001	97,61%

4.3.2 Esplenomegalia

O tamanho do baço antes e após a quimioterapia para a esquistossomose foi avaliado em 21 estudos reportados em 20 publicações. As características dos estudos estão apresentadas na **Tabela 3**. Um total de 7.018 indivíduos, distribuídos em 10 países, foram recrutados para o seguimento. Em seis estudos, apenas indivíduos em idade escolar foram acompanhados, em 13 toda a população e em um foram incluídos apenas indivíduos com diagnóstico de fibrose de Symmer. A maior parte dos estudos incluiu sujeitos infectados pelo *S. mansoni* (12), seguido pelo *S. japonicum* (5), *S. haematobium* (3) e co-infecção (1). Os métodos utilizados para avaliar o tamanho do baço foram o exame clínico e a ultrassonografia, predominando a avaliação clínica em 13 estudos. O fármaco mais utilizado para o tratamento da esquistossomose foi o praziquantel (14 estudos).

A **figura 11** ilustra o gráfico de floresta com a estimativa sumária de *odds ratio* para a esplenomegalia após a quimioterapia para esquistossomose comparada com os níveis do pré-tratamento. De modo geral, a população avaliada apresentou uma probabilidade significativa de redução da esplenomegalia em 37% após a intervenção (OR 0,63; IC_{95%} 0,47 - 0,84). Dos 21 estudos, sete não encontraram redução significativa e seis mostraram maior prevalência de esplenomegalia no período após o tratamento (**Figura 11**). A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez mostrou que nenhum estudo individual influenciou na medida agrupada, tendo a chance de redução da esplenomegalia variado de 31% a 41% (**Figura 12**).

Quando realizada a análise de subgrupo, houve diferença significativa na reversão da esplenomegalia de acordo com a espécie, tipo de diagnóstico utilizado, tempo de seguimento da população, região de realização dos estudos, tipo de população acompanhada de acordo com a prevalência inicial da infecção e idade dos sujeitos do estudo. Quanto maior o tempo de seguimento maior a chance de redução da esplenomegalia após a quimioterapia. Da mesma forma, maior chance de redução foi encontrada entre os indivíduos selecionados com algum agravo específico na linha de base. Quanto à região, apenas os estudos realizados no sul da África demonstraram uma redução significativa do baço. Os indivíduos infectados pelo *S. japonicum* e *S. haematobium* não apresentaram redução significativa do baço, apenas indivíduos infectados pelo *S. mansoni*. Da mesma maneira, os estudos que utilizaram o diagnóstico por ultrassonografia, o subgrupo com sujeitos em idade escolar, aqueles com apenas sujeitos infectados na linha de base e com tempo de seguimento menor que um ano também não encontraram significância na reversão da esplenomegalia (**Tabela 4**). A

heterogeneidade entre os estudos incluídos foi significativa (**Figura 11**) e reduziu consideravelmente quando agrupado entre os estudos realizados no Sul da África e no subgrupo de indivíduos selecionados com algum agravo específico na linha de base (**Tabela 4**).

Em relação ao tempo de seguimento maior do que 25 meses, ao retirar o estudo de Gryseels *et al.* 1994, que acompanhou população de uma área em que a infecção foi descrita como sendo recente na comunidade, a significância aumentou ainda mais e a heterogeneidade entre os estudos reduziu significativamente ([OR 0,32; IC_{95%} 0,17 - 0,59] Q 8,6; *p* 0,123; I²: 42,39%). Ao retirar os estudos com a espécie de *S. haematobium* no subgrupo da população em idade escolar o resultado não se modificou.

A análise de meta-regressão da redução da prevalência da esplenomegalia de acordo com a redução da contagem de ovos não evidenciou associação significativa (**Figura 13**).

Figura 11: Metanálise sobre o efeito do tratamento específico para a esquistossomose na reversão da esplenomegalia

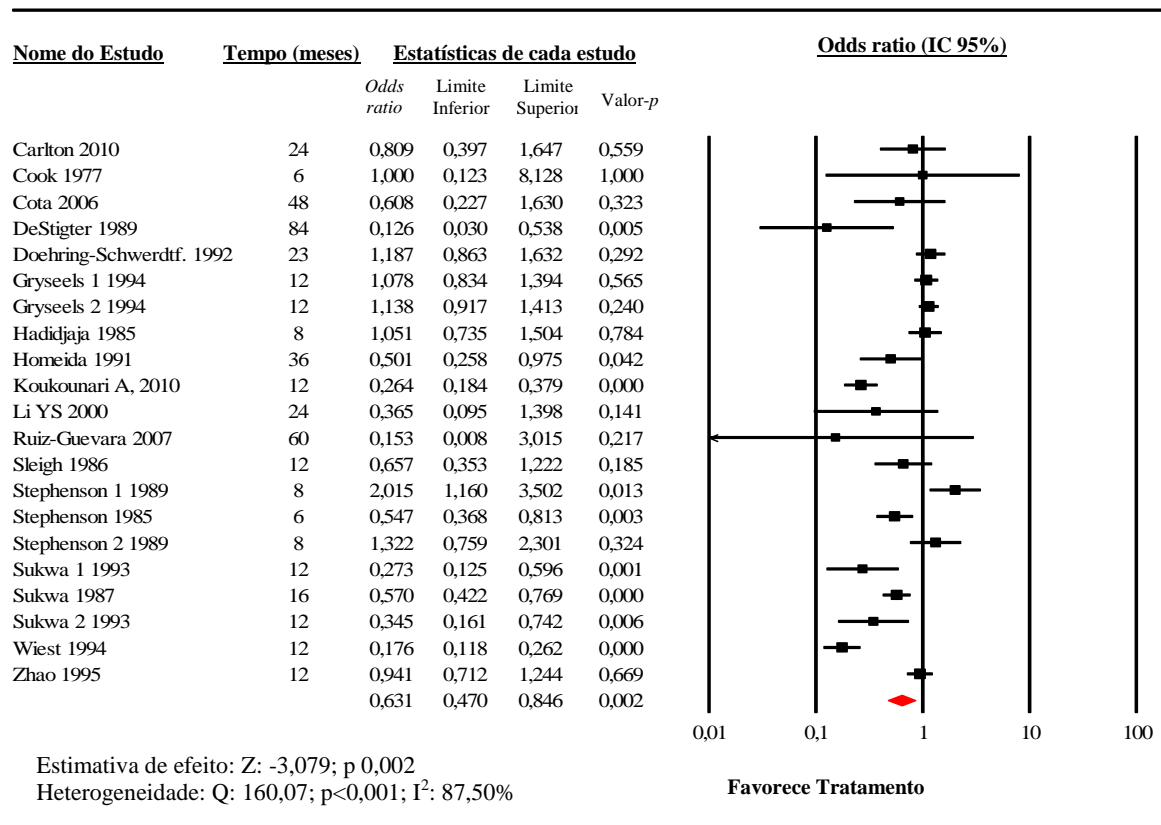


Figura 12: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência da esplenomegalia

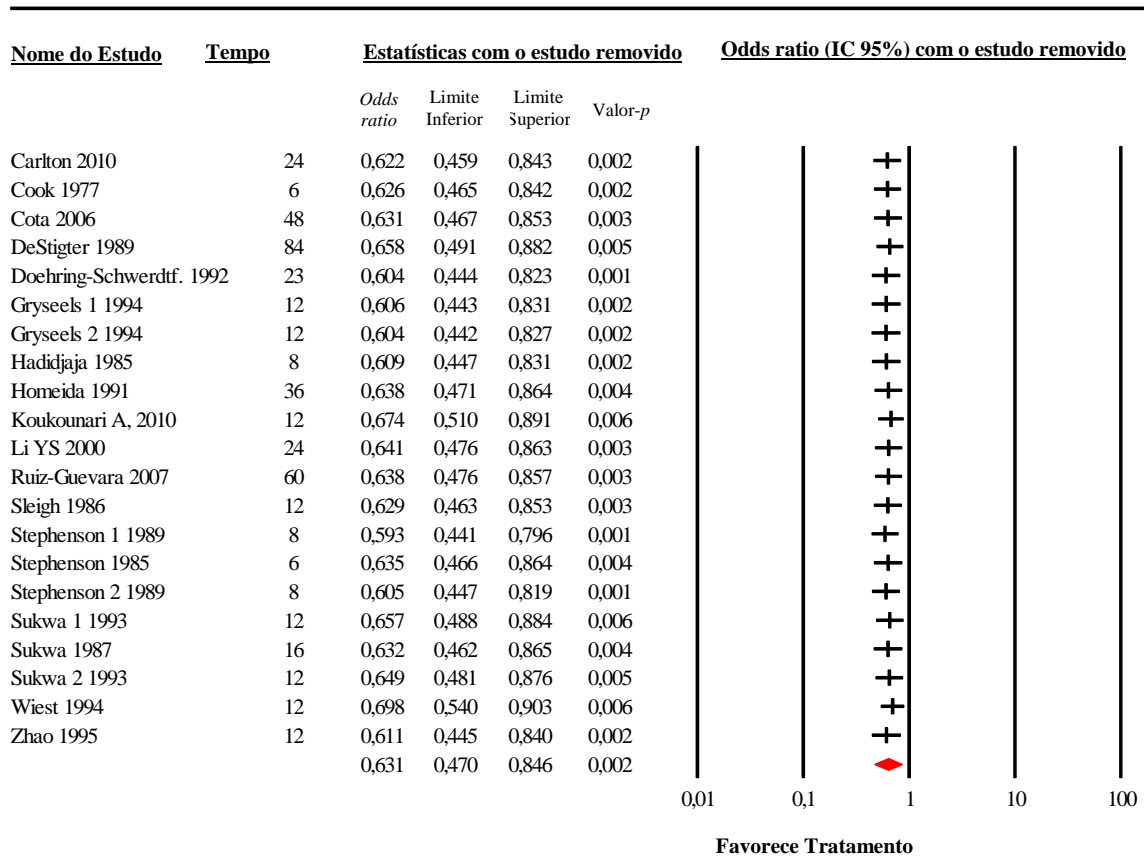


Figura 13: Meta-regressão do *log-odds ratio* de esplenomegalia de acordo com a taxa de redução de ovos

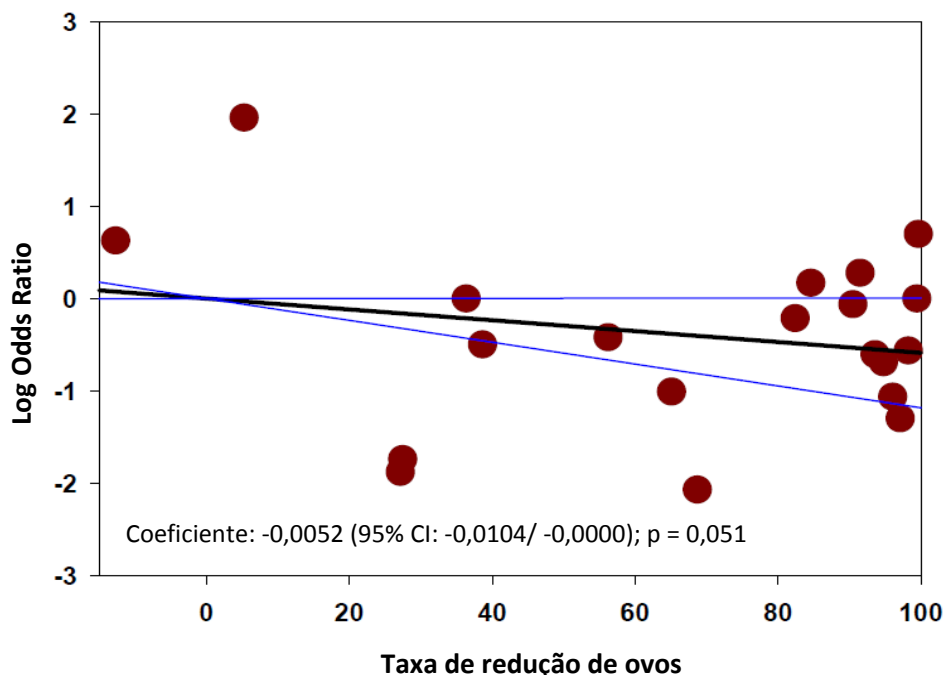


Tabela 3. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência da esplenomegalia

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes ("Baseline"/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliação da morbidade****	Resultados*****
Cook <i>et al.</i> (1977)	St. Lúcia	S.m	6	Idade escolar	HY: 16 PLB: 16	HT 2,5	EC: HG > 0	HT: de 12,5% para 12,5% PLB: de 31,25% para 31,25%
Cota <i>et al.</i> (2006)	Brasil	S.m	48	15-43 Selecionado (todos com hepato ou esplenomegalia)	42/42	OX 15 ou 20	US: extensão crânio-caudal, ajustado pela altura	40% para 21,4%
DeStigter <i>et al.</i> (1989)	Quênia	S.m	84	Todas as idades	412/247	HT 1,5	EC: HG > 1	3% para 0,8%.
Doehring-Schwerdtfege <i>et al.</i> (1992)	Sudão	S.m	7/23	Idade escolar	322/322	PZQ 20 e 40	US: extensão crânio-caudal, ajustado pela altura	36,1% para 39,8% e 40,1%
Gryseels <i>et al.</i> (1994)	Burúndi	S.m	12/24/36	Todas as idades (2 estudos transversais na comunidade)	Comunidade 1 706/679/649/ 634 Comunidade 2 732/714/665/ 594	PZQ 40	EC: HG > 1	Comunidade 1: de 20,8% para 22,1%, 17,6% e 13,6%. Comunidade 2: de 33,7% para 36,7%, 37,3% e 38,9%
Homeida <i>et al.</i> (1991)	Sudão	S.m	36	Selecionado (todos com Fibrose de Symmer)	87/68	PZQ 40	EC	47,1% para 30,9%
Ruiz-Guevara <i>et al.</i> (2007)	Venezuela	S.m	60	8-54	78/70	PZQ 40	CE: baço ultrapassou a margem costal	3,8% para 0%
Sleigh <i>et al.</i> (1986)	Brasil	S.m	12/24/96	Todas as idades (2 estudos)	186/145/ 122/136	OX 20 ou 15	CE: baço ultrapassou a	18% para 12%, 7% e 3%

			transversais na comunidade)			margem costal		
Sukwa <i>et al.</i> (1987)	Zâmbia	S.m	16	3-60	1987: 470/470	PZQ 40	EC: HG > 0	1987: de 80,2% para 69,8%
Sukwa <i>et al.</i> (1988)			36					1988: 244/244
Sukwa <i>et al.</i> (1993)	Zâmbia	S.m	12	7-19	Grupo A (2x tratamento): 176/176 Grupo B (1x tratamento): 167/167	PZQ 40	EC: HG > 0	A: de 16,5% para 5,1% B: de 15,6% para 6%
Stephenson <i>et al.</i> (1989)	Quênia	S.h	8	6-17	PZQ:105/105 MET:103/103 PLB:104/104	PZQ 40 MET 10 PLB	EC: HG > 0	PZQ: de 46,6% para 63,8% MET: de 54,4% para 61,2% PLB: de 52% para 88%
Stephenson <i>et al.</i> (1985)	Quênia	S.h	6	6-15	MET:202/202 PLB:198/198	MET 20 PLB	EC: HG > 0	MET: de 62% para 47%, PLB: de 58% para 72%.
Carlton <i>et al.</i> (2010)	China	S.j	24/60	4-60	460/439/316	PZQ	US: do hilo até a seção oposta, ajustado pela altura	4% para 3% e 2%.
Hadidjaja <i>et al.</i> (1985)	Indonésia	S.j	8	Todas as idades	159/159	PZQ 30	EC: HG > 1	45,9% para 47,2%
Li <i>et al.</i> (2000)	China	S.j	2000: 24	9-65	2000: 193/193	PZQ 40	US: Protocolo de Cairo.	2000: de 4,1% para 1,6%
Li <i>et al.</i> (2002)			2002: 60					2002: 120/120
Wiest <i>et al.</i> (1994)	China	S.j	12/24	Todas as idades (2 estudos transversais na comunidade)	825/592/592	PZQ 50	US: HG > 1	22% para 5% e 2%.
Zhao <i>et al.</i>	China	S.j	12	3-60	592/592	PZQ 60	EC: HG > 0	22,12% para 20,1%

(1995)								
Koukounari <i>et al.</i> (2010)	Mali	S.m/S.h	12	7-14	853/853	PZQ	EC: MCL > 2cm	16,1% para 4,8%

* Apêndice E

** Sm: *Schistosoma mansoni*, Sj: *Schistosoma japonicum*, Sh: *Schistosoma haematobium*

*** PZQ: Praziquantel, OX: Oxaminiquine, MET: Metrifonato, HT: Hicantone, PLB: Placebo, ALB: Albendazol. O número indica a dosagem/kg

****EC: Exame clínico; US: ultrasonografia; MCL: linha medioclavicular; HG: Hackett grade

*****Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Tabela 4. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de esplenomegalia estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Diagnóstico Clínico	16	0,67 (0,50-0,90)	0,009	98,80	<0,001	84,81%
Diagnóstico Ultrassom	5	0,52(0,19-1,38)	0,192	54,73	<0,001	92,69%
Toda a população	11	0,62 (0,42-0,92)	0,017	87,71	<0,001	88,60%
População idade escolar	8	0,66 (0,37-1,19)	0,171	67,78	<0,001	89,67%
População Específica	2	0,53 (0,30-0,92)	0,025	0,10	0,750	0%
Seguimento (0-12 m)	13	0,78 (0,58-1,06)	0,125	85,83	<0,001	86,01%
Seguimento (13-24 m)	9	0,47 (0,27-0,81)	0,007	137,04	<0,001	94,16%
Seguimento (>25 m)	8	0,46 (0,26-0,79)	0,006	40,55	<0,001	82,73%
<i>S.mansonii</i>	12	0,65 (0,47-0,88)	0,007	46,05	<0,001	76,11%
<i>S.japonicum</i>	5	0,56 (0,26-1,23)	0,152	55,54	<0,001	92,79%
<i>S.haematobium</i>	3	1,13 (0,49-2,50)	0,797	15,93	<0,001	87,45%
<i>S.m/S.h</i>	1	0,26 (0,18-0,37)	<0,001	-	-	-
Todos os sujeitos infectados (SIM)	9	0,74 (0,46-1,19)	0,215	35,9	<0,001	77,71%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	12	0,57 (0,38-0,83)	0,004	121	<0,001	90,94%
China	4	0,47 (0,17-1,32)	0,156	46,75	<0,001	93,58%
Leste da África	6	0,97 (0,67-1,42)	0,906	25,19	<0,001	80,15%
Egito/Sudão	2	0,81 (0,35-1,87)	0,627	5,25	0,022	80,96%
Sul da África	3	0,42 (0,26-0,68)	<0,001	3,92	0,140	49,05%
América do Sul	3	0,61 (0,36-1,03)	0,066	0,88	0,644	0%
Caribe	1	1,00 (0,12-8,12)	1,000	-	-	-
Indonésia	1	1,05 (0,73-1,50)	0,784	-	-	-

4.3.3 Fibrose Periportal

A reversão da fibrose periportal foi avaliada em 12 estudos selecionados para a metanálise. Nestes trabalhos, foram recrutados para seguimento 3.355 indivíduos distribuídos em seis países. Indivíduos infectados pelo *S. mansoni* foram avaliados em nove publicações e pelo *S. japonicum* em três. Apenas um estudo incluiu indivíduos em idade escolar, três incluíram somente os sujeitos com diagnóstico inicial de fibrose periportal e um com indivíduos hepatoesplênicos. Os outros sete estudos avaliaram toda a população. Com exceção de um trabalho que utilizou o oxamniquine como quimioterápico, todos os outros utilizaram o praziquantel. Todos os estudos classificaram a fibrose periportal em diferentes graus de gravidade, a maioria deles de acordo com os protocolos estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde. Conforme mencionado nos métodos, neste trabalho foi avaliada, quantitativamente, a reversão completa da fibrose periportal e não foram considerados os casos em que houve melhora da fibrose, devido à dificuldade de medir os casos sem reversão completa e devido às diferentes formas de apresentação dos dados em cada estudo. As características de cada estudo estão apresentadas na **Tabela 5**.

Na análise geral, ao considerar todos os estudos selecionados para a metanálise, a prevalência de fibrose periportal após o tratamento foi significativamente menor quando comparada à prevalência antes do tratamento. A chance de fibrose periportal diminuiu em 52% (OR 0,48; IC_{95%} 0,34 – 0,68) após a intervenção. Dos 12 estudos analisados, seis não encontraram redução significativa da fibrose periportal após a intervenção (**Figura 14**). Pode-se observar uma heterogeneidade significativa entre os estudos incluídos que não modificou-se na análise de subgrupo, exceto quando agrupado dois estudos que realizaram duas intervenções medicamentosas (**Tabela 6**). A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez mostrou que nenhum estudo interfere significativamente no resultado da medida agrupada, tendo a chance de redução da fibrose periportal variado de 47% a 56% (**Figura 15**).

Na análise por grupos não foi encontrada diferença significativa na reversão da fibrose periportal nos indivíduos infectados pelos *S. japonicum*. Consequentemente, quando categorizados por região, os estudos realizados na China não mostraram uma associação significativa com a reversão da fibrose periportal. Os estudos realizados na região do Egito/Sudão também não encontraram redução significativa após o tratamento. No entanto, em apenas um estudo desta região a associação não foi evidenciada. Alguns fatores

contribuíram para uma maior chance de redução da fibrose periportal após o tratamento: estudos com tempo de seguimento maior que 25 meses, estudos que selecionaram apenas indivíduos com fibrose periportal ou hepatomegalia para acompanhamento, estudos realizados no leste e no Sul da África e estudos com maior número de tratamento. A reversão da fibrose periportal foi evidenciada à medida que houve diminuição da contagem de ovos (**Figura 16**).

Figura 14: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da fibrose periportal

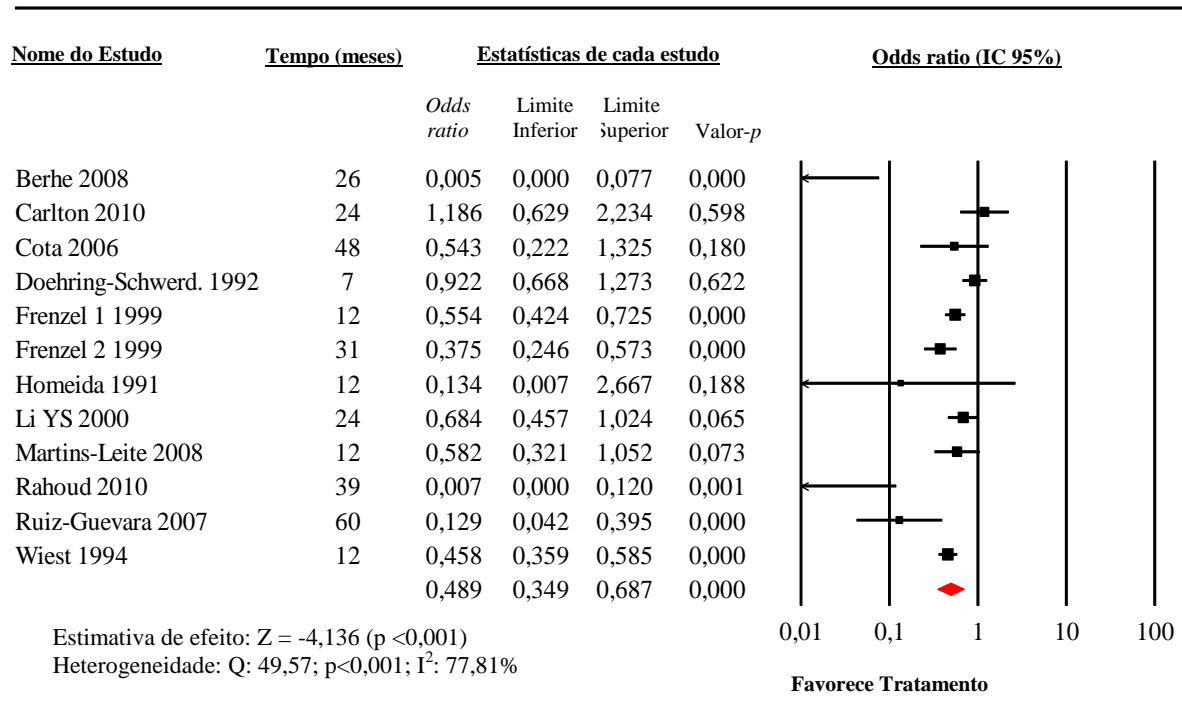


Figura 15: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de fibrose periportal

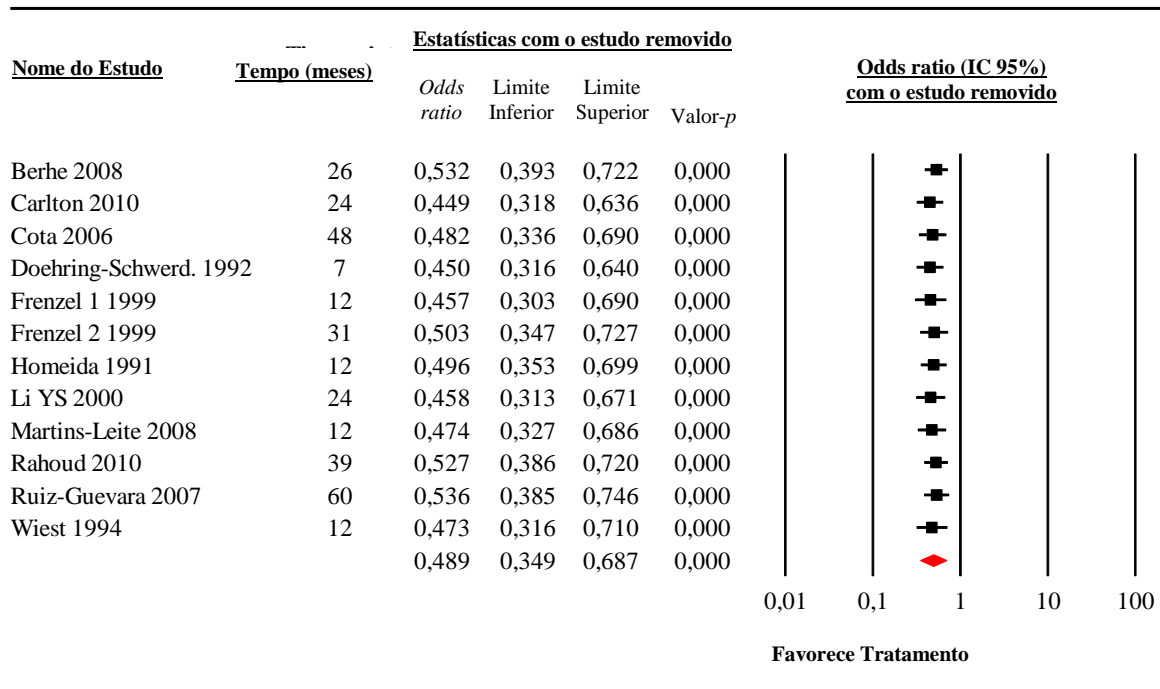


Figura 16: Meta-regressão do log-odds ratio de fibrose periportal de acordo com a taxa de redução de ovos

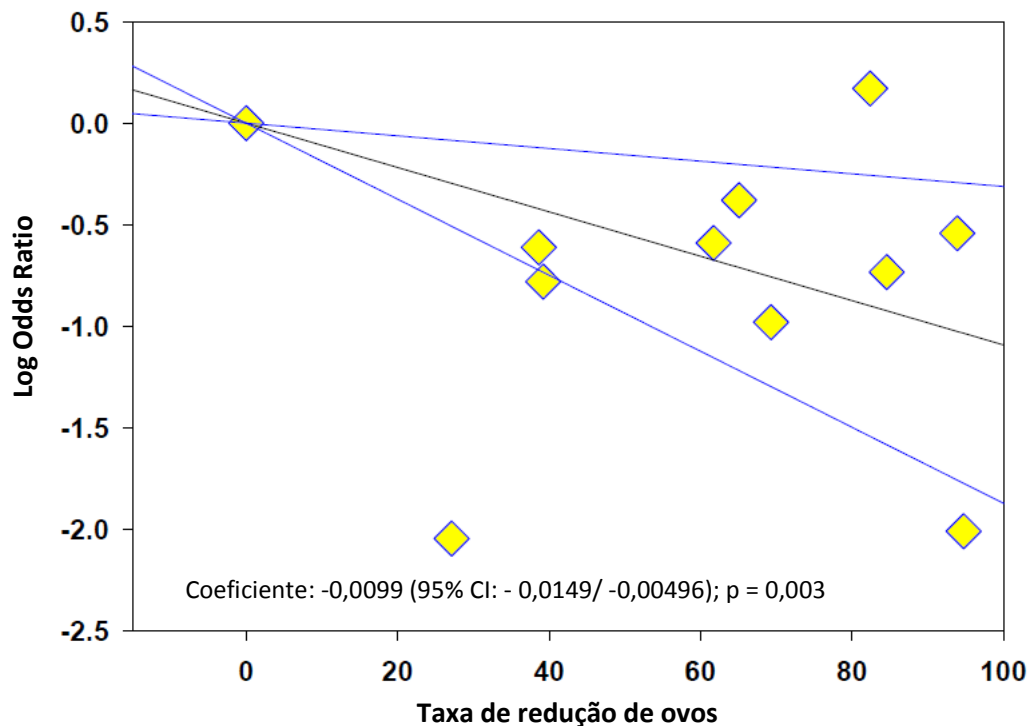


Tabela 5. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência da fibrose periportal

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes ("Baseline"/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade****	Resultados*****
Berhe <i>et al.</i> (2008)	Etiópia	S.m	26	22-26 (Selecionado; todos com Fibrose Periportal)	199/199	PZQ 40	OMS- Classificação Niamey	100% para 65,3%
Cota <i>et al.</i> (2006)	Brasil	S.m	48	15-43 (todos com hepato ou esplenomegalia)	42/42	OX 15 ou 20	Dois graus de severidade	45,2% para 30,9%
Doehring-Schwerdtfeger <i>et al.</i> (1992)	Sudão	S.m	7/23	Idade escolar	322/322	PZQ 20 e 40	Três graus de severidade	36,6% para 34,8% e 21,7%
Frenzel <i>et al.</i> (1999)	Uganda	S.m	Grupo A: 12/31 Grupo B: 31	Todas as idades	A: 460/460 B: 192/192	PZQ 40	Três graus de severidade. Classificação Managil.	A: 46% para 32% e 35% B: 51% para 28%
Homeida <i>et al.</i> (1991)	Sudão	S.m	12/24/36	Selecionado (todos com Fibrose de Symmer)	48/48/48	PZQ 40	Três graus de severidade	100% para 97%, 91% e 88%
Martins-Leite <i>et al.</i> (2008)	Brasil	S.m	12	14-85	91/91	PZQ 50	Três graus de severidade	de 49,4% para 36,3%
Rahound <i>et al.</i> (2010)	Sudão	S.m	39	Todas as idades (todos com Fibrose Periportal)	177/177	PZQ 40	Três graus de severidade. Classificação de Cairo	100% para 72,3%
Ruiz-Guevara <i>et al.</i> (2007)	Venezuela	S.m	60	8-54	78/78	PZQ 40	Classificação N-BH	29,5% para 5,1%
Carlton <i>et al.</i> (2010)	China	S.j	24/60	4-60	578/444/321	PZQ	Três graus de severidade.	3,63% para 4,3% e 0,93%.

							Classificação de Cairo	
Li <i>et al.</i> (2000)	China	S.j	24	9-65	2000: 193/193	PZQ 40	Três graus de severidade.	2000: de 48,7% para 39,4%
Li <i>et al.</i> (2002)			60		2002: 120/120		Classificação de Cairo	2002: de 20,8% para 25,8%
Wiest <i>et al.</i> (1994)	China	S.j	12/24	Todas as idades (Estudo de base com comunidade)	631/542/507	PZQ 50	Três graus de severidade	46% para 28% e 38%.

* Apêndice E

** Sm: *Schistosoma mansoni*, Sj: *Schistosoma japonicum*

*** PZQ: Praziquantel, OX: Oxaminiquine. O número indica a dosagem/kg

**** N-BH: Niamey-Belo Horizonte

*****Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Tabela 6. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de fibrose periportal estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	7	0,52 (0,39-0,69)	< 0,001	17,92	0,006	66,48%
População idade escolar	1	0,48 (0,33-0,68)	< 0,001	-	-	-
População Específica	4	0,04 (0,003-0,67)	0,025	16,97	0,001	82,32%
Seguimento (0-12 m)	5	0,59 (0,43-0,81)	0,001	12,53	0,014	68,09%
Seguimento (13-24 m)	5	0,66 (0,47-0,93)	0,017	10,53	0,032	62,03%
Seguimento (>25 m)	9	0,28 (0,14-0,54)	< 0,001	44,74	<0,001	82,12%
<i>S.mansoni</i>	9	0,35 (0,23-0,54)	< 0,001	27,91	<0,001	71,34%
<i>S.japonicum</i>	3	0,67 (0,41-1,09)	0,113	8,91	0,012	77,56%
Todos os sujeitos infectados (SIM)	5	0,52 (0,36-0,75)	< 0,001	14,15	0,007	71,73%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	7	0,33 (0,17-0,65)	0,002	23,51	0,001	74,48%
China	3	0,67 (0,41-1,09)	0,113	8,91	0,012	77,56%
Leste da África	3	0,32 (0,14-0,74)	0,008	12,95	0,002	84,55%
Egito/Sudão	3	0,10 (0,008-1,32)	0,081	9,10	0,011	78,02%
América do Sul	3	0,38 (0,16-0,87)	0,022	5,67	0,059	64,74%
Tratamento (1x)	10	0,57 (0,43-0,77)	< 0,001	31,55	<0,001	71,47%
Tratamento (2x)	6	0,46 (0,26-0,83)	0,010	29,43	<0,001	83,01%
Tratamento (3x)	2	0,13 (0,01-0,88)	0,037	1,78	0,182	43,94%

4.3.4 Diarreia

Para a síntese quantitativa dos dados sobre a redução da diarreia após a quimioterapia para esquistossomose foram incluídos oito estudos analisados em sete publicações. Nestes estudos, 3.281 indivíduos foram recrutados para seguimento. Os estudos foram realizados em sete países, sete deles envolveram indivíduos infectados pelo *S. mansoni* e um estudo avaliou indivíduos infectados pelo *S. japonicum*. Dois estudos avaliaram apenas indivíduos em idade escolar, cinco avaliaram indivíduos de todas as idades e um apenas pré-escolares. Apenas um estudo utilizou o oxamniquine como quimioterápico e um o hicantone, os outros seis utilizaram o praziquantel. Todos os estudos utilizaram questionários para investigar a ocorrência de diarreia cuja avaliação variou de episódios nos 15 dias anteriores a entrevista até nos últimos seis meses. As publicações incluídas nesta análise e suas características estão apresentadas na **Tabela 7**.

A **figura 17** ilustra o gráfico de floresta com a estimativa sumária de *odds ratio* para a prevalência de diarreia após a quimioterapia para esquistossomose comparada com os níveis pré-tratamento. No geral, ao considerar todos os estudos selecionados para a metanálise, a população avaliada teve uma redução significativa na probabilidade de diarreia após a intervenção, com alta heterogeneidade entre os estudos. A chance de diarreia diminuiu em 53% (OR 0,47; IC_{95%} 0,29 – 0,78) após a intervenção. Apenas o estudo de Zhao *et al.* (1995), único estudo realizado com indivíduos infectados pelo *S. japonicum*, não mostrou efeito positivo para a diminuição dos casos de diarreia após tratamento para a esquistossomose. Sem incluir o estudo de Zhao *et al.* (1995) na metanálise, o *odds ratio* sumário foi de 0,41; $p < 0,001$ e a heterogeneidade foi de 87,09%.

A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez mostrou que nenhum estudo, individualmente, influenciou na medida agrupada, tendo a chance de redução de diarreia variado de 40% a 59% (**Figura 18**). Além disso, pode-se observar na análise de sensibilidade, como o estudo de Peixinho *et al.* (1986) afetou positivamente a redução da prevalência da diarreia após o tratamento. Este estudo combinou o mebendazol com o tratamento específico para a esquistossomose o que pode ter contribuído com o tamanho do efeito. No entanto, o estudo de Betson *et al.* (2012) também realizou essa mesma intervenção combinada com dois anti-helmínticos e o efeito, apesar de positivo, não foi na mesma magnitude.

Optou-se por realizar as análises de subgrupo sem o estudo de Zhao *et al.* (1995), pois foi o único estudo com *S. japonicum* e apresentou resultados muito discrepantes como mencionado acima. Na análise estratificada por grupos, a associação significativa foi mantida em todos os subgrupos possíveis de serem realizados (**Tabela 8**), exceto nos estudos que apresentaram os dados em um tempo de seguimento de 12 a 24 meses após a quimioterapia e no subgrupo que realizou duas intervenções medicamentosas. No entanto, dos cinco estudos que apresentaram dados no intervalo de seguimento de 12 a 24 meses, apenas o estudo de Betson *et al.* (2012) não encontrou redução na prevalência de diarreia após a intervenção. As maiores reduções após o tratamento foram encontradas nos estudos agrupados com população em idade escolar e nos estudos que acompanharam apenas indivíduos infectados no início do estudo. A heterogeneidade entre os estudos manteve-se alta mesmo nas análises de subgrupo. No entanto, pode-se observar sua redução na estratificação por tipo de população, região do estudo e tempo de seguimento (**Tabela 8**). Os três estudos realizados em países do leste da África apresentaram heterogeneidade insignificante entre eles. Os outros estudos foram realizados cada um em uma região diferente.

Figura 17: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na redução da prevalência de diarreia

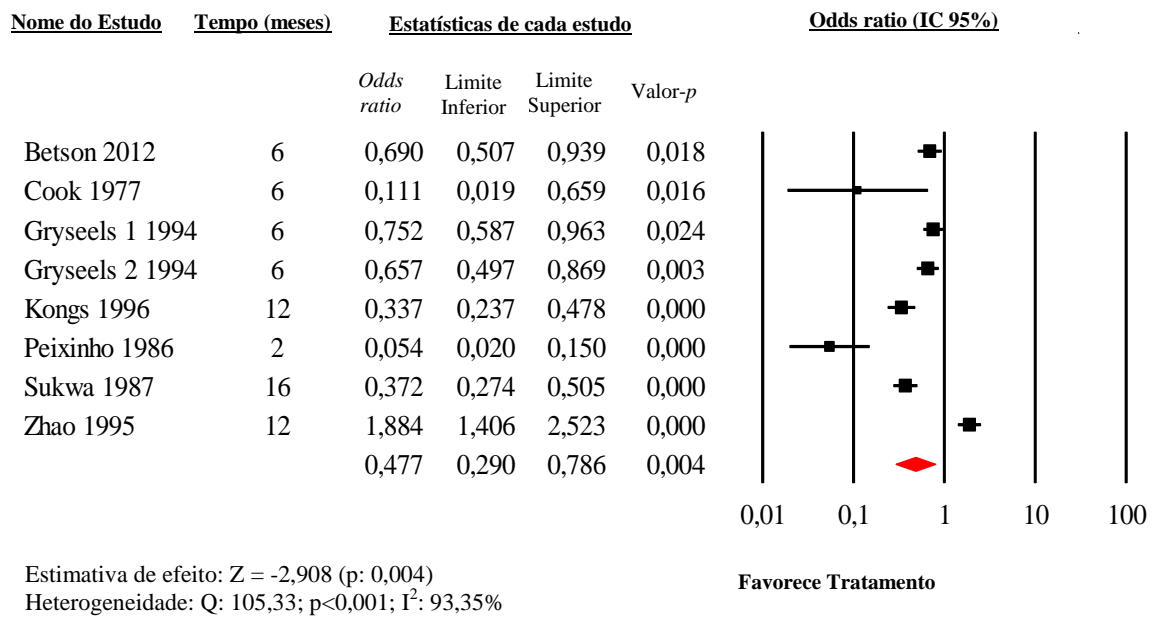


Tabela 7. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de diarreia

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes (“Baseline”/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade	Resultados****
Betson <i>et al.</i> (2012)	Uganda	S.m	6/12	1-5	377/372/369	PZQ 40 + ALB	Questionário	36,6% para 28,2% e 52,6%
Cook <i>et al.</i> (1977)	St. Lúcia	S.m	6	Idade escolar	HT: 16/16 PLB: 16/16	HT 2,5	Questionário-6 meses anteriores	HT: de 56,2% para 12,5 PLB: de 25% para 12,5%
Gryseels <i>et al.</i> (1994)	Burúndi	S.m	6/24/36	Todas as idades (2 estudos transversais na comunidade)	A: 706/693/ 649/634 B: 732/751/ 665/594	PZQ 40	Questionário-6 meses anteriores	A: de 26,2% para 21,1%, 13,6% e 10,2% B: de 19,1% para 13,4%, 15%, e 10,1%
Kongs <i>et al.</i> (1996)	Senegal	S.m	12	Todas as idades	279/279	PZQ 30	Questionário- 15 dias anteriores	54,8% para 29,03%
Peixinho <i>et al.</i> (1986)	Brasil	S.m	2	9-18	51/51	OX + MEB	Questionário	74,5% para 13,72%
Sukwa <i>et al.</i> (1987)	Zâmbia	S.m	16	Todas as idades	523/523	PZQ 40	Questionário- 15 dias anteriores	31,35% para 14,53%
Zhao <i>et al.</i> (1995)	China	S.j	12	Todas as idades	592/592	PZQ 60	Questionário- 15 dias anteriores	15% para 25%

* Apêndice E

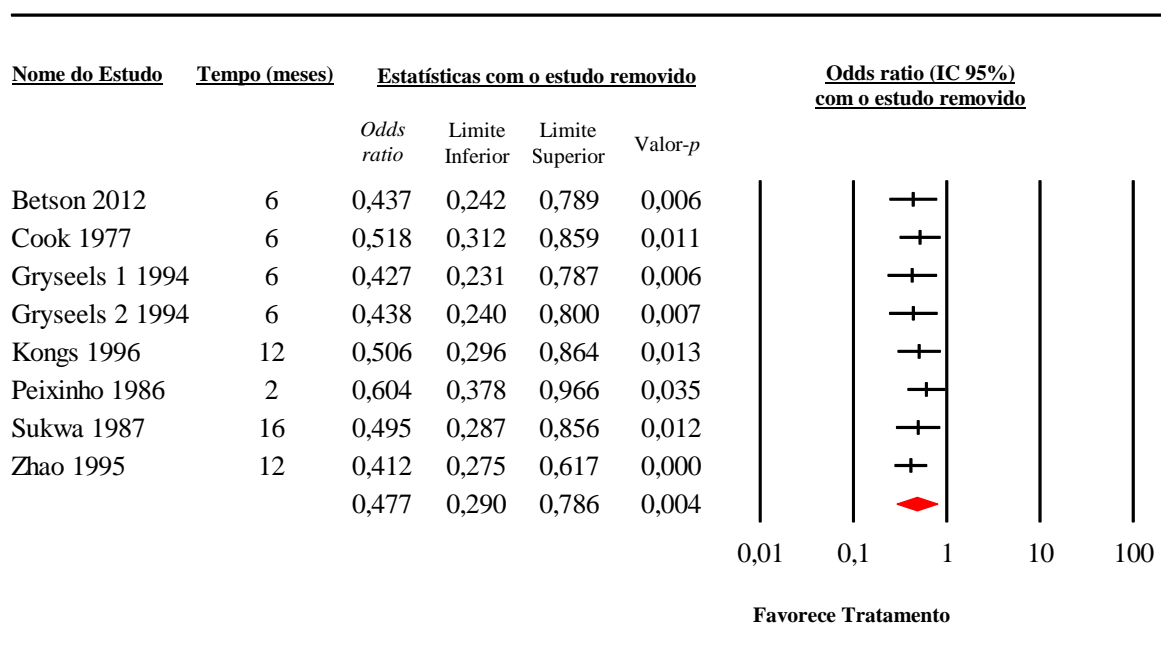
** Sm: *Schistosoma mansoni*, Sj: *Schistosoma japonicum*

*** PZQ: Praziquantel, MEB: Mebendazol, OX: Oxaminiquine, HT: Hicantone, PLB: Placebo. O número indica a dosagem/kg.

****Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Tabela 8. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de diarreia estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	4	0,50 (0,34-0,74)	0,001	21,42	<0,001	85,9%
População idade escolar	2	0,06 (0,02-0,15)	<0,001	0,46	0,494	0%
População Específica	1	0,69 (0,50-0,93)	0,018	-	-	-
Seguimento (0-12 m)	5	0,44 (0,26-0,73)	0,002	28,13	<0,001	85,78%
Seguimento (12-24 m)	5	0,60 (0,32-1,13)	0,115	86,98	<0,001	95,40%
Seguimento (>25 m)	2	0,39 (0,26-0,57)	<0,001	2,93	0,087	65,90%
Todos os sujeitos infectados (SIM)	3	0,13 (0,03-0,53)	0,004	12,03	0,002	83,38%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	4	0,60 (0,44-0,81)	0,001	13,66	0,003	78,04%
Leste da África	3	0,70 (0,60-0,82)	<0,001	0,51	0,771	0%
Caribe	1	0,11 (0,01-0,65)	0,016	-	-	-
América do Sul	1	0,05 (0,02-0,15)	<0,001	-	-	-
Sul da África	1	0,37 (0,27-0,50)	<0,001	-	-	-
Oeste da África	1	0,33 (0,23-0,47)	<0,001	-	-	-
Tratamento (1x)	6	0,41 (0,26-0,65)	<0,001	39,58	<0,001	87,36%
Tratamento (2x)	3	0,85 (0,37-1,97)	0,720	51,46	<0,001	96,11%
Tratamento (3x)	2	0,39 (0,26-0,57)	<0,001	2,93	0,087	65,90%
Tratamento (4x)	1	0,37 (0,27-0,50)	<0,001	-	-	-

Figura 18: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de diarreia

4.3.5 Sangue nas Fezes

A prevalência de sangue nas fezes antes e após o tratamento para a esquistossomose foi avaliada em oito estudos presentes em sete publicações. Nestes estudos, foram recrutados 2.488 indivíduos para seguimento. Os estudos foram realizados em seis países, sete deles incluíram indivíduos infectados pelo *S. mansoni* e um avaliou indivíduos infectados pelo *S. japonicum*. Três estudos avaliaram indivíduos em idade escolar, quatro avaliaram indivíduos de todas as idades e um pré-escolares. Apenas um estudo utilizou o oxamniquine como quimioterápico, os outros o praziquantel. Todos os estudos utilizaram questionários para investigar a ocorrência de sangue nas fezes cuja avaliação, em cinco trabalhos foi definida por episódios de sangue nas fezes nos 15 dias anteriores a entrevista e em dois não foi relatado como foi abordada essa questão no questionário. As publicações incluídas nesta análise e suas características estão apresentadas na **Tabela 9**.

Todos os estudos incluídos apresentaram redução significativa na prevalência de sangue nas fezes após a quimioterapia comparada com a prevalência antes do tratamento. No geral, ao considerar todos os estudos selecionados para a metanálise, a chance de sangue nas fezes diminuiu 75% após a intervenção (OR 0,25; IC_{95%} 0,15 – 0,42). Foi identificada alta heterogeneidade entre os estudos incluídos (**Figura 19**). Na análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez, nenhum estudo individual modificou o resultado agrupado dos dados, tendo a chance de redução de sangue nas fezes variado de 73% a 78% (**Figura 20**).

Em todas as análises de subgrupos a significância foi mantida exceto no subgrupo de estudos que realizaram duas intervenções medicamentosas ao longo do seguimento. Contudo, o resultado agrupado por estudos com indivíduos em idade escolar, tempo de seguimento de 0 a 12 meses e estudos no sul da África apresentou redução da heterogeneidade, com redução significativa apenas no subgrupo de indivíduos em idade escolar (**Tabela 10**).

Tabela 9. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de sangue nas fezes

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes (“Baseline”/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade	Resultados****
Betson <i>et al.</i> (2012)	Uganda	S.m	6/12	1-5	377/372/369	PZQ 40 + ALB	Questionário	11,9% para 6,2% e 11,1%
Boisier <i>et al.</i> (1998)	Madagascar	S.m	24/36	Todas as idades	289/289/289	PZQ 40	Questionário	24,9% para 4,6% e 8,4%
Kongs <i>et al.</i> (1996)	Senegal	S.m	12	Todas as idades	279/279	PZQ 30	Questionário- 15 dias anteriores	44,1% para 11,1%
Peixinho <i>et al.</i> 1986	Brasil	S.m	2	9-18	51/51	OX + MEB	Questionário	74,5% para 13,72%
Sukwa <i>et al.</i> 1987	Zâmbia	S.m	16	Todas as idades	523/523	PZQ 40	Questionário- 15 dias anteriores	12,42% para 1,91%
Sukwa <i>et al.</i> 1993	Zâmbia	S.m	6	7-19	A: 190/185 B: 187/180	PZQ 40	Questionário- 15 dias anteriores	A: de 52,6% para 23,24% B: de 47,5% para 24,4%
Zhao <i>et al.</i> 1995	China	S.j	12	Todas as idades	592/592	PZQ 60	Questionário- 15 dias anteriores	26,68% para 19,93%

* Apêndice E

** Sm: *Schistosoma mansoni*, Sj: *Schistosoma japonicum*

*** PZQ: Praziquantel, MEB: Mebendazol, OX: Oxaminiquine. O número indica a dosagem/kg.

****Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Figura 19: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na redução de sangue nas fezes

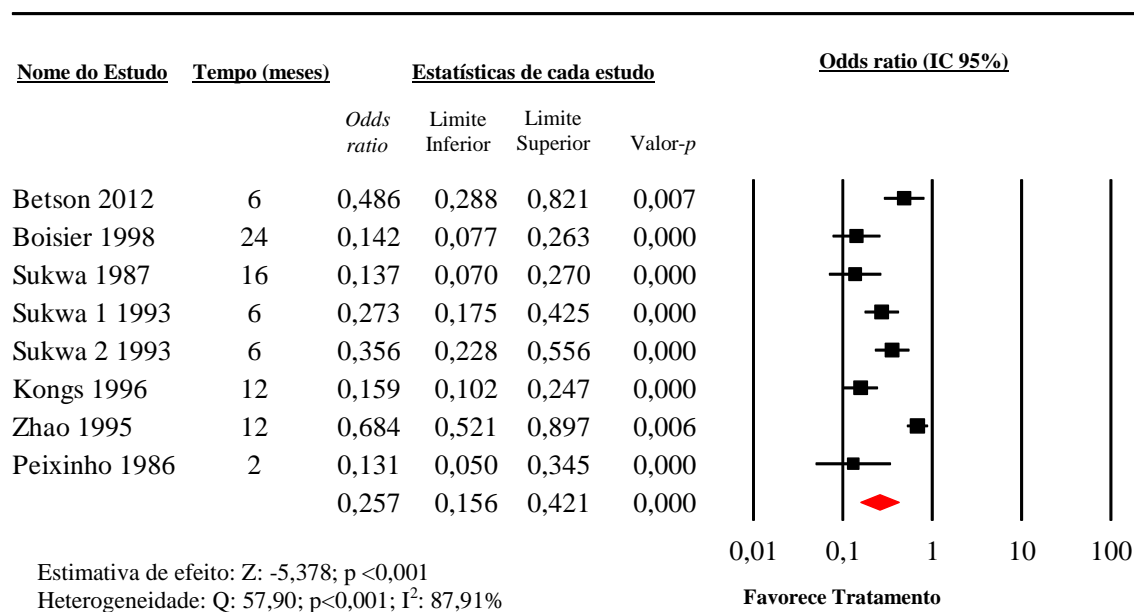


Figura 20: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de sangue nas fezes

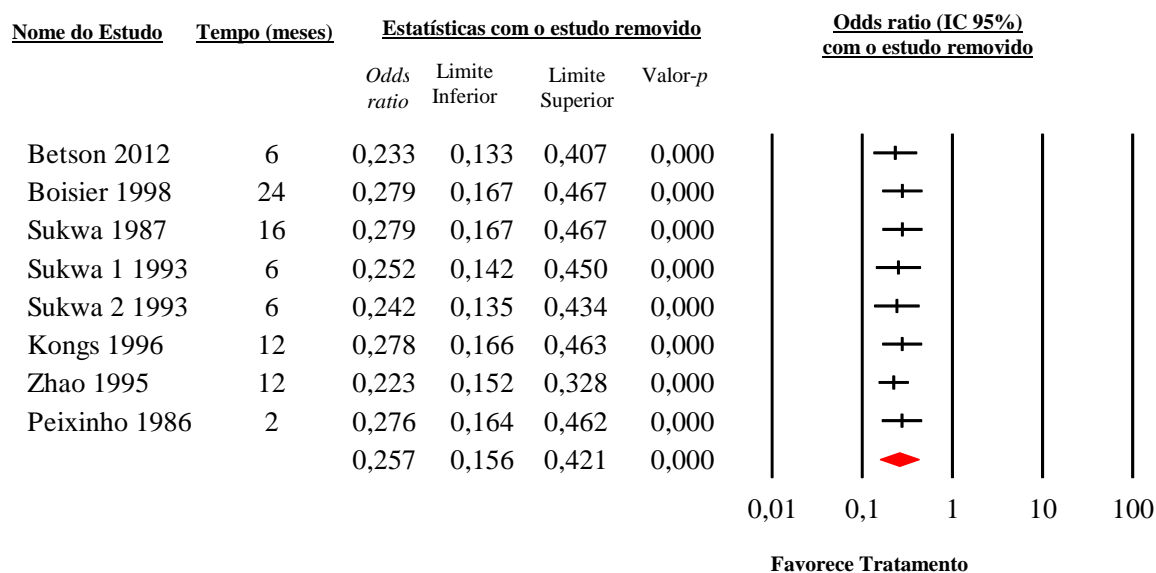


Tabela 10. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de sangue nas fezes estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	4	0,21 (0,08-0,57)	0,002	51,16	<0,001	94,13%
População idade escolar	3	0,27 (0,17-0,41)	< 0,001	3,48	0,175	42,64%
População Específica	1	0,48 (0,28-0,82)	0,007	-	-	-
Seguimento (0-12 m)	4	0,31 (0,21-0,46)	< 0,001	6,42	0,093	53,29%
Seguimento (12-24 m)	5	0,29 (0,13-0,67)	0,004	64,86	<0,001	93,83%
Seguimento (>25 m)	1	0,27 (1,16-0,44)	-	-	-	-
Todos os sujeitos infectados (SIM)	4	0,22 (0,14-0,35)	< 0,001	8,23	0,041	63,55%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	4	0,29 (0,12-0,67)	0,004	34,39	<0,001	91,27%
Leste da África	2	0,26 (0,08-0,88)	0,031	8,88	0,003	88,74%
Sul da África	3	0,25 (0,15-0,40)	< 0,001	5,31	0,070	62,37%
China	1	0,68 (0,52-0,89)	0,006	-	-	-
América do Sul	1	0,13 (0,05-0,34)	< 0,001	-	-	-
Oeste da África	1	0,15 (0,10-0,24)	< 0,001	-	-	-
Tratamento (1x)	6	0,32 (0,18-0,53)	< 0,001	40,55	<0,001	87,67%
Tratamento (2x)	2	0,36 (0,05-2,33)	0,289	22,96	< 0,001	95,64%
Tratamento (3x)	1	0,27 (0,16-0,44)	< 0,001	-	-	-
Tratamento (4x)	1	0,13 (0,07-0,27)	< 0,001	-	-	-

4.3.6 Veia Porta Hepática

A prevalência de veia porta hepática dilatada antes e após o tratamento para a esquistossomose pode ser avaliada em quatro estudos presentes em cinco publicações. No entanto, duas publicações referem-se à mesma população, mas em tempos de seguimento diferentes (LI *et al.*, 2000; LI *et al.*, 2002). Nestes estudos, foram recrutados para seguimento 902 indivíduos distribuídos em três países. Dentre os quatro estudos, dois avaliaram indivíduos infectados pelo *S. japonicum* e dois pelo *S. mansoni*. Dois estudos incluíram apenas indivíduos em idade escolar, sendo que um deles (VENNERVALD *et al.*, 2005) acompanhou somente escolares com aumento do lobo hepático esquerdo. Todos utilizaram o praziquantel como tratamento específico para esquistossomose. As características de cada estudo estão apresentados na **Tabela 11**.

A **figura 21** ilustra o gráfico de floresta com a estimativa sumária de *odds ratio* para a prevalência da veia porta hepática dilatada após a quimioterapia para

esquistossomose comparada com os níveis pré-tratamento. No geral, ao considerar todos os estudos, a chance de veia porta hepática dilatada diminuiu em 43% (OR 0,57; IC95% 0,23 – 1,42) após a intervenção, porém esta redução não foi estatisticamente significativa.

Apenas um estudo realizado com indivíduos infectados pelo *S. japonicum* apresentou aumento na prevalência de veia porta dilatada. Os outros estudos mostraram uma redução dessa prevalência porém, em apenas um essa redução foi estatisticamente significativa (**Figura 21**). No entanto, na análise de subgrupos, ao combinar três estudos, pode-se encontrar uma redução significativa da prevalência de indivíduos com diâmetro aumentado da veia porta após o tratamento (**Tabela 12**). Estes estudos se caracterizam por terem realizado duas intervenções quimioterápicas na população do estudo e por possuírem um tempo de seguimento igual ou superior a 24 meses (LI *et al.*, 2002, com tempo de seguimento de 60 meses; VENNervalD *et al.*, 2005, seguimento de 36 meses e KABATEREINE *et al.*, 2007, com 24 meses de seguimento). Houve também redução da heterogeneidade entre eles (**Tabela 12**). Um estudo que acompanhou somente crianças em idade escolar apresentou uma importante redução na prevalência de veia porta dilatada (KABATEREINE *et al.*, 2007). Houve também redução da heterogeneidade entre eles (**Tabela 12**).

Na análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez, nenhum estudo individual modificou o resultado agrupado dos dados. A chance de redução de veia porta hepática dilatada variou de 4% a 60% (**Figura 22**).

Figura 21: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da veia porta hepática dilatada

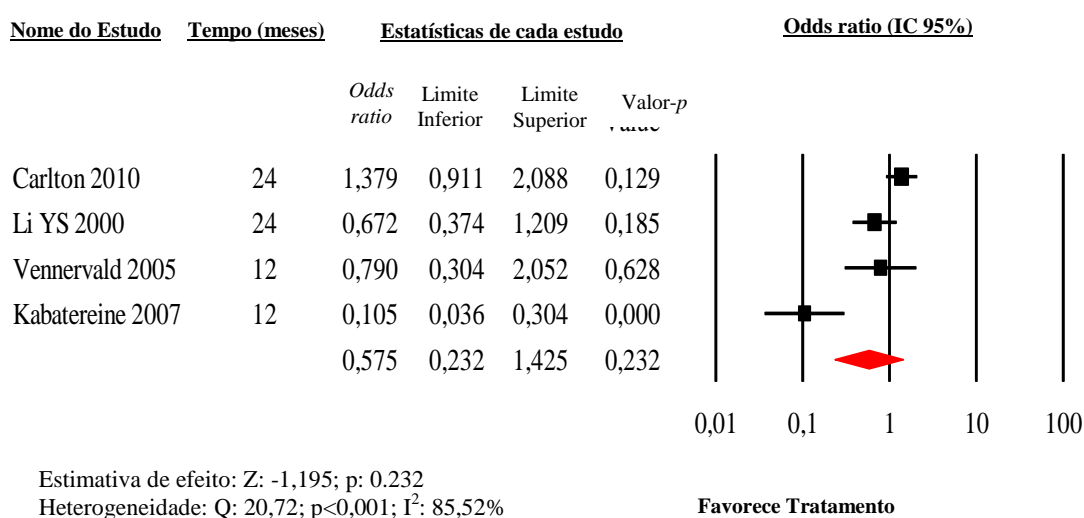


Tabela 11. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de veia porta hepática dilatada

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes (“Baseline”/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade****	Resultados*****
Carlton <i>et al.</i> 2010	China	S.j	24	4-60	462/440	PZQ	Medidas e classificações de acordo com as diretrizes da OMS	10% para 13%
Li <i>et al.</i> 2000 Li <i>et al.</i> 2002	China	S.j	2000: 24 2002: 60	9-65	2000:193/193 2002:120/120	PZQ 40	Medidas e classificações de acordo com Protocolo de CAIRO.	2000: de 16,06% para 11,4% 2002: 19,1% para 10,8%
Vennervald <i>et al.</i> 2005	Quênia	S.m	12/24/36	7-18 Todos com aumento do lobo esquerdo do fígado	67/67/67/67	PZQ 40	Medidas e classificações de acordo com as diretrizes da OMS	16,4% para 13,4%, 11,9% e 2,3%
Kabatereine <i>et al.</i> 2007	Uganda	S.m	12/24	6-14	180/180/180	PZQ 40 + ALB 400	Medidas e classificações de acordo com o Protocolo da OMS (N-BH)	17,7% para 2,2% e 3,3%

* Apêndice E

** Sm: *Schistosoma mansoni*, Sj: *Schistosoma japonicum*

*** PZQ: Praziquantel, ALB: Albendazol. O número indica a dosagem/kg.

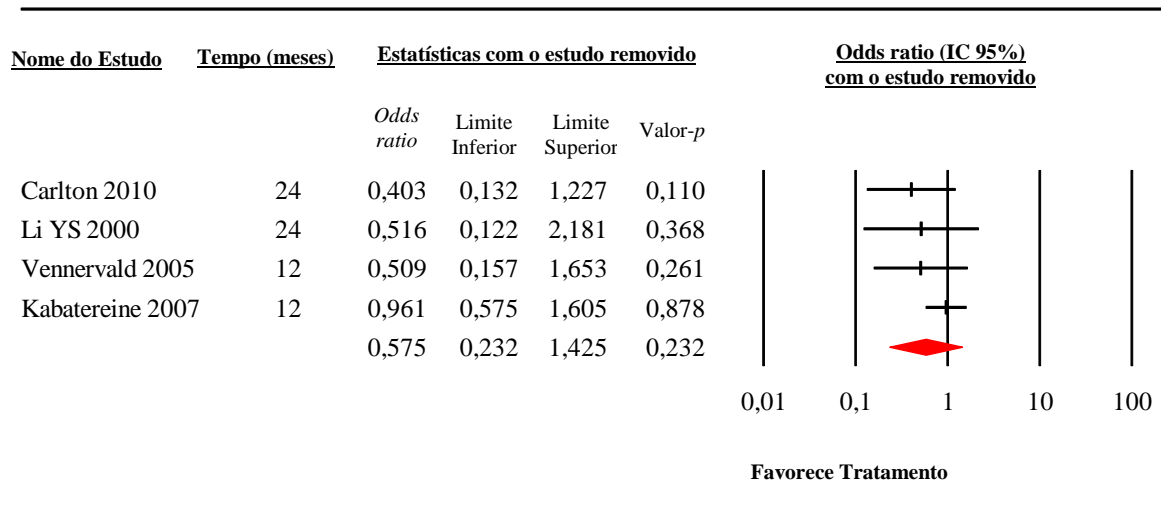
**** Diretrizes da OMS: RICHTER, J., *et al.* Ultrasound in Schistosomiasis: A practical guide to the standard use of ultrasonography for the assessment of schistosomiasis-related morbidity. Geneva: WHO, 2000; N-BH: Niamey-Belo Horizonte.

***** Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Tabela 12. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de veia porta hepática dilatada estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	2	0,99 (0,49-2,00)	0,986	3,83	0,05	73,94%
População idade escolar	1	0,10 (0,03-0,30)	<0,001	-	-	-
População Específica	1	0,79 (0,30-2,05)	0,628	-	-	-
<i>S. mansoni</i>	2	0,29 (0,04-2,10)	0,222	3,83	0,050	73,94%
<i>S. japonicum</i>	2	0,99 (0,49-2,00)	0,986	7,66	0,006	86,95%
Seguimento (0-12 m)	3	0,29 (0,04-2,10)	0,222	7,66	0,006	86,95%
Seguimento (12-24 m)	4	0,59 (0,25-1,40)	0,236	19,31	<0,001	84,46%
Seguimento (>25 m)	2	0,34 (0,17-1,03)	0,057	1,83	0,175	45,58%
Tratamento 1x	4	0,57 (0,23-1,42)	0,232	20,72	<0,001	85,53%
Tratamento 2x	3	0,26 (0,10-0,62)	0,002	4,61	0,099	56,67%

Figura 22: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de veia porta hepática dilatada



4.3.7 Sangue na Urina

A presença de sangue na urina antes e após a quimioterapia para a esquistossomose hematóbica foi avaliada em 17 estudos analisados em 16 publicações. Um total de 6.723 indivíduos, distribuídos em 10 países, foram recrutados para o seguimento. Em 11 estudos apenas indivíduos em idade escolar foram acompanhados, cinco incluíram toda a população e um incluiu apenas indivíduos com diagnóstico de hematúria no início do estudo. O método utilizado para avaliar a presença de sangue na urina em todas as publicações foi o semi-quantitativo utilizando fitas reagentes. O fármaco mais utilizado para o tratamento da esquistossomose foi o praziquantel, sendo que em apenas dois estudos foi utilizado o metrifonato. Os estudos incluídos na metanálise e suas características estão apresentados na **Tabela 13**. Como em todas as morbidades que possuem graus de classificação, neste trabalho foi avaliada, quantitativamente, a reversão completa da hematúria e não foram considerados os casos em que houve apenas mudança de um grau de maior intensidade para um de menor intensidade.

A redução da prevalência de hematúria foi fortemente significativa após a quimioterapia para a esquistossomose hematóbica ao realizar a medida agrupada de todos os estudos selecionados para a metanálise, a chance de hematúria diminuiu em 92% após a intervenção (OR 0,08; IC_{95%} 0,05 – 0,12). No entanto, foi identificada alta heterogeneidade entre os estudos (**Figura 23**) e a análise de subgrupos foi realizada com o objetivo de identificar as causas da heterogeneidade. Pode-se observar redução da heterogeneidade, porém ainda elevada, quando foram agrupados os estudos que acompanharam indivíduos de todas as idades e estudos com tempo de seguimento maior que 12 meses. Na análise de subgrupos pode-se observar também maior força de associação nos estudos que envolvem apenas indivíduos em idade escolar, nos estudos que acompanharam apenas os sujeitos infectados no início do seguimento e nos estudos que avaliaram a redução da prevalência de hematúria nos primeiros seis meses (**Tabela 14**).

Na análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez, nenhum estudo individual modificou o resultado agrupado dos dados. A chance de redução de hematúria variou de 92% a 93% (**Figura 24**). A análise de meta-regressão da redução da prevalência da hematúria de acordo com a redução da contagem de ovos na urina evidenciou associação significativa (**Figura 25**).

Tabela 13. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de hematúria

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes (“Baseline”/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade****	Resultados*****
Campagne <i>et al.</i> 2001	Nigéria	S.h	5/34	7-15	114/105/87	PZQ 40 + ALB	Nephur-7-test	87,7% para 24,7% e 25,2%
Delegue <i>et al.</i> 1998	Senegal	S.h	4	Todas as idades	203/182	PZQ 40	Hemastix Bayer	34,9% para 9,8%
Kahama <i>et al.</i> 1999	Quênia	S.h	6/18	6-15	117/117/117	PZQ 40	Hemastix Bayer	92,3% para 24,7% e 63,8%
Kiliku <i>et al.</i> 1991	Quênia	S.h	3	Todas as idades	426/426	PZQ 40	Uro-Labstix III	40,6% para 15,2%
King <i>et al.</i> 1990	Quênia	S.h	12	4-21	MET: 896/705 PZQ: 877/695	MET 10 (3x) PZQ 40	Fisher Scientific	MET: 74% para 17% PZQ: de 76% para 17%
Kitange <i>et al.</i> 1993	Tanzânia	S.h	12	7-19	253/253	PZQ 40 + ALB	BM TEST 5L	38,3% para 27,6%
Koukounari <i>et al.</i> 2007	Burquina Faso	S.h	12	6-14	1.124/1.124	PZQ 40 + ALB	Hemastix Bayer	49,4% para 10,5%
Mekonnen <i>et al.</i> 2013	Etiópia	S.h	2	Todas as idades Selecionado (todos com hematúria)	152/152	PZQ 40	URS-11	100% para 40,7%
Mott <i>et al.</i> 1985	Gana	S.h	6	Todas as idades	230/230	PZQ 40	Neostix-3	76,5% para 26,9%
Rasendramino <i>et al.</i> 1998	Madagascar	S.h	12	Todas as idades	435/435	PZQ 40	Néphur 7 test	72,4% para 31,4%
Sarda <i>et al.</i> 1987	Tanzânia	S.h	6	Idade escolar	PZQ: 67/67 PLB: 30/30	PZQ 40 + ALB	Combur Test	PZQ: de 85% para 2,9% PLB: de 86,6% para 96,6%
Sissoko <i>et al.</i>	Mali	S.h	1	6-15	387/397	PZQ 40 + ALB	Hemastix Bayer	87,5% para 49,8%

2009					400			
Stephenson <i>et al.</i> 1984	Quênia	S.h	6	6-16	MET:244/244 PLB:202/202	MET 7,5 (3x)	Ames N-Multistix	MET: de 91,8% para 29% PLB: = 90%
Stete <i>et al.</i> 2012	Costa do Marfim	S.h	2	Idade escolar	90/90	PZQ 40	Combur-7-TestR	87,7% para 16,6%
Tohon <i>et al.</i> 2008	Nigéria	S.h	12	7-11	1.412/1.412	PZQ 40 + ALB	Hemastix Bayer	53,4% para 6%
Wagatsuma <i>et al.</i> 1999	Gana	S.h	6/18	Todas as idades	1.202/660/595	PZQ 40 + ALB	-	77,5% para 14,4% e 29,9%

* Apêndice E

* Sh: *Shistosoma Haematobium*

*** PZQ: Praziquantel, MET: Mefenitazono, ALB: Albendazol, PLB: Placebo. O número indica a dosagem/kg.

**** Todos: resultados semi quantitativos utilizando fitas reagentes.

***** Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Figura 23: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da hematúria

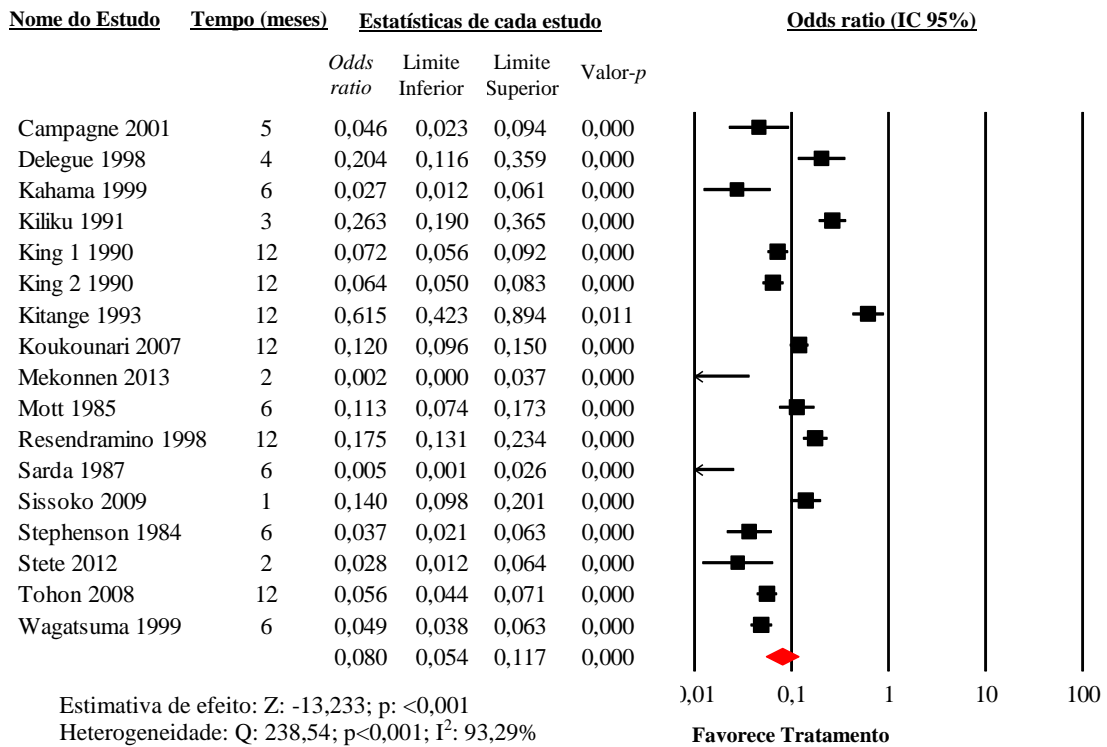


Figura 24: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de hematúria

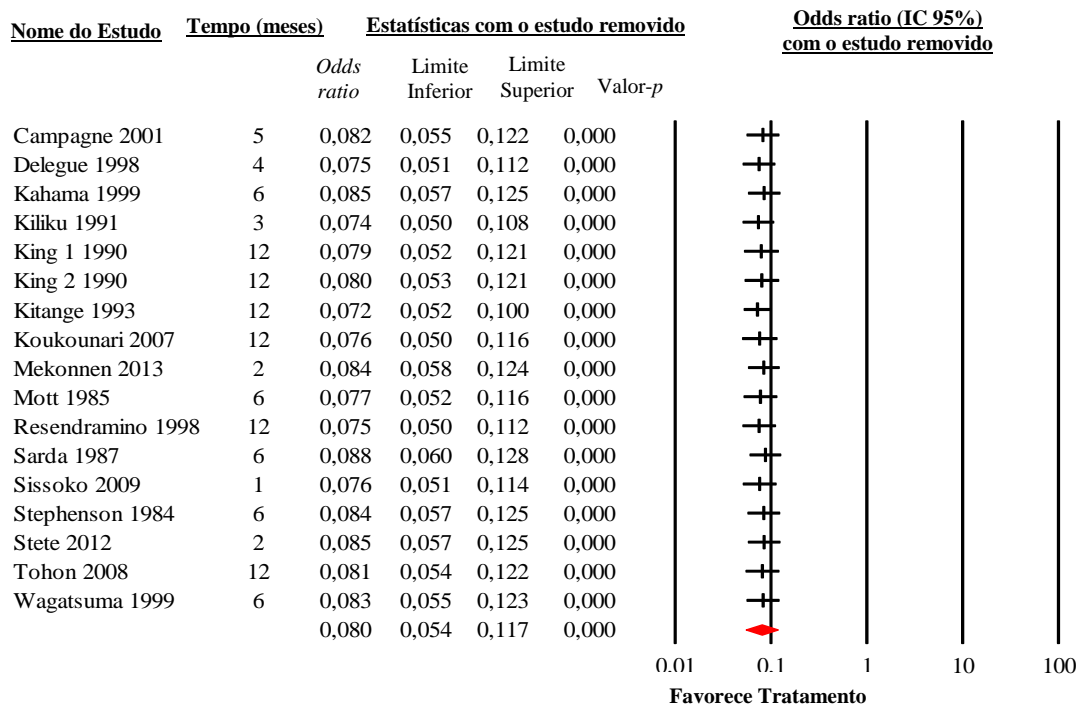
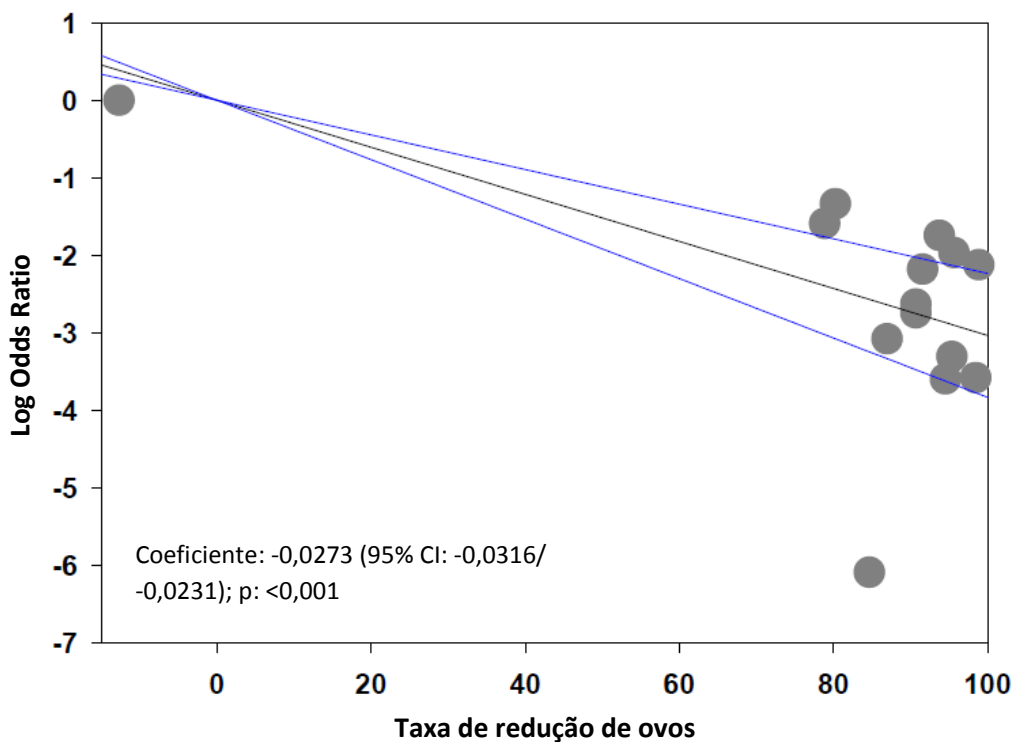


Tabela 14. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de hematúria estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	5	0,16 (0,12-0,22)	<0,001	16,73	0,002	76,10%
População idade escolar	11	0,07 (0,04-0,11)	<0,001	171,93	<0,001	94,18%
População Específica	1	0,002 (0,00-0,03)	<0,001	-	-	-
Todos os sujeitos infectados (SIM)	10	0,07 (0,04-0,10)	<0,001	70,93	<0,001	87,31%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	7	0,14 (0,07-0,26)	<0,001	142,54	<0,001	95,79%
Seguimento (0-6 m)	11	0,05 (0,03-0,10)	<0,001	127,50	<0,001	92,15%
Seguimento (7-12 m)	6	0,12 (0,06-0,21)	<0,001	147,9	<0,001	96,62%
Seguimento (>12 m)	3	0,08 (0,05-0,15)	<0,001	6,09	0,048	67,16%
Leste da África	9	0,08 (0,04-0,16)	<0,001	183,87	<0,001	95,64%
Oeste da África	8	0,09 (0,06-0,13)	<0,001	51,31	<0,001	86,35%

Figura 25: Meta-regressão do *log-odds ratio* de hematúria de acordo com a taxa de redução de ovos



4.3.8 Proteína na Urina

A presença de proteína na urina antes e após a quimioterapia para a esquistossomose hematóbica foi avaliada em 12 estudos avaliados em 11 publicações. Um total de 5.996 indivíduos, distribuídos em sete países, foram recrutados para o seguimento. Em sete estudos foram acompanhados apenas indivíduos em idade escolar, quatro incluíram toda a população e um incluiu apenas indivíduos com diagnóstico de hematúria no início do estudo. O método utilizado para avaliar a presença de proteína na urina em todas as publicações foi semi-quantitativo utilizando fitas reagentes. O fármaco mais utilizado para o tratamento da esquistossomose foi o praziquantel, apenas em dois estudos foi utilizado o metrifonato. Os estudos incluídos na metanálise e suas características estão apresentados na **Tabela 15**.

A redução da prevalência de proteinúria foi significativa após a quimioterapia para a esquistossomose hematóbica ao realizar a medida agrupada de todos os estudos selecionados para a metanálise. A chance de proteinúria diminuiu em 90% após a intervenção (OR 0,10; IC_{95%} 0,05 – 0,20). Pode-se observar alta heterogeneidade entre os estudos. Apenas um estudo, realizado com escolares na Tanzânia, não encontrou associação significativa na redução da prevalência de proteinúria após quimioterapia (**Figura 26**). Houve pouca redução da heterogeneidade na análise de subgrupos. Apenas o subgrupo de estudos que acompanharam toda a população endêmica e não apenas os infectados não encontrou associação significativa na redução da proteinúria após a quimioterapia. Pode-se observar maior força de associação nos estudos que avaliaram a redução da prevalência de proteinúria nos primeiros seis meses, no subgrupo que acompanhou apenas indivíduos infectados e no subgrupo de estudos realizados em países no Oeste da África (**Tabela 16**).

A análise de meta-regressão da redução da prevalência da proteinúria de acordo com a redução da contagem de ovos na urina evidenciou associação significativa (**Figura 27**).

Figura 26: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão da proteinúria

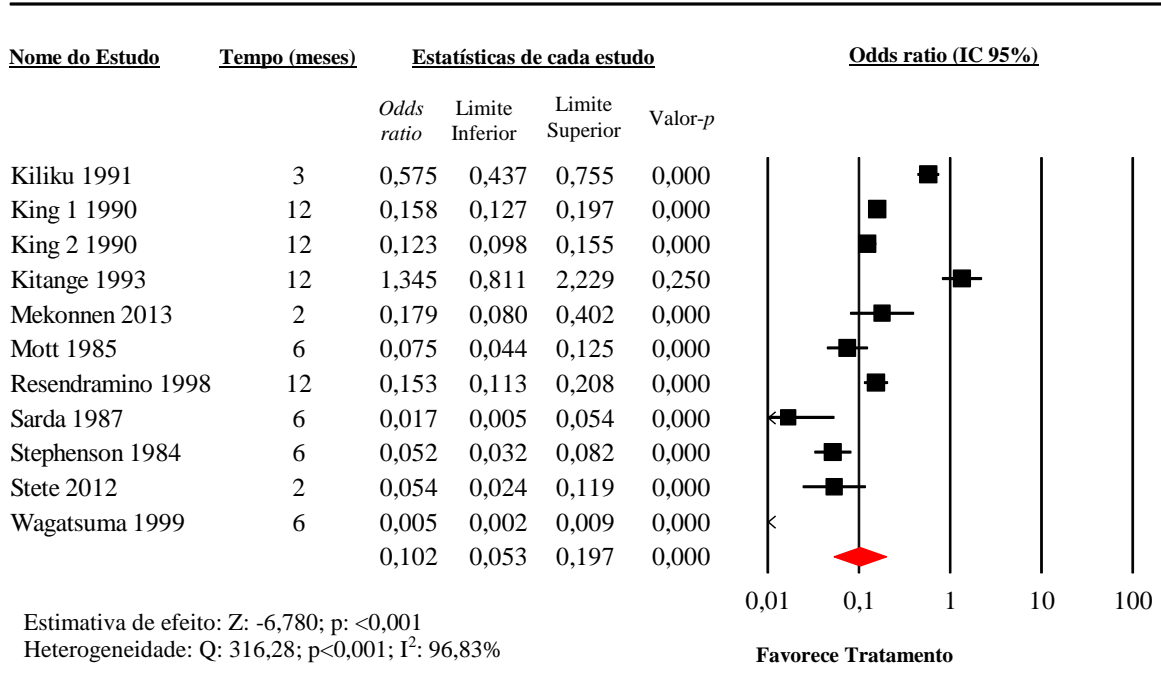


Tabela 15. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de proteinúria

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes (“Baseline”/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade****	Resultados*****
Kiliku <i>et al.</i> 1991	Quênia	S.h	3	Todas as idades	426/426	PZQ 40	Uro-Labstix III	62% para 48,3%
King <i>et al.</i> 1990	Quênia	S.h	12	4-21	MET: 896/705 PZQ: 877/695	MET 10 (3x) PZQ 40	Fisher Scientific	MET: de 72% para 29% PZQ: de 75% para 27%
Kitange <i>et al.</i> 1993	Tanzânia	S.h	12	7-19	253/253	PZQ 40 + ALB	BM TEST 5L	12,2% para 15,8%
Koukounari <i>et al.</i> 2007	Burquina Faso	S.h	12	6-14	1.124/1.124	PZQ 40 + ALB	Hemastix Bayer	49,4% para 10,5%
Mekonnen <i>et al.</i> 2013	Etiópia	S.h	2	Todas as idades Selecionados (todos com hematúria)	152/152	PZQ 40	URS-11	94,07% para 48,7%
Mott <i>et al.</i> 1985	Gana	S.h	6	Todas as idades	230/230	PZQ 40	Neostix-3	90,8% para 42,6%
Rasendramino <i>et al.</i> 1998	Madagascar	S.h	12	Todas as idades	435/435	PZQ 40	Néphur 7 test	62,3% para 20,2%
Sarda <i>et al.</i> 1987	Tanzânia	S.h	6	Idade escolar	PZQ: 67/67 PLB: 30/30	PZQ 40 + ALB	Combur Test	PZQ: de 79,1% para 5,8% PLB: de 70% para 90%
Stephenson <i>et al.</i> 1984	Quênia	S.h	6	6-16	MET:244/244 PLB:202/202	MET 7,5 (3x)	Ames N-Multistix	MET: de 76% para 14% PLB: de 63% para 54%
Stete <i>et al.</i> 2012	Costa do Marfim	S.h	2	Idade Escolar	90/90	PZQ 40	Combur-7-TestR	70% para 11,6%

Wagatsuma <i>et al.</i> 1999	Gana	S.h	6/18	Todas as idades	1.202/660/595	PZQ 40 + ALB	-	74,5% para 1,3% e 8,6%
------------------------------	------	-----	------	-----------------	---------------	--------------	---	------------------------

* Apêndice E

* Sh: *Shistosoma Haematobium*

*** PZQ: Praziquantel, MET: Metrifonato, ALB: Albendazol. O número indica a dosagem/kg.

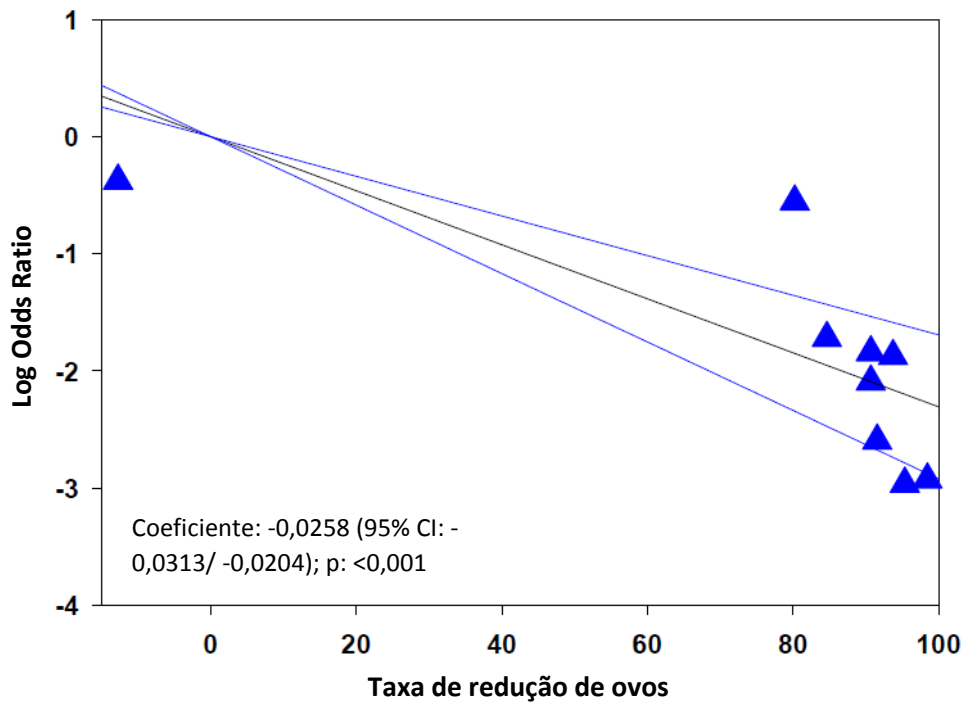
**** Todos: resultados semi quantitativos utilizando fitas reagentes.

***** Primeiro valor de prevalência refere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Tabela 16. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de proteinúria estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	4	0,12 (0,03-0,45)	<0,001	192,47	0,002	98,45%
População idade escolar	6	0,11 (0,05-0,24)	<0,001	115,12	<0,001	95,65%
População Específica	1	0,17 (0,08-0,40)	<0,001	-	-	-
Todos os sujeitos infectados (SIM)	8	0,05 (0,02-0,10)	<0,001	122,1	<0,001	97,01%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	3	0,48 (0,15-1,52)	0,216	67	<0,001	94,26%
Seguimento (0-6 m)	7	0,05 (0,01-0,21)	<0,001	242,5	<0,001	97,52%
Seguimento (7-12 m)	4	0,24 (0,12-0,48)	<0,001	72,83	<0,001	95,88%
Seguimento (>12 m)	1	0,03 (0,02-0,04)	<0,001	-	-	-
Leste da África	8	0,16 (0,08-0,32)	<0,001	185,93	<0,001	96,23%
Oeste da África	3	0,04 (0,02-0,08)	<0,001	7,89	<0,001	74,68%

Figura 27: Meta-regressão do *log-odds ratio* de proteinúria de acordo com a taxa de redução de ovos



4.3.9 Lesões na Bexiga Urinária

A reversão de lesões na bexiga urinária após a quimioterapia específica para esquistossomose foi avaliada em 15 estudos presentes em 13 publicações selecionadas para a metanálise. Nestes estudos, foram recrutados, para seguimento, 4.546 indivíduos distribuídos em sete países. Dos 15 estudos localizados, sete incluíram apenas indivíduos em idade escolar, quatro estudos incluíram populações específicas, sendo que três acompanharam sujeitos com diagnóstico inicial de lesão no trato urinário e um acompanhou apenas adultos. Os outros quatro estudos avaliaram toda a população. Apenas um estudo utilizou o metrifonato como quimioterápico em metade dos participantes do estudo e, em outra metade, o praziquantel. No entanto, o autor relatou que não foi identificada diferença nos resultados, tendo sido os dados apresentados em conjunto. Todos os outros utilizaram o praziquantel como tratamento específico para a esquistossomose. As características de cada estudo estão apresentadas na **Tabela 18**.

A estimativa sumária de *odds ratio* evidenciou uma redução significativa na prevalência de lesões na bexiga após a quimioterapia para a esquistossomose ao comparar com os dados antes do tratamento. A probabilidade de lesões na bexiga urinária reduziu em 86% após a intervenção (OR 0,14; IC_{95%} 0,095 – 0,20). A **figura 28** ilustra o gráfico de floresta com todos os estudos incluídos na metanálise, a estimativa sumária e os valores para os testes de heterogeneidade que foram considerados elevados entre os estudos. Todos os estudos encontraram redução significativa na lesão da bexiga urinária, assim, a análise de subgrupos foi realizada com o objetivo de identificar possíveis causas de heterogeneidade. A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez não identificou estudos que pudessem modificar o resultado da metanálise. A chance de redução de lesões na bexiga urinária variou de 84% a 88% (**Figura 29**).

A força de associação foi mais forte em alguns subgrupos: estudos que avaliaram a reversão das lesões na bexiga nos seis primeiros meses após a intervenção, no subgrupo de estudos realizados no Leste da África, no subgrupo de estudos onde a prevalência inicial da infecção foi de 100% e nos estudos que incluíram indivíduos com diagnóstico inicial de lesão no trato urinário. Os resultados agrupados por tempo de seguimento evidenciaram que quanto mais longo o tempo de acompanhamento menor é a chance de encontrar redução de lesões na bexiga urinária. Quando separado por grupos, a heterogeneidade entre os estudos ainda permaneceu elevada. A análise de meta-regressão evidenciou uma associação significativa na

reversão da prevalência de lesão na bexiga à medida que diminuiu a contagem de ovos na urina (**Figura 30**).

Figura 28: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão de lesões na bexiga urinária

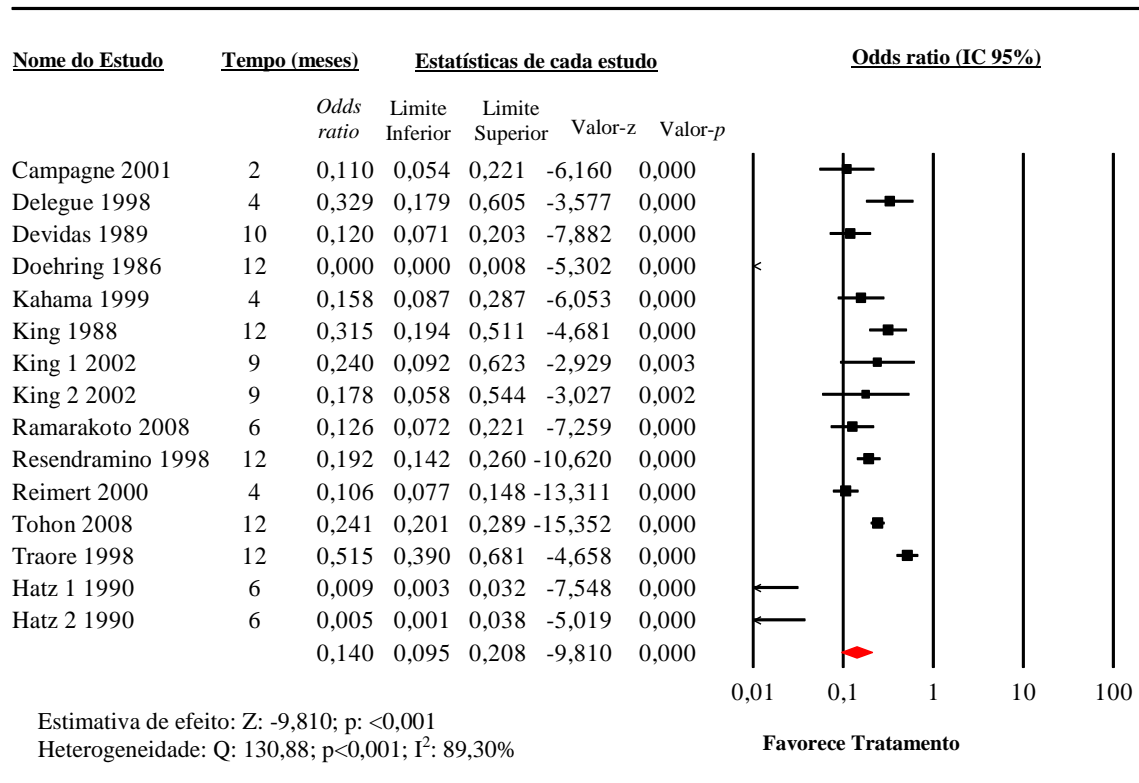


Figura 29: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de lesões na bexiga urinária

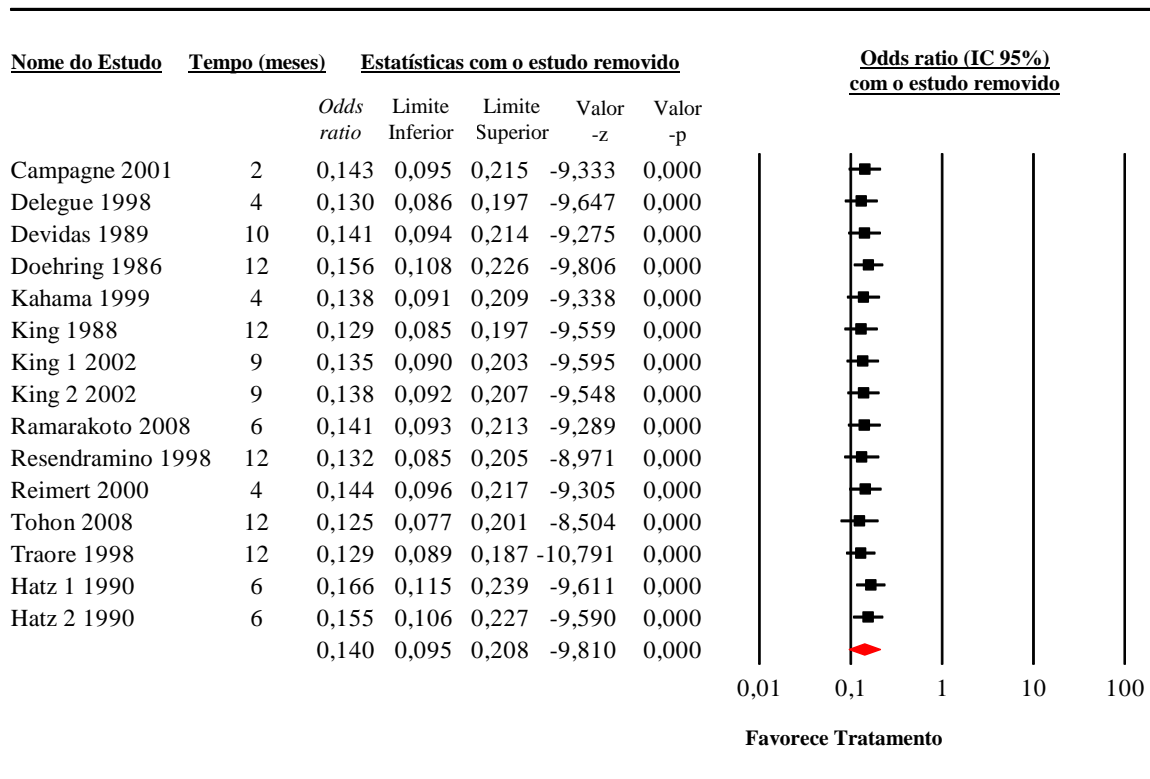


Tabela 17. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de lesões na bexiga urinária estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	4	0,25 (0,13-0,49)	<0,001	34,31	0,002	91,25%
População idade escolar	7	0,18 (0,12-0,26)	<0,001	25,11	<0,001	76,10%
População Específica	4	0,009 (0,001-0,09)	<0,001	32,89	<0,001	90,87%
Todos os sujeitos infectados (SIM)	9	0,07 (0,03-0,16)	<0,001	54,19	<0,001	85,23%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	6	0,21 (0,13-0,34)	<0,001	60,21	<0,001	91,69%
Seguimento (0-6 m)	9	0,10 (0,06-0,18)	<0,001	40,38	<0,001	80,19%
Seguimento (7-12 m)	8	0,20 (0,13-0,31)	<0,001	70,26	<0,001	90,03%
Seguimento (>12 m)	3	0,39 (0,19-0,80)	<0,001	12,27	0,002	83,70%
Leste da África	9	0,11 (0,07-0,19)	<0,001	47,65	<0,001	83,21%
Oeste da África	5	0,23 (0,13-0,39)	<0,001	37,90	<0,001	89,44%
África Central	1	<0,001 (<0,001-0,008)	<0,001	-	-	-

Tabela 18. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de lesões na bexiga urinária

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes ("Baseline"/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade****	Resultados*****
Campagne <i>et al.</i> 2001	Nigéria	Sh	2/34	7-15	114/112/87	PZQ 40	LB: Formato e/ou TW e/ou BW Irreg. e/ou Mass e/ou PP	89,5% para 48,2%, 72,4%
Delegue <i>et al.</i> 1998	Senegal	Sh	4	Todas as idades	203/182	PZQ 40	BL: TW	22,6% para 8,8%
Devidas <i>et al.</i> 1989	Nigéria	Sh	10	Todas as idades	149/149	PZQ 40	BL: TW e/ou BW Irreg. e/ou Hipertrofia.	79,8% para 32,2%
Doehring <i>et al.</i> 1986	Congo	Sh	12	Todas as idades Selecionados- Patologia no trato urinário	103/103	PZQ 40	BL: TW e/ou PP e/ou Calcificação	100% para 7,8%
Kahama <i>et al.</i> 1999	Quênia	Sh	4/12/18	6-15	117/117/117	PZQ 40	BL: TW e/ou Mass e/ou PP e/or Dilatação do Ureter	58,12% para 17,9% e 51,2%
King <i>et al.</i> 1988	Quênia	Sh	12	4-21	363/363	PZQ 40 or MET 30	BL: TW	19% para 6,8%
King <i>et al.</i> 2002	Quênia	Sh	9	4-23	1: 99/99 2: 101/101	1: PZQ 20 2: PZQ 40	BL: TW e/ou BW Irreg.	1: de 21,2% para 6,1% 2: de 18,8% para 3,9%
Ramarakoto <i>et al.</i> 2008	Madagascar	Sh	6	Selecionados (sem crianças) 17-48	130/130	PZQ 40	BL: Formato e/ou TW e/ou BW Irreg. e/ou mass e/ou PP	68,5% para 21,5%
Rasendramino	Madagascar	Sh	12	Todas as idades	472/472	PZQ 40	BL: Formato	50% para 16,1%

<i>et al.</i> 1998							e/ou TW e/ou BW Irreg. e/ou Mass	
Reimert <i>et al.</i> 2000	Tanzânia	Sh	4/12/18	7-17	514/384/423/ 422	PZQ 40	BL: TW e/ou BW Irreg. e/ou Mass e/ou PP	62,2% para 15,6%, 19,6% e 31,7%
Tohon <i>et al.</i> 2008	Nigéria	Sh	12	7-11	1.409/1.409	PZQ 40 + ALB 400	BL: Protocol de Niamey	41,6% para 14,7%
Traore <i>et al.</i> 1998	Mali	Sh	12	Todas as idades	648/648	PZQ 40	BL: BW Irreg.	25,5% para 14,9%
Hatz <i>et al.</i> 1990	Tanzânia	Sh	6	7-20 Selecionados- Patologia no trato urinário	1: 72/72 2: 52/52	1: PZQ 40 2: PZQ 20	BL: TW e/ou BW Irreg. e/ou Mass e/ou PP.	1: de 86,1% para 5,5% 2: de 80,7% para 1,9%

* Apêndice E

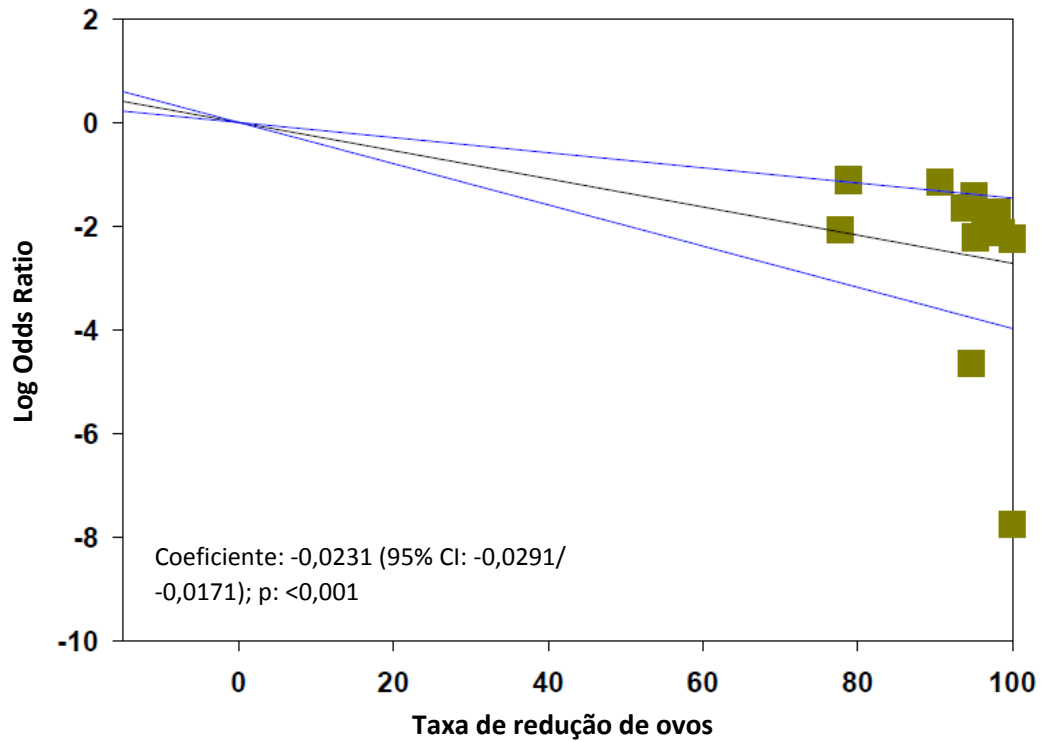
** Sh: Schistosoma haematobium

*** PZQ: Praziquantel, MET: Metrifonato, ALB: Albendazol. O número indica a dosagem/kg.

****BL: bladder lesion, TW: thickened wall, Irreg.: Bladder Wall Irregularity, PP: pseudo-polyp.

***** primeiro valor de prevalência referere-se ao “baseline” e os valores subsequentes a cada ponto de seguimento

Figura 30: Meta-regressão do *log-odds ratio* de lesões na bexiga urinária de acordo com a taxa de redução de ovos



4.3.10 Lesões no Trato Urinário Superior

A reversão da lesão no trato urinário superior, após a quimioterapia específica para esquistossomose foi avaliada em nove estudos presentes em oito publicações selecionadas para a metanálise. Apenas um estudo utilizou a dilatação do ureter como lesão do trato urinário superior, todos os outros relataram a hidronefrose como lesão avaliada. Nestes estudos, foram recrutados para seguimento 3.558 indivíduos distribuídos em cinco países. Com relação ao tipo de população para seguimento, cinco estudos incluíram apenas indivíduos em idade escolar e quatro estudos avaliaram toda a população. Apenas um estudo utilizou o metrifonato como quimioterápico em metade dos seus sujeitos de estudo e em outra metade o praziquantel, no entanto, o autor relatou que não foi identificado diferença nos resultados e os dados foram apresentados em conjunto. Todos os outros utilizaram o praziquantel como tratamento específico para a esquistossomose. As características de cada estudo estão apresentadas na **Tabela 19**.

A estimativa sumária de *odds ratio* evidenciou uma redução significativa na prevalência de lesão do trato urinário superior após a quimioterapia para a esquistossomose ao

comparar com os dados pré-tratamento. A probabilidade de lesões no trato urinário superior reduziu em 72% após a intervenção (OR 0,28; IC_{95%} 0,16 – 0,51). A **figura 31** ilustra o gráfico de floresta com todos os estudos incluídos na metanálise, a estimativa sumária e os valores para os testes de heterogeneidade que foi considerada elevada entre os estudos. Apenas dois estudos não encontraram redução significativa na lesão do trato urinário superior. Importante observar que a redução de lesões na bexiga, ou seja, no trato urinário inferior teve maior força de associação que a redução da lesão no trato urinário superior. A análise de sensibilidade pela exclusão de um estudo por vez não identificou estudos que pudessem modificar o resultado da metanálise. A chance de redução de lesões no trato urinário superior variou de 67% a 76% (**Figura 32**).

Na análise de subgrupos a associação não se manteve significativa somente quando os estudos foram agrupados pela região Leste da África. Quando os estudos foram agrupados por população de todas as idades, estudos com tempo de seguimento igual ou menor que seis meses, no subgrupo de estudos realizados no Oeste da África e no subgrupo de estudos que acompanharam apenas a população infectada a heterogeneidade encontrada não foi significativa (**Tabela 20**).

Figura 31: Metanálise sobre o efeito do tratamento para a esquistossomose na reversão de lesões no trato urinário superior

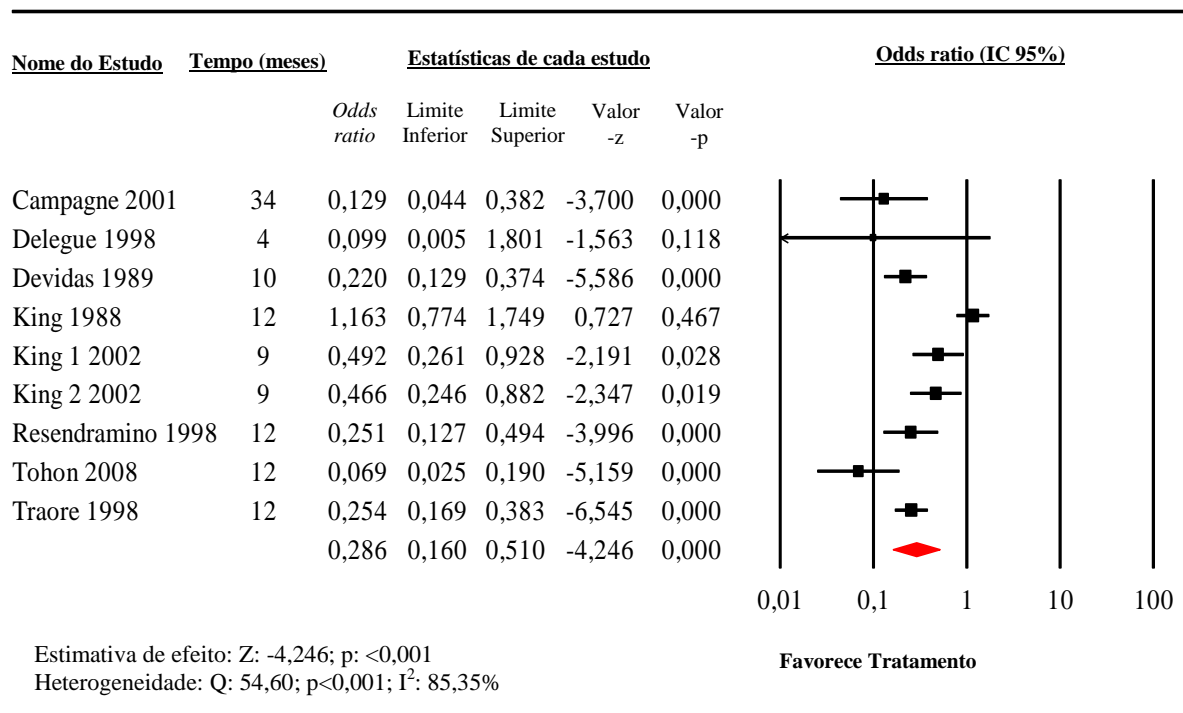


Tabela 19. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na prevalência de lesões no trato urinário superior

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes (“Baseline”/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade***	Resultados****
Campagne <i>et al.</i> 2001	Nigéria	Sh	34	7-15	114/87	PZQ 40	Hidronefrose	27,19% para 4,6%
Delegue <i>et al.</i> 1998	Senegal	Sh	4	Todas as idades	203/182	PZQ 40	Hidronefrose	2,5% para 0%
Devidas <i>et al.</i> 1989	Nigéria	Sh	10	Todas as idades	149/149	PZQ 40	Hidronefrose	48,9% para 17,4%
King <i>et al.</i> 1988	Quênia	Sh	12	4-21	363/363	PZQ 40 ou MET 30	Hidronefrose	14,05% para 16%
King <i>et al.</i> 2002	Quênia	Sh	9	4-23	1: 99/99 2: 101/101	1: PZQ 20 2: PZQ 40	Hidronefrose	1: de 35,4% para 21,2% 2: de 34,6% para 19,8%
Rasendramino <i>et al.</i> 1998	Madagascar	Sh	12	Todas as idades	472/472	PZQ 40	Hidronefrose	8,7% para 2,3%
Tohon <i>et al.</i> 2008	Nigéria	Sh	12	7-11	1.409/1.409	PZQ 40 + ALB 400	Hidronefrose	4% para 0,3%
Traore <i>et al.</i> 1998	Mali	Sh	12	Todas as idades	648/648	PZQ 40	Dilatação do ureter	17% para 5%

* Apêndice E

** Sh: Schistosoma haematobium

*** PZQ: Praziquantel, MET: Metrifonato, ALB: Albendazol. O número indica a dosagem/kg.

**** primeiro valor de prevalência referere-se ao “baseline” e os valores subseqüentes a cada ponto de seguimento

Figura 32: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na prevalência de lesões no trato urinário superior

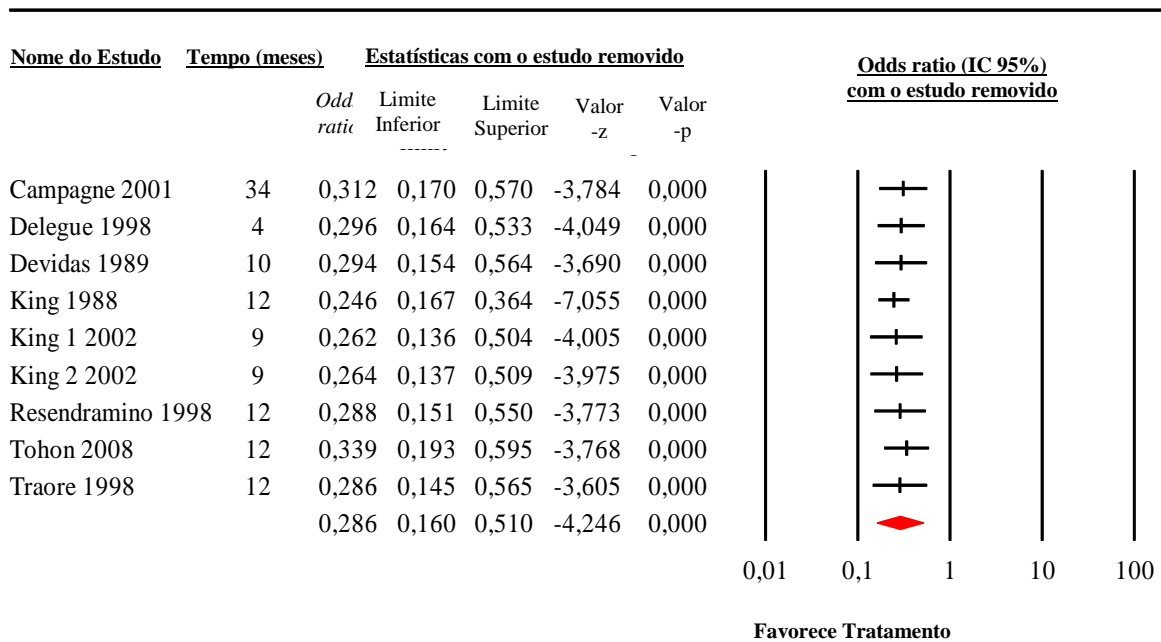


Tabela 20. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na prevalência de lesões no trato urinário superior estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		OR (95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
Toda a população	4	0,24 (0,18-0,32)	<0,001	0,551	0,908	0%
População idade escolar	5	0,32 (0,13-0,81)	0,017	36,14	<0,001	88,93%
Todos os sujeitos infectados (SIM)	4	0,34 (0,20-0,57)	<0,001	5,51	0,138	45,58%
Todos os sujeitos infectados (NÃO)	5	0,24 (0,09-0,64)	0,004	48,51	<0,001	91,75%
Seguimento (0-6 m)	3	0,46 (0,29-0,72)	0,001	1,12	0,570	0%
Seguimento (7-12 m)	5	0,27 (0,11-0,64)	0,003	48,93	<0,001	91,82%
Seguimento (>12 m)	1	0,12 (0,04-0,38)	<0,001	-	-	-
Leste da África	4	0,52 (0,26-1,04)	0,068	17,17	<0,001	82,53%
Oeste da África	5	0,18 (0,11-0,28)	<0,001	6,49	0,165	38,39%

4.3.11 Níveis de Hemoglobina

A mudança nos níveis de hemoglobina antes e depois da intervenção quimioterápica para a esquistossomose foi avaliada em 15 estudos reportados em 13 publicações. Além disso, foram realizados cinco estudos com placebo e dois com grupo controle (indivíduos não infectados pelo *Schistosoma*). Nestes estudos, sem considerar os grupos tratados com placebo e os controles, foram recrutados para seguimento 4.789 indivíduos distribuídos em nove países. Com relação ao tipo de população para seguimento, três estudos incluíram apenas indivíduos adultos do sexo masculino e os outros doze estudos incluíram indivíduos em idade escolar. Devido a essa diferença, a análise dos dados foi separada entre estes grupos.

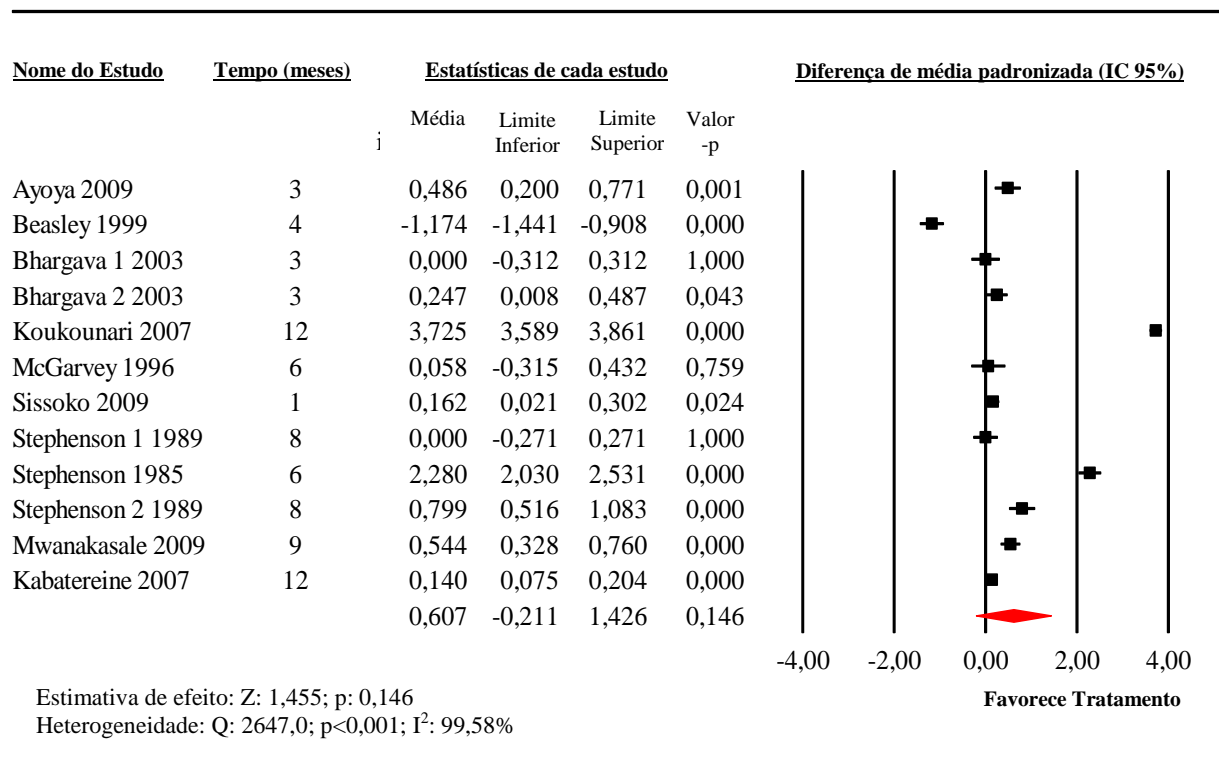
Ao considerar apenas os sujeitos em idade escolar, foram recrutados 4.428 indivíduos nos estudos selecionados. Apenas um estudo acompanhou escolares infectados pelo *S. mansoni* e um estudo com o *S. japonicum* todos os outros estudos foram realizados com escolares infectados pelo *S. haematobium*. A maior parte dos estudos utilizou o praziquantel como tratamento para a esquistossomose sendo que apenas dois utilizaram o metrifonato. Além disso, cinco estudos utilizaram outro anti-helmíntico, mebendazol ou albendazol, associado ao tratamento da esquistossomose. Os estudos utilizaram tanto sangue venoso quanto o capilar para a dosagem da hemoglobina. As características de cada estudo estão apresentadas na **Tabela 21**.

A diferença de média nos níveis de hemoglobina (pré-intervenção para pós-intervenção) foi de 0,60 g/dL (IC 95%: -0,2/1,42). A média de hemoglobina foi maior após a quimioterapia para a esquistossomose, no entanto essa diferença não foi significativa. Pode-se observar alta heterogeneidade entre os estudos (**Figura 33**). Dois estudos acompanharam escolares com especificidades, sendo que em um estudo os indivíduos eram todos anêmicos (AYOYA *et al.*, 2009) e no outro todos os escolares estavam co-infectados com pelo menos uma espécie de geohelminto (BEASLEY *et al.*, 1999). Ao realizar a metanálise sem estes estudos o resultado na diferença de média da hemoglobina antes e após a intervenção foi superior, no entanto, permaneceu sem significância estatística (0,79 g/dL; IC 95% -0,11/1,71). Na análise de sensibilidade realizada pela exclusão de um estudo por vez não foi identificado nenhum estudo que pudesse modificar significativamente o resultado encontrado, tendo a diferença de média variado de 0,32 a 0,76 (**Figura 34**).

Na análise de subgrupos apenas quando três estudos foram agrupados por tempo de seguimento maior que 12 meses após a intervenção pode-se observar significância estatística

na diferença de média da hemoglobina antes e após a intervenção. A diferença de média da hemoglobina no grupo de estudos que teve a hemoglobina medida por sangue capilar foi maior comparado com o subgrupo que foi avaliado por sangue venoso. Porém em nenhum dos grupos houve significância estatística (**Tabela 22**). A análise de meta-regressão não evidenciou uma associação significativa na média da hemoglobina à medida que diminuiu a contagem de ovos (**Figura 35**).

Figura 33: Metanálise sobre o efeito do tratamento específico para a esquistossomose na diferença de média padronizada dos níveis de hemoglobina



A metanálise realizada entre os três estudos que acompanharam adultos do sexo masculino mostrou uma diferença da média da hemoglobina, antes e após a intervenção, de 0,42 g/dL (IC 95%: -0,09/0,94). A média de hemoglobina foi maior após a quimioterapia para a esquistossomose, no entanto essa diferença não foi significativa. Pode-se observar alta heterogeneidade entre os estudos (**Figura 36**).

Figura 34: Gráfico de floresta com a análise de sensibilidade (remoção de um estudo por vez) para o tamanho do efeito na diferença de média padronizada dos níveis de hemoglobina

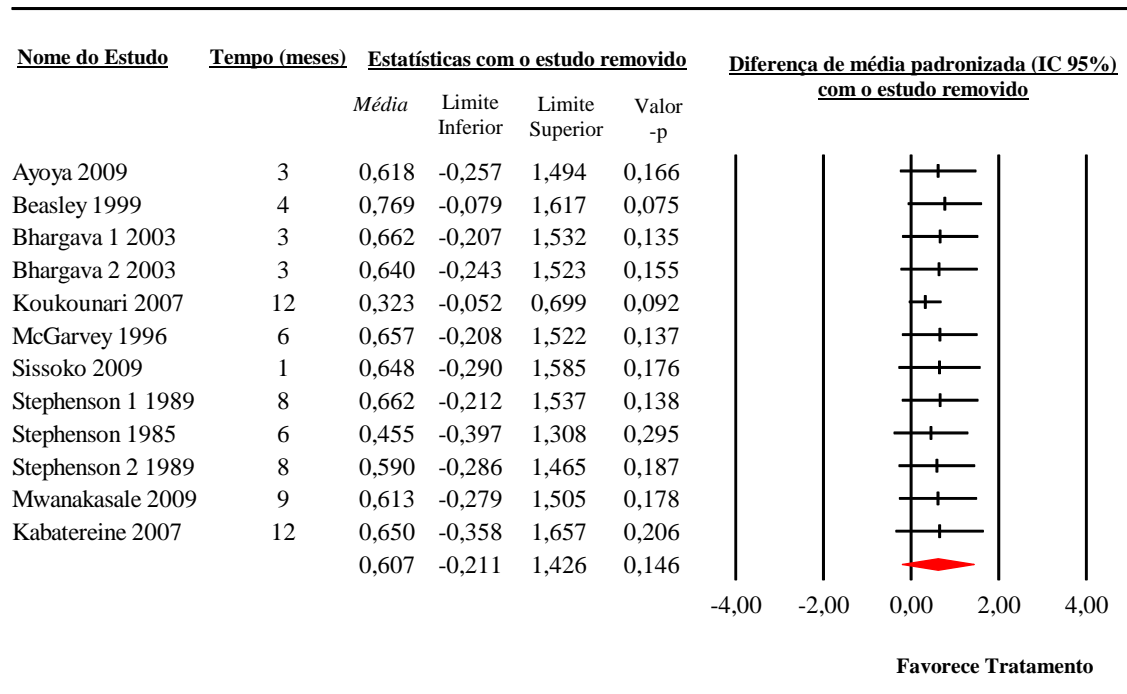


Figura 35: Meta-regressão da diferença padronizada de média de hemoglobina de acordo com a taxa de redução de ovos

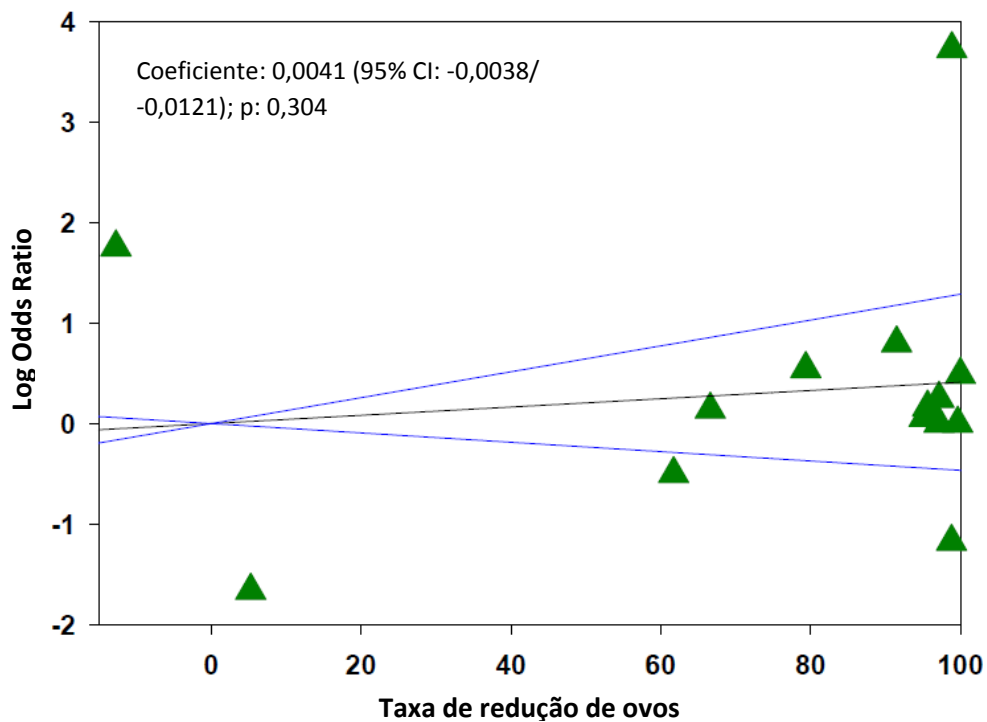


Tabela 21. Principais características dos estudos que avaliaram o impacto da quimioterapia na diferença padronizada de média de hemoglobina

Publicação*	País	Espécie**	Tempo de seguimento (meses)	Idade	Participantes ("Baseline"/ seguimento)	Tratamento***	Método para avaliar morbidade	Resultados***** média g/dL (DP)
Awad El Karim <i>et al.</i> 1981	Sudão	S.m	12	18-45 Selecionados (homens/ trabalhadores)	HT:22 PLB:19	HT 3	Sangue venoso	HT B: 14,1(0,9) S: 15,2 (0,9) PLB B: 14,8 (1,3) S: 15,3 (1,1)
Kabaterine <i>et al.</i> 2007	Uganda	S.m	12/24	6-14	1.852	PZQ 40 + ALB 400	Sangue venoso	B: 11,4 (2,15) S (12): 11,7 (2,15) S (24): 12 (2,15)
Ndamba <i>et al.</i> 1993	Zimbábue	S.m	4	20-54 Selecionados (homens/ trabalhadores)	PZQ:287 CON:210	PZQ 40	Sangue venoso	PZQ B: 14,1 (2,9) S: 14,3 (2,8) CON B: 14,5 (1,7) S: 14,8 (2,7)
Ayoya <i>et al.</i> 2009	Mali	S.h	3	7-12 Selecionados - All anemic Hb:>7 e <12 g/dL	97	PZQ 40	Sangue venoso	B: 10,37 (1,0) S: 10,81 (0,8)
Beasley <i>et al.</i> 1999	Tanzânia	S.h	4	7-12 Selecionados – infectados com ambos S.h e no mínimo uma espécie de geohelminto	PZQ:127 PLB:123	PZQ 40 + ALB 400	Sangue venoso	PZQ B: 11 (0,09) S: 10,9 (0,08) PLB B: 11 (0,009) S: 10,7 (0,1)
Bhargava <i>et al.</i> 2003	Tanzânia	S.h	3/15	9-15 Hb:>8g/dL	PZQ: 79 PZQ/ALB: 135	PZQ 40 PZQ 40 + ALB 400	Sangue venoso	PZQ B: 11,4 (1,3) S (2): 11,4 (1,4) S (15): 11,9 (1,3) PZQ + ALB B: 11,21 (1,5) S (3): 11,56 (1,3) S (15):12,09 (1,1)

Koukounari <i>et al.</i> 2007	Burquina Faso	S.h	12	5-15	1.131	PZQ 40 + ALB 400	Sangue capilar	B: 10,97 (0,08) S: 11,25 (0,07)
Latham <i>et al.</i> 1983	Quênia	S.h	4	Média: 31,4 Selecionados (homens/ trabalhadores)	MET:52 CON: 91	MET 20	Sangue capilar	MET B: 13,2 (1,7) S: 13,6 (1,5) CON B: 12,7 (2) S: 13,3 (2)
Mwanakasale <i>et al.</i> 2009	Zâmbia	S.h	9	9-15	153/153	PZQ	Sangue venoso	B: 11,7 (1,5) S: 12,6 (1,8)
Sissoko <i>et al.</i> 2009	Mali	S.h	1	6-15	389	PZQ 40 + ALB 400	Sangue venoso	B: 11,1 (1,5) S: 13,3 (0,9)
Stephenson <i>et al.</i> 1989	Quênia	S.h	8	6-17 Hb: >8g/dL	PZQ: 105 MET: 103 PLB: 104	PZQ 40 MET 10	Sangue capilar	PZQ B:11,2 (0,11) S: 11,2 (0,13) MET B:11,5(0,13) S:11,6 (0,12) PLB B: 11,5(0,11) S: 11,3 (0,13)
Stephenson <i>et al.</i> 1985	Quênia	S.h	6	6-15	MET: 202 PLB: 198	MET 7,5 (3x)	Sangue capilar	MET B:11,2(0,10) S: 12,5 (0,8)
McGarvey <i>et al.</i> 1996	Filipinas	S.j	6	4-20	PZQ: 55 PLB: 61	PZQ 50	Sangue venoso ou capilar	PZQ B: 11,1 (1,9) S: 11,2 (1,5) PLB B: 11,4 (2,2) S: 10,3 (2,2)

* Apêndice E

* Sm: *Schistosoma mansoni*, Sj: *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium*

** PZQ: Praziquantel, ALB: Albendazol, HT: Hicantone, MET: Metrifonato, CON: Controle. O número indica a dosagem/kg.

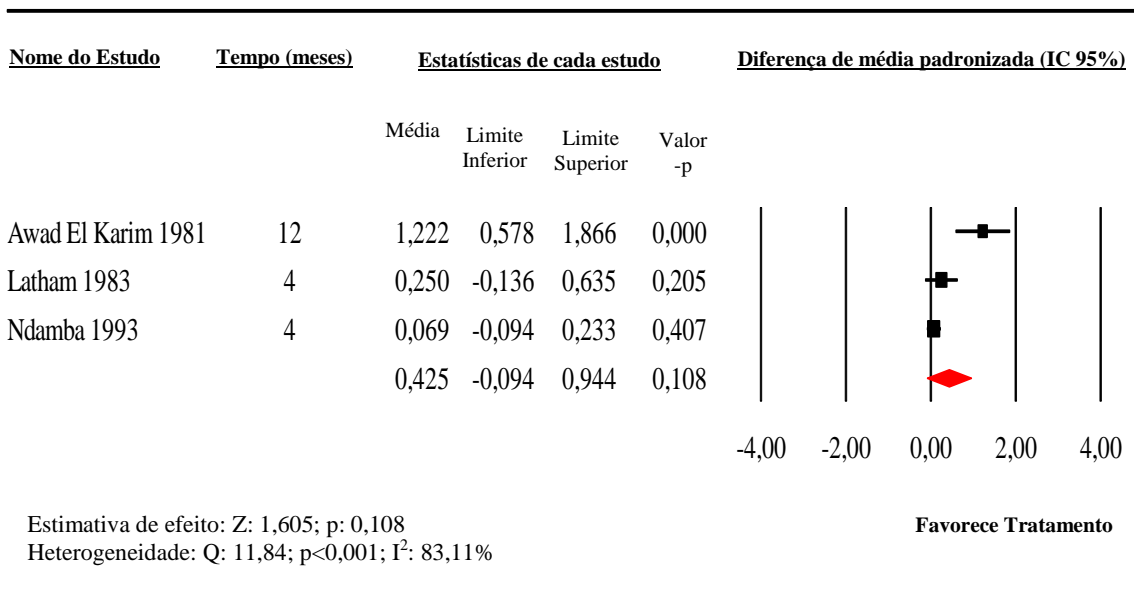
*** B: Baseline, S: Seguimento

Tabela 22. Metanálise sobre o efeito do tratamento específico da esquistossomose na diferença padronizada de média de hemoglobina estratificada por subgrupos

Subgrupo	Estudo (N)	Associação		Teste de Heterogeneidade		
		(95% IC)	Valor de p (teste Z)	Q	Valor de p	I ²
PLB*	4	-0,88 (-3,09/1,31)	0,430	597,1	<0,001	99,49%
Schist.*	7	0,59 (-0,02/1,22)	0,060	213,8	<0,001	97,19%
Schist./Helmin.*	5	0,62 (-0,91/2,15)	0,427	2.431	<0,001	99,83%
Seguimento (0-6 m)	7	0,29 (-0,43/1,02)	0,427	368,4	<0,001	98,3%
Seguimento (7-12 m)	5	1,04 (-0,61/2,69)	0,216	2207	<0,001	99,81%
Seguimento (>12 m)	3	0,42 (0,175/0,666)	0,001	8,65	0,013	76,89%
Sangue capilar	5	1,37 (-0,28/3,03)	0,103	939,2	<0,001	99,57%
Sangue venoso	7	0,06 (-0,22/0,35)	0,672	114,1	<0,001	94,74%

* PLB: Tratamento com placebo, Schist.: tratamento específico para esquistossomose, Schist./Helmin.: tratamento específico para esquistossomose mais outro anti-helmíntico (Mebendazol ou Albendazol)

Figura 36: Metanálise sobre o efeito do tratamento específico para a esquistossomose na diferença de média padronizada de hemoglobina (estudos com adultos do sexo masculino)



5. DISCUSSÃO

Diferentes iniciativas de controle para reduzir a prevalência e a intensidade da infecção por *Schistosoma* foram utilizadas ao longo das últimas décadas. Entre elas, o tratamento, em massa ou seletivo, foi o mais utilizado nos últimos anos e passou a ser a principal diretriz da OMS para o controle das morbidades focando, principalmente, no controle da intensidade da infecção. Este estudo foi realizado com uma amostra de estudos primários provenientes de áreas endêmicas para a esquistossomose de diferentes países que avaliaram as morbidades associadas à infecção por espécies de *Schistosoma* após o tratamento da esquistossomose. Quantificar as alterações na prevalência das morbidades associadas à infecção por *Schistosoma* após o tratamento, é uma maneira de avaliar criticamente o benefício do controle medicamentoso da esquistossomose, que é, atualmente, a principal estratégia recomendada pela OMS para proteger a população do impacto causado pela infecção (WHO, 2002). A revisão sistemática e a metanálise deste estudo resumem décadas de pesquisas que relatam o efeito do tratamento nas complicações da infecção. Para isso, foram coletados dados sistematizados sobre o impacto do tratamento em onze morbidades relacionadas direta ou indiretamente à infecção por qualquer uma das três principais espécies de *Schistosoma* que infectam seres humanos, *S. haematobium*, *S. mansoni* e *S. japonicum*. De um modo geral, os resultados sugerem que o tratamento reduz significativamente, mas não elimina totalmente estas morbidades, e que a probabilidade de redução está associada a diferentes fatores.

As chances de regressão das morbidades após o tratamento foram maiores nos casos relacionados a esquistossomose urinária comparadas às morbidades causadas pela esquistossomose intestinal. Para as morbidades urogenitais incluídas no estudo e que são associadas à infecção por *S. haematobium*, pode-se observar que a maior probabilidade de redução foi para a hematúria. Por outro lado, a redução menos significativa foi nos casos das lesões do trato urinário superior detectado por ultrassom, caracterizada principalmente por hidronefrose. As chances de redução para estas morbidades foram, respectivamente, 92% e 72%, considerando a metanálise global de cada uma. A presença de sangue na urina é amplamente utilizada como uma ferramenta de diagnóstico e de avaliação do efeito do tratamento para o *S. haematobium* na África (EMUKAH *et al.* 2012; LENGELER; UTZINGER; TANNER, 2002), por ser um sinal extremamente comum da infecção por esta espécie. Assim, a redução significativa da hematúria identificada nesta metanálise reforça

ainda mais este sinal como um excelente preditor da infecção e do resultado do tratamento. Embora a hematúria, a proteinúria e as anormalidades da bexiga pareçam responder rapidamente aos efeitos da terapêutica em sintonia com a taxa de redução de ovos, a redução relativamente lenta da prevalência de hidronefrose, demonstra que esta forma de morbidade apresenta uma resolução mais lenta e, às vezes, irreversível (COLLEY *et al.*, 2014). Este fenômeno limita o impacto do tratamento medicamentoso em comunidades com alto risco de infecção por *S. haematobium* (HATZ *et al.*, 1998; KING, 2002; MAGAK *et al.*, 2015).

As chances de redução das morbidades relacionadas a infecção intestinal (*S. mansoni* e *S. japonicum*) após o tratamento variaram de 37% a 75% de acordo com a metanálise global de cada desfecho. O menor impacto foi na redução da esplenomegalia, enquanto a maior redução observada foi de sangue nas fezes. Os dados referentes a redução de esplenomegalia devem ser vistos com cautela. Foi comum observar, nos estudos selecionados para esta metanálise, indivíduos co-infectados com outros patógenos, especialmente a malária, o que poderia explicar um menor efeito da ação da terapia anti-esquistossomótica (ZHAO *et al.*, 1995; STEPHENSON *et al.*, 1985). Além disso, pode-se observar, também, que outros estudos de revisão sobre as morbidades detectadas por ultrassom relacionadas a infecção pelo *Schistosoma* sugeriram que a reversão da esplenomegalia, embora observada após a terapia anti-esquistossomótica, não é suficientemente específica para ser um indicador de regressão da doença associada ao *Schistosoma*. Na análise destes estudos, a malária foi o principal fator que contribuiu para a menor redução da esplenomegalia (RICHTER, 2000). Além disso, o aumento do baço na esquistossomose intestinal é um marcador de maior severidade e cronicidade da doença, o que pode dificultar a regressão com o tratamento (RICHTER *et al.*, 1998; LAMBERTUCCI, 2014).

Na análise agrupada sobre o efeito do tratamento, a redução de 75% da prevalência de sangue nas fezes após o tratamento foi o melhor resultado obtido entre as morbidades associadas a esquistossomose intestinal. Estudo que avaliou a presença de sangue nas fezes em indivíduos de regiões endêmicas mostrou ser essa morbidade bastante específica para a presença de esquistossomose intestinal (GRYSSELS, 1992). Corroborando este achado, estudo realizado na África Subsaariana utilizando um questionário em larga escala, identificou que a presença de sangue nas fezes pode, de fato, ser um valioso indicador de infecção pelo *S. mansoni* (LENGELER; UTZINGER; TANNER, 2002). Do mesmo modo, em relação ao *S. japonicum*, estudo realizado na China mostrou que o melhor indicador relacionado a morbidade associada à infecção foi a história de sangue nas fezes (BOOTH *et al.*, 1996). Embora tenha sido observada uma redução de sangue nas fezes após o tratamento

medicamentoso, essa redução foi bem menor se comparada a redução da hematúria, considerada o melhor indicador associado a infecção pelo *S. haematobium*. Este resultado reforça o conceito de que as morbidades associadas com a esquistossomose intestinal são menos específicas para serem utilizadas como preditores de infecção ou como avaliação do impacto do tratamento se comparada com as morbidades associadas a esquistossomose urinária.

Embora menos específicos que outros métodos, a identificação de sintomas indiretos e auto relatados pelos indivíduos de comunidades endêmicas traz implicações importantes para o controle da esquistossomose por ser rápido, bem aceito e menos dispendioso que o método diagnóstico tradicional (LENGELER; UTZINGER; TANNER, 2002). Nesta análise observou-se que a presença de sangue nas fezes auto relatada pelos indivíduos, já descrito na literatura como o melhor marcador da presença da infecção intestinal, sofreu o impacto mais significativo após o tratamento tornando-se indicador valioso para o controle da infecção e que poderia ser melhor explorado pelo sistema público de saúde de áreas endêmicas.

Ainda sobre a redução das morbidades relacionadas a infecção intestinal (*S. mansoni* e *S. japonicum*), é importante destacar que a chance de regressão do tamanho do lobo esquerdo do fígado foi maior que a do lobo direito. Alguns estudos já demonstraram que antes do tratamento a prevalência de hepatomegalia na margem costal esquerda é maior que a da margem costal direita (CHEN, 1990; VENNERVALD *et al.*, 2004). Não foi possível encontrar na literatura justificativa para a situação descrita acima. No entanto, este achado é de importância epidemiológica para a avaliação da hepatomegalia decorrente de infecção pelo *Schistosoma*.

Na análise de subgrupos, algumas características dos estudos foram claramente relacionadas com uma pior ou melhor chance de redução da prevalência das morbidades após o tratamento. Em muitos casos, foi observado um efeito melhor do tratamento nos estudos realizados com crianças e adolescentes. Melhor efeito do tratamento foi encontrado, também, nos estudos realizados em subpopulações selecionadas por possuírem alguma patologia no início do estudo como, por exemplo, o fígado aumentado ou presença de fibrose hepática em todos os participantes. Estes resultados foram observados ao se avaliar a hepatomegalia, a diarreia, a fibrose periportal e as alterações na bexiga urinária. Com relação a idade, sabe-se que é um importante indicador de exposição acumulada ao parasita e, conseqüentemente, dos danos nos tecidos que esta exposição causa. À medida que a infecção progride de um processo agudo para a forma crônica de fibrose dos tecidos, proporcionalmente, torna-se mais

difícil reverter a patologia associada ao *Schistosoma* (MAGAK *et al.*, 2015; SMITH; CHRISTIE, 1986).

Além disso, a análise de subgrupos mostrou diferenças entre as espécies de *S. mansoni* e *S. japonicum* nas chances de redução das morbidades que foram avaliadas. As chances de redução de esplenomegalia e fibrose periportal após o tratamento não foram significativas nos estudos realizados com pessoas infectadas pelo *S. japonicum*. Entretanto, os estudos realizados com o *S. mansoni* demonstram impacto significativo do tratamento na redução destas duas morbidades. Este achado é semelhante ao evidenciado em dois outros estudos de revisão que destacaram a persistência dos sinais causados pelo *S. japonicum* após o tratamento (RICHTER, 2000; 2003). Estudo realizado no Brasil em área endêmica para infecção pelo *S. mansoni* avaliou o impacto de cinco rodadas de tratamento em uma comunidade ao longo de 25 anos e concluiu que o controle da morbidade, como hepato e esplenomegalia e a diminuição da transmissão da esquistossomose foram significativos (SARVEL *et al.*, 2011). Contudo, um estudo realizado nas Filipinas com indivíduos infectados pelo *S. japonicum* avaliou o impacto de um programa de controle e concluiu que o tratamento foi insuficiente para controlar morbidades como hepatomegalia, fibrose e esplenomegalia (ROSS *et al.*, 2015). Apesar da redução das morbidades relacionadas a infecção pelo *S. mansoni* e *S. japonicum* após tratamento, os dados sugerem diferenças entre elas que podem ser relacionadas a diferentes fatores, porém, cabe ressaltar que a infecção pelo *S. japonicum* é particularmente desafiadora uma vez que um grande reservatório de infecção está relacionado com animais o que dificulta o seu controle nas comunidades (MAGNUSSEN, 2003).

A chance de redução de algumas morbidades mostrou variações quando os estudos foram agrupados por regiões. De modo geral, quando foram agrupados os estudos realizados em países localizados na África Oriental e no Egito ou Sudão a prevalência da morbidade após o tratamento não apresentava diferença significativa diferentemente de quando foram agrupados os estudos realizados no Sul da África e na África Ocidental. Esta situação pode ser observada na avaliação da redução de hepatomegalia, esplenomegalia, fibrose periportal e lesões no trato urinário superior. Já os estudos realizados na América do Sul apresentaram variações na chance de redução de acordo com a morbidade. Além das variações ecológicas e epidemiológicas de cada região que poderiam explicar estas diferenças pode-se, também, considerar que existam diferenças nas cepas do parasito de acordo com a região. Estudos realizados para testes do oxamniquine demonstraram que a eficácia do fármaco obtida no Brasil não foi comprovada em estudos realizados no Egito, Sudão e parte oriental da África

pois as cepas de *S. mansoni* apresentaram menos susceptibilidade à ação do fármaco (KATZ; COELHO, 2008). Estes resultados acentuam a importância da avaliação regional do controle da morbidade que pode diferenciar intensamente de um local para o outro.

Na análise de subgrupos também foi evidenciado que o status inicial da infecção na população avaliada influencia o impacto do tratamento nas morbidades. As chances de redução de hepatomegalia, diarreia, proteinúria e lesões na bexiga urinária foram maiores nos casos de estudos realizados apenas com sujeitos infectados. No entanto, as chances de redução de esplenomegalia e fibrose periportal foram maiores em estudos que acompanharam toda a população selecionada em uma determinada área endêmica, que incluía indivíduos infectados e negativos. Essa variação pode ser explicada pelo fato de que os ovos são detectados de forma mais consistente nas fezes ou na urina de indivíduos com alta intensidade de infecção. Indivíduos com baixa intensidade podem apresentar algum tipo de morbidade, mas serem identificados como negativos por ocasião do diagnóstico pelo fato de os exames para detecção de ovos nas fezes ou urinas possuem pouca sensibilidade. Os estudos que incluíram indivíduos negativos podem ter demonstrado um maior impacto sobre as morbidades devido ao impacto proporcionalmente maior do tratamento na carga parasitária (com possível cura parasitológica completa) nos casos de infecção leve.

Outro fator importante identificado neste estudo que influenciou o impacto do tratamento nas morbidades associadas a infecção foi o intervalo de seguimento após a terapia. Para as morbidades relacionadas à esquistossomose intestinal, isto é, hepatomegalia, esplenomegalia, fibrose periportal e veia porta dilatada, um período de acompanhamento mais longo, especialmente maior que 24 meses, foi associado a maiores chances de redução após o tratamento. A exceção foi para o lobo hepático esquerdo aumentado, que apresentou as melhores chances de redução no primeiro ano de pós-tratamento, e teve o efeito diminuído ao longo de períodos de tempo mais longos. Em contraste, as reduções nas morbidades associadas à esquistossomose urogenital, com exceção das lesões no trato urinário superior, tiveram maiores chances de redução se avaliadas nos primeiros seis meses após o tratamento.

Nas estimativas globais resumidas, apenas duas morbidades não mostraram significância na redução após o tratamento. Estas foram a prevalência de veia porta dilatada e os níveis de hemoglobina. Apenas os estudos que realizaram duas intervenções quimioterápicas e aqueles com tempo de seguimento superior a 24 meses foram associados a reduções significativas na prevalência de veia porta dilatada. Em estudos clínicos, o diâmetro da veia porta é um indicador que se correlaciona com a hipertensão portal e com o risco de

hemorragia (RICHTER *et al.*, 1998). Este achado provavelmente reflete um estado mais avançado da doença e, conseqüentemente, com menores chances de efeito da quimioterapia.

A associação da anemia com a infecção pelo *Schistosoma mansoni*, por exemplo, é controversa devido, em grande parte, a sua etiologia multifatorial. Estudos realizados na África Sub Saariana com crianças pré-escolares ou com adultos não encontraram correlação entre anemia e infecção pelo *S. mansoni* (BETSON *et al.*, 2012; TUKAHEBWA *et al.*, 2013). No entanto, outros estudos realizados com escolares e mulheres grávidas mostraram que existe um risco de anemia associado a infecção. Vale ressaltar que a maioria dos estudos só consegue evidenciar essa associação em indivíduos com carga parasitária alta (AJANGA *et al.*, 2006; KOUKOUKNARI *et al.*, 2006; CHAMI *et al.*, 2015), o que demonstra as dificuldades na associação e, conseqüentemente, do impacto do tratamento nos níveis de hemoglobina. Deve-se levar em conta também, os fatores de confusão importantes relacionados aos baixos níveis de hemoglobina em indivíduos residentes em áreas endêmicas para *Schistosoma* como a presença frequente de co-infecção por ancilostomíase (CHAMI *et al.*, 2015). Estudos anteriores identificaram que o benefício em termos de ganhos em nível de hemoglobina foi maior entre aqueles que têm anemia na linha de base ou aqueles que têm maiores níveis de microhematuria ou alta intensidade de infecção (KOUKOUNARI *et al.*, 2007; COUTINHO *et al.*, 2006). Com relação aos níveis de hemoglobina, somente foi possível identificar nesta metanálise alterações estatisticamente significativas quando o acompanhamento pós tratamento foi realizado em um intervalo maior que doze meses. Estudo com infecção pelo *S. japonicum* identificou que a elevação do pico dos níveis de hemoglobina após o tratamento ocorre principalmente após 15 meses do tratamento (COUTINHO *et al.*, 2006). Recomenda-se o monitoramento do impacto nos níveis de hemoglobina associados à esquistossomose em um período de um ano ou mais após o tratamento, este achado torna-se importante no planejamento e na avaliação das ações de saúde pública.

A intensidade da infecção é um correlato importante da morbidade, tendo em vista que a doença está relacionada com a deposição diária de ovos dos parasitas em tecidos do hospedeiro (SMITH; CHRISTIE, 1986; CHEN; MOTT, 1989; CAO *et al.*, 1989; CARLTON *et al.*, 2010). Embora a inflamação granulomatosa imediata seja a causa de algumas das morbidades incluídas nesta revisão (hematúria, proteinúria, lesões da bexiga para *S. haematobium* e fezes sanguinolentas, diarreia e aumento do tamanho hepático para *S. mansoni* e *S. japonicum*, além da anemia por inflamação para todas as três espécies), os danos cumulativos devido ao caráter crônico da infecção estão ligados a complicações fibróticas devido a infecção avançada, tais como hidronefrose, fibrose portal e dilatação portal, além do

aumento do volume do baço. Para testar a hipótese de que a intensidade da infecção após o tratamento é correspondente ao risco de morbidade, realizou-se metarregressão para a probabilidade de morbidade após o tratamento em função da taxa de redução de ovos conseguida em cada população de estudos individuais. A análise de meta-regressão indicou que as reduções na carga parasitária, refletida pela taxa de redução de ovos obtida após a terapia medicamentosa, estão associadas com a reversão da maioria das patologias agudas da infecção. No entanto, as formas crônicas mais avançadas da doença foram menos responsivas, mesmo com alta redução na contagem de ovos, a análise estratificada sugere que várias rodadas de tratamento são necessárias para melhorar esses resultados.

Esta metanálise identificou lacunas significativas na literatura disponível sobre a redução pós-tratamento de morbidades após a avaliação da qualidade dos estudos avaliados. Os principais fatores que, com frequência, não puderam ser avaliados por falta de informação foram: critérios de inclusão/exclusão sobre participantes elegíveis, análise de poder do tamanho da amostra estudada e o uso de mascaramento para avaliação dos resultados do estudo. Também pode ser avaliado que a perda de seguimento foi maior que 20% em muitos estudos. A metanálise e a metarregressão são pesquisas que dependem da qualidade dos estudos que estão incluídos. A fim de reforçar a base de evidências para o controle da morbidade causada pelo *Schistosoma*, há uma clara necessidade de realizar estudos que estejam bem projetados e relatados de acordo com quesitos metodológicos básicos.

Como limitações do estudo, existe um risco de viés nas estimativas deste estudo. Os dados analisados neste estudo podem ter sido influenciados por fatores de confusão, como distribuições desiguais de sexo, presença de co-infecções e variação nas taxas de reinfecção que não puderam ser controladas na metanálise. Além disso, as evidências podem ser limitadas em termos de generalização devido às limitações nos desenhos dos estudos incluídos, e a possibilidade das populações selecionadas para análise produzirem um alto grau de heterogeneidade entre os estudos. Para ajudar a minimizar esses efeitos, foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios para calcular todas as medidas metanalíticas e foram realizadas diferentes análises de sensibilidade, tanto para procurar possíveis distorções das estimativas influenciadas por um único estudo, quanto para avaliar o resultado em diferentes subgrupos de estudos.

Existe também o fato de que muitas das morbidades causadas pela infecção com *Schistosoma*, principalmente pelo *S. mansoni* e *S. japonicum*, são manifestações que também podem ser causados por outras doenças (WERF, 2002). Nesses casos, não é possível determinar a prevalência de morbidade que é decorrente apenas da infecção pelo parasita.

Assim, torna-se difícil afirmar o exato poder do tratamento. Por outro lado, os dados deste estudo podem, indiretamente, ajudar a identificar o impacto da infecção na prevalência de morbidade tendo em vista que a única intervenção sofrida pela população dos estudos primários foi o tratamento para a esquistossomose e, teoricamente, nenhuma outra condição adversa de saúde foi eliminada dos indivíduos.

Os principais achados desta metanálise são: i) a redução das morbidades após o tratamento varia de acordo com as espécies de *Schistosoma*; ii) para a maioria das morbidades, as probabilidades de persistência diminuem progressivamente com maiores reduções na contagem de ovos após tratamento; iii) no entanto, nem todas as morbidades respondem igualmente à redução de ovos; iv) a população estudada, suas idades, estado da infecção e o intervalo de seguimento influenciaram as reduções das morbidades em determinadas coortes dos estudos.

Deve ser observado que, embora o tratamento clínico seja de suma importância para o controle da morbidade, ele não deve ser utilizado como única alternativa devido as suas limitações no controle da infecção e na interrupção da transmissão da doença. A associação de medidas como o abastecimento de água potável, sistemas de saneamento, educação em saúde e controle ambiental são essenciais para o controle rigoroso da esquistossomose e seus impactos na população endêmica, sendo, inclusive, recomendação da OMS (WHO, 2008).

O tratamento medicamentoso pode produzir efeitos duradouros sobre as morbidades mesmo depois de um longo período após sua administração. Mesmo com a prevalência da infecção retornando a níveis pré-tratamento, pode-se observar que os benefícios para a redução da morbidade podem persistir por mais tempo (OUMA, 2005). O reconhecimento precoce das implicações da esquistossomose, o comprometimento da saúde pública e a implementação sustentada dos programas de controle, tornam-se pilares importantes para o controle da morbidade. Os resultados desta pesquisa ajudam a demonstrar e quantificar a redução das morbidades associadas ao *Schistosoma* como consequência da intervenção quimioterápica e avaliar as variações observadas. Estas estimativas podem revelar-se úteis em avaliações de custo-eficácia e podem fornecer orientação para pesquisas e para estratégias de implementação e avaliação do tratamento. Com isso, permite-se avançar em diferentes questões sobre a saúde dos indivíduos que vivem em áreas endêmicas para atingir o controle integrado e sustentável da esquistossomose.

REFERÊNCIAS

- AJANGA, A. *et al.* S. *Schistosoma mansoni* in pregnancy and associations with anaemia in northwest Tanzania. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** v. 100, p. 59–63, 2006.
- BEASLEY, N. M. R., *et al.* The impact of population level deworming on the haemoglobin levels of schoolchildren in Tanga, Tanzania. **Trop Med Int Heal.** v. 4, n. 11, p. 744–50, 1999.
- BETSON, M. *et al.* Use of fecal occult blood tests as epidemiologic indicators of morbidity associated with intestinal schistosomiasis during preventive chemotherapy in young children. **Am J Trop Med Hyg.** v. 87, n. 4, p. 694–700, 2012.
- BHARGAVA, A., *et al.* Anthelmintic treatment improves the hemoglobin and serum ferritin concentrations of Tanzanian schoolchildren. **Food Nutr Bull.** v. 24, n. 4, p. 332–42, 2003.
- BOOTH, M., *et al.* The morbidity attributable to *Schistosoma japonicum* infection in 3 villages in Dongting Lake region, Hunan province, PR China. **Trop Med Int Health.** v. 1, n. 5, p. 646-654, 1996.
- BROUWER, K. C., *et al.* Epidemiological assessment of *Schistosoma haematobium* induced kidney and bladder pathology in rural Zimbabwe. **Acta Trop.**, n. 85, p. 339-347, 2003.
- CAMPAGNE, G., *et al.* Continued ultrasonic follow-up of children infected with *Schistosoma haematobium* after treatment with praziquantel. **Trop Med Int Health.** v. 6, n. 1, p. 24–30, 2001.
- CAO, J. *et al.* Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of colonic schistosomiasis: a report of 46 cases. **World J Gastroenterol,** v. 16, p. 723–27, 2010.
- CARLTON, E.J., *et al.* The Impact of a *Schistosoma japonicum* Infection and Treatment on Ultrasound-Detectable Morbidity: A Five-Year Cohort Study in Southwest China. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 4, n. 5, p. e685, 2010.
- CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. **Systematic Reviews CRD's guidance for undertaking reviews in health care.** University of York, 2009. Disponível em: <https://www.york.ac.uk/crd>
- CHAMI, G. F. *et al.* Influence of *Schistosoma mansoni* and Hookworm Infection Intensities on Anaemia in Ugandan Villages. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 9, n.10, e0004193, 2015.
- CHITSULO, L., *et al.* The global status of schistosomiasis and its control. **Acta Trop,** v. 77, n. 1, p. 41–51. 2000.
- COLLEY, D. G. *et al.* Human schistosomiasis. **Lancet,** v.382. p. 2253–64, 2014.
- COTA, G. F., *et al.* Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic schistosomiasis: evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after mass chemotherapy with oxamniquine. **Am. J. Trop. Med. Hyg.,** v. 74, n. 1,p. 103–107, 2006.

DOEHRING-SCHWERDTFEGER, E., *et al.* Ultrasonographical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: Reversibility of morbidity twenty-three months after treatment with praziquantel. **Am J Trop Med Hyg.** v. 46, n. 4, p. 409–15, 1992.

EGGER, M.; SMITH, G.D.; ALTMAN, D.G. **Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context.** London: BMJ Books, 2001.

EMUKAH, E., *et al.* Urine heme dipsticks are useful in monitoring the impact of praziquantel treatment on *Schistosoma haematobium* in sentinel communities of Delta State, Nigeria. **Acta Trop.** v. 122, n. 1, p. 126-131, 2012.

ENGELS, D. *et al.* The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. **Acta Trop.** v. 82. p. 139–146. 2002.

GAZZINELLI, A., *et al.* A Research Agenda for Helminth Diseases of Humans: Social Ecology, Environmental Determinants, and Health Systems. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 4, 2012.

GAZZINELLI, M. F. *et al.* Popular beliefs about the infectivity of water among school children in two hyperendemic schistosomiasis areas of Brazil. **Acta Trop.** v. 108, n. 2-3, p. 202-8, 2008.

GRYSEELS, B.; NKULIKYINKA, L.; ENGELS, D. Impact of repeated community-based selective chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis mansoni. **Am J Trop Med Hyg.** v. 51, n. 5, p. 634–41, 1994.

GUYATT, H. L., *et al.* Evaluation of efficacy of school-based anthelmintic treatments against anaemia in children in the United Republic of Tanzania. **Bull World Health Organ.**, v. 79, n. 8, p. 695-703, 2001.

HATZ, C. F., *et al.* Evolution of *Schistosoma haematobium*-related pathology over 24 months after treatment with praziquantel among school children in southeastern Tanzania. **Am J Trop Med Hyg.** v. 59, n. 5, p. 775-781, 1998.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.

HIGGINS, J. P.; THOMPSON, S. G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. **Stat Med.** v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 2002.

HOMEIDA M. A., *et al.* Diagnosis of pathologically confirmed Symmers' periportal fibrosis by ultrasonography: a prospective blinded study. **Am J Trop Med Hyg.** v. 38, p. 86-91, 1988.

HOMEIDA, M. A., *et al.* Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers' fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. **Am J Trop Med Hyg.** v. 45, n. 3, p. 360–5, 1991.

HOTEZ, P.J. et al. Helminth infections: the great neglected tropical diseases. **J. Clin. Invest.** v. 118, p. 1311–1321, 2008.

HOTEZ, P.J. et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLoS Negl. Trop. Dis.** v. 8, n. 4, p. e2865, 2014.

KABATEREINE, N. B., *et al.* Impact of a national helminth control programme on infection and morbidity in Ugandan schoolchildren. **Bull World Health Organ.** v. 85, p. 91–99, 2007.

KAHAMA, A. I., *et al.* Parameters associated with *Schistosoma haematobium* infection before and after chemotherapy in school children from two villages in the Coast province of Kenya. **Trop Med Int Health.** v. 4, n.5, p. 335-40, 1999.

KATZ N., ZICKER F., PEREIRA J. P. Field trials with oxamniquine in a Schistosomiasis mansoni-endemic area. **Am J Trop Med Hyg.** v. 26, n. 2, p. 234-7, 1977.

KING C. H., DANGERFIELD-CHA, M. The unacknowledged impact of chronic schistosomiasis. **Chronic Illn.**, v. 4, n. 1, p.65-79, 2008.

KING, C. H. Lifting the Burden of Schistosomiasis—Defining Elements of Infection-Associated Disease and the Benefits of Antiparasite Treatment. **JID**, n. 196, p. 653-55, 2007.

KING, C. H. Toward the Elimination of Schistosomiasis. **N Engl J Med.**, v. 360, n. 2, p. 106-109, 2009.

KING, C. H., *et al.* Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobia. I. Metrifonate versus praziquantel in control of intensity and prevalence of infection. **Am J Trop Med Hyg.** v. 39, n. 3, p. 295–305, 1988.

KING, C. H.; DICKMAN, K.; TISCH, D. J. Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. **Lancet**, v. 365, p. 1561–69, 2005.

KING, C. H. Ultrasound monitoring of structural urinary tract disease in *S. haematobium* infection. **Mem. Inst. Oswal. Cruz.** v. 97, Suppl. 1, p. 149-152, 2002.

KOUKOUNARI, A., *et al.* *Schistosoma haematobium* infection and morbidity before and after large-scale administration of praziquantel in Burkina Faso. **J Infect Dis**, v. 196, p. 659–69, 2007.

KOUKOUNARI, A., *et al.* The impact of single versus mixed schistosome species infections on liver, spleen and bladder morbidity within Malian children pre- and post-praziquantel treatment. **BMC Infect Dis.** v. 10, p. 227, 2010.

KOUKOUNARI, A., HOLLINGSWORTH, T. D. A strengthening evidence-base for mass deworming, but questions remain. **Lancet** (Comment). 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32452-7.

LAMBERTUCCI, J. R. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 47, n. 2, p.130-136, 2014.

- LAMBERTUCCI, J. R., *et al.* Imaging techniques in the evaluation of morbidity in schistosomiasis mansoni. **Acta Trop**, v. 108, p. 209-217, 2008.
- LEENSTRA, T., *et al.* Schistosomiasis japonica, anemia, and iron status in children, adolescents, and young adults in Leyte, Philippines. **Am J Clin Nutr**. v. 83, p. 371–9, 2006.
- LENGELER, C.; UTZINGER, J.; TANNER, M. Screening for schistosomiasis with questionnaires. **Trends Parasitol**. v.18, n. 9, p. 375-377, 2002.
- LI, Y. S., *et al.* Two-year impact of praziquantel treatment for *Schistosoma japonicum* infection in China: re-infection, subclinical disease and fibrosis marker measurements. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**, v. 94, n. 2, p. 191–7, 2000.
- LI, Y. S., *et al.* Five-year impact of repeated praziquantel treatment on subclinical morbidity due to *Schistosoma japonicum* in China. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. v. 96, n. 4, p.438–43, 2002.
- LUSTIGMAN, S., *et al.* A Research Agenda for Helminth Diseases of Humans: The Problem of Helminthiasis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 4, 2012.
- MAGAK, P., *et al.* Case control study of posttreatment regression of urinary tract morbidity among adults in *Schistosoma haematobium*-endemic communities in Kwale County, Kenya. **Am J Trop Med Hyg**. v. 93, n. 2, p. 371-376, 2015.
- MAHMUD, M. A., *et al.* Risk factors for intestinal parasitosis, anaemia, and malnutrition among school children in Ethiopia. **Pathog Glob Health.**, v. 107, n. 2, p. 58-65, 2013.
- MATOSO, L. F., *et al.* Longitudinal analysis of antigen specific response in individuals with *Schistosoma mansoni* infection in an endemic area of Minas Gerais, Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. v. 107, n. 12, p. 797-805, 2013.
- MING-GANG, C. Use of praziquantel for clinical treatment and morbidity control of schistosomiasis japonica in China: a review of 30 years' experience. **Acta Tropica**. v. 96, p. 168–176, 2005.
- MOHER, D., *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **BMJ**, v. 349 p. g7647, 2015.
- OHMAE, H., *et al.* Ultrasonographic and serologic abnormalities in *Schistosoma japonicum* infection in Leyte, the Philippines. **Am J Trop Med Hyg**. v. 46, n. 1, p. 89-98, 1992.
- PETER, J., HOTEZ, A. F. Schistosomiasis in Africa: An Emerging Tragedy in Our New Global Health Decade. **PLoS Negl Trop Dis**. v. 3, n. 9, p. e485, 2009.
- PETITTI, D. B. **Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis.** Methods for Quantitative Synthesis in Medicine. 2 ed. New York: Oxford University Press, 2002.

PORDEUS, C. L., *et al.* A ocorrência das formas aguda e crônica da esquistossomose mansônica no Brasil no período de 1997 a 2006: uma revisão de literatura. **Epidemiol Serv Saúde**, v. 17, n. 3, p. 163-75, 2008.

REIMERT, C. M., *et al.* Quantitative assessment of eosinophiluria in *Schistosoma haematobium* infections: A new marker of infection and bladder morbidity. **Am J Trop Med Hyg.** v. 62, n. 1, p. 19–28, 2000.

REY, L. **Parasitologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

RICHTER, J., *et al.* Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *Schistosoma mansoni*. **Trop Med Int Health.** v. 3, p. 728-735, 1998.

RICHTER, J. Evolution of schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to schistosomes: a review of ultrasonographic studies. **Acta Trop.** v. 77, p. 111–131, 2000.

RICHTER, J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. **Acta Trop.** v. 86, n. 2, p. 161-183, 2003.

RUIZ-GUEVARA, R., *et al.* Clinical and ultrasound findings before and after praziquantel treatment among Venezuelan schistosomiasis patients. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 40, n. 5, p. 505–11, 2007.

ROSS, A. G., *et al.* Can mass drug administration lead to the sustainable control of schistosomiasis? **J Infect Dis.** v. 211, n. 2, p. 283-9, 2015.

SARVEL, A. K., *et al.* Evaluation of a 25-Year-Program for the Control of Schistosomiasis Mansoni in an Endemic Area in Brazil. **PLoS Negl Trop Dis.** v. 5, n. 3, e990, 2011.

SMITH, J. H.; CHRISTIE, J. D. The pathobiology of *Schistosoma haematobium* infection in humans. **Hum Pathol.** v. 17, p 333-345, 1986.

STEPHENSON, L. S., *et al.* Regression of splenomegaly and hepatomegaly in children treated for *Schistosoma haematobium* infection. **Am J Trop Med Hyg.** v. 34, n. 1, p. 119-123, 1985.

STEINMANN, P., *et al.* Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infect Dis**, v. 6, p. 411–425, 2006.

SUKWA, T. Y.; BULSARA, M. K.; WURAPA, F. K. Reduction in prevalence, intensity of infection and morbidity due to schistosoma mansoni infection in a community following treatment with praziquantel. **J Trop Med Hyg.** v. 90, n. 4, p. 205-11, 1987.

SUKWA, T. Y., *et al.* A three year follow-up of chemotherapy with praziquantel in a rural Zambian community endemic for schistosomiasis mansoni. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** v. 82, n. 2, p. 258–60, 1988.

UTZINGER, J., *et al.* From innovation to application: Social–ecological context, diagnostics, drugs and integrated control of schistosomiasis. *Acta Tropica*. 120S; S121– S137, 2011.

VENNERVALD, B. J., *et al.* Regression of hepatosplenomegaly in Kenyan school-aged children after praziquantel treatment and three years of greatly reduced exposure to *Schistosoma mansoni*. **Trans R Soc Trop Med Hyg**. v. 99, n. 2, p. 150–60, 2005.

WAMACHI, A. N., *et al.* Increased ratio of tumor necrosis factor- α to interleukin-10 production is associated with *Schistosoma haematobium*–induced urinarytract morbidity. **J Infect Dis**, v. 190 p. 2020–30, 2004.

WEBSTER, J. P., *et al.* Evaluation and application of potential schistosome associated morbidity markers within large-scale mass chemotherapy programmes. **Parasitology**, v. 136, p. 1789–1799, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO. **Assessing the efficacy of anthelmintic drug against schistosomiasis and soiltransmitted helminthiases**. Geneva: World Health Organization. p. 1–29, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO. **Global trends in schistosomiasis control**. Bulletin of the World Health Organization, Geneva, v. 86, n. 10, p. 738-738, oct. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO. **Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis**. WHO tech. Rep. Ser. n. 912, Geneva, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO. **Schistosomiasis: number of people treated worldwide in 2013**. Wkly Epidemiol Rec v. 90, n.5, p. 25-32, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/WHO. **The control of schistosomiasis: report of a WHO expert committee**. WHO Tech. Rep. Ser. N. 728, Geneva, 1985.

ZHAO, G., *et al.* Changes in prevalence, intensity of infection and morbidity due to *Schistosoma japonicum* infection in a community following a single treatment with praziquantel. **Trop Geogr Med**. v. 47, n. 6, p. 289-292, 1995.

APÊNDICE A – Formulário para a avaliação dos estudos na primeira etapa da seleção
(títulos e resumos)

I – IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Nº ID:

Primeiro autor:

Citação

II – Participantes:

Participantes são elegíveis para responder a questão de pesquisa? (População de humanos com diagnóstico de esquistossomose no início do estudo)

SIM NÃO

III – Tipo de intervenção:

A intervenção é apropriada para o estudo? (Quimioterapia específica para esquistossomose)

SIM NÃO

IV – Desfechos de interesse

O estudo avaliou alguma morbidade/desajuste relacionado a infecção pelo *schistosoma* antes e após a intervenção?

SIM NÃO

Na avaliação do título e resumo o estudo atende aos objetivos da revisão

O estudo claramente não atende aos objetivos da revisão

Na avaliação do título e resumo não foi possível decidir se o estudo atende aos objetivos da revisão sendo necessário avaliar na próxima etapa.

APÊNDICE B – Formulário para a avaliação dos estudos na segunda etapa da seleção
(avaliação do estudo na íntegra)

I – Identificação do Estudo

Codificação do estudo:

Autores:

Ano publicação:

Periódico, volume, número:

País:

Idioma:

Título:

Objetivo:

II- Características do estudo

Tipo de estudo:

Descrição da alocação dos participantes:

Critérios de inclusão/exclusão definidos:

Espécie de *schistosoma*:

Tempo de seguimento:

Outras características:

III – Características da população:

Faixa etária e/ou média de idade:

Sexo (proporção absoluta e relativa para cada):

Presença de morbidades de base:

Número de participantes antes e após a intervenção:

Tempo de acompanhamento dos participantes:

Localização:

Outras características avaliadas:

IV – Intervenção

Medicamento:

Dose administrada:

Mais de um tratamento quimioterápico foi realizado:

Outras características da intervenção:

VI – Desfechos

Desfechos:

Método utilizado para avaliar:

Prevalência ou média antes da intervenção:

Prevalência ou média após a intervenção:

Outros desfechos

Aferição da prevalência pré e pós tratamento:

Aferição da carga parasitária pré e pós tratamento:

- Na avaliação do texto completo o estudo não atende aos objetivos da revisão
- Na avaliação do texto completo o estudo atende aos objetivos da revisão, no entanto não tem dados suficientes para ser incluído na metanálise.
- Na avaliação do texto completo o estudo atende aos objetivos da revisão e possui dados suficientes para ser incluído na metanálise.

APÊNDICE C – Desenho do estudo e Avaliação de qualidade dos estudos incluídos na metanálise

Publicação	Desenho do estudo*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Awad El Karim MA <i>et al.</i> 1981	1	S	S	N	ND	ND	S	S	S	ND	S	N	NA	S
Ayoya M <i>et al.</i> 2009	1	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	S
Beasley NMR <i>et al.</i> 1999	1	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N	NA	S
Berhe N <i>et al.</i> 2008	3	S	S	N	S	ND	S	S	NA	ND	S	N	NA	S
Betson M <i>et al.</i> 2012	3	S	S	S	S	S	S	N	NR	ND	S	N	NA	S
Bhargava A <i>et al.</i> 2003	1	S	S	S	N	ND	S	S	NR	S	S	N	NA	S
Boisier P <i>et al.</i> 1998	4	S	S	S	S	S	S	N	NR	N	N	N	NA	S
Butterworth AE <i>et al.</i> 1991	4	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	N	N	NA	S
Campagne G <i>et al.</i> 2001	2	S	S	S	S	S	S	S	NR	S	S	S	NA	S
Carlton EJ <i>et al.</i> 2010	2	S	S	S	S	ND	S	S	S	S	S	N	NA	S
Cook JA <i>et al.</i> 1977	1	S	S	N	ND	ND	S	S	NR	ND	S	N	NA	S
Cota GF <i>et al.</i> 2006	3	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N	NA	S
Delegue P <i>et al.</i> 1998	3	S	S	S	N	ND	S	S	S	S	S	N	NA	S
DeStigter KV <i>et al.</i> 1989	3	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Devidas A <i>et al.</i> 1989	3	S	S	S	ND	ND	S	S	NA	S	S	N	NA	S
Doehring E <i>et al.</i> 1986	3	S	S	N	S	S	S	S	NA	N	S	N	NA	S

Doehring-Schwerdtfeger E <i>et al.</i> 1992	3	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	NA	S
Frenzel K <i>et al.</i> 1999	2	S	S	S	N	ND	S	S	NR	S	S	N	NA	S
Gryseels B <i>et al.</i> 1994	4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	NA	S
Hadidjaja P <i>et al.</i> 1985	2	S	S	S	N	S	S	S	NR	CD	S	N	NA	S
Hatz C <i>et al.</i> 1990	1	S	S	N	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Homeida MA <i>et al.</i> 1991	3	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N	NA	S
Kabatereine NB <i>et al.</i> 2007	2	S	S	S	N	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Kahama AI <i>et al.</i> 1999	2	S	S	S	S	ND	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Kiliku FM <i>et al.</i> 1991	2	S	S	S	N	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
King CH <i>et al.</i> 1988	2	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	NA	S
King CH <i>et al.</i> 1990	3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	S
King CH <i>et al.</i> 2002	3	S	S	N	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Kitange HM <i>et al.</i> 1993	2	S	S	S	ND	ND	S	S	S	ND	S	N	NA	S
Kongs A <i>et al.</i> 1996	2	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Koukounari A <i>et al.</i> 2007	2	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Koukounari A, 2010	3	S	S	S	N	S	N	S	S	N	S	N	NA	ND
Latham MC <i>et al.</i> 1983	3	S	S	N	ND	ND	S	S	NR	ND	S	N	NA	S
Li YS <i>et al.</i> 2000	3	S	S	N	ND	S	S	S	S	N	S	N	NA	S
Li YS <i>et al.</i> 2002														
Martins-Leite P <i>et al.</i> 2008	3	S	S	S	ND	ND	S	S	S	ND	S	N	NA	S

McGarvey ST <i>et al.</i> 1996	1	S	S	N	S	S	S	S	S	N	S	N	NA	S
Mekonnen A <i>et al.</i> 2013	3	S	S	N	S	S	S	S	NR	ND	S	N	NA	S
Mott KE <i>et al.</i> 1985	3	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Mwanakasale V <i>et al.</i> 2009	1	S	S	S	S	S	N	S	NR	N	S	N	NA	S
Ndamba J <i>et al.</i> 1993	3	S	S	N	S	S	S	S	NR	ND	S	N	NA	S
Peixinho E <i>et al.</i> 1986	2	S	S	S	S	S	S	S	NR	S	S	N	NA	S
Rahound S <i>et al.</i> 2010	3	S	S	N	S	ND	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Ramarakoto CE <i>et al.</i> 2008	3	S	S	N	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Rasendramino MH <i>et al.</i> 1998	2	S	S	S	S	S	S	S	NR	ND	S	N	NA	S
Reimert CM <i>et al.</i> 2000	2	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Ruiz-Guevara R <i>et al.</i> 2007	3	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Sarda RK <i>et al.</i> 1987	1	S	S	S	S	S	S	S	NR	S	N	N	NA	S
Sissoko MS <i>et al.</i> 2009	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	S
Sleigh AC <i>et al.</i> 1986	4	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	S	NA	S
Stephenson LS <i>et al.</i> 1984	1	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	N	NA	S
Stephenson LS <i>et al.</i> 1985	1	S	S	S	S	S	S	S	S	ND	S	N	NA	S
Stephenson LS <i>et al.</i> 1985	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	S
Stephenson LS <i>et al.</i> 1989	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	S
Stete K <i>et al.</i> 2012	3	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	S	N	NA	S
Sukwa <i>et al.</i> 1987	2	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	NA	S

Sukwa <i>et al.</i> 1988															
Sukwa <i>et al.</i> 1993	1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	NA	S
Tohon ZB <i>et al.</i> 2008	2	S	S	S	S	S	ND	S	NR	S	S	S	N	NA	ND
Traore M <i>et al.</i> 1998	2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	NA	S
Vennervald BJ <i>et al.</i> 2005	3	S	S	N	S	S	S	S	NR	N	S	S	N	NA	S
Wagatsuma Y <i>et al.</i> 1999	2	S	S	S	S	S	S	S	NR	S	S	S	N	NA	S
Wiest PM <i>et a.</i> 1994	4	S	S	S	S	S	S	S	NR	N	S	S	N	NA	S
Zhao <i>et al.</i> 1995	2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	NA	S

Códigos: S= Sim; N=Não; NA= Não se aplica; NR= Não foi relatado; ND= Não pode-se determinar

*1 = Randomized placebo-controlled trial or drug comparison (RCT); 2 = Interventional trial with cohort longitudinal follow up of the same individuals (Cohort study); 3 = Selected subject intervention trial with follow up of the same individuals (Selected population cohort study, less generalizable); 4 = Population-based intervention trial with one or more cross-sectional surveys before and after treatment (Before/after design, quasi-experimental)

1: A pergunta ou o objetivo do estudo foram claramente definidos?

2: Os critérios de elegibilidade/seleção da população do estudo foram pré-especificados e claramente descritos?

3: Os participantes do estudo foram representativos daqueles que seriam elegíveis para a intervenção na população de interesse? (Consideramos SIM para os estudos que incluíram apenas os escolares ou toda a população)

4= Todos os participantes elegíveis que preencheram os critérios de seleção foram inscritos?

5= O tamanho da amostra foi suficiente para fornecer confiança nos achados? (Consideramos SIM quando os estudos apresentaram o cálculo amostral ou quando o estudo selecionou toda a população da área recrutada – uma situação comum nos estudos de área endêmica)

6= A intervenção foi claramente descrita e aplicada na população do estudo?

7= As avaliações dos resultados foram pré-especificadas, claramente definidas, válidas, confiáveis e avaliadas consistentemente em todos os participantes do estudo?

8= As pessoas que avaliaram os resultados foram cegadas quanto a intervenção ou exposição dos participantes?

9= A perda de acompanhamento após a linha de base foi menor que 20%? A perda de acompanhamento foi considerada na análise? (Para esta análise foi considerado o primeiro tempo de seguimento de cada estudo. O mesmo critério foi adotado para as metanálises globais de cada morbidade)

10= Os métodos estatísticos avaliaram mudanças nos resultados comparando os resultados anteriores e posteriores a intervenção? Foram realizados testes estatísticos que mostraram valores de p para as alterações pré/pós intervenção?

11= O desfecho de interesse foi avaliado várias vezes antes da intervenção e várias vezes após a intervenção? (Foi utilizado um desenho de séries de tempo interrompido)?

12= Se a intervenção foi realizada a nível de grupo (por exemplo, um hospital, uma comunidade, etc) A análise estatística levou em consideração dados do nível individual para determinar os efeitos a nível de grupo?

13= A estratégia de distribuição da medicação antiparasitária foi claramente descrita e administrada em pelo menos 75% da população-alvo?

APÊNDICE D – Publicações excluídas da síntese quantitativa (metanálise)

- 1) Abdel-Salam 1986 *Am J Trop Med Hyg.* 35:786-90
- 2) Assis 1998 *Am J Clin Nutr.* 68:1247-53
- 3) Balen 2006 *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 100:1039-48
- 4) Befidi-Mengue 1992 *J Trop Med Hyg.* 95:404-9
- 5) Blas 2006 *Se Asian J Trop Med.* 37(1):26-32
- 6) Booth 2004 *BMC Medicine.* 2:36
- 7) Cleland 2014 *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 108(9):575-81
- 8) Conceição 2002 *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 97(5): 755-757
- 9) Coutinho 2006 *J. Nutr.* 136: 183–188
- 10) Cutrim 1992 *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 87(4):555-558
- 11) Dietze 1986 *Rev Soc Bras Med Trop.* 19(2):69-73
- 12) Disch 2002 *Acta Trop.* 81(2):133-42
- 13) Doehring 1984 *J Infect Dis.* 149(4):615-20
- 14) Ejezie 1981 *Trop. Geogr. Med.* 33:181-4
- 15) El-Hawey 1990 *J Egypt Soc Parasitol.* 20(1):151-60
- 16) Friis 2003 *Eur J Clin Nutr.*
- 17) Gouvras 2013 *Acta Trop.* 128(2):309-17
- 18) Gryseels 1994 *Trop Geogr Med.* 46:209-19
- 19) Gryssels 1989 *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 83(2):219-28
- 20) Guyatt 2001 *Bull World Health Organ.* 79(8):695-703
- 21) Hadidjaja 1990 *Se Asian J Trop Med.* 21:91-94
- 22) Hatz 1998 *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59(5):775–781
- 23) Hayashi 1984 *Se Asian J Trop Med.* 15(4):498-501
- 24) Homeida 1996 *Am J Trop Med Hyg.* 54(2):140-45
- 25) Hürlimann 2014 *BMC Infectious Diseases.* 14(1):411
- 26) Inyang-Etoh 2009 *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 103(1):38-44
- 27) Jinabhai 2001 *Public Health Nutr.* 4(6):1211-19
- 28) Jordan 1962 *J Trop Med Hyg.* 65:1-6
- 29) Kardorff 1994 *BJU Int.* 74(6):703-09
- 30) Kheir 2000 *Eastern Mediter. Health Journal.* 6 (5/6): 926-931
- 31) Kvalsvig 1986 *J Trop Med Hyg.* 89:85-90
- 32) Latham 1990 *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 43(2):170-79
- 33) Leenstra 2006 *Infection and Immunity.* 74(11):6398-407
- 34) MacDonald 1968 *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 62:775-81
- 35) Magalhães 2005 *Rev Soc Bras Med Trop.* 38:33-37
- 36) Medhat 1997 *Am J Trop Med Hyg.* 57(1):16-19

- 37) Ndamba 1986 *Cent Afr J Med.* 32:289-93
- 38) Ndibazza 2010 *Clin Infect Dis.* 50(4):531-40
- 39) Olds 1999 *JID.* 179(4):996-1003
- 40) Olveda 1996 *J Infect Dis.* 174:163-72
- 41) Polderman 1989 *Trop Med Parasitol.* 40(2):177-80
- 42) Sacko 2009 *Parasitology.* 136(13):1851-7
- 43) Santos 1986 *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 81(1):53-60
- 44) Sarvel 2011 *PLoS Negl Trop Dis.* 5(3): e990
- 45) Schutte 1995 *Ann Trop Med Parasitol.* 89(6)
- 46) Stephenson 1985 *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 34(2):322-30
- 47) Stephenson 1985 *Am J Trop Med Hyg.* 34(6):1109-18
- 48) Stephenson 1989 *Am J Trop Med Hyg.* 41:445-53
- 49) Sturrock 1996 *Trans R Soc Trop Med.* 90(1): 48-54
- 50) Tavares-Neto 1988 *Rev Soc Bras Med Trop.* 21(3):131-133
- 51) Weimin 1997 *Chinese Medical Journal.* 110(10):797-800

APÊNDICE E – Referências numeradas e por ordem alfabética dos estudos selecionados na revisão sistemática e que compuseram as metanálises.

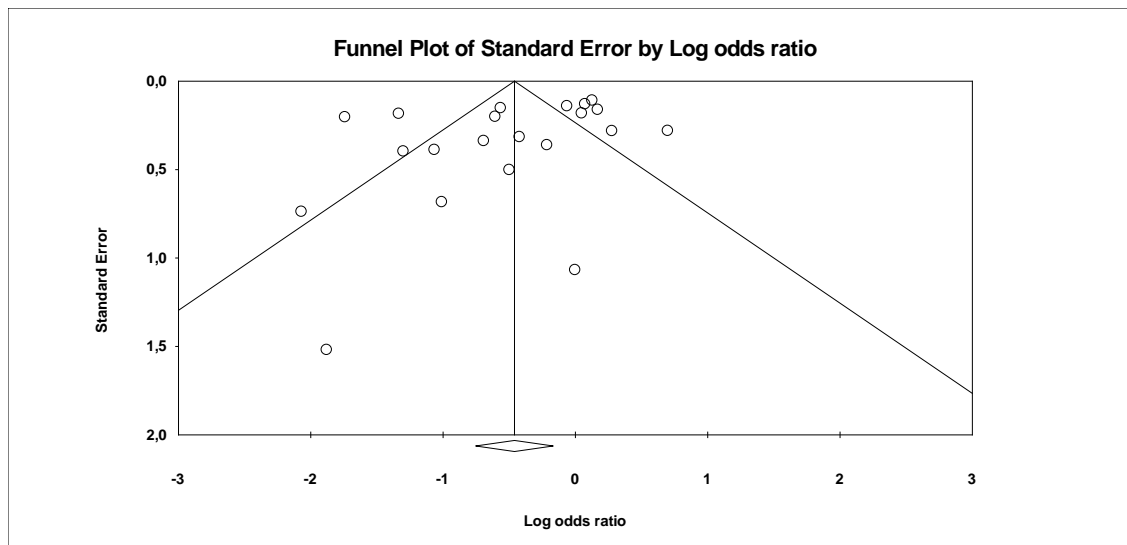
1. AWAD EL KARIM, M. A., *et al.* An assessment of anti-schistosomal treatment on physical work capacity. **J Trop Med Hyg.** v. 84, p. 67-72, 1981.
2. AYOYA, M. A., *et al.* Multiple micronutrients including iron are not more effective than iron alone for improving hemoglobin and iron status of Malian school children. **J Nutr.**; v.139, n.10, p. 1972–9, 2009.
3. BEASLEY, N. M. R., *et al.* The impact of population level deworming on the haemoglobin levels of schoolchildren in Tanga, Tanzania. **Trop Med Int Heal.**; v. 4, n. 11, p. 744–50, 1999.
4. BERHE, N.; MYRVANG, B., Reversibility of schistosomal periportal thickening/fibrosis after praziquantel therapy: a twenty-six month follow-up study in Ethiopia. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 78, n. 2, p. 228–34, 2008.
5. BETSON, M., *et al.* Use of fecal occult blood tests as epidemiologic indicators of morbidity associated with intestinal schistosomiasis during preventive chemotherapy in young children. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 87, n. 4, p. 694–700, 2012.
6. BHARGAVA, A., *et al.* Anthelmintic treatment improves the hemoglobin and serum ferritin concentrations of Tanzanian schoolchildren. **Food Nutr Bull.**; v. 24, n. 4, p. 332–42, 2003.
7. BOISIER, P., *et al.* Reversibility of *Schistosoma mansoni*-associated morbidity after yearly mass praziquantel therapy: ultrasonographic assessment. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 92, n. 4, p. 451–3, 1998.
8. BUTTERWORTH, A. E., *et al.* Comparison of different chemotherapy strategies against schistosoma-mansoni in Machakos district, Kenya - effects on human infection and morbidity. **Parasitology.**; v. 103, n. 3, p. 339–55, 1991.
9. CAMPAGNE, G., *et al.* Continued ultrasonic follow-up of children infected with *Schistosoma haematobium* after treatment with praziquantel. **Trop Med Int Health.**; v. 6, n. 1, p. 24–30, 2001.
10. CARLTON, E. J., *et al.* The impact of *Schistosoma japonicum* infection and treatment on ultrasound-detectable morbidity: a five-year cohort study in Southwest China. **PLoS Negl Trop Dis.**; v. 4, n. 5, p. e685, 2010.
11. COOK, J. A., *et al.* A controlled trial of hycanthon and placebo in schistosomiasis mansoni in St. Lucia. **Ann Trop Med Parasitol.**; v. 71, n. 2, p. 197-203, 1977.
12. COTA, G. F., *et al.* Ultrasound and clinical investigation of hepatosplenic schistosomiasis: Evaluation of splenomegaly and liver fibrosis four years after mass chemotherapy with oxamniquine. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 74, n. 1, p. 103–7, 2006.
13. DELEGUE, P., *et al.* Morbidity induced by *Schistosoma haematobium* infections, as assessed by ultrasound before and after treatment with praziquantel, in a recently expanded focus (Senegal River basin). **Ann Trop Med Parasitol.**; v. 92, n. 7, p. 775–83, 1998.
14. DESTIGTER, K. V., *et al.* Effects of targeted mass treatment on intensity of infection and morbidity in scistosomiasis mansoni: seven-year follow-up of a community in machakos, kenya. **Trans Assoc Am Physicians.**; v. 102, p. 209–12, 1989.

15. DEVIDAS, A., *et al.* Ultrasonographic assessment of the regression of bladder and renal lesions due to *Schistosoma haematobium* after treatment with praziquantel. **Ann Soc Belg Med Trop.**; v. 69, n. 1, p. 57–65, 1989.
16. DOEHRING, E.; EHRICH, J. H.; BREMER, H. J. Reversibility of urinary tract abnormalities due to *Schistosoma haematobium* infection. **Kidney Int.**; v. 30, n. 4, p. 582–5, 1986.
17. DOEHRING-SCHWERDTFEGER, E., *et al.* Ultrasonographical investigation of periportal fibrosis in children with *Schistosoma mansoni* infection: Reversibility of morbidity twenty-three months after treatment with praziquantel. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 46, n. 4, p. 409–15, 1992.
18. FRENZEL, K., *et al.* Evidence for a long-term effect of a single dose of praziquantel on *Schistosoma mansoni*-induced hepatosplenic lesions in northern Uganda. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 60, n. 6, p. 927–31, 1999.
19. GRYSEELS, B.; NKULIKYINKA, L.; ENGELS, D. Impact of repeated community-based selective chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis mansoni. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 51, n. 5, p. 634–41, 1994.
20. HADIDJAJA, P., *et al.* The impact of schistosomiasis mass treatment on hepatosplenomegaly in Napu Valley, Central Sulawesi, Indonesia. **Southeast Asian J Trop Med Public Health.**; v. 16, n. 3, p. 401–4, 1985.
21. HATZ, C., *et al.* Ultrasound scanning for detecting morbidity due to *Schistosoma haematobium* and its resolution following treatment with different doses of praziquantel. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 84p. 84–88, 1990.
22. HOMEIDA, M. A., *et al.* Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers' fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 45, n. 3, p. 360–5, 1991.
23. KABATEREINE, N. B., *et al.* Impact of a national helminth control programme on infection and morbidity in Ugandan schoolchildren. **Bull World Health Organ.**; v. 85, n. 2, p. 91–9, 2007.
24. KAHAMA, A. I., *et al.* Urine circulating soluble egg antigen in relation to egg counts, hematuria, and urinary tract pathology before and after treatment in children infected with *Schistosoma haematobium* in Kenya. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 61, n. 2, p. 215–9, 1999.
25. KILIKU, F. M., *et al.* The usefulness of urinalysis reagent strips in selecting *Schistosoma haematobium* egg positives before and after treatment with praziquantel. **J Trop Med Hyg.**; v. 94, n. 6, p. 401–6, 1991.
26. KING, C. H., *et al.* Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobia. II. Metrifonate vs. praziquantel in control of infection-associated morbidity. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 42, n. 6, p. 587–95, 1990.
27. KING, C. H., *et al.* Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobia. I. Metrifonate versus praziquantel in control of intensity and prevalence of infection. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 39, n.3, p. 295–305, 1988.
28. KING, C. H., *et al.* Randomized comparison of low-dose versus standard-dose praziquantel therapy in treatment of urinary tract morbidity due to *Schistosoma haematobium* infection. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 66, n. 6, p. 725–30, 2002.
29. KITANGE, H. M., *et al.* Schistosomiasis prevalence after administration of praziquantel to school children in Melela village, Morogoro region, Tanzania. **East Afr Med J.**; v. 70, n. 12, p. 782–6, 1993.

30. KONGS, A., *et al.* Clinical investigation of a population recently infected with *Schistosoma mansoni* (Richard-Toll, Senegal). **Trop Med Int Heal.**; v.1, n. 2, p. 191–8, 1996.
31. KOUKOUNARI, A., *et al.* The impact of single versus mixed schistosome species infections on liver, spleen and bladder morbidity within Malian children pre- and post-praziquantel treatment. **BMC Infect Dis.**; v. 10, p. 227, 2010.
32. KOUKOUNARI, A., *et al.* *Schistosoma haematobium* infection and morbidity before and after large-scale administration of praziquantel in Burkina Faso. **J Infect Dis.**; v. 196, n. 5, p. 659–69, 2007.
33. LATHAM, M. C., *et al.* Parasitic infections, anaemia and nutritional status: a study of their interrelationships and the effect of prophylaxis and treatment on workers in Kwale District, Kenya. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 77, n. 1, p. 411–48, 1983.
34. LI, Y. S., *et al.* Five-year impact of repeated praziquantel treatment on subclinical morbidity due to *Schistosoma japonicum* in China. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 96, n. 4, p. 438–43, 2002.
35. LI, Y. S., *et al.* Two-year impact of praziquantel treatment for *Schistosoma japonicum* infection in China: re-infection, subclinical disease and fibrosis marker measurements. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 94, n. 2, p. 191–7, 2000.
36. MARTINS-LEITE, P., *et al.* Effect of chemotherapy with praziquantel on the production of cytokines and morbidity associated with schistosomiasis mansoni. **Antimicrob Agents Chemother.**; v. 52, n. 8, p. 2780–6, 2008.
37. MCGARVEY, S. T., *et al.* Schistosomiasis japonica and childhood nutritional status in northeastern Leyte, the Philippines: a randomized trial of praziquantel versus placebo. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 54, n. 5, p. 498–502, 1996.
38. MEKONNEN, A., *et al.* Efficacy of Praziquantel against *Schistosoma haematobium* in Dulshatalo village, western Ethiopia. **BMC Res Notes.** 2013;6(1):392.
39. MOTT, K. E., *et al.* Effect of praziquantel on hematuria and proteinuria in urinary schistosomiasis. **Am Soc Trop Med Hyg.**; v. 34, n. 6, p. 1119–26, 1985.
40. MWANAKASALE, V., *et al.* Impact of iron supplementation on schistosomiasis control in Zambian school children in a highly endemic area. **Malawi Med J.**; v. 21, n. 1, p. 12–8, 2009.
41. NDAMBA, J., *et al.* The physical fitness and work performance of agricultural workers infected with *Scgistosoma mansoni* in Zimbabwe. **Ann Trop Med Parasitol.**; v. 87, n. 6, p. 553–561, 1993.
42. PEIXINHO, E. L.; ANDRÉ, B.; BINA, J. C. Sintomatologia intestinal na fase crônica da esquistossomose mansoni. **Rev Soc Bras Med Trop.**; v. 19, n. 1, p. 27–30, 1986.
43. RAHOUD, S. A., *et al.* Factors controlling the effect of praziquantel on liver fibrosis in *Schistosoma mansoni*-infected patients. **FEMS Immunol Med Microbiol.**; v. 58, n. 1, p. 106–12, 2010.
44. RAMARAKOTO, C. E., *et al.* Ultrasonographical findings in the urogenital organs in women and men infected with *Schistosoma haematobium* in northern Madagascar. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 102, n. 8, p. 767–73, 2008.
45. RASENDRAMINO, M. H., *et al.* Effect du praziquantel sur les retentissements uro-néphrologiques de la bilharziose urinaire. **Nephrologie.**; v. 19, n. 6, p. 347–51, 1998.
46. REIMERT, C. M., *et al.* Quantitative assessment of eosinophiluria in *Schistosoma haematobium* infections: A new marker of infection and bladder morbidity. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 62, n. 1, p. 19–28, 2000.

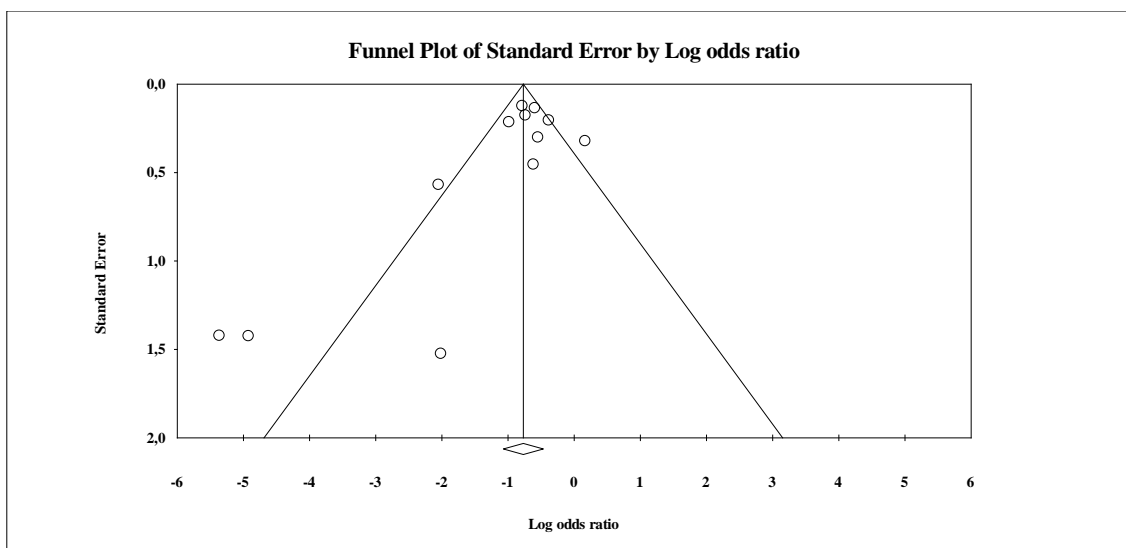
47. RUIZ-GUEVARA, R., *et al.* Clinical and ultrasound findings before and after praziquantel treatment among Venezuelan schistosomiasis patients. **Rev Soc Bras Med Trop.**; v. 40, n. 5, p. 505–11, 2007.
48. SARDA, R. K., *et al.* Haematuria and proteinuria in urinary schistosomiasis: response to therapy with praziquantel in Tanzanian children. **Trop Med Parasitol.**; v. 38, n. 1, p. 31–3, 1987.
49. SISSOKO, M. S., *et al.* Efficacy of artesunate + sulfamethoxypyrazine/pyrimethamine versus praziquantel in the treatment of *Schistosoma haematobium* in children. **PLoS One.**; v. 4, n. 10, p. 6732, 2009.
50. SLEIGH, A. C., *et al.* Manson's schistosomiasis in Brazil: 11-year evaluation of successful disease control with oxamniquine. **Lancet.**; v. 1, p. 635–7, 1986.
51. STEPHENSON, L. S. *et al.* Relationships of *Schistosoma haematobium*, hookworm and malarial infections and metrifonate treatment to hemoglobin level in Kenyan school children. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 34, n. 3, p. 519–28, 1985.
52. STEPHENSON, L. S., *et al.* Single dose metrifonate or praziquantel treatment in Kenyan children. I. Effects on *Schistosoma haematobium*, hookworm, hemoglobin levels, splenomegaly, and hepatomegaly. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 41, n. 4, p. 436–44, 1989.
53. STEPHENSON, L. S., *et al.* Regression of splenomegaly and hepatomegaly in children treated for *Schistosoma haematobium* infection. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 34, n. 1, p. 119–23, 1985.
54. STEPHENSON, L. S., *et al.* Sensitivity and specificity of reagent strips in screening of Kenyan children for *Schistosoma haematobium* infection. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 33, n. 5, p. 862–71, 1984.
55. STETE, K., *et al.* Dynamics of *Schistosoma haematobium* egg output and associated infection parameters following treatment with praziquantel in school-aged children. **Parasit Vectors.**; v. 5, n. 1, p. 298, 2012.
56. SUKWA, T. Y.; BULSARA, M. K.; WURAPA, F. K. Reduction in prevalence, intensity of infection and morbidity due to *schistosoma mansoni* infection in a community following treatment with praziquantel. **J Trop Med Hyg.**; v. 90, n. 4, p. 205–11, 1987.
57. SUKWA, T. Y. A community-based randomized trial of praziquantel to control schistosomiasis morbidity in schoolchildren in Zambia. **Ann Trop Med Parasitol.**; v. 87, n. 2, p. 185–94, 1993.
58. SUKWA T. Y.; BOATIN B. A.; WURAPA F. K. A three year follow-up of chemotherapy with praziquantel in a rural Zambian community endemic for schistosomiasis mansoni. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 82, n. 2, p. 258–60, 1988.
59. TOHON, Z. B., *et al.* Controlling schistosomiasis: Significant decrease of anaemia prevalence one year after a single dose of praziquantel in Nigerien schoolchildren. **PLoS Negl Trop Dis.**; v. 2, n. 5, p. 241, 2008.
60. TRAORE, M., *et al.* The public health significance of urinary schistosomiasis as a cause of morbidity in two districts in Mali. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 59, n. 3, p. 407–13, 1998.
61. VENNervalD, B. J., *et al.* Regression of hepatosplenomegaly in Kenyan school-aged children after praziquantel treatment and three years of greatly reduced exposure to *Schistosoma mansoni*. **Trans R Soc Trop Med Hyg.**; v. 99, n. 2, p. 150–60, 2005.
62. WAGATSUMA, Y., *et al.* Resolution and resurgence of schistosoma haematobium-induced pathology after community-based chemotherapy in Ghana, as detected by ultrasound. **J Infect Dis.**; v. 179, n. 6, p. 1515–22, 1999.

63. WIEST, P. M., *et al.* Impact of annual screening and chemotherapy with praziquantel on schistosomiasis japonica on Jishan Island, People's Republic of China. **Am J Trop Med Hyg.**; v. 51, n. 2, p. 162–9, 1994.
64. ZHAO, G., *et al.* Changes in prevalence, intensity of infection and morbidity due to *Schistosoma japonicum* infection in a community following a single treatment with praziquantel. **Trop Geogr Med.**; v. 47, n. 6, p. 289-292, 1995.

APÊNDICE F – Análises de viés de publicação

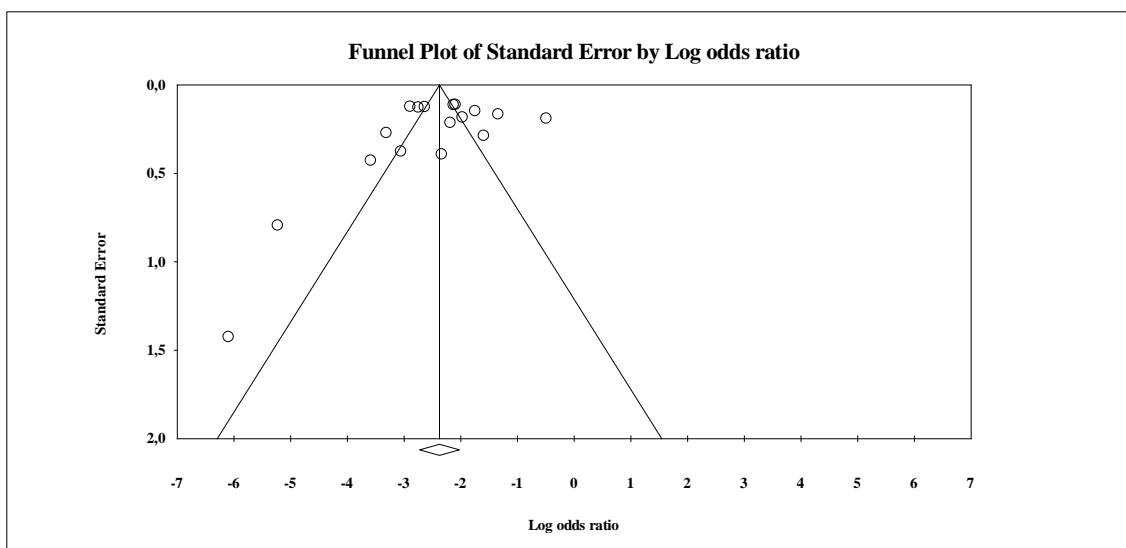
Begg-Mazumdar: $P = 0.1095$; Egger: $t = -1.8824$; $df = 19$; $P = 0.1337$

Figura 1. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na esplenomegalia.



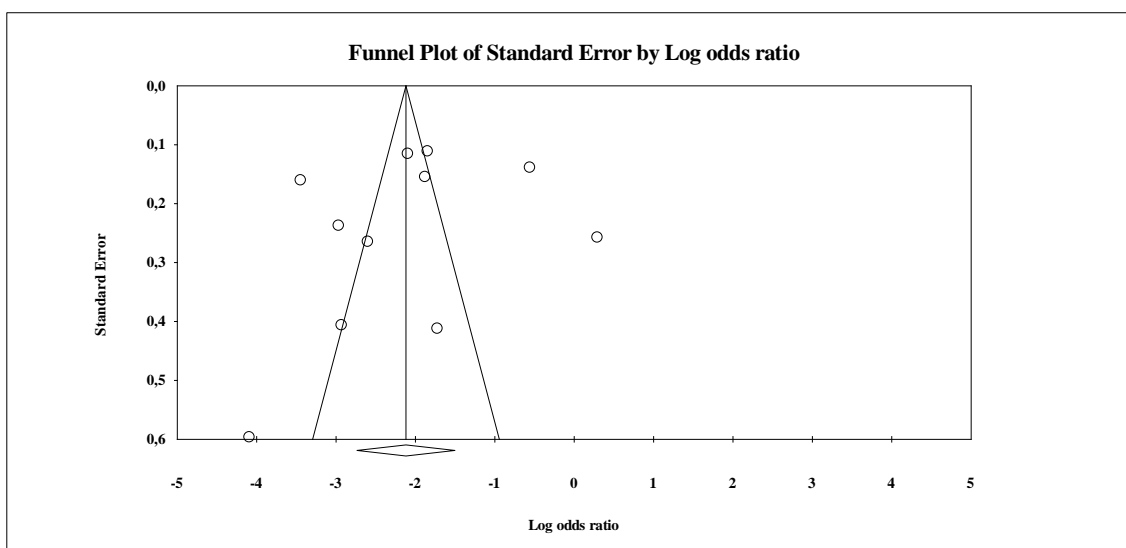
Begg-Mazumdar: $P = 0.1926$; Egger: $t = -1.9274$; $df = 10$; $P = 0.0827$

Figura 2. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na fibrose periportal.



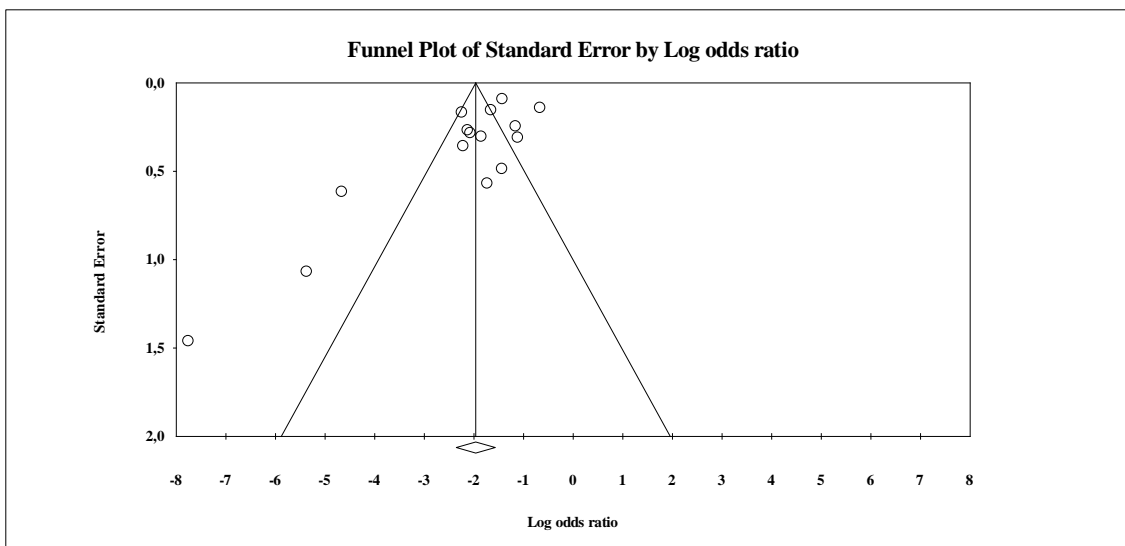
Begg-Mazumdar: $P = 0.5923$; Egger: $t = 0,70617$; $df = 15$; $P = 0.4909$

Figura 3. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na hematúria.



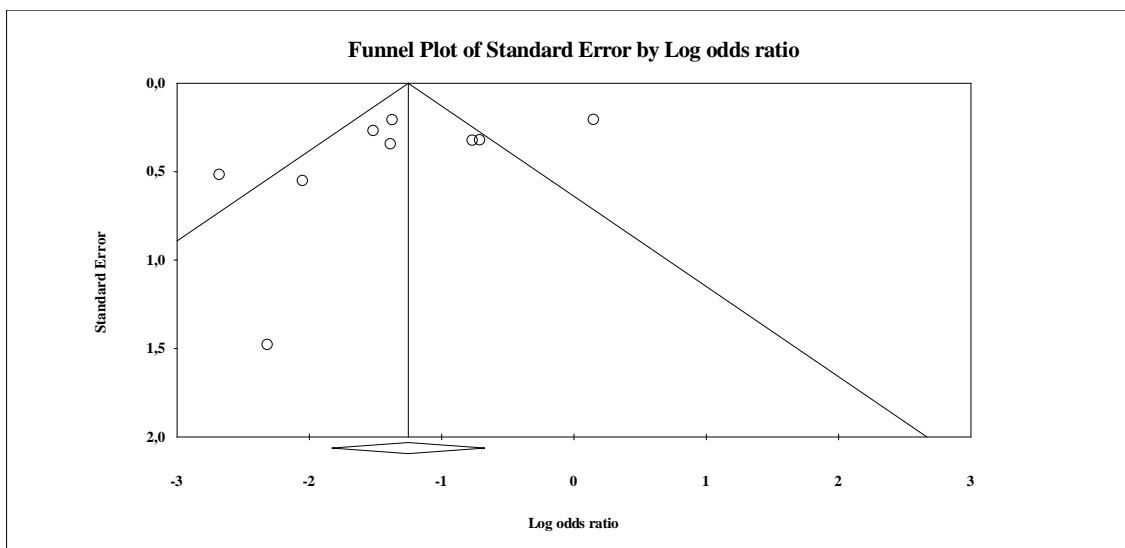
Begg-Mazumdar: $P = 0.4362$; Egger: $t = 0,5220$; $df = 9$; $P = 0.6142$

Figura 4. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na proteinúria.



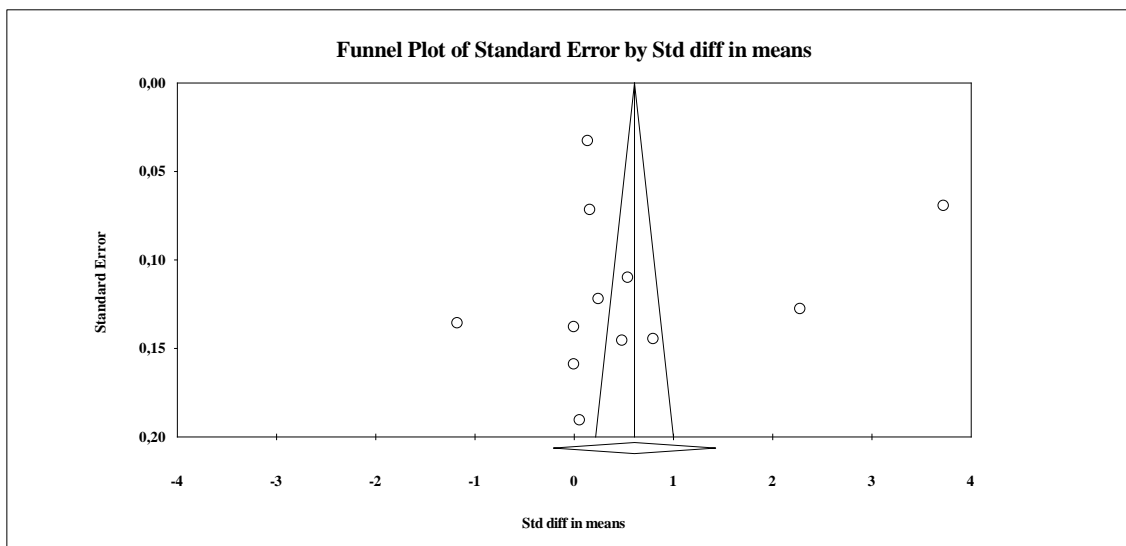
Begg-Mazumdar: $P = 0.060$; Egger: $t = 2,593$; $df = 13$; $P = 0.0222$

Figura 5. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na lesão da bexiga urinária.



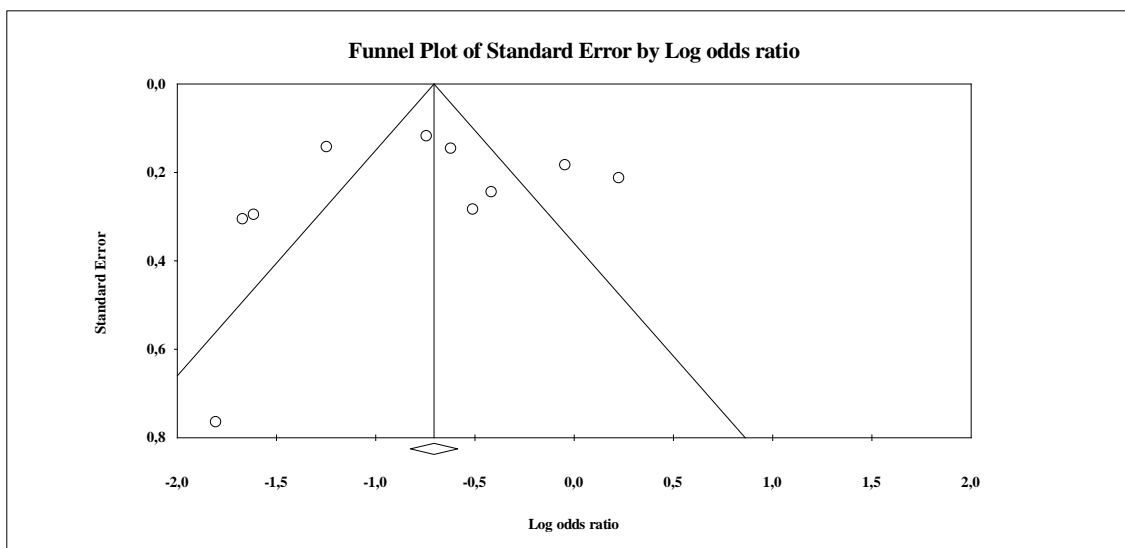
Begg-Mazumdar: $P = 0.6021$; Egger: $t = 1,5210$; $df = 7$; $P = 0.1720$

Figura 6. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na lesão do trato urinário superior.



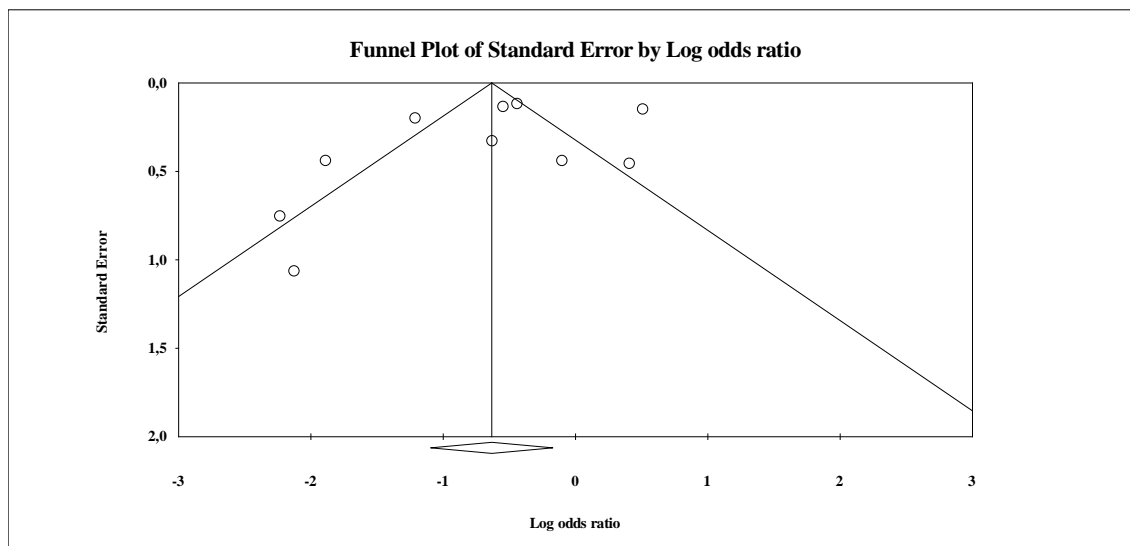
Begg-Mazumdar: $P = 0.8371$; Egger: $t = 0,2579$; $df = 10$; $P = 0.8016$

Figura 7. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento nos níveis de hemoglobina.



Begg-Mazumdar: $P = 0.7205$; Egger: $t = 0,3476$; $df = 8$; $P = 0.7370$

Figura 8. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na hepatomegalia (lobo hepático esquerdo).



Begg-Mazumdar: $P = 0.8580$; Egger: $t = 1,015$; $df = 8$; $P = 0.3398$

Figura 9. Gráfico de funil para viés de publicação referente aos estudos da metanálise sobre o impacto do tratamento na hepatomegalia (lobo hepático direito).

ANEXO 1 – Publicação científica referente aos dados do presente estudo**RESEARCH ARTICLE**

Decline in infection-related morbidities following drug-mediated reductions in the intensity of Schistosoma infection: A systematic review and meta-analysis

Gisele Andrade¹, David J. Bertsch^{2,3}, Andrea Gazzinelli^{1,4}, Charles H. King^{2,5*}

1 Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil, 2 Center for

Global Health and Diseases, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, United States of America,

3 Department of Biology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, United States of America,

4 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Doenças Tropicais (INCT-DT), Belo Horizonte, MG, Brazil,

5 Schistosomiasis Consortium for Operational Research and Evaluation, University of Georgia, Athens, Georgia, United States of America

* chk@cwru.edu

OPEN ACCESS

Citation: Andrade G, Bertsch DJ, Gazzinelli A, King CH (2017) Decline in infection-related morbidities following drug-mediated reductions in the intensity of Schistosoma infection: A systematic review and meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 11(2): e0005372. doi:10.1371/journal.pntd.0005372

Editor: Justin V. Remais, University of California

Berkeley, UNITED STATES

Received: October 8, 2016

Accepted: January 30, 2017

Published: February 17, 2017

Copyright: © 2017 Andrade 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: All relevant data analyzed in this meta-analysis study are included in supplemental file "S1 Text", Tables A-K.

Funding: This study was supported by the Tropical Medicine Research Center, National Institutes of Health–TMRC-NIH (Grant Number P50AI098507), Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais- FAPEMIG, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq, GA received support from Ciências sem Fronteiras. CHK was sponsored by the Schistosomiasis Consortium for Operational Research and Evaluation (SCORE) based at the University of Georgia, USA. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Background

Since 1984, WHO has endorsed drug treatment to reduce *Schistosoma* infection and its consequent morbidity. Cross-sectional studies suggest pre-treatment correlation between infection intensity and risk for *Schistosoma*-related pathology. However, evidence also suggests that post-treatment reduction in intensity may not reverse morbidity because some morbidities occur at all levels of infection, and some reflect permanent tissue damage. The aim of this project was to systematically review evidence on drug-based control of schistosomiasis and to develop a quantitative estimate of the impact of post-treatment reductions in infection intensity on prevalence of infection-associated morbidity.

Methodology/Principal findings

This review was registered at inception with PROSPERO (CRD42015026080). Studies that evaluated morbidity before and after treatment were identified by online searches and searches of

private archives. Post-treatment odds ratios or standardized mean differences were calculated for each outcome, and these were correlated to treatment-related egg count reduction ratios (ERRs) by meta-regression. A greater ERR correlated with greater reduction in odds of most morbidities. Random effects meta-analysis was used to derive summary estimates: after treatment of *S. mansoni* and *S. japonicum*, left-sided hepatomegaly was reduced by 54%, right-sided hepatomegaly by 47%, splenomegaly by 37%, periportal fibrosis by 52%, diarrhea by 53%, and blood in stools by 75%. For *S. haematobium*, hematuria was reduced by 92%, proteinuria by 90%, bladder lesions by 86%, and upper urinary tract lesions by 72%. There were no consistent changes in portal dilation or hemoglobin levels. In sub-group analysis, age, infection status, region, parasite species, and interval to follow-up were associated with meaningful differences in outcome.

Conclusion/Significance

While there are challenges to implementing therapy for schistosomiasis, and praziquantel therapy is not fully curative, reductions in egg output are significantly correlated with decreased morbidity and can be used to project diminution in disease burden when contemplating more aggressive strategies to minimize infection intensity.

Author summary

Schistosomiasis is the disease caused by infection with *Schistosoma* parasitic flukes. Depending on the infecting species, chronic *Schistosoma* infection can cause a variety of pathologies including liver and spleen enlargement, fibrosis and hypertension of the portal vein of the liver, or bladder ulceration and deformities and kidney blockage. Infection can also cause anemia, diarrhea, abdominal pain, and decreased physical fitness. In our study, we quantified the reductions in prevalence of infection-related morbidities among populations with *Schistosoma* infection, as achieved by giving one or more drug treatments. We systematically reviewed 71 available reports of *Schistosoma*-related morbidity reduction and determined, based on a meta-analysis of the primary data, that the odds of persisting morbidity progressively decrease when greater post-treatment reductions in parasite burden are achieved, as reflected by reduced egg counts in standard diagnostic testing. This suggests that repeated or more effective anti-parasite drug treatment will be a valuable tool for greater reduction of *Schistosoma*-related patient morbidities in affected areas.

Introduction

Schistosomiasis, caused by *Schistosoma* spp. blood flukes, is one of the most prevalent parasitic diseases in the world, with more than 240 million people infected and 800 million at risk of infection [1]. Chronic schistosomiasis is the form of infection that is predominant in endemic areas, which bear the greatest disease impact from long-lived *Schistosoma* infections [2]. Because of pathology caused by parasite eggs deposited into human tissues, schistosomiasis turns into a multi-year inflammatory disease of the intestine, liver, urinary tract, and other critical organs. Adult schistosome worms colonize the human body for years, excreting eggs every day. These eggs provoke granulomatous inflammation in order to achieve translocation from the venous circulation to either the bowel or bladder lumina. If eggs do not succeed in leaving the body in excreta, they remain trapped in nearby tissues, causing persistent chronic inflammation and scarring [3, 4].

For many years, clinical studies of the morbidity related to schistosomiasis have mainly focused on specific forms of advanced organ pathology and focal clinical signs. These include hepatosplenomegaly, periportal fibrosis, portal hypertension, bladder deformity, hydronephrosis, hematuria, abdominal pain and related organ scarring [5–7]. More recent research has also put emphasis on systemic morbidities associated with *Schistosoma* infection such as anemia, growth stunting, impaired cognition, undernutrition, diarrhea, and decreased physical fitness; however, this additional burden of schistosomiasis was not well studied in many older works, and until the 1990s, improvement in these outcomes was not generally appreciated as a potential benefit of morbidity control [8].

Schistosomiasis control is a constant challenge for endemic regions and their public health services, mainly due to difficulties in preventing early infection and frequent reinfection. Several strategies, such as environmental control of the intermediary host, provision of safe water, and medical treatment have been used, singly and in combination [9]. However, since the 1980s, especially with the advent of praziquantel, drug-based control of morbidity related to infection has been the primary WHO strategy for schistosomiasis control, with treatment given mainly through community- and school-based mass treatment [10]. The usual parameters employed to assess the effectiveness of treatment have been its effects on the intensity and prevalence of infection. Although there is an association between intensity of infection and the presence and severity of morbidity [11–14], the correlation is imperfect, and monitoring infection intensity may provide only an indirect means to gauge morbidity risk. Individuals with low intensity infections can express all forms of the disease, and thus we must consider that the morbidity caused by *Schistosoma* infection can also be triggered by just the presence of infection [8, 14–18].

In recent years, millions of people have been treated in different contexts and, in general, prevalence of morbidity has been reduced after treatment [7, 19–22]. Nevertheless, studies of morbidity reduction related to drug treatment have had some conflicting results [23–26], which may be a reflection of differences in follow-up after treatment, methods used to measure morbidities, the *Schistosoma* species, the presence of co-infections (especially malaria), the type

of population and the region, the initial prevalence of infection, the incidence of reinfection, and other factors [7, 27]. Despite the potential benefits of treatment, many affected persons have not yet been reached by treatment programs [28].

Given this context, and that one of the main objectives of schistosomiasis control programs has been to achieve reductions in morbidity associated with *Schistosoma* infection [29], there is a need to accurately quantify the reduction of morbidity levels as a result of chemotherapy intervention, so that the specific benefits of more intensive interventions can be identified. To do this, we developed a meta-analysis to evaluate the impact of drug treatment and the reduction of infection intensity on levels of morbidity associated with schistosomiasis. In specific, because a quantitative link can be used in cost-effectiveness analysis comparing different treatments strategies, we aimed to determine the numerical relationship between egg reduction rates (ERR, observed in post-treatment diagnostic testing [30]) and the reduced risk of morbidity after treatment.

Methods

Ethics statement

The data used in this project were aggregated, anonymized data from previously published studies; as such, this study does not constitute human subjects research according to U.S. Department of Health and Human Services guidelines (<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/guidance>).

Protocol registration

This research was developed by the authors and performed according to a protocol in which all the stages of the study were pre-defined. The protocol was recorded and published in the International Prospective Register of Systemic Reviews (PROSPERO) online database, number CRD42015026080, available at http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015026080. This study is reported in accordance with PRISMA guidelines (see attached checklist document, S1 File).

Eligibility criteria

Studies that evaluated morbidities related to infection with *Schistosoma* species, before and after specific chemotherapy for schistosomiasis, were included in this review. In our quantitative meta-analysis, which focused on morbidity prevalence before and after chemotherapy, only morbidities reported by more than one study (from which the necessary data could be extracted) were

included. No restrictions were placed in terms of location of the study, *Schistosoma* species, or publication date. Publications in English, Portuguese, Spanish, and French were included. We excluded animal studies, case studies, reviews, and studies with individuals selected only from clinics or hospitals. Regarding study design, any prospective, longitudinal studies of treatment impact on morbidity (with or without concurrent control group) were considered eligible for inclusion in the meta-analysis. Studies had to describe the study site, the species of *Schistosoma* parasite, the type of schistosomiasis morbidity evaluated before and after chemotherapy, the diagnostic method used to assess the morbidity, and the characteristics of participating study subject population. In addition, the numbers of subjects evaluated at baseline and at each follow-up were required, along with reporting of morbidity prevalence or mean laboratory values before and after treatment intervention.

Information sources

The publications analyzed in this review were identified by searching public electronic databases including PubMed, and the Virtual Health Library VHL/BIREME (<http://pesquisa.bvsalud.org/portal>), which allows access to multiple databases (LILACS, MEDLINE and Cochrane Library), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). The searches were conducted in August 2015. In addition, the bibliography reference lists of articles selected for review were evaluated for additional relevant studies, and additional articles were retrieved from personal collections at Case Western Reserve University.

Search strategy

Published studies were identified in the electronic databases using the PICO strategy (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome) to develop the descriptors. The descriptors used to identify patients were ‘Schistosomiasis’ and ‘Schistosoma’; for interventions, ‘drug therapy’, ‘treatment outcome’, and ‘therapeutics’; for outcomes, ‘morbidity’, ‘anemia/anaemia’, ‘pain’, ‘diarrhea’, ‘attention’, ‘memory’, ‘underachievement’, ‘growth’, ‘nutritional status’, ‘physical fitness’, ‘hydronephrosis’, ‘hematuria/haematuria’, ‘knowledge’, ‘work capacity evaluation’, ‘body weight’, ‘hepatomegaly’, ‘splenomegaly’, ‘hypertension, portal’, ‘proteinuria’, ‘disability evaluation’, and ‘fibrosis’. These descriptors were taken from the terminology of classification systems for indexing each database, MeSH (Medical Subject Headings) and DeCS (Health Sciences Descriptors). In the VHL/BIREME database the descriptors were considered in three languages, English, Portuguese, and Spanish.

Study selection

References obtained from each search were exported to reference manager software Mendeley (version 1.14). The selection of studies was carried out in two stages by two independent reviewers (GA and DJB), and in case of disagreement between them, a third reviewer (CHK) was asked to resolve differences. The first stage of selection analyzed the titles and abstracts of the publications. The selected studies had full texts recovered for the second stage of selection. For this step we designed a Microsoft Access database form, using the eligibility criteria as described, in order to assist in the archiving of eligible studies for the systematic review. Duplicate publications and papers reporting reanalysis of previously published data were excluded at this stage.

Data collection process

The data abstracted from selected publications were curated in the Microsoft Access study database. The reviewers extracted the following information from each text: full citation, year of publication, country and region where the study was conducted, characteristics of subjects (age, sex, and selection criteria), *Schistosoma* species studied, type of treatment offered and dose, follow-up time in months, number of individuals evaluated, type of morbidity evaluated in the study, method used to measure morbidity, prevalence or mean for each morbidity measure, egg counts or reduction rate of eggs, and prevalence of infection in the population. Wherever possible, all of the information listed above was recorded both before and after intervention (see supplemental information in Tables A-K in S1 Text). Studies that evaluated more than one form of morbidity were included in the meta-analysis for each individual morbidity outcome. Moreover, when a paper reported more than one study with the same morbidity (performed among different subjects), this publication was listed twice. Thus, the number of identified studies was higher than the number of publications, but each study was included in the quantitative analysis no more than once per morbidity.

Definition of outcomes

The quantitative analysis of the data included: first, an analysis of the impact of treatment per se on the odds of having morbidity after therapy; and second, a separate analysis by meta-regression of the specific impact of egg count reductions on the odds of post-treatment disease. The following morbidities were associated in common with infection with either *S. mansoni*, *S. haematobium*, or *S. japonicum*: splenomegaly, hepatomegaly, and mean hemoglobin. For intestinal schistosomiasis caused by *S. mansoni* or *S. japonicum*, we included periportal fibrosis, diarrhea, blood in the stool, and alteration in the main portal vein. For urogenital infection with *S. haematobium*, we included hematuria, proteinuria, abnormalities in the urinary bladder, and lesions of the upper urinary tract. Additional outcomes that could not be evaluated quantitatively due to differences in methods and classification included anthropometric measures, oxygen

consumption, tolerance to physical activity, and abdominal pain. [N.B. The meta-analysis of outcomes of cognitive performance and school achievement will be published in a separate paper.]

For hematuria, we only included studies that evaluated the microhematuria detected by reagent strips, whereas studies of hematuria detected by visual inspection were excluded. For morbidity studies that presented ordinal rankings of severity, such as ‘periportal fibrosis grades 1–3’, we classified morbidity as ‘present’ for individuals with any degree of severity. Thus, the decrease in prevalence after chemotherapy in this meta-analysis represent the complete reversal of morbidity. Partial reversal of morbidity, such as a shift from grade 3 to grade 2 as reported in some studies, was not considered.

For studies that evaluated the morbidities more than once after the treatment, the first follow-up after the intervention was selected for inclusion in the pooled analysis and calculation of summary estimates. Other follow-up periods were analyzed later in subgroup analysis. Regardless of the number of segments in the study, the change in morbidity was always assessed against pre-treatment baseline values.

Quantitative meta-analysis

Quantitative pooled analysis of treatment effects catalogued from the eligible studies was performed using Comprehensive Meta-Analysis software, v.3.3 (CMA, Biostat, Englewood, NJ) which provided calculation of summary estimates of the impact of treatment, along with their confidence intervals. For morbidity reported as dichotomous outcomes, a pooled odds ratio was calculated with 95% confidence interval (CI95%) using Der Simonian and Laird random effects modeling. For continuous data, the measure of effect was the calculated standardized mean difference (SMD) and its CI95%. The Z-test was used to assess statistical significance at a $P < 0.05$ level. For each morbidity, summary data were presented visually by Forest plots showing the respective odds ratio or SMD and CI95% for the pooled analysis. (Additional data from subgroup analyses are shown in tables of effect size in this paper’s supplemental file, see Tables A-K in S3 Text).

Meta-regression

For meta-regression of the impact of reduction in infection intensity after treatment, the egg reduction rate (ERR), for eggs detected on standard stool or urine diagnostic testing was calculated by the formula:

$ERR = \frac{\text{mean egg count at baseline} - \text{mean egg count at follow up}}{\text{mean egg count at baseline}} * 100$

The ERR was initially calculated using either the geometric mean (ERRGM) or arithmetic mean (ERRAM) egg counts, depending on the data provided by the study. Twenty-six studies reported geometric mean data outcomes, while 12 reported arithmetic means. For consistency in our meta-regression of ERR vs. logarithmically transformed odds ratios, we converted the ERRAM values to estimated ERRGM values using correlations developed by Olliaro, et al., [30] in their systematic review of treatment effects on individual egg count values. The objective of this meta-regression was to assess the impact of treatment on morbidity according to the intensity reduction across the range of included studies. The percent reductions in log OR that we have projected for a 90% ERR are derived from the correlation coefficients and their CIs. Conversion of the estimated $\log_{10}(OR)$ at 90% ERR to its corresponding OR by exponentiation yielded a fraction projected as the remaining odds of morbidity at that ERR value.

Quality assessment and risk of study bias

The perceived quality of individual studies was assessed, but not formally quantified in our analysis because of specific limiting features found in many NTD trials [31]. A summary of study design and quality factors for each included study is presented in supplemental information file S2 Text: ‘Study design and quality features for included studies’. We assessed study quality using the National Heart, Lung, and Blood Institute quality assessment tools for pre- post design studies (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines>) with one additional criterion about reporting of treatment coverage. Most studies worked with endemic populations living in small clusters and so did not select an entire population or a randomly-selected sub- sample to follow. In addition, many older studies did not detail their criteria for selection of the population. For our analysis, it was assumed that the included studies represented the best available information for the population and morbidity of interest at the time it was undertaken.

Publication bias

Assessment for potential publication bias was carried out by visual inspection of funnel plots, and statistically by calculating the Egger test [32].

Heterogeneity and sensitivity analysis

Heterogeneity among studies in each meta-analysis was assessed using the Cochrane Q test (χ^2 test) with significance assumed for $P < 0.1$, and Higgin’s and Thompson’s I^2 statistic [33]. To

explore heterogeneity and factors that could potentially modify the summary estimates of effect, we performed subgroup analyses stratified by parasite species, the study area, age of the subjects included in the studies, the time to follow-up after treatment, the type of diagnosis, the treatment performed, the number of treatments, and the initial prevalence of infection in the study population [34]. Not all morbidities had such stratifying data for all studies. For the sensitivity analysis, each meta-analysis was retested with the exclusion of one study at a time to assess the possibility of a disproportionate impact of any individual study on summary estimates.

Results

Study selection

Using the selected search terms, initial screening of the databases yielded 1852 study reports after removing duplicates. After titles and abstracts were assessed, 309 reports were selected for full review. Publications eliminated in the first stage were excluded because they were animal studies, review studies, case reports, immunological studies, studies of parasitological efficacy and safety only, diagnostic studies, reinfection studies, spatial distribution studies, or evaluations of mass treatment programs, surgical intervention, other diseases, prevalence of coinfection, or studies to estimate prevalence and intensity of infection. As outlined in Fig 1, 194 of these study reports were excluded after second stage screening, leaving a total of 115 reports for inclusion in the systematic review. However, 51/115 papers did not have sufficient quantitative data on morbidity or on subject characteristics, or had different data formats, such that a final total of 64 papers (see S1 Text) were ultimately included in the quantitative data synthesis (meta-analysis) presented in this report.

Study characteristics

Seventy-one eligible studies were abstracted from sixty-four papers. Publication dates ranged from 1977 to 2013 (median year = 1996). Studies were conducted in twenty-one countries. Of the seventy-one studies, 51% were from East Africa (Kenya, Tanzania, Madagascar, Ethiopia, Burundi, Uganda), 18% were from West Africa (Ghana, Niger, Mali, Senegal, Burkina Faso, Co[^]te d'Ivoire), 7% were from Southern Africa (Zambia and Zimbabwe), 8.5% were from South America or the Caribbean (Brazil, Venezuela, and St. Lucia), 5.5% were from China, 5.5% were from Sudan, and there was one study each from Central Africa (Congo), from Indonesia, and the Philippines. The greatest number of subjects evaluated for morbidity outcomes had *S. haematobium* infections (52%), followed by *S. mansoni* (38%), *S. japonicum* (8.5%) and mixed infections (1.5%). Most of the subjects were school-age individuals (45%), but some studies included subjects of all ages (34%), whereas 21% were in studies that selected their subjects

according to sex, age, clinical status, or presence of comorbidities such as hookworm. Most studies (82%) used praziquantel as the specific treatment for schistosomiasis, and 70% used a PZQ dose of 40 milligrams per kilogram. 8.5% used metrifonate, 6% used oxamniquine, while 4% used hycanthone. Moreover, 14% of studies used some of combination therapy with mebendazole or albendazole for treatment of intestinal helminths. Overall, the studies enrolled a total of 24,214 subjects at baseline and 22,207 individuals were monitored for morbidity outcomes (considering the first follow-up of each study). We found no evidence of publication bias using unweighted, non-randomized values in the Egger test.

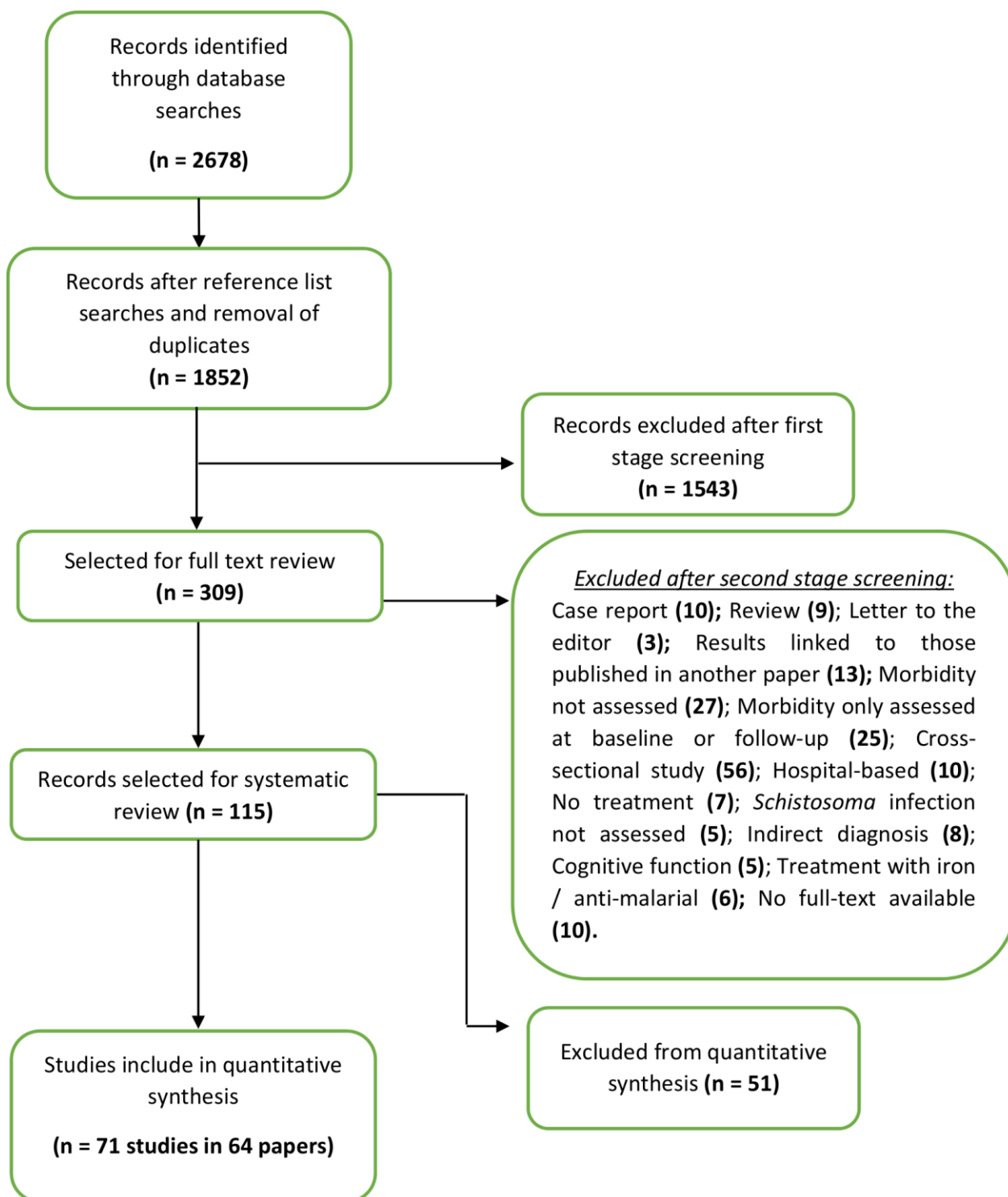


Fig 1. Flow chart of study search and selection strategy. The flow diagram indicates the numbers of titles and studies reviewed in preparation of the current systematic review and meta-analysis of chemotherapy treatment effects on infection-related morbidities in *Schistosoma*-endemic areas.

Impact of treatment on selected morbidities

Hepatomegaly. Of the studies that assessed the impact of chemotherapy on reducing hepatomegaly, 10 evaluated the reduction of the left hepatic lobe, 10 the reduction of the right hepatic lobe, and 9 studies reported a reduction from the costal margin without specifying the

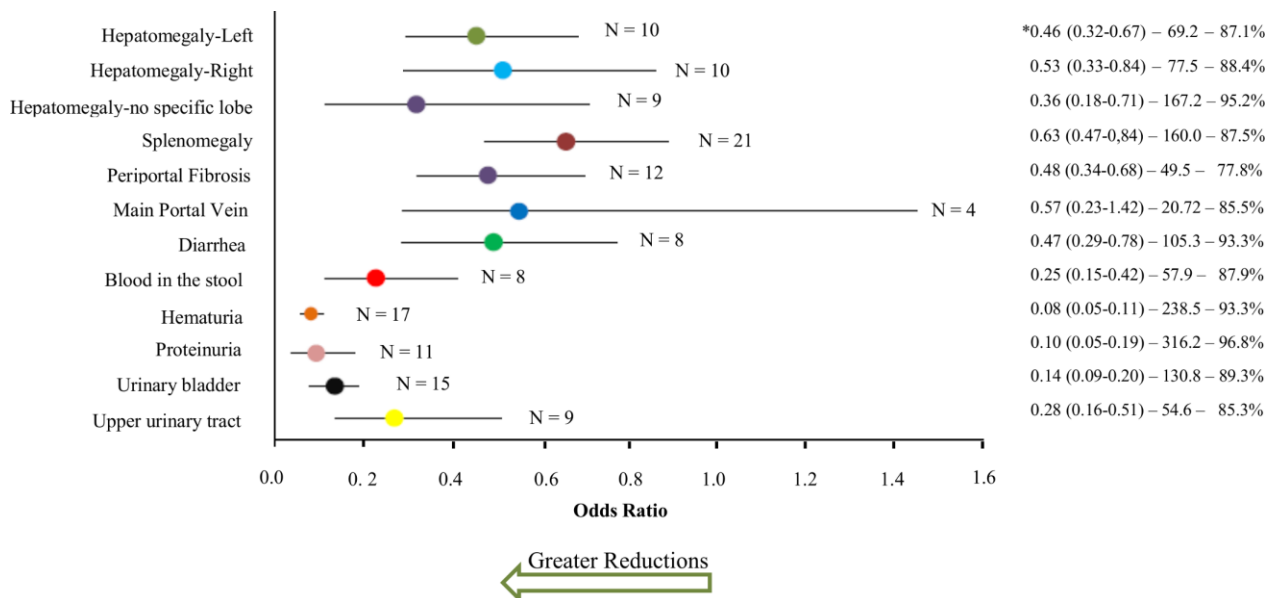


Fig 2. Odds ratios for morbidities related to schistosomiasis after treatment. Color circles indicate summary odds ratios estimated by random effects meta-analysis for morbidity prevalences after treatment, as compared to pre-treatment levels. The (N) by each line indicates the number of studies included in that meta-analysis. *These numbers indicate, respectively, the odds ratio and its 95% confidence interval, the Cochran χ^2 value (where all χ^2 values had $P < 0.001$), and Higgin's and Thompson's I² statistic for heterogeneity estimation among the studies in each meta-analysis. Corresponding Forest plots of included studies and their summary statistics are included in Supplemental Information file S1 Fig.

lobe (see Table A in S1 Text). Overall, for each of the three types of outcome, the population surveyed experienced a significant reduction in the odds of hepatomegaly after treatment, compared to pre-treatment levels. In the overall analysis, the odds of having the left hepatic lobe enlarged was reduced significantly (OR 0.47, CI95% 0.33, 0.67) after intervention (Fig 2). Subgroup analysis indicated that studies with follow-ups done greater than 24 months after

treatment and studies employing ultrasound for the diagnosis of hepatomegaly did not show statistically significant reductions in hepatomegaly (see Table A in S3 Text).

Across all studies, the aggregate odds of having the right hepatic lobe enlarged was reduced significantly (OR 0.53, CI95% 0.34, 0.84) after treatment (Fig 2). However, among population studies that included all age groups, reductions in rates of right-sided hepatomegaly were not statistically significant (Table A in S3 Text). Reductions in right-sided hepatomegaly were also not significant for studies having a follow-up shorter than 12 months, or for individuals with *S. japonicum* or *S. haematobium* infections, and consequently, in the regions of China and East Africa. Studies in which the initial prevalence of infection was 100% (i.e., selected populations studies) also did not yield significant reductions when pooled.

Overall, there was a significant reduction in the odds of ‘hepatomegaly’ (without the lobe being specified) after treatment (OR 0.37, CI95% 0.19, 0.71) (Fig 2) but this effect was not consistent in studies performed in South America or among studies that included subjects of all ages (Table A in S3 Text). Four main factors were associated with greater treatment impact in reducing hepatomegaly: use of school age populations, infection with *S. mansoni*, post-treatment follow-up greater than 24 months (except for the left hepatic lobe), and studies in South Africa. There was significant heterogeneity among the studies in the three types of evaluation (Fig 2), that was not significantly reduced by subgroup analyses (see Table A in S3 Text). To test for outliers or the effects of larger influential studies in our analysis, sensitivity analysis by exclusion of one study at a time from the meta-analysis did not affect the outcome performance of the odds ratio, Z, and p-values, and the significance of observed associations did not change (S2–S4 Figs).

Splenomegaly. Spleen size was evaluated before and after chemotherapy for schistosomiasis in 21 studies (see Table B in S1 Text). Overall, there was a significant reduction in the odds of splenomegaly after treatment intervention (OR 0.63, CI95% 0.47, 0.85) (Fig 2). Sensitivity analysis by subgroup showed that studies that used ultrasound for diagnosis, studies with only school age individuals, studies having follow-up less than 12 months after treatment, studies of individuals with *S. japonicum* and *S. haematobium* infection, and studies having only infected subjects, showed no significant treatment impact when grouped. Reduction in splenomegaly was significantly greater among subjects who were followed after the first year of treatment, in the South Africa region, and among individuals selected for the presence of specific morbidities (see Table B in S3 Text). Significant heterogeneity was observed among the included studies (Fig 2), which decreased somewhat when grouped among the studies performed in South Africa and in the subgroup with individuals selected for some specific morbidity (Table B in S3 Text). Besides that, when the study of Gryseels, et al., [35] was removed from the sub- group of studies with follow-up greater than 24 months, the significance of the summary OR increased and heterogeneity decreased substantially (OR 0.32, CI95% 0.17, 0.59; $I^2 = 42.4\%$). Sensitivity analysis by exclusion of one single study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S5 Fig). In the sensitivity analysis, the estimated splenomegaly reduction effects ranged from OR 0.59 to 0.70.

Periportal fibrosis. The reduction of fibrosis prevalence was measured in 12 studies (see Table C in S1 Text) that found, overall, a significant reduction in the odds of fibrosis after chemotherapy compared to pretreatment levels (OR 0.49, CI95% 0.35, 0.69). Significant heterogeneity was observed among the studies included (Fig 2) and changed little following subgroup stratification. In subgroup analysis (Table C in S3 Text), there was no statistically significant treatment-related reductions among individuals infected with *S. japonicum* (and thus the studies conducted in China), or among studies from the region of Egypt and Sudan. Three main factors had the greatest association with reductions of periportal fibrosis: studies of individuals selected for having periportal fibrosis or hepatomegaly/splenomegaly at baseline, a follow-up period greater than 24 months, and studies from East Africa or South America (Table C in S3Text). Sensitivity analysis by exclusion of a single study at a time from the meta-analysis did not affect the results. The sensitivity testing indicated that the reduction in post treatment odds of periportal fibrosis likely varied between OR 0.43 and 0.50 (S6 Fig).

Main portal vein. Four studies assessed the prevalence of portal vein dilation before and after chemotherapy for schistosomiasis (see Table D in S1 Text). When all studies were considered together, no significant reduction in post treatment prevalence (compared to pre-treatment prevalence) was found (OR 0.58, CI95% 0.23, 1.42). In subgroup analysis (see Table D in S3 Text), we observed statistical significance when we combined those studies characterized by having two chemotherapeutic interventions performed in the study population, and those having a follow-up time greater than 24 months. A study that followed only school children [21] reported an important reduction in the prevalence of portal vein dilation after treatment (Table D in S1 Text). Among all the studies in this category, significant heterogeneity was observed (Fig 2), but this was reduced in the stratification by subgroups (Table D in S3 Text). Sensitivity analysis by exclusion of a single study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S7 Fig).

Diarrhea. Eight studies evaluated the cessation of episodes of diarrhea after anti-schistosomal chemotherapy (see Table E in S1 Text). When considering all of these studies, there was significant reduction in the odds of having diarrhea after the intervention (OR 0.48, CI95% 0.29, 0.79). In subgroup analysis (see Table E in S3 Text), we chose to redo analysis without the Zhao, et al. study [36], as it was the only study with *S. japonicum* infection and presented very discrepant results from studies with *S. mansoni*. Greater reductions were observed among individuals of school age and in studies that followed only people with known schistosomiasis at baseline. This was in contrast with the reduction among the studies where the initial prevalence of infection was not 100% (Table E in S3 Text). Significant heterogeneity was observed among the studies included (Fig 2) which could be reduced by subgroup stratification according to region, age, and follow-up time (Table E in S3 Text). Sensitivity analysis by exclusion of one study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S8 Fig).

Blood in the stool. Eight studies evaluated the prevalence of blood in the stool (see Table F in S1 Text) and the meta-analysis summary estimate indicated a significant reduction after chemotherapy for schistosomiasis (OR 0.26, CI95% 0.16, 0.42). Significant heterogeneity was

observed among the studies included (Fig 2) which could be modified by subgroup stratification according to region, age, and time of follow-up. (see Table F in S3 Text). The reduced odds of blood in the stool post-treatment were similar in different subgroups. Sensitivity analysis by exclusion of one study at a time from the meta-analysis did not affect the results (see S9 Fig). However, the exclusion of one study with *S. japonicum* [36] and the study with preschoolers [37] increased the strength of association (S9 Fig).

Blood in the urine. The presence of microhematuria was evaluated in 17 studies (see Table G in S1 Text). The reduction in prevalence was highly significant after chemotherapy for *S. haematobium* when pooled across all studies (OR 0.08, CI95% 0.05, 0.12). Significant heterogeneity was observed among the studies (Fig 2) and the subgroup analysis was performed in order to identify the causes (see Table G in S3 Text). Reduction of heterogeneity was observed, but heterogeneity remained high among studies that included the entire population, studies that included only infected individuals, studies with follow-up greater than 12 months, and studies performed in West Africa. There was greater strength of association when studies included only individuals of school age or when the follow-up was conducted in the first six months after treatment (Table G in S3 Text). Sensitivity analysis by exclusion of a single study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S10 Fig).

Protein in the urine. The presence of protein in urine was measured in 12 studies (see Table H in S1 Text) and the reduction of its prevalence was highly significant (OR 0.10, CI95% 0.05, 0.20) but slightly smaller than the reduction in odds for hematuria (Fig 2). Significant heterogeneity was observed among the studies, which the subgroup analysis did not change significantly (see Table H in S3 Text). The association between treatment and proteinuria reduction was insignificant only when the studies that grouped egg negative individuals together with egg positive individuals were analyzed. (Table H in S3 Text). Sensitivity analysis by exclusion of a single study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S11 Fig).

Abnormalities in the urinary bladder detected on ultrasound examination. Reversal of urinary bladder lesions was evaluated in 15 studies (see Table I in S1 Text). Meta-analysis summary estimates indicated a significant reduction after chemotherapy compared to pre-treatment levels (OR 0.14, CI95% 0.095, 0.21) (Fig 2). Significant heterogeneity was observed among the studies, which the subgroup analysis did not change (see Table I in S3 Text). Three main factors yielded a larger estimate of the impact of therapy in reducing bladder lesions: i) when only subjects with existing pathology in the urinary tract at baseline were evaluated, ii) when the initial prevalence of infection in the subjects was 100%, and iii) when the follow-up was performed in the first 6 months after the treatment. As the time of follow-up increased, the chances of reversal of lesions decreased (Table I in S3 Text). Sensitivity analysis by exclusion of one study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S12 Fig).

Abnormalities in the upper urinary tract. Nine studies assessed the reversal of lesions in the upper urinary tract (see Table J in S1 Text). Meta-analysis summary estimates indicated a

significant reduction in upper urinary lesions after chemotherapy for schistosomiasis (OR 0.29, CI95% 0.16–0.51). Significant heterogeneity was observed among the studies (Fig 2) and subgroup analysis (see Table J in S3 Text) identified reduced heterogeneity among the studies that included an entire population, or studies where the follow-up time was less than six months, and among studies performed in West Africa. The strength of association was higher as the follow-up time increased, unlike the results found in the lower urinary tract (Table J in S3 Text). Sensitivity analysis by exclusion of one study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S13 Fig).

Hemoglobin. Fifteen studies evaluated circulating blood hemoglobin levels before and after specific chemotherapy for schistosomiasis (see Table K in S1 Text). Thirteen studies evaluated school age children and three evaluated adult males. The hemoglobin level was higher after chemotherapy for schistosomiasis in nearly every study, however, the magnitude of this difference was modest (< 1 gm/dL) and the change was not found to be statistically significant. When considering only school-age subjects, the difference in the mean hemoglobin levels (pre-intervention vs. post-intervention) was 0.60 g/dL (CI95% -0.2, 1.42) (Fig 3, Panel A). Significant heterogeneity was observed among the studies and the subgroup analysis did not change heterogeneity significantly (see Table K in S3 Text). It was only when we pooled three studies with follow-up greater than 12 months after intervention that the mean post-treatment hemoglobin level was found to be significantly higher compared with pre-treatment. Studies that combined treatment for schistosomiasis with another anthelmintic (mebendazole or albendazole) and studies using capillary blood for diagnosis found higher mean differences post-treatment, but these also did not reach statistical significance (Table K in S3 Text). Sensitivity analysis by exclusion of a single study at a time from the meta-analysis did not affect the results (S14 Fig). However, the exclusion of two studies with *S. haematobium* [15, 38] reduced the difference of the overall means and deleting the Beasley, et al. study [39] that evaluated children co-infected with hookworm increased the estimates of impact on mean hemoglobin post treatment. The meta-analysis of the three studies that included only adult males (Fig 3, Panel B) also found an increase in average hemoglobin from before to after the intervention, but this difference was not statistically significant, SMD 0.42 g/dL (CI95% -0.09, 0.94).

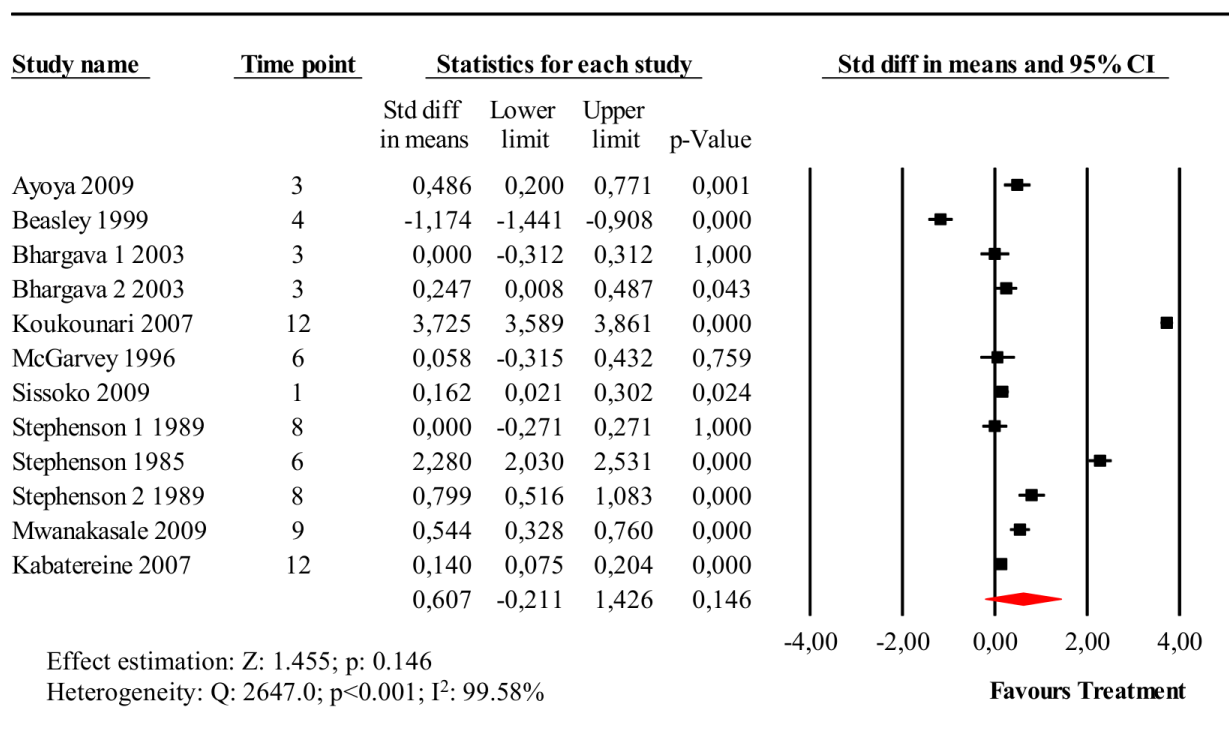
Associations between egg reduction rate and treatment-related reductions in morbidity level

To examine the hypothesis that post-treatment intensity of *Schistosoma* infection remains a correlate of morbidity risk after therapy, we performed meta-regression of the odds of having infection-related morbidities post-treatment as a function of post-treatment ERR achieved in an individual study population. The ERR was measured as reductions in population mean intensity

of infection from before to after treatment. The impact on morbidity was measured as the corresponding change in morbidity prevalence, comparing the study population's odds of disease before and after treatment.

The meta-regression analysis suggested that there is a significantly greater reduction in the prevalence of some morbidities if greater egg reduction effects can be achieved. For hepatomegaly, a practical target of 90% egg reduction was projected to yield an estimated 84% (CI95% 52%, 95%) reduction in the odds of left lobe enlargement. The corresponding projected reduction in the odds of right lobe enlargement was 81% (CI95% 2%, 96%) while for unspecified lobar enlargement, the projected reduction in odds was 99% (CI95% 98%, 99.4%) (Fig 4).

A.



B.

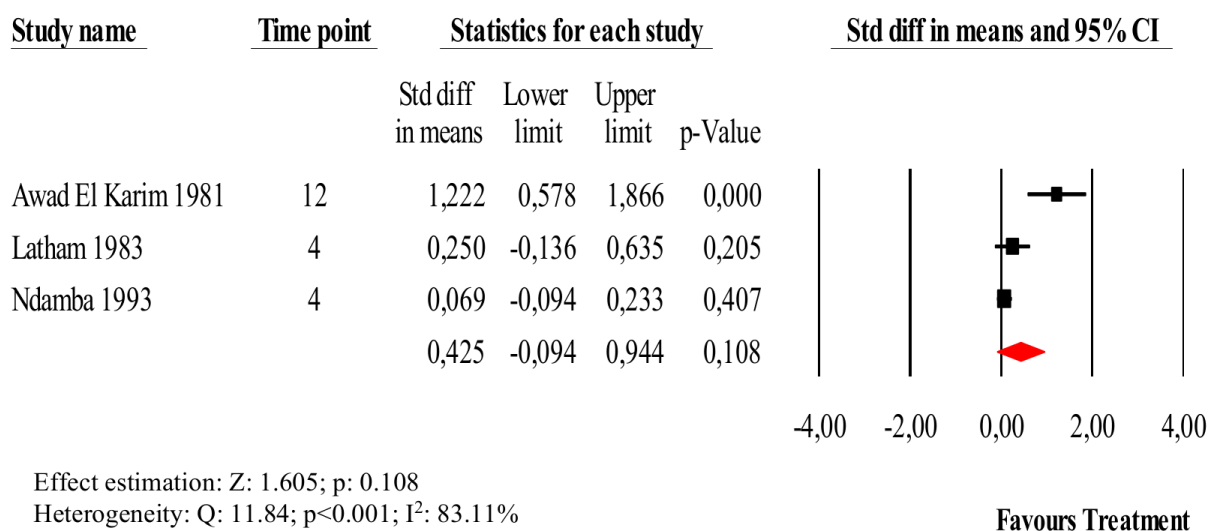


Fig 3. Forest plot of the effect of anti-schistosomal treatment on hemoglobin levels. Panel A, Forest plot and meta-analysis for the difference in mean hemoglobin levels, pre-intervention vs. post-intervention, for school-age subjects. Panel B, Forest plot and meta-analysis for the difference in mean hemoglobin levels, pre-intervention vs. post-intervention, for adult males.

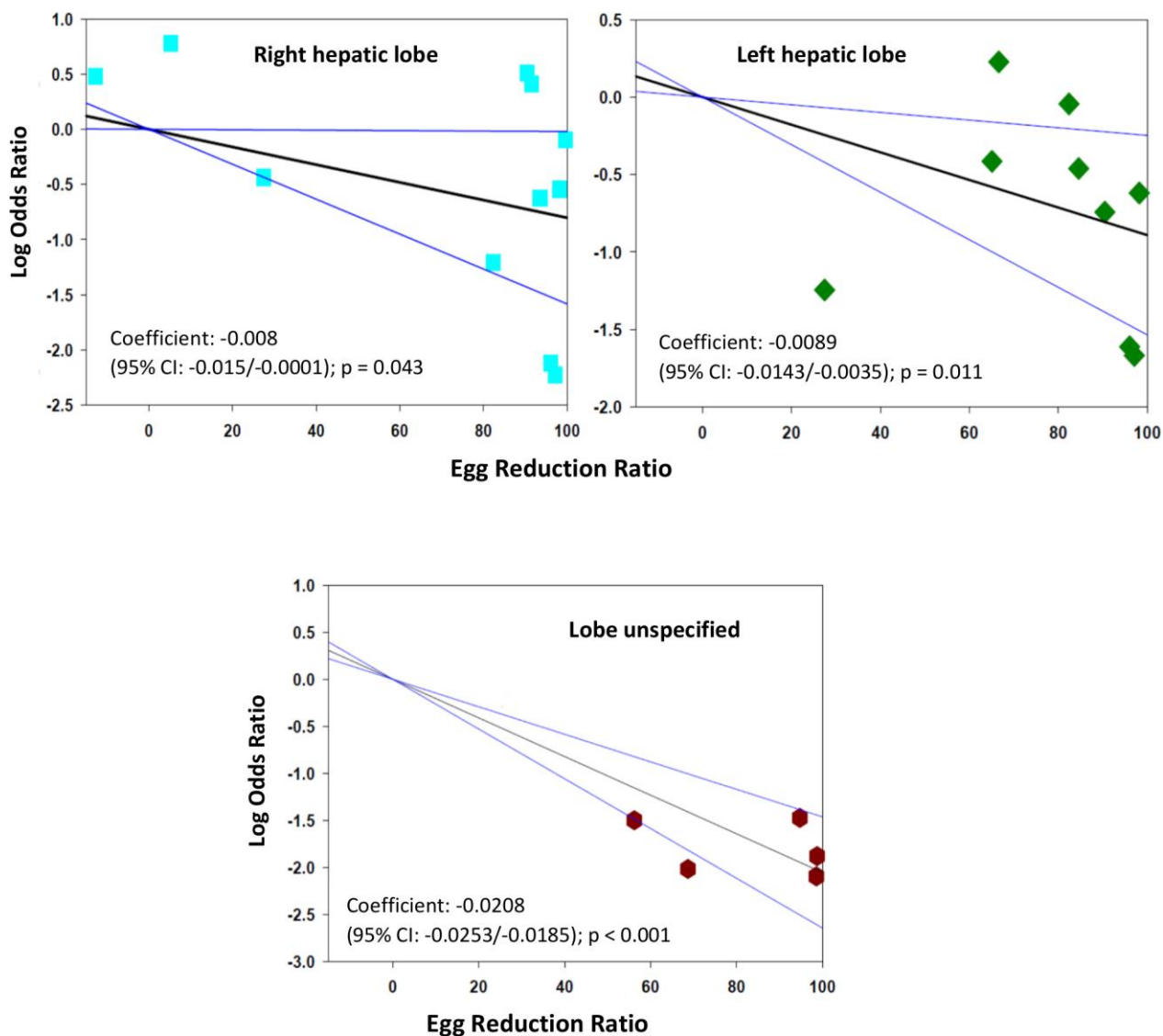


Fig 4. Log odds ratio for post-treatment hepatomegaly, according to egg reduction rates achieved, by hepatic lobe. The figure panels show the log₁₀ of the post-treatment/pre-treatment odds ratio of morbidity, according to each study's treatment mediated egg reduction rate (ERR), as related to hepatomegaly in the right lobe (upper left panel), $n = 11$, in the left lobe (upper right panel), $n = 9$, or where the lobe was not specified (lower panel), $n = 5$. N.B. the very low ERRs (< 0 to 20%) reflect observed post-treatment intensity outcomes seen among placebo-treated subgroups.

With respect to periportal fibrosis, a ninety-point ERR was predicted to reduce odds of this form of disease by 87% (CI95% 64%, 95%) (Fig 5). Greater ERR impact was projected for all morbidities related to urogenital schistosomiasis: a ninety-point egg reduction was predicted to yield reductions in the odds of hematuria by 99.8% (CI95% 99.7%, 99.9%), in the odds of proteinuria by 99.2% (CI95%: 97%, 99.8%), and in the odds of ultrasound abnormalities in the urinary tract by 99.2% (CI95% 96%, 99.9%) (Fig 6).

Nevertheless, it was observed that even near-total reduction in egg counts by drug treatment was unlikely to lead to complete reduction of all morbidity risk. Not shown, the meta-regression showed only non-significant correlation of ERRs with reductions in the study cohort prevalence of splenomegaly or with post-treatment increases in hemoglobin levels.

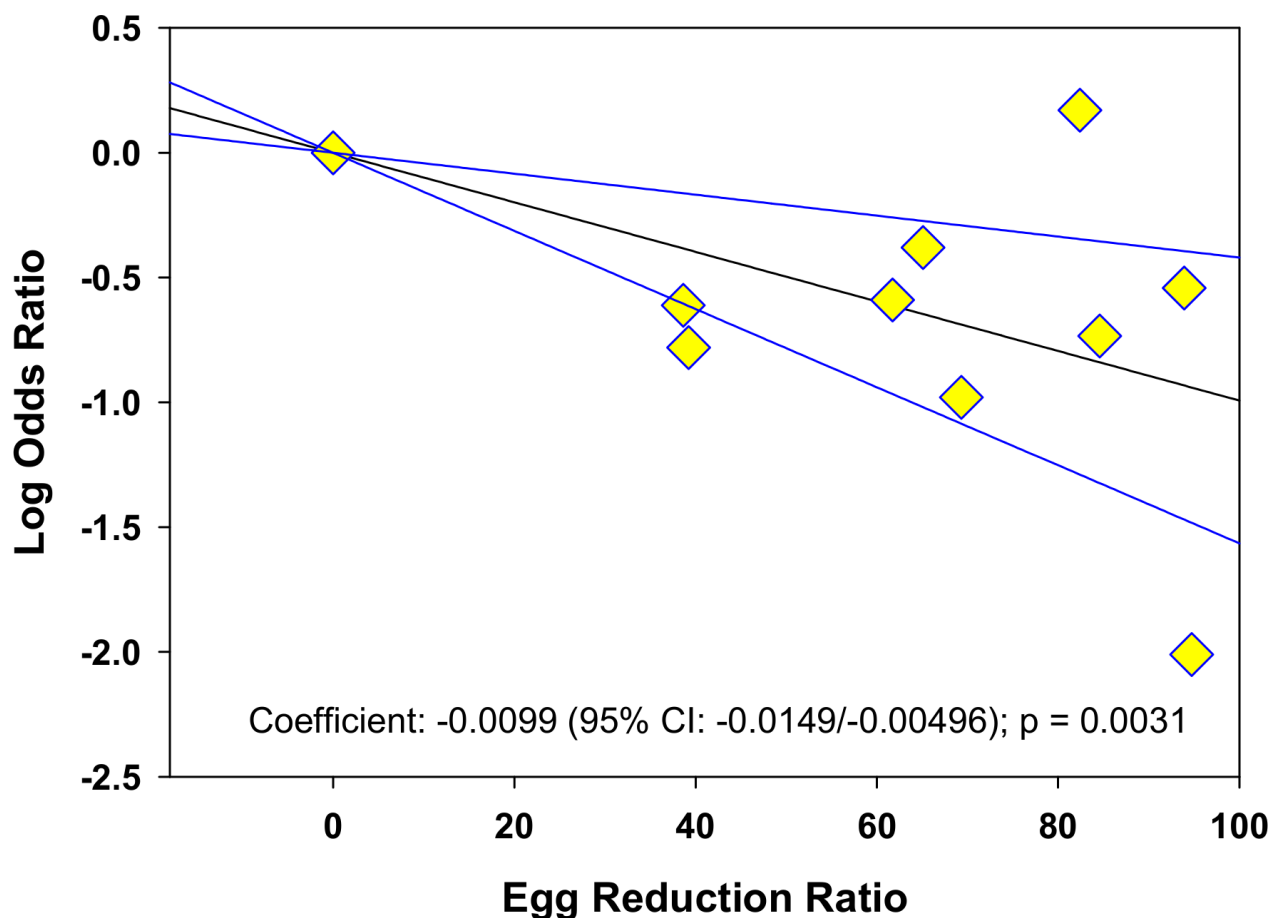


Fig 5. Log odds ratio of periportal fibrosis according to post-treatment egg reduction rate. The graph shows the log₁₀ of the post-treatment/pre-treatment odds ratio for periportal fibrosis according to each study's post-treatment egg reduction rate (ERR), n = 10.

Discussion

Quantification of the net changes in *Schistosoma* infection-associated morbidity prevalence, from before to after treatment, is one way to critically value the impact of drug-based control of schistosomiasis, which is the strategy currently recommended by WHO and other agencies [10]. Our systematic review and meta-analysis sought to summarize many decades of research on disease-related benefits of treatment for schistosomiasis. To do this, we catalogued treatment impact on eleven key morbidities linked to infection by any of the three major *Schistosoma* parasites of humans, *S. haematobium*, *S. mansoni*, and *S. japonicum*. Overall, our results suggest that drug treatment significantly reduces but does not eliminate these common pathologic consequences of *Schistosoma* infection, and that the odds of improvement are linked to the magnitude of treatment-related reductions in adult worm burden of parasitic infection.

Chances of post-treatment morbidity reductions were higher for morbidities related to urogenital schistosomiasis than for morbidities caused by intestinal schistosomiasis. For the included urogenital morbidities associated with infection by *S. haematobium*, the greatest reduction after treatment was for odds of having hematuria; the lowest reduction was for the odds of having upper urinary tract lesions detected by ultrasound, primarily characterized by hydronephrosis. The presence of blood in the urine is a well-accepted marker of *S. haematobium* infection and its presence is used as a mapping and screening tool for urogenital schistosomiasis in Africa [40, 41]. Although hematuria, proteinuria, and bladder abnormalities appear to respond quickly to anti-schistosomal therapy, in step with the ERRs achieved, the relatively smaller improvements in prevalence of hydronephrosis suggest that this form of morbidity is a more slowly resolving and sometimes irreversible form of urinary tract schistosomiasis. This phenomenon thus limits the overall impact of drug treatment in communities at high risk for *S. haematobium* infection [42–44]. Post-treatment reductions in the odds of morbidities related to intestinal infections (*S. mansoni* and *S. japonicum*) ranged from 37–74%. The least impact was for splenomegaly, whereas the largest observed decrease was for blood in the stool. Regarding measured impact on splenomegaly, it was not uncommon that the studies selected for meta-analysis involved subjects who were co-infected with other chronic pathogens, especially malaria, which could explain a lesser effect of anti-schistosomal therapy on splenomegaly after treatment [22, 36]. Other reviews of *Schistosoma*-related ultrasound morbidities have suggested that the regression of splenomegaly, while sometimes observed after anti-schistosomal therapy, is not specific enough to be used as an indicator for the regression of *Schistosoma*-associated disease. In their analysis, malaria was the main co-factor contributing to this effect [45]. In addition, like hydronephrosis in urogenital schistosomiasis, splenic enlargement in intestinal schistosomiasis is likely a marker of more severe and more prolonged chronic intestinal schistosomiasis, and it may be more difficult to achieve regression with late treatment [46, 47].

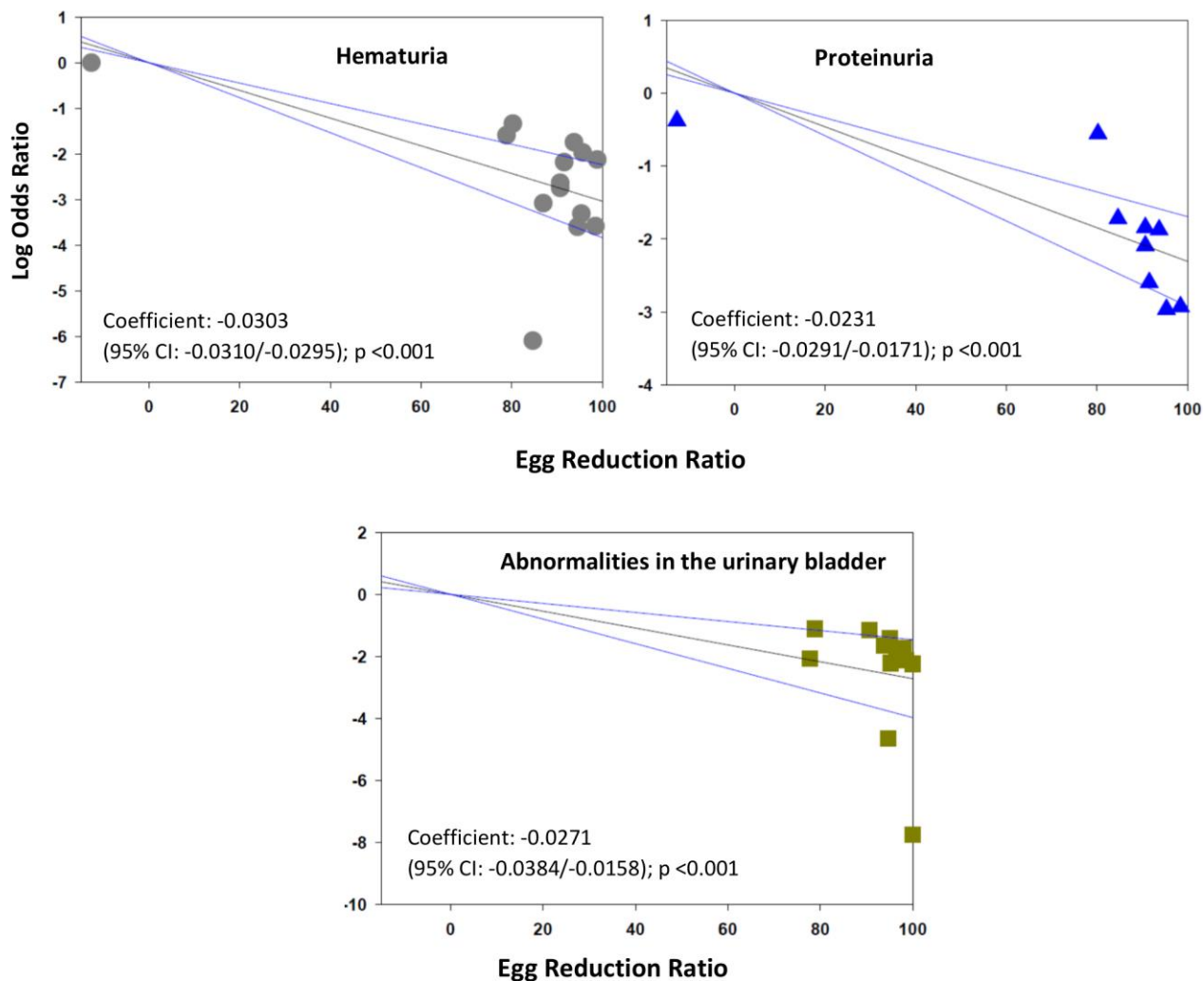


Fig 6. Log odds ratio of hematuria, proteinuria, and bladder abnormalities according to post-treatment egg reduction rate. The panels show the log₁₀ of the post-treatment/pre-treatment odds ratio of morbidity according to post-treatment egg reduction rate (ERR) as related to hematuria (upper left panel), $n = 14$, proteinuria (upper right panel), $n = 9$, or urinary bladder abnormalities detected on ultrasound (lower panel), $n = 12$.

In the pooled analysis of treatment effects, the 74% reduction in odds of blood in the stool was the best result among morbidities associated with intestinal infection. Large -scale questionnaire surveys of blood in the stool, trialed as rapid assessment tools for identifying high-risk communities in sub-Saharan Africa, have shown that this symptom can be a valuable indicator for the diagnosis of *S. mansoni* in endemic areas, having low to moderate sensitivity and medium

to high specificity [41]. For *S. japonicum* in China, a separate study has estimated that the highest risk indicator of infection-associated morbidity is a history of bloody stools [5]. Although regression in the odds of bloody stools was a quick indicator of anti-schistosomal treatment effect, the reductions were lower than for *S. haematobium*-associated hematuria, suggesting that this manifestation is less likely to be specific for intestinal schistosomiasis in the context of many other circulating enteropathogens.

In our subgroup analyses, some study features were clearly linked to either better or more limited reductions in morbidity prevalence after treatment. In many cases, more significant treatment effects were observed when studies were performed on school age children or on subpopulations selected for existing pathology at baseline. This was seen for the outcomes of hepatomegaly, diarrhea, periportal fibrosis, and abnormalities of the urinary bladder. In endemic regions, it is believed that age is an important proxy of cumulative exposure to the parasite and the related tissue damage that it causes. As the process of infection progresses from acute injury to a more chronic forms of fibrotic scarring, it becomes proportionately more difficult to reverse *Schistosoma*-associated pathology [44, 48]. In addition, the meta-analysis also suggests differences between *S. mansoni* and *S. japonicum* infections in their likelihood of morbidity reduction in response to therapy. Post-treatment odds of splenomegaly and periportal fibrosis were not significantly reduced for infection with *S. japonicum*, although studies of *S. mansoni* treatment effects were able to demonstrate significant impact for these two morbidity markers. These findings were consonant with two earlier reviews that have highlighted the persistence of abnormalities caused by *S. japonicum* [7, 45].

The chances of observing reductions in hepatomegaly, diarrhea, proteinuria, and bladder abnormalities were higher when the studies were performed on subjects who were definitely infected, i.e., all egg-positive. However, this was not the case for splenomegaly reduction or for periportal fibrosis. Eggs are most consistently detected in stool or urine with heavier infections, and persons with light intensity infection may have morbidity but have egg-negative status on the day of survey testing. Those studies that included these egg-negative infections may have shown a greater impact on morbidities because of there being a proportionately greater impact of treatment on resident worm burden (with possible complete parasitological cure) in light infection.

Also in our analysis, follow-up interval was an important factor in gauging the impact of therapy. For those morbidities related to intestinal schistosomiasis, i.e. hepatomegaly, splenomegaly, and periportal fibrosis, a longer follow-up period, especially > 24 months, was associated with greater reductions after treatment. The exception was left hepatic lobe enlargement, which had the best reductions in the first year after treatment, but decreased benefit over longer time periods. Of note, the reductions in morbidities associated with urogenital schistosomiasis, with the exception of injuries to the upper urinary tract, were more likely to be significant if evaluated in the first six months after treatment.

In our summary estimates, only two morbidities showed no consistent or significant change between pre- and post-treatment surveys. These were the prevalence of portal vein dilation and change in mean hemoglobin level. Only studies delivering two chemotherapeutic interventions and those having a follow-up time greater than 24 months were associated with significant reductions in the diameter of the portal vein. In clinical studies, portal vein diameter is an indicator that correlates with portal vein pressure and risk for hemorrhage [47]. This finding likely reflects a more advanced stage of disease with a smaller chance of a beneficial chemotherapy effect from a single dose. With respect to hemoglobin levels, it was only possible to identify statistically significant changes when the follow-up was performed at an interval greater than twelve months after treatment. Prior analysis has indicated that the benefit in terms of gains in hemoglobin levels is greatest among those who have anemia at baseline, or those who have greater levels of microhematuria or infection intensity [15, 20]. Studies of *S. japonicum* have found that the peak elevation of post-treatment hemoglobin levels occurs at 15 months [16]. Of importance to public health, it appears that monitoring of schistosomiasis-associated anemia impact should be planned for a period at one year or more after treatment.

The relative intensity of infection is an important correlate of morbidity, because the formation of the disease is related to the daily deposition of parasite eggs into host tissues [17, 48–50]. While immediate granulomatous inflammation is the cause of some of the morbidities included in our review (hematuria, proteinuria, bladder irregularities for *S. haematobium*; bloody stool, diarrhea, and hepatic enlargement for *S. mansoni* and *S. japonicum*; and anemia of inflammation for all three species), cumulative damage over decades of infection is linked to advanced fibrotic complications of infection such as hydronephrosis, portal fibrosis, and portal dilation. Our meta-regression profiles indicate that acute reductions in worm burden, as reflected by the ERRs achieved after drug therapy, are associated with reversal of most of the acute pathologies of infection. However, the more advanced chronic forms of disease were less responsive to single rounds of treatment, even with adequate ERRs, and our stratified analysis suggests that multiple rounds of treatment are necessary to improve (or hopefully prevent) these outcomes.

As study limitations, there is moderate risk of bias in this study's estimates. The data analyzed in this study may have been influenced by confounders such as uneven sex distributions, the presence of co-infections, and variation in local reinfection rates that could not be controlled for in the meta-analysis. Moreover, the evidence may be limited in terms of generalizability because of the limitations in the design of included studies, and because the diverse populations selected for analysis yielded a high degree of heterogeneity across studies. To help minimize these effects, we have used random effects modeling in the meta-analysis and have performed sensitivity analysis to look for possible skewing of estimates by results from single influential studies [34].

Our meta-analysis identified that significant gaps exist in the available literature on post-treatment reduction of morbidities. In our study's quality assessment, the study factors that most frequently could not be evaluated were: subject inclusion/exclusion criteria, the power analysis of the selected study sample size, and the use of blinding for assessment of study outcomes. Loss

to follow-up was > 20% from baseline in many studies, and the potential biasing effect of this phenomenon was often not considered. Meta-analysis and meta-regression are observational research that depends on the quality of the studies that are included. As previously noted by others [31], the level of evidence for many NTD clinical studies has to be categorized as only “very low, low, or moderate quality”. That said, it has been the chronic underfunding of clinical trials (performed in resource limited settings) that has been an important part of the ‘neglect’ of NTDs. In order to strengthen the evidence base for Schistosoma morbidity control, there is a clear need to perform additional cohort trials that are both well-designed and well-reported.

The main findings of this meta-analysis are: i) post-treatment reduction in morbidity varies according to Schistosoma species; ii) for most pathologies, the odds of persisting morbidity progressively decrease with greater reductions in post-treatment egg counts (ERR); iii) however, not all morbidities respond in parallel with egg reduction. The population studied, their ages and infection status, and the interval for follow-up all influenced the magnitude of morbidity reductions noted in a given study cohort. Our findings illuminate and help to quantify the magnitude of improvements after treatment of Schistosoma-associated morbidities. These new estimates may prove useful in cost-effectiveness estimations for program planning, and can provide direction for future operational research on treatment implementation strategies.

Supporting information

S1 File. PRISMA checklist.

(DOC)

S2 File. PROSPERO protocol CRD42015026080 used for this study.

(PDF)

S1 Text. Tables A-K indicating the main characteristics of included studies evaluating the impact of chemotherapy on different Schistosoma infection-related morbidities.

(PDF)

S2 Text. A table describing study design and quality features for included studies.

(PDF)

S3 Text. Tables A-K indicating the results of subgroup analysis of pre- and post-treatment morbidity prevalence.

(PDF)

S1 Fig. Forest plots of post-treatment odds ratios of Schistosoma-associated morbidities included in this paper. Individual plots indicate, by morbidity, the results for each individual study included for analysis, and the summary OR and confidence interval estimated across all included studies. ORs and their confidence intervals for individual studies are shown numerically in the statistics columns, and graphically by the corresponding black boxes and black lines. The summary OR and confidence interval is indicated by the red diamond at the bottom of each plot.

(PDF)

S2 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on left lobe hepatomegaly prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of left hepatic lobe hepatomegaly.

(PDF)

S3 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on right lobe hepatomegaly prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of right hepatic lobe hepatomegaly.

(PDF)

S4 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on hepatomegaly prevalence, lobe unspecified. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of hepatomegaly (lobe not specified). (PDF)

S5 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on splenomegaly prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of splenomegaly.

(PDF)

S6 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on periportal fibrosis prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time,

for the effect of treatment on prevalence of periportal fibrosis

(PDF)

S7 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on portal vein dilation prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of portal vein dilation.

(PDF)

S8 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on diarrhea prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of diarrhea after treatment.

(PDF)

S9 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on blood in stool prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of blood in stool.

(PDF)

S10 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on hematuria prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of blood in urine.

(PDF)

S11 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on proteinuria prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of protein in urine.

(PDF)

S12 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on urinary bladder abnormalities prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of ultrasound abnormalities of the urinary bladder.

(PDF)

S13 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on urinary tract abnormality prevalence. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on prevalence of ultrasound abnormalities in the upper urinary tract.

(PDF)

S14 Fig. Sensitivity analysis Forest Plot of the impact of therapy on blood hemoglobin levels. Forest plot showing sensitivity analysis, performed by removing one study at a time, for the effect of treatment on blood hemoglobin.

(PDF)

Acknowledgments

The authors would like to thank the staff of the Cleveland Health Sciences Library-Allen Memorial Medical Library for ready assistance with retrieval of the many articles reviewed in this project. We appreciate the helpful comments of the SCORE Project leaders and participants, and their encouragement for completion of this project.

Author Contributions Conceptualization: GA DJB AG CHK. Data curation: GA DJB. Formal analysis: GA CHK. Funding acquisition: GA AG. Investigation: GA DJB CHK. Methodology: GA DJB CHK. Project administration: AG CHK. Resources: GA AG CHK. Software: GA CHK. Supervision: AG CHK. Validation: GA DJB CHK. Visualization: GA CHK. Writing – original draft: GA DJB. Writing – review & editing: GA DJB AG CHK.

References

1. Steinmann P, Keiser J, Bos R, Tanner M, Utzinger J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6 (7):411–425. doi: 10.1016/S1473-3099(06)70521-7 PMID: 16790382
2. King CH, Dangerfield-Cha M. The unacknowledged impact of chronic schistosomiasis. *Chronic Illness.* 2008; 4:65–79. doi: 10.1177/1742395307084407 PMID: 18322031
3. Burke ML, Jones MK, Gobert GN, Li YS, Ellis MK, McManus DP. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. *Parasite Immunol.* 2009; 31(4):163–176. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01098.x PMID:19292768
4. Fairfax K, Nascimento M, Huang SC, Everts B, Pearce EJ. Th2 responses in schistosomiasis. *Semin Immunopathol.* 2012; 34(6):863–871. doi: 10.1007/s00281-012-0354-4 PMID: 23139101
5. Booth M, Guyatt HL, Li Y, Tanner M. The morbidity attributable to *Schistosoma japonicum* infection in 3 villages in Dongting Lake region, Hunan province, PR China. *Trop Med Int Health.* 1996; 1(5):646–654. PMID: 8911449
6. Booth M, Vennervald BJ, Kabatereine NB, Kazibwe F, Ouma JH, Kariuki CH, et al. Hepatosplenic morbidity in two neighbouring communities in Uganda with high levels of *Schistosoma mansoni* infection but very different durations of residence. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004; 98(2):125–136. PMID: 14964813

7. Richter J. The impact of chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis. *Acta Trop.* 2003; 86(2–3):161–183. Epub 2003/05/15. PMID: 12745135
8. King CH, Dickman K, Tisch DJ. Reassessment of the cost of chronic helminthic infection: a meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. *Lancet.* 2005; 365:1561–1569. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66457-4 PMID: 15866310
9. King CH. Toward the elimination of schistosomiasis. *N Engl J Med.* 2009; 360(2):106–109. doi: 10.1056/NEJMp0808041 PMID: 19129524
10. WHO. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee. Technical Report Series 912. Geneva: World Health Organization, 2002 912.
11. Brouwer KC, Ndhlovu PD, Wagatsuma Y, Munatsi A, Shiff CJ. Epidemiological assessment of *Schistosoma haematobium*-induced kidney and bladder pathology in rural Zimbabwe. *Acta Trop.* 2003; 85 (3):339–347. PMID: 12659971
12. Kahama AI, Vennervald BJ, Kombe Y, Kihara RW, Ndzovu M, Mungai P, et al. Parameters associated with *Schistosoma haematobium* infection before and after chemotherapy in school children from two villages in the coast province of Kenya. *Trop Med Int Health.* 1999; 4(5):335–340. PMID: 10402968
13. Leenstra T, Acosta LP, Langdon GC, Manalo DL, Su L, Olveda RM, et al. Schistosomiasis japonica, anemia, and iron status in children, adolescents, and young adults in Leyte, Philippines *Am J Clin Nutr.*2006; 83(2):371–379. PMID: 16469997
14. Wamachi AN, Mayadev JS, Mungai PL, Magak PL, Ouma JH, Magambo JK, et al. Increased ratio of tumor necrosis factor-alpha to interleukin-10 production is associated with *Schistosoma haematobium*- induced urinary-tract morbidity. *J Infect Dis.* 2004; 190(11):2020–2030. doi: 10.1086/425579 PMID:15529268
15. Koukounari A, Gabrielli AF, Toure S, Bosque-Oliva E, Zhang Y, Sellin B, et al. *Schistosoma haematobium* infection and morbidity before and after large-scale administration of praziquantel in Burkina Faso. *J Infect Dis.* 2007; 196(5):659–669. doi: 10.1086/520515 PMID: 17674306
16. Leenstra T, Coutinho HM, Acosta LP, Langdon GC, Su L, Olveda RM, et al. *Schistosoma japonicum* reinfection after praziquantel treatment causes anemia associated with inflammation. *Infect Immun.*2006; 74(11):6398–6407. doi: 10.1128/IAI.00757-06 PMID: 16923790
17. Carlton EJ, Hsiang M, Zhang Y, Johnson S, Hubbard A, Spear RC. The impact of *Schistosoma japonicum* infection and treatment on ultrasound-detectable morbidity: a five-year

cohort study in Southwest China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(5):e685. doi: 10.1371/journal.pntd.0000685 PMID: 20502515

18. Koukounari A, Donnelly CA, Sacko M, Keita AD, Landoure A, Dembele R, et al. The impact of single versus mixed schistosome species infections on liver, spleen and bladder morbidity within Malian children pre- and post-praziquantel treatment. *BMC Infect Dis*. 2010; 10:227. doi: 10.1186/1471-2334-10-227 PMID: 20670408

19. Webster JP, Koukounari A, Lamberton PH, Stothard JR, Fenwick A. Evaluation and application of potential schistosome-associated morbidity markers within large-scale mass chemotherapy programmes. *Parasitology*. 2009; 136(13):1789–1799. doi: 10.1017/S0031182009006350 PMID:19523252

20. Coutinho HM, Acosta LP, McGarvey ST, Jarilla B, Jiz M, Pablo A, et al. Nutritional status improves after treatment of *Schistosoma japonicum*-infected children and adolescents. *J Nutr*. 2006; 136(1):183–188. PMID: 16365080

21. Kabatereine NB, Brooker S, Koukounari A, Kazibwe F, Tukahebwa EM, Fleming FM, et al. Impact of a national helminth control programme on infection and morbidity in Ugandan schoolchildren. *Bull World Health Organ*. 2007; 85(2):91–99. doi: 10.2471/BLT.06.030353 PMID: 17308729

22. Stephenson LS, Latham MC, Kinoti SN, Oduori ML. Regression of splenomegaly and hepatomegaly in children treated for *Schistosoma haematobium* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1985; 34(1):119–123. PMID: 3970303

23. Doehring E, Ehrich JHH, Bremer HJ. Reversibility of urinary tract abnormalities due to *Schistosoma haematobium* infection. *Kidney International*. 1986; 30:582–585. PMID: 3097374

24. Homeida MA, el Tom I, Nash T, Bennett JL. Association of the therapeutic activity of praziquantel with the reversal of Symmers' fibrosis induced by *Schistosoma mansoni*. *Am J Trop Med Hyg*. 1991; 45 (3):360–365. PMID: 1928571

25. King CH, Lombardi G, Lombardi C, Greenblatt R, Hodder S, Kinyanjui H, et al. Chemotherapy-based control of schistosomiasis haematobia. II. Metrifonate vs. praziquantel in control of infection-associated morbidity. *Am J Trop Med Hyg*. 1990; 42(6):587–595. PMID: 2115308

26. Li YS, Sleigh AC, Li Y, Tanner M, Dessein A, Williams GM, et al. Five-year impact of repeated praziquantel treatment on subclinical morbidity due to *Schistosoma japonicum* in China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002; 96(4):438–443. PMID: 12497984

27. Cota GF, Pinto-Silva RA, Antunes CM, Lambertucci JR. Ultrasound and clinical investigation of hepato-splenic schistosomiasis: evaluation of splenomegaly and liver fibrosis

- four years after mass chemo- therapy with oxamniquine. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74(1):103–107. PMID: 16407352
28. WHO. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: number of people treated in 2015. *Wkly Epi- demiol Rec.* 2016; 91(49–50):585–595. PMID: 27934297
29. WHO. Schistosomiasis: progress report 2001–2011, strategic plan 2012–2020. Geneva: World Health Organization, 2013.
30. Olliaro PL, Vaillant M, Diawara A, Coulibaly JT, Garba A, Keiser J, et al. Toward measuring Schisto- soma response to praziquantel treatment with appropriate descriptors of egg excretion. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(6):e0003821. doi: 10.1371/journal.pntd.0003821 PMID: 26086551
31. Koukounari A, Hollingsworth TD. A strengthening evidence-base for mass deworming, but questions remain. *Lancet.* 2016.
32. Egger M, Davey-Smith G, Altman DG. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-analysis in Context.* Somerset, N.J.: John Wiley & Sons; 2008.
33. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002; 21 (11):1539–1558. Epub 2002/07/12. doi: 10.1002/sim.1186 PMID: 12111919
34. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observa- tional studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epi- demiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000; 283(15):2008–2012. PMID: 10789670
35. Gryseels B, Nkulikyinka L, Engels D. Impact of repeated community-based selective chemotherapy on morbidity due to schistosomiasis mansoni. *Am J Trop Med Hyg.* 1994; 51(5):634–641. PMID: 7985756
36. Zhao G, Jiang Q, Wasley A, Zhang S, JjWu Z, Liu Z, et al. Changes in prevalence, intensity of infection and morbidity due to *Schistosoma japonicum* infection in a community following a single treatment with praziquantel. *Trop Geogr Med.* 1995; 47(6):289–292. PMID: 8650742
37. Betson M, Sousa-Figueiredo JC, Kabatereine NB, Stothard JR. Use of fecal occult blood tests as epide- miologic indicators of morbidity associated with intestinal schistosomiasis during preventive chemother- apy in young children. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 87(4):694–700. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0059 PMID: 22927499
38. Stephenson LS, Latham MC, Kurz KM, Kinoti SN, Oduori ML, Crompton DW. Relationships of Schisto- soma haematobium, hookworm and malarial infections and metrifonate treatment to growth of Kenyan school children. *Am J Trop Med Hyg.* 1985; 34(6):1109–1018. PMID: 3938925

39. Beasley NM, Tomkins AM, Hall A, Kihamia CM, Lorri W, Nduma B, et al. The impact of population level deworming on the haemoglobin levels of schoolchildren in Tanga, Tanzania. *Trop Med Int Health*. 1999;4(11):744–750. PMID: 10588768
40. Emukah E, Gutman J, Eguagie J, Miri ES, Yinkore P, Okocha N, et al. Urine heme dipsticks are useful in monitoring the impact of praziquantel treatment on *Schistosoma haematobium* in sentinel communities of Delta State, Nigeria. *Acta Trop*. 2012; 122(1):126–131. doi: 10.1016/j.actatropica.2012.01.002 PMID: 22245148
41. Lengeler C, Utzinger J, Tanner M. Screening for schistosomiasis with questionnaires. *Trends Parasitol*. 2002; 18(9):375–377. PMID: 12377245
42. Hatz CF, Vennervald BJ, Nkulila T, Vounatsou P, Kombe Y, Mayombana C, et al. Evolution of *Schistosoma haematobium*-related pathology over 24 months after treatment with praziquantel among school children in southeastern Tanzania. *Am J Trop Med Hyg*. 1998; 59(5):775–781. PMID: 9840596
43. King CH. Ultrasound monitoring of structural urinary tract disease in *S. haematobium* infection. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2002; 97 (Suppl. 1):149–152.
44. Magak P, Chang-Cojulun A, Kadzo H, Ileri E, Muchiri E, Kitron U, et al. Case-control study of posttreatment regression of urinary tract morbidity among adults in *Schistosoma haematobium*-endemic communities in Kwale County, Kenya. *Am J Trop Med Hyg*. 2015; 93(2):371–376. doi: 10.4269/ajtmh.15-0153 PMID: 26013375
45. Richter J. Evolution of schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to schistosomes: a review of ultrasonographic studies. *Acta Trop*. 2000; 77(1):111–131. PMID: 10996127
46. Lambertucci JR. Revisiting the concept of hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(2):130–136. PMID: 24861284
47. Richter J, Correia Dacal AR, Vergetti Siqueira JG, Poggensee G, Mannsmann U, Deelder A, et al. Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *Schistosoma mansoni*. *Trop Med Int Health*. 1998; 3:728–735. PMID: 9754668
48. Smith JH, Christie JD. The pathobiology of *Schistosoma haematobium* infection in humans. *Hum Pathol*. 1986; 17:333–345. PMID: 3082740
49. Chen MG, Mott KE. Progress in assessment of morbidity due to *Schistosoma haematobium* infection. *Trop Dis Bull*. 1989; 86:R1–36.

50. Cao J, Liu WJ, Xu XY, Zou XP. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of colonic schistosomiasis: a report of 46 cases. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(6):723–727. doi: 10.3748/wjg.v16.i6.723 PMID: 20135720