

# TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI



UNITERMOS: Esquistossomose mansoni, tratamento.

Silvino Alves de Carvalho\*

## 1. Considerações gerais

A esquistossomose mansoni teve a sua origem e expansão diretamente correlacionadas com o processo de desenvolvimento econômico da sociedade brasileira. Em decorrência dos conflitos gerados pela instabilidade a mão-de-obra indígena, no processo de produção agrícola no período colonial, foram os colonizadores obrigados a procurar no negro africano a força de trabalho necessária à dinamização da cultura canavieira. Originários de vários países africanos (Guiné, Angola, Congo e Moçambique), calcula-se que no início (1538) ao término do tráfico (1888) 4 a 5 milhões de escravos adentraram o território brasileiro e com eles a esquistossomose<sup>40</sup>.

A esquistossomose mansoni teve a sua implantação inicial em uma extensa faixa do litoral, principalmente nas regiões onde se processava a cultura canavieira e, posteriormente, para todo o território brasileiro. Apesar dessa dispersão, sua maior concentração, entretanto, se deu nas áreas iniciais da cultura canavieira, principalmente os estados da Bahia e Pernambuco, traduzidos ainda hoje como regiões de alta endemicidade, seguidos pelos estados limítrofes. A dispersão da esquistossomose, que inicialmente partiu do litoral, foi conseqüência dos fluxos de migração interna, condicionados pelos novos ciclos econômicos de produção que se sucederam ao da cana de açúcar<sup>6,9,40</sup>.

Dos focos de origem a esquistossomose se estendeu aos estados do norte, leste, centro-oeste e sul. A região amazônica, com uma ampla disseminação de planorbídeos e um grande afluxo de migrantes nordestinos, corre o risco de tornar-se um importante foco em extensão da parasitose. Das unidades da Federação, somente no Amazonas, Territórios do Norte, Santa Catarina e Rio Grande do Sul não foram ainda diagnosticados casos autóctones da parasitose.

O Ministério da Saúde, em 1967, estimou em 8 milhões o número de infectados no Brasil. Já em 1977 voltava a estimar entre 8 a 18 milhões, prevalência esta que o coloca como a principal área de distribuição da parasitose no mundo<sup>27</sup>.

A esquistossomose é uma parasitose onde os reais agravos à saúde não estão ainda bem delimitados, haja vista que a grande maioria dos infectados não desenvolve doença clinicamente manifesta, ainda que uma pequena minoria (1 a 7%) evoluam para formas graves. Mesmo nestas circunstâncias fatores outros, independentes da patogenia da própria parasitose, parecem exercer um papel importante no determinismo clínico-evolutivo da doença. Múltiplas variáveis, ligadas ou não ao parasita, são consideradas como fatores determinantes na evolução clínica da esquistossomose ou no seu agravamento. Dentre estas variáveis são tidas como mais importantes, a carga parasitária, estado nutricional, con-

dições imunológicas, componente racial, tipo sanguíneo, virulência da "cepa" do *S. mansoni* e associação com o vírus da hepatite B<sup>2,3,8,12,13,15,20,25,28,33,42,43,26</sup>.

Em algumas regiões a esquistossomose pode aparecer como endemia de grande importância médico-social, requerendo assim as medidas pertinentes e exigíveis para o seu controle. Entretanto, na maioria das áreas de ocorrência os setores em saúde pública podem ter dificuldades de definir a esquistossomose como problema prioritário, quando muitas outras doenças (inclusive a desnutrição) estão presentes, com maiores índices de morbidade e mortalidade e que seriam decorrentes das precárias condições sócio-econômicas prevalentes nas áreas em questão.

Entendemos que a esquistossomose no Brasil resulta de um conjunto de fatores médico-sanitários e sócio-econômicos prevalentes principalmente no meio rural que devem ser avaliados e resolvidos em sua totalidade, sendo que a quimioterapia empregada isoladamente sem a concorrência de outras medidas (transformação no modelo sócio-econômico, traduzidas por abastecimento de água em qualidade e quantidade, condições habitacionais satisfatórias, educação em todos os níveis, integração das populações marginalizadas ao processo produtivo, medidas de engenharia sanitária pertinentes a tal finalidade) se tornaria ineficaz para o controle da parasitose<sup>11</sup>.

## 2. Tratamento clínico (parasitológico)

Como vimos anteriormente a quimioterapia em massa na tentativa de controle da esquistossomose, sem outras medidas concorrentes, é praticamente ineficaz pelas peculiaridades próprias do ciclo de transmissão. O mesmo não se pode afirmar com relação a casos clínicos restritos, cujo tratamento, quando indicado, se faz necessário.

A quimioterapia da esquistossomose mansoni vem encontrando, ao longo de sua história, dois obstáculos que até os dias atuais não foram ainda superados: a toxicidade e eficácia relativa dos medicamentos até então utilizados. Com a evidência de ações tóxicas ou potencialmente tóxicas para determinados órgãos ou tecidos, as drogas esquistossomicidas, de um modo geral, tiveram certa limitação no seu emprego. Quanto a cura parasitológica surgem, na prática, duas situações de real importância: nenhuma droga (até os dias atuais) colocada em uso oferece índice de 100% de cura e, por outro lado, surgem dificuldades operacionais (diversidade de formas clínicas, raças, idade, intensidade das infecções, possibilidade de reinfeções, estado imunitário e principalmente a falta de uniformidade nos controles de cura) para avaliar sua real eficácia<sup>11,36</sup>.

Habitualmente a maioria dos pesquisadores utilizam, como critérios de cura parasitológica, coprocópias mensais, no mínimo de seis, seguidas ou não de biópsia retal.

\* Professor-assistente da Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Milhares de drogas já foram utilizadas na tentativa terapêutica da esquistossomose experimental e humana. Mais de 300.000 compostos químicos já foram estudados e posteriormente abandonados, quer por sua toxicidade quer por sua ineficácia<sup>24</sup>

Dentre as drogas esquistossomicidas, que tiveram sua aplicação na prática em maior escala, destacam-se os seguintes:

Antimoniais  
Lucanthone (Miracil D)  
Niridazol  
Hycanthone  
Oxamniquine  
Praziquantel

Procuraremos, em seguida, estudar cada um desses compostos, enfatizando aqueles que ainda têm aplicabilidade terapêutica na esquistossomose mansoni.

### Antimoniais

Os sais de antimônio foram as primeiras composições químicas a serem empregadas sistematicamente contra a esquistossomose. Seus estudos iniciais datam de 1915. Entretanto seu emprego mais amplo só veio a efetivar-se em 1918. No Brasil os estudos datam de 1920<sup>41</sup>.

Foram vários os compostos antimoniais (tri e pentavalentes) empregados como esquistossomicidas. A partir do primeiro (tártaro emético) outros foram sintetizados, sempre na tentativa de se conseguir um sal de menor toxicidade e maior eficácia. Destes o mais utilizado foi o Antimônio-pirocatecol-dissulfonato de sódio (Fautina, Reprodal).

A ação farmacodinâmica dos antimoniais estaria relacionada com a inibição da enzima fosfotruoquinase, que regularia a principal fonte de energia do parasita<sup>36</sup>.

Segundo os dados de literatura, os efeitos tóxico-colaterais variaram de discretos (inapetência, náuseas, vômitos, cólicas, astenia e cefaléia) a graves (dispnéia, taquicardia, arritmias, albuminúria, febre, tonturas, alterações da função hepática e, por fim óbito). Os índices de cura parasitológica variaram entre 33 e 90%<sup>11</sup>.

### Lucanthone

O Lucanthone ou Miracil é um derivado tioxantônico sintetizado em 1939. A substância é absorvida por via digestiva e eliminada pelos rins. Sua ação farmacodinâmica seria sobre os órgãos reprodutores dos vermes adultos, interferindo sobre a ovoposição, daí, a depender da dose empregada, verifica-se, ou a morte do parasita ou uma parada transitória da postura. Pela sua eficácia duvidosa (0-88%) e seus intensos efeitos tóxico-colaterais (impregnação amarela da pele, distúrbios digestivos, cardíocirculatórios, neuro-psiquiátricos e reais) o medicamento foi colocado fora de uso<sup>11,29</sup>.

### Niridazol

É um derivado nitrotiazólico (-1,5-nitro-2 tiazolil-2-imidazolidinona), denominado experimentalmente de "CIBA 32' 644-BA" e comercialmente de Ambilhar. A substância é absorvida por via digestiva e metabolizada pelo fígado entre 10 a 15 horas. Sua eliminação é por via biliar e urinária. A ação farmacodinâmica seria sobre a glândula vitelogenética dos parasitas (principalmente nas fêmeas) provocando uma atrofia somática. Embora apresentasse os mesmos inconvenientes que as drogas anteriores, o Niridazol teve seu uso mais sistematizado. Era ministrado na dosagem de 25mg/kg de peso em duas tomadas diárias durante 5 a 7 dias. Os índices de cura variaram de 12,2 a 90,2%. Embora a droga apresentasse toxicidade sistêmica (nefro, hepato e cardiotoxi-

cidade) contudo foram os danos neuro-psiquiátricos (cefaléia, tonturas, tremores, psicose tóxica, convulsão, coma e conseqüentemente o óbito) os efeitos mais importantes da toxicidade da droga<sup>14,19,32,37</sup>.

### Hycanthone

O Hycanthone é um derivado tioxantônico obtido em escala industrial através d ahidroximetilação do Miracil D, pela atividade biológica de um fungo o *Aspergillus sclerotiorum*. Quando ministrado o medicamento é imediatamente absorvido, desaparecendo no plasma com rapidez e quase totalmente nos tecidos em 24 horas. Seus catabólitos são excretados principalmente pela bilis (40 a 50%) e pela urina (10 a 15%) e sua distribuição sistêmica concentra-se principalmente no fígado e rins. Vários estudos demonstraram ser a droga de grande toxicidade sistêmica, com reações mais severas para o tecido hepático e miocárdico, levando em alguns casos ao óbito. Ações mutagênicas, e carcinogênicas foram imputadas ao medicamento<sup>1,4,18,30,34</sup>.

O Hycanthone foi a primeira droga usada em dose única (2 a 3mg/kg de peso por via parenteral) e a que melhor ação esquistossomicida apresentou até os dias atuais. Após a sua comercialização, o medicamento foi empregado em amplos programas de controle da esquistossomose no mundo e, no Brasil principalmente no estado de São Paulo.

Com relação à eficácia a maioria dos trabalhos na literatura são concordantes apresentando índices de 80 a 90% de cura parasitológica

Por seus graves efeitos tóxico-colaterais e com o aparecimento de um medicamento menos tóxico (Oxamniquine) o Hycanthone foi circunstancialmente colocado fora de uso.

### Oxamniquine

Richard e Foster, descreveram em 1969 uma série de derivados aminometiltetrahydroquinoleínicos com ação esquistossomicida. Um desses compostos, denominado UK-3883, quando metabolizado organicamente sofre uma hidroxilação no grupamento 6-metil, originando o 6-hidroximetil-2-isopropilaminometil-7-nitro-1,2,3, 4-tetrahydroquinoleína, que teve a denominação inicial de UK-4271 e posteriormente o nome genérico de Oxamniquine. Este composto apresenta elevada ação esquistossomicida e sua obtenção em escala industrial se processa através da hidroximetilação do UK-3883, pela atividade biológica do *Aspergillus sclerotiorum*<sup>17</sup>.

Estudos levados a efeito em animais de laboratório e voluntários humanos, demonstraram que o medicamento é bem absorvido por via oral e parenteral e que a principal via de excreção é a urinária, através de dois metabólitos (6-carboxi e 2-ácido carboxílico). A meia vida, medida através de liberação radioativa após administração oral é de 2 a 6 horas<sup>23</sup>.

No início das pesquisas, o Oxamniquine era utilizado por via parenteral. Entretanto pela necrose muscular que a droga condicionava, passou a ser utilizada por via oral. As dosagens variaram de 12,5 a 12mg/kg de peso para adultos e 20mg/kg de peso para crianças em uma ou duas tomadas.

Embora os efeitos tóxico-colaterais do Oxamniquine sejam menos intensos que os medicamentos que o precederam, a droga mostrou-se de toxicidade sistêmica com alterações funcionais hepáticas, miocárdica e principalmente para o sistema nervoso central. Os efeitos colaterais mais freqüentes são: sonolência, tonturas, cefaléia, distúrbios neuro-psiquiátricos, náuseas, vômitos e em alguns casos convulsão<sup>7,9,11,21,31</sup>.

Foram evidenciados efeitos mutagênicos imputados ao Oxamniquine<sup>4</sup>.

Os índices de eficácia do Oxamniquine (utilizando-se os critérios de cura empregados habitualmente) variaram em torno de 50 a 100% de cura parasitológica. Os índices mais concordantes situaram entre 70 a 90%. A ação terapêutica parece (segundo os dados da literatura) ser melhor em adultos do que em crianças, mesmo estas utilizando 20mg/kg de peso<sup>9,11,21,31</sup>.

#### Praziquantel \*

O Praziquantel ou Biltricide (Embay 8440) é um derivado pirazino-isoquinoleínico (2-ciclohexilcarbonil-1, 2, 3, 6, 7, 11,6-hexahidro-4H-pirazino 2,1a isoquinoleína-4-one). Sua absorção é fundamentalmente gastrointestinal, haja vista ser sua excreção renal em torno de 80 a 85%. A concentração máxima no soro está entre 1 a 2 horas e tem uma vida média de 2 horas. A metabolização da droga em quase sua totalidade é hepática com eliminação renal na forma conjugados enzimáticos<sup>5,22</sup>.

A medicação é administrada por via oral em dose única variando de 40 a 60 mg/kg de peso, sendo relativamente bem tolerada e com efeitos tóxico-colaterais menores que o Oxamniquine, sendo que os de maior importância estão ligados a discretas alterações de repolarização ventricular, discretas alterações das enzimas hepáticas, distúrbios gastro-intestinais (cólicas, diarreias, disenterias, náuseas, vômitos), cefaléia, tonturas, sonolência, exantema alérgico e hipertermia<sup>16,22,35,39</sup>.

Os índices de eficácia do Praziquantel (utilizando os critérios de cura usados habitualmente) variam em torno de 40 a 80% de cura parasitológica. Os menores índices (como nas medicações anteriores) se referem a crianças<sup>16,22,35,39</sup>.

Os cuidados e contraindicações são relativos e estão ligados às peculiaridades tóxicas de cada medicamento. Contraindicações formais estariam relacionadas com hepatopatias, nefropatias e cardiopatias graves, doenças agudas e crônicas graves e em qualquer período gestacional.

\* O Praziquantel não foi ainda lançado em escala comercial.

#### REFERÊNCIAS

- Amato Neto, V. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica pelo Hycanthone. Campanha de Combate à Esquistossomose. (CACESQ) ENCONTRO NACIONAL sobre ESQUISTOSSOMOSE, 1.º São Paulo, 1973. Anais p. 137-141.
- Andrade, Z.; Lyra, L. G.; Rebouças, G. — Esquistossomose hepática avançada e hepatite crônica viral. Rev. Ass. med. bras., 23: 75-78, 1977.
- Barbosa, F. S. — Levantamento seccionais sobre a Esquistossomose no Nordeste do Brasil. — III — Estado de Pernambuco (Município de São Lourenço da Mata). Rev. Soc. bras. Med. trop., 4: 269-271, 1970c.
- Batzinger, R. P. & Bueding, E. — Mutagenic activities in vitro in vivo of five antischistosomal compounds. J. Pharmacol. exp. Ther., 200: 1-9, 1977.
- Bayer, A. G. — Leverkusen Laboratories. Internal Report, 1977.
- Bina, J. C. — A expansão da esquistossomose mansoni no Brasil. Fatores determinantes e sugestões para seu controle. Rev. méd. Bahia, 22: 86-100, 1976.
- Bina, J. C. & Spinola, A. — Convulsão associada ao uso de oxamniquine — relato de um caso. Rev. Soc. bras. Med. trop., 10: 221-223, 1976.
- Bina, J. C.; Tavares Neto, J.; Prata, A.; Azevedo, E. S. — Influência da raça no desenvolvimento de formas graves da esquistossomose. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, 14.º e CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de PARASITOLOGIA, 3.º João Pessoa (PB), 1978. Resumos p. 100.
- Brooks, R. H. & Colley, D. G. — O que veio antes, o caramujo ou o ovo? Rev. bras. Geog., 36: 109-127, 1974.
- Campos, R.; Cimerman, B.; Silva, N. P.; Salomon, N. L.; Sapienza, P. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica pela oxamniquine em região não endêmica. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, 12.º e CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de PARASITOLOGIA, 1.º Belém (PA), 1976. Resumos (Res. 91).
- Carvalho, S. A. — Aspectos Epidemiológicos e Quimioterápicos na Esquistossomose Mansoni. Contribuição ao Estudo da Quimioterapia pelo Oxamniquine. São Paulo, 1978. Dissert. maestr. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Cleeg, J. A. — Host antigens and the immune response in schistosomiasis. In: Ciba Foundation Symposium. Parasites in the Immunized Host: Mechanisms of Survival. Associated Scientific Publishers, Amsterdam 1974, p. 161-183.
- Cline, B. L.; Rymzo, W. T.; Hiatt, R. A.; Knight, W. B.; Berriós-Duran, L. A. — Morbidity from *Schistosoma mansoni* in a Puerto Rican Community: A population based study. Amer. J. trop. Med. Hyg., 26: 109-117, 1977.
- Coutinho, A.; Lima, C. A.; Alves, C. — Clinical trial with "CIBA 32644-BA" (Nitrothiazol compound) in Mansoni Schistosomiasis. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 8: 89-98, 1966.
- De Witt, W. B.; Oliver-Gonzalez, J.; Medina, E. — Effects of improving the nutrition of malnourished people infected with *Schistosoma mansoni*. Amer. J. trop. Med. Hyg., 13: 25-36, 1964.
- Domingues, A. C. C.; Coutinho, A.; Florêncio, J. N. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica Hepato-esplênica com Praziquantel. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, XVI, Natal (RN) 1980. Resumos.
- Foster, R. — O desenvolvimento pré-clínico da oxamniquine. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 15 (supl. 1): 89-98, 1973.
- Frota-Pessoa, O.; Ferreira, N. R.; Silva, L. C.; Chamone, D. A. F.; Robles, M. B. P.; Moro, A. M.; Otto, P. A. — Um estudo dos cromossomos de linfócitos de pacientes tratados com Hycanthone. Campanha de Combate à Esquistossomose (CACESQ) — ENCONTRO NACIONAL sobre ESQUISTOSSOMOSE, 1.º São Paulo, 1973. Anais, p. 113-115.
- Goodman, L. S. & Gilman, A. — The Pharmacological Basis of Therapeutics. 14th Ed. Mcmillan Company, London, 1970. p. 1075-1077.
- Hiatt, R. A. — Morbidity from *Schistosoma mansoni* infections. An epidemiologic study based on quantitative analysis of egg excretion in two highland Ethiopian villages. Amer. J. trop. Med. Hyg., 25: 808-817, 1976.
- Katz, N.; Grimbaum, E.; Chaves, A.; Zicker, F.; Pellegrino, J. — Clinical trials with oxamniquine by oral route in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 18: 371-377, 1976.
- Katz, N.; Rocha, R. S.; Chaves, A. — Clinical trials with praziquantel in schistosomiasis mansoni. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 23: 72-78, 1981.
- Kaye, B. & Woolhouse, N. M. — The metabolism of oxamniquine — a new schistosomicide. Ann. trop. Med. Parasit., 70: 323-328, 1976.
- Korolkovas, A. & Pellegrino, J. — Quimioterapia experimental da esquistossomose mansoni. Atividade esquistossomicida de formas latentes de 1,4-naftilendiamina e naftoquinona. Rev. Inst. Med. trop. São Paulo, 20: 219-223, 1978.
- Leite, G. — Critério de cura parasitológica e imunidade racial na esquistossomose mansoni. Rev. bras. Med., 14: 867-869, 1957.
- Lyra, L. G.; Rebouças, G. & Andrade, Z. — Hepatitis B surface antigen carrier state in hepato-splenic schistosomiasis. Gastroenterology, 71: 641-645, 1976.
- Machado, P. A. — O Modelo. In: Programa Especial de Controle de Esquistossomose. CONFERÊNCIA NACIONAL de SAÚDE, 6.ª (Ministério da Saúde). Brasília, agosto, 1977, p. 1-19.
- Martins, D. M. & Prata, A. — Relação entre formas graves de esquistossomose e grupo sanguíneo. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, 13.º e

- CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de PARASITOLOGIA, 2.º Brasília (DF), 1977. Resumos, p. 114.
29. Meira, J. A. — Esquistossomose mansônica. In: VERONESI, R. — Doenças Infecciosas e Parasitárias. 3.ª ed., Rio de Janeiro. Guanabara-Koogan, 1964, p. 828-834.
  30. Meira, J. A.; Shiroma, M.; Bassoi, O. N. — Tratamento da Esquistossomose Mansônica com "Hycanthon". Campanha de Combate à Esquistossomose (CACESQ) — ENCONTRO NACIONAL sobre ESQUISTOSSOME, 1.º São Paulo, 1973. Anais, p. 177-193.
  31. Moura, H.; Visquier, H.; Bachara, S.; Domingues, A. L. C.; Coutinho, A. — Tratamento da esquistossomose mansônica em criança com oxamniquine sob forma de xarope. Rev. Soc. bras. Med. trop., 10: 249-259, 1976.
  32. Neves, J. & Edward, T. — Terapêutica da esquistossomose hepato-esplênica com o novo derivado nitroliazólico (ambilhar). Rev. Soc. bras. med. trop., 2: 50-51, 1968.
  33. Omer, A. H. S.; Hamilton, P. J. S.; Marshall, T. F. C.; Draper, C. C. — Infection with *Schistosoma mansoni* in the Gezira area of the Sudan. J. trop. Med. Hyg., 70: 151-157, 1976.
  34. ORGANIZACION MUNDIAL de LA SALUD. Informes de la OMS sobre Esquistossomicidas. Bol. Ofic. Sanit. panamer., 23: 436-456, 1972.
  35. Pedro, R. J.; Dias, L. C. S.; Deberaldini, E. R.; Branchini, M. L. M.; Amato Neto, V. — Tratamento com Praziquantel de pacientes esquistossomóticos com falha terapêutica ao hycanthon e oxamniquine. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, XVI, Natal (RN) 1980. Resumos.
  36. Prata, A. — Tratamento específico da esquistossomose mansônica. Hospital (Rio de J.), 67: 325-335, 1965.
  37. Prata, A. — Clinical evaluation of Niridazole in *Schistosoma mansoni* infections. Ann. N.Y. Acad. Sci., 160: 660-669, 1969.
  38. Prata, A. — Experience in Brazil with the use of available schistosomicides in mass treatment campaigns. Rev. Soc. bras. Med. trop., 10: 355-360, 1976.
  39. Prata, A.; Castro, C. N.; Silva, A. E.; Paiva, M. — Experiência com o praziquantel na esquistossomose humana. In: CONGRESSO da SOCIEDADE BRASILEIRA de MEDICINA TROPICAL, XVI, Natal (RN) 1980. Resumos.
  40. Rey, L. — Contribuição para o conhecimento da morfologia, biologia e ecologia dos planorbídeos brasileiros transmissores da esquistossomose. São Paulo, 1976. (Tese Dout. — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), p. 1-11.
  41. Rodrigues da Silva, J. — Quimioterapia por via oral na esquistossomose mansoni. Rio de Janeiro, 1955. (Tese Doc. livre — Faculdade Nacional de Medicina da Universidade do Brasil).
  42. Smithers, S. R. — Recent advances in the immunology of schistosomiasis. Brit. med. Bull., 28: 49-54, 1972.
  43. Smithers, S. R. & Terry, R. J. — The Immunology of schistosomiasis. Advanc. Parasit., 14: 399-423, 1976.