



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**



**CONTROLE E TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL.  
ESTUDO DE CASO - PRAZIQUANTEL**

**Autor: Daniel Pimenta Furtado**

**Uberlândia – MG  
2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

**CONTROLE E TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE NO BRASIL.  
ESTUDO DE CASO - PRAZIQUANTEL**

**Daniel Pimenta Furtado**

**Monografia de graduação apresentada à  
Universidade Federal de Uberlândia  
como parte dos requisitos necessários  
para aprovação na disciplina de  
Trabalho de Conclusão do curso de  
Engenharia Química.**

**Uberlândia – MG  
2018**

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA DA MONOGRAFIA DA DISCIPLINA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE DANIEL PIMENTA FURTADO  
APRESENTADA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA, EM (14/12/2018).

BANCA EXAMINADORA

---

**1 Prof. Dr. Luís Cláudio Oliveira Lopes**  
Orientador (FEQUI/UFU)

---

**2 Prof. Dr. Humberto Molinar Henrique**  
FEQUI/UFU

---

**3 Prof. Dr. Valéria Viana Murata**  
FEQUI/UFU

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, por me abençoar em toda a trajetória durante o curso.

Agradeço a todos da minha família e amigos que sempre acreditaram em mim. Sempre estavam presentes incentivando e apoiando todos meus passos e decisões.

Agradeço aos meus amigos que fiz durante o curso. Foi com eles que enfrentei essa caminhada, passei horas conversando, divertindo e estudando.

Agradeço aos professores da Faculdade de Engenharia Química da UFU em especial ao meu orientador Luís Cláudio Oliveira Lopes pela atenção, paciência e orientação.

## Sumário

<b>Lista de Figuras</b> .....	i
<b>Lista de Tabelas</b> .....	iii
<b>Resumo</b> .....	iv
<b>Abstract</b> .....	v
<b>1- Introdução</b> .....	5
<b>1.1- Objetivo</b> .....	6
<b>1.2- Objetivos Específicos</b> .....	7
<b>2- Estudo de caso do praziquantel</b> .....	7
<b>2.1- Indústria Farmacêutica Brasileira</b> .....	7
<b>2.2- Esquistossomose</b> .....	9
<b>2.3- Tratamento da Esquistossomose</b> .....	11
<b>2.4- Praziquantel</b> .....	11
<b>2.5- Rotas de produção do Praziquantel</b> .....	12
<b>2.5.1- Patente BR 11.2018.002881.9</b> .....	12
<b>2.5.2- Patente BR 11.2017.008500.3</b> .....	20
<b>2.5.3- Patente BR 11.2017.017066.3</b> .....	21
<b>2.6- Conclusão</b> .....	25
<b>3- Análise do controle da esquistossomose no Brasil</b> .....	26
<b>3.1- Prevalência da esquistossomose no Brasil</b> .....	26
<b>3.2- Análise da taxa de transmissão da esquistossomose</b> .....	29
<b>3.2.1- Modelo</b> .....	31
<b>3.2.2- Resultados e discussão</b> .....	33
<b>3.3- Conclusão</b> .....	36
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	38

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Fórmula estrutural dos Enantiômeros (R) e (S) do medicamento praziquantel (MERCK, 2018) .....	5
<b>Figura 2</b> – Faturamento anual do setor farmacêutico por UF (ANVISA, 2016).....	7
<b>Figura 3</b> - Menino de 11 anos infectado com esquistossomose. (Neglected Tropical Diseases Study Group) .....	9
<b>Figura 4</b> – Fórmula Estrutural dos Enantiômeros R e S do Praziquantel. (MERCK, 2018)...	12
<b>Figura 5</b> - Etapa 1 (Rota 1) - Produção de isoquinaldonitrila (2) através da Isoquinolina (1). (MERCK, 2018) .....	13
<b>Figura 6</b> - Etapa 2 (Rota 1) - Produção de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) a partir da Isoquinaldonitrila (2) (MERCK, 2018).....	14
<b>Figura 7</b> - Etapa 3 (Rota 1) - Preparação da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclohexano carboxílico (4) a partir da [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina. (MERCK, 2018) .....	15
<b>Figura 8</b> - Etapa 4 (Rota 1) - preparação da amida do ácido [R-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R)) a partir da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) (MERCK, 2018) .....	16
<b>Figura 9</b> - Etapa 5 (Rota 1) - Preparação do (R)-Praziquantel a partir da amida do ácido [R-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R)) ((R)-PZQ-Carboxamida) (MERCK, 2018) .....	17
<b>Figura 10</b> – Etapa 4 (Rota 2) - Preparação da amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico (5) a partir da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) (MERCK, 2018).....	18
<b>Figura 11</b> – Etapa 5 (Rota 2) - Preparação da amida do ácido [R-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) a partir da amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico (5) (MERCK, 2018).....	19
<b>Figura 12</b> – Esquema das Etapas 1 a 4 para obtenção do Praziquantel Racêmico. (MERCK, 2018) .....	20
<b>Figura 13</b> – Fórmula estrutural dos enantiômeros R e S da Praziquanamina (MERCK, 2018) .....	20
<b>Figura 14</b> - Fórmula estrutural dos enantiômeros R e S da Praziquandiamina N-substituída (MERCK, 2018) .....	21

<b>Figura 15</b> - Produção de (R)-Praziquantel a partir da (R)-Praziquandiamina N-substituída (MERCK, 2018) .....	21
<b>Figura 16</b> - Etapa 1 (Zhejiang) – Preparação do composto II a partir da $\beta$ -fenetilamina e cloreto de cloroacetila (ZHEJIANG, 2017) .....	22
<b>Figura 17</b> - Etapa 2 (Zhejiang) - Preparação do composto III a partir do composto II e etanolamina (ZHEJIANG, 2017).....	23
<b>Figura 18</b> - Etapa 3 (Zhejiang) - Preparação do composto IV a partir do composto III e cloreto de ciclo hexanocarbonila (ZHEJIANG, 2017) .....	23
<b>Figura 19</b> - Etapa 4 (Zhejiang) - Preparação do composto V a partir do composto IV e um agente de oxidação (ZHEJIANG, 2017) .....	23
<b>Figura 20</b> - Etapa 5 (Zhejiang) – Produção do Praziquantel Racêmico a partir do composto V e um agente de ciclização (ZHEJIANG, 2017) .....	24
<b>Figura 21</b> - Distribuição da esquistossomose no Brasil (KATZ, 2018).....	27
<b>Figura 22</b> – Domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário em 1970, 1980, 1991, 2000 e 2010 (KATZ, 2018) .....	28
<b>Figura 23</b> – Domicílios com abastecimento de água por rede geral em 1970 e 2010 (KATZ, 2018) .....	28
<b>Figura 24</b> – Taxa e Mortalidade e Internação Hospitalar por Esquistossomose, por 100 mil habitantes no Brasil (KATZ, 2018) .....	29
<b>Figura 25</b> - Porcentagem de casos positivos em função da idade em Palo, Filipinas. Resultados observados (linhas sólidas) e resultados previstos (linhas tracejadas) (COHEN, 1977) .....	30
<b>Figura 26</b> - Prevalência da doença simulada para uma população urbana em Minas Gerais durante 365 dias .....	34
<b>Figura 27</b> - Prevalência da doença simulada para uma população rural em Minas Gerais durante 365 dias .....	35
<b>Figura 28</b> - Prevalência da doença simulada para população nacional durante 365 dias .....	36

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Faturamento por porte das empresas. (ANVISA, 2016).....	8
<b>Tabela 2</b> - Empresas/Grupos com maior faturamento (ANVISA, 2016).....	8
<b>Tabela 3</b> - Princípios ativos mais comercializados em 2016 (ANVISA, 2016). ....	9
<b>Tabela 4</b> - Espécies transmissoras da esquistossomose (OMS, 2018). ....	10

## Resumo

A esquistossomose é uma doença transmitida pelo parasita *Schistosoma* através do contato da pele com água contaminada com larvas do parasita. A doença causa dores abdominais, diarreia, sangue nas fezes. Em fases mais avançadas ocorre o aumento do fígado e a retenção de líquidos na região abdominal. Em 2016 de acordo com a Organização Mundial da Saúde foram realizados 206,4 milhões de tratamentos preventivos contra a esquistossomose que é atualmente realizado utilizando o praziquantel. A Fundação Oswaldo Cruz coloca, nos dias de hoje, a esquistossomose na categoria de doenças negligenciadas no Brasil. O objetivo do trabalho foi de analisar o desenvolvimento do controle desta doença no Brasil e realizar o estudo de caso do medicamento praziquantel. Na década de 80 a empresa alemã Merck desenvolveu o medicamento praziquantel que possui alta eficiência no combate à doença e baixo custo. Atualmente, as empresas Merck e Zhejiang possuem patentes para novas rotas de síntese do medicamento. A empresa Merck possui patentes para produzir o medicamento com maior concentração do enantiômero (R) do composto para reduzir o gosto amargo do medicamento que causa rejeição em crianças. A empresa chinesa Zhejiang depositou uma patente que desenvolve uma rota alternativa para obtenção do praziquantel a partir de  $\beta$ -fenetilamina. Em relação ao combate à doença no Brasil, entre 1950 e 2000 a média de pessoas infectadas variou entre 7% a 11%. Entretanto, a partir dos anos 2000, deu-se início à certos programas de combate à doença resultando em uma redução do número de casos positivos para 1,79%. Apesar disso, o Brasil ainda possui comunidades rurais que possuem altos índices de casos em sua população. A utilização de modelos matemáticos podem auxiliar no entendimento dos principais parâmetros que influenciam a transmissão de uma doença ajudando, assim, no planejamento para o combate de tal doença. Por fim, o trabalho modelou matematicamente a taxa de transmissão da doença em uma população de acordo com dados do Brasil e do estado de Minas Gerais entre os anos de 1996 e 1997. A partir dos anos 2000 o Brasil reduziu o número de casos de esquistossomose, entretanto ainda existem regiões, principalmente no Nordeste, que possuem altos índices da doença, e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novos procedimentos para produção praziquantel é potencialmente benéfico para tais regiões. O modelo proposto conseguiu simular o comportamento da doença na população urbana mineira e na população nacional.

Palavras-Chave: *Esquistossomose, Praziquantel, Modelagem Matemática*

## Abstract

Schistosomiasis is a disease caused by worms of the genus *Schistosoma*. People become infected when larval forms of the parasite penetrate the skin during contact with infested water. The disease can result in abdominal pain, diarrhea, and blood in the stool. Liver enlargement and accumulation of fluid in abdominal area are common in advanced cases. The World Health Organization estimates that at least 206.4 million people required preventive treatment in 2016. The praziquantel is currently the only recommended drug for schistosomiasis. The Oswaldo Cruz Foundation classified schistosomiasis as one of the neglected diseases in Brazil. The objective of this work was to analyze the control of schistosomiasis in Brazil and make a case study of praziquantel. In the 80s, the German company Merck, developed praziquantel, a highly efficient drug against schistosomiasis produced at a low cost. This drug is the subject of new researches that are seeking new synthetic routes, whereas Merck has developed a method for the production of an enantiopure or enantioenriched (R)-Praziquantel, seeing that the eutomer (S)-Praziquantel is considered to have a bitter taste when compared to the (R)-Praziquantel distomer. The Chinese company, Zhejiang, currently possesses a patent to product praziquantel by using  $\beta$ -phenethylamine as an initial raw material. Concerning the combat of schistosomiasis in Brazil, between 1950 and 2000 the average number of infected people varied between 7% and 11%. In 2000, however, the government started several programs to combat schistosomiasis, which resulted on a reduction bringing the current number of positive cases to 1,79%. Nonetheless, Brazil still has a relatively big number of rural communities with an important number of schistosomiasis cases among its population. Mathematical models aid in understanding the most significant parameters that influence the transmission of diseases helping in planning the combat of such illnesses. Lastly, this work did a mathematical model to describe how this disease progressed in a population based on data from Brazil and the state of Minas Gerais between 1996 and 1997. Since 2000, Brazil has reduced the number of cases of schistosomiasis, even though there are still regions, mainly in the Northeast, which show high disease rates, and consequently the development of new procedures for praziquantel production may be beneficial for such regions. The model successfully simulated the schistosomiasis behavior in Minas Gerais and in Brazil and it has also predicted the behavior of the disease on a rural community in the state of Minas Gerais.

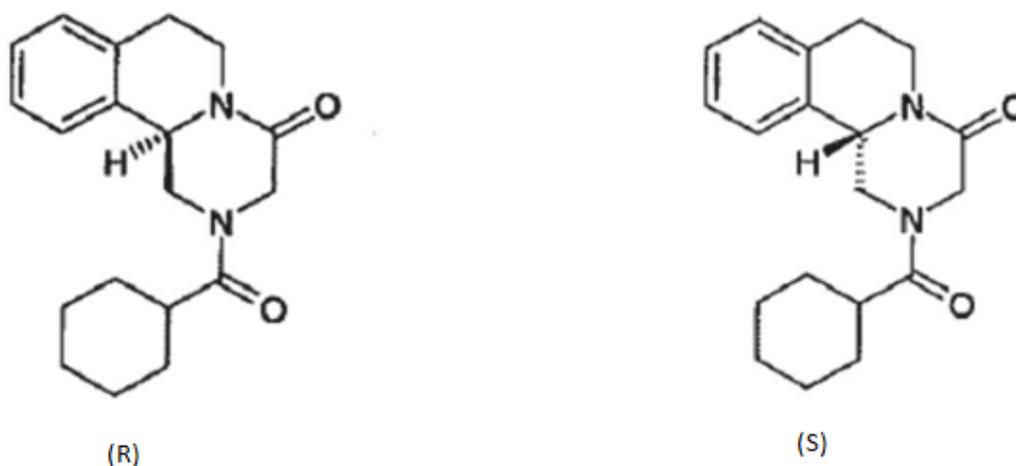
Keywords: *Schistosomiasis, Praziquantel, Mathematical model*

## 1- Introdução

A esquistossomose é uma doença transmitida pelo parasita *Schistosoma* que afeta países tropicais e subtropicais, 91,4% dos casos são reportados no continente africano. A doença afeta principalmente áreas que não possuem saneamento básico, pois a doença é transmitida com contato da pele humana com água contaminada com as cercarias do parasita (OMS, 2016).

Atualmente, o tratamento da doença é realizado com dose única do medicamento praziquantel, com dose de 40 mg por kg de massa corporal. O medicamento é de baixo custo, US\$ 0,08 por comprimido de 600mg, e possui uma eficiência de 90,3% contra a doença.

O praziquantel, Figura 1, possui um baixo custo devido ao investimento de sua desenvolvedora, a empresa alemã Merck, nos anos 80 em suas fábricas na Coreia, China, Egito e Brasil (KANTZ, 2007). A rota de síntese para produção do praziquantel da empresa Merck, *Merck Original*, encontra-se na patente BR 11.2018.002881.9. A rota *Merck Original* sintetiza o praziquantel racêmico a partir da Isoquinolina, mas a Merck possui outras patentes que alteram a rota *Merck Original* com a finalidade de produzir o praziquantel com maior concentração do seu enantiômero (R), pois além do enantiômero (S) não ser ativo ele possui um gosto repugnantemente amargo (ANDREW, 1983). Outra patente relacionada a rota de síntese do praziquantel é da empresa chinesa Zhejiang que apresenta uma rota alternativa a *Merck Original* para produção de praziquantel racêmico que utiliza a  $\beta$ -fenetilamina como precursor. De acordo com a empresa o processo da Merck a partir de Isoquinolina tem muitas etapas e rendimento baixo, custo elevado e emite poluentes no meio ambiente.



**Figura 1** – Fórmula estrutural dos Enantiômeros (R) e (S) do medicamento praziquantel (MERCK, 2018)

O medicamento para o tratamento da esquistossomose é somente produzido pela Fundação Oswaldo Cruz, FioCruz, que é uma instituição governamental. A Merck que foi a desenvolvedora do medicamento descontinuou a produção do medicamento no ano de 2017 por motivos comerciais.

Na década de 50 o Brasil possuía cerca de 10% da sua população infectada com esquistossomose (PELLON, 1950). Na década de 80 de acordo com o Ministério da Saúde a média dos casos positivos no Brasil era de 7,26% e o Estado de Minas Gerais possuía uma prevalência de 10,1%. De acordo com Passos (1998) até o ano de 1998 a prevalência da doença ficou entre 7% a 11%, mas o governo brasileiro iniciou programas para o combate da doença como o programa de controle da esquistossomose (PCE) em 1995. O Brasil atualmente é considerado um país que tem a doença esquistossomose controlada, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mas ainda existem comunidades rurais que tem prevalência de 35% da doença entre seus habitantes (SOARES, 2015).

A própria FioCruz colocou a esquistossomose na categoria de doenças negligenciadas juntamente com a doença de Chagas, a doença do sono (tripanossomíase humana africana, THA), a leishmaniose visceral (LV), a filariose linfática e a dengue. Estas enfermidades, conhecidas como doenças negligenciadas, incapacitam ou matam milhões de pessoas e representam uma necessidade médica importante que não é atendida.

Modelos matemáticos de doenças ajudam no entendimento dos parâmetros principais que influenciam a transmissão da doença auxiliando no planejamento para o tratamento de uma doença. Cohen (1977) modelou matematicamente o comportamento da esquistossomose em uma população em função da idade dos habitantes, modelos semelhantes ao apresentado por Cohen (1977) foram utilizados para modelagem da transmissão da malária.

## **1.1 - Objetivo**

Analisar o desenvolvimento do controle da doença esquistossomose no Brasil e realizar o estudo de caso do medicamento praziquantel.

## 1.2 - Objetivos Específicos

O estudo foi baseado nos seguintes objetivos específicos:

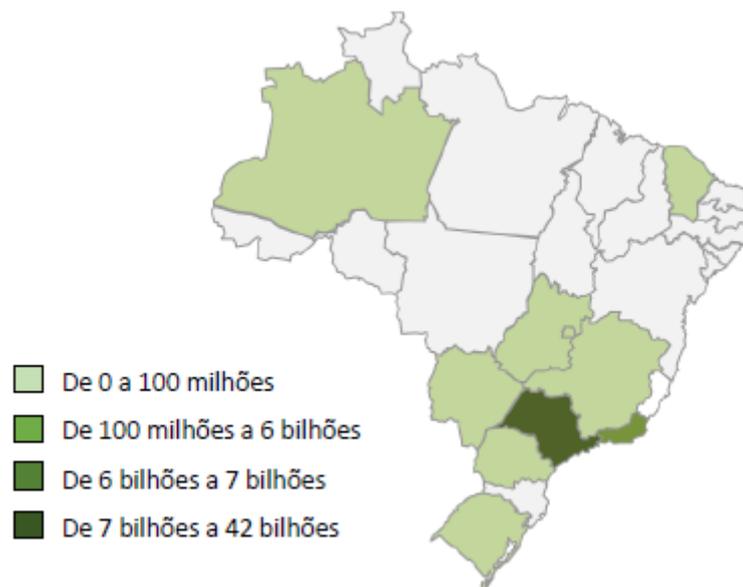
- Analisar o mercado farmacêutico brasileiro;
- Analisar o desenvolvimento e as rotas de síntese do praziquantel;
- Analisar o combate à esquistossomose no Brasil;
- Simular a transmissão da esquistossomose no estado de Minas Gerais e no Brasil através de modelagem matemática.

## 2- Estudo de caso do praziquantel

### 2.1 - Indústria Farmacêutica Brasileira

De acordo com o anuário estatístico do mercado farmacêutico 2016 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Brasil possui 214 empresas no setor farmacêutico com o faturamento de R\$ 63,5 bilhões anuais.

A Figura 2 apresenta o faturamento anual do setor farmacêutico por UF, a região sudeste concentra a maior parte do faturamento do setor. De acordo com a ANVISA, o estado de São Paulo representou 76,6% (R\$ 48,6 bilhões) do faturamento nacional com 117 empresas em seu território.



**Figura 2** – Faturamento anual do setor farmacêutico por UF (ANVISA, 2016).

O faturamento anual dividido por porte das empresas encontra-se na Tabela 1. O porte das empresas foi definido de acordo com o Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES) que está representado a seguir:

- Microempresa – igual ou inferior a R\$ 2,4 milhões de faturamento;
- Pequena empresa – entre 2,4 milhões e R\$ 16 milhões de faturamento;
- Média empresa - entre 16 milhões e R\$ 90 milhões de faturamento;
- Média-grande empresa – entre R\$ 90 milhões e R\$ 300 milhões de faturamento;
- Grande empresa – Superior a R\$ 300 milhões em faturamento.

**Tabela 1** - Faturamento por porte das empresas. (ANVISA, 2016)

Porte das Empresas	Faturamento	
	R\$	Percentual
Total	63.547.444.921	
Microempresa	18.283.842	0,0%
Pequena	283.280.098	0,4%
Média	2.990.861.671	4,7%
Média-Grande	7.442.595.107	11,7%
Grande	52.812.424.203	83,1%

A Tabela 1 demonstrou que o mercado farmacêutico nacional é marcado por grande. Essas empresas representam juntas 83,1% do faturamento nacional. A Tabela 2 apresenta os 10 maiores grupos do setor. No ranking existem 5 Grupos de empresas nacionais.

**Tabela 2** – Grupos de empresas farmacêuticas com maior faturamento (ANVISA, 2016).

Ranking	Grupos	Faturamento em R\$
1	Sanofi / Medley / Genzyme	Igual ou maior que 3 bilhões
2	Novartis / Sandoz / Alcon	
3	E.M.S / Sigma / Legrand / Nova Química / Germed (Nac.)	
4	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.	
5	Hypermarcas / Luper / Neo Química/ Brainfarma / Neolatina / Cosmed / Mantecorp (Nac.)	Entre 2 bilhões e 3 bilhões
6	Aché / Biosintética (Nac.)	
7	Eurofarma / Momenta (Nac.)	
8	Pfizer / Wyeth	
9	Fundação Oswaldo Gruz (Gov.)	Entre 1 bilhão e 2 bilhões
10	MSD / Schering Plough	

A Tabela 3 apresenta os 5 princípios ativos mais comercializados em 2016 e suas indicações terapêuticas.

**Tabela 3** - Princípios ativos mais comercializados em 2016 (ANVISA, 2016).

Ranking	Princípio ativo	Indicação Terapêutica	Unidades comercializadas
1	Cloreto de Sódio	Restabelecimento de fluido e eletrólitos	
2	Losartana Potássica	Tratamento da insuficiência cardíaca e hipertensão	Acima de 100 milhões
3	Dipirona	Tratamento de dor e febre	
4	Cloridrato de Metformina	Tratamento da diabetes tipo 2	Entre 50 e 100 milhões
5	Paracetamol	Tratamento de dor e febre	milhões

Entretanto, nem todas as necessidades de medicamentos possuem atratividade comercial, esse é o caso por exemplo, do tratamento da esquistossomose, objeto de estudo desse projeto.

## 2.2 - Esquistossomose

De acordo com a Organização mundial da saúde (OMS), a esquistossomose é uma doença transmitida pelo parasita *Schistosoma*. A doença causa dores abdominais, diarreia, sangue nas fezes. Em fases mais avançadas ocorre o aumento do fígado e a retenção de líquidos na região abdominal, Figura 3.



**Figura 3** - Menino de 11 anos infectado com esquistossomose. (Neglected Tropical Diseases Study Group)

No que se refere ao ciclo biológico do *Schistosoma*, os hospedeiros definitivos possuem helmintos adultos nos vasos mesentéricos, os quais se diferenciam sexualmente e iniciam a

oviposição. Com a eliminação de ovos embrionados no ambiente, por meio das fezes, estes entram em contato com água, ocasionando a liberação de miracídeos, que parasitam caramujos pertencentes à família *Planorbidae* e gênero *Biomphalaria*. Desta forma, completaram seu desenvolvimento em cercarias, onde são liberados e infectam o homem ou qualquer vertebrado susceptível no meio. (LIMA, 2017)

Existem 5 espécies principais de *Schistosoma* que causam a doença esquistossomose, Tabela 4.

**Tabela 4** - Espécies transmissoras da esquistossomose (OMS, 2018).

<b>Espécie</b>	<b>Localização</b>
<i>Schistosoma mansoni</i>	Meio oeste da África, Caribe, <b>Brasil</b> , Venezuela e Suriname
<i>Schistosoma japonicum</i>	China, Indonésia e Filipinas
<i>Schistosoma mekongi</i>	Camboja, Laos
<i>Schistosoma guineensis</i>	Florestas húmidas do centro da África
<i>Schistosoma haematobium</i>	Meio oeste da África, Córsega (França)

Em 2016, de acordo com dados da própria Organização Mundial de Saúde, 206,4 milhões de pessoas tiveram tratamentos preventivos contra a esquistossomose, com o objetivo de reduzir e prevenir a mortalidade. Os casos aconteceram em 78 países, entretanto 52 desses são considerados de nível moderado a alto em transmissão da doença.

Os países afetados são tropicais e subtropicais, 91,4% dos casos são reportadas no continente africano. A esquistossomose atinge áreas pobres e rurais, pois nessas regiões a água infectada é utilizada para serviços domésticos, como lavar roupas. As condições do local também afetam diretamente as crianças nativas que se tornam vulneráveis a doença.

O diagnóstico da doença é realizado através da detecção dos ovos do parasita nas fezes ou na urina. O tratamento é realizado em geral pela utilização de praziquantel que é utilizado contra todas as espécies do parasita *Schistosoma*, o remédio é efetivo, seguro e de baixo custo. Para o tratamento o praziquantel é administrado a 40 mg por kg de massa corporal. A doença também é combatida com programas que visam melhorar as condições de saneamento básico da população.

Em 40 anos, o controle da esquistossomose obteve sucesso no Brasil, Camboja, China, Egito, Maurítânia, Irã, Omã, Jordânia e Arábia Saudita. Nos últimos 10 anos os países subsaarianos receberam várias campanhas, essa região é onde se encontra o maior número de pacientes com risco de morte.

### 2.3 - Tratamento da Esquistossomose

No início dos anos 70, o medicamento oxamniquine foi desenvolvido para o combate da esquistossomose pela empresa inglesa Pfizer Laboratories. O medicamento obteve altas taxas de sucesso contra a espécie *mansoni*, mas não apresentava sucesso contra as espécies *Schistosoma haematobium* e *Schistosoma japonicum*. A oxamniquine obteve resultados favoráveis no Brasil, mas no Egito, Sudão e no oeste africano o medicamento não obteve sucesso. Portanto, a oxamniquine foi comercializado com o nome Mansil<sup>®</sup>, que é a combinação das palavras *mansoni* e Brasil, onde os primeiros testes clínicos foram realizados (KATZ, 2008).

Nos anos 80, o praziquantel foi lançado pela empresa alemã Merck Laboratories em colaboração com a empresa também alemã Bayer Laboratories. No Brasil, a droga foi lançada em dois medicamentos Cextrox<sup>®</sup> e Cisticid<sup>®</sup> (KATZ, 2008). O Cisticid<sup>®</sup> possuía comprimidos de 500mg enquanto o Cextrox<sup>®</sup> era comercializado em comprimidos de 150mg (EM, 2013).

Ferrari (2003) comparou a eficiência da oxamniquine e do praziquantel. Os resultados mostraram que 42,4% dos pacientes foram curados utilizando oxamniquine e 90,3% utilizando praziquantel em um período de 6 meses. Com o sucesso do praziquantel sua demanda foi reduzida e seu preço no mercado foi diminuindo sucessivamente, atualmente de acordo com a Organização Mundial de Saúde o custo do comprimido de 600 mg é em média US\$ 0,08 e o custo do tratamento completo é de US\$ 0,20-0,30 (OMS, 2018).

### 2.4 - Praziquantel

Atualmente o praziquantel é somente produzido no Brasil pelo Instituto de Tecnologia e Fármacos (Farmanguinhos/FioCruz) em comprimidos de 600 mg nas instalações do Complexo Tecnológico de Medicamentos (CTM) e na fábrica do campus de Manguinhos. O medicamento produzido pela FioCruz é distribuído gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (Governo do Brasil, 2014).

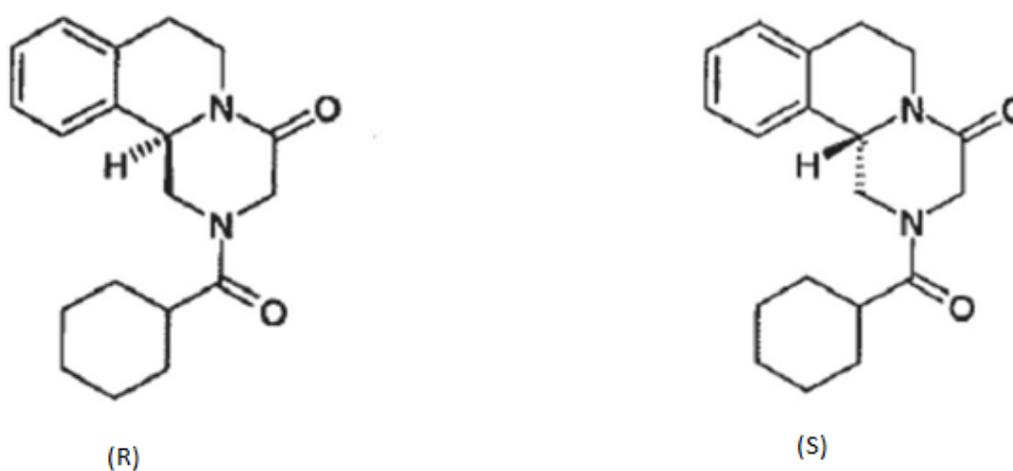
A Merck descontinuou a produção dos medicamentos Cextrox<sup>®</sup> e Cisticid<sup>®</sup> no Brasil em 07/07/2016 e 11/09/2017, respectivamente, por motivos comerciais. De acordo com a empresa a descontinuação não implica em risco de desabastecimento no mercado farmacêutico que comprometa o processo assistencial, visto que, existem atualmente registrados e comercializados outros medicamentos para a mesma indicação no mercado farmacêutico.

De acordo com o Relatório de Gestão da FioCruz de 2016 a empresa produziu 1.363.000 unidades de Praziquantel 600mg. No mesmo ano, de acordo com Organização Mundial de

Saúde, foram registrados 1.535.838 e 16.054 casos de tratamento preventivo e específico, respectivamente, contra a esquistossomose no Brasil.

## 2.5 - Rotas de produção do Praziquantel

O composto praziquantel está representado na Figura 4, ele foi registrado e é comercializado como uma mistura racêmica. Mas somente o enantiômero (R) é ativo (ANDREW, 1983). De acordo com a patente número BR 11 2018 002881 9 da Merck, a mistura de racêmica de praziquantel possui um gosto repugnantemente amargo, devido ao enantiômero (S). Portanto, havendo rejeição ao tratamento em crianças decorrente de vômitos espontâneos.



**Figura 4** – Fórmula Estrutural dos Enantiômeros R e S do Praziquantel. (MERCK, 2018)

A produção de praziquantel racêmico no Brasil é encontrada na patente BR 11.2018.002881.9 da empresa Merck e na patente BR 11.2017.017066.3 da empresa chinesa Zhejiang Hisun Pharmaceutical. As patentes BR 11.2017.008500.3, BR 11.2018.002881.9 da empresa Merck apresentam métodos para produzir praziquantel com maior concentração do enantiômero (R). A patente PI 9804052-9 de 1998 da FioCruz apresenta métodos de revestimento ou encapsulamento do praziquantel racêmico para melhorar a rejeição do seu sabor. A patente BR 11.2017.010403.2 da Merck fornece um método de reciclagem de (S)-Praziquantel utilizando racemização.

### 2.5.1- Patente BR 11.2018.002881.9

A patente BR 11.2018.002881.9 da Merck apresentou exemplos para produção da mistura racêmica de praziquantel e de R-Praziquantel. A patente utiliza como base o processo

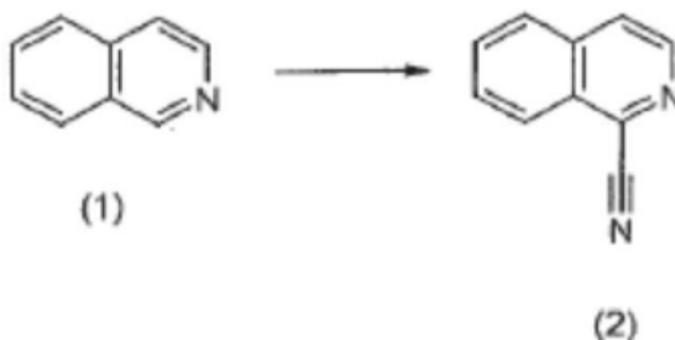
original desenvolvido pela empresa alemã que produz praziquantel a partir da Isoquinolina. Para produção de R-Praziquantel, de acordo com a patente, pode ser desenvolvida em duas rotas.

### 2.5.1.1 - Produção de R-Praziquantel (Rota 1)

A produção de R-Praziquantel pela Rota 1 é formada por 5 etapas:

#### 2.5.1.1.1 - Etapa 1

A rota 1 tem como primeira etapa a produção de isoquinaldonitrila (2) através da Isoquinolina (1), Figura 5. A forma de produção da isoquinaldonitrila não foi detalhada na patente. De acordo com a patente o método para obtenção da isoquinaldonitrila teve como base os artigos dos autores Weber (1965), Rozwadowska (1980) e Borger (1984). Os autores estudaram reações que utilizavam a Isoquinolina como precursor.

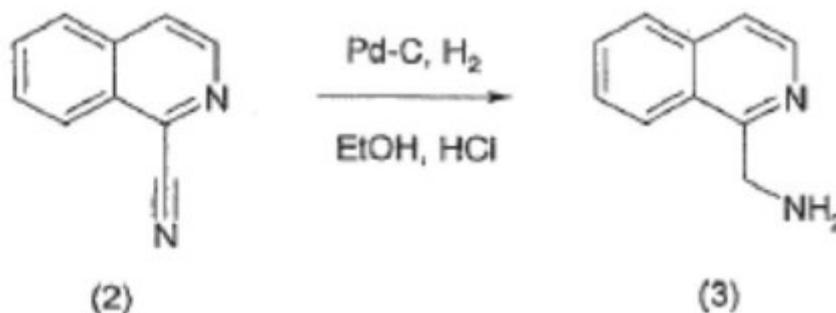


**Figura 5** - Etapa 1 (Rota 1) - Produção de isoquinaldonitrila (2) através da Isoquinolina (1). (MERCK, 2018)

#### 2.5.1.1.2 - Etapa 2

A segunda etapa é a produção de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) a partir da Isoquinaldonitrila (2), Figura 6. Primeiramente dissolveu-se 18 g de Isoquinaldonitrila em 250 ml de etanol e 18,6 g de ácido clorídrico (32%) sob agitação em temperatura ambiente. Posteriormente, adicionou-se 7,8 g de paládio sobre carbono úmido (5%). A mistura foi mantida em pressão atmosférica de hidrogênio por 17 horas. Em seguida, a mistura obtida foi filtrada em celite e o filtrado concentrado a vácuo. Dissolveu-se o resíduo em mistura bifásica de 150g de diclorometano e solução aquosa de 55g NaOH (32%). As fases foram separadas e a camada aquosa foi extraída três vezes com 200g de diclorometano. As camadas orgânicas combinadas

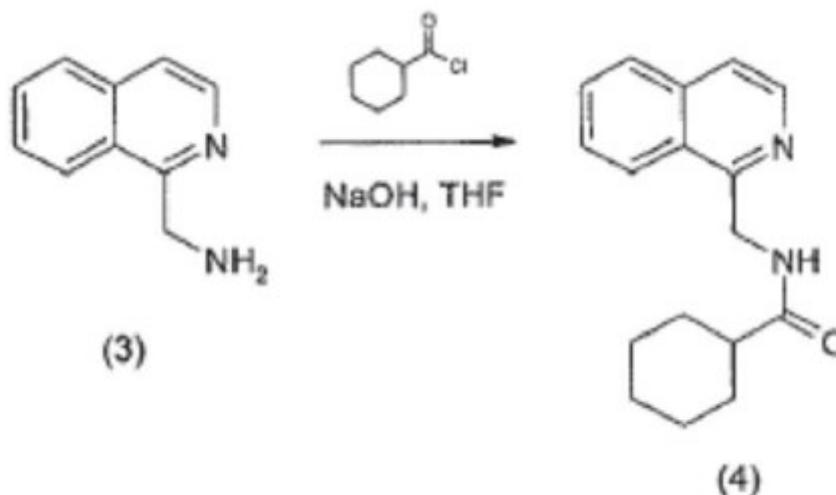
foram finalmente evaporadas fornecendo [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina como um sólido marrom claro (20,4 g, 90% de rendimento).



**Figura 6** - Etapa 2 (Rota 1) - Produção de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina (3) a partir da Isoquinaldonitrila (2) (MERCK, 2018)

### 2.5.1.1.3 - Etapa 3

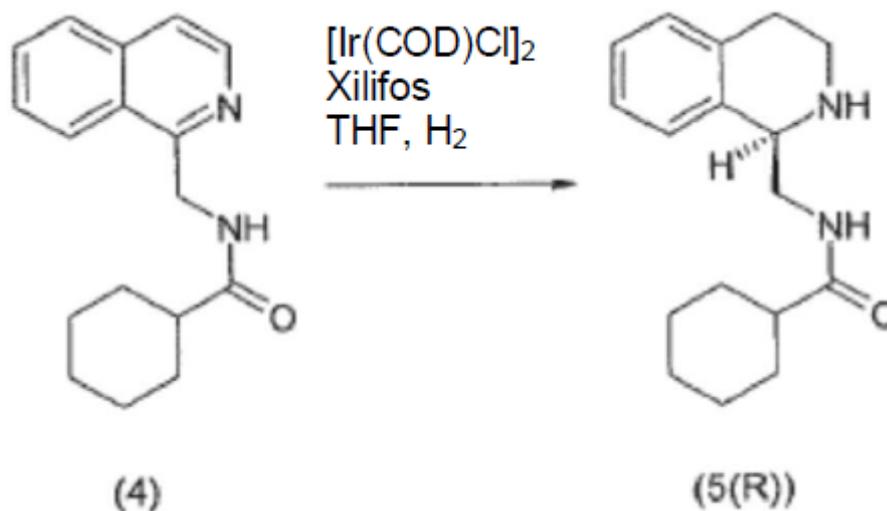
A terceira etapa consiste na preparação da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) a partir da [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina, Figura 7. Dissolveu-se 58,9 g (0,372 mol) de [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina em 250 g de Tetra-hidrofurano (THF) sob agitação em temperatura ambiente. Adicionou-se 51,2 g (0,410 mol) de solução aquosa de NaOH 32% e 150g de água. A mistura foi esfriada para 10°C antes da adição em gotas de solução de 60 g (0,410 mol) de cloreto de ácido ciclo-hexano carboxílico em 50g de THF ao longo de 2,5 h a 10-15 °C. A mistura bifásica resultante foi agitada em temperatura ambiente por 2 h antes da adição de 191 g de HCl (73 g/L). Adicionou-se 300g de Metila-THF e 350g de água para permitir separação de fase, a camada aquosa foi separada e a fase orgânica foi extraída duas vezes com 190g de HCl (36,5 g/L). As fases aquosas foram combinadas, lavadas com 200g de metila-THF e então neutralizadas com 106 mg de solução aquosa de NaOH 32%. Adicionou-se 200g Metila-THF, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída duas vezes com 200g metila-THF, as fases orgânicas combinadas foram finalmente evaporadas e o resíduo sólido bruto foi recristalizado a partir de acetato de etila fornecendo amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) como sólido branco a amarelo claro após secagem (69,9 g, 70 % de rendimento). Posteriormente, recristalizou-se o resíduo de licor-mãe a partir de acetato de etila para obtenção de mais 15g de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) (rendimento total 85%).



**Figura 7** - Etapa 3 (Rota 1) - Preparação da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) a partir da [(Isoquinolin-1-il)-metil]-amina. (MERCCK, 2018)

#### 2.5.1.1.4 - Etapa 4

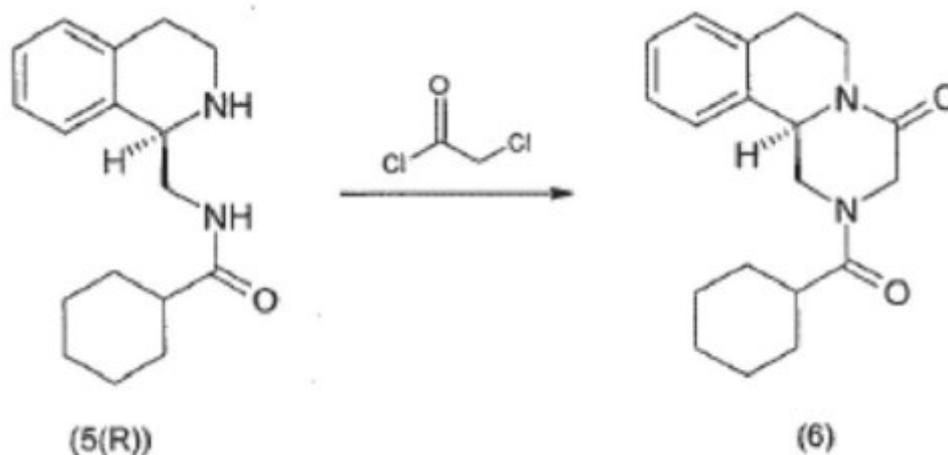
A quarta etapa é a preparação da amida do ácido [R-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R)) a partir da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4), Figura 8. Primeiramente, misturou-se 11,51 mg (0,019 mmol) de precursor de catalisador [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> e 26,17 mg (0,041 mmol) de (S)-Xilifonos, então dissolveu-se a mistura em 5g de THF em atmosfera inerte. Então, dissolveu-se 0,2 g (0,75 mmol) de amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico em 25 g de THF em uma autoclave sob nitrogênio em temperatura ambiente. Adicionou-se a solução de catalisador com uma seringa na autoclave antes da aplicação de uma pressão de hidrogênio de 100 bar e aquecimento para 75°C. A solução foi mantida na autoclave por 24h, nesse período a pressão aumentou para 110 bar. Obteve-se uma conversão de 56% para amida do ácido [R-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R)), (R)-PZQ-Carboxamida, com uma enantioselectividade de 64%. A mistura de reação foi evaporada, purificada através de cromatografia e cristalizada a partir de n-heptano/etanol para aperfeiçoar a enantioselectividade para 96%.



**Figura 8** - Etapa 4 (Rota 1) - preparação da amida do ácido [R-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R)) a partir da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) (MERCCK, 2018)

#### 2.5.1.1.5 - Etapa 5

A quinta etapa, Figura 9, é a preparação do (R)-Praziquantel. O (R)-Praziquantel ((R)-PZQ) (6) foi preparado a partir da amida do ácido [R-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R)) ((R)-PZQ-Carboxamida), através da ciclização com cloreto de cloroacetila. Agitou-se 110 mg (0,39 mmol) de (R)-PZQ-Carboxamida em 1,0 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Adicionou-se 0,12 ml (1,33 mmol) de uma solução de NaOH 50%, em seguida adicionou-se 0,034 ml (0,43 mmol) de uma solução de cloreto de cloroacetila em 0,15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Após 0,5 h, adicionou-se 9 mg (0,04 mmol) de cloreto de benziltriethylamônio e a mistura foi aquecida e agitada por 2h em refluxo. Depois desse momento, uma porção de 3 ml de água foi adicionada e a mistura foi extraída duas vezes com 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Lavou-se duas vezes a fase orgânica com 2 ml de água, depois com 2 ml de HCl 5% e novamente com 2 ml de água e então secou-se com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Após a evaporação do solvente, o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel usando clorofórmio/metanol MeOH 0-0,3% como um sistema de solvente. Ao final obteve-se 93 mg (rendimento 77%) de (R)-PZQ (6).



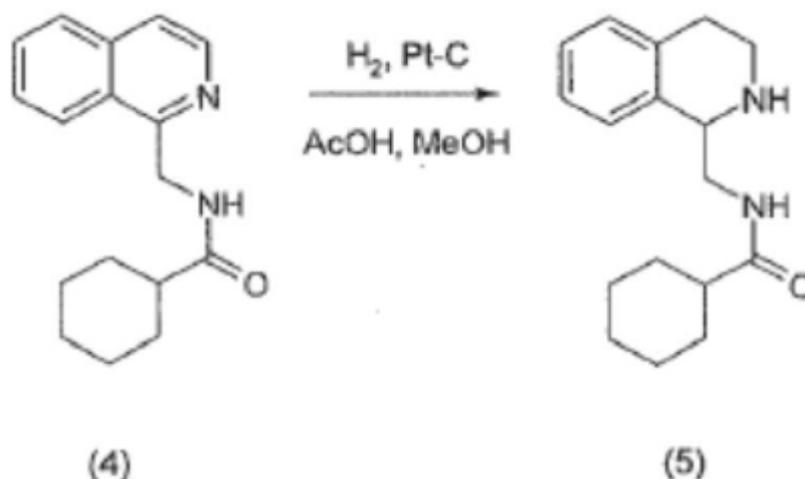
**Figura 9** - Etapa 5 (Rota 1) - Preparação do (R)-Praziquantel a partir da amida do ácido [R-1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexanocarboxílico (5(R)) ((R)-PZQ-Carboxamida) (MERCK, 2018)

### 2.5.1.2 - Produção de R-Praziquantel (Rota 2)

A produção de R-praziquantel pela Rota 2 é formada por 6 etapas, em que as etapas 1 a 3 são iguais nas duas rotas de produção.

#### 2.5.1.2.1 - Etapa 4

A quarta etapa da rota 2 é a preparação da amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico (5) a partir da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4), Figura 10. 21g (0,078 mol) de N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) foram dissolvidos em 145 g metanol (MeOH) e 2,18 g (0,036 mol) de ácido acético glacial (AcOH) sob agitação em temperatura ambiente. Adiciona-se 11,8 g de platina úmida sobre carvão ativado (5 %) (Pt-C) e em seguida alterou-se a pressão de hidrogênio (H<sub>2</sub>) para 0,26 MPa (2,6 bar) e a temperatura para 25°C. As condições foram mantidas por 16 h, então a mistura foi em seguida filtrada e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi absorvido em 200 g de diclorometano, lavado com NaOH (5%) até atingir um pH de 12-13. Após separação de fase, a camada aquosa foi extraída com 90 g de diclorometano, as fases orgânicas combinadas são lavadas três vezes com 75 g água atingindo um pH de 7 e finalmente evaporadas. O resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etila fornecendo uma mistura racêmica de amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico (5) como cristais amarelados claros após secagem (14,5 g, 68% de rendimento).

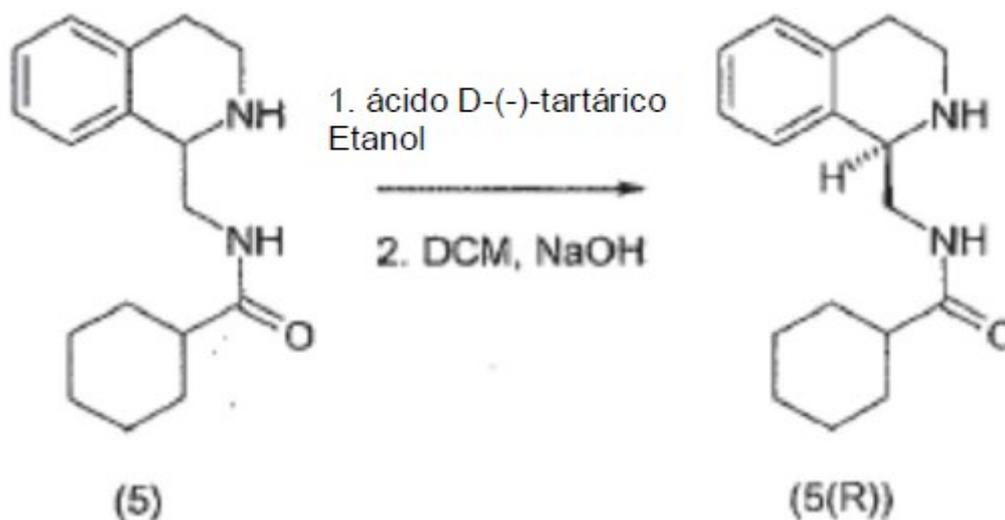


**Figura 10** – Etapa 4 (Rota 2) - Preparação da amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico (5) a partir da amida do ácido N-(1-isoquinolin-1-il-metil)-ciclo-hexano carboxílico (4) (MERCK, 2018)

#### 2.5.1.2.2 - Etapa 5

A quinta etapa consiste na preparação da amida do ácido [R-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) a partir da amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico (5), Figura 11. A amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico racêmica (5) foi transformada em amida do ácido [R-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) através da formação e cristalização de sais diastereoméricos com ácido D-(-)-tartárico a partir de etanol. Após liberação do sal diastereomérico sob condições básicas (NaOH), extraiu-se com diclorometano e evaporou-se a vácuo a mistura. Então, amida do ácido [R-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) foi obtida como um sólido branco com 60% de rendimento e enantisseletividade de 96%.

A patente DE2504250 no Exemplo 91 descreveu também um procedimento para essa etapa. Na patente DE2504250, uma solução de 16,5 g de ácido do D-(-)-tartárico em 300 ml de metanol foi adicionada a uma solução de 21,7 g de amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico racêmica, na patente DE2504250 o composto foi obtido de forma diferente, em 300 ml de etanol. O solvente foi destilado e o resíduo do etanol recristalizado até que o ponto de fusão fosse aumentado para cerca de 207° C. Dissolveu-se o sal em água, a solução tornou-se alcalina e então extraiu-se com clorofórmio ou diclorometano. Após secagem em sulfato de magnésio e destilação de solvente, amida do ácido [R-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) foi obtida.



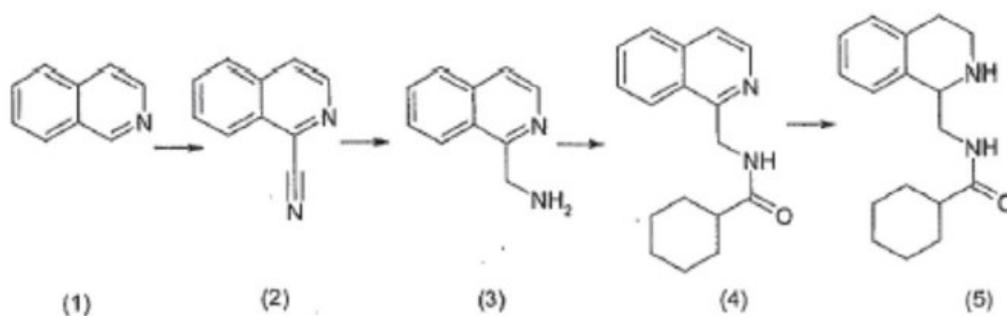
**Figura 11** – Etapa 5 (Rota 2) - Preparação da amida do ácido [R-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) a partir da amida do ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)-ciclo-hexacarboxílico (5) (MERCK, 2018)

### 2.5.1.2.3 - Etapa 6

A etapa 6 é preparação do (R)-Praziquantel (6). Obteve-se o (R)-Praziquantel a partir da amida do ácido [R-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil)]-ciclo-hexano-carboxílico (5(R)) como foi descrito na etapa 5 da Rota 1, no item 2.5.1.1.5.

### 2.5.1.3 - Produção de Praziquantel racêmico

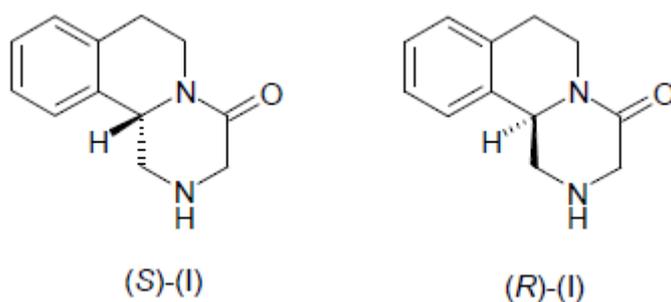
As etapas 1 a 3 são idênticas aquelas da rota 1, itens 2.5.1.1.1, 2.5.1.1.2, 2.5.1.1.3, e a etapa 4 semelhante a rota 2, item 2.5.1.2.1, Figura 12. O praziquantel racêmico (PZQ) é preparado a partir de amida do ácido [1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-1-ilmetil]-ciclo-hexano-carboxílico racêmica da mesma maneira descrita na etapa 5 da rota 1, item 2.5.1.1.5.



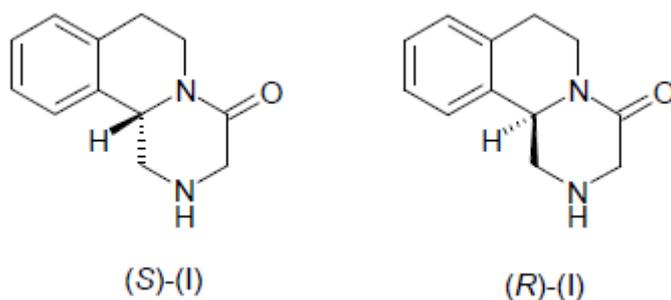
**Figura 12** – Esquema das Etapas 1 a 4 para obtenção do Praziquantel Racêmico. (MERCK, 2018)

### 2.5.2- Patente BR 11.2017.008500.3

A patente BR 11.2017.008500.3 da empresa alemã Merck desenvolveu soluções quirais para compostos que podem ser obtidos no processo de produção de praziquantel a partir da Isoquinolina. Os compostos são a Praziquanamina (I), Figura 13 e Praziquandiamina N-substituída (II), Figura 14.



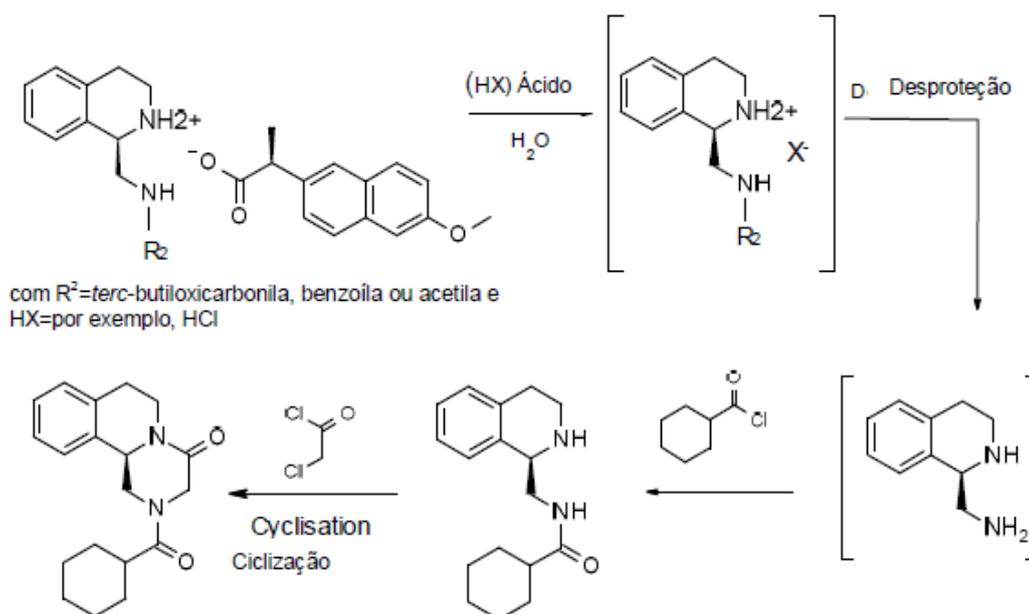
**Figura 13** – Fórmula estrutural dos enantiômeros R e S da Praziquanamina (MERCK, 2018)



**Figura 14** - Fórmula estrutural dos enantiômeros R e S da Praziquandiamina N-substituída (MERCK, 2018)

O método consiste em uma precipitação de um sal diastereomérico formado por um dos enantiômero com ácido 2-aryl-propiónico. Após a precipitação, o sal diastereomérico foi separado e o precursor de (R)-Praziquantel ((R)-Praziquandiamina ou (R)-Praziquandiamina N-substituída) foi isolado.

A Figura 15 apresenta as reações para se obter (R)-Praziquantel a partir de (R)-Praziquandiamina N-substituída, onde R<sub>2</sub> pode ser terc-butíloxicarbonila, benzoíla ou acetila. De acordo com a Merck as reações são análogas às reações apresentadas por Rupe (1939) e Roszkowski (2006).



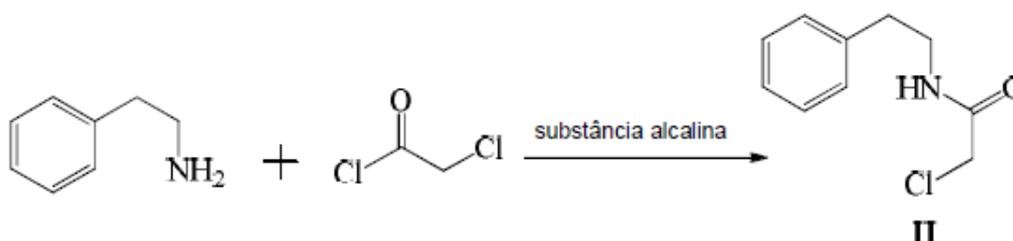
**Figura 15** - Produção de (R)-Praziquantel a partir da (R)-Praziquandiamina N-substituída (MERCK, 2018)

### 2.5.3- Patente BR 11.2017.017066.3

A empresa chinesa Zhejiang Hisun Pharmaceutical também possui uma patente no Brasil, BR 11.2017.017066.3, para produção de praziquantel racêmico a partir de β-fenetilamina. De acordo com a empresa o processo da Merck a partir de Isoquinolina tem muitas etapas e rendimento baixo, custo elevado e emite poluentes no meio ambiente.

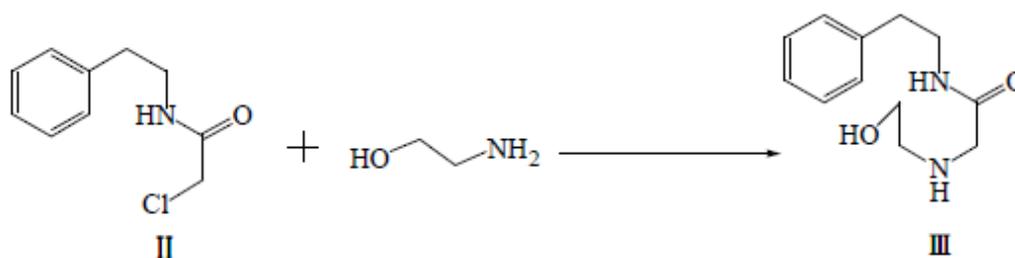
A patente CN 1683346A obteve um processo de produção do praziquantel a partir de  $\beta$ -fenetilamina, mas com cloridrato de haleto de aminoacetila, acetaldeído acetal halogenado e cloreto de aciloexanocarbonila como materiais de partida. O processo possui etapas de condensação, ciclização, acilação. De acordo com a empresa chinesa o processo é simples, possui um rendimento total de mais de 50%. Mas, o acetaldeído acetal halogenado utilizado possui um custo elevado e baixa reatividade e seletividade e o cloridrato de haleto de aminoacetila não é estável e propenso à deterioração.

O processo apresentado pela empresa chinesa tem como a primeira etapa, Figura 16, a submissão de  $\beta$ -fenetilamina e cloreto de cloroacetila à reação de condensação na presença de substâncias alcalinas para fornecer o composto II.



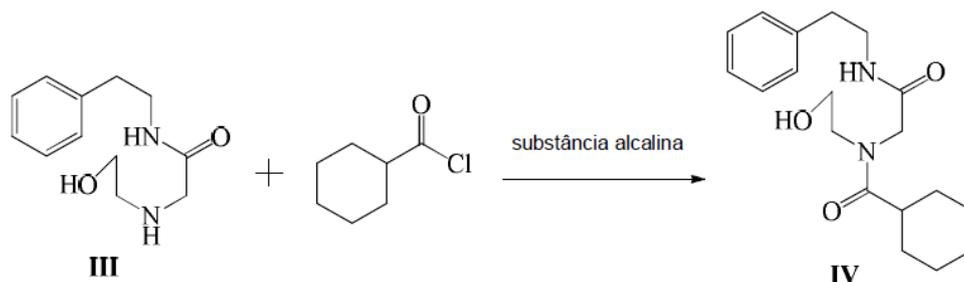
**Figura 16** - Etapa 1 (Zhejiang) – Preparação do composto II a partir da  $\beta$ -fenetilamina e cloreto de cloroacetila (ZHEJIANG, 2017)

A segunda etapa, Figura 17, é a submissão do composto de fórmula II e etanolamina à reação de substituição para fornecer o composto III.



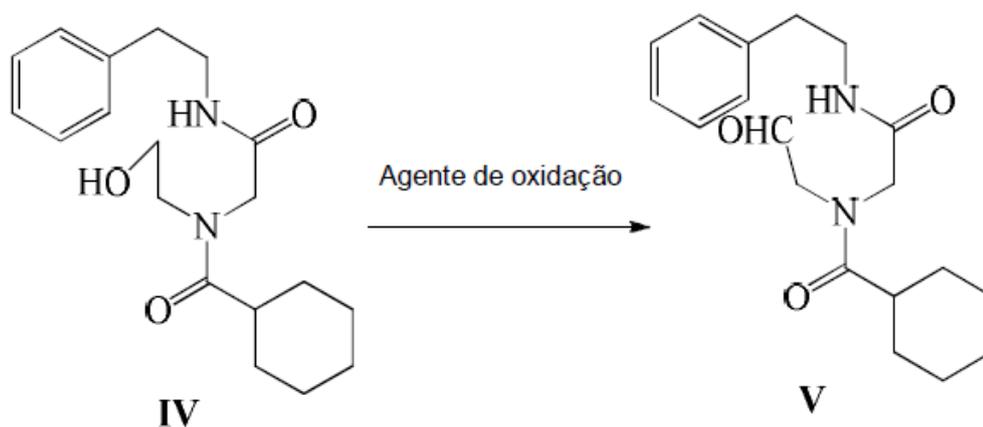
**Figura 17** - Etapa 2 (Zhejiang) - Preparação do composto III a partir do composto II e etanolamina (ZHEJIANG, 2017)

A etapa 3, Figura 18, é a reação de acilação do composto de fórmula III e cloreto de ciclo hexanocarbonila na presença de substância alcalina para fornecer o composto de fórmula IV.



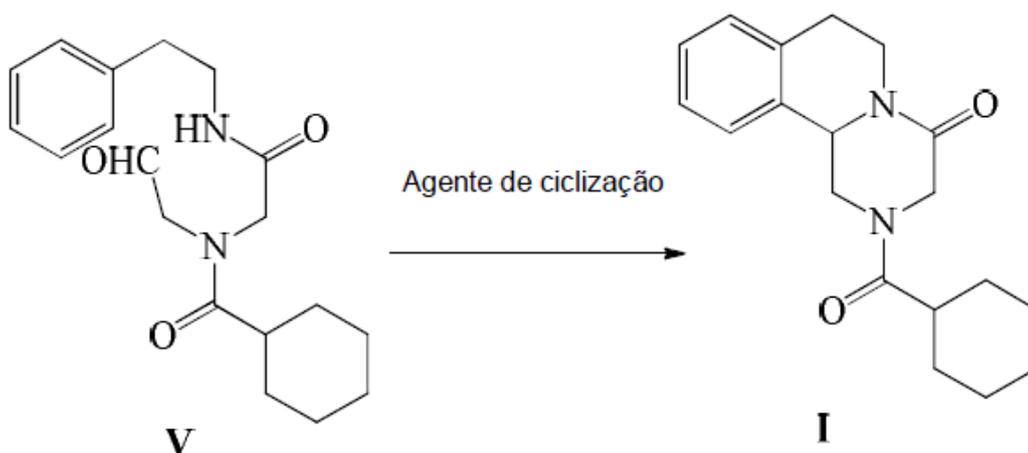
**Figura 18** - Etapa 3 (Zhejiang) - Preparação do composto IV a partir do composto III e cloreto de ciclo hexanocarbonila (ZHEJIANG, 2017)

A quarta etapa, Figura 19, é a reação de oxidação do composto de fórmula IV na presença de agente de oxidação para fornecer o composto de fórmula V.



**Figura 19** - Etapa 4 (Zhejiang) - Preparação do composto V a partir do composto IV e um agente de oxidação (ZHEJIANG, 2017)

A quinta etapa, Figura 20, é a reação de ciclização na presença de agente de ciclização para fornecer Praziquantel racêmico.



**Figura 20** - Etapa 5 (Zhejiang) – Produção do Praziquantel Racêmico a partir do composto V e um agente de ciclização (ZHEJIANG, 2017)

### 2.5.3.1 - Procedimento experimental

A patente possui um exemplo base e 24 exemplos que possuem alguma variação do exemplo base. No exemplo base a etapa 1 acontece da seguinte forma, em reator de 500 ml foram adicionados sucessivamente 15,36 g (126,75 mmol) de  $\beta$ -fenetilamina, 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e 7,30 g (182,50 mmol) de NaOH, depois adicionou-se 15,0 g (182,80 mmol) de cloreto de cloroacetila em gotas sob banho de água gelada. Após adição, a reação aconteceu durante 1 hora. Então, adicionou-se 150 ml de água e a mistura foi agitada e deixada descansar e a fase orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com 50 ml de solução aquosa de ácido clorídrico diluída, depois lavada duas vezes com 100 ml de água. Posteriormente, o produto foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado. A etapa 1 produziu 24,73 g do composto de fórmula II como sólido branco (rendimento: 98,7%).

A segunda etapa inicia-se adicionando 22,90 g (115,85 mmol) do composto de fórmula II e 42,60 g (697,45 mmol) etanolamina em um reator de 250 ml e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas. A etanolamina foi destilada sob pressão reduzida para fornecer 23,67 g de composto de fórmula III como um óleo amarelo (rendimento 91,9 %).

A terceira etapa inicia-se adicionando 18,50 g (83,23 mmol) do composto de fórmula III, 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12,94 g (124,91 mmol) de trietilamina (em gotas) em um reator de 500 ml sob banho de água gelada. Após a adição, a reação foi realizada por 2 horas. Ao líquido reacional adicionou-se 150 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico diluída. Então, a mistura é agitada e deixada descansar. A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com 100 ml de água, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O sólido

resultante foi transformado em pasta fluida com terc-butil éter de metila para fornecer 25,62 g de composto de fórmula IV como sólido branco (rendimento de 92,6%).

A quarta etapa inicia-se adicionando sucessivamente 10,20 g (30,68 mmol) do composto de fórmula número IV obtido na etapa 3, 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10,53 g (15,35 mmol) de solução aquosa de NaBr 15% em peso e 0,05 g (0,32 mmol) de radical livre 2,2,6,6-tetrametilpiperidino-1-oxila em uma garrafa de reação de 500 ml e a temperatura na garrafa foi controlada a 5-10 °C. Posteriormente, adicionou-se em gotas 180g (32,24 mmol) de uma solução aquosa de NaClO cujo pH foi ajustado para 8-9 com uma solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  saturada. A reação foi realizada por 20 h. A camada aquosa foi separada e extraída com 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi combinada, lavada duas vezes com 100 ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio, lavada duas vezes com 100 ml de água, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para fornecer 8,92 g do composto de fórmula V como sólido amarelo claro (rendimento 88,0%).

A quinta etapa inicia-se adicionando 15 ml de ácido sulfúrico concentrado em uma garrafa de reação de 100 ml. Posteriormente, adicionou-se em gotas 5,60 g (16,95 mmol) da solução do composto de fórmula V preparado na etapa 4 em 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sob banho de água gelada. A reação foi realizada por 8 horas. O líquido de reação foi despejado em 150 ml de água e extraído duas vezes com 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A camada orgânica foi combinada, lavada com 50 ml de uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturada, lavada duas vezes com 50 ml de água, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada para fornecer sólido amarelo claro, que foi cristalizado com etanol para fornecer 4,45 g de Praziquantel racêmico como sólido branco (pureza HPLC 99,92%, rendimento 84,0%).

## 2.6 - Conclusão

O desenvolvimento do praziquantel foi definitivo para o controle da esquistossomose no Brasil, pois o remédio possui uma eficiência de 90,3% contra a doença e custo baixo. Hoje o Brasil é considerado pela Organização Mundial da Saúde um país onde a doença foi controlada.

Entretanto, com o baixo custo do medicamento e a comercialização de cerca de 1 milhão de unidades do medicamento anualmente desmotiva o investimento do setor privado. A Merck descontinuou a produção no Brasil em 2017, portanto a produção atualmente é somente feita pela Fundação Oswaldo Cruz que é uma instituição governamental. De acordo com a própria Fiocruz a esquistossomose hoje é considerada uma doença negligenciada.

Em relação a inovação nos métodos de produção, as pesquisas em sua maioria foram realizadas pela própria desenvolvedora do praziquantel a empresa alemã Merck. Entretanto, a empresa farmacêutica chinesa, Zhejiang, desenvolveu uma nova rota para competir com a Merck. A empresa chinesa com o desenvolvimento de novos procedimentos para produção do praziquantel provavelmente visa uma oportunidade de venda do medicamento para algumas regiões da Ásia e da África que necessitam de tratamento para esquistossomose.

### **3- Análise do controle da esquistossomose no Brasil**

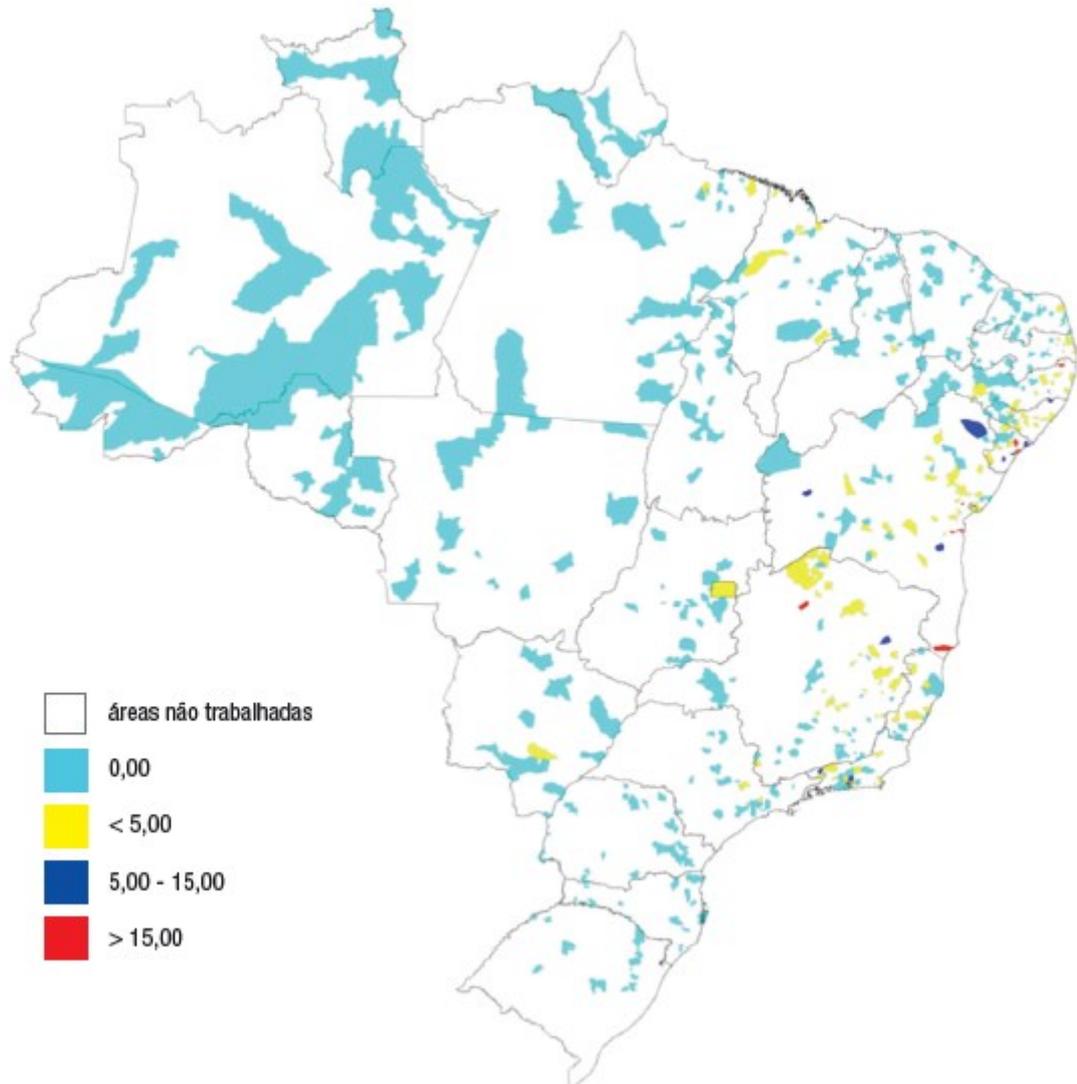
#### **3.1 - Prevalência da esquistossomose no Brasil**

Pellon (1950) realizou o primeiro levantamento para analisar a prevalência de casos de esquistossomose no Brasil. Em seu estudo ele encontrou-se que na década de 50 em média o Brasil possuía 10,1% da população com esquistossomose. Em 1981, o Ministério da Saúde/SUCAM realizou um novo inquérito e encontrou uma prevalência média no território nacional de 7,26%. Mas alguns estados como Minas Gerais, tiveram a porcentagem de casos positivos aumentado. Minas Gerais passou de 4,92% para 10,10% de prevalência da doença.

Passos (1998) fez um novo levantamento entre os anos de 1996 e 1997, de acordo com o autor o Brasil em 1996 a prevalência de esquistossomose era de 8,75% e em 1997 o percentual aumentou para 9,97% e estimou-se que 25 milhões de pessoas estavam expostas ao risco de contrair a doença. O aumento dos casos positivos foi ocasionado pelo aumento da esquistossomose urbana no Nordeste brasileiro. O estado de Minas Gerais diminuiu os casos positivos encontrado no período de 8,97% para 7,84%. De acordo com o Sistema Único de Saúde, o Brasil a partir de 1995 iniciou o programa de controle da Esquistossomose (PCE).

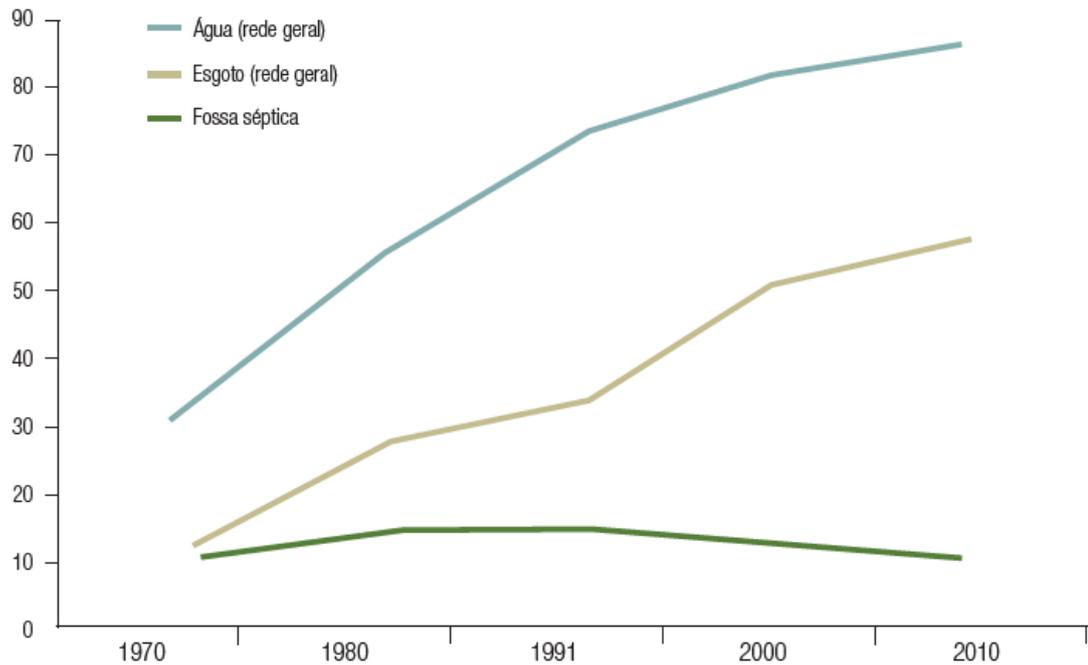
De acordo com Katz (2018) no Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses (INPEG) da FioCruz, entre os anos de 2010 e 2015 a prevalência média brasileira foi de 1,79%. O estado de Minas Gerais apresentou 3,86% de casos positivos. A Figura 21, apresenta as distribuições das prevalências nas regiões analisadas no INPEG. Observa-se que Minas Gerais possui 1 região epidêmica com número de casos superior a 15%. A região nordeste do Brasil foi a com maior número de casos, o estado de Sergipe possui 8,19% de casos positivos, de acordo com Lima (2018) os municípios do localizados no Leste e Agreste Sergipano apresentaram 80,71% de casos positivos no período de 2001 a 2015.

Lima (2018) mostrou que nos últimos 10 anos, a esquistossomose mansônica não está controlada no estado de Sergipe, pois a doença é um problema para municípios localizados em áreas que circundam a faixa litorânea.

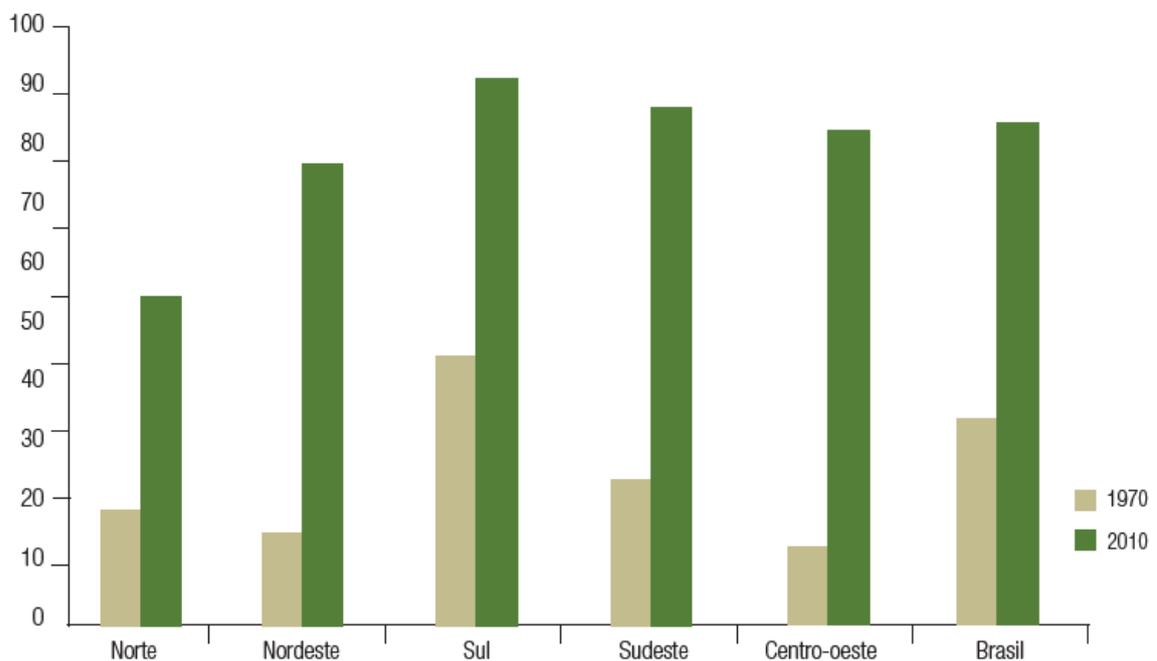


**Figura 21** - Distribuição da esquistossomose no Brasil (KATZ, 2018)

A falta de saneamento básico é um fator que influencia na prevalência da esquistossomose. A Figura 22 e 23 apresentam a evolução do abastecimento de água, esgoto e disposição de lixo no Brasil e domicílios com abastecimento de água por rede geral, respectivamente, em diferentes períodos.



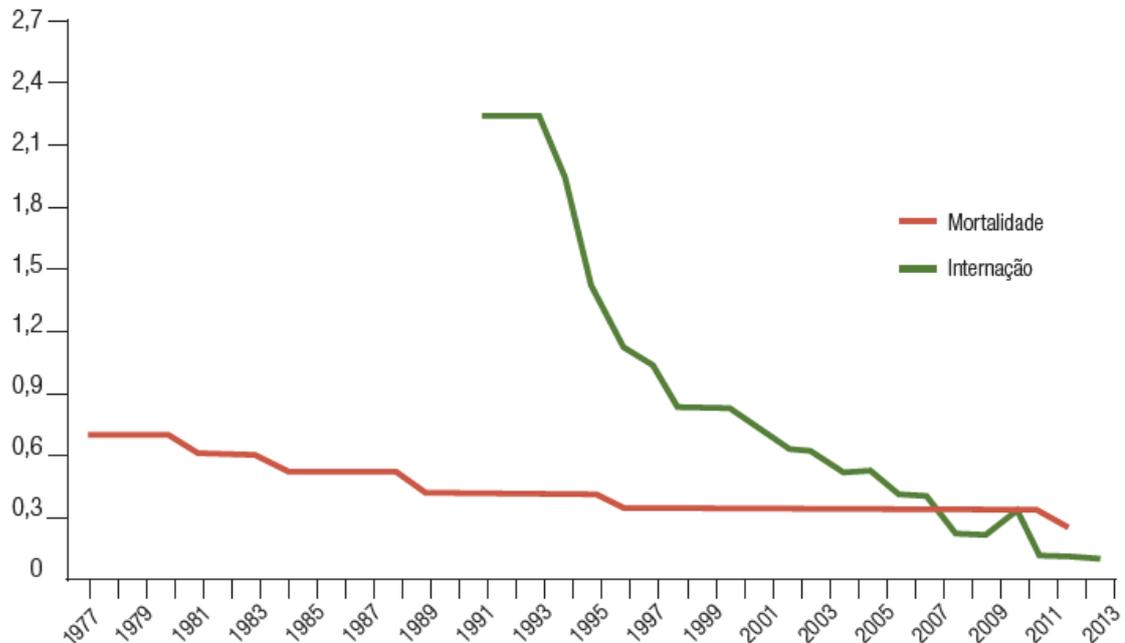
**Figura 22** – Domicílios com abastecimento de água e esgotamento sanitário em 1970, 1980, 1991, 2000 e 2010 (KATZ, 2018)



**Figura 23** – Domicílios com abastecimento de água por rede geral em 1970 e 2010 (KATZ, 2018)

A melhoria dos serviços de saneamento básico no Brasil é lenta, mas essa evolução é um dos principais fatores para a diminuição da prevalência média da esquistossomose no Brasil ao longo dos anos. A redução nos casos também é associada o número de tratamento específicos realizados em larga escala no Brasil desde o fim da década de 70, acrescenta-se também os

milhões de brasileiros que deixaram a faixa da miséria e da pobreza. Na Figura 24 observa-se a diminuição nos índices de mortalidade e taxa de internação da esquistossomose nas últimas décadas. (KATZ, 2018)



**Figura 24** – Taxa e Mortalidade e Internação Hospitalar por Esquistossomose, por 100 mil habitantes no Brasil (KATZ, 2018)

### 3.2 - Análise da taxa de transmissão da esquistossomose

O trabalho analisou o desenvolvimento da esquistossomose em uma população utilizando modelagem matemática. Entretanto modelar o comportamento de uma doença em uma população não é trivial. Pois, existem muitas variáveis que influenciam a transmissão da doença. Muench (1959) definiu que a força de transmissão da doença pode ser analisada em unidade de tempo, independente da complexidade de transmissão. A população de acordo com o autor foi submetida a uma força de transmissão constante ao longo do tempo (FINE, 1975).

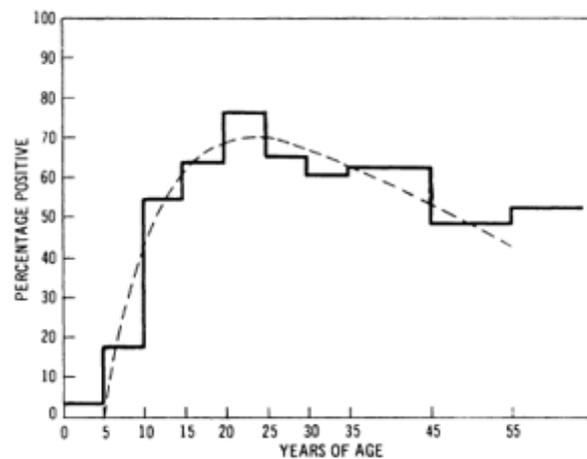
Cohen (1977) modelou uma população com incidência de esquistossomose de acordo com as Equações (1)-(3). O modelo proposto prevê a porcentagem de indivíduos de uma determinada idade da população que estariam com a doença, Figura 25. O autor adotou a hipótese de que o tratamento da doença é irreversível, um indivíduo tratado não contrai a doença novamente. Em que,  $N_x$ ,  $N_y$ ,  $N_z$  são os números de indivíduos de uma determinada idade,  $t$ , que nunca foram infectados, estão infectados e foram tratados, respectivamente. Os parâmetros

a, b,  $\mu$ ,  $\epsilon$ , representam as taxas de transmissão, do tratamento, de migração e de mortalidade, respectivamente. N é o número de pessoas de uma determinada idade.

$$\frac{d(Nx)}{dt} = (a + \mu)Nx \quad Nx(0) = N \quad (1)$$

$$\frac{d(Ny)}{dt} = +aNx + (-b + \mu + \epsilon)Ny \quad Ny(0) = 0 \quad (2)$$

$$\frac{d(Nz)}{dt} = bNy + \mu Nz \quad Nz(0) = 0 \quad (3)$$



**Figura 25** - Porcentagem de casos positivos em função da idade em Palo, Filipinas. Resultados observados (linhas sólidas) e resultados previstos (linhas tracejadas) (COHEN, 1977)

Os resultados encontrados por Cohen (1977) foram satisfatórios, pois ele conseguiu descrever o comportamento da doença em função da idade dos habitantes da população analisada. Por tanto, os parâmetros que analisam taxas de transmissão, de tratamento, de migração e de mortalidade são válidos para modelar uma população afetada pela esquistossomose.

Cohen (1977) utilizou o modelo irreversível em seu modelo. Mas, de acordo com o autor a abordagem reversível, Equações 5 e 6, também pode ser abordada para esquistossomose. No modelo reversível prevê que um indivíduo pode contrair a doença novamente. De acordo com o autor esse tipo de modelo foi amplamente utilizado para malária e outras doenças. Outra

situação que o modelo é válido quando existe uma alta taxa de migração dos indivíduos que foram infectados e tratados da doença, portanto  $N_z$  permanece próximo de 0.

$$\frac{d(Nx)}{dt} = (a + \mu)Nx + bNy \quad Nx(0) = N \quad (4)$$

$$\frac{d(Ny)}{dt} = +aNx + (b + \mu + \epsilon)Ny \quad Ny(0) = 0 \quad (5)$$

De acordo com os dados apresentados por Alves (2009), o Brasil teve altos índices de êxodo rural durante os anos 90. Entre os anos de 1991 e 2000 a população rural brasileira reduziu em 24,7%, foram 8,8 milhões de migrantes. Entre os anos 2000 a 2007 o êxodo se manteve e a população rural reduziu em 12,5%. Alves (2009) apresentou um modelo que calculava o número de migrantes de uma região de acordo com a Equação 6. Em que  $t$  é o tempo em anos,  $b$  é a taxa de crescimento da população rural sem o êxodo rural e  $a$  é a taxa de crescimento real da população rural, portanto com êxodo rural,  $M$  é o número de migrantes e  $P_0$  é a população rural inicial.

$$M = P_0(e^{bt} - e^{at}) \quad (6)$$

Os parâmetros  $a$  e  $b$  foram obtidos de acordo com a Equação (6). A partir dos dados da população na condição inicial e final obtém-se os parâmetros do modelo. Se  $a < 0$  o parâmetro analisado reduz a população analisada,  $a > 0$  aumenta a população e  $a = 0$  o parâmetro mantém a população analisada constante.  $P_0$  é a população inicial e  $P_i$  é a população final em um período de tempo,  $t$ . (ALVES, 2009).

$$P_i = P_{i0} * e^{at} \quad (7)$$

### 3.2.1- Modelo

O modelo utilizado para simular uma população com a presença de um foco de transmissão de esquistossomose adaptou os modelos de Alves (2009) e de Cohen (1977). Os parâmetros que analisam taxas de transmissão, de tratamento, de migração e de mortalidade de Cohen (1977) foram calculados individualmente de acordo com a Equação 7 de Alves

(2009). Foram analisados dados de parcelas da população no período de 1996 e 1997 que retratavam o comportamento de cada parâmetro.

Alves (2009) demonstrou que no Brasil existe um alto índice de migração interna, portanto foi utilizado como base o modelo reversível de Cohen (1977), Equações 4 e 5, pois os habitantes que foram infectados e tratados da doença tem tendência a migrarem do local.

O modelo segue as seguintes hipóteses:

- 1- A população é de uma cidade pequena do Estado de Minas Gerais. Pois, a esquistossomose afeta principalmente pequenas cidades e zonas rurais. A população inicial foi de 50 mil habitantes.
- 2- Inicialmente, a cidade possuía 8,97% de seus habitantes infectadas por esquistossomose. (PASSOS, 1998)
- 3- A comunidade foi submetida a uma força de transmissão constante de esquistossomose. O modelo não prevê o controle do foco da doença.
- 4- Os parâmetros foram calculados usando a Equação (7).
- 5- Um habitante da população pode contrair a doença novamente e havia alto índice de migração da população tratada da doença, portanto o modelo base foi o reversível, Equação (4) e (5).

Como o modelo prevê o comportamento geral de uma população foi adicionado a variação da população com o tempo, Equação 8. As Equações (8)-(10) apresentam o modelo proposto. Em que,  $N$  é a população total,  $N_x$ ,  $N_y$  são o número de pessoas com e sem a doença, respectivamente. Os parâmetros  $a, b, c, d$  avaliam o crescimento populacional, a taxa de mortalidade em função da esquistossomose, a taxa de transmissão da doença e a taxa de tratamento da doença, respectivamente.  $N_0$  é a população inicial.

$$\frac{d(N)}{dt} = aN + bN_y \quad N(0) = N_0 \quad (8)$$

$$\frac{d(N_x)}{dt} = aN - cN_x - dN_y \quad N_x(0) = 0,9103N_0 \quad (9)$$

$$\frac{d(N_y)}{dt} = cN_x + (d + b)N_y \quad N_y(0) = 0,0897N_0 \quad (10)$$

### 3.2.2- Resultados e discussão

Os parâmetros foram determinados utilizando-se a Equação (7) a partir de dados da população em um determinado período de tempo, t. De acordo com o Passos (1998) em 1996 a população de Minas Gerais era de 16.673.097 e em 1997 foi de 16.904.977. Portanto utilizando a Equação (7) obteve-se a Equação (11). Então, encontrou-se  $a = 0,0138$ .

$$16.904.977 = 16.673.097 * e^{a*1} \quad (11)$$

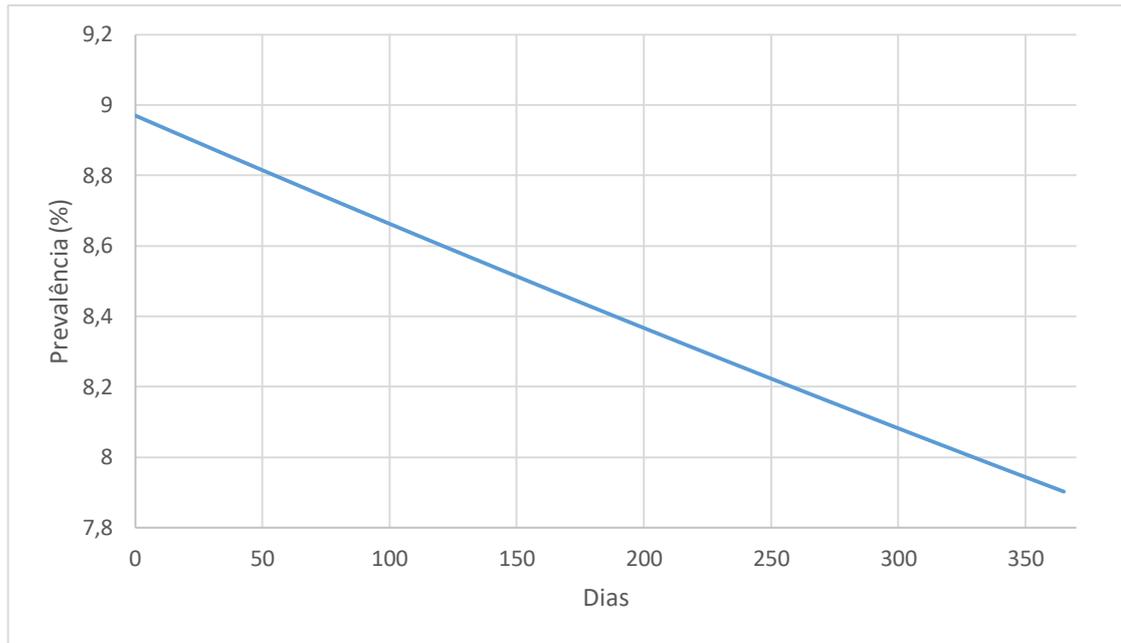
Como foi simulado uma comunidade afetada pela esquistossomose acrescentou-se a variação da população mortes ocorridas em função da doença. De acordo com FERREIRA (2007) em 1996/1997 a taxa de mortalidade da doença foi de cerca de 0,3%. Então, utilizou-se a Equação (12) e obteve-se  $b = -0,003$ .  $P_{0y}$  é a população infectada em 1996 pela doença.

$$0,997 * P_{0y} = P_{0y} * e^{b*1} \quad (12)$$

De acordo com PASSOS (1998) no estado de Minas Gerais em 1996 possuía 1.495.577 casos positivos de esquistossomose e em 1997 o número de pessoas infectadas reduziu para 1.325.350. Portanto através da Equação (13) calculou-se  $d = -0,121$ .

$$1.325.350 = 1.495.577 * e^{d*1} \quad (13)$$

O parâmetro c foi obtido a fim de satisfazer a condição que o número de casos na população reduzisse de 8,97% para 7,84% em um período de 1 ano. A Figura 26 apresenta os resultados com  $c=0,001$ .



**Figura 26** - Prevalência da doença simulada para uma população urbana em Minas Gerais durante 365 dias

Com todos os parâmetros calculados o modelo foi reescrito de acordo com Equação (14).

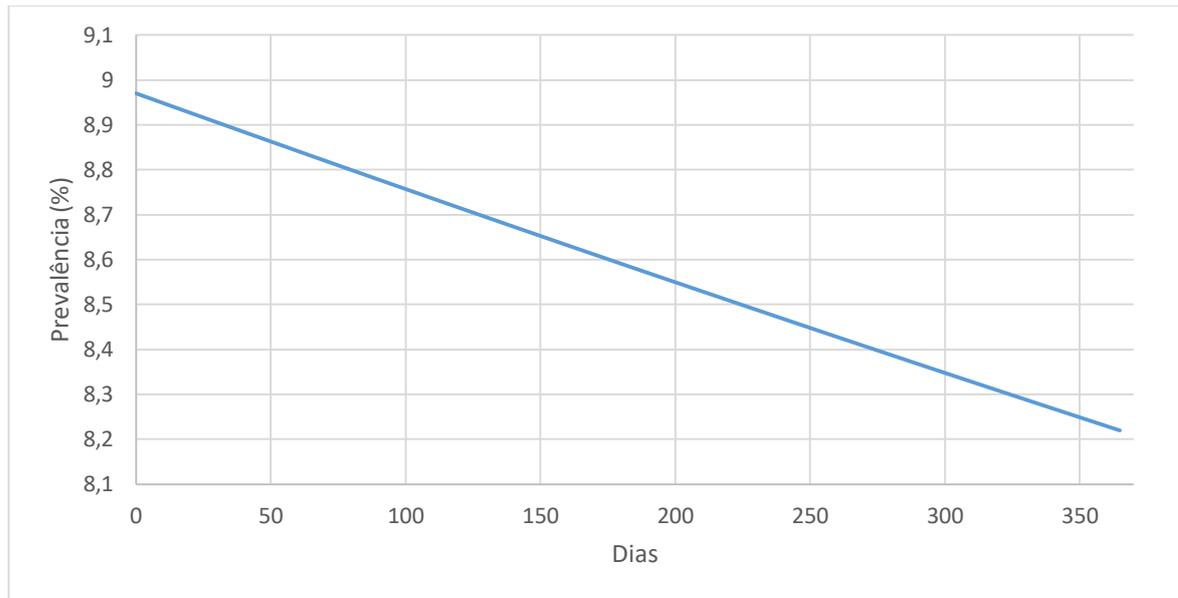
$$\begin{bmatrix} \frac{dN}{dt} \\ \frac{dNx}{dt} \\ \frac{dNy}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0,0138 & -0,003 & 0 \\ 0,0138 & -0,001 & 0,121 \\ 0 & 0,001 & -0,124 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} N \\ Nx \\ Ny \end{bmatrix} \quad (14)$$

Entretanto, a esquistossomose é raramente encontrada em regiões urbanas, zonas rurais são os locais mais afetados pela doença. E essas regiões sofreram grande êxodo rural no período de 1991/2000 no estado de Minas Gerais de acordo com o IBGE a população rural reduziu em 20,7% no estado.

Então, manteve-se os parâmetros b, c e d obtidos no modelo anterior para população urbana e recalculou-se o parâmetro, a, de acordo com a Equação (15),  $P_0$  é a população rural total em 1991. Obteve-se  $a = -0,0258$ .

$$0,793 * P_0 = P_0 * e^{a*9} \quad (15)$$

Portanto, obteve-se a Figura 27 que representa a prevalência da doença em uma população rural de 10 mil habitantes com êxodo rural das pessoas saudáveis. No final do período de 1 ano encontrou-se uma prevalência de 8,22% da doença. Novamente encontrou-se um comportamento linear do modelo.

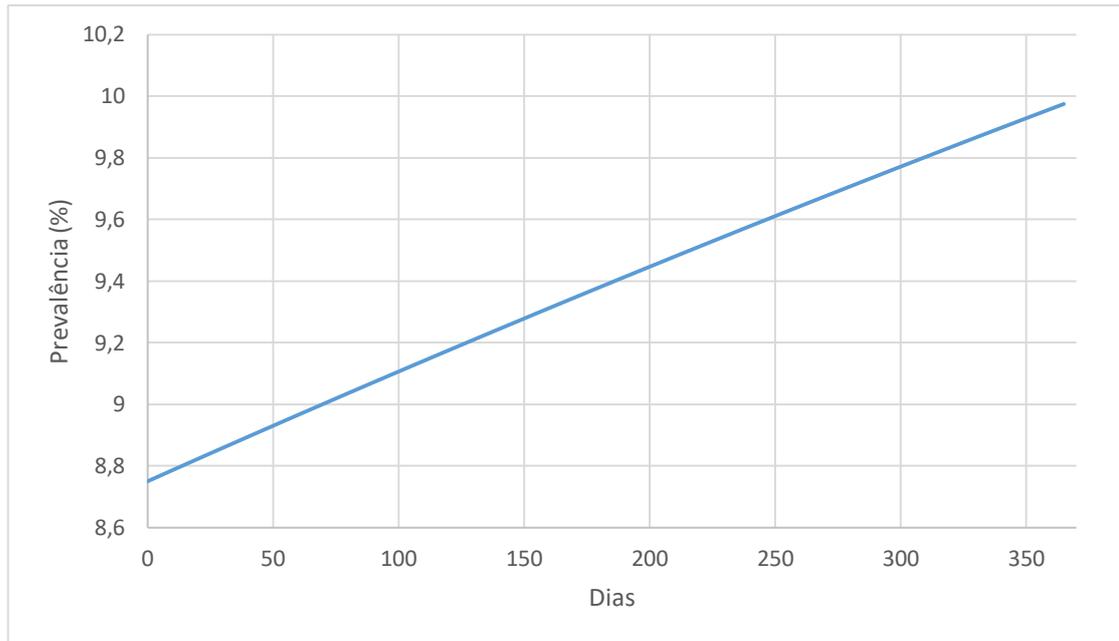


**Figura 27** - Prevalência da doença simulada para uma população rural em Minas Gerais durante 365 dias

Mas, diferente do comportamento encontrado no estado de Minas Gerais, em média no Brasil o número de casos positivos aumentou de 8,75% para 9,97%. Portanto, para simular essa situação manteve-se os parâmetros de mortalidade,  $b$ , e do acesso ao tratamento da doença,  $d$ , da população urbana de Minas Gerais e estimou-se o parâmetro,  $a$ , de acordo com a Equação (16). Utilizou-se os dados apresentados por Passos (1998) que em 1996 a população do Brasil era de 157.079.573 e em 1997 foi de 159.636.413 Obteve-se  $a = 0,01615$ .

$$159.636.413 = 157.079.573 * e^{a*1} \quad (16)$$

O parâmetro  $c$  foi obtido a fim de satisfazer os resultados encontrados por Passos (1998) que o número de casos na população nacional aumentou de 8,75% para 9,97% em período entre 1996 e 1997. A Figura 28 apresenta os resultados com  $c=0,028$ .



**Figura 28** - Prevalência da doença simulada para população nacional durante 365 dias

### 3.3 - Conclusão

A esquistossomose durante os anos de 1950 a 2000 apresentou uma média de casos de positivos na população brasileira que variou de 7% a 11%. A partir de 2000 o governo brasileiro iniciou projetos para combater a esquistossomose e melhorar o saneamento básico da população, esses projetos influenciaram na redução da prevalência média da esquistossomose no Brasil para 1,79%. Entretanto, existem regiões que a esquistossomose não está controlada com número de casos superiores a 15%.

O estado de Sergipe não possui a esquistossomose controlada em municípios localizados em áreas que circundam faixas litorâneas. No estado de Minas Gerais existem regiões que apresentaram casos positivos inferiores a 5%, mas existe uma região com número de casos superior a 15%. Portanto, a esquistossomose foi controlada parcialmente no Brasil, pois ainda existem áreas que necessitam aprimoramento no combate à doença.

O modelo proposto conseguiu prevê os resultados observados no Brasil e no Estado de Minas Gerais entre os anos de 1996 e 1997. O baixo valor do parâmetro que avalia a transmissão para o estado de Minas Gerais foi condizente com a realidade, pois no período avaliado a doença encontrava-se em fase de controle.

De acordo com o modelo a diferença dos casos positivos entre a população urbana e rural no período de 1 ano seria de 0,38% no final do período de 1 ano. Em relação a diferença

da taxa de transmissão entre o estado de Minas gerais e o Brasil encontrou-se um resultado 2,8 vezes maior para simulação da população nacional.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, E.; MARRA, R. **A Persistente Migração Rural-Urbana**. Revista de política agrícola, v. 18, n. 4, p. 5-17, 2009.

ANDREWS, P.; THOMAS, H.; POHLKE, R.; SEUBERT, J. **Praziquantel**. Medical Research Reviews, v. 3, p.147-200, 1983.

ANVISA. **Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2016**. 2016

BORGER, D. L.; BROTHERTON, C. E.; PANEK, J. S; YOHANNES, D. **Direct Introduction of Nitriles via Use of Unstable Reissert Intermediates: Convenient Procedure for the Preparation of 2-Cyanoquinolines and 1-Cyanoisoquinolines**. J. Org. Chem, v. 49, p. 4056-4058, 1984

COHEN, J. E. **Mathematical Models of Schistosomiasis**. Ann. Ver. Ecol., v. 8, p. 209-233, 1977.

EM (2013), Falta remédio para xistose nas farmácias. Disponível em: [https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2013/05/31/interna\\_gerais,397348/falta-remedio-para-xistose-nas-farmacias.shtml](https://www.em.com.br/app/noticia/gerais/2013/05/31/interna_gerais,397348/falta-remedio-para-xistose-nas-farmacias.shtml). Acesso em: 01 jul. 2018

FERRARI, M.L.A.; COELHO, P.M.Z.; ANTUNES, C.M.F.; TAVARES, C.A.P.; CUNHA, A.S. **Efficacy of oxamniquine and praziquantel in schistosomiasis mansoni treatment: a controlled trial**. World Health Org. v. 81, p. 190–196, 2003.

FERREIRA, I. L. M.; SILVA, T. P. T. **Mortalidade por Esquistossomose no Brasil: 1980-2003**, Revista de Patologia Tropical, v. 36, p. 67-74, 2007.

FINE, P. E. M. **Ross's a Prioripathometry-a Perspective**. Proc. R. Soc. Med., v. 68, p. 547-551, 1975.

FioCruz (2016), Relatório de Auditoria Anual de Conta. Disponível em: <https://auditoria.cgu.gov.br/download/10000.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2018

FioCruz, Doenças Negligenciadas. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>. Acesso em: 01 nov. 2018

Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz). **Suspensão Oral de Praziquantel**. PI 9804052-9. 1998

Governo do Brasil (2014), FioCruz obtém registro para produzir medicamento. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2014/10/fiocruz-obtem-registro-para-produzir-medicamento>. Acesso em: 01 ago. 2018

IBGE. **Anuário Estatístico do Brasil 2000**. Rio de Janeiro, 2000

Jiangsu Institute of Technology Yixing Xinyu Chemical Factory. **Praziquantel Synthetic Process**. CN 1683346A. 2015.

KATZ, N.; COELHO, P.M.Z. **Clinical therapy of schistosomiasis mansoni: The Brazilian contribution**. Acta Tropical, v. 108, p. 72-78, 2008.

KATZ, N.; PEIXOTO, S. V. **Análise Crítica da Estimativa do Número de Portadores de Esquistossomose Mansonii no Brasil**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 33, p. 303-308, 2000

KATZ, N. **Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintos**. FioCruz, Belo Horizonte, 2018

LIMA, V. F. S.; et. al. **Caracterização da esquistossomose mansônica e seus vetores em áreas de foco do estado de Sergipe, Nordeste do Brasil**. Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde, v. 14, p. 30-40, 2018

Merck Patent GMBH. **Método para a produção de praziquantel e precursores do mesmo**. BR 11 2017 008500 3. 2017.

Merck Patent GMBH. **Método para Produção de Praziquantel e Precursores do mesmo**. BR 11 2018 002881 9. 2018.

Merck Patent GMBH. **Método para Produção de Praziquantel**. BR 11 2017 010403 2. 2017.

Merck Patent GMBH. **Process for preparing (1-acylaminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines**. DE2504250. 1975.

Merck S/A, Produtos descontinuados. Disponível em: <https://www.merckgroup.com/content/dam/web/corporate/non-images/country-specifics/brazil/bulario/produtos-descontinuados-0706.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2018

MUENCH, H. **Catalytic Models in Epidemiology**. Cambridge: Harvard Univ. Press., 1959.

Neglected Tropical Diseases Study Group (2015), 11 year old boy with ascites and portal hypertension due to schistosomiasis. Disponível em: <https://www.flickr.com/photos/gtzeccosan/16172971503/in/album-72157648282032913/>. Acesso em: 01 jul. 2018.

Organização Mundial da Saúde (OMS) (2016), Countries x indicators. Disponível em: [http://www.who.int/neglected\\_diseases/preventive\\_chemotherapy/sch/db/?units=minimal&region=all&country=all&countries=all&year=all](http://www.who.int/neglected_diseases/preventive_chemotherapy/sch/db/?units=minimal&region=all&country=all&countries=all&year=all). Acesso em: 01 ago. 2018

Organização Mundial da Saúde (OMS) (2018), Schistosomiasis. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 01 ago. 2018.

Organização Mundial da Saúde (OMS) (2018), Strategy. Disponível em: <http://www.who.int/schistosomiasis/strategy/en/>. Acesso em: 01 ago. 2018

PASSOS, A. D. C.; AMARAL, R. S. **Esquistossomose mansônica; aspectos epidemiológicos e de controle**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 31, p. 61-74, 1998.

PELLON, A. B.; TEXEIRA, I. **Distribuição geográfica da esquistossomose mansônica no Brasil**. Ministério da Educação e Saúde, Departamento Nacional de Saúde. Divisão de Organização Sanitária. Oitavo Congresso Brasileiro de Higiene. Rio de Janeiro, 1950.

ROSZKOWSKI, P.; MAURIN, J. K.; CZARNOCKI, Z. **Enantioselective synthesis of (R)-(-)-praziquantel (PZQ)**. Tetrahedron: Asymmetry, v. 17, p. 1415-1419, 2006.

ROZWADOWSKA, M. D; BROZDA, D. **Air oxidation of Reissert compounds**. Can. J. Chem., v. 58, p. 1239-1242, 1980

RUPE, H.; FREY, W. **Die Katalytische des 1-Cyan-2-benzoyl-1,2-dihydroisochinolins**. HCA, v. 22, p. 673-683, 1939.

Sistema Único de Saúde. Morbidade Hospitalar do SUS e Mortalidade: Internações e óbitos por Esquistossomíase. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/>. Acesso em: 15 nov. 2018.

WEFER, J. M.; CATALA, A.; POPP, F. D. **The Preparation and Reaction of 2-Arylsulfonyl- and 2-Alkylsulfonyl-1,2-dihydroisoquinolonitriles**. J. Org. Chem., v. 30, p. 3075-3077, 1965.

Zhejiang Hisun Pharmaceutical CO., LTD. **Método de Preparação para Praziquantel e Compostos Intermediários do mesmo**. BR 11 2017 017066 3. 2017.