

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

ESTEFANY ALANA CAMPOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO JEJUM DE DIAS ALTERNADOS E DA DIETA
SACARÍDICA NA HISTOPATOLOGIA RENAL EM CAMUNDONGOS BALB/c
INFECTADOS COM *Schistosoma mansoni* E A EFICÁCIA DO TRATAMENTO
COM PRAZIQUANTEL**

ALFENAS, MG

2025

ESTEFANY ALANA CAMPOS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO JEJUM DE DIAS ALTERNADOS E DA DIETA
SACARÍDICA NA HISTOPATOLOGIA RENAL EM CAMUNDONGOS BALB/c
INFECTADOS COM *Schistosoma mansoni* E A EFICÁCIA DO TRATAMENTO
COM PRAZIQUANTEL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para a obtenção do título
de Bacharel em Biomedicina, pela Universidade
Federal de Alfenas
Orientador: Prof. Dr. Luís Felipe Cunha dos Reis

ALFENAS, MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Campos, Estefany Alana .

Avaliação dos efeitos do jejum de dias alternados e da dieta sacarídica na histopatologia renal de camundongos BALB/c infectados com *Schistosoma mansoni* e a eficácia do tratamento com praziquantel / Estefany Alana Campos. - Alfenas, MG, 2025.

47 f. : il. -

Orientador(a): Luís Felipe Cunha dos Reis .

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Esquistossomose . 2. Histopatologia . 3. Rim. 4. Dieta . 5. Praziquantel . I. Cunha dos Reis , Luís Felipe , orient. II. Título.

ESTEFANY ALANA CAMPOS

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO JEJUM DE DIAS ALTERNADOS E DA DIETA SACARÍDICA NA HISTOPATOLOGIA RENAL EM CAMUNDONGOS BALB/c INFECTADOS COM *Schistosoma mansoni* E A EFICÁCIA DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos do título de Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 15 de dezembro de 2025.

Prof. Dr. Luis Felipe Cunha dos Reis
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Prof. Bruno Zavan
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Prof. Wagner Corsini
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

AGRADECIMENTOS

“[..]Mas não estou sozinho, porque o Pai está comigo.”- João 16:33

Antes de qualquer coisa, peço licença para dedicar esta página Àquele que sempre me guiou com propósito: Deus. Agradeço por cada recomeço, pela calma que veio após as tempestades e por me ensinar que nenhuma conquista vale a pena se não houver fé no caminho. Sou grata por ser conduzida, cuidada e fortalecida por Ti. Obrigada por colocar pessoas certas nos meus dias, por transformar cansaço em aprendizado e por me lembrar que nenhum passo é pequeno quando segue em direção ao que nos foi prometido. Se hoje concluo esta etapa, é porque Tu foste meu sustento quando a força parecia breve e a jornada longa demais.

Agradeço também à minha mãe, Érica. Obrigada por ser firmeza quando eu duvidei do chão, e abrigo quando o mundo tentou pesar demais. Seu apoio nunca precisou de anúncio para ser gigantesco. Levo comigo cada conselho, cada renúncia e o amor que se transforma em força nos detalhes do dia. Esta conquista também é sua. É reflexo do amor paciente que me ensinou a persistir, do exemplo que me fez admirar a vida mesmo quando ela exigiu mais do que eu pensava ter. Obrigada por me lembrar quem eu era sempre que o medo tentou me desconstruir de mim.

Com igual carinho, agradeço ao meu pai, Edvaldo, por me ensinar que integridade, esforço e paciência constroem caminhos mais sólidos do que a pressa jamais poderia alcançar. Obrigada por acreditar em mim mesmo antes que eu soubesse quem eu podia me tornar. Suas lições seguem comigo, constantes. Elas me lembram que a vida não precisa ser imediata para ser grandiosa, e que o caráter se mostra nos gestos que ninguém vê. Tudo o que construo leva um pouco da sua confiança depositada em mim.

À minha irmã, Eloah, agradeço até por cada discussão, pois eram fonte de distração. Obrigada por me apoiar, mesmo não sendo da maneira mais convencional.

Registro, minha gratidão aos meus avós Adiel e Florinda. Cada café do fim de semana foi mais do que pausa, foi incentivo, afeto e refúgio. Vocês aliviaram o peso das semanas difíceis e tornaram o caminho possível, mesmo quando o ritmo era exigente demais.

Em memória do meu avô Sebastião, que sonhou tanto com este dia. Levo comigo sua esperança, que permanece. Esta vitória o alcança, onde quer que esteja. Estendo minha gratidão, também, a minha avó Selma, que mesmo de longe, sempre enviou estímulo.

Meu agradecimento ao professor Luís, cuja orientação, paciência e presença tornaram este trabalho possível. Obrigada por acreditar na construção desse projeto e por conduzir esta pesquisa com seriedade e respeito.

Aos amigos e colegas que estiveram comigo ao longo desta jornada, obrigada pela parceria, pelas conversas que aliviam o cansaço e por tornarem o caminho compartilhado. Aprendi que certos encontros são parte essencial do destino.

Por fim, a todos que contribuíram de alguma forma, meu muito obrigada. Cada gesto, mesmo simples, tem lugar nesta página.

E como já disse Clarice Lispector, autora por quem tenho enorme admiração: “Depois do medo, vem o mundo.”

RESUMO

A esquistossomose é uma doença parasitária que representa problemas para a saúde pública, especialmente em países tropicais, como o Brasil. O comprometimento renal ocorre em portadores de infecção crônica, associada à deposição de complexos imunes e hipertensão portal, levando à glomerulonefrite esquistossomótica. Pelo desenvolvimento lento, a lesão nos rins, na maioria das vezes, permanece assintomática, podendo evoluir para nefropatia, o que torna indispensável a identificação precoce das alterações morfológicas. A dependência metabólica do *Schistosoma mansoni* na captação de glicose sugere que a saúde e o estado nutricional do hospedeiro podem potencialmente ter um efeito na progressão da doença e na intensidade do dano tecidual. Diante disso, este estudo objetivou avaliar os efeitos do jejum em dias alternados e de uma dieta rica em sacarose sobre a morfologia renal de camundongos BALB/c infectados com *S. mansoni*, bem como verificar a resposta ao praziquantel. Utilizou-se de nove grupos experimentais, com 60 camundongos machos entre 7 e 8 semanas que foram infectados com 50 ± 10 cercárias. Os animais receberam dieta padrão *ad libitum*, dieta rica em sacarose e dieta de jejum em dias alternados. O tratamento com praziquantel foi iniciado na 8ª semana de estudo, com 300mg/ kg/ dia, durante 3 dias. A pesquisa teve duração de 15 semanas. Analisou-se a morfologia glomerular por coloração com hematoxilina e eosina e a deposição de colágeno foi aferida por coloração Picro Sirius Red. As amostras infectadas mostraram aumentos na área dos glomérulos, no espaço de Bowman e nas células mesangiais quando comparadas aos controles, típicas da glomerulonefrite proliferativa. Enquanto, o tratamento com praziquantel reverteu parcialmente essas mudanças, aproximando os resultados dos controles, na maioria dos casos. A dieta rica em sacarose aumentou a proliferação de células mesangiais, implicando que o metabolismo tem um efeito no dano renal induzido por imunidade. Já o jejum em dias alternados mostrou aumentos extensivos no espaço de Bowman e na área glomerular, significando um aumento no dano induzido pela inflamação, com

maior porcentagem de fibrose, o que demonstra papel da combinação de estresse metabólico e imunológico.

Concluí-se, que a infecção por *S. mansoni* levou à extensas mudanças morfológicas nos rins no modelo de murinos, e a condição nutricional do hospedeiro foi um determinante importante nesse processo.

Palavras-chave: Esquistossomose; *Schistosoma mansoni*; Histopatologia; Glomerulonefrite; Dieta; Fibrose; Rim; Praziquantel.

ABSTRACT

Schistosomiasis is a parasitic disease that poses significant public health problems, especially in tropical countries such as Brazil. Renal involvement occurs in individuals with chronic infection and is associated with immune complex deposition and portal hypertension, leading to schistosomal glomerulonephritis. Due to its slow progression, kidney damage most often remains asymptomatic and may evolve into nephropathy, making the early identification of morphological alterations essential. The metabolic dependence of *Schistosoma mansoni* on glucose uptake suggests that the host's health and nutritional status may potentially influence disease progression and the intensity of tissue damage.

Therefore, this study aimed to evaluate the effects of alternate-day fasting and a sucrose-rich diet on the renal morphology of BALB/c mice infected with *S. mansoni*, as well as to assess the response to praziquantel. Nine experimental groups were used, comprising 60 male mice aged 7 to 8 weeks, which were infected with 50 ± 10 cercariae. The animals received a standard diet *ad libitum*, a sucrose-rich diet or an alternate-day fasting diet. Praziquantel treatment was initiated in the 8th week of the study at a dose of 300 mg/kg/day for three days. The experiment lasted 15 weeks.

Glomerular morphology was analyzed using hematoxylin and eosin staining, and collagen deposition was assessed by Picro Sirius Red staining. Infected samples showed increases in glomerular area, Bowman's space, and mesangial cell proliferation compared with controls, findings typical of proliferative glomerulonephritis. While praziquantel treatment partially reversed these changes, bringing most parameters closer to control values, the sucrose-rich diet increased mesangial cell proliferation, indicating that metabolism influences immune-mediated renal damage. In contrast, alternate-day fasting resulted in extensive increases in Bowman's space and glomerular area, indicating enhanced inflammation-induced damage, with a higher

percentage of fibrosis, demonstrating the role of combined metabolic and immunological stress.

In conclusion, *S. mansoni* infection led to extensive morphological changes in the kidneys in a murine model, and the host's nutritional status was an important determinant in this process.

Keywords: Schistosomiasis; *Schistosoma mansoni*; Histopathology; Glomerulonephritis; Diet; Fibrosis; Kidney; Praziquantel.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 HISTÓRIA E CONTEXTO DA ESQUISTOSSOMOSE HUMANA	14
2.2 <i>Schistosoma mansoni</i> , UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA E SUA RELAÇÃO COM LESÕES RENAIIS	15
2.3 HISTOLOGIA RENAL EM RELAÇÃO À ESQUISTOSSOMOSE	17
2.4 A INFLUÊNCIA DA DIETA NA ESQUISTOSSOMOSE	19
2.5 TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL	20
3. JUSTIFICATIVA	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVOS GERAIS	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5. METODOLOGIA.....	23
5.1 APROVAÇÃO ÉTICA	23
5.2 INFECÇÃO DE CAMUNDONGOS COM <i>S. mansoni</i>	24
5.3 GRUPOS DE ANIMAIS, DIETAS E TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL.....	24
5.4 ANÁLISE HISTOLÓGICA DO TECIDO RENAL	27
5.4.1 Coleta das amostras e análise glomerular.....	27
5.4.2 Análise de deposição de colágeno e fibrose.....	28
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	28
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6.1 ALTERAÇÕES RENAIIS CAUSADAS PELO <i>Schistosoma mansoni</i>	29

6.2 ÁREA GLOMERULAR.....	29
6.3 ESPAÇO E BOWMAN.....	31
6.5 FIBROSE E DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO	34
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária crônica de veiculação hídrica, que ocupa o segundo lugar, em termos de importância socioeconômica e de saúde pública em áreas tropicais e subtropicais, afetando cerca de 251 milhões de pessoas em todo o mundo (OMS, 2022). Apesar de sua inferência, ainda é classificada como uma doença tropical negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2023). Na América Latina, o Brasil, apresenta uma taxa preocupante de 1% da sua população infectada pela espécie *Schistosoma mansoni*, a qual entre suas manifestações clínicas, inclui que até 15% dos indivíduos diagnosticados desenvolvam lesões renais, levando a complicações graves e o aumento das taxas de mortalidade (DUARTE et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2019; BRITO et al., 1999).

Tendo em vista que, a disfunção renal crônica relacionada à esquistossomose é uma complicação importante no Brasil, pois além de ocorrer de forma lenta, é frequentemente assintomática (RODRIGUES et al., 2010), porquanto, contribui para o diagnóstico tardio e mais complexo. Logo, sendo de grande importância a detecção precoce da doença em sua fase subclínica (MENESES et al., 2020). Considera-se, portanto, fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, entender como essas lesões são detectadas, sendo a análise histopatológica renal o método mais preciso para detectá-las (GALVÃO et al., 2022).

Sabe-se, que as nefropatias, são caracterizadas principalmente pelo padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa, as quais reduzem a capacidade dos rins de excretar sódio e liberar água, diminuindo a perfusão renal e o índice de filtração glomerular, como lesões glomerulares resultantes da resposta do hospedeiro contra os antígenos circulantes do parasita, com formação de imunocomplexos e sua deposição nas paredes dos glomérulos renais que resultam em dano tecidual (ANDRADE; Rocha, 1979; NEVES et al., 2020).

Nesse contexto, a compreensão do metabolismo do *Schistosoma mansoni* é fundamental para entender como o parasita se adapta ao hospedeiro e influência na patogênese dos danos renais. Segundo FRIANI et al. (2022), como todos os parasitas

helmínticos, *S. mansoni* é dependente de carboidratos para seu processamento energético, com isso a espécie tornou-se, ao longo de seu processo evolutivo, capaz de armazenar reservas internas de glicogênio.

Além disso, estudos em camundongos demonstraram que esquistossomos adultos expressam receptores de insulina (IRs) na membrana basal do tegumento e nos músculos. Esses receptores estão envolvidos em muitos processos biológicos, incluindo a captação de glicose, o crescimento do parasita e o metabolismo (AMER et al., 2023). Com isso, apesar de o principal reservatório mamífero ser os homens, os roedores, representam uma forma interessante no estudo da patologia associada à esquistossomose (DE VOS et al., 1985).

Sendo assim, de acordo com FRIED, LATERRA e KIM (2002), a glicose aumenta a sobrevivência de cercárias de *S. mansoni* mantidas *in vitro* e a capacidade de infecção em camundongos. Por outro lado, estudos em roedores utilizando protocolos de jejum apontam para a redução da glicemia e dos níveis plasmáticos de insulina (ANTONI et al., 2017). Haja vista, os vermes adultos podem consumir glicose do hospedeiro para sobrevivência, por meio da via Embden-Meyerhof (SOUZA et al., 2023), o que pode contribuir para a redução dos níveis de açúcar no sangue, relacionado à redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (VAN DIE I et al., 2006), à estimulação de eosinófilos do tecido adiposo branco e à mudança do equilíbrio imunológico para vias alternativas de macrófagos ativados (M2), que aumentam a sensibilidade à insulina e preservam a homeostase da glicose (HUSSARTS et al., 2015).

Dessa forma, dado que o metabolismo do *S. mansoni* está intimamente ligado à disponibilidade de glicose e ao jejum, surge a questão de como a oferta desse metabólito no organismo pode influenciar na infecção pelo parasita e na resposta imunológica. Em um contexto envolvendo fatores ambientais e hábitos nutricionais do hospedeiro que podem modular as interações hospedeiro-patógeno, o jejum de dias alternados (ADF) pode reduzir os níveis de glicose e lipídios (ANTONI et al., 2017), enquanto uma dieta sacarídica (HSD, high sucrose/caloric diet) leva ao efeito oposto e está frequentemente associado a doenças metabólicas (BURGEIRO et al., 2017;

GRANERI et al., 2021; PARHOFER, 2015). Conforme apontado por PEARCE e HUANG (2015), a produção de ovos de *S. mansoni* é dependente de um ambiente com glicogênio e gordura, enquanto a glicose é provavelmente usada diretamente no metabolismo do verme.

Nesse sentido, é importante investigar como padrões alimentares diferentes afetam a histopatologia renal em modelo animal de esquistossomose, contribuindo para a compreensão da interação entre dieta e resposta imune renal à infecção, além de suas implicações na detecção de nefropatias. Assim, esta pesquisa busca avaliar como três protocolos dietéticos diferentes: *ad libitum* (AL), jejum de dias alternados (ADF) e dieta sacarídica (HDS), afetam a histopatologia renal em camundongos machos BALB/c infectados com *Schistosoma mansoni*, e quais são as implicações dessa interação na detecção de lesões renais, além de como a associação destas dietas intervêm no tratamento com praziquantel (PZQ), um fármaco amplamente utilizado contra a esquistossomose. Esse trabalho será realizado em concordância à DOS REIS et al. (2022) e DOS REIS et al. (2024).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRIA E CONTEXTO DA ESQUISTOSSOMOSE HUMANA

A esquistossomose é uma doença parasitária que normalmente afeta pessoas que vivem em áreas com elevada pobreza. Esta doença encontra-se associada à carência de saneamento básico, disponibilidade de água potável e condições socioeconômicas precárias. No Brasil, o causador da esquistossomose é o parasita *Schistosoma mansoni*, e o homem é o seu hospedeiro principal. Além disso, os caramujos do gênero *Biomphalaria* atuam como hospedeiros intermediários, essenciais para o ciclo de transmissão.

Esta parasitose foi introduzida no Brasil através do tráfico dos escravos, oriundos da África. Entre os séculos XVI até XVIII, trouxeram mais de 3,5 milhões de escravos, muitos deles infectados pelo *S. mansoni* e *S. haematobium*. Porém, apenas

a primeira espécie estabeleceu-se devido à presença do hospedeiro intermediário susceptível.

Para tanto, é necessário que para esse ciclo evolua, alguns fatores. Além de haver caramujos suscetíveis que sustentem a transmissão, a falta de saneamento básico, condições precárias de higiene, o inadequado tratamento da água e do esgoto, bem como a inexistência de educação em saúde colaboram para isto. O contato frequente entre pessoas e águas naturais contaminadas também facilita a disseminação da doença. Essas condições são comumente associadas à regiões com baixo desenvolvimento socioeconômico.

O ciclo biológico do *S. mansoni*, ocorre após a postura dos ovos fertilizados, pelo verme adulto fêmea no hospedeiro definitivo. Com isso, acontecerão quatro estágios de mudanças morfológicas e fisiológicas, para que o ovo com o miracídio complete sua maturação até serem eliminados com as fezes ao alcançar o intestino, podendo chegar em córregos e lagoas ou qualquer água doce. Ao atingir a água, os miracídios são liberados com a eclosão dos ovos e infectam os caramujos do gênero *Biomphalaria*, seu hospedeiro intermediário. Os miracídios se multiplicam assexuadamente dentro desse hospedeiro e produzem milhares de cercárias. Essas cercárias, por sua vez, são a forma infecciosa para os hospedeiros definitivos, os seres humanos, e, uma vez liberadas no ambiente pelo caramujo, penetram na pele ou nas mucosas e liberam esquistossômulos no local da infecção. (PEARCE, MACDONALD, 2002; COLLEY et al.,2014). Já dentro do indivíduo, os vermes entram na circulação venosa e chegam aos pulmões e ao coração. Do coração, eles passam através das artérias por diversas partes do corpo. Adentram o fígado e ali crescem, podendo liberar os antígenos que se depositarão no sistema renal, se alimentam de sangue e depois migram para as veias do intestino, de lá, alcançam a forma adulta, podendo acasalar e colocar seus ovos, dando início a um novo ciclo (MEWAMBA et al.,2021).

2.2 *SCHISTOSOMA MANSONI*, UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA E SUA RELAÇÃO

COM LESÕES RENAIIS

O helminto trematódeo, *Schistosoma mansoni*, agente da esquistossomose no Brasil é considerada uma endemia rural urbanizada. De acordo com DE SANTANA DUTRA et al. (2024), esta parasitose impacta de forma considerável a saúde pública brasileira, pois acomete parcelas da população que vivem em condições socioeconômicas precárias, com pouco ou nenhum acesso aos serviços de saúde. Além de estarem sujeitos à falta de saneamento básico e educação sobre a doença, assim como fatores biológicos, políticos e culturais que levam, conseqüentemente, ao aumento da prevalência dessa endemia (GOMES et al., 2016).

O verme adulto do *S. mansoni* tem como seu hábitat preferencial o sistema circulatório do hospedeiro definitivo, onde vai se alimentar das células sanguíneas nas veias mesentéricas superior e inferior e vênulas do sistema porta (ARANTES, 2016). Estudos experimentais demonstraram que a doença hepática impacta o dano renal, uma vez que a hipertensão portal adquirida, pode estimular a deposição de imunocomplexos nos rins, pela formação de circulação colateral (DIGEON et al., 1979). Uma vez que, a hipertensão portal com circulação colateral e dano hepático com um sistema de macrófagos ineficiente observado em pacientes com a forma hepatoesplênica da doença, permite que os antígenos esquistossomóticos escapem da depuração hepática e se liguem a anticorpos na circulação hepática e, subseqüentemente, se depositem nos glomérulos, embora danos tubulares renais tenham sido relatados (DOS SANTOS al., 2011; SOUSA et al., 2023).

Dessa forma, a lesão glomerular na esquistossomose tem natureza imunológica (FERNANDES et al., 2013). Conforme apontado por BARSOUM (1993), a formação de granulomas, resposta do sistema imune do hospedeiro ao parasita, contribui para a glomerulopatia esquistossomótica, sendo caracterizado por dano tecidual devido à deposição de complexos imunes de antígenos circulantes do parasita (CAA e CCA), o que pode levar à glomerulonefrite proliferativa (BARSOUM et al., 2013). Dentre as complicações da infecção crônica, destacam-se as alterações renais, como a hipertensão, fibrose e a lesão renal progressiva (nefrosclerose),

levando à insuficiência renal crônica (SOBH et al., 1987; DA SILVA JUNIOR et al., 2013; BARSOUIM et al., 2013).

2.3 HISTOLOGIA RENAL EM RELAÇÃO À ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose mansônica, causada pelo parasita *Schistosoma mansoni*, é uma doença crônica que afeta regiões tropicais, sendo o Brasil um dos países impactados. Embora a principal manifestação clínica seja a fibrose hepática periportal, cada vez mais evidências mostram que o envolvimento dos rins também é significativo, muitas vezes sem sintomas perceptíveis, associado à deposição de complexos imunes nos glomérulos renais (BARSOUIM, 2004; SOUSA et al., 2023).

Sendo assim, a glomerulopatia relacionada à esquistossomose é considerada uma nefropatia provocada pelo parasita. Ela ocorre por alterações nos glomérulos, causadas pela deposição de antígenos circulantes do parasita, como o antígeno catódico (CCA) e o antígeno anódico circulante (CAA), que se acumulam nos rins e desencadeiam uma resposta inflamatória local (BARSOUIM, 1993; SOBH et al., 1987). Essa condição pode variar de formas leves, como a proliferação mesangial, até quadros mais graves, como glomérulo-esclerose segmentar e necrose glomerular (BARSOUIM, 2004).

Estudos experimentais em camundongos infectados pelo *S. mansoni* mostraram mudanças no tecido renal, como a proliferação de células mesangiais, fusão dos processos dos podócitos, atrofia glomerular, aumento na matriz mesangial, depósitos densos imunes e, em estágios severos, formação de crescentes glomerulares e fibrose intersticial (BARSOUIM, 2004). Além disso, as células dos túbulos renais apresentaram destruição na borda em escova, vacuolização no citoplasma e núcleos com aspecto de picnose, sinais de um processo inflamatório progressivo (ABU ALMAATY et al., 2021).

A classificação proposta por BARSOUIM (2004) para glomerulonefrites associadas à esquistossomose divide os achados em cinco classes histológicas, variando desde alterações benignas (Classe I: proliferação mesangial e expansão da matriz) até formas severas com necrose glomerular e formação de crescentes (Classe

V). Em modelos experimentais, as alterações mais frequentemente encontradas são compatíveis aos estágios iniciais da doença, sugerindo um curso progressivo condicionado à carga parasitária e ao grau de fibrose hepática.

Complementando esses achados morfológicos, pesquisas clínicas recentes, como a de SOUSA et al. (2023), indicaram que pacientes com infecção por *S. mansoni* na forma intestinal crônica podem apresentar lesões renais subclínicas, mesmo sem sintomas evidentes de problemas renais. Utilizando o teste UCP-LF CAA, que é bastante sensível para detectar antígenos do parasita na urina, verificou-se que pessoas com teste positivo para CAA tinham níveis mais altos de albuminúria e proteinúria. Ademais, observou-se um aumento nos biomarcadores urinários de dano glomerular, como o VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e o MCP-1 (Proteína Quimioatraente de Monócitos-1).

Além disso, o aumento do VEGF urinário nesses pacientes sugere lesão podocitária, uma vez que, os podócitos são responsáveis pela manutenção da barreira de filtração glomerular. Dessa maneira, a disfunção dessas células, associada à perda de seus prolongamentos e à desregulação de proteínas estruturais como a nefrina, pode levar à proteinúria persistente e, eventualmente, à progressão da doença renal crônica (BROSIUS & COWARD, 2014).

Com isso, a ideia de que os antígenos parasitários podem estar diretamente envolvidos na lesão glomerular inicial, é reforçada. Além disso, mesmo sem uma progressão significativa da lesão renal ao longo de três anos de acompanhamento, os dados de SOUSA et al. (2023), sugerem que infecções de baixa carga parasitária podem causar alterações renais discretas, mas que têm potencial para se acumular ao longo do tempo.

Portanto, é indispensável entender que a esquistossomose mansônica não se trata apenas de problemas hepáticos, mas uma infecção que afeta o corpo todo, inclusive os rins, mesmo que os sintomas sejam subclínicos. Assim, a histopatologia renal é imprescindível na detecção da ampla gama de alterações, como as lesões glomerulares, as quais se relacionam à cronicidade da infecção, ao nível de comprometimento hepático e a condições clínicas associadas. Ademais, a análise de

certos indicadores na urina, como VEGF e MCP-1, pode também ser muito útil para identificar problemas renais causados pela esquistossomose logo no início e evitar que se agrave, levando a uma doença renal crônica.

2.4 A INFLUÊNCIA DA DIETA NA ESQUISTOSSOMOSE

A infecção de camundongos por *S. mansoni* em animais submetidos a dietas hipoproteicas, por exemplo, está associada à anorexia, perda de peso, redução da ingestão calórica, além da redução da formação de fibrose hepática e atrofia da parede intestinal, resultando numa disfunção absorptiva das proteínas (FERREIRA et al., 1999). Por outro lado, dietas contendo entre 4 e 8% de proteínas (hiperproteicas) e dietas de restrição calórica de 50% também foram estudadas em camundongos infectados por esquistossomose mansônica. A deficiência proteica foi associada a uma postura menor de ovos pelos esquistossomos, enquanto a restrição calórica, por sua vez, obteve melhores resultados na hepatoesplenomegalia crônica e na mortalidade dos animais. Em outro estudo realizado, durante as fases aguda e crônica da esquistossomose, as restrições calóricas diminuíram a oviposição e aumentaram o número de ovos mortos (AKPOM; WARREN, 1975; KNAUFT; WARREN, et. al., 1969).

A diminuição de nutrientes no sangue do hospedeiro, segundo NEVES et al. (2001) resultaria em alterações no desenvolvimento dos esquistossomos. Em um contexto envolvendo fatores ambientais e hábitos de alimentação do hospedeiro que podem modular as interações hospedeiro-patógeno, o jejum de dias alternados (ADF) pode reduzir os níveis de glicose e lipídios (ANTONI et al., 2017), enquanto uma dieta sacarídica (HSD, high sucrose/caloric diet) leva ao efeito oposto e está frequentemente associado a doenças metabólicas (BURGEIRO et al., 2017; GRANERI et al., 2021; PARHOFER, 2015). Além disso, vários estudos demonstraram a influência da dieta no desenvolvimento da *Schistosoma mansoni* e outras infecções parasitárias, bem como os efeitos desses parasitas no metabolismo do hospedeiro.

2.5 TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL

O praziquantel (PZQ) é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da esquistossomose, sendo amplamente utilizado devido à sua elevada eficácia contra as formas adultas de *Schistosoma mansoni*, à boa tolerabilidade e ao baixo custo operacional. O principal mecanismo de ação do PZQ consiste no aumento da permeabilidade da membrana tegumentar do parasita aos íons cálcio, o que resulta em contrações musculares sustentadas, paralisia espástica e consequente deslocamento do helminto da parede vascular, favorecendo sua eliminação pelo sistema imunológico do hospedeiro (BARS OUM, 2003; VAN VELTHUYSEN; FLORQUIN, 2000).

Além do efeito neuromuscular, o PZQ promove danos estruturais ao tegumento do parasita, levando à exposição de antígenos anteriormente ocultos. Essa exposição intensifica a resposta imunológica mediada por anticorpos, contribuindo para a destruição do helminto. Tal mecanismo é particularmente relevante na fisiopatologia da glomerulopatia esquistossomótica, cuja gênese está associada à deposição de imunocomplexos na membrana basal glomerular e no mesângio.

Apesar de o tratamento com praziquantel ser eficiente para eliminar a infecção ativa, estudos clínicos e laboratoriais apontam que pequenas alterações nos rins podem continuar mesmo após a eliminação do parasita. Pesquisas mostraram um aumento passageiro de albumina e proteína na urina de pacientes tratados, indicando que danos nos glomérulos, já existentes, não são totalmente revertidos pelo medicamento (ZOU et al., 2011; EL-SAWAF et al., 2010). Esses resultados reforçam a ideia de que a lesão renal causada pela esquistossomose se acumula e progride, dependendo não só do parasita, mas também do tempo de infecção e da intensidade da inflamação.

De maneira similar, SOUSA et al. (2023) notaram que a quantidade de proteína na urina e o estresse oxidativo urinário, medidos pela dosagem de malondialdeído (MDA), diminuíram nos dois primeiros anos após o tratamento com PZQ, mas aumentaram no terceiro ano. Esses achados sugerem que, embora o controle do parasita reduza a inflamação e a oxidação temporariamente, processos doentios

residuais podem persistir ou voltar com o tempo, possivelmente devido a depósitos imunológicos e remodelamento crônico dos glomérulos.

Análises histopatológicas em laboratório indicam que o PZQ consegue atenuar parcialmente alterações como a expansão mesangial, o aumento de células e da área glomerular, mas não reverte totalmente a fibrose intersticial nem o depósito de colágeno quando essas alterações já estão estabelecidas (BARS OUM et al., 1977; EID et al., 2017). A fibrose renal, portanto, representa um estágio avançado da lesão nos tecidos, sendo mais difícil de ser revertida com tratamento.

Assim, o tratamento com praziquantel é fundamental para controlar a infecção e evitar novas lesões, mas não é suficiente para restaurar completamente a estrutura dos rins em casos de esquistossomose crônica. Esses dados mostram a necessidade de tratamentos complementares, incluindo estratégias que controlem a inflamação, o estresse oxidativo e fatores metabólicos do paciente, para diminuir a progressão dos problemas renais causados pela doença.

3. JUSTIFICATIVA

A esquistossomose, enfermidade tropical negligenciada com significativo impacto global, afeta principalmente grupos vulneráveis em nações de renda baixa e média, notadamente nas áreas tropicais da África, Ásia e Américas. Sua persistência está ligada a elementos estruturais, como saneamento básico precário, disparidades socioeconômicas e ambientes propícios ao ciclo do parasita. No cenário pós-pandemia da COVID-19, a fome se tornou um fator social crucial para a saúde, com possível efeito sobre o avanço de doenças infecciosas e o metabolismo do indivíduo afetado.

Apesar do *Schistosoma mansoni* demonstrar afinidade comum pelo sistema hepatoesplênico, a esquistossomose se manifesta com inflamação generalizada e surgimento de granulomas, podendo prejudicar órgãos fora do fígado, como os rins. Contudo, o acometimento renal continua relativamente pouco estudado, principalmente em relação aos processos histopatológicos iniciais e aos fatores que regulam a lesão subclínica. Essa lacuna é relevante, pois a nefropatia causada pela esquistossomose progride de maneira gradual e sem sintomas, dificultando o diagnóstico precoce e promovendo o avanço para insuficiência renal crônica.

Adicionalmente, o metabolismo do *S. mansoni* depende muito da glicose, indicando que a condição nutricional do indivíduo pode afetar tanto o desenvolvimento da infecção quanto a intensidade do dano aos tecidos. A interação entre hábitos alimentares, reação inflamatória, progressão da lesão renal e eficiência do tratamento com praziquantel (PZQ) ainda é superficialmente investigada nos estudos científicos.

Portanto, esta pesquisa se justifica pela necessidade de entender como diferentes táticas nutricionais, ligadas à infecção e ao tratamento contra o parasita, influenciam as alterações renais provocadas pela esquistossomose. Os resultados auxiliam no aprofundamento do conhecimento sobre a patogênese da nefropatia esquistossomótica e oferecem subsídios para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais integradas, especialmente em contextos de vulnerabilidade social.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a influência de três diferentes protocolos dietéticos (*ad libitum*, jejum em dias alternados e dieta sacarídica) sobre a histopatologia do tecido renal na esquistossomose crônica em camundongos machos BALB/c, além dos efeitos do tratamento com praziquantel (PZQ).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar o impacto das diferentes dietas na histopatologia renal de camundongos infectados.
- Analisar a presença de fibrose intersticial renal e o teor de colágeno em camundongos controle, infectados e tratados.
- Avaliar a eficácia do PZQ em reverter as alterações histopatológicas induzidas pela infecção em cada contexto dietéticos.

5. METODOLOGIA

Para avaliar os efeitos das diferentes intervenções dietéticas sobre a morfologia renal em camundongos infectados por *Schistosoma mansoni*, realizou-se a análise histopatológica dos rins, conforme protocolo adaptado de EL-SAWAF & ABO-ELGOUD (2010) e GALVÃO et al. (2022), com metodologia baseada nos estudos de DOS REIS et al. (2022; 2024).

5.1 APROVAÇÃO ÉTICA

Os experimentos com animais (dietas e tratamentos) seguiram de acordo com o "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (NIH, 2011), previamente

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) sob o parecer no 0020/2020.

5.2 INFECÇÃO DE CAMUNDONGOS COM *S. MANSONI*

Os camundongos foram infectados com 50 ± 10 cercárias de *Schistosoma mansoni* (cepa LE, Centro de Pesquisa Renè Rachou, Fundação Oswaldo Cruz) por via subcutânea. Antes (aclimação) e durante os experimentos, mantiveram-se todos os animais em sala sob ciclo claro-escuro de 12 h com temperatura (22 °C) e umidade controladas (LIMA et al., 2018), e, quanto à alocação, dividiram-se em subgrupos com no máximo dois ou três camundongos por caixa, conforme relatado anteriormente em DOS REIS et al. (2022).

5.3 GRUPOS DE ANIMAIS, DIETAS E TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL

Após a aclimação, 60 camundongos BALB/c (cAnNCrI, CrI:CD1) machos (7-8 semanas de idade, aproximadamente 20 g), encontraram-se integrados aos 9 grupos experimentais (n = 10 animais por grupo), de acordo com o trabalho anterior de DOS REIS et al. (2022) e a Tabela 1. Todos os protocolos dietéticos foram mantidos por 15 semanas pós-infecção, com água *ad libitum*. Enquanto a dieta de jejum de dias alternados ocorreu com os animais "um dia" sendo alimentados com uma ração padrão de laboratório *ad libitum* e no "dia seguinte" sem consumo, que começou no dia 1 com consumo, com a pesagem para controle. Já a solução de dieta rica em dieta sacarídica (12% de dieta sacarídica) (SYNTH, BRASIL) foi disponibilizada em garrafas e substituída a cada 3 dias e, como opção, as garrafas de água colocadas lado a lado, para que os animais pudessem escolher qual beber (água ou solução de dieta sacarídica) (DOS REIS et al., 2022). Por outro lado, administrou-se o Praziquantel (FIOCRUZ, Brasil) por via oral, por gavagem, após 8 semanas (na 8ª semana) de infecção, com 300 mg/kg/ dia durante 3 dias consecutivos. Com isso, uma ingestão alimentar completa e detalhada (dieta sacarídica e/ou ração padrão de laboratório), registrada a cada 3 dias, consoante relatado no nosso trabalho anterior, bem como

um HSD comprovado (~40% da ingestão diária e ingestão diária de energia como dieta sacarídica) e dados sobre a sobrevivência dos ratos nos grupos após 15 semanas de tratamentos (DOS REIS et al., 2022).

Tabela 1- Grupos experimentais, protocolos dietéticos adotados durante 15 semanas e tratamento com praziquantel na semana 8 (continua)

Grupos	Dieta		Descrição (15 semanas)	Tratamento (8 semanas)
Camundongos não infectados	<i>Ad libitum</i>	L	Alimentação comercial/padrão de laboratório diária <i>ad libitum</i>	---
	Dieta de jejum de dias alternados	DF	Alimentos comerciais/normalizados de laboratório <i>ad libitum</i> : um dia sim/outro dia não	---
	Dieta rica em dieta sacarídica	SD	Ração comercial/padrão de laboratório <i>diária ad libitum</i> mais solução de dieta sacarídica a 12%	---
Camundongos infectados com <i>S. mansoni</i>	<i>Ad libitum</i>	L	Alimentação comercial/padrão de laboratório diária <i>ad libitum</i>	---

	Dieta de jejum de dias alternados	DF	Alimentos comerciais/normalizados de laboratório <i>ad libitum</i> : um dia sim/outro dia não	---
	Dieta rica em dieta sacarídica	SD	Ração comercial/padrão de laboratório diária <i>ad libitum</i> mais solução de dieta sacarídica a 12%	---
Camundongos infectados com <i>S. mansoni</i> e tratados (T) com praziquantel (+PZQ)	<i>Ad libitum</i>	L	Alimentação comercial/padrão de laboratório diária <i>ad libitum</i>	Praziquantel 300 mg/kg/dia, por 3 dias
	Dieta de jejum de dias alternados	DF	Alimentos comerciais/normalizados de laboratório <i>ad libitum</i> : um dia sim/outro dia não	Praziquantel 300 mg/kg/dia, por 3 dias
	Dieta rica em dieta sacarídica	SD	Ração comercial/padrão de laboratório diária <i>ad libitum</i> mais solução de dieta sacarídica a 12%	Praziquantel 300 mg/kg/dia, por 3 dias

Fonte: DOS REIS et al. (2022).

5.4 ANÁLISE HISTOLÓGICA DO TECIDO RENAL

Realizou-se a análise histopatológica do tecido renal, com o objetivo de identificar alterações morfológicas associadas à infecção por *Schistosoma mansoni* e às intervenções dietéticas propostas (dieta *ad libitum*, jejum de dias alternados e dieta sacarídica) e a influência do tratamento com praziquantel (PZQ). A análise microscópica, incluiu a avaliação dos seguintes parâmetros: alterações glomerulares (proliferação celular, atrofia, obliteração do espaço de Bowman, espessamento da cápsula), e infiltração inflamatória intersticial pela contagem de células mesangiais (EL-SAWAF et al., 2010). Além de identificar a deposição de matriz extracelular para a fibrose renal (SOUSA et al., 2023; BRITO et al., 1999). Essas estão classificadas em escores semiquantitativos conforme frequência e intensidade das lesões, adaptado de NEVES et al. (2020).

5.4.1 Coleta das amostras e análise glomerular

Após a eutanásia dos animais, por overdose de anestésico, os rins foram removidos, dissecados e imediatamente fixados em solução de formalina a 10% tamponada neutra a 10% (pH 7,2, 48 h). Após a fixação histológica, processou-se os órgãos pela técnica convencional de inclusão em parafina: desidratados em concentrações crescentes de álcool de 70% para álcool absoluto (99,8%); em seguida, os órgãos foram diafanizados em xilol e incluídos em parafina histológica fundida a 60 °C.

Em seguida, ocorreu nova inclusão na parafina para serem emblocados. Posteriormente, realizou-se os cortes histológicos transversais com 5 µm de espessura, em micrótomo rotativo (Leica: modelo RM2125RT, Nussloch – Alemanha), montados em lâminas. De maneira subsequente, coraram-se as lâminas pelo método de hematoxilina e eosina (HE) para avaliação geral da arquitetura renal e detecção de alterações inflamatórias e glomerulares.

Obtiveram-se as imagens, utilizando um microscópio Zeiss AxioCam ICc3 acoplado ao software AxioVision. A área dos glomérulos (EL-SAWAF et al., 2010), foram determinadas com uma lente de 20,0x utilizando a ferramenta de contorno do software de análise Image-Pro plus 4.5 (Media Cybernetics Inc., Silver Spring, Maryland, EUA). Um único examinador, realizou as análises histológicas em ao menos de dez campos aleatórios do córtex renal, pelo método duplo-cego.

5.4.2 Análise de deposição de colágeno e fibrose

Para avaliação de fibrose renal e deposição de colágeno, nos cortes de tecido renal, corou-se as lâminas com PicroSirius Red, técnica histoquímica específica para fibras colágenas, especialmente colágeno dos tipos I e III (JUNQUEIRA et al., 1979), e observados sob microscopia de campo claro e luz polarizada para distinção dos tipos de fibras colágenas (MATA-SANTOS et al., 2014; RICH; WHITTAKER, 2017).

Subsequentemente, imagens de áreas glomerulares e campo cortical do parênquima dos rins, foram capturadas em campos consecutivos com aumentos de x200 e x400, respectivamente, sem sobreposição. As análises, sucederam em ao menos cinco campos aleatórios de cada lâmina, utilizando o método de contagem de pontos do software Image-Pro Plus 6.3®. Os resultados foram reportados em percentual conforme descrito por MENDONÇA et al.(2020).

Essa abordagem permite correlacionar a intensidade da fibrose intersticial com os diferentes regimes nutricionais e a progressão da esquistossomose experimental, conforme observado em modelos semelhantes descritos por DOS REIS et al. (2024).

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados (médias \pm SEM) decorreram de experimentos independentes, pelo menos em triplicata. Após a constatação da normalidade com o teste de Shapiro-Wilk, executou-se a análise dos resultados por ANOVA de via única ou dupla, quando pertinente, seguida do Teste Post Hoc de Bonferroni, com o nível de significância estabelecido em $p < 0,05$. Para tanto, foi usado o software GraphPad Prisma.

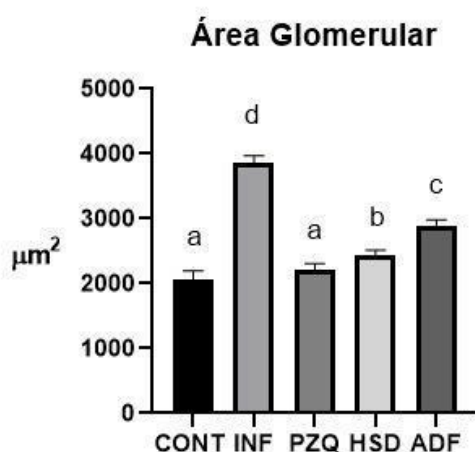
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 ALTERAÇÕES RENAIS CAUSADAS PELO *SCHISTOSOMA MANSONI*

A análise histopatológica renal, avaliou 5 grupos: controle, infectados controle e tratados, sob a dieta *ad libitum*, infectados HSD, sob dieta rica em sacarose e infectados ADF, recebendo a dieta de jejum de dias alternados. Os outros 4 grupos foram desconsiderados pela ausência de referência estatística. Observou-se a área glomerular, o espaço de Bowman, proliferação de células mesangiais e o percentual de fibrose. Demonstrando-se que a infecção do *Schistosoma mansoni* e as intervenções nutricionais implicaram na morfologia renal. Assim, permitindo identificar alterações inflamatórias e fibrogênicas, e como, tanto as dietas quanto o tratamento farmacológico modulam a extensão dessas lesões. As análises avaliaram os resultados obtidos a seguir:

6.2 ÁREA GLOMERULAR

Figura 1- Análise da Área Glomerular



Análise morfométrica da área glomerular (μm^2) nos grupos Controle (CONT), Infectado (INF), Infectado e tratado com praziquantel (PZQ), Infectado sob dieta hipersacarídica (HSD) e Infectado com jejum em dias alternados (ADF). Letras distintas representam diferença estatística significativa ($p < 0,05$). O grupo INF apresentou maior expansão glomerular em relação aos demais grupos.

Fonte: Autor

A avaliação da área glomerular (μm^2) demonstrou diferenças entre os grupos. A fração infectada (INF) exibiu o maior aumento na área glomerular em comparação com os outros, indicando hipertrofia glomerular e remodelação tecidual característica da glomerulonefrite esquistossomótica. Esta expansão, associa-se à deposição de complexos imunes e à ativação de citocinas fibrogênicas, como IL-13 e TGF- β , propiciando proliferação mesangial e o espessamento da cápsula glomerular (BRITO et al., 1999; NEVES et al., 2020), em decorrência de inflamação crônica e sobrecarga hemodinâmica (DUARTE et al., 2015). Além disso, dados ultraestruturais de EID et al. (2017), exibiram espessamento irregular com duplicação da membrana basal glomerular em camundongos infectados.

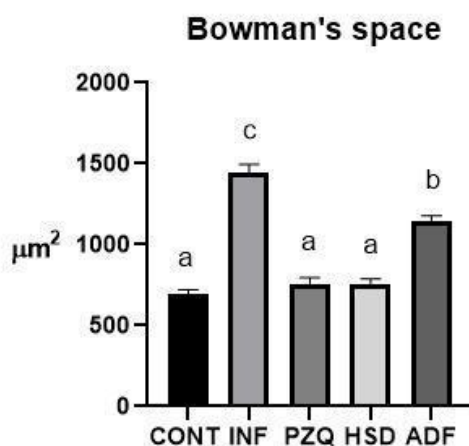
O tratamento com praziquantel (PZQ), levou a uma redução na área glomerular em comparação ao grupo INF, indicando seu efeito positivo no controle do remodelamento renal. Todavia, a resolução parcial das lesões sugere que o tratamento não reverterá por completo as alterações (DOS REIS et al., 2022). Em contraste, o grupo da dieta sacarídica (HSD), apresentou um discreto aumento na área glomerular, sugerindo que o excesso de carboidratos, apesar de exacerba as respostas inflamatórias e favorecer a hiperfiltração e a expansão mesangial, não influencia o tamanho glomerular (GALVÃO et al., 2022; SOUSA et al., 2023). Já o grupo de jejum em dias alternados (ADF) apresentou uma área glomerular maior do que o HSD, porém menor do que o INF, possivelmente devido às flutuações hemodinâmicas induzidas pelo regime dietético. Segundo o descrito por GEHRIG et al. (1986), o jejum alternado causa variações na taxa de filtração glomerular e no fluxo sanguíneo renal, promovendo ajustes adaptativos nos glomérulos.

Sugere-se assim, que as mudanças estruturais, sofrem influência do estado nutricional na fisiopatologia das infecções (ANTONI et al., 2017). E que, no geral, a

função renal pós-infecção é diretamente influenciada pelo metabolismo do hospedeiro (GRANERI et al., 2021).

6.3 ESPAÇO E BOWMAN

Figura 2- Área do Espaço de Bowman



Medida do espaço capsular de Bowman (μm^2) nos grupos Controle (CONT), Infectado (INF), Infectado e tratado com praziquantel (PZQ), Infectado sob dieta hipersacarídica (HSD) e Infectado com jejum em dias alternados (ADF). Letras distintas indicam diferenças estatísticas ($p < 0,05$). O grupo INF apresentou maior expansão do espaço capsular, seguido pelo grupo ADF.

Fonte: Autor

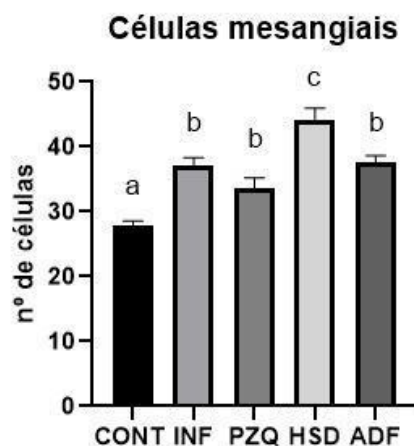
Revelou-se variações significativas entre os grupos, durante a análise da área do espaço de Bowman (μm^2), indicando o impacto da infecção e das intervenções na integridade glomerular. O grupo infectado (INF) mostrou o maior aumento no espaço de Bowman, refletindo uma dilatação pronunciada associada à hipertrofia glomerular e danos estruturais na glomerulonefrite esquistossomótica. Essa expansão resulta da proliferação mesangial, espessamento da cápsula de Bowman e acúmulo de material proteico devido a respostas inflamatórias e deposição de complexos imunes (DIGEON et al., 1979; NEVES et al., 2020). Enfatizam em DUARTE et al. (2025) que a fibrose intersticial e o aumento da permeabilidade glomerular contribuem para essa dilatação

em pacientes com esquistossomose. Achados que se alinham com as observações de EID et al. (2017), as quais relatam espessamento da membrana basal glomerular, apagamento dos processos dos pés dos podócitos e vacuolização epitelial tubular nos rins infectados.

No entanto, os grupos CONT, PZQ e HSD apresentaram valores iguais, mais baixos, indicando uma certa preservação da arquitetura glomerular. A inflamação foi aliviada no grupo tratado com praziquantel, mas a dieta rica em sacarose, embora induzindo distúrbios metabólicos, não conseguiu causar uma distensão glomerular proeminente (VAN VELTHUYSEN & FLORQUIN, 2000). No grupo ADF, o aumento moderado do espaço de Bowman em comparação com CONT, PZQ e HSD, embora menor que INF, indicou uma adaptação às mudanças hemodinâmicas, pela hipertensão portal e restrição do metabolismo energético, de acordo com as oscilações glomerulares causadas pelas condições de jejum. Os pressupostos de GEHRIG et al. (1986) indicaram a importância dessas mudanças em facilitar a drenagem glomerular e a redução da pressão intraglomerular, indicando um processo de adaptação sem ausência de danos associados a patologias. E as análises histopatológicas realizadas por ANDRADE & ROCHA (1979), assim como BARSOUIM et al. (1977), são semelhantes, indicando uma cápsula glomerular expansiva e aumentos na massa de células mesangiais em casos de infecções por esquistossomose hepatoesplênica. Demonstrando-se a importância da ativação imunológica e da produção de danos oxidativos para a infecção crônica por esquistossomose dentro do mecanismo reacional dos rins, onde as mudanças nos espaços de Bowman, refletem o grau das condições da doença (PONTES et al., 2025).

6.4 PROLIFERAÇÃO DE CÉLULAS MESANGIAIS

Figura 3- Quantificação das Células Mesangiais



Número médio de células mesangiais nos grupos Controle (CONT), Infectado (INF), Infectado e tratado com praziquantel (PZQ), Infectado sob dieta hipersacarídica (HSD) e Infectado com jejum em dias alternados (ADF). Letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$). Os grupos infectados mostraram aumento de células mesangiais, com maior número no grupo HSD.

Fonte: Autor

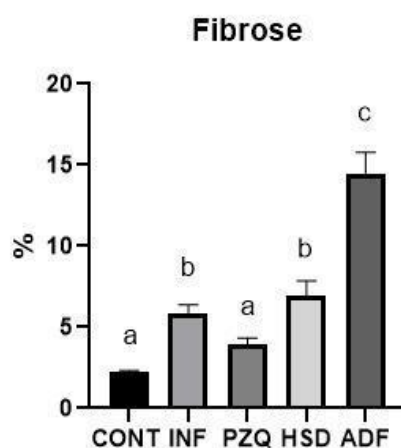
A contagem de células mesangiais aumentaram significativamente em todos os grupos infectados (INF, PZQ, HSD e ADF) em comparação com o controle (CONT). Isso confirma que a infecção leva à mesângio proliferação. Este processo inclui a proliferação das células mesangiais, a expansão da matriz extracelular e o espessamento glomerular. Os complexos imunes e as citocinas, como TGF- β e IL-13, promovem essas mudanças (BRITO et al., 1999; PEARCE et al., 2002). Dentre as medições quantitativas, as contagens celulares são mais altas no grupo HSD, isso indica que uma dieta alta em sacarose, induz proliferação pela glicemia sanguínea elevada e efeitos oxidativo, visto que ativam vias como a NADPH oxidase e NF- κ B (ZHAO, 2019). Pesquisa em nefropatias diabéticas também tem mostrado aumento de síntese de fibronectina e colágeno (LI et al., 2007).

Os grupos INF, PZQ e ADF mostraram resultados semelhantes, sugerindo que o tratamento com praziquantel e o jejum intermitente não revertem completamente a proliferação celular. No entanto, em comparação com o HSD, o ADF, reduziu o crescimento mesangial, por atenuar o estresse oxidativo, o que ajuda a manter o fluxo

sanguíneo estável (GEHRIG et al., 1986). Como observado, a condição do grupo PZQ apresentou alguma melhoria, sustentando as descobertas de BARSOUM et al. (1977) e de BARSOUM (2003) que indicaram que a duração das mudanças estruturais nos glomérulos, mesmo após a eliminação dos parasitas devido a reações imunes contínuas e fibrose. De acordo com YASHIMA et al. (2016), a hiperplasia mesangial é um sinal de glomerulonefrite mediada por complexos imunes causada pelo acúmulo de antígenos contra esquistossomas nos rins. Os efeitos combinados do estresse oxidativo e da melhor ativação imunológica no grupo HSD levam à proliferação acentuada influenciada pelas citocinas (BURGEIRO et al., 2017). Dessa forma, destacando como o metabolismo pode tanto agravar quanto aliviar as alterações mesangiais na nefrite esquistossomótica (PONTES, 2025).

6.5 FIBROSE E DEPOSIÇÃO DE COLÁGENO

Figura 4- Porcentagem de Fibrose Renal



Quantificação da porcentagem de fibrose renal nos grupos Controle (CONT), Infectado (INF), Infectado e tratado com praziquantel (PZQ), Infectado sob dieta hipersacarídica (HSD) e Infectado com jejum em dias alternados (ADF). As letras diferentes indicam diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$). Foi observado maior percentual fibrótico no grupo ADF em comparação aos demais, enquanto PZQ se assemelhou ao grupo controle.

Fonte: Autor

Durante a análise da fibrose renal, demonstrou-se que a interação entre a infecção parasitária, a farmacoterapia e a manipulação dietética exerceu efeitos sobre o remodelamento renal. Como antecipado, o grupo CONT mostrou os menores valores percentuais de fibrose, porque a histoarquitetura normal do rim adulto dos mamíferos é sustentada pela característica trivial da baixa deposição de colágeno, a fim de garantir as várias funções glomerulares e tubulares normais (CAVALLO et al., 1974). Por outro lado, o aumento maciço da deposição de colágeno observado nos ratos INF (infectados) *ad libitum* reforçou a observação de que as infecções por *Schistosoma mansoni*, estimularam a fibrose intersticial renal, como foi demonstrado pela inflamação crônica progressiva causada pelo estímulo antigênico após falência dos rins mediada por lesão autoimune das células glomerulares (ANDRADE e QUEIROZ, 1968; SOUSA et al., 2023).

O grupo HSD exibiu uma resposta de fibrose semelhante à do grupo INF, que é consistente aos estudos científicos, sobre o aumento do estresse oxidativo devido a dieta sacarídica, provavelmente com liberação de secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF-alfa, além de causar danos nos tecidos glomerulares e vasculares dos rins, especialmente quando há ação parasitária ou metabólica (ELBAYOUMI et al., 2024; BURGEIRO et al., 2017; PEARCE & HUANG, 2015). Embora seu aumento tenha superado o valor observado nos animais infectados no CONT, não atingiu os níveis encontrados pelo tratamento ADF.

Já a parcela que recebeu o tratamento por PZQ apresentou uma redução na fibrose em relação aos grupos INF e HSD, e não diferiu estatisticamente quando comparada aos controles saudáveis. Isso está de acordo com o efeito conhecido do praziquantel na redução da carga parasitária, reduzindo a excreção de antígenos e inflamação ao redor dos granulomas, como demonstrado por estudos em camundongos que evidenciaram a diminuição do estresse oxidativo e concentração de citocinas induzido pela administração de PZQ (KADJI-FASSI et al., 2022; MOLINARI et al., 2025). Porém, não evitou a fibrose remanescente, como evidenciado por correlações clínica-patológicas que revelaram atenuação da carga

parasitária, mas fracasso em restaurar a nefropatia crônica induzida por danos teciduais pelos complexos imunes (BARSOUM et al., 1977; VAN VELTHUYSEN & FLORQUIN, 2000).

Por outro lado, o grupo tratado com ADF apresentou os valores mais altos do índice de fibrose entre todos os outros, até mesmo superiores aos de INF e HSD. Embora o jejum em dias intercalados, demonstra-se positivo para as funções metabólicas e renais para modelos não infectados, a coexistência da infecção por *S. mansoni* resultou em uma promoção aparente da remodelação do tecido renal, em vez de alívio dos danos ou melhoria das funções dos rins para camundongos infectados sob intervenção de jejum (ELBAYOUMI et al., 2024; MOLINARI et al., 2025; ANTONI et al., 2017). Explicações contributivas podem incluir a promoção da apoptose e a falha na reparação tubular, que se soma à ativação contínua da imunidade pela inflamação do tecido de sustentação. Em contraponto, a homeostase metabólica, está comprometida pela demanda energética para renovação tecidual proveniente de células progenitoras derivadas da medula óssea do hospedeiro para combate da inflamação do tecido e contrabalançar as despesas energéticas para manutenção da homeostase tecidual (ALVES et al., 2016; DOS REIS et al., 2022; NUNES et al., 2017). Dessa forma, embora a restrição dietética metabólica seja eficaz na redução da fibrose devido às doenças metabólicas crônicas que resultam em dano renal, a adição de complexos imunológicos específicos para rins parasitados aumentou a fibrose no tecido renal devido ao estresse imunológico em relação à intervenção de jejum nos animais (GÓES et al., 2011; EL-SAWAF & ABO-ELGOUD, 2010).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo demonstram que a infecção por *Schistosoma mansoni* induz alterações morfológicas renais significativas, caracterizadas pelo aumento da área glomerular, expansão do espaço da cápsula de Bowman, proliferação de células mesangiais e intensificação do processo fibrótico. Esse conjunto de alterações é compatível com o desenvolvimento de uma glomerulopatia

imunomediada por deposição de complexos imunes, amplamente descrita no contexto da esquistossomose crônica, e reflete a persistência do estímulo antigênico e inflamatório sobre o tecido renal.

A administração de praziquantel exerceu um efeito protetor parcial, evidenciado pela redução de parâmetros inflamatórios e fibróticos em relação aos grupos infectados não tratados. Entretanto, a persistência de alterações estruturais mesmo após o tratamento sugere que a redução da carga de antígenos e a eliminação do parasita, embora essencial, não é suficiente para reverter completamente o remodelamento glomerular estabelecido, o que reforça a natureza crônica e progressiva da nefropatia esquistossomótica.

No que se refere às intervenções nutricionais, observou-se que as dietas exerceram efeitos distintos e, em parte, opostos sobre a morfologia renal. A dieta rica em sacarose esteve associada ao aumento da inflamação e da proliferação mesangial, possivelmente em decorrência da hiperglicemia persistente, do aumento do estresse oxidativo e da ativação de vias metabólicas e mediadores, que potencializam a resposta imune e o remodelamento glomerular. Esses achados reforçam o papel do metabolismo glicídico como fator interferente na nefropatia associada à esquistossomose.

Em contraste, o jejum em dias alternados, apesar de frequentemente associado a benefícios metabólicos em modelos não infectados, não exerceu efeito protetor no contexto da infecção por *S. mansoni*. Ao contrário, essa intervenção esteve associada a maior deposição de colágeno e intensificação da fibrose renal. Esse efeito pode ser atribuído ao aumento do estresse metabólico em um cenário de inflamação crônica, no qual a restrição energética compromete os mecanismos de reparo tecidual, favorece a apoptose celular e intensifica a ativação de vias pró-fibróticas, como aquelas mediadas por TGF- β , além das possíveis alterações da perfusão sanguínea no tecido renal, que comprometer a distribuição de oxigênio e nutrientes. Assim, o jejum parece atuar como um fator adicional de estresse, agravando o dano renal em vez de mitigá-lo.

Em conjunto, as descobertas apontam que a evolução dos problemas renais causados pelo *S. mansoni* surgem de uma relação complexa entre a infecção parasitária, estado nutricional e metabolismo energético do hospedeiro. Estes achados reforçam a importância de formas de tratamento mais completas, que unam o combate ao parasita com boas práticas alimentares, buscando não só controlar a infecção, mas também a prevenção da progressão do dano renal.

É importante notar que este estudo, limitou-se a observação morfológica dos rins, não contemplando parâmetros funcionais, como a filtração ou a presença de proteinúria. Além disso, não foram realizadas análises mais detalhadas, o que impede a identificação dos processos inflamatórios, metabólicos e fibrogênicos envolvidos. Por fim, o uso de um único modelo experimental, em camundongo BALB/c machos, restringe a aplicação dos resultados a outros casos. Assim, pesquisas futuras que integrem o funcionamento, as moléculas e diferentes modelos são necessários para aprofundar a compreensão dos mecanismos envolvidos na nefropatia esquistossomótica e no papel do metabolismo na sua progressão.

REFERÊNCIAS

- ABU ALMAATY, Ali et al. Effect of Praziquantel, Allicin, and Curcumin on The Histology of Liver, Spleen, and Kidney of *Schistosoma mansoni* Infected Mice. Egyptian Journal of Histology, v. 44, n. 2, p. 465-477, 2021.
- AKPOM, C. A.; WARREN, K. S. Calorie and protein malnutrition in chronic murine schistosomiasis mansoni: effect on the parasite and the host. The Journal of Infectious Diseases, v. 132, p. 6-14, 1975.
- AL-HAIDARI, Sami Ahmed et al. Intestinal schistosomiasis among schoolchildren in Sana'a Governorate, Yemen: Prevalence, associated factors and its effect on nutritional status and anemia. PLoS Neglected Tropical Diseases, [S. l.]: v. 15, n. 9, p. e0009757, 2021.
- ALLAN LA, KUTIMA HL, MUYYA S., AYONGA D., YOLE D. A eficácia de um medicamento fitoterápico, esquizozima, em comparação ao praziquantel, no tratamento da infecção por *Schistosoma mansoni* em camundongos BALB/c. Journal of Biology, Agriculture and Healthcare. 2014.
- ALVES, C. C.; ARAUJO, N.; CASSALI, G. D.; FONSECA, C. T. Parasitological, pathological, and immunological parameters associated with *Schistosoma mansoni* infection and reinfection in BALB/c and C57BL/6 mice. The Journal of Parasitology, v. 102, n. 3, p. 336–341, 2016. <https://doi.org/10.1645/14-664>
- AMER, Alaa S. et al. The interaction of *Schistosoma mansoni* infection with diabetes mellitus and obesity in mice. Scientific Reports, v. 13, n. 1, p. 9417, 2023.
- ANDRADE, Z. A.; ROCHA, Heonir. Schistosomal glomerulopathy. Kidney international, v. 16, n. 1, p. 23-29, 1979.
- ANDRADE, Z. A.; QUEIROZ, L. S. Patologia da esquistossomose mansônica. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1968.
- ANTONI, RONA et al. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism. Proceedings of the Nutrition Society, [S. l.]: v. 76, n. 3, p. 361-368, 2017.
- ARANTES, M. E. Reposicionamento in silico de novos fármacos contra o *Schistosoma mansoni*. Dissertação de mestrado – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, p. 1-88, 2016.
- ASSIS, A. M. et al. *Schistosoma mansoni* infection and nutritional status in schoolchildren: a randomized, double-blind trial in northeastern Brazil. The American journal of clinical nutrition, [S. l.]: v. 68, n. 6, p. 1247-1253, 1998.

BARSOUM, R. S.; ESMAT, Gamal; EL-BAZ, Tamer. Human schistosomiasis: clinical perspective. *Journal of advanced research*, v. 4, n. 5, p. 433-444, 2013.

BARSOUM, R. S. The changing face of schistosomal glomerulopathy. *Kidney international*, v. 66, n. 6, p. 2472-2484, 2004.

BARSOUM, R. S. Schistosomiasis and the kidney. *Seminars in Nephrology*, 23(1), 34–41, 2003.

BARSOUM, R. S. Schistosomal glomerulopathies. *Kidney international*, v. 44, n. 1, p. 1-12, 1993.

BARSOUM, R. S.; BASSILY, S.; BALIGH, O. K. et al. Renal disease in hepatosplenic schistosomiasis: a clinicopathological study. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, London*, v. 71, n. 5, p. 387-391, 1977.

BOLETIM Epidemiológico de Doenças Tropicais Negligenciadas- Número Especial | Jan. 2025- Número Especial | Jan. 2025. Boletim Epidemiológico, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE E AMBIENTE, 29 jan. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2025/boletim-epidemiologico-de-doencas-tropicais-negligenciadas-numero-especial-jan-2025.pdf/view>. Acesso em: 12 abr. 2025.

BROSIUS, Frank C.; COWARD, Richard J. Podocytes, signaling pathways, and vascular factors in diabetic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, v. 21, n. 3, p. 304-310, 2014.

BOURKE, C. D., BERKLEY, J. A., & PRENDERGAST, A. J. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends in Immunology, [S. l.]*: v. 37, n. 6, p. 386–398, 2016.

BRASIL 2014 Vigilância da Esquistossomose Mansonii: Diretrizes técnicas (Vigilância da Esquistossomose Mansonii: Diretrizes Técnicas). Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansonii_diretrizes_tecnicas.pdf/. Acesso em: 12 abr. 2025.

BRITO, T. de et al. *Schistosoma mansoni* associated glomerulopathy. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 41, p. 269-272, 1999.

BROSIUS, Frank C.; COWARD, Richard J. Podocytes, signaling pathways, and vascular factors in diabetic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*, v. 21, n. 3, p. 304-310, 2014.

- BURGEIRO, ANA et al. Glucose and lipid dysmetabolism in a rat model of prediabetes induced by a high-sucrose diet. *Nutrients*, [S. l.]: v. 9, n. 6, p. 638, 2017.
- CANFORA, Emanuel E.; JOCKEN, Johan W.; BLAAK, Ellen E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, [S. l.]: v. 11, n. 10, p. 577-591, 2015.
- CAVALLO, T. et al. Renal involvement in schistosomiasis mansoni. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 23, n. 6, p. 1027-1033, 1974.
- COLLEY, Daniel G. et al. Human schistosomiasis. *The Lancet*, v. 383, n. 9936, p. 2253-2264, 2014.
- COUTO, Janira Lúcia Assumpção et al. Esquistossomose murina associada à desnutrição: alterações histopatológicas no fígado, baço e jejuno. *Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology*, v. 36, n. 1, 2007.
- CUNNINGHAM-RUNDLES, Susanna; MCNEELEY, David F.; MOON, Aeri. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical immunology*, [S. l.]: v. 115, n. 6, p. 1119-1128, 2005.
- DA SILVA JUNIOR, Geraldo Bezerra et al. Schistosomiasis-associated kidney disease: A review. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, v. 3, n. 1, p. 79-84, 2013.
- DE SOUZA, Ana Luiza Ribeiro et al. Avaliação in vitro da permeação, toxicidade e efeito de nanopartículas lipídicas sólidas carregadas de praziquantel contra *Schistosoma mansoni* como estratégia para melhorar a eficácia do tratamento da esquistossomose. *Revista Internacional de Farmacêutica*, v. 463, n. 1, pág. 31-37, 2014.
- DE SANTANA DUTRA, Aline Soares et al. Análise da esquistossomose na região nordeste de 2020 a 2023: diagnóstico, terapêutica e considerações clínicas. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 2, p. 691-711, 2024.
- DE VOS, Rita et al. Ultrastructural immunocytochemical demonstration of HLA class I antigens in human pathological liver tissue. *Hepatology*, v. 5, n. 6, p. 1071-1075, 1985.
- DIGEON, M. et al. The role of circulating immune complexes in the glomerular disease of experimental hepatosplenic schistosomiasis. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 35, n. 3, p. 329, 1979.

DOS REIS, L. F. C. et al. Alternate-day fasting, a high-sucrose/caloric diet and praziquantel treatment influence biochemical and behavioral parameters during *Schistosoma mansoni* infection in male BALB/c mice. *Experimental Parasitology*, v. 240, p. 108316

DOS REIS, L. F. C. et al. Dietary glycemic and energy load differentially modulates *Schistosoma mansoni*-induced granulomatous inflammation and response to antiparasitic chemotherapy. *Acta Tropica*, v. 252, p. 107141, 10 fev. 2024.

DOS-SANTOS, Washington Luis Conrado et al. Schistosomal glomerulopathy and changes in the distribution of histological patterns of glomerular diseases in Bahia, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 106, p. 901-904, 2011.

DUARTE, D. B.; DE FRANCESCO DAHER, E.; PINHEIRO, M. E.; OLIVEIRA, M. J. C. Kidney disease associated with schistosomiasis mansoni. In: BEZERRA DA SILVA JUNIOR, G.; DE FRANCESCO DAHER, E.; BARROS, E. (eds). *Tropical nephrology. Sustainable development goals series*. Cham: Springer, 2025.

DUARTE DB, Vanderlei LA, de Azevêdo Bispo RK, Pinheiro ME, da GB, Silva Junior, De Francesco Daher E. Acute kidney injury in schistosomiasis: a retrospective cohort of 60 patients in Brazil. *J Parasitol*. 2015;101(2):244–247.

EID, R. A. et al. Ultrastructural changes of kidney in *Schistosoma mansoni*-infected mice. *Ultrastructural Pathology*, v. 41, n. 6, p. 1–7, 2017.

ELBAYUMI, Khaled S. et al. Alternate day fasting ameliorates renal damage in rats received high fat and fructose diet through enhancement of renal autophagy, decreasing renal fibrosis and apoptosis. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*, v. 44, n. 4, p. 196-211, 2024.

EL-SAWAF, Manal E.; ABO-ELGOUD, Morsy A. Histological study on the effect of furosemide on renal cortex of mice with hepatic fibrosis secondary to *Schistosoma mansoni* infection. *Egypt. J. Histol*, v. 33, p. 798-807, 2010.

FERNANDES, Daniel Alvarenga et al. Aspectos ultrassonográficos associados à morbidade de formas clínicas crônicas de esquistossomose mansônica, utilizando-se protocolo proposto pela Organização Mundial da Saúde. *Radiologia Brasileira*, v. 46, p. 1-6, 2013.

FERREIRA, H. S. et al. Intestinal protein absorption in malnourished mice with acute schistosomiasis mansoni. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 88, p. 581-587, 1993.

FERREIRA, H. S.; COUTINHO, E. M. Should nutrition be considered as a supplementary measure in schistosomiasis control?. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, v. 93, n. 5, p. 437-447, 1999.

FRIANI, Gabriela et al. Destruction of *Schistosoma mansoni* sporocysts in *Biomphalaria glabrata* after phytochemical exposure. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 94, n. 2, p. e20190676, 2022.

FRIED, Bernard; LATERRA, Robert; KIM, Yonghyun. Effects of exogenous glucose on survival and infectivity of *Schistosoma mansoni* cercariae. *The Korean journal of parasitology*, v. 40, n. 1, p. 55, 2002

FRIEDMAN, Jennifer F. et al. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis during human pregnancy. *Bulletin of the World Health Organization*, [S. l.]: v. 96, n. 1, p. 59, 2018.

GALVÃO, R. L. DE F. et al. Kidney injury biomarkers and parasitic loads of *Schistosoma mansoni* in a highly endemic area in northeastern Brazil. *Acta Tropica*, v. 228, p. 106311, 1 abr. 2022.

GEHRIG, J. J., Jr. et al. Renal handling of amino acids in experimental diabetes mellitus. *American journal of physiology-renal physiology*, Bethesda, v. 250, n. 3, p. F566-F572, 1986.

GOMES, Ana Clarissa Luna et al. Prevalência e carga parasitária da esquistossomose mansônica antes e depois do tratamento coletivo em Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 25, p. 243-250, 2016.

GRANERI, LIAM T. et al. Chronic intake of energy drinks and their sugar free substitution similarly promotes metabolic syndrome. *Nutrients*, [S. l.]: v. 13, n. 4, p. 1202, 2021.

JUNQUEIRA, L. C. U. et al. Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy. *Histochem J*, v. 11, p. 447-455, 1979.

KADJI FASSI, Joseph Bertin et al. Protein undernutrition reduces the efficacy of praziquantel in a murine model of *Schistosoma mansoni* infection. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 16, n. 7, p. e0010249, 2022.

KNAUFT, Robert F.; WARREN, Kenneth S. The effect of calorie and protein malnutrition on both the parasite and the host in acute murine schistosomiasis mansoni. *The Journal of Infectious Diseases*, p. 560-575, 1969.

LENZI, Henrique L. et al. Histoarchitecture of schistosomal granuloma development and involution: morphogenetic and biomechanical approaches. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [S. l.]: v. 93, p. 141-151, 1998.

LI, Xuejuan et al. Emodin suppresses cell proliferation and fibronectin expression via p38MAPK pathway in rat mesangial cells cultured under high glucose. *Molecular and cellular endocrinology*, v. 307, n. 1-2, p. 157-162, 2009.

LIMA, Samuel Nuno Pereira et al. Tempol modulates the leukocyte response to inflammatory stimuli and attenuates endotoxin-induced sickness behaviour in mice. *Archives of Physiology and Biochemistry*, v. 126, n. 4, p. 341-347, 2020.

LIMA, S.N.P. et al. Tempol modulates the leukocyte response to inflammatory stimuli and attenuates endotoxin-induced sickness behaviour in mice. *Archives of Physiology and Biochemistry*, [S. l.]: v. 126, p. 341-347, 2018.

LOPEZ-JUNIOR, Ednilson Hilário et al. Human tumor necrosis factor alpha affects the egg-laying dynamics and glucose metabolism of *Schistosoma mansoni* adult worms in vitro. *Parasites & Vectors*, v. 15, n. 1, p. 176, 2022.

MATA-SANTOS, Hilton Antônio et al. Silymarin reduces profibrogenic cytokines and reverses hepatic fibrosis in chronic murine schistosomiasis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, v. 58, n. 4, p. 2076-2083, 2014.

MEWAMBA, Estelle M. et al. The genetics of human schistosomiasis infection intensity and liver disease: A review. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 613468, 2021.

MENDONCA, Andrea AS et al. Thioridazine aggravates skeletal myositis, systemic and liver inflammation in *Trypanosoma cruzi*-infected and benznidazole-treated mice. *International Immunopharmacology*, v. 85, p. 106611, 2020.

MENESES, Gdayllon Cavalcante et al. Novel kidney injury biomarkers in tropical infections: a review of the literature. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, v. 62, p. e14, 2020.

MITALO, Nancy S. et al. Coinfection with *Schistosoma mansoni* Enhances Disease Severity in Human African Trypanosomiasis. *Journal of tropical medicine*, v. 2023, n. 1, p. 1063169, 2023.

MOLINARI, Paolo et al. Caloric restriction protects from acute and chronic kidney injury by inhibiting monocyte recruitment. *iScience*, v. 28, n. 8, 2025.

MONTENEGRO, S. M. L., et al. Cytokine production in acute versus chronic human schistosomiasis mansoni: the cross-regulatory role of interferon-g and interleukin-10

in the responses of peripheral blood mononuclear cells and splenocytes to parasite antigens. *J Infect Dis*, [S. l.]: v. 179, p. 1502-1514, 1999.

NASCIMENTO, Gilmara Lima et al. The cost of a disease targeted for elimination in Brazil: the case of schistosomiasis mansoni. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 114, p. e180347, 2019.

NEVES PD, BRIDI RA, RAMALHO JA, JORGE LB, WATANABE EH, WATANABE A, et al. *Schistosoma mansoni* infection as a trigger to collapsing glomerulopathy in a patient with high-risk APOL1 genotype. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(10):e0008582.

NEVES PDMM, JORGE LB, CAVALCANTE LB, MALHEIROS D, WORONIK V, DIAS CB. Glomerulopatia associada à esquistossomose: aspectos clínicos, características patológicas e desfechos renais. *Clin Nephrol*. 2020;93(5):251–261.

NEVES, Renata Heisler et al. Morphological aspects of *Schistosoma mansoni* adult worms isolated from nourished and undernourished mice: a comparative analysis by confocal laser scanning microscopy. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 96, p. 1013-1016, 2001.

OMS. Organização Mundial da Saúde 2023 Fichas informativas. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis/>. Acesso em: 12 abr. 2025.

OMS. Diretrizes sobre o controle e a eliminação da esquistossomose humana. Genebra, Suíça: OMS; 2022.

PARHOFER, Klaus G. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia. *Diabetes & metabolism journal*, [S. l.]: v. 39, n. 5, p. 353-362, 2015.

PEARCE, Edward J.; HUANG, Stanley Ching-Cheng. The metabolic control of schistosome egg production. *Cellular microbiology*, v. 17, n. 6, p. 796-801, 2015.

PEARCE, Edward J.; MACDONALD, Andrew S. The immunobiology of schistosomiasis. *Nature Reviews Immunology*, v. 2, n. 7, p. 499-511, 2002.

PEREIRA, W. L. Fatores de risco associados à infecção pelo *Schistosoma mansoni*. Dissertação de mestrado. Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, Minas Gerais, p. 1-83, 2006.

PIERI, OTAVIO SARMENTO et al. "Accuracy of the urine point-of-care circulating cathodic antigen assay for diagnosing *Schistosomiasis mansoni* infection in Brazil: A multicenter study." *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* vol. 56 e0238-2022. 23 Jan. 2023, doi:10.1590/0037-8682-0238-2022

PONTES, I. B. S; DUARTE, A. N; DIAS, C.B. Glomerulopathy associated with schistosomiasis mansoni. Brazilian Journal of Nephrology, v. 48, n. 1, p. e20250084, 2025.

RABELLO, A. et al. Diagnóstico parasitológico, imunológico e molecular da Esquistossomose mansoni. In: CARVALHO, O.S.; COELHO, P.M.Z.; LENZI, H.L. Rio de Janeiro, Editora FioCruz, 2008.

REZENDE, Simone A. et al. Mice lacking the gamma interferon receptor have an impaired granulomatous reaction to *Schistosoma mansoni* infection. Infection and immunity, [S. l.]: v. 65, n. 8, p. 3457-3461, 1997.

RICH, Lillian; WHITTAKER, Peter. Collagen and picrosirius red staining: a polarized light assessment of fibrillar hue and spatial distribution. Journal of morphological sciences, v. 22, n. 2, p. 0-0, 2017.

RODRIGUES, Valério Ladeira et al. Glomerulonephritis in schistosomiasis mansoni: a time to reappraise. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, p. 638-642, 2010.

RASO, G. et al. A Bayesian approach to estimate the age-specific prevalence of *Schistosoma mansoni* and implications for schistosomiasis control. International Journal for Parasitology, [S. l.]: v. 37, n. 13, p. 1491–1500, 2007.

SILVA DA PAZ W, DOS SANTOS REIS E, LEAL IB, BARBOSA YM, DE ARAÚJO, RIBEIRO DE JESUS AR, DE SOUSA CDF, DOS SANTOS AD, BEZERRA-SANTOS. Basic and associated causes of schistosomiasis-related mortality in Brazil: A population-based study and a 20-year time series of a disease still neglected. J Glob Health 2021;11:04061.

SKELLY, P. J.; STEIN, L. D.; SHOEMAKER, C. B. Expression of *Schistosoma mansoni* genes involved in anaerobic and oxidative glucose metabolism during the cercaria to adult transformation. Molecular and Biochemical Parasitology, [S. l.]: v. 60, n. 1, p. 93–104, 1993.

SOBH, Mohamed A. et al. Schistosomal specific nephropathy leading to end-stage renal failure. Kidney international, v. 31, n. 4, p. 1006-1011, 1987.

SOUSA, M. S. et al. Subclinical signs of podocyte injury associated with Circulating Anodic Antigen (CAA) in -infected patients in Brazil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 56, 2023.

SOUZA, Felipe Pereira Carlos de et al. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. *Ver Bras Clin Med*, v. 9, n. 4, p.300-7, 2011.

SULAIMAN, Mansour I.; AMIN, Adnan M.; MIKHAIL, Ezzat G. Effect of schistosomiasis mansoni on open-field exploratory behavior in mice. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, [S. l.]: v. 19, n. 2, p. 369-379, 1989.

SURWIT, Richard S. et al. Metabolic and behavioral effects of a high-sucrose diet during weight loss. *The American journal of clinical nutrition*, [S. l.]: v. 65, n. 4, p. 908-915, 1997.

SWEENEY, W. E.; AVNER, E. D. Pathophysiology of progressive kidney disease in autosomal dominant polycystic kidney disease: a review. *Seminars in Nephrology*, v. 28, n. 3, p. 226–233, 2008.

TANG, Chun-Lian et al. Schistosoma infection and Schistosoma-derived products modulate the immune responses associated with protection against type 2 diabetes. *Frontiers in immunology*, [S. l.]: v. 8, p. 1990, 2018.

VAN DIE, Irma; CUMMINGS, Richard D. Glycans modulate immune responses in helminth infections and allergy. *Chem Immunol Allergy*, v. 90, p. 91-112, 2006.

VAN VELTHUYSEN, M. F.; FLORQUIN, S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 13, n. 1, p. 55–66, 2000.

YASHIMA, A. et al. Mesangial proliferative glomerulonephritis in murine malaria parasite, *Plasmodium chabaudi* AS, infected NC mice. *Clinical and Experimental Nephrology*, v. 21, p. 589–596, 2016.

ZHAO, Jing-Hong. Mesangial cells and renal fibrosis. *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*, p. 165-194, 2019.

ZOU, Qiang et al. Praziquantel facilitates IFN- γ -producing CD8+ T cells (Tc1) and IL-17-producing CD8+ T cells (Tc17) responses to DNA vaccination in mice. *PloS one*, v. 6, n. 10, p. e25525, 2011.