

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**ANA CAROLINA SILVA CORRÊA  
LARA MARIA PAVARINI  
LAURA CRISTINA DOS SANTOS**

**A INFLUÊNCIA DA DIETA E DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA  
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA EM CAMUNDONGOS MACHOS BALB/c**

**Alfenas/MG  
2025**

**ANA CAROLINA SILVA CORRÊA  
LARA MARIA PAVARINI  
LAURA CRISTINA DOS SANTOS**

**A INFLUÊNCIA DA DIETA E DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA  
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA EM CAMUNDONGOS MACHOS BALB/c**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Federal de Alfenas, como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de Bacharel  
em Biomedicina

Orientador: Luís Felipe Cunha dos Reis

**Alfenas/MG  
2025**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Corrêa, Ana Carolina Silva .

A influência da dieta e do tratamento com praziquantel na esquistossomose mansônica em camundongos machos BALB/c / Ana Carolina Silva Corrêa, Lara Maria Pavarini , Laura Cristina dos Santos. - Alfenas, MG, 2025.

33 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. Schistosoma mansoni . 2. Dieta. 3. Praziquantel . I. Pavarini , Lara Maria . II. Santos, Laura Cristina dos . III. Reis, Luís Felipe Cunha dos , orient. IV. Título.

**ANA CAROLINA SILVA CORRÊA  
LARA MARIA PAVARINI  
LAURA CRISTINA DOS SANTOS**

**A INFLUÊNCIA DA DIETA E DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA  
ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA EM CAMUNDONGOS MACHOS BALB/c**

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Alfenas.

Aprovada em: 04 de Julho de 2025

Dr. Luís Felipe Cunha dos Reis  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:  Documento assinado digitalmente  
**LUIS FELIPE CUNHA DOS REIS**  
Data: 12/07/2025 17:05:26-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Marcos José Marques  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:  Documento assinado digitalmente  
**MARCOS JOSE MARQUES**  
Data: 12/07/2025 17:35:55-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fábio Antônio Colombo  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:  Documento assinado digitalmente  
**FABIO ANTONIO COLOMBO**  
Data: 14/07/2025 18:31:15-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dedicamos esse trabalho às nossas famílias, Flauzina da Silva Macedo, Adir Martins Corrêa e Alexia Macedo, Elizangela Alves Pinto Pavarini, Jander César Pavarini e Elisa Maria Pavarini, e Silvia Helena, Marcos Alexandre e, em especial, Maria Odete (in memoriam).

E a outras pessoas importantes, Pedro Henrique Duarte Oliveira e Yago Victor Ferraz Diniz.

Todos foram nossos guias e nossos alicerces nessa jornada. Esse trabalho só foi possível ser realizado porque contamos com esse apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus, por nos conceder a força, sabedoria e saúde para enfrentar cada etapa dessa jornada. Agradecemos, também, às nossas famílias, por todo amor, incentivo e compreensão durante os desafios dessa caminhada. Sem o apoio de vocês, nada disso seria possível.

Ao nosso orientador, Luís Felipe, por toda dedicação, paciência e orientação ao longo deste trabalho. Sua atenção e disposição em nos guiar foram essenciais para o nosso crescimento acadêmico e pessoal.

Aos professores, em especial Marcos José Marques, Fabio Antônio Colombo por fazerem parte da banca avaliadora deste trabalho, e demais colaboradores da Universidade Federal de Alfenas, pela formação que nos proporcionaram e por cada ensinamento compartilhado ao longo do curso. Agradecemos especialmente à banca por sua disponibilidade, olhar atento e contribuições valiosas para o aprimoramento deste trabalho.

E, por fim, agradecemos uma à outra — Ana Carolina, Lara Pavarini e Laura Cristina — pela parceria, responsabilidade e companheirismo em todas as etapas deste projeto e ao decorrer de nossa graduação. Cada contribuição foi essencial para a concretização deste trabalho.

## RESUMO

A esquistossomose mansônica, doença parasitária causada pelo trematódeo da espécie *Schistosoma mansoni*, afeta majoritariamente regiões tropicais e subtropicais marcadas por condições socioeconômicas precárias. O hospedeiro intermediário, no Brasil, é o caramujo do gênero *Biomphalaria*, que através da liberação de cercárias, infecta seus hospedeiros definitivos. A doença possui fases agudas e crônicas, comprometendo órgãos como o fígado e o baço, e que podem levar à fibrose hepática e hipertensão portal. Apesar de ter sido amplamente estudada, essa doença parasitária ainda apresenta lacunas quanto à influência de fatores nutricionais sobre sua patogênese e resposta ao tratamento. O estudo avaliou os efeitos da dieta e do tratamento com praziquantel (PZQ) em camundongos BALB/c infectados, divididos em três protocolos alimentares: *ad libitum* (AdL), jejum em dias alternados (ADF - alternate-day fasting) e dieta sacarídica (HSD- high-sucrose diet). Após 48 dias infectados, todos os grupos foram submetidos ao tratamento com PZQ. Análises histopatológicas foram realizadas para mensurar o diâmetro e área dos granulomas, deposição de colágeno, teor de glicogênio hepático e presença de hepatócitos binucleados. Os resultados mostraram importantes variações entre os grupos, destacando o menor diâmetro de granulomas no grupo HSD (dieta sacarídica), que indica menor resposta inflamatória. Em contrapartida, foram apresentadas menores deposição de colágeno no grupo ADF (dietas em dias alternados), sugerindo um possível efeito de proteção contra a fibrose hepática. Não houve significativas variações na contagem de ovos por campo e hepatócitos binucleados, mas houve diferença no conteúdo de glicogênio, com o grupo AdL apresentando altos níveis, indicando que esse protocolo alimentar favoreceu a regeneração tecidual, que em lesões hepáticas, é essencial. A discussão enfatizou o impacto das dietas na regeneração hepática e na imunidade do hospedeiro. Como conclusão, o trabalho mostrou que as dietas podem agravar ou atenuar os danos hepáticos causados pela esquistossomose, sendo o grupo HSD beneficiado e o grupo ADF prejudicado. O praziquantel, embora tenha sido eficaz na redução da fibrose e reorganização da histoarquitetura hepática, possui a eficácia modulada pelo estado nutricional do hospedeiro.

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*; dieta; praziquantel.

## ABSTRACT

Schistosomiasis mansoni, a parasitic disease caused by the trematode of the species *Schistosoma mansoni*, mainly affects tropical and subtropical regions marked by poor socioeconomic conditions. The intermediate host in Brazil is the snail of the genus *Biomphalaria*, which infects its definitive hosts by releasing cercariae. The disease has acute and chronic phases, compromising organs such as the liver and spleen, and can lead to hepatic fibrosis and portal hypertension. Although it has been widely studied, this parasitic disease still has gaps in terms of the influence of nutritional factors on its pathogenesis and response to treatment. The study evaluated the effects of diet and treatment with praziquantel (PZQ) in infected BALB/c mice, divided into three dietary protocols: *ad libitum* (AdL), alternate-day fasting (ADF), and high-sucrose diet (HSD). After 48 days of infection, all groups underwent treatment with PZQ. Histopathological analyses were performed to measure the diameter and area of granulomas, collagen deposition, hepatic glycogen content, and presence of binucleated hepatocytes. The results showed significant variations between the groups, highlighting the smaller granuloma diameter in the HSD group (high-sucrose diet), which indicates a lower inflammatory response. In contrast, lower collagen deposition were found in the ADF group (alternate-day fasting), suggesting a possible protective effect against hepatic fibrosis. There were no significant variations in the number of eggs per field and binucleated hepatocytes, but there was a difference in glycogen content, with the AdL group showing high levels, indicating that this dietary protocol favored tissue regeneration, which is essential in liver lesions. The discussion emphasized the impact of diets on liver regeneration and host immunity. In conclusion, the study showed that diets can aggravate or mitigate liver damage caused by schistosomiasis, with the HSD group benefiting and the ADF group being harmed. Praziquantel, although effective in reducing fibrosis and reorganizing liver histoarchitecture, has its efficacy modulated by the host's nutritional status.

Keywords: *Schistosoma mansoni*; diet; praziquantel.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotomicrografias

21

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Diâmetro de Granuloma	22
Gráfico 2 - Área Percentual de Granuloma	22
Gráfico 3 - Ovos por Campo	23
Gráfico 4 - Colágeno - Área do Granuloma	23
Gráfico 5 - Glicogênio - PAS+	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AdL	<i>Ad libitum</i>
ADF	<i>Alternate-day Fasting</i> (jejum dias alternados)
PZQ	Praziquantel
HSD	<i>High-sucrose diet</i> (dieta sacarídica)

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>12</b>
2.1 O CICLO BIOLÓGICO DO <i>Schistosoma mansoni</i> .....	12
2.2 PATOGENIA DO <i>Schistosoma mansoni</i> .....	13
2.3 A INFLUÊNCIA DA DIETA E DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA ESQUISTOSSOMOSE.....	14
<b>3. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>17</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
4.1 OBJETIVOS GERAIS.....	17
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>18</b>
5.1 DADOS EXPERIMENTAIS: GRUPOS, INFECÇÃO, DIETA E TRATAMENTO..	18
5.2 COLETA, PROCESSAMENTO E OBTENÇÃO DE IMAGENS.....	18
5.3 CARGA PARASITÁRIA: CONTAGEM DE OVOS E DIÂMETRO DE GRANULOMAS.....	19
5.4 ANÁLISE DO PERCENTUAL DE COLÁGENO EM ÁREAS REMOTAS E DE GRANULOMAS.....	19
5.5 ANÁLISE QUANTITATIVA DO GLICOGÊNIO HEPÁTICO: MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO-SCHIFF (PAS).....	20
5.6 NÚMERO DE HEPATÓCITOS BINUCLEADOS.....	20
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
6.1 DIÂMETRO DOS GRANULOMAS.....	22
6.2 ÁREA PERCENTUAL DOS GRANULOMAS.....	22
6.3 OVOS POR CAMPO.....	23
6.4 COLÁGENO - ÁREA DO GRANULOMA.....	23
6.5 GLICOGÊNIO.....	24
6.6 CONTAGEM DE BINUCLEADOS.....	24
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>24</b>
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>28</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma verminose causada pelo platelminto trematódeo do gênero *Schistosoma*. Essa espécie é comumente encontrada em regiões tropicais e subtropicais como na África, Antilhas e América do Sul. No continente americano, somente a espécie *Schistosoma mansoni* é encontrada, como também seu hospedeiro intermediário, o caramujo de água doce do gênero *Biomphalaria*. O parasito infecta os seres humanos através da penetração da cercária na pele ou mucosas e a partir disso já desenvolve sua patologia. Pode desenvolver quadros clínicos agudos e crônicos com a sintomatologia diversa entre os pacientes (AMORIM *et al.*, 2021).

O verme adulto do *S. mansoni* tem seu habitat no ser humano, seu hospedeiro definitivo, nas vênulas do plexo hemorroidário superior e nas ramificações mais finas das veias mesentéricas, particularmente na veia mesentérica inferior, e são, por outras vezes, encontrados em outras localizações como pulmões, baço, pâncreas e na bexiga. E tem como hospedeiro intermediário, o caramujo do gênero *Biomphalaria* para que haja a continuidade de seu ciclo (AMORIM *et al.*, 2021; PEARCE, MACDONALD, 2002).

Muitos fatores influenciam na patogenicidade da doença, como: carga parasitária/cepa do parasito, idade do indivíduo, estado nutricional e imunidade do paciente. Na forma inicial da doença, o hospedeiro pode apresentar dermatite cercariana que é provocada pela penetração das cercárias. Em sua forma aguda, podem haver sintomas como urticária e edema localizados, febre elevada, diarreia mucosa ou muco-sanguinolenta, náusea, vômito, manifestações pulmonares e astenia, esta fase dura em torno de um a dois meses e sem o tratamento específico pode evoluir para a fase crônica, onde há dois estágios principais: a forma intestinal (ou hepato-intestinal) e, a mais grave, a forma hepato-esplênica, que é representada pelo crescimento e endurecimento do baço e fígado (COLLEY *et al.*, 2014).

Ligada à pobreza, acesso escasso à água limpa e baixas condições sanitárias, a esquistossomose atinge hoje mais de 230 milhões de pessoas em pelo menos 54 países nas Américas, África, Oriente Médio e sudeste da Ásia. No Brasil, a única espécie causadora da esquistossomose é a *S. mansoni*, tendo como intermediador o molusco do gênero *Biomphalaria* (Ministério da Saúde, 2019). No

período de 2009 a 2019, segundo dados do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), o percentual de positividade para *S. mansoni* nas áreas endêmicas apresentou variações de positividade de 5,20% em 2009 e 3,22% em 2019. Neste período foram realizados na rotina em torno de 9.867.120 exames e detectados 423.117 casos e um percentual médio de positividade de 4,29% (Ministério da Saúde, 2019).

As formas mais severas da doença, onde há o aumento do fígado e do baço, estão correlacionadas ao maior número de ovos do *S. mansoni* nos respectivos órgãos. Dentre a variedade de órgãos que podem ser afetados, o fígado, no ponto de vista patológico, é o órgão alvo e pode ser atingido em vários graus de intensidade com granulomas epitelioides que podem adentrar os espaços periportais em resposta à presença dos ovos do parasito. Na forma hepatoesplênica, um espessamento fibroso nos espaços periportais aparecem no fígado, mais acentuado no hilo, onde a consequência é a hipertensão portal (COLLEY *et al.*, 2014).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O CICLO BIOLÓGICO DO *Schistosoma mansoni*

O platelminto pertencente à família *Schistosomatidae* e da classe dos trematódeos, *Schistosoma mansoni*, apresenta dimorfismo sexual e ciclo heteroxênico. Dentro do gênero *Schistosoma*, estão entre os agentes principais da esquistossomose humana: *S. japonicum*, *S. haematobium* e *S. mansoni*. Ambos apresentam distribuições geográficas diferentes, mas no Brasil a única espécie encontrada é a *S. mansoni* (CARVALHO *et al.*, 2018).

O verme adulto do *S. mansoni* tem como seu hábitat preferencial o sistema circulatório do hospedeiro definitivo, onde pode se alimentar das células sanguíneas nas veias mesentéricas superior e inferior e vênulas do sistema porta. O verme adulto fêmea mede cerca de 15 mm, é cilíndrica e possui as extremidades afiladas, já o verme adulto macho é um pouco menor, medindo em torno de 6 a 12 mm e possui sua morfologia distinta da fêmea com formato mais achatado e com bordas corporais enroladas formando seu canal ginocofórico. Os parasitos se acasalam na maior parte do tempo e possuem longevidade discrepante, podendo viver de 3 a 10 anos e, dependendo do caso, até 40 anos. A fêmea produz os ovos se encaixando

no canal ginecofórico do macho e são fertilizados por ele. Os ovos possuem um formato oval, sem opérculo, apresentando na parte mais larga um epicuro lateral. Logo após a postura, os ovos aumentam até três vezes o tamanho enquanto passam por quatro estágios de mudanças morfológicas e fisiológicas. O ovo com o miracídio já formado é o ovo maduro e mede cerca de 150 micrômetros. Eles são eliminados com as fezes ao atingirem o intestino podendo chegar em córregos e lagoas ou qualquer fonte de água doce. Ao chegar na água, os miracídios são liberados com a eclosão dos ovos e infectam os caramujos do gênero *Biomphalaria*, seu hospedeiro intermediário. Os miracídios se desenvolvem por reprodução assexuada dentre desse hospedeiro, produzindo milhares de cercárias. As cercárias, por sua vez, são a forma infecciosa para os hospedeiros definitivos, os seres humanos, quando eliminadas no ambiente pelo caramujo, penetram na pele ou mucosas e se transformam em esquistossômulos. A média de sobrevivência das cercárias é de 1 a 3 dias (PEARCE, MACDONALD, 2002; COLLEY *et al.*, 2014).

## 2.2 PATOGENIA DO *Schistosoma mansoni*

O *Schistosoma mansoni* tem como hospedeiro definitivo o homem e é ele que elimina os ovos do verme através de suas fezes. Logo após, os ovos eclodem e liberam as larvas ciliadas, chamadas miracídios. Elas penetram nos caramujos denominados hospedeiros intermediários e se multiplicam. Após 4 a 6 semanas, as larvas deixam os hospedeiros intermediários e voltam para a água e é nesse ambiente que podem penetrar novamente o homem, através da pele ou mucosa. Uma vez 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, sendo o fígado o órgão preferencial. Adentram o fígado e ali crescem, se alimentando de sangue e depois migram para as veias do intestino, de lá, alcançam a forma adulta, podendo-se acasalar e colocar seus ovos, dando início a um novo ciclo (MEWAMBA *et al.*, 2021).

A esquistossomose apresenta duas fases: a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda é o início da doença e é caracterizada pela dermatite cercariana que é provocada pela penetração das cercárias na pele do indivíduo. Pode ser comum, nessa fase, os seguintes sintomas: febre, náuseas, dores musculares, tosse,

diarreia, dor de cabeça. Já na fase crônica, o órgão que costuma ser mais comprometido é o fígado, mas pode afetar outros, como: baço e os intestinos. Devido ao alto número de ovos de *Schistosoma mansoni* no fígado, pode ocorrer o aumento do mesmo. O órgão é atingido em vários graus de intensidade com granulomas epitelioides que podem adentrar os espaços periportais. Na fase hepatoesplênica descompensada há a diminuição do estado funcional do fígado e pode ser relacionada com vários fatores, tais como os surtos de hemorragia digestiva e consequente isquemia hepática e fatores associados (hepatite viral, alcoolismo). Nessa fase ainda, há a presença de hipertensão devido a carga parasitária presente das veias mesentéricas, podendo levar à esplenomegalia e ao aparecimento de varizes no esôfago. Os pacientes podem apresentar sintomas como: dores abdominais atípicas, alterações das funções intestinais e a sensação de peso ou desconforto no hipocôndrio esquerdo, que é devido ao crescimento do baço (ISMAIL *et al.*, 2014).

O comprometimento pulmonar pode ocorrer em consequência à ação direta dos ovos e vermes (reação hiperérgica), pela hipersensibilidade e hipertensão pulmonar (HOULDER *et al.*, 2021). Nos rins, como consequência da hipertensão porta, pode-se observar uma lesão renal progressiva (nefrosclerose), interferindo no funcionamento renal e levando à insuficiência renal crônica (DA SILVA JUNIOR *et al.*, 2013; BARSOUM, ESMAT, EL-BAZ, 2013).

### 2.3 A INFLUÊNCIA DA DIETA E DO TRATAMENTO COM PRAZIQUANTEL NA ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose é uma doença que sofre interferências da desnutrição, já que é comumente encontrada em países pobres. Porém, apesar dos avanços e pesquisas nos aspectos imunopatológicos da esquistossomose, ainda não é completamente elucidado a relação da doença com a desnutrição, bem como outros tipos de dietas. É especulado que o estado nutricional do hospedeiro pode afetar as consequências da doença, assim como na resposta imunológica frente à infecção. A desnutrição é considerada a maior causa de imunodeficiência no mundo. A deficiência proteica está associada a elementos importantes na resposta imune ao

*Schistosoma mansoni*, como distúrbios da imunidade celular, da fagocitose e da produção de imunoglobulinas e citocinas (COUTO *et al.*, 2007).

O jejum de dias alternados apresenta outra via de dieta com reflexos benéficos e maléficos no organismo, nele, o indivíduo alimenta-se normalmente um dia e no outro reduz por completo a ingestão calórica. Essa estratégia aumenta a sensibilidade hepática à insulina e apresenta melhora na resposta do organismo à glicose. O parasito depende da glicose sanguínea para seu desenvolvimento e estudos do jejum realizados em camundongos demonstraram taxas diminuídas de glicemia e insulina. O jejum também tem sido associado à melhora da imunidade e a efeitos anti-inflamatórios.

Os vermes adultos utilizam boas quantidades de glicose provenientes do sangue das veias porta e mesentéricas, utilizando-a a cada 5 horas, o equivalente à sua massa corporal seca. Segundo o trabalho realizado por Ernest Bueding (1950), a captação de glicose pelos vermes adultos, ocorre por difusão facilitada, envolvendo dois transportadores distribuídos pelas membranas basal e apical do tegmento. Na membrana basal encontra-se o SGTP1 (*Schistosoma glucose transporter 1*), e na membrana apical encontra-se o SGTP4 (*Schistosoma glucose transporter 4*), tendo a sua expressão altamente regulada e concomitante ao aparecimento da bicamada formada após a invasão da cercária no hospedeiro. Uma comparação dos quocientes dos esquistossomos na presença e ausência de glicose, sugere que estes organismos podem oxidar a glicose completamente a dióxido de carbono e água. Assim, o ácido láctico se torna o principal produto do metabolismo da glicose no esquistossomo, sendo o processo de fermentação utilizado para que haja a produção de ATP. Ainda que a taxa de glicose no esquistossomo não seja afetada, isso não compromete sua sobrevivência, a demanda energética é suprida pelas reações anaeróbicas (BUEDING, 1950).

Durante o ciclo de vida dos esquistossomos, eles alternam entre o consumo de glicose do hospedeiro e o estoque interno para provimento energético. Quando há a penetração da cercária no hospedeiro e se transforma em esquistossômulo, o parasito já começa a consumir glicose, gerando o lactato como subproduto. O metabolismo oxidativo requer atividade mitocondrial, e estudos sugerem que as enzimas presentes nas caudas das cercárias estejam associadas ao consumo de glicogênio durante o processo de propulsão até que se alcance o hospedeiro

definitivo. Essa etapa demanda grandes quantidades de energia. Uma vez que se alcança o hospedeiro definitivo, a cabeça se separa da cauda e assim, é formado o esquistossômulo, e nesta etapa, é possível observar uma alteração rápida do metabolismo da forma aeróbica para anaeróbica na região da cabeça. Enquanto é esquistossômulo, a expressão de enzimas participantes do metabolismo da glicose é baixa, o que se reverte no estágio adulto do verme. Os machos suprem quantidades significativas de glicose para o desenvolvimento das fêmeas. A síntese de glicogênio no verme adulto é proporcional ao seu tamanho. As fêmeas captam a glicose mais rapidamente que os machos, possivelmente devido à demanda energética da produção dos ovos. Entretanto, não se observa diferença significativa na capacidade metabólica entre fêmeas e machos (TIELENS *et al.*, 1989).

Os esquistossomos não possuem sistema circulatório, e seus tecidos são sinciciais por natureza. Para que a glicose se difunda nos tecidos mais profundos, é necessário um controle de seu catabolismo, onde o primeiro passo é a fosforilação pela hexoquinase, que limita a glicose no esquistossomo. A glicose fosforilada, não se difunde com facilidade pelas membranas e não pode ser transportada. A manutenção de níveis mais baixos de hexoquinase permite a difusão da glicose no organismo todo do verme adulto, pois a expressão de mRNA de hexoquinase é drasticamente reduzida em relação aos estágios iniciais esquistossomos. Sendo assim, a glicose que foi absorvida também pode ser utilizada para que haja a síntese de glicogênio (TIELENS *et al.*, 1989). Tanto o metabolismo quanto a imunidade do hospedeiro dependem da dieta. Da mesma forma, o parasito depende direta e indiretamente da dieta do hospedeiro, já que o *S. mansoni* precisa da glicose do sangue para que possa sobreviver e reproduzir.

O praziquantel é um evidenciado e principal medicamento utilizado para o tratamento da esquistossomose por inibir o crescimento populacional entre as espécies do gênero *Schistosoma* e possuir grande efetividade contra fêmeas adultas deste parasito. Este fármaco apresenta baixa solubilidade em água e baixa absorção pelo trato gastrointestinal. O praziquantel (PZQ) visa a paralisação das contrações musculares usando como meio o rápido efluxo de cálcio (DE SOUZA, ANA LUIZA RIBEIRO *et al.*, 2014). O tratamento com o PZQ relatou uma baixa taxa de cura em áreas endêmicas e um nível médio de toxicidade foi observado (GOMES *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2012; SIMOES, 2005).

### 3. JUSTIFICATIVA

A esquistossomose mansônica é uma doença de ocorrência tropical e infecciosa que possui registro em 54 países. Por afetar apenas países subdesenvolvidos, essa verminose é atualmente negligenciada. No Brasil, estima-se que cerca de 1,5 milhões de pessoas vivem em áreas de risco de contaminação. Dado isso, é importante o estudo da influência da subnutrição, desnutrição e de possíveis alternativas para melhorar o tratamento e o entendimento dessa doença. Onde uma simples suplementação calórica poderia ser o suficiente para ajudar no tratamento e na melhora da imunidade do hospedeiro. O trabalho publicado por Dos Reis *et al.*, (2022) reforça a importância de estudar modelos para simulação de situação de desnutrição, como no jejum de dias alternados. Ademais, é essencial a pesquisa em torno do único fármaco resistente no tratamento da esquistossomose, o praziquantel. Nesse sentido, para entender além do tratamento, outros estudos são necessários para identificar o que mais pode ajudar na amenização dos problemas decorrentes da doença.

### 4. OBJETIVOS

#### 4.1 OBJETIVOS GERAIS

Análises histopatológicas do tecido hepático de camundongos BALB/c infectados com *S. mansoni* e tratados com PZQ após 48 dias de infecção em três diferentes protocolos alimentares. O Ad libitum (AdL) é o grupo controle, o jejum dias alternados (ADF, alternate-day fasting) para simular situações de desnutrição e dieta sacarídica (HSD, High-sucrose diet) para observação dos efeitos de uma suplementação calórica.

#### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Análise histológica do tecido hepático
- Análise do teor de colágeno e fibrose hepática
- Avaliação do número e diâmetro de granulomas hepáticos

- Análise do teor de glicogênio hepático

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 DADOS EXPERIMENTAIS: GRUPOS, INFECÇÃO, DIETA E TRATAMENTO

A parte metodológica experimental deste capítulo irá seguir conforme publicado em Dos Reis *et al.*, (2022). Os 30 camundongos BALB/c (cAnNCrl, Crl:CD1) com idade entre 7 e 8 semanas, foram infectados por via subcutânea com  $50 \pm 10$  cercárias de *S. mansoni* (cepa LE, Centro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz). Posteriormente, divididos em 3 grupos experimentais, com 10 camundongos em cada grupo, como se segue: (i) infectado em dieta *ad libitum* e tratamento 48 dias PZQ; ; (ii) infectado em jejum de dias alternados e tratamento 48 dias PZQ; (iii) infectado em dieta sacarídica e tratamento 48 dias PZQ. O tratamento com Praziquantel (Fiocruz, Brasil) foi realizado por gavagem (300 mg/kg/dia por três dias). Os animais foram divididos em caixas com 2 ou 3 animais, mantidos em ciclo claro-escuro de 12h, com temperatura e umidade controladas (22 °C). As dietas *ad libitum*, jejum de dias alternados e dieta sacarídica foram de acordo com a metodologia descrita em Dos Reis *et al.* (2022). Os experimentos com animais foram conduzidos conforme o documento “*Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*” (NIH, 2011), aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), sob número de registro #0020/2020.

### 5.2 COLETA, PROCESSAMENTO E OBTENÇÃO DE IMAGENS

Os animais foram eutanasiados por fratura cervical 15 semanas após a infecção (MIRANDA *et al.*, 2020). Amostras de fígado foram coletadas e fixadas em solução fresca de paraformaldeído a 4% em tampão fosfato de sódio (pH = 7,4, 0,1 M). Fragmentos dos órgãos foram desidratados em etanol, clarificados em xileno e incluídos em parafina. Os blocos de parafina cortados em semi-séries com 5  $\mu$ m de espessura em micrótomo rotativo (Leica RM2125 RTS) e os cortes histológicos foram corados com hematoxilina e eosina (H&E), *Picro Sirius Red* e *Periodic-acid Schiff* (PAS). As imagens histológicas foram capturadas usando um fotomicroscópio

(AXIO SCOPE A1, Carl Zeiss) e software AxioVision 4.9.1 (Carl Zeiss). Dez imagens microscópicas foram obtidas para cada animal e para cada ampliação (20 ou 40x). As imagens analisadas e todas as quantificações foram estabelecidas a partir dos softwares de análise de imagens ImageJ (USA National Institutes of Health, <https://imagej.nih.gov/ij/>) e Image-Pro Plus 6.3® (DRURY, WILLINGTON, 1980; NOVAES *et al.*, 2015).

### 5.3 CARGA PARASITÁRIA: CONTAGEM DE OVOS E DIÂMETRO DE GRANULOMAS

O número de ovos e o diâmetro do granuloma foram determinados em lâminas coradas com H&E em aumento de 200x. Os resultados reportados em ovos/mm<sup>2</sup> e mm, respectivamente, utilizou-se a ferramenta de medidas do software Image-Pro Plus 6.3® (MIRANDA *et al.*, 2020).

### 5.4 ANÁLISE DO PERCENTUAL DE COLÁGENO EM ÁREAS REMOTAS E DE GRANULOMAS

Para análise do colágeno, cortes hepáticos corados com *Picro Sirius red* foram observados sob microscopia de campo claro e luz polarizada (MATA-SANTOS *et al.*, 2014; RICH; WHITTAKER, 2017). Imagens de áreas remotas e de granulomas capturadas em campos consecutivos com aumentos de x200 e x400, respectivamente, sem sobreposição. Áreas remotas e de granulomas foram analisadas separadamente 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).

### 5.5 ANÁLISE QUANTITATIVA DO GLICOGÊNIO HEPÁTICO: MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO-SCHIFF (PAS)

Nas imagens de cortes histológicos de fígado que foram corados pelo método PAS (APAER et al., 2019), a distribuição de glicogênio nos hepatócitos foi estimada a partir de um método computacional baseado na segmentação por cores, utilizando o software ImageJ (fotografias nas ampliações de 200x). Os resultados reportados em percentual de hepatócitos PAS+, conforme descrito na literatura (GONÇALVES et al., 2019; ZAPARINA et al., 2021).

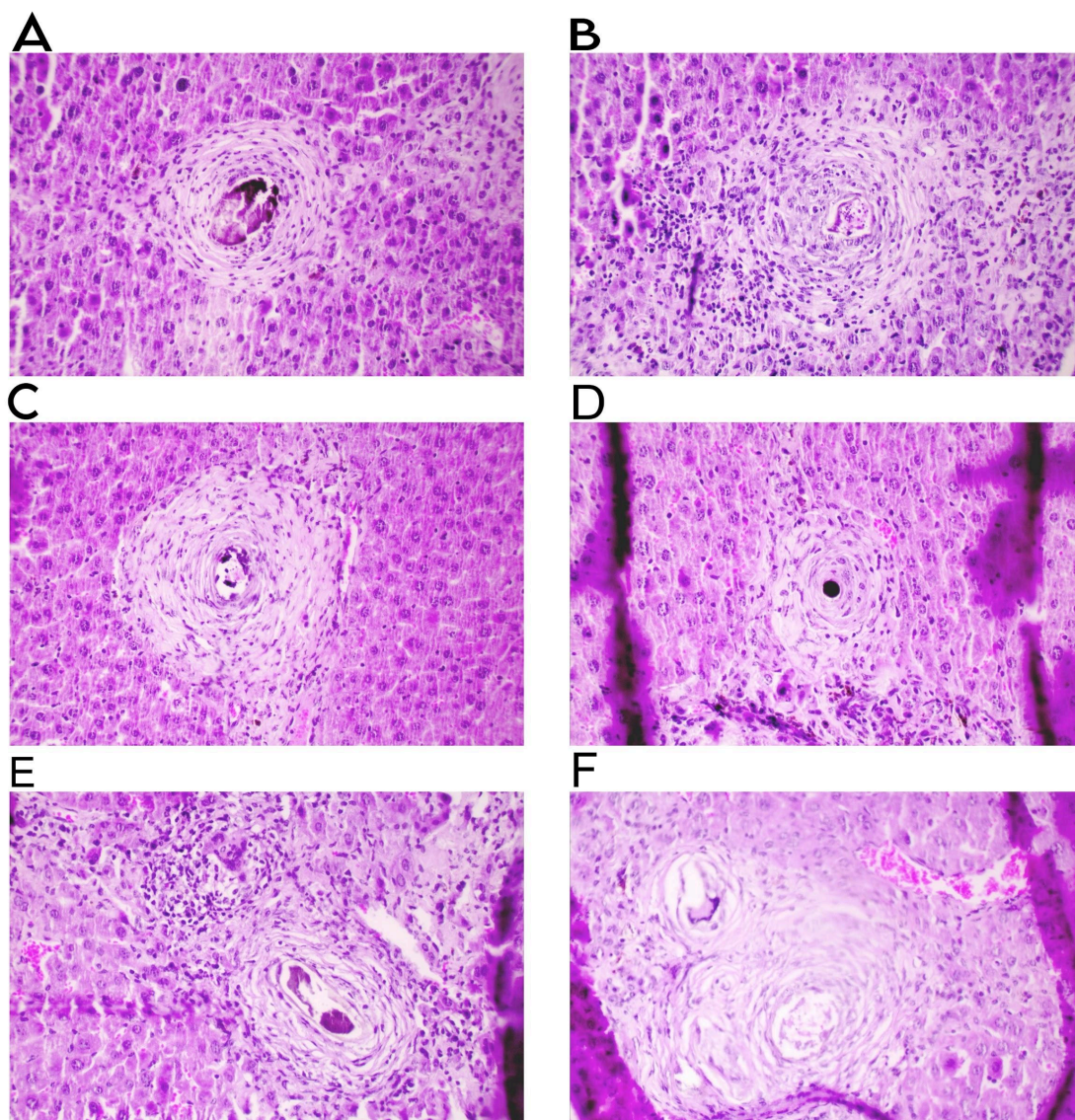
### 5.6 NÚMERO DE HEPATÓCITOS BINUCLEADOS

O número de hepatócitos foi relatado como hep/mm<sup>2</sup> e o percentual de hepatócitos binucleados foi calculado dividindo o total de hepatócitos pelo total de hepatócitos por campo. Todas as análises descritas acima foram realizadas em cortes histológicos na coloração H&E (amplificação de 400x), utilizando as ferramentas de medida do software Image-Pro Plus 6.3® (MIRANDA et al., 2020; NOVAES et al., 2012).

## 6. RESULTADOS

O presente estudo investigou os efeitos de diferentes dietas e do tratamento com praziquantel na esquistossomose mansônica em camundongos BALB/c machos, analisando parâmetros como diâmetro dos granulomas, contagem de ovos e deposição de colágeno. Os resultados demonstraram variações significativas entre os grupos experimentais, alinhando-se e expandindo achados de outros estudos na literatura, especialmente os estudos de Dos Reis et al. (2022 e 2024).

Figura 1 \_ Fotomicrografias



Fonte: próprio autor.

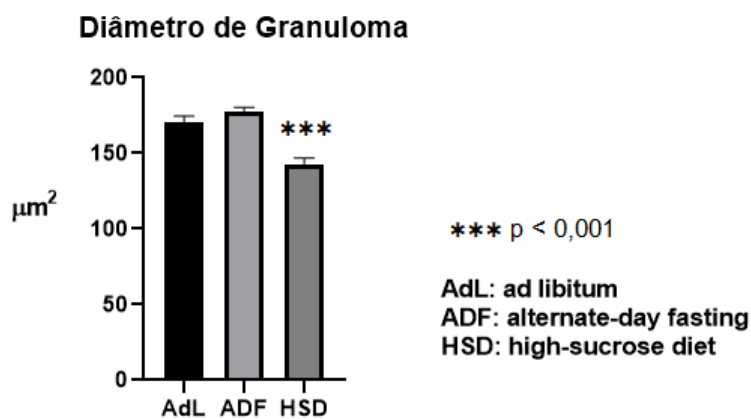
Legenda: Fotomicrografias representativas (coloração H&E sob microscopia de campo claro; Amplificação de 400x). A e B representam o grupo com a dieta AdL, C e D representam o grupo ADF, E e F representam o grupo HSD.

## 6.1 DIÂMETRO DOS GRANULOMAS

Segundo o gráfico 1, sob escala de  $200 \mu\text{m}^2$ , o diâmetro dos granulomas revelaram que a dieta HSD resultou em uma expressão menos significativa dos

demais grupos ( $p < 0,001$ ), tal observação pode indicar um possível efeito protetor desta dieta na redução da resposta inflamatória ao redor dos ovos de *S. mansoni*.

Gráfico 1 \_ Diâmetro dos Granuloma

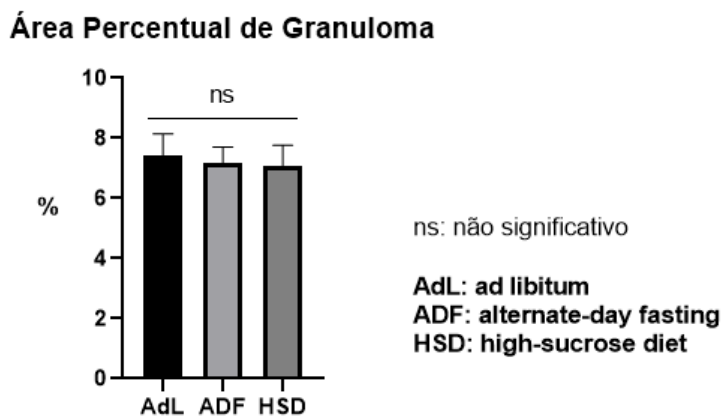


Fonte: do próprio autor

## 6.2 ÁREA PERCENTUAL DOS GRANULOMAS

Segundo o gráfico 2, a análise da área percentual dos granulomas em relação ao parênquima hepático demonstrou que todas as dietas mantiveram resultados similares, sugerindo que a composição nutricional pode não ter impacto significativo sobre essa variável.

Gráfico 2 \_ Área Percentual de Granuloma

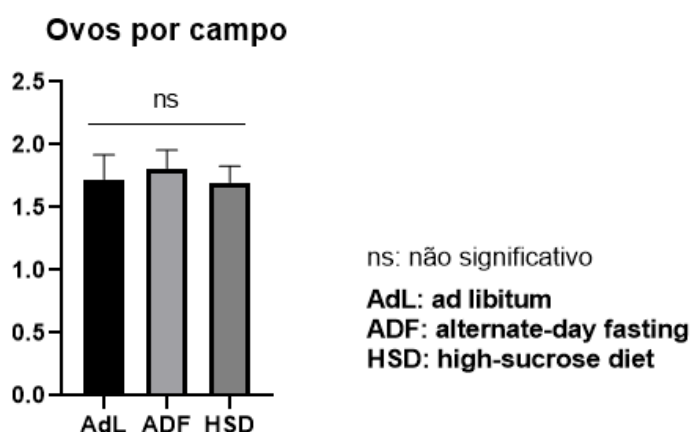


Fonte: do próprio autor

### 6.3 OVOS POR CAMPO

Segundo o gráfico 3, não foram observadas diferenças significativas na contagem do número de ovos entre os grupos, o que sugere que a dieta e o tratamento não influenciaram diretamente a oviposição do parasito.

Gráfico 3 \_ Ovos por Campo

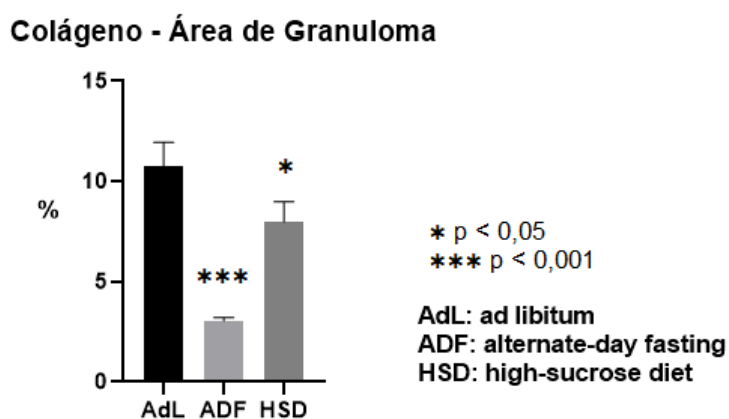


Fonte: do próprio autor

### 6.4 COLÁGENO - ÁREA DO GRANULOMA

Segundo o gráfico 4, a análise da deposição de colágeno demonstrou diferenças mais significativas, com a dieta ADF apresentando os menores valores ( $p < 0,001$ ), seguida pela dieta HSD ( $p < 0,05$ ).

Gráfico 4 \_ Colágeno - Área do Granuloma

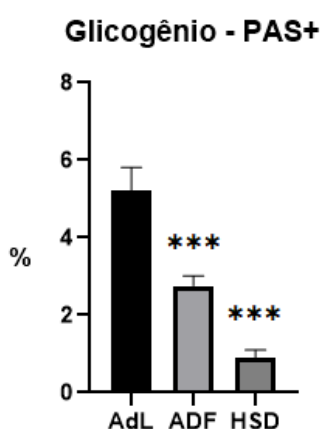


Fonte: do próprio autor

## 6.5 GLICOGÊNIO

Segundo o gráfico 5, é possível observar diferenças significativas ao analisar o glicogênio hepático, com o grupo AdL resultando nos maiores níveis seguidos pelo grupo ADF e HSD. Sugerindo que a dieta e o tratamento tiveram bastante impacto nesse parâmetro.

Gráfico 5 \_ Glicogênio - PAS+



Fonte: do próprio autor

## 6.6 CONTAGEM DE BINUCLEADOS

Não foram observadas diferenças na contagem de hepatócitos binucleados entre os grupos.

## 7. DISCUSSÃO

Neste estudo, foram avaliados a influência da dieta (ADF e HSD) e do tratamento com PZQ na infecção com *S. mansoni*. Pesquisas há muito apontam o estado nutricional e a dieta do hospedeiro como fatores determinantes na progressão do estado clínico da esquistossomose (COUTO *et al.*, 2007). Uma dieta rica em sacarose pode modular a resposta imune do hospedeiro, conforme descrito por Dos Reis *et al.* (2022). Em contraste, o autor apresentou níveis reduzidos do diâmetro dos granulomas nos grupos ADF, enquanto esse estudo evidenciou os

menores diâmetros nos grupos HSD. De acordo com Maciel *et al.* (2021), o atraso no desenvolvimento que leva a menor área do granuloma está associado à desnutrição.

A revisão sistemática de Marques *et al.* (2018) aponta a quantidade insuficiente de dados em relação a HSD e a esquistossomose como principal fator para a discrepância entre os resultados de estudos e pesquisas na área. Outro fator determinante nesse caso é analisar a fase do granuloma, em que na fase involutiva pode estar relacionado com o menor diâmetro de granuloma, como apresentado no grupo HSD (LI HSÜ *et al.* 1972; LENZI *et al.*, 1998). Essa hipótese é reforçada ao considerarmos o início do tratamento com PZQ nos diferentes estudos. Enquanto Dos Reis *et al.* (2022) iniciou o tratamento dos camundongos com 60 dias de infecção, a presente pesquisa analisou camundongos infectados e tratados com 48 dias após a infecção. Nossos dados pressupõem a importância do diagnóstico precoce e como o início antecipado do tratamento contribui para a involução do granuloma.

Essas resoluções se estendem ao analisarmos a área dos granulomas, onde não houve diferenças significativas nos resultados entre os grupos, enquanto Dos Reis *et al.* (2022) evidenciou aumento significativo nos grupos ADF em relação ao HSD e AL. Essa discrepância dos resultados pode estar atribuída ao início do tratamento mais tardio nos grupos experimentais de Dos Reis *et al.* (2022).

Ao analisar o número de ovos no tecido hepático, esse estudo não observou um aumento significativo no grupo ADF em relação ao HSD e AL. Em contrapartida, Dos Reis *et al.* (2022) evidenciou um maior número de ovos no grupo ADF com diferença significativa aos demais grupos estudados. A diferença com o estudo anterior está no tempo de exposição. Analisando o número de ovos é possível revelar a influência que o estado nutricional do hospedeiro tem sobre a carga parasitária, segundo Peters-Golden *et al.* (2005), que associou a desnutrição como importante causa de imunossupressão. Reforçando, assim, como o tratamento mais tardio e uma dieta pobre em nutrientes e energia pode contribuir para o aumento da carga parasitária no hospedeiro, prejudicando seu prognóstico.

Durante o processo inflamatório que acontece no fígado, para que ocorra a devida regeneração hepática são necessárias ações de células inflamatórias. As células de Kupffer, macrófagos residentes no fígado, são ativadas e secretam uma

substância chamada IL-6, que induz a expressão de genes que codificam proteínas de fase aguda, a proliferação celular e anti apoptose (TANAKA; MIYAJIMA, 2016). No início da regeneração hepática, é necessário estímulo para a proliferação dos hepatócitos. Esse estímulo vem através de fatores de crescimento de hepatócitos (HGF) secretados pelas HSCs (Hepatic stellate cells), que desempenham papel essencial nesse processo. Além disso, essas células produzem a matriz extracelular (MEC) que mantém a organização do tecido lesionado, oferecendo suporte mecânico à região e aos hepatócitos remanescentes (PELLICORO *et al.*, 2014). Os componentes da MEC, principalmente os colágenos tipo I e tipo III, são os contribuintes para a reconstrução da área lesionada. Contudo, a fibrogênese é estimulada pelo TGF- $\beta$  secretado por células imunes e pela ativação das HSCs que implica na sinalização de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  e citocinas tipo 2, como IL-33 e IL-13 (DOOLEY; DIJKE, 2012; PRADERE *et al.*, 2013; MCHEDLIDZE *et al.*, 2013). Através dos receptores de quimiocinas, CXCR4 e CXCR7, as quimiocinas atuam na regulação entre o equilíbrio da regeneração e da fibrose hepática após a lesão por meio da alteração vascular hepática (DING *et al.*, 2014).

Depois do processo inflamatório agudo e da fibrose, os macrófagos pró-fibróticos desaparecem e isso contribui para a reabsorção da MEC e na recuperação do tecido (TANAKA; MIYAJIMA, 2016) dando início a última fase na progressão do granuloma, a involução (LI HSÜ *et al.* 1972; LENZI *et al.*, 1998). Nesse processo a matriz de colágeno é degradada e os miofibroblastos passam pela apoptose programada (LIN; GRINNEL, 1993). Segundo Coutinho (2004), o estado nutricional do hospedeiro é um fator determinante para a remodelação dos granulomas na esquistossomose, visto que a desnutrição contribui para o aumento da fibrose hepática. Em contrapartida, Spanheimer *et al.* (1991) revela uma noção de que a produção de colágeno é sensível a mudanças na ingestão de alimentos e que a desnutrição pode ter efeitos profundos em sua produção.

Ademais, vale ressaltar que a última fase de progressão do granuloma, a fase involutiva, o colágeno na área do granuloma sofre degradação (LI HSÜ *et al.* 1972; LENZI *et al.*, 1998). Assim, com base nos resultados encontrados neste estudo, onde a deposição de colágeno demonstrou diferenças significativas, com a dieta ADF apresentando os menores valores ( $p < 0,001$ ), seguida pela dieta HSD ( $p < 0,05$ ), é possível sugerir que o estado nutricional do hospedeiro pode afetar esse processo.

Essas diferenças terão uma provável resolução através de uma imunohistoquímica, futuramente, que será utilizada para determinar os macrófagos no tecido hepático.

O fígado é um órgão essencial para manter a homeostase normal da glicose, que depende do metabolismo do glicogênio. Em condições de jejum, a via glicogenólise é ativada, enquanto em estado alimentado, acontece a síntese do glicogênio. Em casos onde há dano hepático, o metabolismo do glicogênio é muito importante para fornecer a energia necessária para o reparo tecidual, desse modo, acontece a indução de sua síntese e a supressão de atividade glicolítica (BRINKMANN *et al.*, 1978). Assim, os índices elevados de glicogênio são indicativos para possíveis melhores resultados na recuperação do tecido hepático e redução dos danos (TANG *et al.*, 2007; TAUTENHAHN *et al.*, 2016). A hipoglicemia, por sua vez, degrada o glicogênio hepático e, conseqüentemente, é afetada a regeneração do fígado. (DING *et al.*, 2019). Nesse sentido, o ADF pode prejudicar a síntese de glicogênio e comprometer o reparo hepático.

Ao analisarmos nossos resultados, é observado que o tratamento com PZQ levou a uma redução de glicogênio nos grupos HSD, devido ao provável menor dano hepático neste grupo. Esse resultado pode ser elucidado por Dos Reis *et al.* (2022), que não relaciona o acúmulo de glicogênio somente com a ingestão calórica, mas também aos fatores hormonais e inflamatórios que regulam a glicogênese. Mesmo a carga parasitária não apresentando diferença, não é possível dizer que a resposta inflamatória foi da mesma maneira.

Dado os resultados desse estudo e da literatura, é possível dizer que o *S. mansoni* induz alterações consideráveis na histoarquitetura hepática. Essas alterações são agravadas pela ADF e atenuadas pela dieta HSD e tratamento PZQ. A ocupação do tecido hepático em decorrência dos granulomas é responsável por promover a redução do parênquima do fígado. Entretanto, outros fatores também são responsáveis por essa redução, como ectasia dos sinusoides e aumento do espaço intersticial. A regeneração hepática ocorre, predominantemente, por meio da proliferação de hepatócitos (MICHALOPOULOS, 2007). No entanto, alguns estudos também relatam a ocorrência de hipertrofia dos hepatócitos no fígado regenerado (HAGA *et al.*, 2009). Segundo Miyaoka *et al.* (2012), a hipertrofia antecede a proliferação celular, sendo que ambos os processos contribuem de forma quase equivalente para a restauração do tecido hepático.

Além disso, o fígado adulto apresenta uma grande quantidade de hepatócitos binucleados, cujo número tende a diminuir durante a regeneração tecidual (GERLYNG *et al.*, 1993). De acordo com Saeter, Schwarze e Seglen (1988), a redução das células binucleadas pode ser atribuída tanto à menor taxa de binucleação quanto à diluição proliferativa dessas células previamente existentes. Ainda, o aumento da fração de hepatócitos poliploides tem sido associado à gravidade de lesões hepáticas crônicas (TOYODA *et al.*, 2005). Nesse contexto, o estudo de Dos Reis *et al.* (2022) demonstrou a dieta ADF com um aumento no número de hepatócitos binucleados e ausência de hipertrofia, aspectos que se correlacionam com uma pior evolução do quadro hepático e os grupos submetidos à dieta HSD e ao tratamento com PZQ apresentaram efeitos benéficos, que se associaram a uma melhor resolução da lesão infecciosa. Em contrapartida, os resultados do parâmetro de binucleados apresentados nessa pesquisa não apresentaram diferenças entre os grupos.

## 8. CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo indicam que o estado nutricional pode causar efeitos na evolução da esquistossomose mansônica, influenciando diretamente os efeitos histopatológicos hepáticos e a eficácia terapêutica do PZQ. A partir da análise morfométrica e histológica do tecido hepático de camundongos BALB/c infectados por *Schistosoma mansoni*, foi possível observar que o tratamento com PZQ após 48 dias, mostrou-se eficaz na atenuação de aspectos infecciosos e também contribuiu para a melhora de parâmetros metabólicos e estruturais do fígado. Além disso, ressalta-se que o diagnóstico precoce e o tratamento de início imediato contribuem significativamente para evitar o comprometimento irreversível do fígado, o que potencializa os efeitos benéficos do PZQ, mesmo que em diferentes contextos nutricionais.

Em síntese, evidencia-se a necessidade de considerar o estado nutricional como fator crítico no manejo da doença, indicando que intervenções dietéticas adequadas podem otimizar a terapia antiparasitária. Estudos futuros ainda são necessários para aprofundar os mecanismos moleculares dessas interações, especialmente no imunometabolismo e na regeneração hepática.

## REFERÊNCIAS

AMORIM, Débora Silva *et al.* MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ESQUISTOSSOMOSE. **Seminários de Biomedicina do Univag**, v. 5, 2021.

APAER, Shadike *et al.* Subcutaneous Inoculation of *Echinococcus multilocularis* Induces Delayed Regeneration after Partial Hepatectomy. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, p. 1-11, 2019.

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

BRINKMANN, Anneliese *et al.* Increase of the gluconeogenic and decrease of the glycolytic capacity of rat liver with a change of the metabolic zonation after partial hepatectomy. **Hoppe Seylers Z Physiol Chem**, 359:1561e1571, 1978.

BUEDING, Ernest. Carbohydrate metabolism of *Schistosoma mansoni*. **The Journal of general physiology**, v. 33, n. 5, p. 475-495, 1950.

CARVALHO, Omar dos Santos *et al.* Distribuição geográfica dos hospedeiros souzintermediários do *Schistosoma mansoni* nos estados do Paraná, Minas Gerais, Bahia, Pernambuco e Rio Grande do Norte, 2012-2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, p. e2017343, 2018.

COLLEY, Daniel G. *et al.* Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2253-2264, 2014.

COUTINHO, Eridan M. *et al.* Manson's schistosomiasis in the undernourished mouse: some recent findings. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 105, p. 359-366, 2010.

COUTINHO, Eridan M. Malnutrition and hepatic fibrosis in murine schistosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, p. 85-92, 2004.

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**, 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.

DING, Bi-Sen *et al.* Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. **Nature**, v. 505, n. 7481, p. 97-102, 2014.

DOOLEY, Steven; TEN DIJKE, Peter. TGF- $\beta$  in progression of liver disease. **Cell and tissue research**, v. 347, n. 1, p. 245-256, 2012.

DOS REIS, Luis 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, 2022.

DRURY, R.B.; E.A.WILLINGTON, Histological Techniques, fifth ed. **Oxford University Press, Oxford, New York, Toronto**,140–249, 1980.

GOMES, A. C. L. *et al.* Prevalência e carga parasitária da esquistossomose mansônica antes e depois do tratamento coletivo em Jaboatão dos Guararapes, Pernambuco. **Revista de Epidemiologia e Serviço de Saúde**, Brasília, v.25, n.2, p. 243-250, 2016.

GONÇALVES, Reggiani V. *et al.* Trans-fatty acids aggravate anabolic steroid-induced metabolic disturbances and differential gene expression in muscle, pancreas and adipose tissue. **Life sciences**, v. 232, p. 116603, 2019.

HOULDER, Emma L. *et al.* Schistosomes in the lung: immunobiology and opportunity. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 635513, 2021.

ISMAIL, Hassan Ahmed Hassan Ahmed *et al.* Prevalence, risk factors, and clinical manifestations of schistosomiasis among school children in the White Nile River basin, Sudan. **Parasites & vectors**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2014.

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

LI HSÜ, S. Y. *et al.* Comparative studies on the lesions caused by eggs of *Schistosoma japonicum* and *Schistosoma mansoni* in livers of albino mice and rhesus monkeys. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 66, n. 1, p. 89-97, 1972.

LIN, Y.C.; GRINNEL F. Decreased level of PDGFstimulated receptor autophosphorylation by fibroblasts in mechanically relaxed collagen matrices. **J Cell Biol** 122: 663-672, 1993.

MACIEL, Poliane Silva *et al.* *Schistosoma mansoni* infection is impacted by malnutrition. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 635843, 2021.

MANUAIS, M. S. D. Os rins. , 26 set. 2023. [s. l.]

MARQUES, Débora Vasconcelos Bastos *et al.* Could diet composition modulate pathological outcomes in *schistosomiasis mansoni*? A systematic review of in vivo preclinical evidence. **Parasitology**, v. 145, n. 9, p. 1127-1136, 2018.

MATA-SANTOS, Hílton 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.

MCHEDLIDZE, Tamar *et al.* Interleukin-33-dependent innate lymphoid cells mediate hepatic fibrosis. **Immunity**, v. 39, n. 2, p. 357-371, 2013.

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.

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.

NÁJERA, Oralia *et al.* Flow cytometry study of lymphocyte subsets in malnourished and well-nourished children with bacterial infections. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 11, n. 3, p. 577-580, 2004.

NOVAES, Rômulo Dias *et al.* Effect of bark extract of *Bathysa cuspidata* on hepatic oxidative damage and blood glucose kinetics in rats exposed to paraquat. **Toxicologic Pathology**, v. 40, n. 1, p. 62-70, 2012.

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

PELLICORO, Antonella *et al.* Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 3, p. 181-194, 2014.

PETERS-GOLDEN, Marc *et al.* Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. **The Journal of Immunology**, v. 174,

PRADERE, Jean-Philippe *et al.* Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. **Hepatology**, v. 58, n. 4, p. 1461-1473, 2013.

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

SAÚDE BRASIL 2014 Uma análise da situação de saúde e das causas externas Brasília -DF 2015 MINISTÉRIO DA SAÚDE. [s.l: s.n.].

SILVA, K. E. R. *et al.* Alternativas terapêuticas no combate à Esquistossomose Mansônica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Pernambuco, v. 33, n. 1, p. 9-16, 2012.

SIMÕES, M. C. M. Detecção de polimorfismo de base única em etiquetas de sequência expressas de *Schistosoma mansoni*. Dissertação de mestrado. Pós Graduação em Ciências da Saúde, Centro de Pesquisas René Rachou – FIOCRUZ, Belo Horizonte, p. 1-156, 2005.

SPANHEIMER, Robert *et al.* Collagen production in fasted and food-restricted rats: response to duration and severity of food deprivation. **The Journal of nutrition**, v. 121, n. 4, p. 518-524, 1991.

TANAKA, Minoru; MIYAJIMA, Atsushi. Liver regeneration and fibrosis after inflammation. **Inflammation and Regeneration**, v. 36, n. 1, p. 1-6, 2016

TANG, LiJun *et al.* Hepatocellular glycogen in alleviation of liver ischemia-reperfusion injury during partial hepatectomy. **World journal of surgery**, v. 31, p. 2039-2043, 2007.

TAUTENHAHN, Hans-Michael *et al.* Attenuation of postoperative acute liver failure by mesenchymal stem cell treatment due to metabolic implications. **Annals of surgery**, v. 263, n. 3, p. 546-556, 2016.

TIELENS, A. G. M. Properties and function in metabolism of schistosomal hexokinase. **Biochemical Society Transactions**, v. 25, n. 1, p. 127–131, 1997

ZAPARINA, Oxana *et al.* Antioxidants resveratrol and SkQ1 attenuate praziquantel adverse effects on the liver in *Opisthorchis felineus* infected hamsters. **Acta Tropica**, v. 220, p. 105954, 2021.

ZHOU, Zhou; XU, Ming-Jiang; GAO, Bin. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity. **Cellular & molecular immunology**, v. 13, n. 3, p. 301