

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

GABRIELLE BEZERRA DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO CRÔNICA POR *Trypanosoma cruzi* NO
REMODELAMENTO MORFOLÓGICO INTESTINAL DE CAMUNDONGOS
COINFECTADOS POR *Schistosoma mansoni***

ALFENAS/MG

2025

GABRIELLE BEZERRA DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO CRÔNICA POR *Trypanosoma cruzi* NO
REMODELAMENTO MORFOLÓGICO INTESTINAL DE CAMUNDONGOS
COINFECTADOS POR *Schistosoma mansoni***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Bacharel em Ciências Biológicas, pela
Universidade Federal de Alfenas.
Orientadora: Profª Drª Elda Gonçalves Souza e
Leite

ALFENAS/MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Santos, Gabrielle Bezerra dos.

Influência da infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* no remodelamento morfológico intestinal de camundongos coinfectados por *Schistosoma mansoni*. / Gabrielle Bezerra dos Santos. - Alfenas, MG, 2025.

60 f. : il. -

Orientador(a): Elda Gonçalves Souza e Leite.

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

Bibliografia.

1. *Schistosoma mansoni*. 2. *Trypanosoma cruzi*. 3. Coinfecção. 4.
Remodelamento intestinal. I. Souza e Leite, Elda Gonçalves, orient. II. Título.


GABRIELLE BEZERRA DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO CRÔNICA POR *Trypanosoma cruzi* NO
REMODELAMENTO MORFOLÓGICO INTESTINAL DE CAMUNDONGOS
COINFECTADOS POR *Schistosoma mansoni***

A 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 Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alfenas.


Aprovada em: 08 de dezembro de 2025

Profª Drª Elda Gonçalves Souza e Leite
Assinatura: Universidade Federal de Alfenas


Documento assinado digitalmente
 ELDA GONCALVES SOUZA E LEITE
Data: 10/12/2025 15:48:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

TAE. Drª Andréa Aparecida dos Santos de Paula
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Documento assinado digitalmente
 ANDREA APARECIDA DOS SANTOS DE PAULA
Data: 10/12/2025 09:45:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

TAE Ma. Débora dos Santos Oliveira
Assinatura: Universidade Federal de Alfenas

Documento assinado digitalmente
 DEBORA DOS SANTOS OLIVEIRA
Data: 10/12/2025 09:23:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Algumas conquistas não são só nossas, são de todos que nos amam. Por isso, dedico este trabalho àqueles que me ensinaram que os laços mais fortes são os do coração. Chegar até aqui foi uma jornada coletiva, e eu não poderia estar mais feliz em compartilhar esta vitória com vocês.

Agradeço, antes de tudo, a Deus, por ser a luz que guiou meus passos quando tudo parecia incerto e por colocar em minha vida pessoas maravilhosas. Sem a Tua graça, nada disso seria possível.

Aos meus pais, não existem palavras que possam retribuir todo o apoio e sacrifício que fizeram por mim, saibam que esta conquista é dedicada a vocês. Mãe, meu maior amor, você que trabalhou tanto para me ver chegar aqui, obrigada por ser meu abrigo, minha melhor amiga e minha fonte inesgotável de força. Seu amor me move, e suas orações sempre me protegem. Pai, meu alicerce, obrigada por sua força, pelo apoio incondicional e por sempre me lembrar da importância de perseguir meus sonhos com integridade.

Meu irmão, meu companheiro de todas as horas. Obrigada por toda a cumplicidade e pelas risadas que salvam os meus dias. Saiba que você é uma parte fundamental da minha história.

Minhas avós, suas orações e bênçãos me envolveram como um manto de proteção. Obrigada por serem a base da nossa família, pelas memórias afetivas que guardo com carinho e pelo amor incondicional que transborda em cada gesto. O colo e os conselhos de vocês são um dos tesouros mais preciosos da minha vida.

Minha família é uma fonte de alegria e força para mim, portanto agradeço imensamente a todos os meus familiares por sempre torcerem por mim, por todo o carinho e apoio e principalmente por me mostrarem que o amor de família é uma rede segura que sempre nos ampara. Em especial, dedico este trabalho e os meus mais sinceros agradecimentos à memória do meu querido tio Jair, que, embora não esteja mais fisicamente presente, foi o meu maior incentivador nessa jornada e sempre fez muita questão de estar presente em cada fase da minha vida.

Aos meus Amigos, vocês são minha família do coração, são minha diversão garantida, tornando os dias pesados mais leves e os dias bons, inesquecíveis.

A todos os Professores que cruzaram o meu caminho, minha gratidão por cada um que contribuiu para a minha formação. Obrigada por acreditarem na

educação e por partilharem não apenas conhecimento, mas paixão pelo que fazem. E, por fim, à minha orientadora, Prof^a Dr^a Elda Gonçalves Souza e Leite, obrigada pela paciência, pela sabedoria compartilhada e pela forma gentil com que sempre conduziu este processo. Sua mentoria foi um presente em minha jornada acadêmica.

Esta conquista é um reflexo do amor de cada um de vocês. Que Deus abençoe a todos imensamente.

RESUMO

A esquistossomose mansônica e a doença de Chagas, ambas classificadas como Doenças Tropicais Negligenciadas na América Latina, afetam anualmente milhões de pessoas em contexto de vulnerabilidade socioeconômica e sanitária. As coinfeções parasitárias ainda representam um desafio não superado para a saúde pública, agravado pela notável diversidade que os protozoários apresentam tanto em seus nichos ambientais quanto entre diferentes hospedeiros. A Organização Mundial de Saúde estima que 6 milhões de indivíduos em todo o mundo estão infectados pelo parasita *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Por outro lado, a esquistossomose é uma enfermidade parasitária causada por vermes do grupo trematódeo, do gênero *Schistosoma*. Tais doenças estão associadas a uma incidência significativamente elevada de morbidade e mortalidade. Dado que as características do perfil de resposta imune induzida pelos diferentes patógenos exibem naturezas opostas, a infecção prévia por *T. cruzi* pode interferir na evolução natural da esquistossomose. Além disso, é observado que a escassez de estudos investigando a influência das coinfeções em relação ao modo como interferem na função e morfologia dos órgãos atingidos, assim o objetivo do presente estudo foi avaliar a influência da infecção crônica por *T. cruzi* no remodelamento morfológico intestinal de camundongos coinfectados por *Schistosoma mansoni*. Para isso, foram utilizados camundongos coinfectados com *T. cruzi* e *S. mansoni*. A contagem de formas parasitárias foi realizada para ambos parasitos. Realizou-se a necropsia destes animais e coletados intestinos e sangue total. O remodelamento morfológico dos órgãos foi analisado em microscopia de luz pelo método estereológico.

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*; *Trypanosoma cruzi*; Coinfecção; Remodelamento intestinal.

ABSTRACT

Schistosomiasis *mansoni* and Chagas disease, both neglected and endemic in the Americas, affect millions of people every year in areas with precarious socioeconomic and health conditions. Parasitic co-infections remain an unresolved challenge for public health, a situation aggravated by the remarkable diversity exhibited by protozoa in their environmental niches and among different hosts. The World Health Organization estimates that 6 million people worldwide are infected with the *Trypanosoma cruzi* parasite, which causes Chagas disease. Schistosomiasis, on the other hand, is a parasitic illness caused by trematode worms of the genus *Schistosoma*. These diseases are associated with a significantly high incidence of morbidity and mortality. Given that the immune response profiles induced by these different pathogens are opposing in nature, a pre-existing *T. cruzi* infection can interfere with the natural progression of schistosomiasis. Furthermore, a scarcity of studies investigating how co-infections influence the function and morphology of affected organs has been observed. Therefore, the objective of the present study was to evaluate the influence of chronic *T. cruzi* infection on intestinal morphological remodeling in mice co-infected with *Schistosoma mansoni*. To this end, mice co-infected with *T. cruzi* and *S. mansoni* were used. Parasite load counts were performed for both parasites. The animals were necropsied, and their intestines and whole blood were collected. Morphological remodeling of the organs was analyzed by light microscopy using stereological methods.

Keywords: *Schistosoma mansoni*; *Trypanosoma cruzi*; Coinfection; Intestinal remodeling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Efeito da infecção e coinfeção na alteração no peso corporal dos animais.....	35
Figura 2 -	Influência da infecção e coinfeção quanto ao depósito de mucina no intestino.....	36
Figura 3 -	Influência da infecção e coinfeção no parâmetro microestrutural das criptas de Lieberkühn.....	37

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1	HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS.....	13
2.2	ASPECTOS GERAIS DE <i>Trypanosoma cruzi</i>	16
2.3	CICLO BIOLÓGICO DE <i>T. cruzi</i>	17
2.4	RESPOSTA IMUNE CONTRA <i>Trypanosoma cruzi</i>	18
2.5	EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS.....	19
2.6	HISTÓRICO DE <i>Schistosoma mansoni</i>	21
2.7	ASPECTOS GERAIS DE <i>Schistosoma mansoni</i>	24
2.8	CICLO DE VIDA DO <i>Schistosoma mansoni</i>	25
2.9	RESPOSTA IMUNE CONTRA <i>Schistosoma mansoni</i>	26
2.10	EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE.....	27
2.11	EFEITOS DA COINFECÇÃO NA LITERATURA.....	29
3	JUSTIFICATIVA.....	30
4	OBJETIVOS.....	31
4.1	OBJETIVO GERAL.....	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5	METODOLOGIA.....	31
5.1	ANIMAIS E ÉTICA.....	31
5.2	INFECÇÕES EXPERIMENTAIS.....	32
5.3	GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	32
5.4	PARASITEMIA.....	32
5.5	NECROPSIA E COLETA DE MATERIAL.....	33
5.6	PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO PARA MICROSCOPIA.....	33
5.7	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E ESTEREOLÓGICA.....	33
5.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
6	RESULTADOS.....	34
6.1	AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO NO PESO CORPORAL DOS ANIMAIS.....	34
6.2	INFECTIVIDADE E CONFIRMAÇÃO DAS INFECÇÕES.....	35
6.3	ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO INTESTINO.....	36
A)	Distribuição de mucinas.....	36
B)	Análise das criptas.....	37
7	DISCUSSÃO.....	38
8	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	45
	ANEXO.....	60

1 INTRODUÇÃO

A incidência de doenças parasitárias é significativamente maior em países em desenvolvimento, especialmente nas regiões tropicais e subtropicais, isso devido a eventos ligados a desafios socioeconômicos e à insuficiência de investimentos em estratégias de tratamento eficientes e controle vetorial. Essas patologias são classificadas pela Organização Mundial da Saúde como doenças tropicais negligenciadas, representando um grave problema de saúde pública. Dentre elas, a doença de Chagas e a esquistossomose se destacam por sua ampla distribuição e consequências severas ao longo prazo.

A doença de Chagas classifica-se como sendo uma infecção endêmica na América Latina, afetando aproximadamente seis milhões de pessoas anualmente (Nunes *et al.*, 2013; Rose *et al.*, 2020). Seu agente etiológico, o protozoário *Trypanosoma cruzi*, possui um ciclo de vida complexo e heteroxênico, exibindo uma notável plasticidade, transitando entre formas morfológicas e funcionais distintas ao longo de seu ciclo (Rose *et al.*, 2020). Esse parasita é notavelmente adaptado para parasitismo, alternando entre hospedeiros intermediário (inseto triatomíneo) e definitivo (hospedeiro vertebrado).

Para que os parasitas possam se desenvolver e assim garantir sua sobrevivência, é notória a dependência de um organismo hospedeiro (Dumoulin; Burleigh, 2021). No contexto do *T. cruzi*, é presente variações morfológicas e funcionais, sendo que enquanto formas como os epimastigotas e amastigotas são capazes de se replicar no trato digestivo do vetor ou no interior de células de mamíferos, respectivamente. E as formas tripomastigotas metacíclicas, são encontradas nas fezes e urina do inseto vetor, enquanto as tripomastigotas circulantes no sangue de mamíferos, sendo responsáveis pela disseminação e infecção, respectivamente (Zuma; Barrias; Souza, 2021). O homem, nesse contexto, atua como um hospedeiro acidental, em razão de sua inserção em um ciclo que originalmente era silvestre (Silva; Barbosa; Rodrigues, 2014).

A infecção humana pelo *T. cruzi* apresenta dois estágios evolutivos. A fase aguda, com duração de quatro a oito semanas, é regularmente assintomática ou se manifesta com sinais inespecíficos, como febre, fadiga, diminuição do apetite e arritmia cardíaca, podendo ser fatal em crianças (Malik; Singh; Amsterdam, 2015). A fase crônica se inicia após o desaparecimento dos parasitos do sangue, é

normalmente assintomática, podendo o hospedeiro permanecer estável ao longo de 20 anos ou mais, e posteriormente desenvolver grave acometimento cardíaco e/ou digestivo em adultos (Nunes *et al.*, 2013). No Brasil, a transmissão oral, por meio da ingestão de alimentos contaminados, tornou-se a principal via de infecção (Barbosa; Ferreira; Arcanjo, 2015; Domingues *et al.*, 2015). Porém, a contaminação decorrente da picada de insetos vetores triatomíneos, conhecidos como barbeiros, também é responsável por numerosos casos de infecção por *T. cruzi*, principalmente em países como Bolívia, Colômbia e Venezuela; em decorrência das limitadas estratégias de controle dos insetos vetores (Silva; Barbosa; Rodrigues, 2014).

De modo análogo, a esquistossomose é uma parasitose de grande importância causada por platelmintos trematódeos do gênero *Schistosoma*, sendo o *S. mansoni* uma espécie predominante. Seus estágios de desenvolvimento são igualmente complexos, dependendo obrigatoriamente de um hospedeiro intermediário, os caramujos gastrópodes aquáticos do gênero *Biomphalaria* (Ridi; Tallima, 2012) e de um hospedeiro definitivo, o homem (Grimes *et al.*, 2014). A infecção ocorre quando o indivíduo tem contato com água doce contendo as formas larvárias infectantes, as cercárias de *S. mansoni*.

A esquistossomose, em sua fase inicial, é assintomática, mas pode progredir para formas mais graves levando o indivíduo à morte. Visto que, os ovos contendo miracídio de *S. mansoni* desencadeiam um processo inflamatório na parede intestinal, especialmente no íleo, causando necrose vascular e erosão da parede do intestino (Colley *et al.*, 2014; Grimes *et al.*, 2014). Clinicamente, a fase aguda pode apresentar sintomas como febre alta e mialgia, enquanto a forma crônica é marcada por alterações intestinais e hepáticas (Carvalho *et al.*, 2008). A patogênese da doença está diretamente relacionada à reação inflamatória desencadeada pelos ovos do parasita. No fígado, a formação de granulomas em torno desses ovos pode evoluir para fibrose, hipertensão portal, comprometimento hepático e assim infecções graves (Anderson; Enabulele, 2021).

A ampla distribuição e ocorrência concomitante desses dois parasitas em áreas com precárias condições de saneamento básico e saúde, cria um cenário propício para a ocorrência de coinfeções (Pullan; Brooker, 2008). Apesar de atualmente ainda serem escassos os estudos sobre o impacto das coinfeções sobre o hospedeiro, essa situação de poliparasitismo pode ter implicações clínicas profundas. Nesse contexto, a resposta imune do hospedeiro a patógenos tão

distintos torna-se complexa, visto que o *T. cruzi*, um parasita intracelular, tende a induzir um fenótipos imunológicos do tipo Th1, enquanto o *S. mansoni*, um helminto extracelular, desencadeia a resposta para o tipo Th2. Esse antagonismo imunológico pode alterar a função e morfologia de múltiplos órgãos parasitados e assim a progressão da doença e, crucialmente, a eficácia das terapias farmacológicas (Viotti; Vigliano; Lococo, 2009).

Portanto, no presente estudo foi investigado as consequências das coinfeções por *T. cruzi* e *S. mansoni*, particularmente no que se refere ao remodelamento morfológico intestinal, é uma frente de pesquisa essencial. Compreender essas interações é um passo fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e específicas para uma população que sofre duplamente com doenças negligenciadas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO DA DOENÇA DE CHAGAS

A tripanossomíase americana, popularmente conhecida como doença de Chagas, constitui um capítulo fundamental da medicina tropical. Sua descrição inicial, em 1909, foi realizada pelo médico sanitarista e cientista brasileiro Carlos Chagas (Garcia; Duarte, 2016), que, durante uma investigação de casos na cidade de Lassance, em Minas Gerais, identificou um protozoário até então desconhecido a partir de insetos triatomíneos, popularmente conhecidos como barbeiros.

Chagas não apenas identificou o agente etiológico, o *Trypanosoma cruzi*, o qual foi batizado em homenagem a Oswaldo Cruz, mas também detalhou seu ciclo biológico, descreveu o vetor principal (*Triatoma infestans*) e caracterizou as manifestações clínicas da nova enfermidade (Garcia; Duarte, 2016; Santos; Falcão, 2020). Esta realização pioneira no Brasil fez de Chagas o único pesquisador na história a documentar de forma integral todos os elementos do ciclo biológico de uma doença infecciosa (Chagas, 1909).

Com base nos sintomas apresentados pelos pacientes e na presença do parasita no sangue, Chagas descreveu a nova enfermidade, caracterizada por febre, inchaço e complicações cardíacas. Atualmente, a doença de Chagas é considerada uma enfermidade complexa, negligenciada e silenciada, que no século XXI vem

adquirindo contornos globais e afetando populações em diversos continentes (Garcia; Duarte, 2016).

Inicialmente, na primeira metade do século XX, a doença de Chagas foi associada a um quadro de fadiga, sensação de mal-estar conhecida como "avexame", que afetava o coração dos trabalhadores rurais (Kropf, 2009). Visto que essa enfermidade tinha evolução lenta e geralmente silenciosa (Garcia; Duarte, 2016), a apresentação da tríade completa composta por parasita (*Trypanosoma cruzi*), vetor (triatomíneo) e manifestação clínica humana (doença de Chagas), foi consolidada em 1911, demonstrando de maneira integrada o ciclo epidemiológico da nova enfermidade. A princípio, essa realização foi recebida com ceticismo pela comunidade científica. Contudo, ao longo da década de 1920, evidências clínicas acumuladas por diversos pesquisadores solidificaram seu reconhecimento internacional da doença de Chagas como uma entidade autônoma e de grande relevância para a saúde pública nas Américas (Kropf, 2009; Chagas, 1909).

As primeiras iniciativas de controle da transmissão vetorial no Brasil iniciou-se na década de 1940, mas foi em 1975 que se estabeleceu como um programa de abrangência nacional (Garcia; Duarte, 2016). Na época, as estimativas apontavam que aproximadamente 6,5 milhões de brasileiros (4,2% da população) estavam infectados. Tais diagnósticos foram possíveis devido ao notável avanço científico, com o aprimoramento de técnicas parasitológicas (Vinhaes; Dias, 2000; Silveira; Silva; Prata, 2011).

As ações de vigilância e controle mostraram-se bem-sucedidas. O sucesso dessas intervenções, incluindo uma campanha de aplicação de inseticida em domicílios rurais na década de 1960 (Dias, 2006; Coura; Dias, 2009), tornou-se evidente a partir dos anos 1980, quando se observa uma redução acentuada da população do *Triatoma infestans*, na incidência de novos casos e na mortalidade específica pela doença (Vinhaes; Dias, 2000). Esse progresso refletiu-se na prevalência, que caiu para cerca de 2,4% (4,6 milhões de infectados) na década de 2000 no Brasil (Martins-Melo *et al.*, 2014).

Os esforços regionais, iniciados ao longo do século XX, trouxeram benefícios significativos, como a implementação feita pela Iniciativa do Cone Sul em 1991, que foram tão bem-sucedidos que permitiram a eliminação da transmissão vetorial domiciliar no Uruguai, Chile e em extensas áreas do Brasil (Santos; Falcão, 2020). Apesar desses avanços, a doença de Chagas persiste como um grave problema de

saúde global. Aproximadamente 90% dos portadores do *T. cruzi* permanecem sem diagnóstico, e apenas 1% daqueles diagnosticados recebe o tratamento etiológico adequado (Dias *et al.*, 2016; Ramos; Sousa, 2017). Essa realidade contribui diretamente para a alta morbimortalidade da doença, bem como para um impacto social e econômico (Ramos; Sousa, 2017; Organização Mundial da Saúde, 2022).

Esse cenário é agravado pelas opções terapêuticas limitadas, que se restringem ao benznidazol (lançado pela Roche em 1971) e ao nifurtimox (lançado pela Bayer em 1965), fármacos desenvolvidos há mais de cinco décadas (Pérez-Molina *et al.*, 2020) cujo uso apresenta melhores resultados na fase aguda da doença. Ambos os medicamentos estão associados a uma alta incidência de reações adversas e seu acesso é dificultado por barreiras logísticas (para países não endêmicos, bem como para pacientes de áreas rurais pobres em países endêmicos), além do acesso restrito aos sistemas saúde e pela falta de familiaridade de profissionais de saúde em regiões não endêmicas que prescrevem esses medicamentos (Mendes *et al.*, 2022).

A doença de Chagas é endêmica em 21 regiões da América Latina (Santos; Falcão, 2020). No entanto, a globalização e os fluxos migratórios transformaram o perfil epidemiológico da doença, que hoje é registrada em países da América do Norte, Europa, Austrália e Japão, configurando-se como uma condição de impacto mundial (Gascon; Bern; Pinazo, 2010). Diante desse desafio, novas tecnologias têm sido incorporadas por sociedades científicas e organizações supranacionais, contribuindo significativamente para a redução dos indicadores da doença (Mendes *et al.*, 2022). Técnicas moleculares, como a PCR quantitativa, e o sequenciamento genômico do parasita têm aprimorado o diagnóstico, sendo mais sensíveis e específicos, e permitido um melhor entendimento da diversidade genética do *T. cruzi* e sua interação com o hospedeiro (Rassi; Marin, 2010). Inovações como o Kit NAT Chagas, aprovado no Brasil, representam avanços significativos na detecção do DNA do *T. cruzi* com alta sensibilidade e especificidade, inclusive em casos de transmissão vertical e surtos de transmissão oral (Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2023).

Portanto, fica evidente que o enfrentamento eficaz da doença de Chagas exige uma abordagem abrangente e multissetorial (Mendes *et al.*, 2022). A superação dos obstáculos existentes, desde o primeiro diagnóstico até as limitações terapêuticas,

depende da integração contínua de esforços entre governos, instituições de pesquisa, sociedade civil e agências internacionais (Ramos *et al.*, 2022).

2.2 ASPECTOS GERAIS DE *Trypanosoma cruzi*

A doença de Chagas integra o grupo de enfermidades tropicais negligenciadas reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde, afetando globalmente cerca de sete milhões de indivíduos. Sua distribuição é majoritariamente concentrada na América Latina, estando endemicamente presente em 21 países dessa região (Organização Mundial da Saúde, 2023). O parasita responsável pela patologia é o *Trypanosoma cruzi*, classificado taxonomicamente na ordem Kinetoplastida e família Trypanosomatidae. Este microrganismo exibe considerável diversidade genética, fator que influencia diretamente tanto em sua capacidade de causar doenças quanto na eficácia dos tratamentos disponíveis (Zingales *et al.*, 2012).

A principal via de disseminação do *T. cruzi* ocorre através de insetos triatomíneos hematófagos, especialmente em áreas endêmicas. No entanto, o parasita pode ser transmitido por outras rotas significativas, tanto em países endêmicos quanto em regiões originalmente não endêmicas. Estas incluem a transmissão vertical (de mãe para filho), via oral, transfusional e a relacionada por transplantes de órgãos (Santos; Falcão, 2020; Magalhães *et al.*, 2022). Embora menos frequentes, também foram documentados casos de transmissão por ingestão de alimentos contaminados e acidentes laboratoriais (Alarcón de Noya *et al.*, 2010; Herwaldt, 2001).

A notória adaptação ao parasitismo do *T. cruzi* é evidenciada por sua capacidade de infectar milhares de espécies de vertebrados e dezenas de espécies de invertebrados (Olivares *et al.*, 1999, 2015). Essa versatilidade resulta da heterogeneidade do próprio parasita, somada à variabilidade na resposta imune dos hospedeiros, fatores que em conjunto influenciam diretamente o desfecho da infecção (Machado, 2018; Magalhães *et al.*, 2022).

A manifestação sintomática da doença resulta de um complexo processo imunopatológico, caracterizado por intenso processo inflamatório em resposta aos antígenos parasitários, que pode evoluir para quadros de fibrose e conseqüente o comprometimento funcional de tecidos e órgãos (Rassi, 2010). Contudo, a resposta imune efetiva do hospedeiro é essencial para controlar o parasitismo, estabelecendo

um equilíbrio que define a severidade das manifestações clínicas (Ouaisi *et al.*, 2001; Andrade, 2012).

2.3 CICLO BIOLÓGICO DE *T. cruzi*

O *Trypanosoma cruzi* apresenta um ciclo de vida heteroxênico complexo que se desenvolve entre um hospedeiro invertebrado (o inseto triatomíneo) e um hospedeiro vertebrado (o mamífero). Esse ciclo é marcado por transformações morfológicas e funcionais distintas, que permitem ao parasita se adaptar a ambientes notavelmente diferentes. No interior do vetor triatomíneo, a forma predominante é a epimastigota, que são extracelulares, de tamanho variável e que se multiplicam no intestino médio. Essas formas alongadas, dotadas de um cinetoplasto anterior ao núcleo, sofrem uma diferenciação crucial ao migrarem para a porção final do trato digestivo do inseto, transformando-se em tripomastigotas metacíclicas. Sendo essas as formas infectantes, eliminadas juntamente com as fezes do barbeiro durante o repasto sanguíneo (Lana; Tafuri, 2005).

A infecção do hospedeiro mamífero se inicia quando essas formas metacíclicas penetram ativamente através de lesões cutâneas, microlesões ou mucosas. Uma vez no interior do organismo, o parasita invade células próximas, principalmente macrófagos, ou outras células nucleadas. No citoplasma celular, ocorre uma nova transformação, o tripomastigota se diferencia em amastigota, que se caracteriza pela forma arredondada, intracelulares, replicativas e de flagelo curto (Lana, Tafuri, 2005). Os amastigotas se multiplicam intensamente por fissão binária (Campos *et al.*, 2011) e, após sucessivas sequências de replicação, convertem-se novamente em tripomastigotas circulantes. Esta última forma é libertada na corrente sanguínea através da lise da célula hospedeira, disseminando a infecção para por todo o organismo e assim dando continuidade ao ciclo de infecção (Peña-Díaz *et al.*, 2004; Rose *et al.*, 2020). No hospedeiro mamífero, incluindo o humano, a infecção resulta na doença de Chagas (Dumoulin; Burleigh, 2021).

A notória diversidade do *T. cruzi* em seus nichos ambientais, é um dos pilares de seu sucesso como parasita. Ele é capaz de colonizar uma vasta gama de espécies de mamíferos, o que o classifica como um generalista (Dumoulin; Burleigh, 2021). Essa versatilidade exige uma regulação eficiente do seu metabolismo e da sua capacidade de se diferenciar em estágios especializados para transmissão ou

replicação, maximizando assim seu potencial de transmissão (Rani *et al.*, 2016; Machado-Silva *et al.*, 2016).

A sobrevivência e propagação do *T. cruzi* dependem de uma série de mudanças morfofuncionais especializadas e coordenadas. Alterna entre formas replicativas (epimastigotas no inseto e amastigotas no mamífero) e formas infectivas não replicativas (tripomastigotas metacíclicos e circulantes), cada uma otimizada para uma função específica dentro do seu ciclo heteroxênico. Tal polimorfismo estratégico constitui, portanto, o alicerce que sustenta a ampla diversidade de hospedeiros mamíferos susceptíveis a infecção, que naturalmente se configura como sendo mais de cem espécies (Rose *et al.*, 2020).

2.4 RESPOSTA IMUNE CONTRA *Trypanosoma cruzi*

A infecção por *T. cruzi* inicia-se com a entrada do parasita, evoluindo para a fase aguda da doença, identificável pela presença de parasitas na circulação sanguínea, passíveis de observação microscópica, e por sinais clínicos inespecíficos. A maioria dos indivíduos infectados consegue controlar essa fase inicial e avança para o estágio crônico, onde a quantidade de parasitas no sangue diminui drasticamente, tornando sua detecção possível apenas através de métodos específicos, como a reação em cadeia da polimerase (PCR). Pesquisas realizadas em modelos de infecção em camundongos indicam que, nessa fase crônica, o *T. cruzi* consegue se manter de forma persistente, porém em níveis bastante reduzidos, no tecido intestinal, com ocorrências reduzidas em outros locais do organismo (Lewis *et al.*, 2014, 2015, 2016; Dumoulin; Burleigh, 2021).

A fase aguda inicia-se entre a primeira e segunda semana após o contágio, persistindo por quatro a oito semanas (Bern, 2015). Neste período, ocorre um intenso parasitismo, que tem como principais alvos as células de órgãos como o coração, o esôfago, o cólon e o sistema nervoso central (Teixeira; Teixeira; Santos-Buch, 1975; Andrade *et al.*, 1994). Para que ocorra a invasão desses tecidos-alvo, o parasita utiliza mecanismos de transmigração através dos vasos sanguíneos, um processo que é mediado por moléculas sinalizadoras como a bradiginina e a quimiocina CCL2 (Coates *et al.*, 2013).

Em resposta a essa invasão parasitária, o sistema imunológico do hospedeiro desencadeia uma forte reação, ativando linfócitos T, das linhagens CD4+ e CD8+, e

células B na tentativa de conter a infecção (Tarleton *et al.*, 1992). Em muitos casos, essa reação imuno-parasitária no tecido cardíaco resulta em miocardite, uma inflamação caracterizada por infiltrados mononucleares e polimorfonucleares, (células de defesa), edema intersticial, vasculite e necrose de miócitos (Teixeira; Teixeira; Santos-Buch, 1975; Andrade *et al.*, 1994).

Posteriormente, na fase crônica, a infecção pode assumir um caráter silencioso por anos, mas com potencial para causar danos severos ao coração. A persistência do *T. cruzi* no organismo deve-se a estratégias para perpetuar a infecção. Uma das ações do parasita para a evasão imune é a sua capacidade de bloquear a apoptose dos cardiomiócitos, por meio da inibição da atividade da caspase, uma ação mediada pelo fator nuclear kappa B e pela proteína Bcl-2 (Petersen *et al.*, 2006). A presença contínua de formas amastigotas do *T. cruzi*, coexistem com as células hospedeiras, gerando um estado de alerta e de baixa intensidade no sistema imune. E devido a esse processo inflamatório constante, promove-se uma miocardite crônica, que, ao longo do tempo, desenvolve um processo de fibrose e remodelação cardíaca (Machado *et al.*, 2013; Tanowitz *et al.*, 2015). Diante do contexto de resposta imunológica, observa-se uma resposta imune do tipo Th1 (linfócitos T auxiliares tipo 1) exacerbada, com produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias como o interferon gama e o fator de necrose tumoral alfa, enquanto ocorre a diminuição da produção da interleucina (IL)-10, assim como citocinas do perfil Th2, como a IL-4 (Ribeirão *et al.*, 2000; Abel *et al.*, 2001).

2.5 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS

Reconhecida pela Organização Mundial da Saúde como uma doença tropical negligenciada, a doença de Chagas historicamente sofre com a falta de investimentos e atenção por parte de governos e agências de saúde (Santos; Falcão, 2020). Endêmica na América Latina, essa doença possui uma estimativa de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas e cerca de 10.000 mortes anuais (Rose *et al.*, 2020). O cenário tradicional de transmissão, ocorria principalmente por vetores que viviam em paredes de barro de residências rurais em países em desenvolvimento, foi significativamente modificado pelos fluxos migratórios e por outras vias de disseminação, expandindo sua distribuição geográfica (Bern; Montgomery, 2009).

Como resultado, a doença de Chagas consolidou-se como uma preocupação de saúde pública em regiões não endêmicas, onde as formas de transmissão vetorial e oral não ocorrem, ganhando destaque as rotas menos comuns de transmissão, como a vertical, a por transfusão sanguínea e a por transplante de órgãos (Mendes *et al.*, 2022).

A via de transmissão predominante em áreas endêmicas ocorre por meio vetorial, mediada pelo ciclo do agente etiológico. O ciclo se inicia no hospedeiro humano quando um triatomíneo infectado elimina urina ou fezes no local da picada, liberando a forma tripomastigota metacíclica do parasita. Essas formas parasitárias conseguem penetrar no organismo através do local da picada ou de membranas mucosas, invadindo células próximas ao ponto de entrada. No ambiente intracelular, transformam-se em amastigotas, que se multiplicam intensamente por divisão binária até se diferenciarem novamente em tripomastigotas. Ao romperem a célula, essas formas alcançam a corrente sanguínea e assim conseguindo infectar novas células e repetir o ciclo de desenvolvimento ou ser ingerido por outro vetor durante um repasto sanguíneo, reiniciando assim o ciclo de transmissão (Santos; Falcão, 2020).

Outras vias semelhantemente contribuem para a dispersão da doença. A contaminação por sangue infectado apresenta um risco significativo, com taxas de transmissão relatadas entre 10% e 25% (Bern *et al.*, 2008; Cancino-Faure *et al.*, 2015). Já a infecção através de transplante de órgãos constitui uma via de risco variável, dependendo do órgão envolvido (Santos; Falcão, 2020). Nesse contexto, a transmissão vertical, por sua vez, é uma via relevante, com taxas entre 3,9% e 5,6% (Howard *et al.*, 2014). Diferentes fatores influenciam o potencial de transmissão por esse mecanismo, destacando-se a variação genética do parasita, que exerce influência significativa. Um estudo realizado no Brasil, por exemplo, observou que a taxa de transmissão do genótipo TcII foi inferior em comparação à do genótipo TcV (Luquetti *et al.*, 2015).

A persistência da doença de Chagas como um problema de saúde pública na América Latina, ainda que com perfis epidemiológicos regionais distintos, evidencia que os avanços no controle vetorial e na segurança das transfusões de sangue, conquistados por meio de iniciativas intergovernamentais desde a década de 1990 (Dias; Silveira; Schofield, 2002; Coura; Dias, 2009), não foram suficientes para sua eliminação. Os desafios intensificam-se quando dados alarmantes de 2015

indicavam que mais de 80% dos indivíduos infectados em todo o mundo não tinham acesso regular ao diagnóstico e ao tratamento (Dias *et al.*, 2016).

Esse quadro é agravado por um conjunto de fatores sociais e ambientais. Migrações não controladas, degradação ambiental, mudanças climáticas, urbanização acelerada e condições socioeconômicas precárias configuram-se como facilitadores fundamentais para o processo de transmissão do *T. cruzi* (Dias *et al.*, 2016). Como consequência, populações já negligenciadas tornam-se ainda mais vulneráveis, cenário marcado pela sobreposição de doenças, maior exposição a riscos, cobertura insuficiente de ações preventivas e acesso limitado a serviços de saúde. Essa combinação de fatores aumenta a probabilidade de infecção, desenvolvimento de formas graves da doença e evolução para óbito (Victora *et al.*, 2003).

O ciclo epidemiológico do *T. cruzi* envolve uma complexa rede de hospedeiros vertebrados e invertebrados, sendo os triatomíneos seus principais vetores. Dentre as mais de 140 espécies de triatomíneos identificadas, as de maior impacto em saúde pública são o *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus* e *Rhodnius prolixus* (Galvão, 2014). A proliferação desses insetos é intensificada por condições socioambientais, como residências precárias e falta de saneamento básico em zonas rurais. Ademais, o desmatamento e a urbanização desordenada aproximam populações humanas de vetores silvestres, alterando profundamente a ecologia da transmissão da doença (AZAMBUJA; GARCIA, 2017).

Diante da complexidade apresentada, torna-se fundamental um entendimento abrangente dos cenários epidemiológicos, assim como a dinâmica do parasita, dos vetores, dos indivíduos infectados e das populações em risco. Somente com uma visão integrada será possível planejar e implementar ações consistentes e sustentáveis de gestão e vigilância, capazes de produzir impactos reais e duradouros para um controle eficaz da doença de Chagas (Dias *et al.*, 2016).

2.6 HISTÓRICO DE *Schistosoma mansoni*

A esquistossomose, uma das doenças parasitárias mais antigas da humanidade, com evidências de infecção por *Schistosoma mansoni* datadas de 1250 a.C. (Cleenewerk *et al.*, 2020). O Egito antigo se destaca nesse contexto, não apenas por seus registros pioneiros de helmintos intestinais em humanos (Ashford;

Crewe, 2003), mas também por ser o local onde Theodor Bilharz identificou o *S. haematobium* em 1851 (Tan; Ahana, 2007). No entanto, foi em 1902, que o agente etiológico da forma intestinal da doença foi definitivamente reconhecido, devido a descrição do *S. mansoni* por Manson (Cleenewerk *et al.*, 2020).

A disseminação geográfica do *S. mansoni* é um reflexo dos movimentos humanos. Originário dos lagos da África Oriental, o parasita atravessou o Atlântico e chegou ao subcontinente sul-americano entre os séculos XV e XIX, por meio do tráfico de escravizados (Morgan, 2005). Notavelmente, neste novo ambiente, o parasita demonstrou plasticidade evolutiva, adaptando-se a uma nova espécie de caramujos do gênero *Biomphalaria*, que haviam se divergido de seu antigo hospedeiro africano (Morgan, 2001).

No Brasil, o primeiro registro confirmado de *S. mansoni* ocorreu em Salvador, graças à avaliações clínicas e anatomopatológicas, que identificaram alojados no sistema venoso mesentérico de indivíduos, além de ovos caracterizados pela presença de espículo lateral, uma característica morfológica distintiva da espécie que permitiu constatar pela primeira vez a existência da forma intestinal da esquistossomose no território nacional (Pirajá, 1908). Posteriormente, em 1934, o ciclo de transmissão foi completamente elucidado com a confirmação do gênero *Biomphalaria* como seu hospedeiro intermediário (Leiper; Atkinson, 1915).

Do ponto de vista epidemiológico, o *S. mansoni* é o principal responsável pelos registros da esquistossomose, podendo causar aproximadamente 300.000 de óbitos anuais (Bustinduy & King, 2014; Dias *et al.*, 2018). Considerando as limitações dos métodos diagnósticos, o número real de infectados tem estimativas variando de 391 a 587 milhões de pessoas (Alebie *et al.*, 2014). Uma vez que a transmissão ocorre através de fontes hídricas contaminadas, sua distribuição está diretamente ligada a condições socioambientais, concentrando-se em regiões da África Subsaariana, vale do Nilo no Sudão e partes da América do Sul (incluindo Brasil, Suriname e Venezuela) e Caribe (Cleenewerk *et al.*, 2020).

Dentre os agentes etiológicos, destacam-se três espécies do gênero *Schistosoma* com importância médica: *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium* (Tucker *et al.*, 2001). A resposta imunológica à infecção é complexa e representa uma das principais frentes de investigação científica. Pesquisas concentram-se no desenvolvimento de vacinas, na compreensão dos mecanismos imunopatológicos da resposta granulomatosa e fibrose, no papel dos eosinófilos e na complexa

regulação das respostas Th1 e Th2 *in vivo* (Tucker *et al.*, 2001). Quando não tratada, a infecção pode evoluir da fase aguda para a fase crônica, podendo desencadear manifestações graves incluindo hemorragia digestiva alta, comprometimento renal e neurológico, com potencial evolução para o óbito (Colley *et al.*, 2014).

O controle da esquistossomose tradicionalmente foi estabelecido por meio de três estratégias: quimioterapia, diagnóstico preciso e implementação de melhorias sanitárias e de higiene (Savioli *et al.*, 2015). A partir dos anos 1980, o praziquantel tornou-se a principal ferramenta terapêutica em escala global (Organização Mundial da Saúde, 2016). Embora tenha reduzido drasticamente a prevalência e a intensidade da infecção, verifica-se que, após décadas de uso elevado da medicação, ainda persistem infecções de baixa intensidade com elevadas taxas de reinfeção, mantendo-se a transmissão ativa (Knopp *et al.*, 2013; Webster *et al.*, 2014). Essa realidade redirecionou o foco para a necessidade de um diagnóstico mais sensível como uma forma de estratégia de controle (Silva-Moraes *et al.*, 2019).

O Brasil é um exemplo dos sucessos das trajetórias extensas no combate da esquistossomose. Quatro décadas de estratégias integradas de controle, incluindo quimioterapia, saneamento e educação em higiene, reduziram significativamente a morbidade e a transmissão da doença (Katz, 2018). No entanto, o cenário atual é caracterizado por um perfil epidemiológico complexo, onde casos crônicos em áreas endêmicas coexistem com surtos agudos ligados ao turismo rural e ao fluxo migratório (Siqueira *et al.*, 2015; Enk *et al.*, 2010; Lambertucci *et al.*, 2013). A persistência de baixas cargas parasitárias, fenômeno atribuído aos ciclos de tratamento medicamentoso associados à exposição contínua ao agente infeccioso, mantém a transmissão em níveis residuais em zonas rurais e periferias urbanas. (Siqueira *et al.*, 2015; Gazzinelli *et al.*, 1992).

Nesse contexto, a inovação tecnológica tornou-se uma aliada crucial para a vigilância epidemiológica. Como a geotecnologias, sistemas de informação geográfica e técnicas moleculares de diagnóstico, como o PCR, permitindo mapear com precisão focos de transmissão e desenvolver estratégias de controle mais eficazes para a eventual eliminação da doença (Farias *et al.*, 2011; Souza; Lima, 1990).

Evidentemente, o acesso à água potável revela-se como elemento crucial no controle da esquistossomose, visto que é notório uma relação direta e consistente entre o contato com águas contaminadas e as taxas de infecção (Grimes *et al.*,

2014, 2016; Kosinski *et al.*, 2012). Portanto, esse elemento crítico é insubstituível para o controle, uma vez que medicamentos isoladamente não são suficientes para interromper o ciclo de transmissão (Freeman *et al.*, 2013). No entanto, até o momento, a ausência de diretrizes específicas para o tratamento de água em regiões endêmicas constitui uma lacuna significativa, dificultando a implementação de infraestrutura segura (Braun; Grimes; Templeton, 2018). Portanto, torna-se necessário o desenvolvimento de protocolos de tratamento hídrico, através de testes rigorosos que avaliem a eficácia dos processos na remoção ou inativação de cercárias do esquistossomo (Braun *et al.*, 2020), fechando o ciclo de transmissão neste complexo parasito-humano-ambiental.

2.7 ASPECTOS GERAIS DE *Schistosoma mansoni*

Os helmintos pertencentes à família Schistosomatidae (filo Platyhelminthes) representam um grupo de trematódeos de grande importância para a saúde pública, devido à sua ampla capacidade de infectar diversos hospedeiros vertebrados. Neste contexto, o *Schistosoma mansoni* se destaca como o parasita causador da esquistossomose intestinal. Seu ciclo de vida é complexo e envolve os humanos e outros primatas como hospedeiros definitivos, enquanto caramujos de água doce são os hospedeiros intermediários essenciais para o seu desenvolvimento (Cosseau *et al.*, 2017).

Do ponto de vista epidemiológico, o *Schistosoma mansoni* é responsável por uma significativa carga de morbidade, com estimativas históricas indicando um impacto de 3 a 15 milhões de vidas perdidas (Hotez, 2014; King, 2010). Durante a infecção em humanos, os vermes adultos se alojam no sistema vascular intestinal. Neste local, as fêmeas realizam a postura de ovos, com uma produção diária que pode chegar a 300 ovos. Cerca de metade dessa produção é liberada no ambiente através das fezes do indivíduo infectado, um passo fundamental para a disseminação da doença (Bustinduy & King, 2014; Steinauer, 2009; Andrade *et al.*, 2014). Esses ovos, uma vez depositados em corpos d'água, eclodem e iniciam as seguintes etapas do ciclo (Aula *et al.*, 2021), que abrange tanto a reprodução sexuada no hospedeiro vertebrado quanto fases de multiplicação assexuada dentro do molusco (Bustinduy & King, 2014; Aula *et al.*, 2021).

A persistência da infecção no homem está intimamente ligada à sofisticada estratégia do *S. mansoni* para manipular a resposta imune do hospedeiro, estabelecendo infecções crônicas que podem evoluir para complicações graves. Um dos principais mecanismos de evasão imunológica consiste na constante renovação de sua superfície externa (tegumento), criando uma barreira física efetiva, que dificulta a ligação estável de anticorpos e a ativação do sistema complemento, permitindo assim que o parasita escape da ação imunológica e estabeleça infecções de longa duração (Rey, 2010).

2.8 CICLO DE VIDA DO *Schistosoma mansoni*

Os parasitas são definidos como organismos eucarióticos que dependem de um hospedeiro para completar o seu ciclo de vida (Ashford & Crewe, 2003). Um exemplo notável é o *Schistosoma mansoni*, cujo ciclo biológico complexo é marcado por uma sucessão de estágios morfológicos distintos. Nessa dinâmica, os ovos eliminados nas fezes, ao entrarem em contato com água doce, liberam miracídeos. Estas formas larvais buscam ativamente caramujos do gênero *Biomphalaria*, nos quais se transformam em esporocistos com capacidade de reprodução assexuada, evoluindo posteriormente para cercárias. Estas últimas infectam o hospedeiro mamífero, onde sofrem um complexo processo de desenvolvimento através de esquistossômulos até atingirem a fase adulta (Cosseau *et al.*, 2017).

Uma característica reprodutiva que distingue o *S. mansoni* da maioria dos outros platelmintos parasitas é o fato de serem dióicos. A determinação do sexo é geneticamente estabelecida, seguindo um sistema cromossômico ZZ (macho) e ZW (fêmea). Entretanto, dois fatores merecem destaque nesse sistema: o dimorfismo sexual entre machos e fêmeas só se manifesta durante o desenvolvimento no hospedeiro vertebrado, sendo imperceptível nas fases larvais; e a ausência de um conjunto de genes exclusivamente femininos sugere que a diferenciação sexual não depende apenas de fatores hereditários, mas também de sinais ambientais provenientes do hospedeiro, os quais são interpretados de maneira distinta por parasitas de cada sexo (Cosseau *et al.*, 2017).

O processo de infecção humana inicia-se quando as cercárias, que é o estágio de vida livre liberadas pelos caramujos em ambientes aquáticos, penetram ativamente pela pele. Uma vez no hospedeiro, as larvas, atingem a circulação

sanguínea como esquistossômulos e desenvolvem-se até se tornarem vermes adultos. Estes se estabelecem emparelhados na veia porta e, em seguida, migram em pares até os vasos mesentéricos do intestino, onde as fêmeas colocam centenas de ovos diariamente durante anos. Apenas uma parcela desses ovos consegue atravessar a parede intestinal e ser eliminada nas fezes, permitindo a continuidade do ciclo. A outra metade, no entanto, não segue esse caminho e acaba se alojando em tecidos, principalmente no fígado, onde desencadeia uma resposta inflamatória granulomatosa, que é a principal causa das complicações hepáticas da esquistossomose (Von Bulow *et al.*, 2024).

2.9 RESPOSTA IMUNE CONTRA *Schistosoma mansoni*

A patogênese da esquistossomose se manifesta em três estágios imunológicos sequenciais. A fase inicial, logo após a penetração das cercárias, é dominada por uma resposta do tipo Th1, caracterizada por elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ e IL-2. Com o início da postura de ovos pelo *S. mansoni* nos tecidos, instala-se a segunda fase, marcada por uma resposta imunológica predominantemente Th2, responsável pela formação dos granulomas ao redor dos ovos (Pearce; Macdonald, 2002; Morais *et al.*, 2008; Duvall; Dewitt, 1967). Por fim, na fase crônica da doença, estabelece-se uma resposta imunomoduladora, que visa equilibrar os danos decorrentes da inflamação persistente.

A transição do perfil Th1 para Th2 é um evento fundamental para a sobrevivência do hospedeiro. Evidências demonstram que indivíduos que desenvolvem a forma hepatoesplênica grave tendem a manter elevados níveis de citocinas Th1 (TNF α , IFN γ). Em contraste, indivíduos assintomáticos ou com formas mais brandas exibem uma predominância de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) e IgE (Herbert *et al.*, 2004). De fato, a geração de uma resposta Th2 intensa, com produção de IgE e IL-4/IL-5 específicas contra antígenos do parasita, está correlacionada com um maior grau de resistência à infecção (McManus *et al.*, 2018). É importante notar que a IgE, hoje amplamente associada a alergias, tem sua função evolutiva voltada para a defesa contra infecções parasitárias, atuando como um mecanismo protetor contra reinfecções (Bustinduy & King, 2014).

O desenvolvimento da imunidade protetora na esquistossomose é um processo gradual, que pode se estender geralmente entre 10 e 15 anos para sua consolidação (McManus *et al.*, 2018). Crianças em áreas endêmicas, embora expostas, adquirem apenas uma imunidade parcial entre os 5 e 11 anos de idade. Como os vermes adultos não se replicam no hospedeiro humano, a carga parasitária aumenta principalmente devido a sucessivos episódios de reinfecção. Entretanto, a partir da adolescência, observa-se uma redução espontânea tanto na intensidade da infecção quanto na carga de ovos eliminados, sugerindo a consolidação de mecanismos imunológicos regulatórios (Bustinduy & King, 2014).

Do ponto de vista dos mecanismos imunomoduladores, o *S. mansoni* emprega estratégias ativas de imunomodulação. Seus antígenos têm a capacidade de suprimir as vias inflamatórias Th1 e Th17, ao mesmo tempo que estimulam respostas Th2 e a atividade de células reguladoras (Bregs e Tregs). Esse ambiente é ainda potencializado pela indução de células dendríticas com perfil tolerogênico e pela ativação alternativa de macrófagos (tipo M2). Essas células imunes, uma vez moduladas, reforçam o circuito regulatório Th2/Breg, criando um ambiente que inibe as respostas pró-inflamatórias mediadas por Th1 e Th17 (Cleenewerk *et al.*, 2020).

A resposta imune varia significativamente conforme a forma clínica da doença. Pacientes com a forma hepatointestinal exibem uma resposta Th2 intensa, com altos níveis de IL-4 e IL-5, mas frequentemente com uma produção insuficiente da citocina anti-inflamatória IL-10. Por outro lado, na forma hepatoesplênica mais grave, há um enfraquecimento da resposta Th2 e uma maior ativação do perfil pró-inflamatório Th1, com elevação de IFN- γ e TNF- α e redução de IL-5 e IL-10. Este desequilíbrio imune está associado a um pior prognóstico e à progressão da doença (Booth *et al.*, 2004; Abath *et al.*, 2006; Teixeira-Carvalho *et al.*, 2008; Burke *et al.*, 2009).

2.10 EPIDEMIOLOGIA DA ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose configura-se como uma das parasitoses mais relevantes para a saúde pública mundial, demandando intensas investigações científicas em virtude de seu considerável potencial patogênico (Tucker *et al.*, 2001). Classificada pela Organização Mundial da Saúde como uma das doenças tropicais negligenciadas, apresenta forte determinação social, sendo reconhecida como uma

doença intimamente associada à pobreza. Sua abrangência geográfica coloca cerca de 779 milhões de pessoas em áreas de risco, com aproximadamente 252 milhões de indivíduos já infectados (Hotez *et al.*, 2010). Dados epidemiológicos de 2015 e 2016 atribuem à esquistossomose 3,51 milhões de anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) e cerca de 10,1 milhões de óbitos, embora especialistas considerem esses valores potencialmente subestimados (Organização Mundial da Saúde, 2016; Estudo da Carga Global de Doenças, 2017). Nas Américas, o *Schistosoma mansoni* permanece como a única espécie com transmissão ativa, especialmente em regiões do Brasil, Venezuela e Caribe (Organização Mundial da Saúde, 2016).

A transmissão ocorre principalmente quando o hospedeiro entra em contato com águas contaminadas por formas infectantes do parasita. Comunidades em áreas endêmicas frequentemente são expostas a esses ambientes aquáticos durante o desenvolvimento de suas atividades cotidianas, o que determina um padrão de infecções recorrentes (Braun *et al.*, 2020). Especificamente, o mecanismo de infecção envolve a penetração cutânea de cercárias no hospedeiro, sendo essas as formas larvais liberadas por caramujos aquáticos que atuam como hospedeiros intermediários. Estes moluscos adquirem a infecção através de miracídios eclodidos de ovos eliminados nas excretas humanas (Vos *et al.*, 2012; Colley *et al.*, 2014). Apesar dos avanços terapêuticos com anti-helmínticos eficazes, estes não conferem proteção contra reinfecções, que se tornam inevitáveis quando persiste a dependência de fontes hídricas contaminadas para atividades essenciais como atividades domésticas e de higiene pessoal (Colley *et al.*, 2014).

Neste cenário, o acesso a água tratada constitui um componente essencial para o controle sustentável da esquistossomose, uma vez que a quimioterapia isoladamente mostra-se insuficiente para interromper o ciclo de transmissão (Freeman *et al.*, 2013). Pesquisas comprovam a correlação significativa entre o grau de exposição hídrica e as taxas de infecção (Grimes *et al.*, 2014, 2016; Kosinski *et al.*, 2012). Evidências recentes indicam que a ampliação progressiva do acesso a água encanada corresponde a reduções de 4,4% na intensidade de reinfecções (Mogeni *et al.*, 2020). Diante disso, torna-se fundamental estabelecer protocolos específicos para tratamentos hídricos, com métodos eficazes e rigorosos de inativação ou eliminação de cercárias esquistossomóticas (Braun *et al.*, 2020).

2.11 EFEITOS DA COINFECÇÃO NA LITERATURA

Em diversos países endêmicos e hiperendêmicos, as coinfeções constituem um cenário epidemiológico predominante, sendo mais frequentes do que situações de infecção por um único patógeno (Moutailler *et al.*, 2016). Essa realidade é particularmente evidente nas coinfeções naturais entre *S. mansoni* e outros agentes patogênicos em seres humanos, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e *Plasmodium spp.*, que são frequentemente registradas no continente africano (Briand *et al.*, 2005; Sumbele *et al.*, 2021; Bustinduy *et al.*, 2014). Apesar desses registros clínicos relevantes, os mecanismos patogênicos e as consequências clínicas dessas coinfeções ainda necessitam de investigações mais aprofundadas (Devi *et al.*, 2021), especialmente no que diz respeito à influência de infecções primárias sobre o estabelecimento de infecções secundárias. Evidências sugerem que infecções iniciais podem criar condições favoráveis para o desenvolvimento de infecções oportunistas e agravamento do quadro clínico (Moutailler *et al.*, 2016; Devi *et al.*, 2021). Outro aspecto crítico é em relação ao potencial impacto das coinfeções na eficácia terapêutica de medicamentos antiparasitários de referência, eventualmente demandando readequações nos protocolos de tratamento (Lozano *et al.*, 2024).

No Brasil, populações expostas a condições precárias de saneamento básico e serviços de saúde, frequentemente apresentam múltiplas parasitoses intestinais. Pesquisas demonstram que a infecção por *S. mansoni* pode modular as respostas imunes direcionadas a outros helmintos, afetando parâmetros como probabilidade, duração e intensidade das coinfeções (Gazzinelli *et al.*, 2019; Corrêa-Oliveira *et al.*, 2002). Do ponto de vista imunopatogênico, estudos revelaram que a resposta celular inicial a antígenos do *S. mansoni*, inicialmente detectável, sofre redução progressiva durante a infecção (Maizels & Yazdanbakhsh, 2003; Babu & Nutman, 2019). Este fenômeno específico representa um mecanismo de evasão imunológica que facilita a persistência do parasita, minimizando reações inflamatórias intensas e permitindo a manutenção da infecção por extensos períodos. Destaca-se que na esquistossomose essa limitação pode ser parcialmente revertida mediante a terapia antiparasitária, enquanto na filariose linfática observa-se que a reversão não é observada imediatamente após tratamentos curtos, sugerindo que a restauração

imunológica depende tanto da duração da infecção quanto da exposição antigênica (Ottesen, 1977, 1978).

Nas interações entre helmintos e protozoários, a coinfeção entre esquistossomose e doença de Chagas representa um importante modelo de estudo, dada a sobreposição geográfica de suas áreas de transmissão em regiões tropicais, resultando em indivíduos simultaneamente parasitados por ambos os agentes (Rodrigues *et al.*, 2016). Considerando que essas zoonoses desencadeiam respostas imunológicas distintas e afetam diferentes órgãos-alvo (Cox, 2001; Pavanelli, 2008; Pearce *et al.*, 2004), pesquisas indicam que a intensa resposta imune do tipo Th2 induzida por *S. mansoni* e outros helmintos, pode inibir respostas Th1, essenciais para o controle de patógenos intracelulares. Como consequência, o desequilíbrio imune resultante desse processo afeta funções efetoras como atividade macrofágica, reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a susceptibilidade do hospedeiro a coinfeções que necessitam de uma potente imunidade celular. Por fim, tais modificações imunológicas podem ainda interferir na eficácia de vacinas e influenciar significativamente a progressão de comorbidades (Maizels & Yazdanbakhsh, 2003; Babu & Nutman, 2019).

3 JUSTIFICATIVA

As infecções parasitárias apresentam elevada incidência e prevalência mundial, especialmente em populações de países tropicais e subtropicais com baixo desenvolvimento socioeconômico. Nesses locais, a diversidade de parasitas é ampla e, devido à soma de condições desfavoráveis, aumenta significativamente o risco de poliparasitismo (Lustigman; Prichard; Gazzinelli, 2012). A ocorrência de coinfeções é um achado frequente nos estudos epidemiológicos, no entanto poucos trabalhos exploram como a interação entre múltiplas infecções afeta a relação parasito-hospedeiro (Bordes; Morand, 2011). Estudos sugerem que infecções por *S. mansoni* podem elevar a vulnerabilidade a infecções causadas por patógenos intracelulares, como vírus (Chieffi, 1992) e algumas espécies de protozoários, incluindo *T. cruzi* (Graham, 2008). Nesses casos, a resposta imunológica do tipo Th2, na fase crônica da esquistossomose, pode atenuar a resposta Th1, a qual é essencial para a defesa contra microrganismos intracelulares (Wilson *et al.*, 2007). Considerando a fisiologia da esquistossomose, é evidente que órgãos diretamente

relacionados á absorção (intestino) e ao metabolismo (fígado) de medicamentos administrados por via oral são intensamente parasitados e lesados por *S. mansoni* (Khare *et al.*, 2015). Dessa forma, devido às poucas alternativas e eficácia limitada dos tratamentos disponíveis, torna-se necessário e urgente avaliar se a coinfeção pode interferir especialmente na função e morfologia do intestino.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* no remodelamento morfológico intestinal de camundongos coinfectados por *Schistosoma mansoni*.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste estudo está representado a seguir:

- a) Avaliar o impacto da infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* sobre o número de ovos no intestino de camundongos co-infectados por *Schistosoma mansoni*.
- b) Verificar a influência da infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* em granulomas produtivos e fibróticos no intestino de camundongos co-infectados por *Schistosoma mansoni*.
- c) Analisar a influência da infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* sobre as criptas intestinais de camundongos co-infectados por *Schistosoma mansoni*.

5 METODOLOGIA

5.1 ANIMAIS E ÉTICA

Para a realização do trabalho utilizou-se 48 camundongos *Swiss* fêmeas com 8 semanas de idade, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Alfenas, Brasil. Os animais foram mantidos em biotério de experimentação com

controle de temperatura, luminosidade e alimentados com ração comercial e água autoclavada. Este estudo seguiu os procedimentos éticos constantes da legislação vigente e foi aprovado sob o número 0038/2023.

5.2 INFECÇÕES EXPERIMENTAIS

Para a infecção por *S. mansoni* foi utilizada a cepa LE (Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil). Essa cepa é mantida por meio de passagem em caramujo da espécie *Biomphalaria glabrata* e camundongos *Swiss*, sendo mantidos em laboratórios na Universidade Federal de Alfenas. As cercárias foram obtidas mediante exposição de caramujos infectados à luz por aproximadamente duas horas, a fim de permitir a sua liberação. Para infectar os camundongos, foram inoculadas 25 cercárias por via subcutânea.

A infecção por *T. cruzi* foi induzida por meio da inoculação intraperitonealmente de 5000 formas tripomastigotas sanguíneas da cepa Y, mantidas em passagens sucessivas em camundongos *Swiss* e obtidas por sangria do plexo venoso orbital (Vieira *et al.*, 2012).

5.3 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram divididos em quatro grupos com 12 animais por grupo: G1: controle não infectado; G2: animal infectado por *T. cruzi* aos 30 dias de vida e eutanasiados aos 105 dias; G3: Infectado com *S. mansoni* aos 60 dias de vida e eutanasiados aos 105 dias; G4: Animal infectado por *T. cruzi* aos 30 dias de vida e com *S. mansoni* aos 60 dias de vida e eutanasiados aos 105 dias.

5.4 PARASITEMIA

A contagem das formas tripomastigotas de *T. cruzi* no sangue periférico foi realizada diariamente, a partir do terceiro dia de infecção, por um período de 30 dias, conforme o método descrito por Brener (1962). Em resumo, por meio de uma pequena incisão na extremidade da cauda dos animais, 5 µl de sangue foram coletados e colocados entre lâmina e lamínula (24mm×24mm). A parasitemia foi determinada pelo registro do número de tripomastigotas sanguíneos em cinquenta

campos histológicos por lâmina, os quais foram analisados em microscópio de luz em aumento de 400×. Nos animais infectados por *S. mansoni*, o parasitismo foi avaliado por meio da contagem de granulomas hepáticos, bem como pela detecção de ovos nas fezes e na parede do intestino delgado (íleo).

5.5 NECROPSIA E COLETA DE MATERIAL

Ao término do período experimental, os animais foram eutanasiados por meio de punção cardíaca, realizada após anestesia com inalação de isoflurano concentrado, administrado até a completa abolição dos movimentos respiratórios e dos reflexos profundos. Em seguida, realizou-se uma toracotomia e laparotomia mediana para a coleta dos intestinos. Os órgãos foram pesados e o peso relativo foi calculado por meio da divisão do peso do órgão pelo peso corporal do animal. Fragmentos de cada órgão foram fixados em solução de paraformaldeído tamponado à 10% por 48 horas.

5.6 PROCESSAMENTO HISTOLÓGICO PARA MICROSCOPIA

Após a fixação histológica, os órgãos foram desidratados em concentrações crescentes de etanol. Posteriormente, os órgãos foram diafanizados e incluídos em parafina. De cada órgão, foram obtidos, por meio de um micrótomo rotativo, 3 cortes semi-seriados com 5 µm de espessura, obtidos em intervalos de 15 saltos para evitar analisar a mesma área histológica. As secções dos intestinos foram coradas utilizando a técnica de hematoxilina e eosina (HE) para análise histopatológica geral e coradas com Alcian Blue para a identificação de mucinas ácidas no intestino. Os cortes histológicos montados sobre lâmina histológica foram visualizados em microscópio de luz convencional com função de polarização (Axioscope A1, Carl Zeiss, Germany). Imagens digitais de cada corte foram obtidas por meio do uso de uma câmara fotográfica acoplada ao microscópio, utilizando o software de captura e análise de imagens (Axion Vision, Carl Zeiss, Germany) (Gonçalves-Santos *et al.*, 2023).

5.7 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA E ESTEREOLÓGICA

Imagens microscópicas aleatórias do intestino delgado (íleo) foram capturadas para cada animal, utilizando um microscópio de luz acoplado a uma lente objetiva de 20x (ampliação de 200x). As imagens foram analisadas de forma comparativa, levando em consideração as características microestruturais dos animais não infectados, bem como a morfologia intestinal típica como um padrão de normalidade. Assim, na análise histopatológica do intestino, analisou-se as seguintes características: altura e largura das vilosidades intestinais; morfologia e distribuição de enterócitos e células caliciformes; espessura e celularidade das camadas da parede intestinal; presença e distribuição de infiltrado inflamatório; retenção intramural de ovos de *S. mansoni*; e presença, distribuição e tamanho de granulomas esquistossomóticos (Lozano *et al.*, 2024).

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

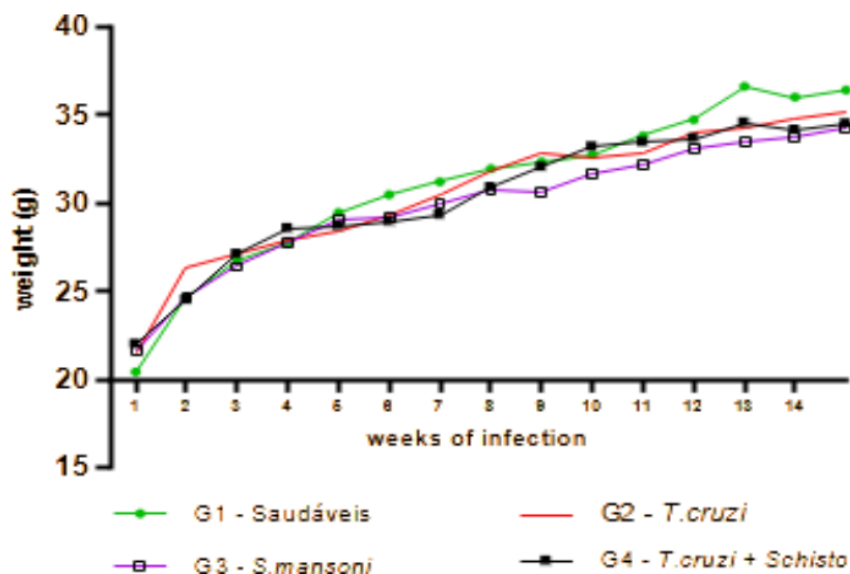
Os resultados foram expressos como média e desvio padrão (média \pm DP). A normalidade na distribuição dos dados foi avaliada por meio do teste D'agostino-Pearson. A variância dos dados obtidos de ambos os grupos estudados foi avaliada por meio de análise de variância unifatorial (One-way ANOVA) seguido pelo teste de Tukey para comparações múltiplas. Os dados que não seguiram uma distribuição normal foram comparados por meio do teste de Kruskal-Wallis. Os resultados com valor de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO DA ALTERAÇÃO NO PESO CORPORAL DOS ANIMAIS

O peso corporal dos animais foi monitorado semanalmente, desde o início do procedimento experimental até o momento da necrópsia. Os grupos constituídos por animais não infectados, infectados por *Trypanosoma cruzi*, infectados por *Schistosoma mansoni* ou coinfectados exibiram um ganho de massa corporal constante até o dia da necrópsia programada. Consequentemente, não foram detectadas alterações estatisticamente significantes na massa corporal ao longo do período de 105 dias de avaliação (Figura 1).

Figura 1 - Efeito da infecção e coinfecção na alteração no peso corporal dos animais



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Camundongos dos grupos: G1 - Não infectados; G2 - Experimentalmente infectados pela cepa Y do *T. cruzi*; G3 - Infectados por *S. mansoni* e G4 - Coinfectados. Os animais foram pesados semanalmente a partir do dia da inoculação até o dia da necrópsia (105 dias após infecção com o *T. cruzi* e 60 dias com *S. mansoni*).

Ao longo do período experimental, não foi registrada qualquer ocorrência de mortalidade nos grupos experimentais. Todos os animais permaneceram vivos até a etapa final do protocolo, demonstrando que os procedimentos de inoculação com *Trypanosoma cruzi* e *Schistosoma mansoni* não induziram efeitos letais.

6.2 INFECTIVIDADE E CONFIRMAÇÃO DAS INFECÇÕES

A eficácia da infecção por *Trypanosoma cruzi* foi de 100% nos camundongos dos grupos G2 e G4. A avaliação parasitológica, realizada cinco dias após a inoculação, consistiu na quantificação de parasitos no sangue por meio de análise microscópica. Os grupos G3 e G4, expostos a *Schistosoma mansoni*, apresentaram uma taxa de infectividade de 91%.

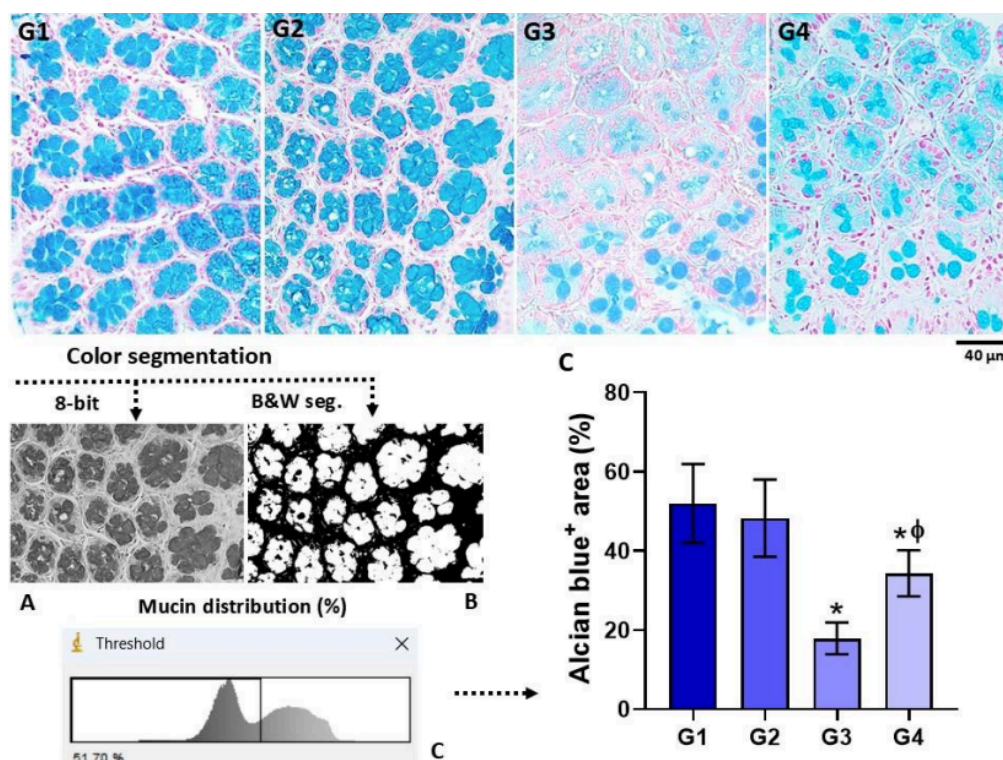
Para a detecção e quantificação de ovos de *S. mansoni*, realizou-se exames parasitológicos das amostras fecais dos grupos G3 e G4. A análise por microscopia óptica não detectou a presença de ovos nas amostras. A confirmação definitiva da infecção foi confirmada apenas na necrópsia, mediante a identificação de alterações morfológicas características no tecido hepático.

6.3 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DO INTESTINO

A) Distribuição de mucinas

A análise histopatológica do tecido intestinal revelou a presença de criptas bem delimitadas em todos os grupos experimentais, com depósitos de mucinas claramente evidenciados pela técnica histoquímica AB. Entretanto, observou-se redução significativa na marcação de mucinas nos animais infectados apenas por *S. mansoni* e naqueles submetidos à coinfeção com *T. cruzi*, quando comparados aos demais grupos. A análise quantitativa confirmou a redução de mucinas nos dois grupos expostos a *S. mansoni*, especialmente no grupo infectados apenas com esse parasita (G3) ($P < 0,05$). Ademais, constatou-se que a depleção de mucinas foi estatisticamente mais acentuada no grupo G3 em relação ao G4 ($P < 0,05$) (Figura 2).

Figura 2 - Influência da infecção e coinfeção quanto ao depósito de mucina no intestino



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Imagens representativas da microestrutura do íleo mostrando depósitos de glicoconjugados (mucinas - cor azul) em células caliciformes de camundongos não infectados (G1) e infectados com *S. mansoni* (G3), *T. cruzi* (G2) ou coinfectados (G4) (método histoquímico Azul de Alcian Rápido, microscopia de campo claro). Um método baseado em segmentação de cor foi usado para converter as imagens para escala de cinza (8 bits), seguido por segmentação em preto e branco puro. Depois, um método baseado em limiar foi usado para quantificar os depósitos nos grupos (G1 - G4). O conteúdo de mucinas (média e

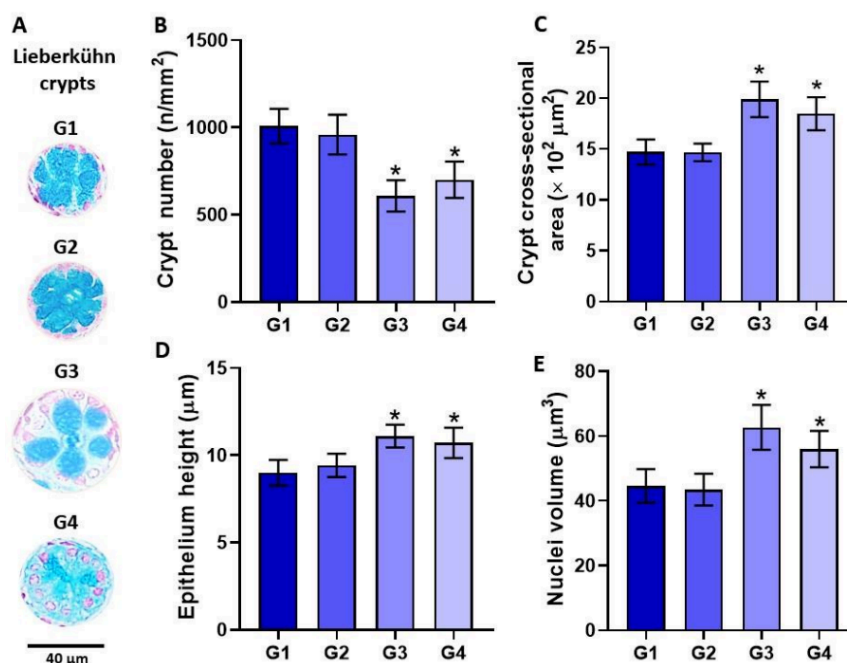
desvio padrão) é mostrado em (A), e as diferenças estatísticas ($P < 0,05$) são indicadas pelos símbolos *G1 e G2, Φ G3.

B) Análise das criptas

A análise microestrutural evidenciou hipertrofia das criptas intestinais nos animais infectados exclusivamente com *S. mansoni* (G3) e naqueles coinfetados com *T. cruzi* (G4), quando comparados aos grupos controle (G1) e infectados somente com *T. cruzi* (G2). Conforme os dados obtidos, constatou-se que as criptas hipertrofiadas dos grupos G3 e G4 apresentaram aumento significativo da área transversal, da altura do epitélio e da cario-megalia, caracterizada por núcleos eritrocitários heterocromáticos e com volume aumentado ($P < 0,05$).

Essas alterações morfoestruturais resultaram em uma redução significativa do número de criptas por área histológica nos grupos infectados por *S. mansoni* (G3 e G4) em relação aos grupos G1 e G2 ($P < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa nesses parâmetros entre os grupos G3 e G4 ($P > 0,05$) (Figura 3).

Figura 3 - Influência da infecção e coinfeção no parâmetro microestrutural das criptas de Lieberkühn



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Imagens representativas das criptas de Lieberkühn (A) e seus parâmetros microestruturais quantitativos (B-E) em camundongos não infectados (G1) e infectados com *S. mansoni* (G2), *T. cruzi* (G3) ou coinfetados (G4) (métodos histoquímicos Azul de Alcian-Vermelho Rápido, microscopia de campo claro). Em (A), os depósitos de

glicoconjugados (mucinas) estão corados em azul e os núcleos celulares aparecem em vermelho. Nos gráficos, os dados são representados como média e desvio padrão, e as diferenças estatísticas ($P < 0,05$) são indicadas pelos símbolos *G1 e G2.

7 DISCUSSÃO

A ampla distribuição geográfica de *Trypanosoma cruzi* e *Schistosoma mansoni* em regiões tropicais e subtropicais faz com que infecções concomitantes por esses parasitas sejam um cenário relativamente comum em países endêmicos (Azeredo-Coutinho *et al.*, 2016; Briand *et al.*, 2005; Mulu *et al.*, 2013; Oliveira *et al.*, 2017; Salvador *et al.*, 2016). Esta coinfeção, no entanto, apresenta uma complexidade imunológica, com padrões imunológicos associados à resistência alterada do hospedeiro contra ambos os parasitas (Salvador *et al.*, 2016; Genaro; Brener; Coelho, 1986; Kloetzel *et al.*, 1973; McManus *et al.*, 2018; Mabbott, 2018; Rodrigues *et al.*, 2017). Visto que envolve dois parasitas que induzem polarização imunes opostas: Th1 para Chagas e Th2 para esquistossomose (Pearce & Macdonald, 2002).

Apesar dessa complexidade imunológica, não foram observadas alterações significativas no ganho de peso corporal nem ocorrência de mortalidade em nenhum dos grupos experimentais ao longo de 105 dias. Esses grupos incluíam G1: não infectados; G2: infectados cronicamente por *T. cruzi*; G3: infectados agudamente por *S. mansoni* e G4: coinfectados. Esse achado indica que, sob as condições experimentais adotadas, os animais apresentaram uma adaptação fisiológica suficiente para evitar efeitos clínicos severos e letais. Esse cenário, portanto, pode ser atribuído a um conjunto de fatores, tais como a carga parasitária utilizada, o estágio da infecção em que a análise foi conduzida e a capacidade de modulação da resposta imune do hospedeiro.

No grupo infectado exclusivamente por *T. cruzi* (G2), a estabilidade do peso corporal observada está de acordo com achados da literatura, os quais demonstram que, no estágio crônico da infecção, a maioria dos camundongos não desenvolve perda de peso significativa. Este quadro é particularmente evidente quando se utiliza uma cepa parasitária de baixa virulência e o hospedeiro estabelece um controle imunológico eficiente. Consequentemente, mesmo na presença de notórias

alterações histopatológicas e imunológicas, a fase crônica se manifesta como uma condição assintomática, com sinais clínicos sutis ou ausentes (Oliveira *et al.*, 2022).

A infecção aguda por *S. mansoni* (G3) é caracterizada por uma intensa resposta inflamatória inicial, acompanhada da formação de granulomas intestinais. Contudo, estudos anteriores ressaltam que a perda de peso significativa tende a manifestar-se principalmente em cenários de elevada carga parasitária ou em estágios mais avançados desta fase (por volta de oito semanas pós-infecção), período em que o acúmulo de ovos e o estresse metabólico atingem seu ápice (Costain *et al.*, 2022; Davies *et al.*, 2004). Diante disso, a manutenção do peso corporal observada no grupo G3 sugere que a avaliação possa ter ocorrido em um momento anterior ao pico inflamatório, ou que a carga parasitária administrada não foi suficiente para induzir complicações sistêmicas mais graves.

Já no grupo G4, animais coinfectados, a estabilidade clínica observada pode ser explicada por um fenômeno de modulação imunológica típicas de cada infecção. Esta situação particular envolve a interação de duas respostas imunes distintas, a infecção crônica por *T. cruzi* estimula uma resposta predominantemente Th1 e a infecção aguda por *S. mansoni* induz uma resposta Th2.

Esta interação antagônica resulta em uma imunomodulação mútua, com consequente redução da inflamação tecidual e atenuação dos sinais clínicos, conforme documentado na literatura (Rodrigues *et al.*, 2017; Moreau & Chauvin, 2010; Bazzone *et al.*, 2008). Um mecanismo crucial neste processo é a indução de células T reguladoras (Tregs), mediada por antígenos de helmintos como os do *Schistosoma*, as quais podem suprimir respostas Th1 excessivas, limitando danos teciduais, mas potencialmente comprometendo a eliminação do *T. cruzi* (Nembot Fogangm *et al.*, 2025). Este padrão de modulação já foi identificado em outros modelos de coinfecção, onde a resposta Th1 demonstra capacidade de atenuar a granulomatose esquistossomótica, enquanto a resposta Th2 pode mitigar os danos inflamatórios mediados pelo *T. cruzi*.

A ausência de mortalidade em todos os grupos experimentais corrobora a adequação do modelo empregado, estabelecendo condições seguras para investigações focadas em parâmetros subclínicos, histopatológicos e imunológicos. Esta observação está alinhada com estudos anteriores que utilizaram cargas parasitárias moderadas em modelos murinos, os quais igualmente relataram índices

de sobrevivência elevados tanto na fase aguda da esquistossomose quanto na fase crônica da doença de Chagas (Femoe *et al.*, 2022; Del Villar *et al.*, 2013).

Ainda que a infecção por *S. mansoni* desencadeie uma resposta inflamatória sistêmica significativa durante sua fase aguda, suas manifestações são predominantemente intestinais (Graham *et al.*, 2013; Góes *et al.*, 2012). Nesse contexto, a semelhança observada entre os grupos G3 (infectado por *S. mansoni*) e G4 (coinfected) sugere que a coinfeção não exacerbou os efeitos da infecção por *T. cruzi*. Esta atenuação pode ser atribuída a um mecanismo modulatório, no qual a resposta Th2 induzida pelo *S. mansoni* suprimiria a resposta Th1 inflamatória característica da infecção crônica por *T. cruzi*, prevenindo o agravamento das alterações morfológicas (Rodrigues *et al.*, 2017). Dessa forma, os resultados corroboram a hipótese de que a coinfeção estabelece uma complexa interação imunológica com impacto direto na manifestação de danos orgânicos, reforçando a relevância do modelo experimental para investigar mecanismos subclínicos em infecções parasitárias crônicas.

A análise dos tecidos intestinais revelou uma redução significativa na coloração das mucinas nos grupos G3 (infectado por *S. mansoni*) e G4 (coinfected), com maior intensidade no primeiro grupo. Esta redução reflete um comprometimento funcional da barreira mucosa intestinal. Associando com outros estudos, tem-se que em modelos com nematódeos gastrintestinais a inflamação crônica induz estresse do retículo endoplasmático nas células caliciformes, levando à apoptose dessas células e a uma consequente diminuição na produção de mucinas, como MUC2, essenciais para a integridade da barreira intestinal. Embora infecções helmínticas geralmente estimulem hiperplasia de células caliciformes e aumentem a produção de mucinas (Hasnain *et al.*, 2010), em infecções persistentes por *S. mansoni*, especialmente nas áreas adjacentes aos granulomas, observa-se uma sobrecarga funcional dessas células, levando à redução dos estoques de MUC2 e inflamação crônica Th2. A confirmação quantitativa deste quadro é evidenciada pela menor intensidade de PAS nos hepatócitos de G3 e G4 ($P < 0,05$), indicando a perda da capacidade secretória dessas células.

Analisando os grupos experimentais, observa-se que a coinfeção com *T. cruzi* (G4) igualmente reduz a produção de mucinas, embora de forma menos pronunciada que no grupo infectado exclusivamente com *S. mansoni* (G3). Este padrão diferenciado sugere que os mecanismos de estresse celular e apoptose

desencadeados por uma resposta imune nos pontos de granulomas esquistossomóticos são modulados, mas não completamente suprimidos, pela presença concomitante do *T. cruzi*. A redução observada na produção de mucinas no grupo G4 em comparação com G3 sustenta a hipótese de que se estabelece um balanço entre os efeitos destrutivos da inflamação causada pelo *S. mansoni* e certa regulação proporcionada pela infecção com *T. cruzi*, refletindo a complexa interação entre esses dois patógenos na modulação da resposta imune imunológica e na manutenção da homeostase tecidual.

Além do mecanismo de estresse celular previamente discutido, a redução de mucinas observada pode estar associada à ação de radicais livres de oxigênio liberados durante a resposta aos ovos de *S. mansoni* (Moreels *et al.*, 2001), agravando ainda mais o dano tecidual. A variação na intensidade desses efeitos entre os grupos analisados, ressalta a importância de investigar não apenas a integridade estrutural, mas também a funcionalidade da mucosa intestinal em contextos de infecção múltipla, considerando seu papel crucial na proteção tecidual.

Em complemento às alterações, a análise microestrutural intestinal demonstrou hipertrofia significativa das criptas nos grupos G3 (infectados por *S. mansoni*) e G4 (coinfectedos), caracterizada por um aumento da área transversal, altura epitelial e presença de cariomegalia com núcleos heterocromáticos maiores ($P < 0,05$). Este remodelamento foi acompanhado por uma redução no número de criptas por área, com padrão morfológico equivalente entre os dois grupos ($P > 0,05$). Tais alterações encontram-se bem descritas na literatura que descreve sobre modelos de esquistossomose experimental, onde após 8-12 semanas de infecção, um processo de hiperplasia e aumento da profundidade das criptas, acompanhado de espessamento da mucosa intestinal, especialmente nas regiões do íleo e jejuno. Este cenário representa uma resposta à inflamação crônica desencadeada pela deposição de ovos e consequente formação de granulomas adjacentes (Moreels *et al.*, 2001).

Quanto aos animais coinfectados (G4), a equivalência estrutural observada em comparação com o grupo G3 indica que a presença de *T. cruzi* não interfere no processo de hiperplasia das criptas, desencadeado por *S. mansoni*. É relevante notar que, embora estudos envolvendo a infecção isolada por *T. cruzi*, como em modelos de cólon, tenham documentado alterações na metrificação da mucosa e proliferação de células epiteliais (Fernandes *et al.*, 1991), o impacto sobre a

estrutura da cripta intestinal são consideravelmente menos expressivas que as modificações induzidas por esquistossomose. Desta forma, os dados sugerem que a coinfeção mantém inalteradas as modificações das criptas, características da infecção por *S. mansoni*, sem evidenciar efeitos aditivos ou atenuantes significativos.

Os resultados obtidos confirmam que a hipertrofia das criptas intestinais constitui uma alteração histológica marcante da esquistossomose aguda, padrão esse que se mantém inalterado no contexto da coinfeção. Considerando o papel fundamental dessas transformações morfométricas nos processos de reparação do epitélio intestinal, verifica-se que tanto o grupo G3 quanto o G4 exibem adaptações estruturais equivalentes. Dessa forma, os dados reforçam a relevância dessas alterações como manifestações da notável capacidade regenerativa e adaptativa do intestino quando submetido a condições de inflamação parasitária.

Em síntese, os achados deste estudo reforçam a relevância de compreender as complexas interações entre diferentes agentes infecciosos em contextos endêmicos, sinalizando que os próximos anos trazem oportunidades de uma ação ainda mais concreta e compartilhada no enfrentamento dessas enfermidades, como potenciais alvos terapêuticos baseados na modulação da resposta imune.

8 CONCLUSÃO

O modelo experimental de coinfeção por *Trypanosoma cruzi* (fase crônica) e *Schistosoma mansoni* (fase aguda) em camundongos, configura-se como um sistema biológico de grande relevância para investigar as complexas interações imunopatológicas entre um protozoário e um helminto. Os dados obtidos revelam que, embora cada parasita induz um padrão de resposta imune polarizada e antagônica, sendo tipicamente Th1 para *T. cruzi* e Th2 para *S. mansoni*, os animais coinfectados desenvolveram uma adaptação fisiológica capaz de assegurar a manutenção do peso corporal e a sobrevivência durante o período experimental de 105 dias, mesmo frente a dois parasitas distintos. Esta adaptação resultou na ausência de morbidade clínica aparente, demonstrando uma eficiente modulação das respostas imunológicas envolvidas tanto na coinfeção como nas infecções isoladas.

No entanto, as análises morfológicas e histopatológicas demonstraram que a coinfeção produz efeitos distintos e, em certos aspectos, modulatórios sobre as lesões teciduais induzidas individualmente por cada patógeno. No intestino, a redução na coloração de mucinas associada à hipertrofia das criptas confirma os prejuízos estruturais e funcionais característicos da esquistossomose, os quais persistem na coinfeção, porém sem sinais de exacerbação. Tais achados sugerem uma resposta adaptativa do epitélio à inflamação crônica, a qual se mantém mesmo na vigência da infecção por *T. cruzi*.

A estabilidade da carga parasitária de *T. cruzi* observada entre os grupos G2 e G4 corrobora que as alterações histopatológicas identificadas são decorrentes de mecanismos imunológicos, e não de variações na intensidade da infecção. Ademais, os perfis de IFN- γ e IL-10 indicaram que a coinfeção foi capaz de neutralizar os aumentos esperados dessas citocinas em condições de infecção única, sinalizando a ocorrência de uma regulação cruzada das respostas inflamatórias.

Em síntese, este estudo demonstra que, embora a coinfeção por *T. cruzi* e *S. mansoni* não tenha comprometido parâmetros gerais como peso corporal e sobrevivência, ela provocou alterações microestruturais significativas no tecido intestinal, com impacto direto na integridade da barreira mucosa e na homeostasia tecidual. Ademais, observou-se que a coinfeção reconfigura a dinâmica da resposta

imune, modulando e, em certos aspectos, exacerbando desfechos fisiopatológicos específicos. Esses achados reforçam a necessidade de considerar a coinfeção como um fator determinante na evolução clínica de doenças parasitárias em regiões endêmicas, abrindo perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e diagnósticas que considerem a complexidade das interações entre múltiplos patógenos e o sistema imune do hospedeiro.

REFERÊNCIAS

- ABATH, Frederico G. C.; GOMES, Ana Lisa do Vale; MELO, Fábio L.; BARBOSA, Constança S.; WERKHAUSER, Roberto P. Abordagens moleculares para a detecção de *Schistosoma mansoni*: possíveis aplicações na detecção da infecção em caramujos, monitoramento de locais de transmissão e diagnóstico da infecção humana. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 101, p. 145-148, 2006.
- ABEL, L. C.; RIZZO, L. V.; IANNI, B.; ALBUQUERQUE, F.; BACAL, F.; CARRACA, D.; BOCCHI, E. A.; TEIXEIRA, H. C.; MADY, C.; KALIL, J.; CUNHA-NETO, E. Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display an increased IFN- γ response to *Trypanosoma cruzi* infection. **Journal of autoimmunity**, vol. 17,1, pp. 99-107, 2001.
- ALARCÓN DE NOYA *et al.* Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela. **The Journal of infectious diseases**. vol. 201,9. 2010.
- ALEBIE, Getachew; ERKO, Berhanu; AEMERO, Mulugeta; PETROS, Beyene. Epidemiological study on *Schistosoma mansoni* infection in Sanja area, Amhara region, Ethiopia. **Parasites & vectors**. vol. 7. 2014.
- ANDERSON, Timothy; ENABULELE, Elisha. *Schistosoma mansoni*. **Trends in parasitology**. v.37, p.176-177, 2021.
- ANDRADE, A. Z.; ANDRADE, S. G.; CORREA, R.; SADIGURSKY, M.; FERRANS, V. J. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. **The American journal of pathology**, vol. 144,6 pp. 1403-1411, 1994.
- ANDRADE, Daniela Valente. Aspectos imunorregulatórios nas fases aguda e crônica recente da doença de Chagas: expressão de citocinas e análise de potencial citotóxico. **Dissertação (Mestrado em Biologia Celular)**. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.
- ANDRADE, Luiza Freire de; MOURÃO, Marina de; GERALDO, Juliana Assis; COELHO, Fernanda Sales. Regulation of *Schistosoma mansoni* development and reproduction by the mitogen-activated protein kinase signaling pathway. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 8,6. 2014
- ASHFORD, Richard; CREWE, William. *The Parasites of Homo sapiens: An Annotated Checklist of the Protozoa, Helminths, and Arthropods for Which We Are Home*. 2nd ed, **Taylor & Francis**, p. 1–6, 2003.
- AULA, Oyime Poise; MCMANUS, Donald P.; JONES, Malcolm K.; GORDON, Catherine A. Schistosomiasis with a Focus on Africa. **Tropical medicine and infectious disease**, vol. 6,3 109. 22 Jun. 2021.

AZAMBUJA, Patrícia; GARCIA, Eloi. Ciclo Evolutivo - Hospedeiro Invertebrado. Laboratório de Bioquímica e Fisiologia de Insetos, **Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz**, 2017. Disponível em: <https://chagas.fiocruz.br/parasita/ciclo-evolutivo/>.

AZEREDO-COUTINHO, Rilza Beatriz G.; PIMENTEL, Maria Inês; ZININI, Graziela Maria; MADEIRA, Maria F.; CATALDO, Jamyra Iglesias; SCHUBACH, Armando O.; QUINTELLA, Leonardo Pereira; MELLO, Cintia Xavier; MENDONÇA, Sergio C. F.. Intestinal helminth coinfection is associated with mucosal lesions and poor response to therapy in American tegumentary leishmaniasis, **Acta Tropica**. vol. 154, vol., p. 42–49, 2016.

BABU, Subash; NUTMAN, Thomas B. Immune responses to helminth infection. **Clinical Immunology** (Fifth Edition), Elsevier, p. 437-447, 2019.

BARBOSA, Maria das Graças; FERREIRA, João Marcos; ARCANJO, Ana Ruth Lima. Doença de Chagas no Estado do Amazonas: histórico, evolução epidemiológica, riscos de endemicidade e perspectivas futuras. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.48, p.27-33, 2015.

BAZZONE, Lindsey E.; SMITH, Patrick M.; RUTIZKY, Laura I.; SHAINHEIT, Mara G.; URBAN, Joseph; SETIAWA, Tommy. Coinfection with the intestinal nematode *Heligmosomoides polygyrus* markedly reduces hepatic egg-induced immunopathology and proinflammatory cytokines in mouse models of severe schistosomiasis. *Infection and immunity*, v. 76, n. 11, p. 5164-5172, 2008.

BERN, Caryn. Chagas' Disease. *The New England journal of medicine*, vol. 373,5. PP. 456-66, 2015.

BERN, Caryn; MONTGOMERY, Susan P. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, vol. 49,5, 2009.

BERN, Caryn; MONTGOMERY, Susan P.; KATZ, Louis; CAGLIOTI, Sally; STRAMER, Susan L. Chagas disease and the US blood supply. **Current opinion in infectious diseases**, vol. 21,5, pp. 476-482, 2008.

BORDES, Frédéric; MORAND, Serge. O impacto de infecções múltiplas em hospedeiros animais selvagens: uma revisão. **Infection Ecology and Epidemiology**, v. 1, p.73-6, 2011.

BOOTH, Mark; MWATHA, Joseph; JONES, Sarah; JONES, Frances; KADZO, Hilda *et al.* Periportal fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection is associated with low IL-10, low IFN- γ , high TNF- α , or low RANTES, depending on age and gender. **The Journal of Immunology**, v. 172, n. 2, p. 1295-1303, 2004.

BRAUN, Laura; GRIMES, Jack E. T.; TEMPLETON, Michael R. The effectiveness of water treatment processes against schistosome cercariae: A systematic review. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 12,4. 2018.

BRAUN, Laura; SYLIVESTER, Yasinta; ZEREFA, Meseret; MARU, Muluwork, ALLAN, Fiona. Chlorination of *Schistosoma mansoni* cercariae. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 14,8. 2020.

BRIAND, Velérie, WATIER, Laurence; HESRAN, Jean-Yves; GARCIA, André; COT, Michel. Coinfection with *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma haematobium*: protective effect of schistosomiasis on malaria in senegalese children. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, pp. 702–707, 2005.

BURKE, M. L.; JONES, M. K.; GOBERT, G. N.; LI, Y. S.; ELLIS, M. K.; MCMANUS, D. P. Immunopathogenesis of human schistosomiasis. **Parasite Immunology**. vol. 31,4. 2009.

BUSTINDUY, A. L.; KING, C. H. Schistosomiasis. **Manson's Tropical Infectious Diseases**. 23rd ed Elsevier; p. 698–725, 2014.

BUSTINDUY, Amaya; KING, Charles; SCOTT, Janet; APPLETON, Sarah; SOUSA-FIGUEIREDO, José Carlos; BETSON, Martha; STOTHARD, J. Russell. HIV and schistosomiasis co-infection in African children. **The Lancet**. Infectious diseases, vol. 14,7, 2014.

CAMPOS, Priscila; SILVA, Viviane; FURTADO, Carolina; MACHADO-SILVA, Alice; DAROCHA, Wanderson *et al.* Trypanosoma cruzi MSH2: functional analyses on different parasite strains provide evidences for a role on the oxidative stress response. **Molecular and biochemical parasitology**, vol. 176,1. pp. 8-16. 2011.

CANCINO-FAURE, Beatriz; FISA, Roser; RIERA, Cristina; BULA, Ibeth; GIRONA-LLOBERA, Enrique; JIMENEZ-MARCO, Teresa. Evidence of meaningful levels of Trypanosoma cruzi in platelet concentrates from seropositive blood donors. **Transfusion**, vol. 55,6, pp. 1249-55, 2015.

CARVALHO, Rodrigo; SOBRAL, Hernán; LOPES, Juliana; TODINOV, Liliam; FORMIGA, Galdino. Granuloma esquistossomótico gigante do cólon com intussuscepção: relato de caso. **Rev bras Coloproct**. v.38, p.347-349, 2008.

CHAGAS, Carlos. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do Schizotrypanum cruzi n. gen., n. sp., agente etiológico da nova entidade mórbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 159-218, 1909.

CHIEFFI, Pedro Paulo. Inter-relação entre esquistossomose e doenças concomitantes. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro. v.87, p.291-296, 1992.

CLEENEWERK, Laurence; GARSSSEN, J.; HOGENKAMP, Astrid. Clinical Use of *Schistosoma mansoni* Antigens as Novel Immunotherapies for Autoimmune Disorders. **Frontiers in immunology**, vol. 11: 1821. 13 Aug. 2020.

COATES, Bria; SULLIVAN, David; MAKANJI, Ming; DU, Nga; OLSON, Cheryl; MULLER, William; ENGMAN, David; EPTING, Conrad. Endothelial transmigration by Trypanosoma cruzi. **PLoS One**, vol. 8,12. 2 Dec. 2013.

COLLEY, Daniel; BUSTINDUY, Amaya; SECOR, Evan; KING, Charles. Human schistosomiasis. *Lancet* (London, England) vol. 383,9936, pp. 2253-64, 2014.

CORRÊA-OLIVEIRA, Rodrigo; GOLGHER, Denise; OLIVEIRA, Guilherme; CARVALHO, Omar; MASSARA, Cristiano; CALDAS, Iramaya; COLLEY, Daniel; GAZZINELLI, Giovanni. Infection with *Schistosoma mansoni* correlates with altered immune responses to *Ascaris lumbricoides* and hookworm. *Acta Tropica*, vol. 83,2, pp. 123–132, 2002.

COSSEAU, Céline; WOLKENHAUER, Olaf; PADALINO, Gilda; GEYER, Kathrin; HOFFMANN, Karl; GRUNAU, Christoph. (Epi)genetic Inheritance in *Schistosoma mansoni*: A Systems Approach. *Trends in parasitology*, vol. 33,4, pp. 285-294, 2017.

COSTAIN, A. H.; PHYTHIAN-ADAMS, A.; COLOMBO, S.; MARLEY, A.; OWUSU, C.; COOK, P.; BROWN, S.; WEBB, L.; LUNDIE, R.; SMITS, H.; BERRIMAN, M.; MACDONALD, A. Dynamics of host immune response development during *Schistosoma mansoni* infection. *Frontiers in immunology*, v. 13, p. 906338, 2022.

COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, vol. 104, p. 31-40, 2009.

COX, F. E. Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology*, v. 122, p. S23–38, 2001.

DAVIES, Stephen J.; LIM, K. C.; BLANK, Rebecca; KIM, Jean-Hyoun; LUCAS, Limberley; HERNANDEZ, David; SEDGWICK, Jonathan; MCKERROW, James. Involvement of TNF in limiting liver pathology and promoting parasite survival during schistosome infection. *International journal for parasitology*, v. 34, n. 1, p. 27-36, 2004.

DEL VILLAR, Luis Pérez; VICENTE, Belén; CASTELLANOS, Andrés; PÉREZ-LOSADA, Jesús; MURO, Antonio. *Schistosoma mansoni* experimental infection in *Mus spretus* (SPRET/EiJ strain) mice. *Parasite* (Paris, França), v. 20, p. 27, 2013.

DEVI, Priti; KHAN, Azka; CHATTOPADHYAY, Partha; MEHTA, Priyanka; SAHNI, Shweta; SHARMA, Sachin; PANDEY, Rajesh. Coinfections as modulators of disease outcome: Minor players or major players? *Frontiers in microbiology*, vol. 12 664386. 6 Jul. 2021.

DIAS, Jurberg A.; CRUZ, O.; AHMAD, B.; OTHMAN, A.; REISINGER, E. C.; SOMBETZKI, M. *et al.* Host defense versus immunosuppression: unisexual infection with male or female *Schistosoma mansoni* differentially impacts the immune response against invading cercariae. *Immunology*, vol. 9,24. 2018.

DIAS, J. C. P. Doença de Chagas: sucessos e desafios. *Cadernos de Saúde Pública*, vol. 22,11, pp. 2023–2024, 2006.

DIAS, J. C. P.; RAMOS, A. N.; GONTIJO, E. D.; LUQUETI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M .A.; COURA, J .R. *et al.* 2º Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol Serv Saúde*, 2016.

DIAS, J. C.; SILVEIRA, A. C.; SCHOFIELD, C. J. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. **Memoria Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 97,5. p. 603-12. 2002.

DOMINGUES, Carolina; HARDOIM, Daiana; SOUZA, Celeste; CARDOSO, Flávia. Surto oral de doença de Chagas em Santa Catarina, Brasil: avaliação experimental de uma cepa de paciente. **PLOS ONE**. v. 10, n.10, 2015.

DUMOULIN, Peter; BURLEIGH, Barbara. Flexibilidade metabólica em amastigotas de *Trypanosoma cruzi* : implicações para persistência e sensibilidade a medicamentos. **Curr Opin Microbiol**. vol.63, p.244-249, 2021.

DUVALL, R. H.; DEWITT, W. B. Uma técnica de perfusão melhorada para recuperar esquistossomos adultos de animais de laboratório. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 16, pp. 483-486, 1967.

ENK, M. J.; LIMA, A. C. L.; BARROS, H. S.; MASSARA, C. L.; COELHO, P. M. Z.; SCHALL, V. T. Factors related to transmission of and infection with *Schistosoma mansoni* in a village in the South-eastern Region of Brazil. **Memoria Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 105,4. pp. 570–577, 2010.

ESTUDO DA CARGA GLOBAL DE DOENÇAS 2016. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* (London, England), vol. 390,10100. pp. 1151-1210. 2017.

FARIAS, Leila Maria Mattos de; RESENDES, Ana Paula da Costa; MAGALHÃES, Rosely de Oliveira; SOUZA-SANTOS, Reinaldo; SABROZA, Paulo. Os limites e possibilidades do Sistema de Informação da Esquistossomose (SISPCE) para a vigilância e ações de controle. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27,10. p. 2055-2062, 2011.

FEMOE, Ulrich, JATSA, Hermine; GREIGERT, Valentin; BRUNE, Jluie *et al.* Pathological and immunological evaluation of different regimens of praziquantel treatment in a mouse model of *Schistosoma mansoni* infection. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 4, p. e0010382, 2022.

FERNANDES, Maria Inez Machado; ZUCOLOTO, Sérgio; COLLARES, Edgard; FILHO, F. Ferriollo. Morphometric investigations of the colon mucosa in chronic *Trypanosoma cruzi* infected rats. *Virchows Archiv B Cell Pathology Including Molecular Pathology*, v. 60, n. 1, p. 119-122, 1991.

FREEMAN, M. C.; OGDEN, S.; JACOBSON, J.; ABBOTT, D.; ADDISS, D. G.; AMNIE, A. G. *et al.* Integration of Water, Sanitation, and Hygiene for the Prevention and Control of Neglected Tropical Diseases: A Rationale for Inter-Sectoral Collaboration. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 7,9. 26 Sep. 2013.

GALVÃO, Cleber. Vetores da Doença de Chagas no Brasil. **Sociedade Brasileira de Zoologia**; Fiocruz, p. 289, 2014.

- GARCIA, L. P.; DUARTE, E. A contribuição do Consenso brasileiro em doença de Chagas no contexto epidemiológico nacional. *Epidemiologia e Serviços de Saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil*, Brasília, v. 25, n. esp, p. 1-2, 2016.
- GASCON, J.; BERN, C.; PINAZO, M. J. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Tropica*, vol. 115, pp. 22-27, 2010.
- GAZZINELLI, A., *et al.* Parasitic infections and associated factors among children in urban and rural areas of Brazil. *Revista de Saúde Pública*, 53:85. 2019.
- GAZZINELLI, G.; VIANA, I.; BAHIA-OLIVEIRA, L.; SILVEIRA, A. M.; QUEIROZ, C.; CARVALHO, O.; MASSARA, C.; FRAGA, L.; COLLEY, D.; CORRÊA-OLIVEIRA, R. Immunological profiles of patients from endemic areas infected with *Schistosoma mansoni*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 87, 1992.
- GENARO, O.; BRENER, Z.; COELHO, P. M. *Schistosoma mansoni*: immunodepression of hepatic schistosome granuloma formation in mice infected by *Trypanosoma cruzi*. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*, vol. 19,1, p. 35–37, 1986.
- GÓES, V. C.; NEVES, R. H.; ALENCAR, A. C.; OLIVEIRA, A. V., GOMES, D. C.; MACHADO-SILVA, J. R. Effects of high-fat chow on heart tissue in acute and chronic experimental murine Schistosomiasis mansoni. *Parasitology*, v. 139,11, p. 1462-1470, 2012.
- GONÇALVES SANTOS, Eida; CALDAS, Ivo; FERNANDES, Valquiria; FRANCO, Lucas; PELOZO, Mônica; FELTRIM, Fernando; MACIEL, Juliana; MACHADO, José; GONÇALVES, Reggiani; NOVAES, Rômulo. Potencial farmacológico de novos híbridos metronidazol/eugenol/diidroeugenol contra *Trypanosoma cruzi* in vitro e in vivo. *International immunopharmacology*. v.121, 2023.
- GRAHAM, Andréa. Regras ecológicas que regem a coinfeção helminto-microparásita. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v.105, p.566-70, 2008.
- GRAHAM, Brian B.; CHABON, Jacob; GEBREAB, Liya; POOLE, Jennifer; DEBELLA, Elias *et al.* Transforming growth factor- β signaling promotes pulmonary hypertension caused by *Schistosoma mansoni*. *Circulation*, v. 128, n. 12, p. 1354-1364, 2013.
- GRIMES, J. E. T.; CROLL, D.; HARRISON, W. E.; UTZINGER, J.; FREEMAN, M. C.; TEMPLETON, M. R. The Relationship between Water, Sanitation and Schistosomiasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 8,12. 2014.
- GRIMES, J. E. T.; TADESSE G.; MEKETE, K.; WULETAW, Y.; GEBRETSADIK, A.; FRENCH, M. D. *et al.* School Water, Sanitation, and Hygiene, Soil-Transmitted Helminths, and Schistosomes: National Mapping in Ethiopia. *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 10,3. 2016.
- HASNAIN, Sumaira Z.; WANG, Huaqing; GHIA, Jean-Eric; HAQ, Nihal; DENG, Yikang; VELCICH, Anna; GRENCIS, Richard; THORNTON, David; KHAN, Waliul.

Mucin gene deficiency in mice impairs host resistance to an enteric parasitic infection. **Gastroenterology**, v. 138, 5, p. 1763-1771, 2010.

HERBERT, D.; HOLSCHER, C.; MOHRS, M.; ARENDSE, B.; SCHWEGMANN, A *et al.* Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology. **Immunity**, vol. 20,5. p. 623-35, 2004.

HERWALDT, B.L. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. **Clinical microbiology reviews**, vol. 14,4 p. 659-88, 2001.

HOTEZ, P. J.; ALVARADO, M.; BASANEZ, M. G.; BOLLIGER, I.; BOURNE, R.; BOUSSINESQ, M. *et al.* The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 8,7 e2865. 24 Jul. 2014.

HOTEZ, P. J. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, vol. 8. e2865. 2014.

HOWARD, E. J.; XIONG, X.; CARLIER, Y; SOSA-ESTANI, S.; BUEKENS, P. Frequency of the congenital transmission of *Trypanosoma cruzi*: a systematic review and meta-analysis. **BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology**, vol. 121,1 p. 22-33. 2014.

KATZ, N. Inquérito nacional de prevalência da esquistossomose mansoni e geo-helmintoses (2010-2015). **Instituto René Rachou**, Belo Horizonte: 2018.

KHARE, Shilpi; LIU, Xianzhong; STINSON, Monique; RIVERA, Ianne. Tratamento antitripanossômico com benznidazol é superior aos regimes de posaconazol em modelos murinos da doença de Chagas. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.59, n.10, 2015.

KING, C. H. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. **Acta Tropica**, vol. 113, p. 95–104. 2010.

KLOETZEL, K.; FALEIROS, J.; MENDES, S.; STANLEY, C.; ARIAS, H. Concomitant infection of albino mice by *Trypanosoma cruzi* and *Schistosoma mansoni*. Parasitological parameters. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, vol. 67,5. p. 652-8. 1973.

KNOPP, Stefanie; BECKER, Soren; INGRAM, Katrin; KEISER, Jennifer; UTZINGER, Jurg. Diagnosis and treatment of schistosomiasis in children in the era of intensified control. **Expert review of anti-infective therapy**, vol. 11,11. 2013.

KOSINSKI, Karen; ADJEI, Michael; BOSOMPEN, Kwabena; CROCKER, Jonathan *et al.* Effective Control of *Schistosoma haematobium* Infection in a Ghanaian Community following Installation of a Water Recreation Area. **PLoS neglected tropical diseases**, vol. 6,7. 2012.

KROPF, S. P. Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962. Rio de Janeiro. **Fiocruz**, 2009.

LAMBERTUCCI, J. R.; DRUUMMOND, S. C.; VOIETA, I.; QUEIROZ, L. C.; PEREIRA, P.; CHAVES, B. A. *et al.* An outbreak of acute *Schistosoma mansoni* schistosomiasis in a nonendemic area of Brazil a report on 50 cases, including 5 with severe clinical manifestations. **Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, vol. 57,1. 2013.

LANA, M.; TAFURI, W. L. *Trypanosoma cruzi* e Doença de Chagas. In: NEVES, D.P.; MELO, A.L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R.W.A. *Parasitologia Humana*. 11a ed. São Paulo: **Atheneu**, pp. 85-108, 2005.

LEIPER, R. T.; ATKINSON, E. L. Observations on the spread of Asiatic schistosomiasis. **British Medical Journal**, v. 1, p. 201–203, 1915.

LEWIS, Michael; FRANCISCO, Amanda; TAYLOR, Martin; BURRELL-SAWARD, Hollie; MCLATCHIE, Alex; MILES, Michael; KELLY, John. Bioluminescence imaging of chronic *Trypanosoma cruzi* infections reveals tissue-specific parasite dynamics and heart disease in the absence of locally persistent infection. **Cellular microbiology**, vol. 16,9. p. 1285-300. 2014.

LEWIS, Michael; FRANCISCO, Amanda; TAYLOR, Martin; KELLY, John. A new experimental model for assessing drug efficacy against *Trypanosoma cruzi* infection based on highly sensitive in vivo imaging. **Journal of biomolecular screening**, vol. 20,1. p. 36-43. 2015.

LEWIS, Michael; KELLY, John. Putting Infection Dynamics at the Heart of Chagas Disease. **Trends in parasitology**, vol. 32,11. p. 899-911. 2016.

LOZANO, Kelly; SANTOS, Eida; BOAS, Diego; OLIVEIRA, Raphaela; DINIZ, Livia; BENEDETTI, Monique; CARNEIRO, Claudia; BANDEIRA, Lorena; FARIA, Gilson; GONÇALVES, Reggiani; NOVAES, Rômulo; CALDAS, Sergio; CALDAS, Ivo. A coinfeção por *Schistosoma mansoni* modula o desenvolvimento da doença de Chagas, mas não prejudica o efeito da quimioterapia baseada em benznidazol. **International Immunopharmacology**, v.128, 2024.

LUQUETTI, Alejandro; TAVARES, Suelene; SIRIANO, Liliane; OLIVEIRA, Rozangela; CAMPOS, Dayse; MORAIS, Cicilio; OLIVEIRA, Enio. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* in central Brazil. A study of 1,211 individuals born to infected mothers. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 110,3. p. 369-76. 2015.

LUSTIGMAN, Sara; PRICHARD, Roger; GAZZINELLI, Andréa. Uma agenda de pesquisa para doenças helmínticas em humanos: o problema das helmintíases. **Plos Neglected Tropical Diseases**. v.6, n.4, 2012.

MABBOTT, N. A. The influence of parasite infections on host immunity to co-infection with other pathogens. **Frontiers in Immunology**, vol. 9, p. 2579, 2018.

MACHADO, F. S.; TANOWITZ, H. B.; RIBEIRO, A. L. Pathogenesis of Chagas cardiomyopathy: role of inflammation and oxidative stress. **Journal of the American Heart Association**, vol. 2, n. 5, e000539, 2013.

MACHADO-SILVA, A. *et al.* How *Trypanosoma cruzi* deals with oxidative stress: antioxidant defence and DNA repair pathways. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, vol. 768, p. 12-24, 2016.

MACHADO, Y. A. Avaliação dos efeitos do tratamento com ravuconazol em combinação Com anlodipino na evolução da infecção experimental por *Trypanosoma cruzi*. 2018. 76 f. **Dissertação (Mestrado)** - Curso de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2018.

MAGALHÃES. Luísa; GOLLOB, Kenneth; ZINGALES, Bianca; DUTRA, Walderez. Pathogen diversity, immunity, and the fate of infections: lessons learned from *Trypanosoma cruzi* human–host interactions. **The Lancet. Microbe**, vol. 3,9, p.711-722. 2022.

MAIZELS, R. M.; YAZDANBAKSH, M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. **Nature Reviews Immunology**, v. 3, n. 9, p. 733–744, 2003.

MALIK, Lindsey; SINGH, Gagan; AMSTERDAM, Ezra. Epidemiologia, manifestações clínicas e tratamento da doença cardíaca de Chagas. **Clinical cardiology**, vol.38, n. 9, p.565-569, 2015.

MARTINS-MELO, F. R.; RAMOS JÚNIOR, A. N.; ALENCAR, C. H.; HEUKELBACH, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Tropica**, vol. 130, p. 167-174, fev. 2014.

MCMANUS, D. P.; DUNNE, D. W.; SACKO, M.; UTZINGER, J.; VENNERVALD, B. J.; ZHOU, X. N. Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, vol. 4, n. 1, 2018.

MENDES, Fernanda de Souza Nogueira Sardinha *et al.* Critical analysis of Chagas disease treatment in different countries. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 117, e210034, 2022.

MOGENI, Polycarp; VANDORMAEL; CUADROS; Diego; APPLETON, Christopher; TANSER, Frank. Impact of community piped water coverage on re-infection with urogenital schistosomiasis in rural South Africa. **eLife**, vol. 9 e54012. 17 Mar. 2020.

MORAIS, Clarice Neuenschwander Lins de *et al.* Cytokine profile associated with chronic and acute human schistosomiasis mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, p. 561-568, 2008.

MOREAU, Emmanuelle; CHAUVIN, Alain. Immunity against helminths: interactions with the host and the intercurrent infections. **BioMed Research International**, v. 2010, n. 1, p. 428593, 2010.

MOREELS, T. G.; MAN. J. G.; BOGERS, J.; WINTER, B.; VROLIX, G.; HERMAN, A.; VAN MARCK, E.; PELCKMANS, P. Effect of *Schistosoma mansoni*-induced granulomatous inflammation on murine gastrointestinal motility. *American journal of physiology*. **Gastrointestinal and liver physiology**, vol. 280,5. 2001.

MORGAN, J. A. Origin and diversification of the human parasite *Schistosoma mansoni*. **Molecular Ecology**, vol. 14, p. 3889-3902, 2005.

MORGAN, J. A. *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria*: past history and future trends. **Parasitology**, vol. 123, p.211–228, 2001.

MOUTAILLER, S.; MORO, C. V.; VAUMOURIN, E.; MICHELET, L.; TRAN, F. H.; DEVILLERS, E.; COSSON, J.-F.; GASQUI, P.; VAN, V. T.; MAVINGUI, P.; VOUREC'H, G.; VAYSSIER-TAUSSAT, M.; VINETZ, J. M. Co-infection of ticks: The rule rather than the exception. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 10, n. 3, e0004539, 2016.

MULU, A.; LEGESSE, M.; ERKO, B.; BELYHUN, Y.; NUGUSSIE, D.; SHIMELIS, T.; KASSU, A.; ELIAS, D.; MOGES, B. Epidemiological and clinical correlates of malaria-helminth co-infections in Southern Ethiopia. **Malaria Journal**, vol. 12, p. 227, 2013.

NEMBOT FOGANG, B. A. *et al.* Helminth coinfections modulate disease dynamics and vaccination success in the era of emerging infectious diseases. **Vaccines**, vol. 13, n. 5, p. 436, 2025.

NUNES, Maria Carmo Pereira; DONES, Wistremundo; MORILLO, Carlos; ENCINA, Juan Justiniano; RIBEIRO, Antônio Luiz. Doença de Chagas: uma visão geral dos aspectos clínicos e epidemiológicos. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 9, 2013.

OLIVEIRA, M. J.; CUCUNUBÁ, Z. M.; VALENCIA-HERNÁNDEZ, C. A.; HERAZO, R.; AGREDA-RUDENKO, D.; FLOREZ, C.; DUQUE, S.; NICHOLIS, R. S.; RAMAGOPALAN, S. V. Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. **PLoS ONE**, vol. 12, n. 9, e0185033, 2017.

OLIVARES, M. *et al.* The L1Tc, long interspersed nucleotide element from *Trypanosoma cruzi*, encodes a protein with 3-phosphatase and 3-phosphodiesterase enzymatic activities. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 274, n. 34, p. 23883-23886, 1999.

OLIVARES, M.; GARCÍA-PÉREZ, J. L.; THOMAS, M. C. The endonuclease NL1Tc encoded by the LINE L1Tc from *Trypanosoma cruzi* protects parasites from daunorubicin DNA damage. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, vol. 467, n. 4, p. 1096-1101, 2015.

OLIVEIRA, Theo GM *et al.* Different transcriptomic response to *T. cruzi* infection in hiPSC-derived cardiomyocytes from chagas disease patients with and without chronic cardiomyopathy. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, vol. 12, p. 904747, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Chagas disease (American trypanosomiasis). 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 2 jun. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Ending the neglect to attain the sustainable development goals: one health: approach for action against neglected tropical diseases 2021-2030. **Geneva:** WHO, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE/ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Doenças infecciosas negligenciadas nas Américas: histórias de sucesso e inovação para alcançar os mais necessitados. 2016. Disponível em: <http://www.paho.org/neglected-infectious-diseases-stories/http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31250>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global health estimates 2015: disease burden by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: WHO, 2016.

OTTESEN, E. A. *et al.* The acquisition and loss of antigen-specific cellular immune responsiveness in acute and chronic schistosomiasis in man. **Clinical and Experimental Immunology**, vol. 33, p. 37–47, 1978.

OTTESEN, E. A.; WELLER, P. F.; HECK, L. Specific cellular immune unresponsiveness in human filariasis. **Immunology**, vol. 33, p. 413–421, 1977

OUAISSI., *et al.* Disfunção do sistema imunológico do hospedeiro induzida por *Trypanosoma cruzi*: uma justificativa para o(s) fator(es) imunossupressor(es) do parasita que codifica(m) o direcionamento genético. **Revista de Biomedicina e Biotecnologia**, vol. 1, n. 1, p. 11-17, 2001.

PAVANELLI, Wander Rogério. Citocinas e óxido nítrico na Doença de Chagas. **Biosaúde**, vol. 10, n. 2, p. 147-156, 2008.

PEARCE, Edward J. *et al.* Th2 response polarization during infection with the helminth parasite *Schistosoma mansoni*. **Immunological reviews**, vol. 201, n. 1, p. 117- 126, 2004.

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

PEÑA-DIAZ, J. *et al.* *Trypanosoma cruzi* contains a single detectable uracil-DNA glycosylase and repairs uracil exclusively via short patch base excision repair. **Journal of Molecular Biology**, vol. 341, n. 2, p. 405-415, 13 ago. 2004.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; CRESPILO-ANDÚJAR, C.; BOSCH-NICOLAU, P.; MOLINA, I. Trypanocidal treatment of Chagas disease. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 2020.

PETERSEN, C.; KRUMHOLZ, K.; CARMEN, J. *et al.* *Trypanosoma cruzi* infection and nuclear factor kappa B activation prevent apoptosis in cardiac cells. **Infection and Immunity**, vol. 74, n. 3, p. 1580-1587, 2006.

PIRAJÁ DA SILVA, A. Contribuição para o estudo da esquistossomose no Brasil. **Brazil-Medico**, vol. 22, p. 289–290, 1908.

PULLAN, Rachel; BROOKER, Sarah. O impacto do poliparasitismo na saúde humana: estamos subestimando o peso das doenças parasitárias? **Parasitology**, v.135, p.783-794, 2008.

RAMOS, Alberto Novaes Jr *et al.* Response to Chagas disease in Brazil: strategic milestones for achieving comprehensive health care. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 55, e01932022, 2022.

RAMOS-JUNIOR, A. N.; SOUSA, A. S. The continuous challenge of Chagas disease treatment: bridging evidence-based guidelines, access to healthcare, and human rights. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 50,6. p. 745-747. 2017.

RANI, V.; DEEP, G.; SINGH, R. K.; PALLERLA, K.; YADAV, U. C. S.; SINGH, S. B. Oxidative stress and metabolic disorders: pathogenesis and therapeutic strategies. **Life Sciences**, v. 148, p. 183-193, 2016.

RASSI, J. R. A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **The Lancet**, vol. 375, n. 9723, p. 1388–1402, 2010.

REY, L. Esquistossomíase Mansônica: O Parasito. Bases da Parasitologia Médica. 3. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, p. 169-170, 2010.

RIBEIRÃO, M.; PEREIRA-CHIOCCOLA, V. L.; RÉNIA, L. *et al.* Chagasic patients develop a type 1 immune response to Trypanosoma cruzi trans-sialidase. **Parasite Immunology**, vol. 22, n. 1, p. 49-53, 2000.

RIDI, Rashika; TALLIMA, Hatem. Novas abordagens terapêuticas e preventivas para esquistossomose: revisão. **Journal of Advanced Research**. vol. 4, p. 467-478, 2012.

RODRIGUES, João Paulo Ferreira *et al.* Desenvolvimento das alterações cardíacas, hepáticas e pulmonares em camundongos coinfectados com Schistosoma mansoni e Trypanosoma cruzi. 2016. **Tese (Doutorado)** - Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, 2016.

RODRIGUES, J. P. F.; CALDAS, I. S.; GONÇALVES, R. V.; ALMEIDA, L. A.; SOUZA, R. L. M.; NOVAES, R. D. S. mansoni-T. cruzi co-infection modulates arginase-1/iNOS expression, liver and heart disease in mice. **Nitric Oxide**, vol. 66, p. 43-52, 2017.

ROSE, Ester; CARVALHO, Juliana Lott; HECHT, Mariana. Mecanismos de reparo de DNA em Trypanosoma cruzi: O que sabemos até agora?. **DNA Repair (Amst)**, vol. 91-92, 2020.

SALVADOR, F.; SULLEIRO, E.; SÁNCHEZ-MONTALVÁ, A.; MARTÍNEZ-GALLO, M.; CARRILLO, E.; MOLINA, I.; HSIEH, M. H. Impact of helminth infection on the clinical and microbiological presentation of Chagas diseases in chronically infected patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, vol. 10, n. 4, 2016.

SANTOS, Érico; FALCÃO, Luiz Menezes. Chagas cardiomyopathy and heart failure: From epidemiology to treatment. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, vol. 39, n. 5, p. 279-289, 2020.

SAVIOLI, L.; FENWICK, A.; ROLLINSON, D.; ALBONICO, M.; AME, S. M. An achievable goal: control and elimination of schistosomiasis. **The Lancet**, vol. 386, n. 9995, p. 739, 2015.

SILVA-MORAES, Vanessa; SHOLLENBERGER, Lisa; SIQUEIRA, Liliâne; CASTRO-BORGES, William; HARN, Donald; GRENFELL, Rafaella Fortini Queiroz; RABELLO, Ana Lucia; COELHO, Paulo Marcos. Diagnosis of *Schistosoma mansoni* infections: what are the choices in Brazilian low-endemic areas? **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 114. 28 Mar. 2019.

SILVA, Rubens Antonio; BARBOSA, Gerson Laurindo; RODRIGUES, Vera Lúcia. Vigilância epidemiológica da doença de Chagas no estado de São Paulo, Brasil, 2010-2012. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília. v.23, p.259-267, 2014.

SILVEIRA, A. C.; SILVA, G. R.; PRATA, A. *et al.* O Inquérito de soroprevalência da infecção chagásica humana (1975-1980). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol. 44, supl. 2, p. 33-39, 2011.

SIQUEIRA, L. M. V.; GOMES, L. I.; OLIVEIRA, E.; OLIVEIRA, E. R.; OLIVEIRA, A. A.; ENK, M. J. Evaluation of parasitological and molecular techniques for the diagnosis and assessment of cure of schistosomiasis mansoni in a low transmission area. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, vol. 110, n. 2, p. 209-214, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL - SBMT. Anvisa aprova primeiro kit para diagnóstico molecular da doença de Chagas. 2023. Disponível em: <https://sbmt.org.br/anvisa-aprova-primeiro-kit-para-diagnosticomolecular-da-doenca-de-chagas/>. Acesso em: 7 jun. 2025.

SOUZA, C. P.; LIMA, L. C. Moluscos de interesse parasitológico do Brasil. **Moluscos de interesse parasitológico do Brasil**. p. 76, 1990.

STEINAUER, M. L. The sex lives of parasites: investigating the mating system and mechanisms of sexual selection of the human pathogen *Schistosoma mansoni*. **International Journal for Parasitology**, vol. 39, n. 10, p. 1157-1163, 2009.

SUMBELE, I. U.; OTIA, O. V.; FRANCIS, L.; BOPDA, O. S.; EBAI, C. B.; NING, T. R.; KIMBI, H. K.; NKUO-AKENJI, T. Confounding influences of malnutrition and *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma haematobium* infections on haematological parameters in school children in Muyuka, Cameroon. **BMC Infectious Diseases**, vol. 21, n. 1, p. 477, 2021.

TAN, S. Y.; AHANA, A. Theodor Bilharz (1825-1862): discoverer of schistosomiasis. **Singapore medical journal**, vol. 48,3. p. 184-5.2007.

TANOWITZ, Herbert; MACHADO, Fabiana; SPRAY, David; FRIEDMAN, Joel; WEISS, Oren; LORA, Jose; NAGAJYOTHI, Jyothi; MORAES, Diego; GARG, Nisha; NUNES, Maria Carmo; RIBEIRO, Antonio. Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert review of cardiovascular therapy**, vol. 13,12. p. 1393-409, 2015.

TARLETON, R. L.; KOLLER, B. H.; LATOUR, A.; POSTAN, M. Susceptibility of β 2-microglobulin-deficient mice to *Trypanosoma cruzi* infection. **Nature**, vol. 356,6367. p. 338-40, 1992.

TEIXEIRA, A. R.; TEIXEIRA, M. L.; SANTOS-BUCH, C. A. The immunology of experimental Chagas' disease. IV. Production of lesions in rabbits similar to those of chronic Chagas' disease in man. **American Journal of Pathology**, vol. 80, n. 1, p. 163-180, 1975.

TEIXEIRA-CARVALHO, Andréa; MARTINS-FILHO, Olindo; PERUHYPE-MAGALHÃES, Vanessa; SILVEIRA-LEMOS, Denise; MALAQUIAS, Luis Cosme Cotta; OLIVEIRA, Lúcia; SILVEIRA, Alda Maria; GAZZINELLI, Andréa; GAZZINELLI, Giovanni; CORRÊA-OLIVEIRA, Rodrigo. Cytokines, chemokine receptors, CD4+ CD25HIGH+ T-cells and clinical forms of human schistosomiasis. **Acta tropica**, vol. 108, n. 2-3, p. 139-149, 2008.

TUCKER, Matthew S.; KARUNARATNE, Laksiri B.; LEWIS, Fred A.; FREITAS, Tori C.; LIANG, Yung-san. Schistosomiasis. **Current Protocols in Immunology**, Chapter 19, vol. 19,1. 2001.

VICTORA, Cesar; WAGSTAFF, Adam; SCHELLENBERG, Joana; GWATKIN, Davidson; CLAESON, Mariam; HABICHT, Jean-Pierre. Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. **Lancet** (London, England) vol. 362,9379. p. 233-41, 2003.

VIEIRA, Paula; FRANCISCO, Amanda; MACHADO, Evandro; NOGUEIRA, Nívia; FONSECA, Kátia. Diferentes formas infecciosas desencadeiam resposta imune distinta na doença de Chagas experimental. **PLoS ONE**, v.7, n.3, p.1-10, 2012.

VINHAES, M. C.; DIAS, J. C. P. Doença de Chagas no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, supl. 2, p. 7-12, 2000.

VIOTTI, Rodolfo; VIGLIANO, Carlos; LOCOCO, Bruno. Efeitos colaterais do benznidazol como tratamento na doença de Chagas crônica: medos e realidades Expert. **Expert review of anti-infective therapy**. v.7.p.157-163, 2009.

VON BULOW, Verena; SCHNEIDER, Maryam; DREIZLER, Dorothee; RUSS, Lena; BAIER, Lena; BUSS, Nicola *et al.* Schistosoma mansoni-Induced Oxidative Stress Triggers Hepatocellular Proliferation. **Cellular and molecular gastroenterology and hepatology**, vol. 17,1, pp. 107-117, 2024.

VOS, T.; FLAXMAN, A. D.; NAGHAVI, M.; LOZANO, R.; MICHAUD, C.; EZZATI, M. *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, London, vol. 380, n. 9859, p. 2163-2196, 2012.

WEBSTER, J. P.; MOLYNEUX, D. H.; HOTEZ, P. J.; FENWICK, A. The contribution of mass drug administration to global health: past, present and future. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, vol. 369, n. 1645, p. 20130434, 2014.

WILSON, Marcos; MENTINK-KANE, Margaret; RAMALINGAM, Thirumalai; THOMPSON, Robert; WYNN, Thomas. Imunopatologia da esquistossomose. **Imunologia e Biologia Celular**. vol.85, p.148-154, 2007.

ZINGALES, B.; MILES, M. A.; CAMPBELL, D. A. *et al.* The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. **Infection, Genetics and Evolution**, vol. 12, n. 2, p. 240-253, 2012.

ZUMA, Aline; BARRIAS, Emile; SOUZA, Wanderley. Biologia básica do *Trypanosoma cruzi*. **Current pharmaceutical design**, vol.27, p.1671-1732, 2021.

ANEXO - COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA/UNIFAL-MG)

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG
Lei nº 11.154, de 29 de julho de 2005

Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA/UNIFAL-MG

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada **Influência da infecção crônica por Trypanosoma cruzi na infecção e na resposta à quimioterapia específica contra Schistosoma mansoni**, registrada com o nº **0038/2023**, sob a responsabilidade de **Ivo Santana Caldas**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de **pesquisa científica**, com vigência de **15/02/2024 a 15/02/2026**, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA-UNIFAL) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS.

Espécie/linhagem/raça	Total de animais	Total de machos	Total de fêmeas	Origem
Camundongo / Swiss	72	0	72	Biotério central da unifal-mg

Alfenas, 04 de Março de 2024

Prof(a). Dr(a). Lisandra Brandino de Oliveira
Coordenador(a) do CEUA/UNIFAL - MG

Para verificar autenticidade acesse: <http://sistemas.unifal-mg.edu.br/app/ceua/autenticidadecertificado/> e digite a chave: a5e425fd9881ca79b65ac99d51e5c378