



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Magda Sanches de Oliveira

**Avaliação dos efeitos do praziquantel sobre o *Schistosoma mansoni* adulto
recuperado de camundongos com desnutrição proteica**

Rio de Janeiro

2024

Magda Sanches de Oliveira

Avaliação dos efeitos do praziquantel sobre o *Schistosoma mansoni* adulto recuperado de camundongos com desnutrição proteica

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Microbiologia Médica Humana.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Machado e Silva

Coorientadora: Prof.^a Dra. Renata Heisler Neves

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

S211 Sanches, Magda de Oliveira. (Magda Sanches de Oliveira Simas de Medeiros)
Avaliação dos efeitos do praziquantel sobre o *Schistosoma mansoni* adulto recuperado de camundongos com desnutrição proteica / Magda Sanches de Oliveira Simas de Medeiros. - 2024.
70 f.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Machado e Silva
Coorientadora: Prof.^a Dra. Renata Heisler Neves

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Microbiologia.

1. *Schistosoma mansoni* – Parasitologia – Teses. 2. Praziquantel – Uso terapêutico – Teses. 3. Dieta com restrição de proteínas – Efeitos adversos – Teses. 4. Tratamento farmacológico – Métodos – Teses. I. Silva, José Roberto Machado e. II. Neves, Renata Heisler. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.99

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Magda Sanches de Oliveira

Avaliação dos efeitos do praziquantel sobre o *Schistosoma mansoni* adulto recuperado de camundongos com desnutrição proteica

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Microbiologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Microbiologia Médica Humana.

Aprovada em 13 de dezembro de 2024.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Machado e Silva

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Renata Heisler Neves (Coorientadora)
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Prof.^a Dra. Silvia Amaral Gonçalves da Silva
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof. Dra. Michele Costa da Silva
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof.^a Dra. Fernanda Barbosa de Almeida da Cunha
Fundação Oswaldo Cruz

Prof. Dr. Felipe de Souza Cardoso
Faculdade Bezerra de Araújo

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Gostaria de dedicar esse trabalho a Deus por ser tão presente e essencial em minha vida, o autor do meu destino, meu guia que nunca me abandonou.

AGRADECIMENTOS

Minha enorme gratidão à Deus, agradeço pela força e sabedoria que me dá para enfrentar os desafios da vida. Toda honra e glória ao Senhor.

Início os agradecimentos por meus pais, que sempre primaram pela minha educação. Obrigada Sr. Astério de Oliveira (*in memoriam*) e Sr^a. Sonia Maria Sanches de Oliveira, minha gratidão é eterna e infinita. As minhas irmãs Márcia, Monica e Maristela, aos meus cunhados Fernando e José Luiz e aos meus sobrinhos Asterinho, Manuella, Victor, Tábata, Bárbara Luíza e Vinícius. Escolheria por mil vezes a minha família.

Ao meu marido Fernando Rodrigues, que tanto me incentivou e me apoiou por toda e qualquer decisão tomada ao longo desse processo, por todo amor, carinho e paciência. Eu te amo.

Agradeço à minha psicóloga Leda, por me ajudar a compreender melhor meus sentimentos. Sua sabedoria, empatia, orientação e apoio têm sido fundamentais para o meu bem-estar. Você também foi indispensável para a conclusão desta tese.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Roberto Machado e Silva e minha coorientadora Prof^a. Dr^a Renata Heisler Neves, pela manifestação de incondicional apoio e disponibilidade, pela compreensão das minhas dificuldades e pelo estímulo constante. À todos os professores, que passaram pela minha vida e que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento.

Aos meus amigos do Laboratório que me ensinaram a importância da frase “ninguém larga a mão de ninguém”, não tenho palavras para agradecer o quanto sou grata a presença de vocês nessa trajetória que, apesar das dificuldades, tornaram meus dias muito mais leves. A Thainá, Luciana, Bruno e Aline. Muito obrigada a Joana pelas trocas positivas e paciência.

À todos os técnicos do laboratório de Helminologia Romero Lascasas Porto da UERJ, em especial a amiga Lila Carolina que tanto me incentivou no término do meu doutorado. Todos da equipe técnica da Disciplina de Parasitologia, que contribuíram durante o processo de desenvolvimento do projeto. À Biomédica Regina Maria Figueiredo de Oliveira pelo apoio, disponibilidade e acolhimento. À bioterista Nádia das Dores Moreira, que foi dedicada e competente nas suas atribuições. Obrigada pelo seu trabalho incrível.

Ao Sr. Paulo do Departamento de Malacologia — IOC, FIOCRUZ pela sua disponibilidade no fornecimento das cercarias no decorrer do experimento.

Ao Dr. Marcelo Pelajo e a técnica Giulia por possibilitar a utilização da Plataforma de Microscopia Confocal, Rede de Plataformas Tecnológicas Fiocruz (RPT), Fundação Oswaldo

Cruz (FIOCRUZ).

Esta pesquisa só foi possível graças ao apoio concedido pelo Programa de Pós-graduação em Microbiologia, CNPq e FAPERJ.

RESUMO

SANCHES, Magda de Oliveira. **Avaliação dos efeitos do praziquantel sobre o *Schistosoma mansoni* adulto recuperado de camundongos com desnutrição proteica**. 2024. 70 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A desnutrição proteica e a esquistossomose afetam milhões de pessoas, sendo um desafio à saúde pública. O praziquantel é a principal terapia para controlar a esquistossomose. Para avaliar os possíveis efeitos da dieta hipoproteica e do praziquantel em *Schistosoma mansoni* adulto, camundongos Swiss Webster machos (21 dias de idade), alimentados com dieta hipoproteica (8% proteína) ou dieta padrão (22% proteína), na quarta semana de dieta, foram infectados com ~100 cercárias (cepa BH). Na oitava semana de infecção (12 semanas de dieta), foi feito o tratamento com praziquantel (100 mg/kg, dose única), ficando os grupos divididos em: infectado e dieta padrão (IDP); infectado, tratado e dieta padrão (ITDP); infectado e dieta hipoproteica (IDH) e; infectado, tratado dieta hipoproteica (ITDH). Uma semana após o tratamento, os animais foram eutanasiados e os helmintos e intestino delgado coletados. A morfologia e morfometria do sistema reprodutor de helmintos adultos e do tegumento dos machos foram examinadas usando microscopia de campo claro, confocal e eletrônica de varredura. Os estágios de maturação dos ovos foram avaliados através do oograma intestinal qualitativo. O resultado do oograma mostrou alteração no perfil de maturação dos ovos, onde os grupos tratados com praziquantel (ITDP e ITDH) apresentaram menos ovos maduros e mais ovos mortos em relação aos não tratados (IDP e IDH). Em relação a dieta, o grupo hipoproteico (ITDH) apresentou mais ovos mortos comparado ao normoprotéico (ITDP). Nos helmintos, os grupos tratados (ITDP e ITDH) mostraram redução no número de machos, fêmeas e no total de espécimes, em relação aos não tratados (IDP e IDH). Na morfologia e morfometria foi observado nos machos menor percentual de células germinativas nos grupos ITDP e IDH em relação à IDP, e ITDH comparado ao IDH. Já o grupo ITDH apresentou aumento em relação ao ITDP. Houve redução na altura dos tubérculos tanto do grupo ITDP quanto IDH em relação ao IDP, e diminuição da largura no grupo IDH quando comparado ao grupo IDP; nas fêmeas, as glândulas vitelínicas mostraram percentual de vitelo maior nos grupos ITDP e IDH em relação à IDP. A espermateca tanto do grupo ITDP quanto do grupo IDH mostrou redução na porcentagem de espermatozoides em seu interior em relação ao grupo IDP. A análise confocal do sistema reprodutor dos helmintos apresentou espaços vazios, devido à menor quantidade de espermatozoides (ITDP, IDH e ITDH) e presença de células germinativas imaturas tanto na vesícula seminal (IDH e ITDH) como nos lobos testiculares (ITDP), bem como espaços vazios no interior dos lobos testiculares (IDH e ITDH). Ainda, nos grupos IDH e ITDH houve alterações morfológicas tanto nos lobos testiculares quanto nas células germinativas em seu interior, em machos. Já em fêmeas, nos grupos ITDP, IDH e ITDH houve escassez de células e presença de células imaturas nas glândulas vitelínicas e oócitos dispostos de modo desorganizado no interior do ovário, mostrando escassez, além de presença de muitas células imaturas. A microscopia de varredura do tegumento dos machos mostrou perda dos sulcos intertuberculares, contração e severa descamação do tegumento, e lesão erosiva nos tubérculos, com perda de espinhos em ambos os grupos tratados. O stress imposto ao parasito, seja pela baixa de proteínas ou pela ação do praziquantel, resultou em significativas mudanças morfológicas, sendo que a dieta hipoproteica não foi capaz de comprometer a atuação do fármaco.

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*; desnutrição proteica; tratamento; praziquantel.

ABSTRACT

SANCHES, Magda de Oliveira. *Evaluation of the praziquantel effects on adult Schistosoma mansoni recovered from mice with protein malnutrition*. 2024. 70 f. Tese (Doutorado em Microbiologia) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Protein malnutrition and schistosomiasis affect millions of people, representing a public health challenge. Praziquantel is the main therapy to control schistosomiasis. To evaluate the possible effects of a low-protein diet and praziquantel on adult *Schistosoma mansoni*, male Swiss Webster mice (21 days old), fed a low-protein diet (8% protein) or standard diet (22% protein), were infected with approximately 100 cercariae (BH strain) in the fourth week of the diet. In the eighth week of infection (12 weeks of diet), treatment with praziquantel (100 mg/kg, single dose) was administered, dividing the groups as follows: infected and standard diet (IDP); infected, treated, and standard diet (ITDP); infected and low-protein diet (IDH); infected, treated and low-protein diet (ITDH). One week after treatment, the animals were euthanized, and the helminths and small intestines were collected. The morphology and morphometry of the reproductive system of adult helminths and the tegument of males were examined using bright-field, confocal, and scanning electron microscopy. The stages of egg maturation were assessed through qualitative intestinal oogram. The oogram results showed an alteration in the egg maturation profile, where the praziquantel-treated groups (ITDP and ITDH) exhibited fewer mature eggs and more dead eggs compared to the untreated groups (IDP and IDH). Concerning the diet, the low-protein group (ITDH) presented more dead eggs compared to the normoproteic group (ITDP). In helminths, the treated groups (ITDP and ITDH) showed a reduction in the number of males, females, and the total number of specimens compared to the untreated groups (IDP and IDH). In the morphology and morphometry of males, a lower percentage of germ cells was observed in the ITDP and IDH groups compared to IDP, and ITDH compared to IDH. The ITDH group also showed an increase compared to ITDP. There was a reduction in the height of tubercles in both ITDP and IDH groups compared to IDP, and a decrease in width in the IDH group compared to IDP. In females, the vitelline glands showed a higher percentage of yolk in the ITDP and IDH groups compared to IDP. The seminal receptacle of both ITDP and IDH groups showed a reduction in the percentage of spermatozoa inside compared to IDP. Confocal analysis of the reproductive system of helminths revealed empty spaces due to the lower quantity of spermatozoa (ITDP, IDH, and ITDH) and the presence of immature germ cells in both the seminal vesicle (IDH and ITDH) and the testicular lobes (ITDP), as well as empty spaces inside the testicular lobes (IDH and ITDH). In the IDH and ITDH groups, there were morphological alterations in both the testicular lobes and the germ cells inside, in males. In females, the ITDP, IDH, and ITDH groups showed a scarcity of cells and the presence of immature cells in the vitelline glands and oocytes arranged disorganized within the ovary, showing scarcity and many immature cells. Scanning electron microscopy of the tegument in males showed loss of intertubercular grooves, contraction, and severe desquamation of the tegument, and erosive lesions on the tubercles, with spine loss in both treated groups. The stress imposed on the parasite, whether due to low protein or the action of praziquantel, resulted in significant morphological changes, with the low-protein diet not compromising the drug's effectiveness.

Keywords: *Schistosoma mansoni*; protein malnutrition; treatment; praziquantel.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mapa de distribuição da esquistossomose no Brasil	16
Figura 2 – Ciclo biológico do <i>Schistosoma mansoni</i>	17
Figura 3 – Caramujo <i>Biomphalaria glabrata</i>	18
Figura 4 – Fases evolutivas do <i>Schistosoma mansoni</i>	18
Figura 5 – Esquema dos helmintos adultos de <i>Schistosoma mansoni</i>	20
Figura 6 – Superfície do tegumento de machos de <i>Schistosoma mansoni</i> observada através da microscopia eletrônica de varredura (MEV)	21
Figura 7 – Desenho experimental.	33
Figura 8 – Ovos de <i>Schistosoma mansoni</i>	38
Figura 9 – Representação gráfica da distribuição percentual de ovos (imaturos, maduros e mortos) de <i>Schistosoma mansoni</i> , retidos no intestino delgado de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não.	43
Figura 10 – Microscopia de campo claro de helmintos adultos machos de <i>Schistosoma mansoni</i> recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não.	46
Figura 11 – Microscopia de campo claro de helmintos adultos fêmeas de <i>Schistosoma mansoni</i> recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não.	49
Figura 12 – Microscopia confocal do sistema reprodutor de <i>Schistosoma mansoni</i> adulto macho, recuperado de camundongos alimentados com dieta padrão (IDP) e tratados com praziquantel (ITDP) ou alimentados com dieta hipoproteica (IDH) e tratados com praziquantel (ITDH).....	51
Figura 13 – Microscopia confocal do sistema reprodutor de <i>Schistosoma mansoni</i> adulto fêmea, recuperado de camundongos alimentados com dieta padrão (IDP) e tratados com praziquantel (ITDP) ou alimentados com dieta hipoproteica (IDH) e tratados com praziquantel (ITTDH)	53
Figura 14 – Microscopia eletrônica de varredura da região ântero-dorsal de <i>Schistosoma</i> <i>mansoni</i> adulto macho, recuperado de camundongos alimentados com dieta padrão (IDP) e tratados com praziquantel (ITDP) ou alimentados com dieta hipoproteica (IDH) e tratados com praziquantel (ITDH).....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Divisão dos grupos experimentais.....	36
Quadro 2 – Protocolo para coloração de helmintos em Carmim clorídrico.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Composição nutricional das dietas administradas (%).	35
Tabela 2 – Recuperação de helmintos adultos de <i>Schistosoma mansoni</i> em camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não (média ± desvio-padrão).....	44
Tabela 3 – Dados morfológicos e morfométricos de helmintos adultos machos de <i>Schistosoma mansoni</i> recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não (média ± desvio-padrão).....	45
Tabela 4 – Dados morfológicos e morfométricos de helmintos adultos fêmeas de <i>Schistosoma mansoni</i> recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não (média ± desvio-padrão).....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Enzima Aspartato Aminotransferase
AST	Enzima Alanina Aminotransferase
CDC	Center for Disease Control
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CONCEA	Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FAO	Food and Agriculture Organization
FAPERJ	Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IDH	Infectado, não tratados e alimentados com dieta hipoproteica
IDP	Infectado, não tratados e alimentados com dieta padrão
ITDH	Infectado, tratados e alimentados com dieta hipoproteica
ITDP	Infectado, tratados e alimentados com dieta padrão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCE	Programa de Controle da Esquistossomose
PZQ	Praziquantel
RPT	Rede de Plataformas Tecnológicas Fiocruz
SISPCE	Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

LISTA DE SÍMBOLOS

mm	Milímetro
°C	Grau Celsius
%	Porcentagem
mg/kg	Miligrama por quilo
CO ₂	Gás carbônico
M	Molar
x	Multiplicação
≥	Maior ou igual
±	Mais ou menos
=	Igual
<i>p</i>	Valor de <i>p</i>
μm	Unidade de medida de tamanho micrômetro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	JUSTIFICATIVA	31
2	OBJETIVOS	32
2.1	Objetivo Geral	32
2.2	Objetivos específicos	32
3	MATERIAL E MÉTODOS	33
3.1	Desenho experimental	33
3.2	Comitê de ética	34
3.3	Animais	34
3.4	Dieta	34
3.5	Infecção	35
3.6	Preparação e administração do fármaco	35
3.7	Grupos experimentais	36
3.8	Obtenção dos parasitos adultos e avaliação da infectividade	37
3.9	Análise parasitológica dos ovos	37
3.10	Processamento e análise morfológica e morfométrica dos helmintos	38
3.11	Análise morfológica do tegumento dos helmintos adultos por microscopia eletrônica de varredura (MEV)	40
3.12	Análise estatística	41
4	RESULTADOS	42
4.1	Análise parasitológica dos ovos e helmintos adultos	42
4.1.1	Oograma qualitativo	42
4.1.2	Recuperação de helmintos	43
4.1.3	Análise morfológica e morfométrica dos helmintos	44
5	DISCUSSÃO	56
	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS	61

INTRODUÇÃO

Características epidemiológicas da esquistossomose

A esquistossomose, frequentemente referida como barriga d'água, xistose ou doença do caramujo, é uma parasitose causada pelo parasito *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907. Essa enfermidade é amplamente prevalente em todo o mundo, representando um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento (Sobrinho 2012; Lira et al. 2019). Esta, ocupa uma posição de destaque entre as doenças parasitárias globais. Sua relevância se dá não apenas pelos altos índices de morbidade e mortalidade que apresenta, mas também pelo impacto que exerce na saúde pública e no progresso socioeconômico das comunidades (Xue et al. 2023), além de estar na lista da OMS, como uma das doenças tropicais negligenciadas (WHO 2024).

Estudos em múmias no Egito, mostraram a presença de ovos de espécies de *Schistosoma* (Habicht et al. 2021), evidenciando que o homem há muito convive com a doença e ainda afeta milhões de pessoas no mundo (Menezes et al. 2023). A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que cerca de 250 milhões de indivíduos, em torno de 78 países, necessitam de prevenção para esta parasitose, das quais mais de 75 milhões foram efetivamente tratados (WHO 2024).

A esquistossomose ocorre principalmente em regiões desprovidas de saneamento básico ou com infraestrutura inadequada, caracterizadas pela precariedade dos recursos hídricos. Essa condição a coloca entre as doenças mais difundidas, especialmente aquelas vinculadas pela água. Além do saneamento, fatores como o grau de educação e informação da população na área também desempenham um papel crucial na propagação da esquistossomose (Brasil 2024). De maneira geral, as condições no Brasil criam um ambiente propício para a disseminação da esquistossomose, tornando-a um sério problema de saúde pública, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste do país (Scholte et al. 2014).

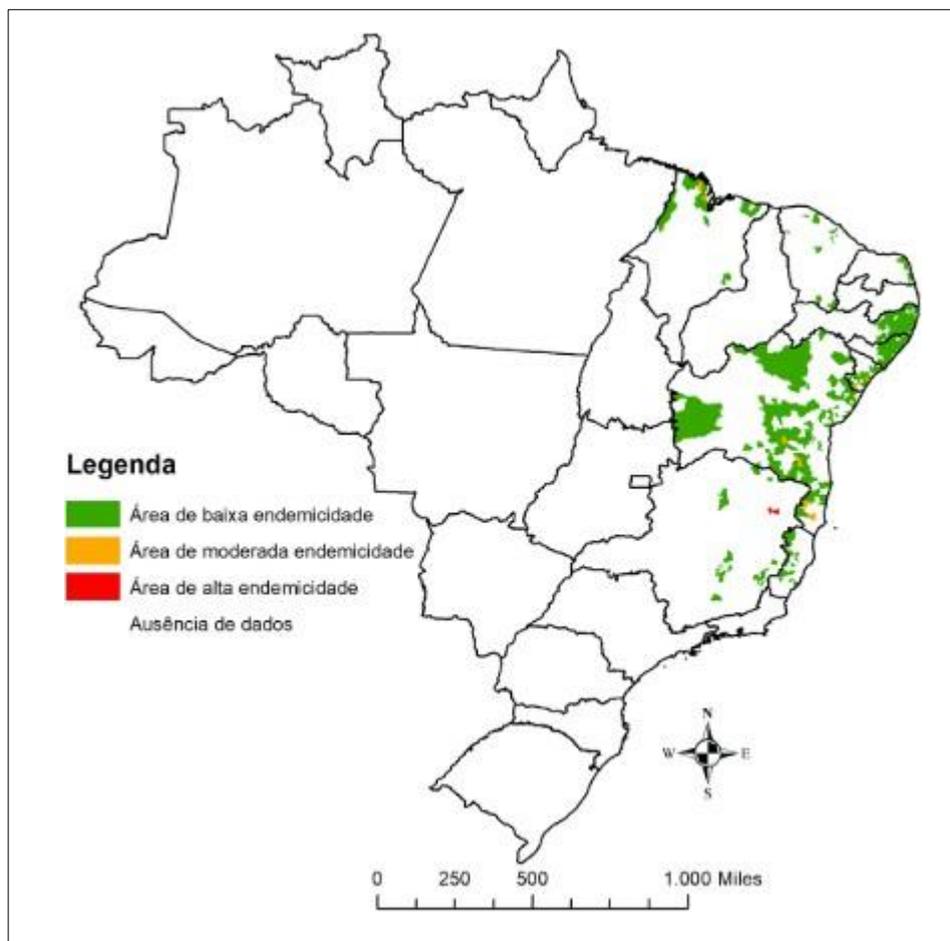
No território nacional, as regiões endêmicas abrangem os estados da Bahia, Pernambuco, Paraíba, Sergipe, Alagoas e Rio Grande do Norte. Conforme dados do Ministério da Saúde, estima-se que cerca de 1,5 milhão de indivíduos estejam infectados no país. A extensa distribuição geográfica no Brasil por si só dimensiona a grandeza desse problema de saúde pública, sendo as macrorregiões Nordeste e Sudeste, as que apresentam os

maiores índices de positividade (Brasil 2024) (Figura 1).

A partir do lançamento do Programa de Controle da Esquistossomose, na década de 80, (PCE) (Brasil 2024) direcionado para a identificação e tratamento de indivíduos parasitados, a prevalência da morbidade e da mortalidade associadas à esquistossomose sofreram uma redução significativa. Em 2018, o Inquérito Nacional de Prevalência da esquistossomose mansônica, mostrou uma diminuição na positividade da esquistossomose de 9,24% em 1977 para 1,79%, mas casos graves e mortes continuam a ocorrer (Katz 2018). De acordo com os últimos dados do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), o percentual de positividade para *S. mansoni* nas áreas endêmicas apresentou pequena diminuição de casos positivos, passando de 4,9% em 2009 para 1,8% em 2019. Durante esse período, aproximadamente 13.897,312 exames foram feitos regularmente, identificando 434.936 casos e uma taxa média de positividade em 10 anos de 3,16% (Brasil 2024).

O plano de ação da OMS para 2021-2030, aprovado pela 73^a Assembleia Mundial de Saúde, estabeleceu objetivos globais e prazos para a prevenção, controle, eliminação ou erradicação das 20 Doenças Tropicais Negligenciadas. A meta é, até 2030, erradicar epidemias de Aids, tuberculose, malária e outras doenças transmissíveis, além de lutar contra a hepatite, doenças transmitidas pela água e outras enfermidades contagiosas (WHO 2024) .

Figura 1 – Mapa de distribuição da esquistossomose no Brasil.



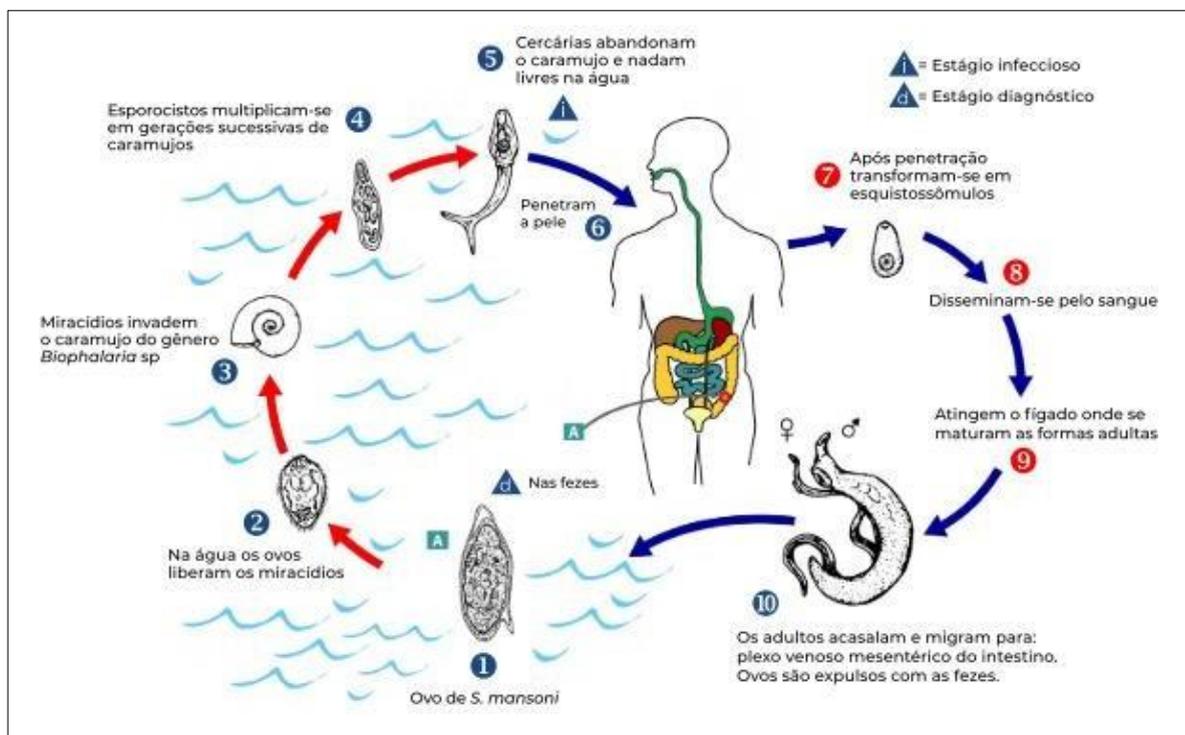
Fonte: Brasil, 2024.

Ciclo biológico

O *S. mansoni* apresenta diversas formas ao longo de seu ciclo evolutivo, o qual é heteroxênico, ou seja, envolve dois tipos de hospedeiros (Figura 2). O hospedeiro definitivo desse parasito é predominantemente mamífero, especialmente o ser humano, enquanto o caramujo do gênero *Biomphalaria* (Figura 3) atua como hospedeiro intermediário (Brasil 2024). Inicialmente, ocorre a liberação dos ovos (Figura 4 - a) do *S. mansoni* nas fezes do hospedeiro definitivo infectado. Quando em contato com a água, esses ovos rompem, dando origem a uma larva chamada miracídio (Figura 4 - b). Os miracídios infectam caramujos do gênero *Biomphalaria*, transformando-se em esporocistos I e II, perpetuando o ciclo. A partir dos caramujos, em outro estágio larval, as cercarias (Figura 4 - c) são liberadas nas coleções

de águas, buscando e penetrando posteriormente na pele ou mucosa dos hospedeiros definitivos que entrem em contato com essa água. Uma vez dentro do organismo humano, essas larvas se transformam em esquistossômulos, que migram pela circulação para os vasos do sistema porta-hepático. Nesses vasos, elas amadurecem, se transformam em parasitos adultos (macho e fêmea) (Figura 4 - d) e podem se acasalar. O macho, com a fêmea albergada, migra para as veias mesentéricas, onde esta irá produzir ovos e fazer a oviposição. Parte dos ovos que fica retida na parede intestinal, atravessa essa parede e, posteriormente, segue para o lúmen do intestino, sendo eliminados nas fezes, continuando o ciclo. Outra parte desses ovos é transportada pela circulação porta-hepática para os ramos intra-hepáticos. Ao chegar no fígado, esses ovos desencadeiam uma resposta imunológica, resultando em uma reação granulomatosa que culmina nas manifestações clínicas da forma crônica da doença (Brasil 2024).

Figura 2 – Ciclo biológico do *Schistosoma mansoni*.



Legenda: 1: ovo sendo liberado junto com as fezes em água doce; 2: ovos, em contato com a água, liberam os miracídeos; 3: miracídio penetra no tegumento do molusco; 4: miracídios geram esporocistos, com sucessivas gerações; 5: esporocistos de segunda geração geram cercárias e estas saem do caramujo em busca do hospedeiro vertebrado; 6: cercária penetra na pele do hospedeiro vertebrado; 7: cercária perde a cauda e se transforma em esquistossômulo; 8: esquistossômulo caem na corrente sanguínea e ganham a circulação; 9: parasito migra para o sistema porta hepático e se transformam em helmintos adultos; 10: casal de adultos migra para as veias mesentéricas, a fêmea inicia a postura de ovos que chegam ao fígado pela circulação ou atravessam a mucosa intestinal e são liberados com as fezes.

Fonte: Brasil, 2024.

Figura 3 – Caramujo *Biomphalaria glabrata*.



Fonte: Fiocruz, 2017.

Figura 4 – Fases evolutivas do *Schistosoma mansoni*.



Legenda: Ovo (a), miracídio (b), cercaria (c) e helminto adulto (d).

Fonte: a, c - Acervo de fotomicrografias do Laboratório de Helminologia Romero Lascasas Porto – UERJ; b - Brasil, 2018; d - Machado-Silva et al. 2008.

O *Schistosoma mansoni* e as características morfológicas da fase adulta

Esta espécie foi introduzida no Brasil devido ao tráfico de escravos infectados, nativos do continente africano entre o século XVI e XVII (Brasil 2024). Alguns deles também

estavam parasitados pelo *Schistosoma haematobium* Bilharz, 1852, mas somente a espécie *S. mansoni* se manteve devido à presença do hospedeiro intermediário do gênero *Biomphalaria*, que é um molusco de água doce vastamente distribuído no país, e que permite o ciclo do parasito. Um total de três espécies destes moluscos são suscetíveis ao *S. mansoni*: *B. glabrata* Say, 1818, *B. straminea* Dunker, 1848 e *B. tenagophila* Orbigny, 1835 (Marchiori 1999).

A família Schistosomatidae, que pertence à classe Trematoda, engloba diversas espécies de parasitos que têm infectado humanos por muitos anos (LoVerde 2019). Contudo, apenas em 1852 é que os parasitos do gênero *Schistosoma* foram minuciosamente catalogados por Bilharz. No território brasileiro, os estudos acerca da esquistossomose foram liderados pelo médico baiano Pirajá da Silva (1908), que conduziu extensas análises de fezes e necropsias, identificando a espécie *S. mansoni*. Esta espécie se instalava nos vasos mesentéricos e gerava ovos contendo um espículo lateral. Em solo brasileiro, Lutz foi o cientista pioneiro a delinear o ciclo biológico desse parasito (Santos et al. 2017).

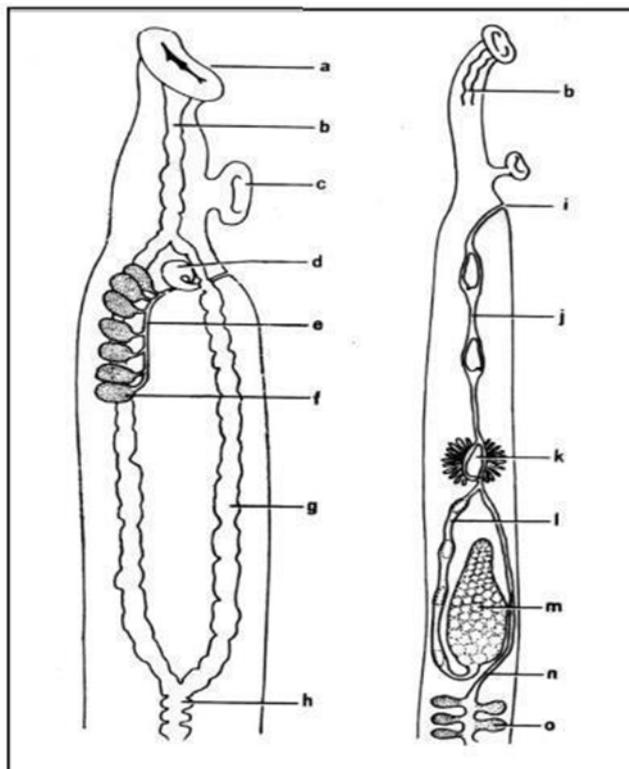
No gênero *Schistosoma*, existem cinco espécies que parasitam o homem: *Schistosoma japonicum* Katsurada, 1904, encontrado na China e no Sudeste Asiático; *Schistosoma haematobium* Bilharz, 1852, que ocorre na África e no Oriente Médio; *Schistosoma mekongi* Vogt, Brickner e Bruce, 1978, encontrado apenas no Delta do Rio Mekong; *Schistosoma intercalatum* Fisher, 1934, encontrado na África Ocidental e Central; e *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, endêmico na África, Antilhas e América do Sul (Brasil 2024; WHO 2024). Dentre as espécies citadas, *S. mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium* são as que apresentam importância médica, sendo responsáveis por grande morbidade. O *S. haematobium* é o causador da esquistossomose urinária e *S. mansoni* e *S. japonicum* são responsáveis pela esquistossomose intestinal e hepatoesplênica (Gryseels 2012; da Silva Filomeno et al. 2020)

Os helmintos adultos de *S. mansoni* vivem no sistema porta intra-hepático e nas veias mesentéricas dos hospedeiros vertebrados, onde dependem de uma variedade de nutrientes (Brasil 2024). São endoparasitos de vertebrados, possuem diferentes fases de desenvolvimento, apresentam corpo achatado dorsoventralmente, com simetria bilateral, sem segmentação, possuem o tegumento coberto por uma citomembrana de aspecto sincicial e apresentam dimorfismo sexual na fase adulta (LoVerde 2019).

O macho mede em torno de 1 cm e é dividido em duas partes: anterior, onde se encontram as ventosas oral e ventral e posterior, na qual está presente o canal ginecóforo, local onde ele alberga e fecunda a fêmea. O corpo da fêmea mede cerca de 1,5 cm e é menos robusta que o macho. Igualmente o macho, na parte anterior, encontram-se as ventosas oral e ventral (Figura 5). Depois de acomodada no canal ginecóforo do macho, é fecundada e inicia

a postura dos ovos no interior dos vasos mesentéricos (LoVerde 2019).

Figura 5 – Esquema dos helmintos adultos de *Schistosoma mansoni*.



Legenda: a, ventosa oral e boca; b, esôfago (desenho incompleto na fêmea); c, acetábulo ou ventosa ventral; d, vesícula seminal; e, canal deferente; f, lobo testicular; g, porção média bifurcada do intestino; h, início do ceco; i, orifício genital feminino; j, útero; k, um ovo em processo de formação da casca no oótipo; l, oviduto; m, ovário; n, viteloduto; o, glândulas vitelinas.

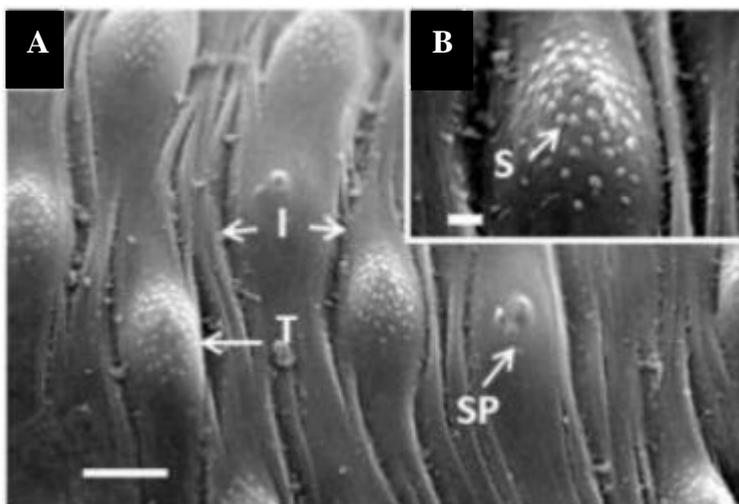
Fonte: Rey, 2008.

Assim como em outros trematódeos, o aparelho digestivo dos helmintos adultos é constituído por uma boca, posicionada na base da ventosa oral, seguida por um curto esôfago. A ventosa ventral, está mais diretamente ligada ao deslocamento, sendo uma estrutura maior do que a ventosa oral e contendo papilas sensoriais, esta promove a fixação, absorção de nutrientes e na eliminação de resíduos metabólicos por meio do processo de regurgitação, simplificando o processo alimentar dos parasitos, visto que está intimamente ligada à abertura oral desses helmintos (Machado-Silva et al. 1997; Dalton et al. 2004). A porção anterior e a região entre as ventosas caracterizam-se por um corpo cilíndrico, enquanto o restante do corpo apresenta achatamento dorso-ventral, assumindo uma forma em U que estrutura uma calha longitudinal abrigando a fêmea, denominada de canal ginecóforo (Kastner et al. 1975). Pode-se afirmar que o tubo digestivo é o local de intensa circulação dos principais antígenos produzidos pelos helmintos (Neves et al. 2020).

No sistema de reprodução masculino, situado imediatamente abaixo da ventosa ventral, encontra-se os lóbulos testiculares que apresentam comunicação entre si, sem a participação de um vaso eferente. O espermatozóide produzido é conduzido diretamente para o ducto deferente, desaguando na vesícula seminal. A partir daí, o canal seminal se estende em direção ao poro genital, que é pequeno e arredondado, localizado no início do canal ginecóforo. O poro genital está posicionado no lado oposto da região dorsal, caracterizada por uma maior quantidade de tubérculos (Kastner et al. 1975; Machado-Silva et al. 1997).

A superfície externa dos helmintos adultos (Figura 6), tanto machos quanto fêmeas, é envolvida pelo tegumento. Observações desta superfície através de microscopia de luz revelam uma camada uniforme e contínua, com espessura variável, sendo mais densa nos machos do que nas fêmeas, evidenciada pela coloração com hematoxilina eosina (Kastner et al. 1975). O tegumento consiste em uma camada sincicial de células sem núcleo, revestida por uma membrana citoplasmática espessa, composta por sete lâminas, que é constantemente renovada (Souza et al. 2011; Da'dara et al. 2012).

Figura 6 – Superfície do tegumento de machos de *Schistosoma mansoni* observada através da microscopia eletrônica de varredura (MEV).



Legenda: (T) Tubérculos; (I) Cristas intertuberculares; (SP) Papilas sensoriais; (S) Espinhos.
Fonte: Brandão-Bezerra et al., 2019.

As fêmeas, mais escuras que os machos, possuem aproximadamente 1,5 cm de comprimento, duas pequenas ventosas e um corpo filiforme com poucos espinhos, principalmente na extremidade posterior. O ovário alongado está localizado na metade anterior do corpo, contendo oócitos em diferentes estágios de desenvolvimento. Na parte

posterior do ovário, encontra-se uma espermateca fina e alongada, responsável por armazenar os espermatozoides do macho, direcionando-os através de um oviduto para a região anterior do corpo, onde transportam os oócitos até o oótipo. No oótipo, o viteloduto desemboca, canalizando o material produzido pelas glândulas vitelínicas presentes nos 2/3 posteriores da fêmea (Neves et al. 2005). O oótipo estende-se por um útero que se apresenta como um canal reto, terminando em um poro genital localizado abaixo da ventosa ventral (Kastner et al. 1975).

No fígado, ocorre o início da organogênese e os helmintos começam a amadurecer durante seu estágio adulto em um período de 21 dias após a penetração da cercaria. Ao contrário da maioria dos trematódeos, o *S. mansoni* se apresenta com uma morfologia fina e alongada, com coloração clara e esbranquiçada (Neves et al. 2005).

Os efeitos do praziquantel como fármaco antiparasitário

As pesquisas nos laboratórios Bayer e Merck resultaram na descoberta de derivados pirazinoisoquinolina com atividade antiparasitárias, não só para todas as espécies do gênero *Schistosoma*, como também para cestódeos e trematódeos. O Embay 8440, também conhecido como praziquantel (PZQ), demonstrou ser o mais propício entre 400 compostos sintetizados por diferentes empresas na década de 1970 (Webbe & James 1977), desde então o PZQ é o medicamento usado no tratamento da esquistossomose e de outras infecções.

Arpraziquantel é uma nova alternativa terapêutica voltada para o tratamento da esquistossomose em crianças pré-escolares, com idades entre 3 meses e 6 anos. Esse novo fármaco, que é dispersível em água, palatável e de tamanho apropriado, supre as demandas de milhões de crianças. A parceria da Merck com a Fiocruz, prevê não só a produção para o Brasil (após a aprovação regulatória), mas também para outras regiões do mundo. A nova alternativa de tratamento foi criada para suportar os desafios de calor e umidade dos países tropicais, onde a esquistossomose é mais prevalente em crianças. A meta é de que cerca de 1 milhão de comprimidos de Arpraziquantel sejam disponibilizados para o tratamento de 200 mil crianças na África até 2024. Em 2007, a Merck lançou o Programa Merck de Eliminação da Esquistossomose em colaboração com a Organização Mundial da Saúde. Desde então, já foram doados mais de 1,9 bilhão de comprimidos, possibilitando o tratamento de mais de 760 milhões de indivíduos, principalmente crianças em idade escolar em 47 países afetados

(Fiocruz 2024).

Alguns estudos realizados com diferentes cepas de *S. mansoni*, mostraram que o efeito do PZQ nos pacientes depende de uma série de características como: carga parasitária, fatores genéticos, estado de acasalamento ou não acasalamento dos helmintos, entre outros. O estado imunológico do hospedeiro também pode ser relevante para a quimioterapia, uma vez que a resposta do hospedeiro à infecção determinará a persistência da infecção (Pica-Mattoccia e Cioli 2004).

Segundo a OMS, o PZQ é o medicamento indicado para o tratamento da esquistossomose, sendo efetivo contra as cinco espécies do gênero *Schistosoma* (Doenhoff et al. 2002). Em geral, o praziquantel possui baixa toxicidade e a eliminação ocorre pela urina e fezes do indivíduo medicado, após 24 horas da sua ingestão (Cioli e Pica-Mattoccia 2003). A utilização de fármacos na esquistossomose visa interromper a transmissão e evitar ou reduzir a morbidade (Abdel-Hafeez et al. 2012; Costa-Silva et al. 2012).

Este fármaco tem sido largamente utilizado por meio de programas de “quimioterapia preventiva” que distribuem o fármaco a crianças com idade escolar e/ou a populações de risco, conforme as taxas de prevalência. Em 2010, 34 milhões de pessoas receberam PZQ, especialmente na África Subsaariana (Caffrey 2015). Além disso, o fármaco é eficiente no tratamento da hipertensão devido à esquistossomose crônica (Papamatheakis et al. 2014), sendo este um medicamento importante no tratamento de todas as esquistossomoses e, também é um fármaco de escolha para infecções causadas por outros trematódeos humanos (Wegner 1984; Cioli e Pica-Mattoccia 2003).

Ainda que o praziquantel seja o fármaco utilizado no controle da esquistossomose em humanos desde 1980 (Caffrey 2007), muito pouco se sabe sobre a influência das condições fisiológicas do hospedeiro na eficácia do medicamento. Estudos em animais com déficit protéico mostraram redução da ação do praziquantel em helmintos adultos (Lima et al. 1998), embora estudos tenham mostrado melhoria na patologia hepática (Barros et al. 2009).

As principais alterações nos helmintos adultos sensíveis ao praziquantel ocorrem horas após a ingestão do medicamento e incluem: contração muscular, danos no tegumento e alterações metabólicas (Cioli et al. 1995).

Em experimentos com animais, o PZQ apresentou baixa toxicidade (Frohberg 1984) e nenhum risco genotóxico (Montero e Ostrosky 1997) foi observado em ensaios de mutagenicidade (Vale et al. 2017). Entre as poucas evidências que sugeriram acúmulo de metabólitos possivelmente mutagênicos podem ter sido irregularidades entre indícios esmagadores que indicam que o PZQ é um fármaco seguro (Doenhoff et al. 2008). Em geral,

o PZQ induz apenas efeitos colaterais leves e transitórios, se houver (Berhe et al. 1999; Vale et al. 2017). Esse é considerado como um fármaco de primeira escolha indicado pela Organização Mundial da Saúde (WHO 2024).

O PZQ aumenta a permeabilidade da membrana ao cálcio, resultando em contração muscular e paralisia do verme, desfazendo a ligação do parasito com o tecido das veias mesentéricas. Esse desprendimento promove o deslocamento rápido dos helmintos para o fígado. O tratamento é administrado oralmente em comprimidos de 600 mg, proporcionando resultados positivos. A dose única recomendada é de 50 mg/kg para adultos e 60 mg/kg para crianças, administrada após uma refeição. Até o momento, não foram relatadas cepas resistentes ao medicamento em áreas endêmicas no Brasil, resultando em índices de cura aproximados de 80% para adultos e 70% para crianças. Apesar da eficácia, o PZQ apresenta efeitos adversos leves e transitórios, incluindo gosto metálico na boca, dor abdominal, diarreia, astenia, cefaleia e tonturas (Modha et al. 1990; Brasil 2024).

Evolução da esquistossomose

A esquistossomose exibe diversas expressões clínicas e taxas de eliminação de ovos que variam conforme o estágio da infecção. As manifestações da doença se dividem em formas agudas e crônicas. As formas agudas podem se manifestar de maneira assintomática, como é comum na maioria dos casos, ou de maneira sintomática, apresentando febre, conhecida como febre de Katayama, além de outros sintomas como cefaleia, diarreia e dor abdominal. A dermatite cercariana surge como a primeira indicação após a penetração da cercaria na pele. A fase aguda é raramente observada em indivíduos com esquistossomose mansoni, especialmente em áreas endêmicas. No entanto, ocorre a excreção de ovos nas fezes, e em alguns casos, pode ocorrer febre devido à migração do parasito no corpo do hospedeiro (Colley e Secor 2014; McManus et al. 2018).

Na fase crônica, evidencia-se os indícios de avanço da doença para diferentes órgãos. As manifestações clínicas variam de acordo com a localização e carga parasitária, a resposta imunológica do indivíduo nas seguintes modalidades: intestinal, em que o paciente pode apresentar diarreia, fezes mucosanguinolentas, tenesmo e dores abdominais com perturbações na digestão; hepatointestinal, caracterizada pela presença de diarreia e epigastralgia, podendo resultar em áreas de fibrose devido à granulomatose periportal; hepática, com potencial

ocorrência de fibrose hepática e hepatomegalia devido às reações imunológicas e formação de granulomas causados pelos ovos do *S. mansoni*; por fim, a forma hepatoesplênica, marcada pela presença de hipertensão portal, resultando em esplenomegalia e varizes no esôfago. Além disso, existem formas ectópicas, evidenciadas em estágios avançados da doença, como a vasculopulmonar, caracterizada por hipertensão pulmonar e glomerulopatia, sendo uma das manifestações mais severas, a neuroesquistossomose (ou mielorradiculopatia esquistossomótica), identificada pela presença de ovos e granulomas no sistema nervoso central (Brasil 2024).

O *S. mansoni* tem um impacto significativo no fígado, sendo um dos principais órgãos afetados. A presença de ovos desencadeia uma resposta inflamatória que resulta em alterações morfológicas e funcionais do fígado. Ocorre a presença de infiltrado leucocitário e colágeno organizado em camadas concêntricas, hiperplasia das células de Kupffer e formação de granulomas ao redor de cada ovo. Esses granulomas são caracterizados pela agregação de fagócitos mononucleares, neutrófilos, linfócitos, células plasmáticas e fibroblastos (Carvalho et al. 1986; Wu e Halim 2000; Couto et al. 2007). Com a deposição progressiva de ovos no fígado, há aumento do número de granulomas e comprometimento do tecido. A degeneração dos ovos, induz um processo cicatricial com extensa fibrose hepática característica da fase crônica da esquistossomose. O dano hepático resulta em um aumento da pressão sanguínea portal e desvio no sistema porta- hepático (Brunet et al. 1998).

A hipertensão portal é um fator que desencadeia importantes alterações vasculares com efeitos sistêmicos. Ela induz vários processos de neovascularização, incluindo a formação de uma circulação colateral, que desvia parte do sangue porta diretamente para a circulação sistêmica, contornando a filtragem hepática. O acúmulo de granulomas hepáticos e sua fibrose persistente, combinados com a elevada pressão portal e a resposta imunológica intensa, resultam em hepatoesplenomegalia. A condição pode progredir para o acúmulo de líquido na cavidade peritoneal (ascite) e o desenvolvimento de varizes esofágicas, que podem se romper, causando hemorragias (LoVerde 2019).

Esquistossomose e desnutrição

Assim como a esquistossomose, a desnutrição permanece como uma questão significativa de saúde pública nas nações em desenvolvimento. A desnutrição por falta de proteínas é a variante mais comum e impacta cerca de 820 milhões de indivíduos em todo o

mundo, entre os quais estão mais de 150 milhões de crianças abaixo dos 5 anos, predominantemente em países em desenvolvimento (FAO 2019).

Conforme a Food and Agriculture Organization (FAO), a desnutrição é uma condição fisiológica anormal resultante do consumo inadequado, desequilibrado ou excessivo de macronutrientes (carboidratos, proteínas e lipídios) e/ou micronutrientes (vitaminas e minerais), essenciais para o desenvolvimento do organismo (FAO 2019). E do ponto de vista etiológico, a desnutrição está vinculada à falta de alimentos, à ingestão de dietas inadequadas em termos qualitativos e quantitativos, e a outras condições que possam aumentar a demanda nutricional do organismo ou causar desequilíbrios na absorção, digestão e excreção dos nutrientes (Gat-Yablonski et al. 2013). Como resultado, ocorre a mobilização das reservas energéticas e o uso da massa magra para atender às demandas energéticas. Quando, por algum motivo, essas necessidades aumentam, a desnutrição é agravada, provocando uma modificação na expressão clínica que indica um comprometimento do metabolismo proteico. As proteínas desempenham funções estruturais ou metabólicas, mas, ao contrário de carboidratos e lipídios, que podem ser armazenados, não há reserva endógena de aminoácidos ou proteínas (Nightingale et al. 2023).

A dinâmica entre doença, imunidade e estado nutricional evidencia que a resposta imune está intrinsecamente vinculada à replicação celular e síntese proteica, sendo modulada pelo estado nutricional. Deficiências nutricionais podem acarretar reduções na imunidade humoral e celular, capacidade bactericida dos fagócitos, produção de componentes do sistema complemento, quantidade total de linfócitos e equilíbrio entre os subtipos de linfócitos T (Brunetto et al. 2007).

Portanto, as deficiências nutricionais afetam negativamente o sistema imunológico, aumentando a suscetibilidade a infecções. A distribuição global da desnutrição é influenciada por diversos fatores, destacando-se a pobreza como principal impulsionador. Aspectos como instabilidade socioeconômica, baixa educação, condições de vida inadequadas, hábitos alimentares inadequados, eficácia limitada em programas nutricionais e transtornos alimentares também desempenham papéis significativos (Rytter et al. 2014; Bapat et al. 2015). A associação entre desnutrição e esquistossomose é prevalente sobretudo em áreas endêmicas, nas quais os habitantes estão sujeitos a práticas alimentares inadequadas ou carência de alimentos (Maciel et al. 2021).

No estudo de Couto et al. (2008), a avaliação das alterações hepáticas em camundongos com esquistossomose e desnutrição proteica revelou que ambos podem impactar os indicadores bioquímicos hepáticos, especialmente em casos mais intensos de

inflamação esquistossomótica. Os grupos submetidos a dietas multideficientes apresentaram elevação significativa da enzima alanina aminotransferase (ALT) em comparação com o controle, indicando um processo inflamatório mais intenso. A relação AST (enzima aspartato aminotransferase): ALT foi semelhante, com uma razão maior que 1 em todos os grupos, critério para diagnóstico de severo comprometimento hepático em humanos. Os autores ressaltam que as alterações na função hepática na infecção por *S. mansoni* parecem depender não apenas do grau de fibrose, mas também da ocorrência de outras infecções.

Barros e colaboradores (2009) examinaram os efeitos de uma dieta deficiente em proteína, observando menor ganho de massa corporal e concentrações de albumina sérica significativamente reduzidas em animais malnutridos (dieta com 8% de proteína) em comparação com os controles (23% de proteína). Além disso, destacaram que a falta de proteína cria um microambiente adverso, prejudicando os helmintos de ambos os gêneros e resultando em alterações morfológicas na arquitetura do sistema reprodutivo.

O uso de modelos animais permite a avaliação controlada de fenômenos naturais. A vantagem do estudo animal consiste na possibilidade de verificação individual de cada parâmetro, algo que não ocorre em populações humanas (Ferreira et al. 2005; Brito et al. 2016). As relações entre deficiências nutricionais e esquistossomose possuem uma vasta literatura, mas as variações metodológicas permitem a existência de aspectos ainda mal elucidados, com resultados que podem se apresentar de forma conflitante (Maciel et al. 2021).

Animais com programação materna para desnutrição proteica e calórica, diabetes e dislipidemia, confirmam que as desordens metabólicas afetam as características dos helmintos adultos com repercussões na produção e eliminação de ovos e nas características da resposta inflamatória tecidual (Neves et al. 2007a, 2007b; Barros et al. 2009; Alencar et al. 2016).

Os problemas metabólicos ameaçam a qualidade de vida dos indivíduos e causam grande impacto econômico em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estes déficits nutricionais na população humana associados às altas prevalências de infecções parasitárias tornam-se problemas de Saúde Pública (Coutinho et al. 1997; Oberhelman et al. 1998; Attem et al. 2023). No Brasil, o processo de transição nutricional (caracterizada pela redução da prevalência de desnutrição e aumento da prevalência da obesidade) tem sido observado em populações de regiões metropolitanas desde os anos 70 (Mondini e Monteiro 1994). Nos países em desenvolvimento a alta prevalência de infecções parasitárias e déficits nutricionais na população humana são frequentemente associadas com helmintíases intestinais (Simelane e Thembane 2023) e com a esquistossomose mansônica, causando impactos sócioeconômicos (Maciel et al. 2021). Estudos epidemiológicos demonstram que a associação parasitose e

déficit nutricional em crianças reduz o crescimento físico, o desenvolvimento cognitivo e psicomotor (Mnkugwe et al. 2020).

Uma dieta hipoproteica associada à esquistossomose provoca alterações tanto no aparelho reprodutor quanto no tegumento dos esquistossomos adultos (Neves et al. 2002; Barros et al. 2009). Curiosamente, estas alterações não diminuem a eliminação de ovos nas fezes (Simões et al. 2002; Barros et al. 2009). Os estudos demonstram que a desnutrição proteica agrava a fase inicial da infecção (Ferreira et al. 1993) e nas fases mais avançadas, porque a resposta imune do hospedeiro é diminuída, o que afeta a formação e o desenvolvimento do granuloma esquistossomótico (Coutinho et al. 1997; Oliveira et al. 2004; Barros et al. 2009). Já na estrutura da mucosa jejunal ocorrem alterações nas vilosidades dos camundongos desnutridos (Couto et al. 2002).

Pesquisas em modelos experimentais utilizando dietas pobres em proteínas demonstraram uma redução nos danos aos órgãos do parasito, evidenciando uma diminuição na carga parasitária (Coutinho et al. 1997) e na inflamação granulomatosa (Barros et al. 2009, 2014). No entanto, a restrição proteica impacta adversamente tanto o desenvolvimento da infecção quanto as defesas do hospedeiro, contribuindo para altas taxas de mortalidade em tais estudos (Marques et al. 2018).

Os estudos de Coutinho et al. (2003) e Barros et al. (2014) abordam o impacto do estado nutricional na fibrose hepática esquistossomótica, utilizando camundongos desnutridos em comparação com um grupo bem nutrido. Observou-se menor densidade de granulomas periovulares nos animais desnutridos, associada a uma redução na quantidade de colágeno nesses granulomas em comparação com o grupo bem nutrido. O estudo destaca a necessidade de investigações mais aprofundadas para compreender como a desnutrição interfere no processo de absorção fibrótica.

Em camundongos com restrição calórica, a relação parasito-hospedeiro pareceu mais equilibrada do que nos animais hipoproteicos, a de se considerar o menor número de granulomas, a maior produção de colágeno e hepatócitos binucleados. Sugere-se que estes animais apresentam maior capacidade de modular a resposta inflamatória e melhor capacidade de regeneração hepática (Corrêa et al. 2011). Além disso, estudos em camundongos dislipidêmicos demonstram que os helmintos adultos eliminam mais ovos nas fezes do que aqueles alimentados com dieta normal (Neves et al. 2007b; Alencar et al. 2009). Também, há modificações na modulação, formação do granuloma e na regeneração hepática (Neves et al. 2006, 2007b), assim como na formação do granuloma intestinal, passagem dos ovos e morfologia das criptas intestinais (Alencar et al. 2009).

Esquistossomose e outras comorbidades

Os esquistossomos são helmintos sanguíneos dependentes do metabolismo do hospedeiro. Vários fatores derivados do hospedeiro, foram descritos como influenciando a fecundidade e o crescimento dos helmintos. Sendo assim, é importante considerar as modificações do metabolismo normal do hospedeiro que podem causar em potencial interrupção da oviposição e/ou desenvolvimento do parasito (Hulstijn et al. 2011).

A síndrome metabólica é caracterizada como um grupo de anormalidades metabólicas onde abrangem a obesidade, com ênfase no excesso de gordura abdominal, hipertensão arterial, dislipidemia, doença hepática gordurosa não alcoólica e resistência à insulina ou diabetes tipo 2 (Zimmet et al. 2007; Jovicic et al. 2015). Os critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica estão resumidos com base em trabalhos da Organização Mundial da Saúde, da National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, European Group for the Study of Insulin Resistance e International Diabetes Foundation (Huang 2009).

O alcoolismo é uma condição não infecciosa que provoca distúrbios nutricionais e hepáticos (Lieber 1991). Em estudo recente foi relatada a desestruturação esplênica com aumento quantitativo de trabéculas e megacariócitos, e desarranjo da polpa esplênica, além da redução na produção de citocinas produzidas por linfócitos (Rosa et al. 2024). Também foi relatado que houve danos ao tegumento e órgãos reprodutores de vermes adultos, ocasionados possivelmente pela peroxidação lipídica induzida pelo etanol (Brandão-Bezerra et al. 2019). Em todas as fases evolutivas do parênquima hepático, a área dos granulomas cresceu. Além das mudanças habituais durante a infecção, observou-se microesteatose alcoólica, necrose e infiltrado mononuclear, o que caracteriza a hepatite alcoólica e intensifica os danos ao fígado (Brandão-Bezerra et al. 2022).

Neves e colaboradores (2007b) em seus trabalhos relacionados com os efeitos da dislipidemia durante a esquistossomose na fase aguda, revelaram o favorecimento dos helmintos adultos, quando roedores foram submetidos a uma dieta rica em gordura. Aumentando a quantidade de ovos liberados pelas fêmeas do helminto e, conseqüentemente, os danos ao hospedeiro. Os lipídios estimulam o parasito a expressar uma proteína presente na sua superfície, que possuem receptores de colesterol circulante. Esta associação protege e favorece o parasito contra a resposta imunológica do hospedeiro. Na dislipidemia relacionada à esquistossomose, as modificações esplênicas evidenciam-se por esplenomegalia com atrofia da polpa branca e hiperplasia dos centros germinativos, como também aumento volumétrico da polpa vermelha

comprometendo a geração de respostas imunes pelo hospedeiro (da Silva et al. 2012).

Estudos recentes, empregaram o modelo C57BL/6 para examinar a ligação entre a esquistossomose e a síndrome metabólica. Embora, tenha se verificado uma redução nos níveis de lipídios e esteatose no fígado infectado devido à infecção, a presença de granulomas periovulares e as mudanças associadas à síndrome metabólica, como o acúmulo de fibras de colágeno nos vasos sinusoidais e processos inflamatórios, intensificaram as lesões hepáticas (da Silva Filomeno et al. 2020). Além disso, estudos em camundongos dislipidêmicos demonstram que os helmintos adultos eliminam mais ovos nas fezes do que aqueles alimentados com dieta normal (Neves et al. 2007b; Alencar et al. 2009). Também, há modificações na modulação, formação do granuloma e na regeneração hepática (Neves et al. 2006, 2007b), assim como na formação do granuloma intestinal, passagem dos ovos e morfologia das criptas intestinais (Alencar et al. 2012).

Alencar e colaboradores (2016) conduziram um estudo utilizando sinvastatina e artesunato como opção de tratamento alternativo da helmintíase em camundongos com hipercolesterolemia. Foram observadas, mudanças tegumentar, nos tubérculos e no sistema reprodutor dos parasitos adultos resultando na redução da carga parasitária.

Estudo realizado associando a diabetes e a esquistossomose, mostrou que os helmintos adultos se beneficiam da glicose, visto que a energia gerada a partir dela, permite que migrem pelos tecidos, invadam o sistema vascular e escapem do sistema imunológico do hospedeiro (Hulstijn et al. 2011). Em um estudo realizado por da Silva (2019), mostrou que em análises morfométricas e estereológicas o intestino de camundongos esquistossomóticos com diabetes induzida por estreptozotocina causou aumento no desarranjo morfoestrutural do jejuno com aparecimento de infiltrados inflamatórios em confluência e grande hipertrofia muscular. Seguindo o mesmo padrão, a biodistribuição do isótopo Tecnécio-99m (^{99m}Tc) foi analisada. Foi notado uma redução na absorção do radiofármaco, especialmente no fígado e no pâncreas, que são locais onde as principais mudanças fisiopatológicas ocorrem na esquistossomose mansônica e no diabetes, respectivamente (Góes et al. 2016).

Em uma pesquisa recente, analisou-se a interação entre a infecção esquistossomótica, diabetes mellitus e obesidade em camundongos. Constatou-se um crescimento na quantidade de ovos nos tecidos, na proporção de ovos maduros e na densidade de fibrose. A infecção pelo *S. mansoni* causou mudanças no perfil lipídico e nos níveis de glicose no sangue em indivíduos diabéticos e obesos, além de ter um efeito positivo nos níveis de insulina em camundongos obesos (Amer et al. 2023).

1 JUSTIFICATIVA

A esquistossomose e a desnutrição proteica destacam-se como problemas críticos de saúde pública, intimamente ligados à pobreza e às condições socioeconômicas precárias. A abordagem tradicional para o controle da esquistossomose tem sido a quimioterapia com praziquantel. Este medicamento é eficaz contra parasitos adultos, não atua sobre as formas imaturas do *Schistosoma mansoni*. Nosso estudo propõe uma investigação exploratória dos impactos da desnutrição proteica na morfologia do sistema reprodutor masculino e feminino do parasito, bem como na eficácia do praziquantel sobre os helmintos adultos, visto que, não há trabalhos mais completos usando o conjunto de parâmetros aqui estudados. Ao elucidar esses aspectos, buscamos oferecer novos *insights* que possam aprimorar as estratégias terapêuticas e de controle da esquistossomose, abordando não apenas a eficácia medicamentosa, mas também a influência da nutrição no parasito e na resposta terapêutica com praziquantel.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a ação do praziquantel sobre o *Schistosoma mansoni* adulto recuperado de camundongos submetidos a uma dieta hipoproteica.

2.2 Objetivos específicos

Avaliar se houve comprometimento da resposta terapêutica ao praziquantel em camundongos esquistossomóticos, baseado:

- a) no perfil dos estágios evolutivos dos ovos (imaturo, maduro e morto) e;
- b) na carga parasitária.

Avaliar se a dieta hipoproteica afeta na atuação do praziquantel, sobre a morfologia dos helmintos adultos de *S. mansoni*, comprometendo as seguintes estruturas:

- a) sistema reprodutor de espécimes macho e fêmea e;
- b) tegumento de parasitos machos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho experimental

Figura 7 – Desenho experimental.



Legenda:

IDP – Infectado Dieta Padrão ($n = 7$)

IDH – Infectado Dieta Hipoproteica ($n = 8$)

ITDP – Infectado Tratado Dieta Padrão ($n = 7$)

ITDH – Infectado Tratado Dieta Hipoproteica ($n = 8$)

Análises Pós Eutánasia

- Parasitológicas
- Análises Morfológica e Morfometria dos Helmintos machos e fêmeas

Fonte: A autora, 2024.

3.2 Comitê de ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal, do Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes (IBRAG) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, sob o protocolo de número CEUA 062/2018. O protocolo de experimentação e os cuidados com os animais seguiram o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório (US National Research Council Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals 2011) e a Lei Brasileira 11.794/2008 (Brasil 2008) além da regulamentação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) (Brasil, 2023).

3.3 Animais

Trinta camundongos machos da espécie *Mus musculus* Swiss Webster, com 21 dias de idade, foram alojados no biotério da Disciplina de Parasitologia, da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno, mantidos em um ambiente com temperatura controlada de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade de $60\pm 10\%$, com ciclos regulares de iluminação artificial (12 horas de luz e 12 horas de escuridão), além de contar com um sistema de exaustão para a circulação de ar, bem como, receberam ração e acesso irrestrito à água.

3.4 Dieta

Para compor os grupos dos animais alimentados com ração hipoproteica (8% de proteína), comercializada pela PragSoluções Biociências® São Paulo, Brasil para indução da desnutrição, foram utilizados o total 15 animais (Barros et al. 2009). Já os outros 15 animais foram alimentados com ração normoproteica, produzida pela Nuvilab CR-1-NUVITAL Nutrients Ltda., Colombo, Paraná, Brasil, contendo 22% de proteínas. Os trinta animais permaneceram 13 semanas, sendo alimentados com suas respectivas dietas. A composição

nutricional das dietas experimentais se encontra na tabela 1.

Tabela 1 – Composição nutricional das dietas administradas (%).

Nutrientes	Dietas (%)	
	Padrão	Hipoproteica
Proteína Bruta	22	8
Carboidratos	54	74
Extrato etéreo (gordura)	4	4
Material mineral	10	8
Fibra bruta	8	6
Cálcio (máx.)	1,4	1,7
Fósforo (Min.)	0,8	0,8
Misturas de vitaminas (mg)	*	*
Misturas de minerais (mg)	*	*
Valor calórico total (Kcal)	3400	3640
Carboidrato (% de calorias)	63,5	81,32
Proteínas (% de calorias)	25,88	8,79
Lipídios (% de calorias)	10,59	9,89

Legenda: *De acordo com as recomendações do *American Institute of Nutrition*, AIN-93G. Fatores de conversão: carboidratos 4 kcal/g, proteínas 4 kcal/g, lipídios 9 kcal/g.

Fonte: Reeves et al., 1993.

3.5 Infecção

Quatro semanas após o início da administração das dietas (hipoproteica e normoproteica), os animais foram submetidos à infecção por via subcutânea, na qual foram inoculadas aproximadamente 100 cercárias da cepa BH (Belo Horizonte) de *S. mansoni* (Freire et al. 2003). Essas cercárias foram fornecidas pelo Laboratório de Malacologia do Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ. O ciclo de vida completo é mantido através de sucessivas passagens em caramujos *Biomphalaria glabrata* e camundongos Swiss Webster criados em laboratórios.

3.6 Preparação e administração do fármaco

Decorrido oito semanas da infecção esquistossomótica, foi realizado o tratamento com

praziquantel (100mg/kg) (Kadji Fassi et al. 2022) de um grupo de animais tanto da dieta padrão ($n = 8$) quanto da dieta hipoproteica ($n = 8$). O fármaco foi fornecido pelo Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Farmanguinhos, FIOCRUZ. O praziquantel foi macerado, pesado e solubilizado em Cremophor-EL (Sigma, Chemical Company, St. Louis, EUA) a 2,5% (diluído em água), que é uma substância emulsificante e administrado através de gavagem orogástrica em dose única. Os demais animais infectados receberam apenas água destilada para serem submetidos ao mesmo estresse que os camundongos tratados.

3.7 Grupos experimentais

Após a infecção e de acordo com o tratamento e tipo de dieta administrada, os animais foram divididos em quatro grupos experimentais descritos no quadro 1.

Quadro 1 – Divisão dos grupos experimentais.

DIETAS	SIGLAS	SIGNIFICADO
Padrão	IDP ($n = 7$)	Animais infectados, não tratados e alimentados com Dieta Padrão.
	ITDP ($n = 8$)	Animais infectados, tratados e alimentados com Dieta Padrão.
Hipoproteica	IDH ($n = 7$)	Animais infectados, não tratados e alimentados com Dieta Hipoproteica.
	ITDH ($n = 8$)	Animais infectados, tratados e alimentados com Dieta Hipoproteica.

Fonte: A autora, 2024.

3.8 Obtenção dos parasitos adultos e avaliação da infectividade

Ao completar nove semanas de infecção, os animais foram eutanasiados em câmara sobrecarregada de dióxido de carbono (CO₂) por asfixia (Brandão-Bezerra et al. 2022). Os helmintos adultos foram retirados do sistema porta e das veias mesentéricas com auxílio de estilete, separados por sexo, quantificados e fixados em AFA (95% de etanol 70%, 3% de formol e 2% de ácido acético glacial) para posterior coloração e montagem dos espécimes em lâminas permanentes. Alguns parasitos foram fixados em Karnovski (glutaraldeído 2,5% formaldeído 4% em tampão cacodilato 0,1M) para análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV) (Torres et al. 2011). Além disso, o intestino delgado foi retirado para posterior análise.

A infectividade foi determinada pela diferença entre o percentual de parasitos adultos recuperados e das cercarias inoculadas (Freire et al. 2003). Ainda, o percentual de redução da carga parasitária foi estabelecido pelo cálculo da média de parasitos recuperados do grupo tratado e média de parasitos recuperados do grupo sem tratamento, baseado na fórmula:

$$R = 100 - \frac{t \times 100}{c} \quad (1)$$

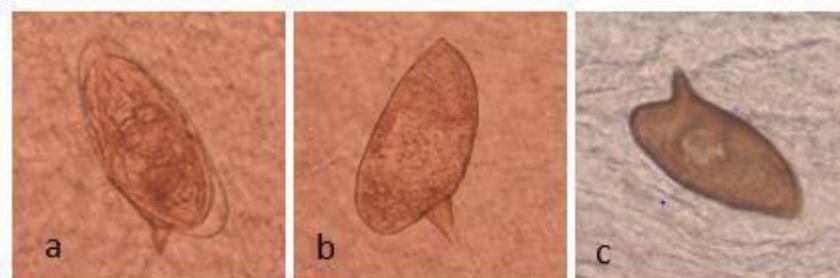
onde t é igual a média de parasitos recuperados do grupo tratado e c é igual a média de parasitos recuperados do grupo sem tratamento.

3.9 Análise parasitológica dos ovos

O intestino delgado dos animais infectados foi medido e dividido em três segmentos iguais: proximal; medial; e distal. O primeiro centímetro de cada um dos segmentos intestinais foi retirado e aberto usando tesoura e, em seguida, lavados em solução salina a 0,9%. Cada segmento foi comprimido entre duas lâminas histológicas para a posterior contagem e classificação (oograma qualitativo) dos estágios evolutivos dos ovos, de acordo com seu grau de amadurecimento: maduro – ovo com miracídio jovem; e imaturo – células vitelínicas de cor escura que permeiam o embrião. Além disso, os ovos mortos – podem ser escuros, hemitransparente, granuloso, com embrião retraído, calcificado – foram contabilizados

(Figura 8) (Neves et al. 2007b).

Figura 8 – Ovos de *Schistosoma mansoni*.



Legenda: Ovo maduro (a), imaturo (b) e morto (c)

Fonte: Acervo do Laboratório de Helminologia Romero Lascasas Porto – UERJ

3.10 Processamento e análise morfológica e morfométrica dos helmintos

Os helmintos de ambos os sexos fixados foram corados por 1 h com solução de carmim clorídrico (2,5%), seguido por rápida lavagem em solução de 70% de etanol para retirada do excesso de corante, seguida também de uma rápida lavagem em solução de álcool clorídrico (para diferenciação de órgãos internos). Após, o material foi desidratado gradualmente em série alcoólica (70%, 90% e absoluto), com duração de três minutos em cada etapa. Em seguida, a clarificação do material foi realizada com uma solução de salicilato de metila acrescido de Bálamo do Canadá (1:2) e os espécimes montados entre lâmina e lamínula (preparação permanente) (Brandão-Bezerra et al. 2019). As lâminas com os machos e fêmeas corados foram submetidas à análise morfológica e morfométrica tanto por microscopia de campo claro quanto microscopia confocal.

Quadro 2 – Protocolo para coloração de helmintos em Carmim clorídrico.

Coloração Carmin Clorídrico - Helmintos	
ETAPA	TEMPO
Mergulhar os vermes em solução corante (carmin)	Máx. 30 min Fêmea: 22 - 25 Macho: 27 - 30
Álcool 70%	Passagem rápida (até que fique com tom rosado) *3 mergulhos
Álcool clorídrico	Passagem rápida (até que fique com tom rosado) *3 mergulhos
Álcool 70%	3 min
Álcool 90%	3 min
Álcool 100%	3 min
Clarificar em salicilato de metila com bálsamo do Canadá (1:2)	24 horas

Fonte: A autora, 2024.

Para a análise por microscopia de campo claro, a observação foi realizada no analisador digital de imagens microscópio Olympus BX53, equipado com câmera Olympus SC100, onde as imagens foram capturadas pelo software Olympus CellSens Entry 1.18. Nos parasitos machos foram investigados:

- a) Lobos testiculares (objetiva de 40x) – o número; densidade de células germinativas, sendo considerados como padrão normal os lobos totalmente preenchidos por células; presença de espaços vazios;
- b) Tegumento (tubérculos) (objetiva de 20x) – quantidade (região anterior) em 100 μm de comprimento (linha traçada com auxílio de software do analisador de imagens); altura (μm), com linha traçada da base do tubérculo até sua extremidade mais alta e largura (μm), da extremidade da base da direita até a esquerda.

Quanto às fêmeas, a análise focou:

- a) Glândulas vitelínicas (objetiva de 20x) - para a densidade das glândulas vitelínicas foi utilizado sistema de escore, sendo considerado: alta (+++); média (++) ou baixa (+), onde a densidade alta foi considerada como padrão normal para produção de vitelo (presença de vitelo);

- b) Espermateca (objetiva de 40x) – densidade de espermatozoide em seu interior foi considerada como padrão normal para aquelas que estavam totalmente preenchidas;
- c) Produção de ovos – presença de ovos no oótipo ou no útero.

As características do sistema reprodutor dos helmintos adultos machos e fêmeas foram analisadas no microscópio confocal LSM 980 – ZEISS (Laser Confocal Microscopy), com filtro LP570 e comprimento de onda de 543 nm (Brandão-Bezerra et al. 2019), da Plataforma de Microscopia Confocal e Superresolução (RTT07A), Rede de Plataformas Tecnológicas Fiocruz (RPT), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro.

3.11 Análise morfológica do tegumento dos helmintos adultos por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

O tegumento dos helmintos machos adultos foi analisado através do MEV, onde o processamento cumpriu as seguintes etapas:

- 1. Fixação:** Após a recuperação, os helmintos foram fixados em Karnovsky (glutaraldeído 2,5%, formaldeído 4% em tampão cacodilato 0,1M) até o início do processamento;
- 2. Pós-Fixação:** A amostra se manteve em tetróxido de ósmio 1% em tampão em cacodilato de sódio 0,1M por 1 hora;
- 3. Desidratação:** as amostras passaram por desidratação em série alcoólica gradual com banhos de etanol 30%, 50%, 70%, 90% e etanol absoluto, por 15 minutos em cada etapa;
- 4. Ponto-Crítico:** a secagem pelo ponto crítico foi realizada com a utilização de CO₂ líquido (Leica EM CPD300);
- 5. Montagem dos stubs e metalização:** para a montagem dos stubs, foi utilizada uma fita de carbono e metalização com 60 segundos de revestimento de ouro com espessura de 20- 25nm;
- 6. Análise das amostras:** Os espécimes foram examinados e fotografados no microscópio eletrônico de varredura ZEISS Auriga Compact, na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (FCM – UERJ).

3.12 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi conduzida utilizando o software GraphPad InStat. As amostras que atenderam aos critérios de normalidade foram submetidas ao teste estatístico paramétrico One Way ANOVA, com pós-teste de Student-Newman-Keuls. Todos os resultados foram apresentados como média \pm desvio-padrão e considerados como diferentes estatisticamente, quando $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Análise parasitológica dos ovos e helmintos adultos

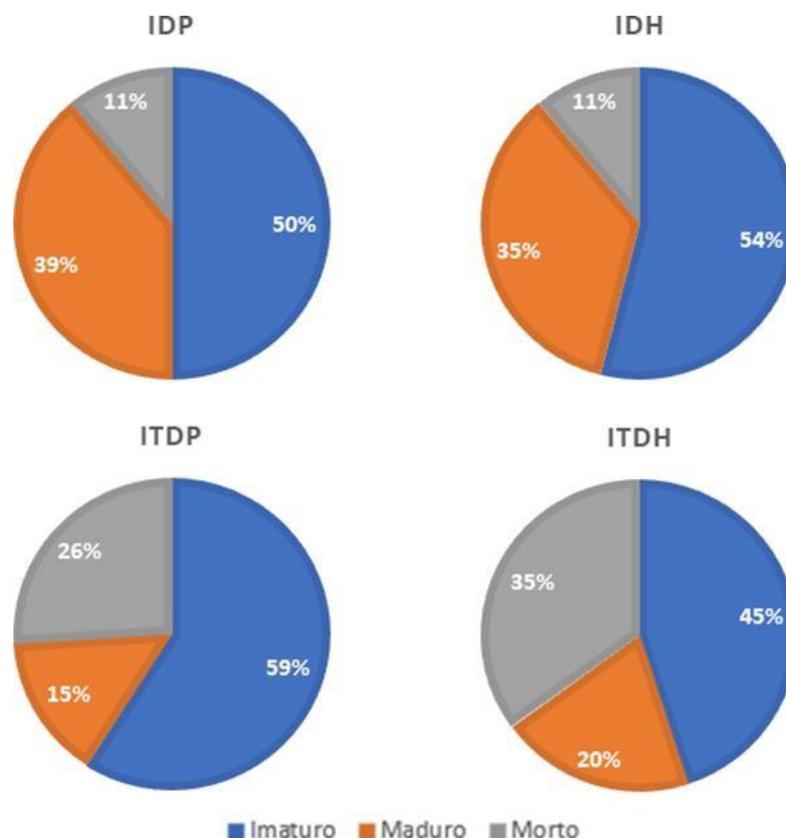
Para análise dos dados estatísticos dos resultados do estudo parasitológico foram feitas as seguintes comparações entre os grupos: IDP x ITDP; IDH x IDP; ITDH x IDH e; ITDH x ITDP.

4.1.1 Oograma qualitativo

A classificação dos estágios evolutivos dos ovos foi avaliada no intestino delgado, de acordo com a sua maturação (imaturo e maduro) e morto (Figura 9).

O percentual de ovos maduros tanto no grupo infectado, tratado e com dieta padrão (ITDP) (-61%; $p = 0,0077$) quanto no grupo infectado, tratado e com dieta hipoproteica (ITDH) (-40%; $p = 0,0077$) foi menor em relação aos grupos infectado com dieta padrão (IDP) e infectado com dieta hipoproteica (IDH), respectivamente. Também, houve diferença no percentual de ovos mortos, onde tanto o grupo ITDP (136%; $p = 0,0001$) quanto no grupo ITDH (218%; $p = 0,0001$) foi maior em relação aos grupos IDP e IDH, respectivamente. Ainda, o grupo ITDH foi maior 35% ($p = 0,0001$) no percentual desse estágio quando comparado com o grupo ITDP. Isso mostra que o impacto do tratamento com PZQ sobre os ovos, não foi afetado pela desanutrição proteica Já o percentual de ovos imaturos não mostrou diferença ($p > 0,05$) entre os grupos.

Figura 9 – Representação gráfica da distribuição percentual de ovos (imaturos, maduros e mortos) de *Schistosoma mansoni*, retidos no intestino delgado de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não.



Legenda: IDP – Infectado e dieta padrão; ITDP – Infectado, tratado e dieta padrão; IDH – Infectado e dieta hipoproteica; ITDH – Infectado, tratado e dieta hipoproteica.

Fonte: A autora, 2024.

4.1.2 Recuperação de helmintos

Os resultados da recuperação de helmintos, do seu percentual de redução frente ao tratamento e da infectividade estão representados na Tabela 2.

Como esperado, o grupo infectado, tratado e com dieta padrão (ITDP) apresentou menor número total de helmintos (-76%; $p = 0,0001$) quando comparado com o grupo infectado com dieta padrão (IDP). Também, o grupo infectado, tratado e com dieta hipoproteica (ITDH) apresentou menor número (-67%; $p = 0,0001$) em relação ao grupo infectado com dieta hipoproteica (IDH). O mesmo fenômeno foi observado tanto na média dos espécimes machos quanto fêmeas, onde o número de machos recuperados tanto no grupo ITDP (-78%) quanto ITDH (-57%) foi menor ($p = 0,0004$) comparado aos grupos IDP e IDH,

respectivamente. Ainda, no número de fêmeas recuperadas, tanto o grupo ITDP quanto o grupo ITDH apresentaram 75% de redução ($p = 0,0002$) em relação aos grupos IDP e IDH, respectivamente.

A infectividade foi menor ($p = 0,0001$) tanto no grupo infectado, tratado e com dieta padrão (ITDP) (-76%) quanto no infectado, tratado e com dieta hipoproteica (ITDH) (-68%) quando comparados aos grupos IDP e IDH, respectivamente.

Na comparação entre as dietas não houve diferença ($p > 0,05$) entre os grupos, mostrando que não afetou a infectividade e nem o tratamento com PZQ.

Tabela 2 – Recuperação de helmintos adultos de *Schistosoma mansoni* em camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não (média \pm desvio-padrão).

Recuperação de helmintos	Grupos			
	IDP	ITDP	IDH	ITDH
Total	17 \pm 7	4 \pm 2 ^a	15 \pm 3	5 \pm 2 ^b
Macho	9 \pm 4	2 \pm 1 ^a	7 \pm 1	3 \pm 1 ^b
Fêmea	8 \pm 3	2 \pm 1 ^a	8 \pm 2	2 \pm 1 ^b
Redução (%)	-----	81	-----	68
Infectividade (%)	21 \pm 8	5 \pm 3 ^a	19 \pm 4	6 \pm 2 ^b

Legenda: IDP – Infectado e dieta padrão; ITDP – Infectado, tratado e dieta padrão; IDH – Infectado e dieta hipoproteica; ITDH – Infectado, tratado e dieta hipoproteica. Diferença significativa ($p < 0,05$) com o grupo: IDP (a); IDH (b). One Way ANOVA com pós teste Student-Newman-Keuls.

Fonte: A autora, 2024.

4.1.3 Análise morfológica e morfométrica dos helmintos

Na análise morfológica e morfométrica dos helmintos machos adultos foram avaliados os lobos testiculares (número e percentual de células germinativas), e tubérculo (quantidade, altura e largura), onde o resultado se encontra na tabela 3.

Quanto às células germinativas, o grupo infectado, tratado e com dieta padrão (ITDP) (-79%; $p = 0,0001$) e o grupo infectado com dieta hipoproteica (IDH) (-45%; $p = 0,0001$) apresentaram menor percentual em relação ao grupo infectado com dieta padrão (IDP). Já o grupo ITDH demonstrou menor percentual (-32%; $p = 0,0159$) em relação ao grupo IDH e aumento (76%; $p = 0,0194$) quando comparado ao grupo ITDP, independente da dieta administrada.

Por fim, foi observado redução de 30% ($p = 0,0319$) na altura dos tubérculos tanto do grupo ITDP quanto IDH em relação ao IDP, e diminuição da largura (-35%; $p = 0,0166$) do grupo IDH quando comparado ao grupo IDP.

Não houve alteração tanto no número de lobos testiculares quanto a quantidade de tubérculos ($p > 0,05$).

Tabela 3 – Dados morfológicos e morfométricos de helmintos adultos machos de *Schistosoma mansoni* recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não (média \pm desvio-padrão).

Morfologia e Morfometria	Grupos			
	IDP	ITDP	IDH	ITDH
Lobos testiculares				
Número	8 \pm 1	7 \pm 2	8 \pm 2	7 \pm 1
Células germinativas (%)	100	21 ^a	55 ^a	37 ^{b, c}
Tubérculo				
Quantidade *	4 \pm 1	5 \pm 2	5 \pm 2	5 \pm 2
Altura (μm)	10 \pm 3	7 \pm 4 ^a	7 \pm 2 ^a	6 \pm 2
Largura (μm)	14 \pm 6	9 \pm 5	9 \pm 2 ^a	10 \pm 1

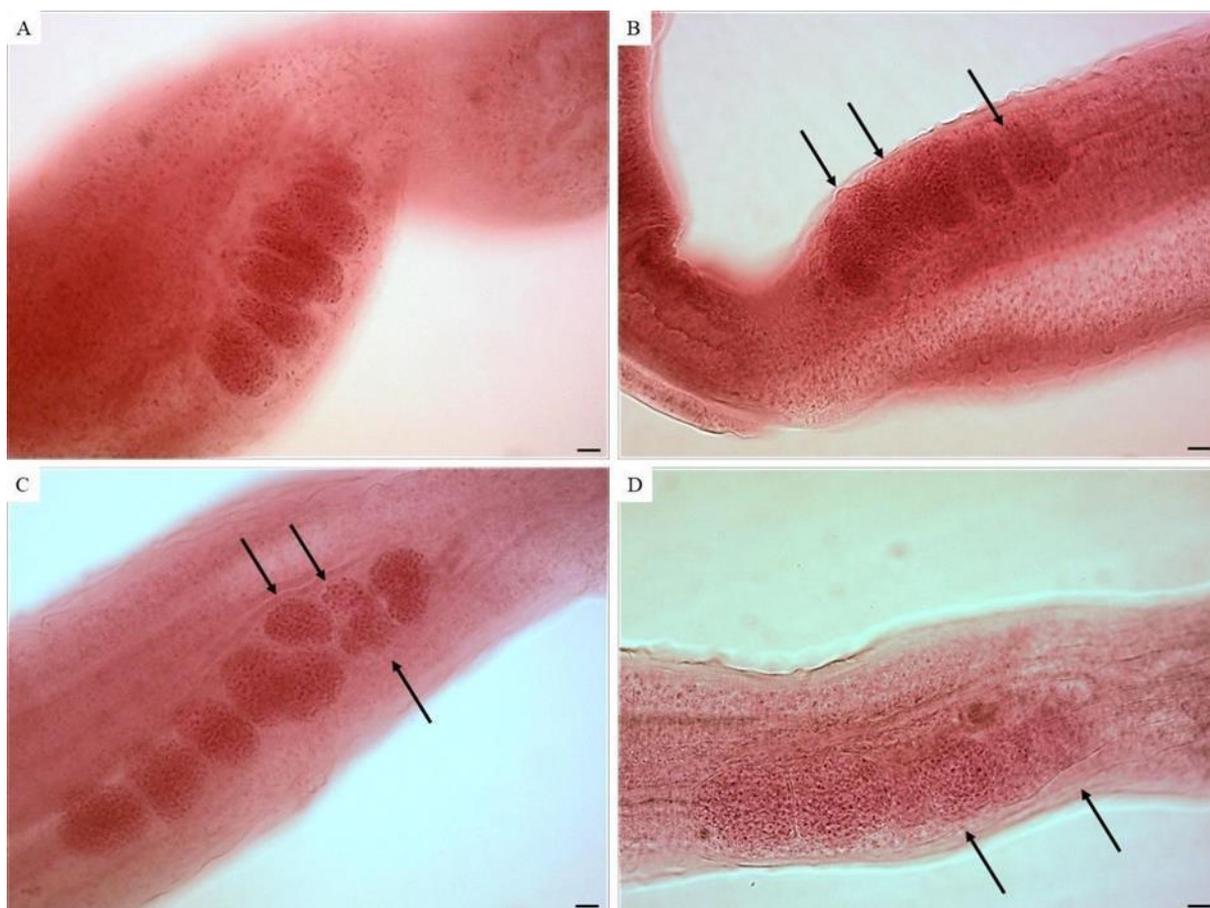
Legenda: IDP – Infectado e dieta padrão; ITDP – Infectado, tratado e dieta padrão; IDH – Infectado e dieta hipoproteica; ITDH – Infectado, tratado e dieta hipoproteica. *medido em 100 μm de comprimento. Diferença significativa ($p < 0,05$) com o grupo: IDP (a); ITDP (b); IDH (c). One Way ANOVA com pós teste Student-Newman-Keuls.

Fonte: A autora, 2024.

Na avaliação feita por microscopia de campo claro (Figura 10), o helminto macho adulto recuperado do grupo da dieta padrão e sem tratamento (IDP) apresentou células germinativas no interior dos lóbulos testiculares (Figura 10 – A). Enquanto isso, os helmintos recuperados dos grupos de camundongos tanto da dieta padrão e com tratamento (ITDP)

quanto da dieta hipoproteica sem (IDH) ou com tratamento (ITDH) mostraram células germinativas imaturas, apresentando também espaços vazios no interior dos lóbulos testiculares (Figura 10 – B, C e D).

Figura 10 – Microscopia de campo claro de helmintos adultos machos de *Schistosoma mansoni* recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não.



Legenda: Imagens do sistema reprodutor de helmintos adultos machos, corados com carmim clorídrico, mostrando células germinativas no interior dos lóbulos testiculares (A) e; células germinativas imaturas, apresentando também espaços vazios no interior dos lóbulos testiculares (B, C e D). Seta: Lobos testiculares com alteração. A - Infectado e dieta padrão; B – Infectado e dieta hipoproteica; C – Infectado, tratado e dieta padrão; D – Infectado, tratado e dieta hipoproteica. Barras: 20 μ m.

Fonte: A autora, 2024.

Os parâmetros observados na morfologia e morfometria das fêmeas adultas foram: glândulas vitelínicas (presença de vitelo), espermateca (espermatozoides no interior) e ovo (localização) (Tabela 4). Na análise das glândulas vitelínicas, o percentual de vitelo presente

foi maior (33%; $p = 0,0001$) nos grupos ITDP e IDH em relação ao grupo IDP. Na examinação da espermateca foi observado tanto no grupo ITDP (-60%; $p = 0,0001$) quanto no grupo IDH (-63%; $p = 0,0001$) diminuição na porcentagem de espermatozoides em seu interior em relação ao grupo IDP. Nos grupos que receberam o tratamento com PZQ, independentemente do tipo de dieta, a porcentagem de espermatozoides na espermateca foi significativamente reduzida.

Quanto à localização do ovo, foi avaliado se estavam presentes no oótipo ou no útero. O grupo ITDP apresentou maior percentual (66%; $p = 0,0001$) de ovos no oótipo do que o grupo IDP. O mesmo foi constatado para o grupo ITDH (89%; $p = 0,0001$) comparado ao grupo IDH.

Tabela 4 – Dados morfológicos e morfométricos de helmintos adultos fêmeas de *Schistosoma mansoni* recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não (média \pm desvio-padrão).

Morfologia e Morfometria	Grupos			
	IDP	ITDP	IDH	ITDH
Glândulas vitelínicas				
Presença de Vitelo (%)	75	100 ^a	100 ^a	100
Espermateca (%)				
Espermatozoides	100	40 ^a	37 ^a	33
Ovo (%)				
Localização				
Oótipo	60	100 ^a	53	100 ^c
Útero	40	0 ^a	47	0 ^c

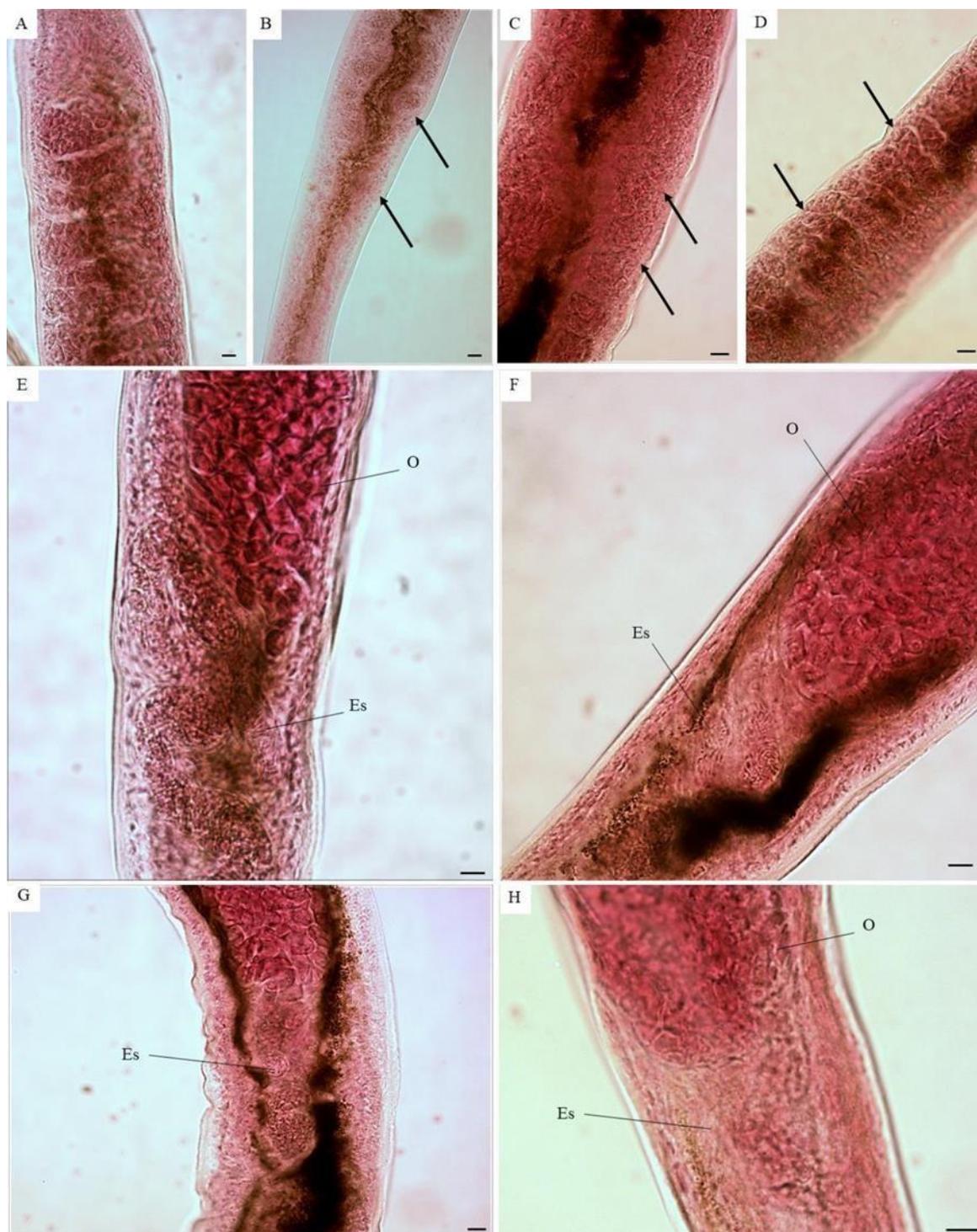
Legenda: IDP – Infectado e dieta padrão; ITDP – Infectado, tratado e dieta padrão; IDH – Infectado e dieta hipoproteica; ITDH – Infectado, tratado e dieta hipoproteica. Diferença significativa ($p < 0,05$) com o grupo: IDP (a); ITDP (b); IDH (c). One Way ANOVA com pós teste Student-Newman-Keuls.

Fonte: A autora, 2024.

A avaliação da morfologia dos espécimes fêmeas adultos mostrou que, nos parasitos recuperados do grupo com dieta padrão e sem tratamento (IDP), as glândulas vitelínicas apresentaram morfologia normal e organização das células dispostas em formato de “cachos de uva” (Figura 11 – A). Ainda nesse grupo, foi observado a espermateca com abundância de espermatozoides em seu interior (Figura 11 – E). No entanto, nos helmintos recuperados dos

grupos da dieta hipoproteica e sem tratamento (IDH), dieta padrão e tratado (ITDP) e dieta hipoproteica e tratado (ITDH), as glândulas vitelínicas apresentaram escassez de células e presença de células imaturas (Figura 11 – B, C e D). Além disso, foi observado escassez de espermatozoides no interior da espermateca (Figura 11 - F, G e H).

Figura 11 – Microscopia de campo claro de helmintos adultos fêmeas de *Schistosoma mansoni* recuperados de camundongos Swiss Webster submetidos à dieta padrão ou hipoproteica, tratados com praziquantel ou não.

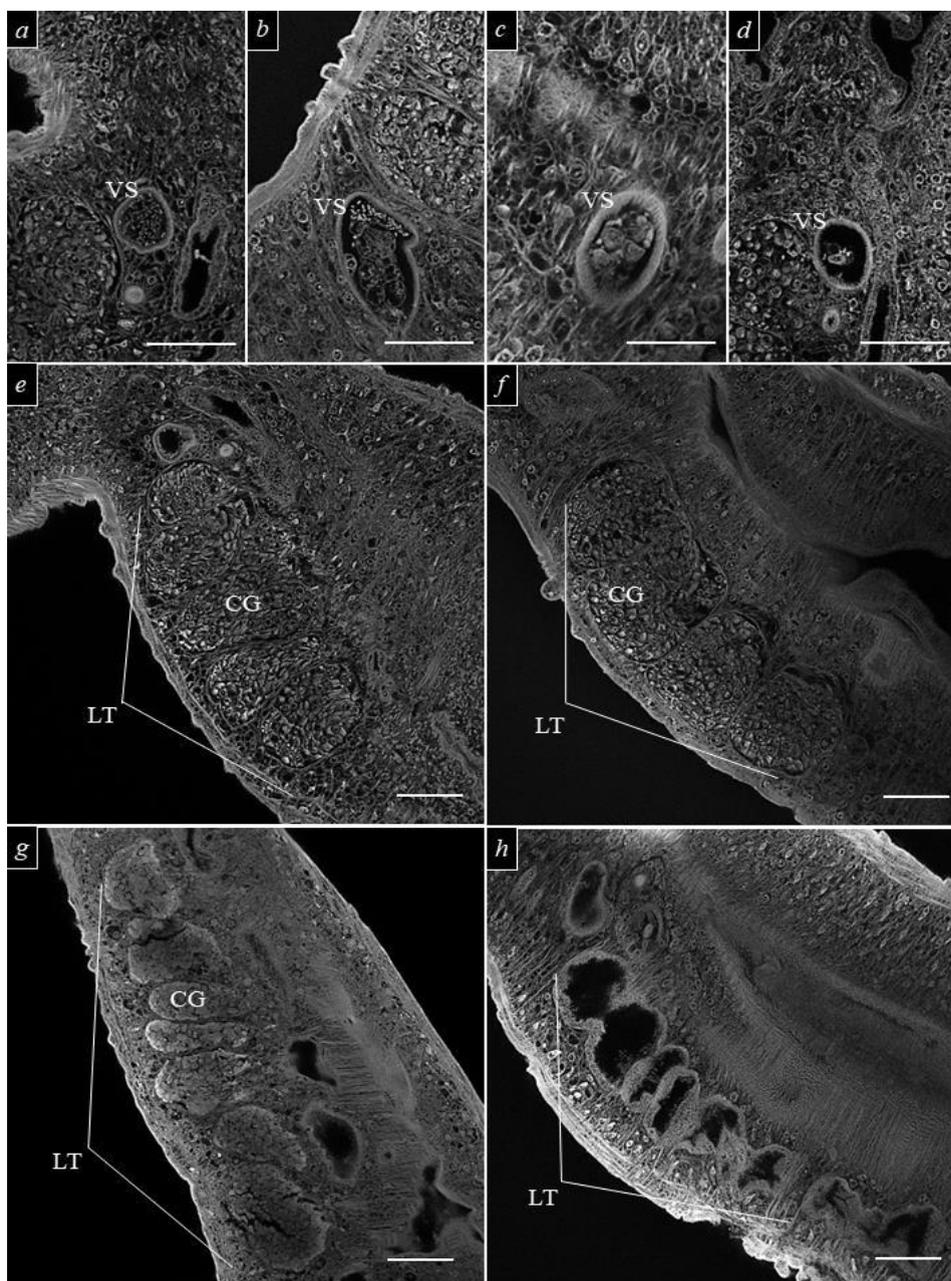


Legenda: Imagens do sistema reprodutor de helmintos adultos fêmeas, corados com carmim clorídrico. A - Glândulas vitelínicas com morfologia normal e organização das células dispostas em formato de “cachos de uva”; B, C e D - Glândulas vitelínicas com escassez de células e presença de células imaturas; E - Espermateca com abundância de espermatozoides em seu interior; F, G e H - Espermateca com escassez de espermatozoides. A e E - Infectado e dieta padrão; B e F - Infectado e dieta hipoproteica; C e G - Infectado, tratado e dieta padrão; D e H - Infectado, tratado e dieta hipoproteica. Seta: glândulas vitelínicas com alteração; Es: espermateca; O: ovário. Barras: 10 μ m.

Fonte: A autora, 2024.

Na análise por microscopia confocal do sistema reprodutor masculino (Figura 12), os parasitos pertencentes ao grupo infectado, tratado e com dieta padrão (ITDP) apresentaram menor densidade de espermatozoides dentro da vesícula seminal (Figura 12 - *b*), células germinativas imaturas e a presença de vacúolos no interior dos lobos testiculares (Figura 12 - *f*). No grupo infectado com dieta hipoproteica (IDH) houve menor densidade de espermatozoides e presença de células imaturas dentro da vesícula seminal (Figura 12 - *c*), além de alteração morfológica tanto nas células germinativas quanto nos lobos testiculares, bem como espaços em seu interior (Figura 12 - *g*). O helminto do grupo infectado, tratado e com dieta hipoproteica (ITDH) apresentou presença de células imaturas e menor densidade de espermatozoides dentro da vesícula seminal (Figura 12 - *d*) e lobos testiculares vazios, com presença de células germinativas apenas na borda dos lobos (Figura 12 - *h*). Essas alterações no sistema reprodutor masculino, tanto dos grupos tratados independente da dieta, quanto o grupo sem tratamento e com dieta hipoproteica, sugerem que o fármaco ocasiona impacto significativo na morfologia do parasito.

Figura 12 – Microscopia confocal do sistema reprodutor de *Schistosoma mansoni* adulto macho, recuperado de camundongos alimentados com dieta padrão (IDP) e tratados com praziquantel (ITDP) ou alimentados com dieta hipoproteica (IDH) e tratados com praziquantel (ITDH).

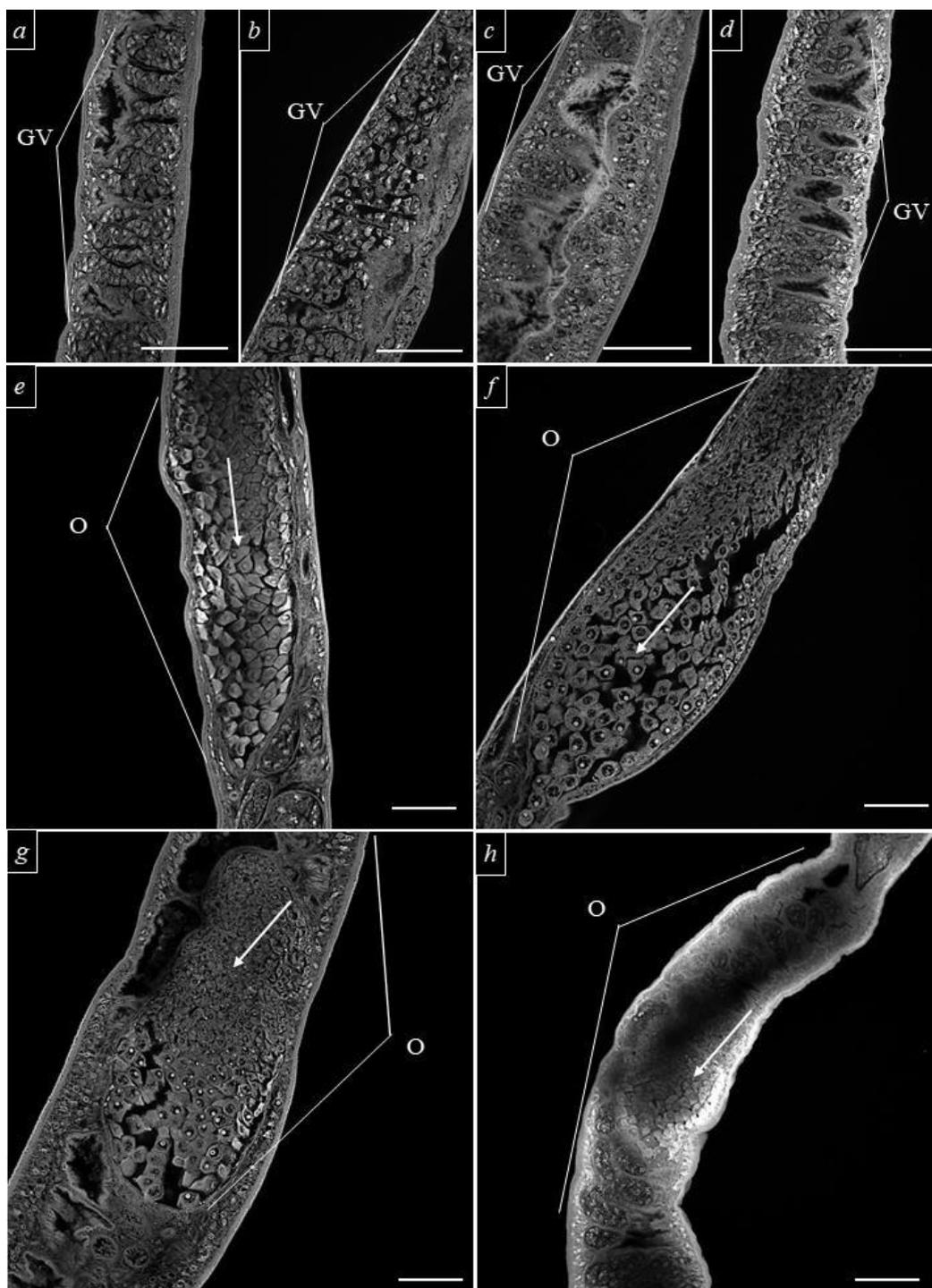


Legenda: Helminto do grupo IDP com alta densidade de espermatozoides presentes na vesícula seminal (a) e células germinativas com núcleo no interior dos lobos testiculares (e). Vesícula seminal do grupo ITDP apresentou menor densidade de espermatozoides (b), além de células germinativas imaturas e vacúolos no interior dos lobos testiculares (f). Espécime do grupo IDH com menor densidade de espermatozoides e presença de células imaturas dentro da vesícula seminal (c), e alteração morfológica tanto nas células germinativas quanto nos lobos testiculares, bem como espaços em seu interior (g). O grupo ITDH com presença de células imaturas, menor densidade de espermatozoides dentro da vesícula seminal (d) e lobos testiculares vazios, com presença de células germinativas apenas na borda dos lobos (h). LT: Lobos testiculares; VS: Vesícula seminal. Barras = 50 µm.

Fonte: A autora, 2024.

Na análise do sistema reprodutor feminino por microscopia confocal, foi observado que as fêmeas do grupo em que os camundongos receberam dieta padrão (IDP) apresentaram glândulas vitelínicas com sua morfologia preservada e organizadas com células dispostas em formato de “cachos de uva” (Figura 13 - *a*), ovário com estrutura preservada e com maturação regular dos oócitos (Figura 13 - *e*). Já as glândulas vitelínicas dos helmintos dos grupos ITDP (Figura 13 - *b*), IDH (Figura 13 - *c*) e ITDH (Figura 13 - *d*) apresentaram escassez de células e presença de células imaturas. Além disso, também foi observado nos grupos ITDP (Figura 13 - *f*), IDH (Figura 13 - *g*) e ITDH (Figura 13 - *h*) ovário com oócitos dispostos de modo desorganizado, mostrando escassez, além de presença de muitas células imaturas.

Figura 13 – Microscopia confocal do sistema reprodutor de *Schistosoma mansoni* adulto fêmea, recuperado de camundongos alimentados com dieta padrão (IDP) e tratados com praziquantel (ITDP) ou alimentados com dieta hipoproteica (IDH) e tratados com praziquantel (ITDH).

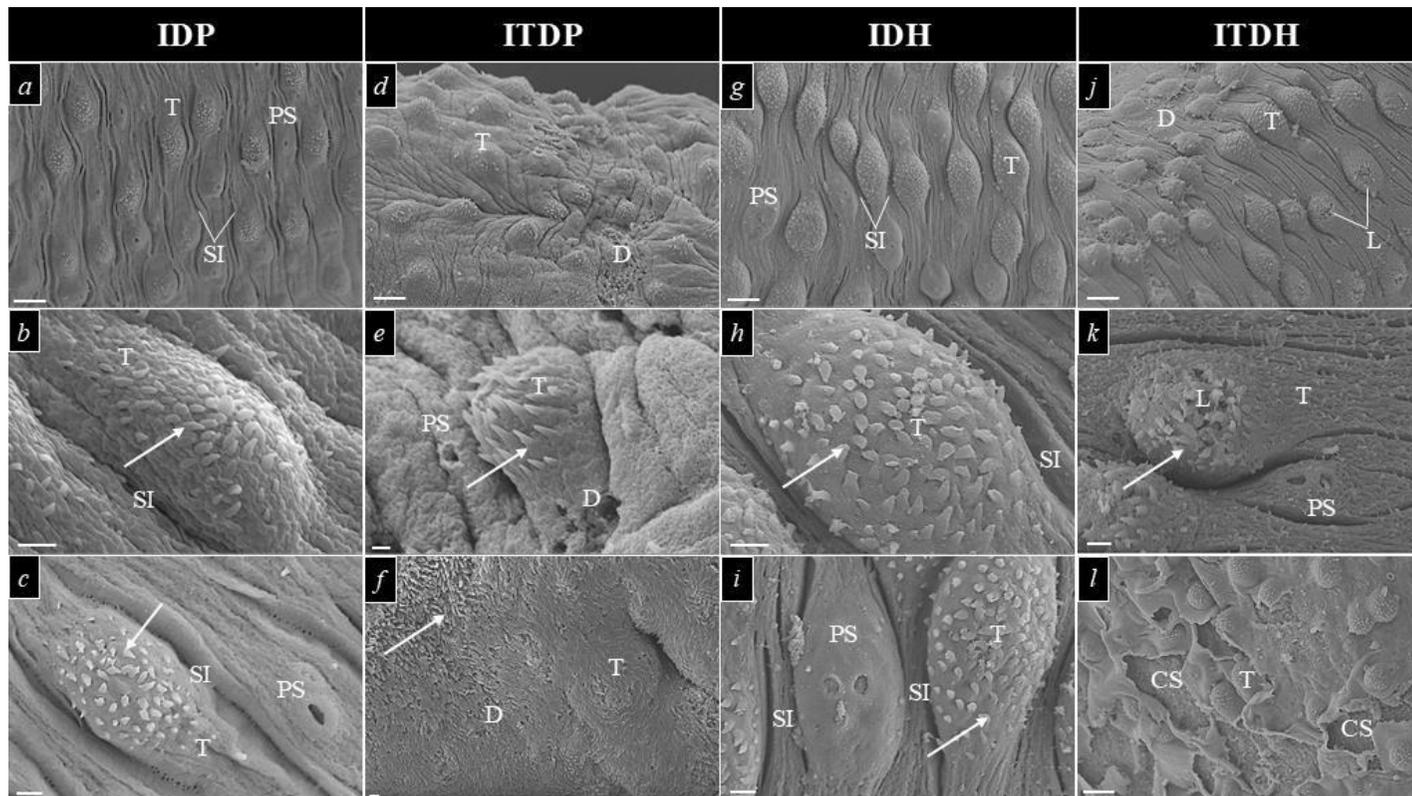


Legenda: O grupo IDP com glândulas vitelínicas composta por células dispostas em formato de “cachos de uva” (a). As glândulas vitelínicas dos grupos ITDP (b), IDH (c) e ITDH (d) com escassez de células e presença de células imaturas. Espécime do grupo IDP com ovário de aspecto normal e com maturação dos oócitos (e). A maturação dos oócitos no interior do ovário nos grupos ITDP (f), IDH (g) e ITDH (h) com oócitos dispostos de modo desorganizado, mostrando escassez, além de presença de muitas células imaturas. Seta: oócitos; GV: Glândulas vitelínicas; O: Ovário. Barras = 50 μm.

Fonte: A autora, 2024.

A análise por MEV da superfície do tegumento do *Schistosoma mansoni* adulto macho (Figura 14), mostrou que helmintos não expostos ao praziquantel (IDP e IDH) apresentaram o tegumento normal com presença de numerosos tubérculos compostos por espinhos, presença de sulcos intertuberculares e papilas sensoriais (Figura 14 - *a, b, c, g, h, i*), independente do tipo de dieta administrada ao camundongo. Entretanto, os parasitos pertencentes aos grupos tratados (ITDP e ITDH) mostraram alterações no tegumento (Figura 14 - *d, e, f, j, k, l*). Os espécimes do grupo ITDP exibiram extensa área com ausência ou deformação e achatamento dos tubérculos, perda dos sulcos intertuberculares, descamação e contração do tegumento (Figura 14 - *d, e, f*). Ainda, os parasitos do grupo ITDH apresentaram severa descamação do tegumento, expondo a camada subtegumentar e lesão erosiva nos tubérculos, com perda de espinhos (Figura 14 - *j, k, l*).

Figura 14 – Microscopia eletrônica de varredura da região ântero-dorsal de *Schistosoma mansoni* adulto macho, recuperado de camundongos alimentados com dieta padrão (IDP) e tratados com praziquantel (ITDP) ou alimentados com dieta hipoproteica (IDH) e tratados com praziquantel (ITDH).



Legenda: Os helmintos dos grupos IDP (a - c) e IDH (g - i) apresentaram superfície do tegumento normal com numerosos tubérculos compostos por espinhos, presença de sulcos intertuberculares e de papilas sensoriais. Os parasitos do grupo ITDP (d - f) exibiram extensa área com ausência ou deformação de tubérculos, achatamento dos tubérculos e perda dos sulcos intertuberculares, descamação e contração do tegumento. Os espécimes do grupo ITDH (j - l) mostraram severa descamação do tegumento, expondo a camada subtegumentar e lesão erosiva nos tubérculos com perda de espinhos. Seta: espinhos; CS: camada subtegumentar; D: descamação; L: lesão; PS: papilas sensoriais; SI: sulcos intertuberculares; T: tubérculos. Barras = 10 μm (a, d, f, g, j, l); 2 μm (b, c, h, i, k); 1 μm (e).

Fonte: A autora, 2024.

5 DISCUSSÃO

O controle das infecções parasitárias e a melhora do estado nutricional das populações vulneráveis exigem uma estratégia integrada de saúde pública que aborde ambas as situações simultaneamente. A desnutrição, especialmente a deficiência de proteína, e a esquistossomose são um grande problema de saúde pública em países de baixa e média renda, onde ambas as condições coexistem frequentemente (Attem et al. 2023). As mudanças metabólicas no hospedeiro podem afetar a biologia do parasito e a progressão da infecção (Maciel et al. 2021). Pesquisas que visam analisar o impacto das parasitoses com condições não infecciosas são essenciais para compreender seus mecanismos e as mudanças decorrentes dessas associações, possibilitando intervenções mais assertivas (Alencar et al. 2009).

As interações fisiológicas entre parasitos e hospedeiros são complexas e simbolizam um esforço para preservar um estado de equilíbrio. Quando combinadas, a esquistossomose e a desnutrição proteica criam um ciclo vicioso de agravamento da saúde, exacerbando a suscetibilidade a infecções e a gravidade das mesmas (Barros et al. 2009). A abordagem de controle tradicional para a esquistossomose, baseada na quimioterapia com praziquantel, enfrenta desafios adicionais em populações malnutridas, pois a eficácia do tratamento pode ser comprometida pelo estado nutricional dos indivíduos (Kadji Fassi et al. 2022). O praziquantel é o fármaco de escolha contra a esquistossomose mansônica, com ação direta sobre os parasitos adultos (Pica-Mattoccia e Cioli 2004). Com isso, esse estudo explorou como a desnutrição proteica em camundongos e a utilização do fármaco praziquantel, impactaram na eficácia terapêutica e na morfologia dos parasitos fêmeas e machos adultos do *S. mansoni*.

Pesquisas prévias indicaram que a esquistossomose mansônica, aliada à desnutrição proteica, causa danos a ambas as partes. O helminto adulto exibe várias mudanças fenotípicas que também afetam a viabilidade dos ovos (Simões et al. 2002; Barros et al. 2009; Corrêa et al. 2011). Em nossos achados, o percentual de ovos imaturos foi maior do que o de maduros, seja no grupo de dieta padrão ou no grupo de dieta hipoproteica, não havendo diferença do percentual de ovos imaturos entre os grupos. Já no tratamento com PZQ ocorreu redução considerável de ovos maduros e, conseqüente aumento de ovos mortos, independente da dieta administrada, resultados esses que são corroborados por estudos anteriores (Araújo et al. 1999). Em humanos, o sucesso do tratamento é avaliado pela ausência de ovos eliminados nas fezes (Sissoko et al. 2009). Em contextos experimentais, a eficácia de um medicamento não é mensurada apenas pela recuperação de parasitos, mas também pelas alterações no oograma qualitativo. Um dos critérios para verificar a eficácia de um fármaco é a ausência ou

diminuição de ovos em estágios de desenvolvimento, retidos no intestino (Araújo et al. 1999). A infectividade também foi reduzida em ambos os grupos que receberam o fármaco.

Apesar de trabalhos anteriores mostrarem que camundongos alimentados com dieta hipoproteica apresentaram menor infectividade em relação aos animais que foram alimentados com dieta padrão (Maciel et al. 2021), o mesmo não aconteceu em nosso trabalho. Entretanto, a terapêutica com PZQ reduziu o número de parasitos recuperados, diminuindo a carga parasitária independente da dieta, com percentual de redução acima de 50%. Abou-El-Naga e colaboradores (2019), mostraram que camundongos infectados expostos ao PZQ com 500 mg/kg apresentaram redução na carga total média de parasitos. Em nosso estudo foi usada uma dose de 100 mg/kg, e mesmo assim uma eficácia de pelo menos 50% foi alcançada. Dados semelhantes foram observados por Kadji Fassi e colaboradores (2022), usando como modelo experimental camundongos BALB/c.

Os espécimes adultos de *S. mansoni* residem na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado, de onde obtêm nutrientes essenciais para sua sobrevivência e desenvolvimento. Eles absorvem esses nutrientes tanto pela superfície corporal, o tegumento (Pereira et al. 2011), quanto pela ingestão de sangue (Braschi et al. 2006). Durante a digestão das hemácias (Tallima et al. 2007; Skelly et al. 2014), os parasitos degradam a hemoglobina, convertendo o heme tóxico em hemozoína. Neste processo, os lipídios fornecem um ambiente propício para a cristalização do heme (Oliveira et al. 2005). Por ser tóxica, a hemozoína é regurgitada pelos helmintos através da via oral (Skelly et al. 2014).

O mecanismo do PZQ no helminto adulto, envolve o aumento da entrada de cálcio no parasito, a contração muscular e conseqüentemente alterações na superfície (Cioli et al. 2014). Ao entrarem em contato com o PZQ *in vitro*, os helmintos sofrem imediatamente aumento do influxo de Ca^{2+} . Observa-se a vacuolização e lesões no tecido e estruturas subcutâneas em indivíduos adultos. Isso danifica o tegumento e revela os antígenos da superfície do parasito, resultando no seu reconhecimento e eliminação pelo sistema imunológico do hospedeiro (Xiao et al. 2009).

A MEV já obteve informações importantes tanto a respeito do estudo da interação do *S. mansoni* com moléculas do hospedeiro (Neves et al. 2007a; Pereira et al. 2011; Brandão-Bezerra et al. 2019) quanto na avaliação de danos no tegumento do helminto adulto após a exposição a potenciais fármacos esquistossomicidas, revelando padrões específicos de danos que podem orientar futuras estratégias terapêuticas (Buchter et al. 2018).

O tegumento do *S. mansoni* é crucial para sua sobrevivência, uma vez que participa da absorção de nutrientes, produção de metabólitos, equilíbrio osmótico e proteção contra o

sistema imunológico do hospedeiro. Um estudo *in vitro* e *in vivo*, onde foi utilizado o PZQ, mostrou alterações no tegumento de helmintos machos como, vacuolização e extensiva descamação na superfície dorsal do tegumento, diminuição da presença de espinhos, além da destruição dos tubérculos e espinhos, e regiões com ulceração (Matos-Rocha et al. 2016; Pinto-Almeida et al. 2016; Winkelmann et al. 2022). Essas alterações foram semelhantes às encontradas em nossos estudos nos helmintos dos grupos tratados, independente da dieta (ITDP e ITDH) do nosso estudo. Já os parasitos recuperados de camundongos que foram alimentados com a dieta hipoproteica e não foram tratados (IDH), apresentaram morfologia semelhante aos helmintos do grupo da dieta padrão e não tratados (IDP). No entanto, estudo (Barros et al. 2009) mostra que uma dieta pobre em proteína pode causar alterações morfológicas no tegumento desses helmintos. Porém, Barros e colaboradores (2009) não utilizaram a MEV para avaliar o tegumento ultraestruturalmente.

A literatura mostra que a desnutrição proteica associada a esquistossomose é capaz de promover alterações no sistema reprodutor do *S. mansoni* (Neves et al. 2001; Barros et al. 2009). De modo semelhante em nossos achados em nossos achados, observamos que a dieta hipoproteica promoveu redução no percentual de células germinativas no interior dos lobos testiculares em relação ao grupo da dieta padrão (IDP). Isso possivelmente explica uma menor quantidade de espermatozoides dentro da vesícula seminal, além da presença de células imaturas em seu interior. Já as fêmeas, apresentaram menor quantidade de espermatozoides no interior da spermateca, escassez de células e presença de células imaturas nas glândulas vitelínicas, ovário com oócitos desorganizados e com presença de muitas células imaturas. Também, as mesmas alterações encontradas tanto em machos quanto em fêmeas foram observadas em ambos grupos tratados (ITDP e ITDH), independente da dieta.

Os resultados deste estudo ressaltam a necessidade crítica de uma estratégia integrada de saúde pública que aborde simultaneamente infecções parasitárias e deficiências nutricionais em populações vulneráveis. Ao examinar a interação entre desnutrição proteica e esquistossomose, fica evidente que essas condições se agravam mutuamente, resultando em desfechos de saúde mais graves. Nossos estudos mostraram que, o praziquantel continuou sendo um tratamento eficaz para a esquistossomose, sua eficácia não foi influenciada pelo estado nutricional do hospedeiro. As mudanças morfológicas observadas nos helmintos, particularmente sob condições de desnutrição proteica, destacam as respostas adaptativas do parasito e o impacto potencial na transmissão e gravidade da doença. Logo, focar tanto nas condições nutricionais quanto nas infecções parasitárias é essencial para melhorar os resultados de saúde nas populações afetadas, demonstrando a importância de uma abordagem

multifacetada no combate a esses desafios de saúde quando associados.

CONCLUSÃO

O estado de estresse imposto ao parasito, seja pela baixa oferta de proteínas ou pela ação do fármaco praziquantel, resultou em significativas mudanças morfológicas tanto no sistema reprodutor masculino e feminino, assim como no tegumento do *S. mansoni*. Ainda, a dieta hipoproteica não foi capaz de comprometer a atuação do praziquantel sobre o parasito. Além disso, esse é o primeiro estudo que evidenciou a morfologia do tegumento de helminto recuperado de animais com desnutrição proteica e tratados com praziquantel, utilizando a MEV, o que forneceu um melhor entendimento da fisiologia e biologia do parasito sob a condição adversa do hospedeiro.

REFERÊNCIAS

- Abdel-Hafeez EH, Ahmad AK, Abdulla AM, Aabel-Wahab S, Mosalem FA. Therapeutic effect of alpha lipoic acid combined with praziquantel on liver fibrosis induced by *Schistosoma mansoni* challenged mice. *Parasitol Res.* 2012;111(2):577–86.
- Abou-El-Naga IF, Amer EI, Boulos LM, El-Faham MH, Abou Seada NM, Younis SS. Biological and proteomic studies of *Schistosoma mansoni* with decreased sensitivity to praziquantel. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2019;66:101341.
- Alencar ACM de B, Neves RH, Águila MB, Mandarin-de-Lacerda CA, Gomes DC, Machado-Silva JR. High fat diet has a prominent effect upon the course of chronic schistosomiasis mansoni in mice. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;104(4):608–13.
- Alencar ACM de B, Neves RH, de Oliveira AV, Machado-Silva JR. Changes in the small intestine of *Schistosoma mansoni*-infected mice fed a high-fat diet. *Parasitology.* 2012;139(6):716–25.
- Alencar ACM de B, Santos T da S, Neves RH, Lopes Torres EJ, Nogueira-Neto JF, Machado-Silva JR. Simvastatin and artesunate impact the structural organization of adult *Schistosoma mansoni* in hypercholesterolemic mice. *Exp Parasitol.* 2016;167:115–23.
- Amer AS, Othman AA, Dawood LM, El-Nouby KA, Gobert GN, Abou Rayia DM. The interaction of *Schistosoma mansoni* infection with diabetes mellitus and obesity in mice. *Sci Rep.* 2023;13(1):9417.
- Araújo N, Kohn A, Katz N. Avaliação terapêutica do artesunato na infecção experimental pelo *Schistosoma mansoni*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32(1):7–12.
- Attem MS, Alvez AO, Mendes DF, Hasegawa LEM, Macedo LJ da S, Benício PJ dos S, et al. Correlação entre enteroparasitoses, estado nutricional e desempenho cognitivo de escolares. *Rev Ped SOPERJ.* 2023;22(3).
- Bapat PR, Satav AR, Husain AA, Shekhawat SD, Kawle AP, Chu JJ, et al. Differential Levels of Alpha-2-Macroglobulin, Haptoglobin and Sero-Transferrin as Adjunct Markers for TB Diagnosis and Disease Progression in the Malnourished Tribal Population of Melghat, India. Cardona PJ, organizador. *PLoS One.* 2015;10(8):e0133928.
- Barros AF, Oliveira SA, Carvalho CL, Silva FL, Souza VCA de, Silva AL da, et al. Low transformation growth factor- β 1 production and collagen synthesis correlate with the lack of hepatic periportal fibrosis development in undernourished mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109(2):210–9.
- Barros LA, Neves RH, de Moura EG, Machado-Silva JR. Effects of low-protein diet on *Schistosoma mansoni* morphology visualized by morphometry and confocal laser scanning microscopy. *J Helminthol.* 2009;83(1):13–21.

Berhe N, Gundersen SG, Abebe F, Birrie H, Medhin G, Gemetchu T. Praziquantel side effects and efficacy related to *Schistosoma mansoni* egg loads and morbidity in primary school children in north-east Ethiopia. Vol. 72, Acta Tropica. 1999.

Brandão-Bezerra L, de Carvalho Martins JSC, de Oliveira RMF, Lopes-Torres EJ, Neves RH, Corrêa CL, et al. Long-term ethanol intake causes morphological changes in *Schistosoma mansoni* adult worms in mice. Exp Parasitol. 2019;203:305.

Brandão-Bezerra L, Rosa AA da, Oliveira RMF de, Neves RH, Corrêa CL, Machado-Silva JR. Impact of acute schistosomiasis mansoni and long-term ethanol intake on mouse liver pathology. Exp Parasitol. 2022;242:108388.

Braschi S, Curwen RS, Ashton PD, Verjovski-Almeida S, Wilson A. The tegument surface membranes of the human blood parasite *Schistosoma mansoni*: A proteomic analysis after differential extraction. Proteomics. 2006;6(5):1471–82.

Brasil. Lei Federal n.º 11.794. November 08. 2008. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2008/lei/111794.htm

Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas. 1ª. Editora MS. Brasília; 2024. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistossome_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf_1ed.pdf

Brasil Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Educação em Saúde para o controle da esquistossomose. Ministério da Saúde. Brasília; 2018. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>

Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. Guia brasileiro de produção, manutenção ou utilização de animais em atividades de ensino ou pesquisa científica / Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal. 1º ed. Brasília - DF; 2023.

Brito MVH, Pantoja M de S, Brito APSO, Palheta C da SA, Silva WMP da, Silva WC da. Experimental malnutrition: A systematic review. Integr Food Nutr Metab. 2016;3(3):305–8.

Brunet LR, Dunne DW, Pearce EJ. Cytokine Interaction and Immune Responses during *Schistosoma mansoni* Infection. Parasitology Today. 1998;14(10):422–7.

Brunetto MA, Gomes M de OS, Jeremias JT, Oliveira LD de, Carciofi AC. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais Immunonutrition: the diet's role in the re- establishment of the natural defenses. Acta Sci Vet. 2007;35(2):230–2.

Buchter V, Hess J, Gasser G, Keiser J. Assessment of tegumental damage to *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* after *in vitro* exposure to ferrocenyl, ruthenocenyl and benzyl derivatives of oxamniquine using scanning electron microscopy. Parasit Vectors. 2018;11(1).

- Caffrey CR. Chemotherapy of schistosomiasis: present and future. *Curr Opin Chem Biol.* 2007;11(4):433–9.
- Caffrey CR. Schistosomiasis and Its Treatment. *Future Med Chem.* 2015;7(6):675–6.
- Carvalho ADV de, Alvarenga RJ de, Melo AL de. Histopatologia da esquistossomose mansoni em fígado de *Mus musculus* infectado por amostras humanas de fase aguda e crônica da periferia de Belo Horizonte, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1986;19(2):89–94.
- Cioli D, Pica-Mattoccia L. Praziquantel. *Parasitol Res.* 2003;90(S1):S3–9.
- Cioli D, Pica-Mattoccia L, Archer S. Antischistosomal drugs: Past, present ... and future? *Pharmacol Ther.* 1995;68(1):35–85.
- Cioli D, Pica-Mattoccia L, Basso A, Guidi A. Schistosomiasis control: praziquantel forever? *Mol Biochem Parasitol.* 2014;195(1):23–9.
- Colley DG, Secor WE. Immunology of human schistosomiasis. *Parasite Immunol.* 2014;36(8):347–57.
- Corrêa CL, Lisboa PC, Oliveira E de, Moura EG de, Oliveira RMF de, Gomes AC, et al. The outcome of acute schistosomiasis infection in adult mice with postnatal exposure to maternal malnutrition. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106(5):584–93.
- Costa-Silva M, Barros L de A, Garcia JS, Neves RH, Rodrigues-Silva R, Machado-Silva JR, et al. Susceptibility of a Brazilian wild rodent isolate of *Schistosoma mansoni* to praziquantel in mice. *Exp Parasitol.* 2012;130(4):394–9.
- Coutinho EM, Barros AF, Barbosa Jr A, Oliveira SA, Silva LM, Araújo RE, et al. Host nutritional status as a contributory factor to the remodeling of schistosomal hepatic fibrosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(7):919–25.
- Coutinho EM, de Souza MM, Silva LM, Cavalcanti CL, de Araujo RE, Barbosa Junior AA, et al. Pathogenesis of schistosomal “pipestem” fibrosis: a low-protein diet inhibits the development of “pipestem” fibrosis in mice. *Int J Exp Pathol.* 1997;78(5):337–42.
- Couto JLA, Ferreira H da S, da Rocha DB, Duarte MEL, Assunção ML, Coutinho E de M. Structural changes in the jejunal mucosa of mice infected with *Schistosoma mansoni*, fed low or high protein diets. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(6):601–7.
- Couto JLA, Vieira RC da S, Barbosa AM, Rocha DB, Ferreira HS. Esquistossomose murina associada à desnutrição: alterações histopatológicas no fígado, baço e jejuno. *Revista de Patologia Tropical.* 2007;36(1).
- Couto JLA, Vieira RC da S, Barbosa JM, Machado SS, Ferreira H da S. Alterações da função hepática de camundongos desnutridos e infectados pelo *Schistosoma mansoni*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;41(4):390–3.
- Da’ dara A, Krautz-Peterson G, Faghiri Z, Skelly PJ. Metabolite movement across the

- schistosome surface. *J Helminthol.* 2012;86(2):141–7.
- Dalton JP, Skelly P, Halton DW. Role of the tegument and gut in nutrient uptake by parasitic plathyhelminths. *Can J Zool.* 2004;82(2):211–32.
- Doenhoff MJ, Cioli D, Utzinger J. Praziquantel: Mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. Vol. 21, *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2008. p. 659–67.
- Doenhoff MJ, Stanley RG, Griffiths K, Jackson CL. An anti-atherogenic effect of *Schistosoma mansoni* infections in mice associated with a parasite-induced lowering of blood total cholesterol. *Parasitology.* 2002;125(5):415–21.
- FAO Food and Agriculture Organization UN. The State of Food Security and Nutrition. The State of Food Security and Nutrition in the World 2024. <https://www.fao.org/publications/home/fao-flagship-publications/the-state-of-food-security-and-nutrition-in-the-world/en>
- Ferreira HS, Coutinho EM, Teodósio NR, Cavalcanti CL, Samico M de JA. Intestinal protein absorption in malnourished mice with acute schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1993;88(4):581–7.
- Ferreira LM, Hochman B, Barbosa MVJ. Modelos experimentais em pesquisa. *Acta Cir Bras.* 2005;20(suppl 2):28–34.
- Fiocruz Fundação Oswaldo Cruz. Genoma de caramujo transmissor do *Schistosoma mansoni* é sequenciado. 2017. <https://portal.fiocruz.br/noticia/genoma-de-caramujo-transmissor-do-schistosoma-mansoni-e-sequenciado>
- Fiocruz Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz e Merck avançam para tornar Brasil o primeiro produtor global de Arpraziquantel. 2024. <https://portal.fiocruz.br/noticia/2024/07/fiocruz-e-merck-avancam-para-tornar-brasil-o-primeiro-produtor-global-de#:~:text=%22Esta%20parceria%2C%20entre%20a%20Fiocruz,uma%20das%20doen%C3%A7as%20tropicais%20negligenciadas.>
- Freire N, Rodrigues-Silva R, Machado-Silva JR, Rey L. A comparative parasitologic study on *Biomphalaria glabrata* snail and C3H/He mice infected with human and murine isolates of *Schistosoma mansoni* derived from Sumidouro, Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98(6):783–7.
- Frohberg H. Results of toxicological studies on praziquantel. *Arzneimittelforschung.* 1984;34(9B):1137–44.
- Gat-Yablonski G, Pando R, Phillip M. Nutritional catch-up growth. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:83–9.
- Góes VC, Neves RH, Arnóbio A, Bernardo-Filho M, Machado-Silva JR. Streptozotocin (STZ) and schistosomiasis mansoni change the biodistribution of radiopharmaceutical sodium ^{99m}Tc- pertechnetate in mice. *Nucl Med Biol.* 2016;43(9):581–6.

- Gryseels B. Schistosomiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(2):383–97.
- Habicht ME, Eppenberger PE, Rühli F. A critical assessment of proposed outbreaks of plague and other epidemic diseases in Ancient Egypt. Vol. 103, *International Journal of Infectious Diseases.* Elsevier B.V.; 2021. p. 217–9.
- Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5–6):231–7.
- Hulstijn M, Barros L de A, Neves RH, de Moura EG, Machado-Silva JR. Parasitological and morphological study of *Schistosoma mansoni* and diabetes mellitus in mice. *Exp Parasitol.* 2011;129(1):42–7.
- Jovicic N, Jeftic I, Jovanovic I, Radosavljevic G, Arsenijevic N, Lukic ML, et al. Differential Immunometabolic Phenotype in Th1 and Th2 Dominant Mouse Strains in Response to High- Fat Feeding. Nerurkar P V., organizador. *PLoS One.* 2015;10(7):e0134089.
- Kadji Fassi JB, Boukeng Jatsa H, Membe Femoe U, Greigert V, Brunet J, Cannet C, et al. Protein undernutrition reduces the efficacy of praziquantel in a murine model of *Schistosoma mansoni* infection. Mitre E, organizador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(7):e0010249.
- Kastner MRQ de, Kohn A, Teixeira ED, Pitanga LC. Estudo morfológico do *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 encontrado na espécie humana. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1975;9(5):247–61.
- Katz N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geo-helminthoses. Fiocruz, organizador. Belo Horizonte; 2018.
- Lieber CS. Alcohol, liver, and nutrition. *J Am Coll Nutr.* 1991;10(6):602–32.
- Lima S, Souza C, Vieira L, Coelho P. Protein deficiency impairs the schistosomicidal action of praziquantel. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1998;93(suppl 1):271–2.
- Lira DGD, Oliveira DC de, Brayner FA, Aires A de L, Albuquerque MCPA, Vieira LD, et al. Superimposing a high-fat diet on *Schistosoma mansoni* infection affects renin-angiotensin system components in the mouse kidney. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52.
- LoVerde PT. Schistosomiasis. Em: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer New York LLC; 2019. p. 45–70.
- Machado-Silva J, Neves R, Gomes D. Filogenia, Co-Evolução, Aspectos Morfológicos e Biológicos das Diferentes Fases de Desenvolvimento do *Schistosoma mansoni*. Em: Carvalho O, Coelho P, Lenzi H, organizadores. *Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar.* 1^a. Fiocruz; 2008. p. 43–84.
- Machado-Silva JR, Lanfredi RM, Gomes DC. Morphological Study of Adult Male Worms of *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 by Scanning Electron Microscopy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1997;92(5):647–53.

- Maciel PS, Gonçalves R, Antonelli LR do V, Fonseca CT. *Schistosoma mansoni* Infection Is Impacted by Malnutrition. *Front Microbiol.* 2021;12.
- Marchiori CH. Primeira ocorrência de *Biomphalaria straminea* no Sul Goiano, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 1999;33(6):622–3.
- Marques DVB, Felizardo AA, Souza RLM, Pereira AAC, Gonçalves RV, Novaes RD. Could diet composition modulate pathological outcomes in schistosomiasis mansoni? A systematic review of *in vivo* preclinical evidence. *Parasitology.* 2018;145(9):1127–36.
- Matos-Rocha TJ, Cavalcanti MG dos S, Veras DL, Feitosa APS, Gonçalves GGA, Portela-Junior NC, et al. Ultrastructural changes in *Schistosoma mansoni* male worms after *in vitro* incubation with the essential oil of mentha x *Villosa huds.* *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016;58(0):4.
- McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):13.
- Menezes CA, Montresor LC, Jangola STG, de Mattos AC, Domingues ALC, Júnior AM, et al. FioSchisto's expert perspective on implementing WHO guidelines for schistosomiasis control and transmission elimination in Brazil. *Front Immunol.* 2023;14.
- Mnkugwe RH, Minzi OS, Kinung'hi SM, Kamuhabwa AA, Aklillu E. Prevalence and correlates of intestinal schistosomiasis infection among school-aged children in North-Western Tanzania. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228770.
- Modha J, Lambertucci JR, Doenhoff MJ, McLaren DJ. Immune dependence of schistosomicidal chemotherapy: an ultrastructural study of *Schistosoma mansoni* adult worms exposed to praziquantel and immune serum *in vivo*. *Parasite Immunol.* 1990;12(3):321–34.
- Mondini L, Monteiro CA. Mudanças no padrão de alimentação da população urbana brasileira Changing diet patterns in Brazil (1962-1988). *Rev Saude Publica.* 1994;28(6):433–9.
- Montero R, Ostrosky P. Genotoxic activity of Praziquantel 1. Vol. 387, *Mutation Research.* 1997. Neves LX, Wilson RA, Brownridge P, Harman VM, Holman SW, Beynon RJ, et al. Quantitative Proteomics of Enriched Esophageal and Gut Tissues from the Human Blood Fluke *Schistosoma mansoni* Pinpoints Secreted Proteins for Vaccine Development. *J Proteome.* 2020;19(1):314–26.
- Neves RH, Machado-Silva JR, Pelajo-Machado M, Oliveira SA, Coutinho EM, Lenzi HL, et al. Morphological aspects of *Schistosoma mansoni* adult worms isolated from nourished and undernourished mice: a comparative analysis by confocal laser scanning microscopy. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(7):1013–6.
- Neves RH, Oliveira SA, Machado-Silva JR, Coutinho E, Gomes DC. Phenotypic characterization of *Schistosoma mansoni* adult worms recovered from undernourished mice: a morphometric study focusing on the reproductive system. *Rev Soc Bras Med*

- Trop. 2002;35(4):405–7.
- Neves RH, de Lamare Biolchini C, Machado-Silva JR, Carvalho JJ, Branquinho TB, Lenzi HL, et al. A new description of the reproductive system of *Schistosoma mansoni* (Trematoda: Schistosomatidae) analyzed by confocal laser scanning microscopy. Parasitol Res. 2005;95(1):43–9.
- Neves RH, Alencar ACM de B, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA, Machado-Silva JR, Gomes DC. Hepatic stereology of Schistosomiasis mansoni infected-mice fed a high-fat diet. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006;101 Suppl 1(suppl. 1):253–60.
- Neves RH, Alencar ACMB, Águila MB, Mandarin-de-Lacerda CA, Machado-Silva JR, Gomes DC. Light and confocal microscopic observations of adult *Schistosoma mansoni* from mice fed on a high-fat diet. J Helminthol. 2007a;81(4):361–8.
- Neves RH, Miranda de Barros Alencar AC, Costa-Silva M, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA, Machado-Silva JR, et al. Long-term feeding a high-fat diet causes histological and parasitological effects on murine schistosomiasis mansoni outcome. Exp Parasitol. 2007b;115(4):324–32.
- Nightingale FKA, Sarathi S, Hemavathy V, Monisha JA, Pandian B. Protein Energy Malnutrition- an Overview. Cardiometry. 2023;(26):585–8.
- Oberhelman RA, Guerrero ES, Fernandez ML, Sileo M, Mercado D, Comiskey N, et al. Correlations between intestinal parasitosis, physical growth, and psychomotor development among infants and children from rural Nicaragua. Am J Trop Med Hyg. 1998;58(4):470–5.
- Oliveira MF, Kycia SW, Gomez A, Kosar AJ, Bohle DS, Hempelmann E, et al. Structural and morphological characterization of hemozoin produced by *Schistosoma mansoni* and *Rhodnius prolixus*. FEBS Lett. 2005;579(27):6010–6.
- Oliveira SA, Silva LM, Barbosa Junior AA, Ribeiro-dos-Santos R, Coutinho EM, Andrade ZA, et al. Decreased humoral and pathologic responses in undernourished mice infected with *Schistosoma mansoni*. Parasitol Res. 2004;93(1):30–5.
- Papamatheakis DG, Mocumbi AOH, Kim NH, Mandel J. Schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. Vol. 4, Pulmonary Circulation. University of Chicago Press; 2014. p. 596–611.
- Pereira ASA, Padilha RJR, Lima-Filho JL, Chaves MEC. Scanning electron microscopy of the human low-density lipoprotein interaction with the tegument of *Schistosoma mansoni*. Parasitol Res. 2011;109(5):1395–402.
- Pica-Mattoccia L, Cioli D. Sex- and stage-related sensitivity of *Schistosoma mansoni* to *in vivo* and *in vitro* praziquantel treatment. Int J Parasitol. 2004;34(4):527–33.
- Pinto-Almeida A, Mendes T, de Oliveira RN, Corrêa S de AP, Allegretti SM, Belo S, et al. Morphological Characteristics of *Schistosoma mansoni* PZQ-Resistant and -

- Susceptible Strains Are Different in Presence of Praziquantel. *Front Microbiol.* 2016;7(APR).
- Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. *J Nutr.* 1993;123(11):1939–51.
- Rey L. *Parasitologia.* 4^a. Guanabara Koogan; 2008.
- Rosa AA da, Brandão-Bezerra L, Corrêa CL, Amaral G Da-Silva S, Rodrigues LS, Machado-Silva JR, et al. Changes in splenic tissue and immune response profile of *Schistosoma mansoni* infected mice submitted to chronic ethanol intake. *Exp Parasitol.* 2024;259:108706.
- Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition - A systematic review. Vol. 9, *PLoS ONE.* 2014.
- Santos MB, dos Santos AD, da Silva PP, Barreto AS, dos Santos EO, França AVC, et al. Spatial analysis of viral hepatitis and schistosomiasis coinfection in an endemic area in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(3):383–7.
- Scholte RGC, Gosoni L, Malone JB, Chammartin F, Utzinger J, Vounatsou P. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. *Acta Trop.* 2014;132:57–63.
- da Silva A de O. Inter-relação entre a Esquistossomose mansônica e o Diabetes experimental em camundongos Swiss Webster: uma análise histopatológica do jejuno [Dissertação de mestrado]. [Rio de Janeiro]: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2019.
- da Silva AM, Corrêa CL, Neves RH, Machado-Silva JR. A high-fat diet associated with acute schistosomiasis mansoni causes disorganization in splenic architecture in mice. *Exp Parasitol.* 2012;132(2):193–9.
- da Silva Filomeno CE, Costa-Silva M, Corrêa CL, Neves RH, Mandarin-de-Lacerda CA, Machado-Silva JR. The acute schistosomiasis mansoni ameliorates metabolic syndrome in the C57BL/6 mouse model. *Exp Parasitol.* 2020;212:107889.
- Simelane N, Thembane N. Prevalence of intestinal parasite infections among paediatric populations in underdeveloped nations: a review. *Student's Journal of Health Research Africa.* 2023;4:1–9.
- Simões C, Neves RH, Barros L de A, Brito PD, Cravo CO, de Moura EG, et al. Parasitological characteristics of *Schistosoma mansoni* infection in swiss mice with underlying malnutrition. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97 Suppl 1:143–7.
- Sissoko MS, Dabo A, Traoré H, Diallo M, Traoré B, Konaté D, et al. Efficacy of Artesunate + Sulfamethoxypyrazine/Pyrimethamine versus Praziquantel in the Treatment of *Schistosoma haematobium* in Children. Keiser J, organizador. *PLoS One.* 2009;4(10):e6732.

- Skelly PJ, Da'dara AA, Li XH, Castro-Borges W, Wilson RA. Schistosome Feeding and Regurgitation. Chitnis CE, organizador. PLoS Pathog. 2014;10(8):e1004246.
- Sobrinho CRW. Associação entre esquistossomose mansônica e translocação bacteriana/sepsis: perfil de citocinas na infecção crônica em camundongos submetidos à esplenectomia. 2012;188.
- Souza FPC de, Vitorino RR, Costa A de P, Júnior FC de F, Santana LA, Gomes AP. Esquistossomose mansônica: aspectos gerais, imunologia, patogênese e história natural. Revista Brasileira de Clínica Médica. 2011;9(4):300–7.
- Tallima H, Hamada M, El Ridi R. Evaluation of cholesterol content and impact on antigen exposure in the outer lipid bilayer of adult schistosomes. Parasitology. 2007;134(12):1775–83.
- Torres E JL, Nascimento APF, Menezes AO, Garcia J, dos Santos MAJ, Maldonado A, et al. A new species of *Trichuris* from *Thrichomys apereoides* (Rodentia: Echimyidae) in Brazil: Morphological and histological studies. Vet Parasitol. 2011;176(2–3):226–35.
- US National Research Council Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Internet]. 8th ed. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011 [citado 16 de agosto de 2023].
- Vale N, Gouveia MJ, Rinaldi G, Brindley PJ, Gärtner F, Correia da Costa JM. Praziquantel for Schistosomiasis: Single-Drug Metabolism Revisited, Mode of Action, and Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(5).
- Webbe G, James C. Parasitenkunde A Comparison of the Susceptibility to Praziquantel of *Schistosoma haematobium*, *S. japonicum*, *S. mansoni*, *S. intercalatum* and *S. mattheei* in Hamsters. Vol. 52, Z. Parasitenk. 1977.
- Wegner DH. The profile of the trematocidal compound praziquantel. Arzneimittelforschung. 1984;34(9B):1132–6.
- WHO World Healthy Organization. Global report on neglected tropical diseases 2024 [Internet]. Geneva; 2024 [citado 12 de novembro de 2024]. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/376657>
- Winkelmann F, Gesell Salazar M, Hentschker C, Michalik S, Macháček T, Scharf C, et al. Comparative proteome analysis of the tegument of male and female adult *Schistosoma mansoni*. Sci Rep. 2022;12(1):7569.
- Wu GY, Halim MH. Schistosomiasis: progress and problems. World J Gastroenterol. 2000;6(1):12–9.
- Xiao Shua, Mei J yan, Jiao P ying. The *in vitro* effect of mefloquine and praziquantel against juvenile and adult *Schistosoma japonicum*. Parasitol Res. 2009;106(1):237–46.

Xue Q, Deng Y, Liu Y, Wang Y, Hu W, Huang Y, et al. A retrospective analysis of schistosomiasis related literature from 2011-2020: Focusing on the next decade. *Acta Trop.* 1º de fevereiro de 2023;238.

Zimmet P, Alberti GKMM, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - An IDF consensus report. Vol. 8, *Pediatric Diabetes.* 2007. p. 299–306.