
ESQUISTOSSOMOSE MURINA

ASSOCIADA À DESNUTRIÇÃO:

ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

NO FÍGADO, BAÇO E JEJUNO

Janira Lúcia Assumpção Couto, ¹ Regina Coeli da Silva Vieira, ² Janine Maciel Barbosa, ³ Dinalva Bezerra Rocha ⁴ e Haroldo da Silva Ferreira ⁵

RESUMO

Objetivo: Analisar no fígado, baço e jejuno de camundongos as alterações histopatológicas induzidas pela esquistossomose quando em associação com a desnutrição. *Metodologia:* Foram utilizados camundongos recém-desmamados (21 dias de idade), divididos em quatro grupos, dois dos quais foram infectados (via percutânea) com 40 cercárias de *Schistosoma mansoni*. Os grupos, em cada condição, infectado ou não infectado, receberam dieta controle (Labina®) ou foram submetidos à desnutrição pelo consumo da Dieta Básica Regional. Foram determinadas a carga parasitária, pelo exame parasitológico quantitativo, a taxa de mortalidade e a curva ponderal. O experimento teve duração de 90 dias e no fim desse período foram obtidas amostras de fígado, baço e jejuno para serem processadas de acordo com a técnica de rotina para análise morfológica. *Resultados:* a carga parasitária verificada após os exames mostrou que os animais desnutridos eliminaram mais ovos que os nutridos. A infecção, não a desnutrição, causou maior mortalidade. A curva ponderal estabeleceu que os grupos tiveram desenvolvimento abaixo do apresentado pelo grupo controle. O exame histopatológico mostrou que a desnutrição isoladamente não causou alterações nos órgãos examinados. Na esquistossomose, verificou-se o período de transição da doença entre as fases aguda e crônica. Nos animais nutridos, o processo inflamatório foi mais intenso, com maior formação colagênica no fígado e com maior número de granulomas que nos desnutridos. Nos desnutridos, granulomas hepáticos mostraram-se em fase exsudativa, com infiltrado predominantemente eosinofílico. O jejuno nos nutridos apresentou mais granulomas nas camadas serosa e muscular, raros na submucosa e formações pseudoneoplásicas na serosa. Poucos granulomas foram encontrados no intestino dos animais desnutridos. Sua presença no baço, que é rara na espécie humana e em camundongos, foi observada tanto nos nutridos como nos desnutridos. *Conclusão:* a alta mortalidade dos animais do experimento foi devida à infecção. O estado nutricional do hospedeiro repercutiu na evolução da esquistossomose. Nos animais nutridos a inflamação granulomatosa foi mais exacerbada com reações hiperplásicas. Nos desnutridos, o

1 Departamento de Parasitologia, Universidade Federal de Alagoas (UFAL).

2 Curso de Nutrição, UFAL. Bolsista de Iniciação científica do CNPq (processo 520399/96-0).

3 Curso de Nutrição, UFAL. Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa de Alagoas (FAPEAL).

4 Professora Adjunta aposentada, UFAL. Doutora em Patologia.

5 Faculdade de Nutrição, UFAL.

Endereço para correspondência: Janira Lúcia Assumpção Couto, Rua Desportista Humberto Guimarães, 191/102, Ponta Verde, CEP: 57035-030, Maceió, Alagoas, Brasil. E-mail: janelu4@uol.com.br

Recebido para publicação em 20/8/2006. Revisto em 15/3/2007. Aceito em 26/3/2007.

processo esquistossomótico aconteceu de forma mais branda e lenta. A presença de granulomas no baço causou surpresa e indica a necessidade de investigação.

DESCRITORES: Desnutrição. Esquistossomose mansônica. Camundongos. Fígado. Baço. Jejuno.

INTRODUÇÃO

Em pleno século XXI a esquistossomose continua a ser um grave problema de saúde pública, afetando cerca de 200 milhões de pessoas em 74 países. No Brasil, um número em torno de seis milhões de infectados encontra-se principalmente nos estados do Nordeste e em Minas Gerais, zonas endêmicas da esquistossomose mansônica (16).

As formas severas da doença, com aumento do fígado e do baço, estão correlacionadas ao número maior de ovos do *Schistosoma mansoni* eliminados nas fezes (17, 32). Embora vários órgãos possam ser afetados, fígado, baço e intestinos são invariavelmente atingidos. Do ponto de vista patológico, o fígado é o órgão alvo, atingido em vários graus de intensidade (4), com granulomas epitelióides que surgem nos espaços periportais em resposta à presença dos ovos do parasito.

Na forma hepatoesplênica aparece no fígado o espessamento fibroso nos espaços portais, mais acentuado no hilo, cuja conseqüência é a hipertensão portal. Nessa forma, o aumento do baço ocorre em 90% a 100% dos casos (10). A esplenomegalia parece ter origem em duas situações: a hipertensão portal, que leva à dilatação dos sinusóides, e a proliferação retículo-endotelial, como resposta ao *S. mansoni* e aos seus produtos (1, 10).

É freqüente a associação da esquistossomose com a desnutrição, uma vez que regiões endêmicas são habitadas por populações de baixo padrão socioeconômico (6). A desnutrição, que em última instância resulta do não-atendimento das necessidades nutricionais do indivíduo, pode complicar todas as patologias, principalmente se elas forem severas e de caráter crônico (11).

O objetivo deste trabalho foi avaliar os aspectos histopatológicos dos principais órgãos atingidos pela esquistossomose, com base em um modelo experimental que acrescenta a desnutrição a essa parasitose.

METODOLOGIA

Foram utilizados 75 camundongos albinos suíços machos, desmamados aos 21 dias de idade, dos quais 29 foram mantidos sem infecção e 46 foram infectados por meio de exposição percutânea com 40 cercárias de *S. mansoni* (cepa São Lourenço da Mata, Pernambuco, Brasil). Os animais foram mantidos em gaiolas individuais, com fornecimento de comida e água *ad libitum*, em condições padronizadas de temperatura (em torno de 23°C) e iluminação (ciclo claro/escuro de 12/12h).

Como dieta controle, foi utilizada a ração comercial Labina® (Agribands do Brasil Ltda.), peletizada e com 23% de conteúdo protéico. Para induzir desnutrição foi utilizada uma dieta multideficiente, conhecida como Dieta Básica Regional (DBR), elaborada com base em inquéritos dietéticos realizados na zona da mata de Pernambuco, área endêmica de esquistossomose e fome (5, 35). Essa dieta possui apenas 7% de proteína e é constituída (g/100g) de 18,3g de feijão mulatinho (*Phaseolus vulgaris*), 64,8g de farinha de mandioca (*Manihot esculenta*), 12,8g de batata doce (*Ipomoea batatas*) e 4,1g de carne de charque. Exceto a farinha de mandioca, os demais ingredientes foram processados à moda caseira, dessecados em estufa a 60°C e triturados. Após a pesagem nas proporções indicadas, foram homogeneizados e umedecidos para formar uma massa, a qual foi submetida à dessecação para formação de *pellets*, forma pela qual foi administrada aos animais.

Neste trabalho utilizou-se o termo “controle” para se referir aos animais que receberam a dieta controle e “desnutrido” para designar aqueles que se alimentaram com a DBR.

Foram estudados quatro grupos experimentais, segundo a presença da infecção e do tipo de dieta oferecida (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos animais segundo o tipo de dieta e a presença ou não da infecção pelo *S. mansoni*

Grupo	Dieta	Infecção	N.º de animais
CNI	CONT	Não	13
CI	CONT	Sim	19
DNI	DBR	Não	16
DI	DBR	Sim	27
Total	-	-	75

CONT = ração Labina®

DBR = Dieta Básica Regional (5, 35)

Controle não infectado = CNI; Desnutrido não infectado = DNI

Controle infectado = CI; Desnutrido Infectado = DI

A presença da infecção e sua intensidade foram averiguadas por meio da quantificação do número de ovos do *S. mansoni* eliminados. Para isso, procedeu-se à coleta das fezes dos animais infectados por ocasião da oitava semana de experimentação (período pós-postural) para o exame parasitológico segundo o método de Kato-Katz (15).

A mortalidade espontânea dos animais no transcorrer do experimento foi registrada a fim de se obter a taxa de mortalidade conforme a infecção e a condição nutricional.

Para a avaliação do crescimento ponderal, os animais foram pesados a cada sete dias, desde o início até o fim do experimento na 13ª semana.

Concluído o experimento, foi efetuada a eutanásia em dez animais de cada grupo, escolhidos aleatoriamente após anestesia em câmara de vaporização de éter.

Fígados, baços e intestinos (jejunos) foram removidos, clivados. Os fragmentos, que no caso do baço alcançaram toda sua extensão longitudinal, foram fixados em formaldeído 10%, pH 7.4. Em seguida, foram incluídos em parafina, seccionados com 5µm de espessura e corados pelo método da Hematoxilina-Eosina para o exame histológico em microscópio de luz. Durante o exame de cada fígado, foram observados dez campos microscópicos para a contagem dos granulomas.

A análise estatística foi efetuada segundo a análise da variância (ANOVA) para comparação entre as médias obtidas nos diferentes grupos. Quando havia diferença, utilizou-se o teste de Tukey ou t de Student (número de granulomas) para distinguir quais grupos diferiam entre si. Na comparação de frequências (taxa de mortalidade), usou-se o teste do qui-quadrado (χ^2). Em qualquer situação, foi adotado o nível crítico de 5% para o risco de falsa rejeição da hipótese nula ($p < 0,05$).

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Alagoas e recebeu sua aprovação.

RESULTADOS

Intensidade da infecção

A intensidade da infecção, avaliada pela média de ovos do *S. mansoni* eliminados na oitava semana do experimento, demonstrou que os animais desnutridos eliminaram uma quantidade de ovos significativamente maior que a verificada entre os animais alimentados com a dieta controle (337 ± 205 vs. $206 \pm 166,7$; $p < 0,006$).

Taxa de mortalidade

O experimento contou com um total de 75 animais, dos quais, em virtude da mortalidade espontânea, restaram 53 camundongos para o sacrifício (Tabela 2). Nenhum animal do grupo controle morreu antes do final do experimento. A desnutrição, isoladamente, causou a morte de 2 entre 16 animais. A taxa de mortalidade determinada pela infecção foi superior à causada pela desnutrição ($47,4\%$ vs. $12,5\%$; $p < 0,05$), com pronunciada taxa de mortalidade entre os animais infectados, tanto naqueles alimentados com dieta controle como nos que receberam a DBR. A desnutrição, aparentemente, atenuou o efeito da infecção sobre a taxa de mortalidade ($47,4$ vs. $40,7$; odds ratio = $0,76$), no entanto a diferença observada não foi estatisticamente significante ($p = 0,65$).

Tabela 2. Taxa de mortalidade observada entre os camundongos segundo o tipo de dieta e a infecção pelo *S. mansoni*

Grupos de estudo	Animais inseridos no experimento	Mortalidade Espontânea	Animais Sacrificados	Taxa de Mortalidade (%)
CNI	13	0	13	0,0a
CI	19	9	10	47,4b
DNI	16	2	14	12,5a
DI	27	11	16	40,7b
Total	75	22	53	29,3

a; b: letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significantes (χ^2): $p = 0,6$

Controle não infectado= CNI; Desnutrido não infectado = DNI

Controle infectado = CI; Desnutrido Infectado = DI

Curva Ponderal

As curvas de crescimento dos animais dos diferentes grupos encontram-se ilustradas na Figura 1.

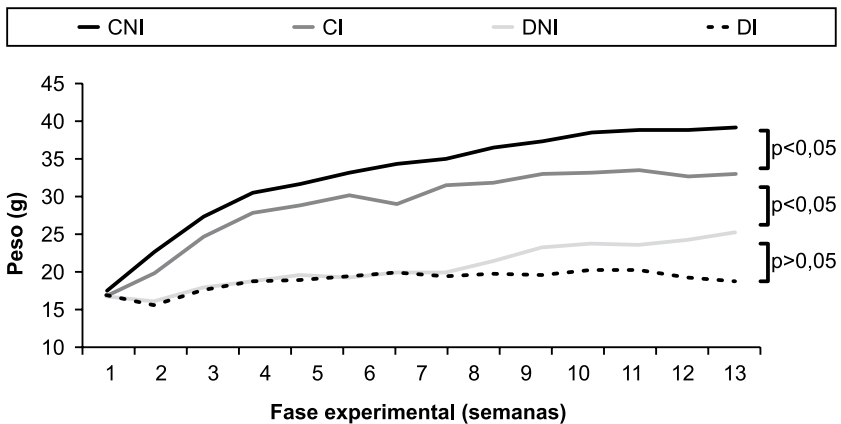


Figura 1. Curvas de crescimento (média ± DP) de camundongos alimentados com a dieta controle (C) ou desnutridos (D) pelo consumo da Dieta Básica Regional, infectados (I) ou não (NI) pelo *Schistosoma mansoni*.

Os grupos submetidos à DBR apresentaram um padrão de crescimento inferior ao daqueles alimentados com a dieta controle ($p < 0,0001$).

Animais alimentados com a dieta controle, quando infectados, desenvolveram-se ponderalmente menos que aqueles não infectados, fato que se acentuou após a quinta semana do experimento ($p < 0,009$).

Entre os animais desnutridos, independentemente da infecção, o desenvolvimento ponderal sucedeu, de modo sistemático, abaixo daqueles alimentados com a dieta controle. A partir da sétima semana, observou-se uma estabilização do crescimento no grupo desnutrido e infectado, sem que, no entanto, o peso médio no fim do experimento tenha se diferenciado de forma significativa do grupo desnutrido não infectado ($p > 0,05$).

Exame histopatológico

Nos animais sem infecção, as estruturas do fígado, baço e jejuno mostraram-se normais. Mesmo nos desnutridos, o fígado manteve a arquitetura trabecular preservada. Esteatose leve, microvesicular e de pouca importância foi encontrada em animais desnutridos. O jejuno apresentou uma mucosa normal, as vilosidades com bordas em escova íntegras.

Nos animais infectados, as reações ao processo infeccioso foram mais intensas no grupo nutrido, como se observa a seguir.

Fígado – o grupo nutrido apresentou uma média de 41,7 granulomas por campo microscópico, enquanto o desnutrido apresentou média de 15,4, diferença que foi significativa ($p < 0,0001$). O infiltrado inflamatório em torno dos granulomas foi caracterizado como do tipo produtivo-exsudativo, constituído predominantemente de eosinófilos, permeado de neoformação colagênica, esta mais acentuada nos animais nutridos que nos desnutridos (Figuras 2 e 3). Foi observado também processo inflamatório focal intra e extralobular, independentemente de granulomas, que alcançou espaços porta e veias centrais. Verificou-se de modo constante a presença de pigmento esquistossomótico, com distribuição irregular, em ambos os grupos. Observou-se também a presença de casais do *S. mansoni* na luz de vasos em três casos.

Jejuno – nos animais infectados a mucosa estava preservada. No grupo nutrido, as reações granulomatosas, mais intensas, causaram hipertrofia nas camadas serosa e muscular, com alguns casos de formações pseudoneoplásicas voltadas para a cavidade intestinal. Nesse grupo foi encontrada hiperplasia de células caliciformes. Nos animais desnutridos não houve alteração da citoarquitetura e os granulomas, quando presentes, encontraram-se em número de um a três, situados na submucosa. Metade do material examinado nos desnutridos (05) não apresentou granulomas.

Baço – além da proliferação de elementos retículo-endoteliais, comum nessa infecção, foram encontrados granulomas em 50% dos animais do grupo nutrido e em apenas um animal no grupo desnutrido. A reação periovular foi bem menos acentuada do que aquela observada no fígado e intestino (Figura 4)

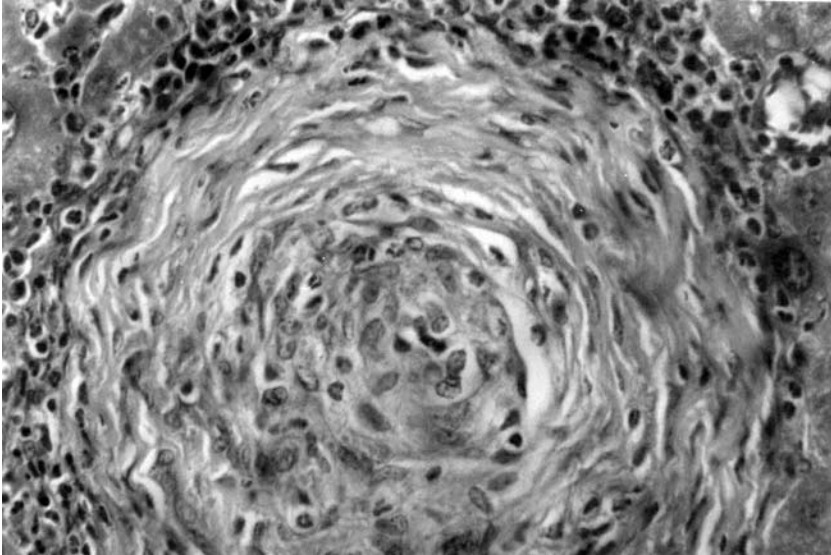


Figura 2. Granuloma hepático em camundongo nutrido, infectado pelo *S. mansoni*, mostrando importante formação colagênica (HE 400X).

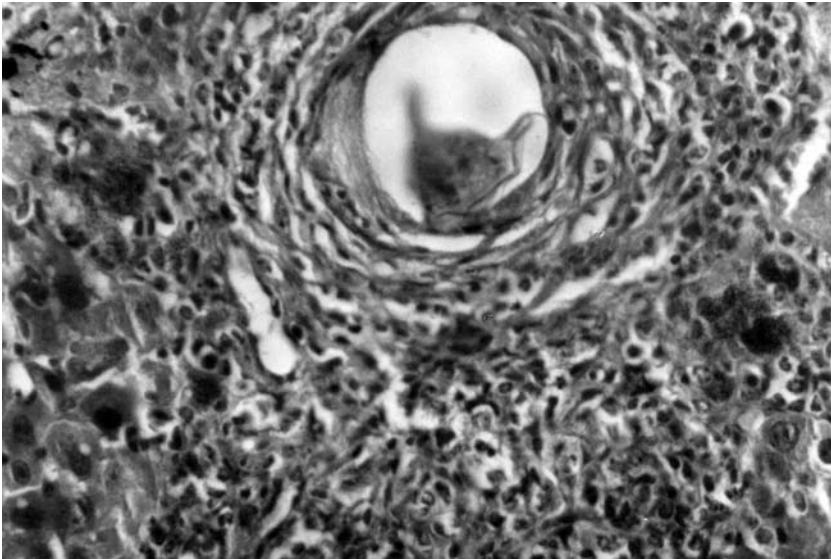


Figura 3. Fígado de camundongo desnutrido e infectado pelo *S. mansoni*, apresentando granuloma com infiltrado predominantemente de eosinófilos (HE 400x).

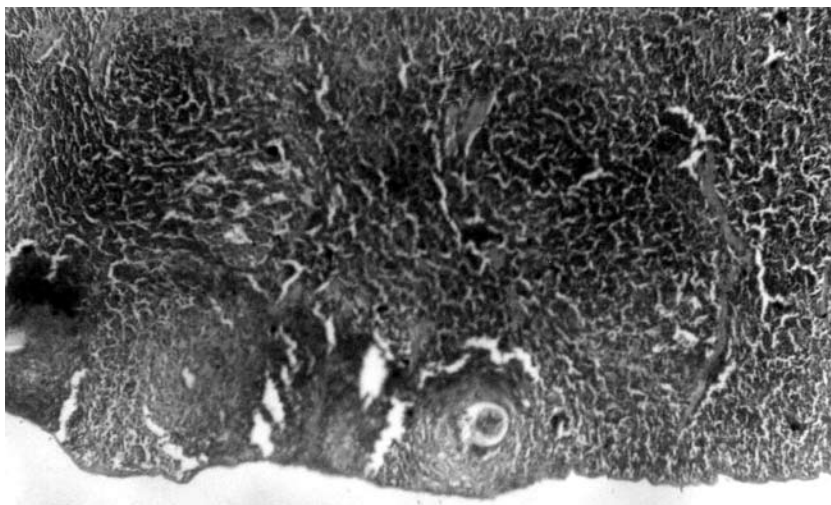


Figura 4. Baço de camundongo apresentando granulomas esquistossomóticos (HE 100x).

DISCUSSÃO

Intensidade da infecção e taxa de mortalidade

A intensidade da infecção esquistossomótica foi avaliada pela contagem de ovos eliminados durante a oitava semana. A importância desse indicador reside no fato de que existe associação entre uma elevada carga parasitária (principalmente acima de 1.000 ovos/g de fezes) e o desenvolvimento das formas hepato-intestinal avançada e hepato-esplênica (23, 32). Neste estudo, os animais foram inoculados com 40 cercárias, número bastante inferior ao utilizado em outros experimentos (3, 29), mas que melhor se correlaciona aos aspectos ecológicos da esquistossomose, que explicam as pequenas e médias taxas de infecção encontradas em populações humanas das áreas endêmicas (38). Todavia, a infecção só seria considerada leve se houvesse eliminação de menos de 100 ovos/g de fezes (25), o que não sucedeu neste experimento. Aliás, as maiores taxas de mortalidade aqui observadas foram devidas à infecção, fato já relatado anteriormente (8).

Curva Ponderal

Nos grupos que receberam a DBR, o desenvolvimento ponderal foi modesto, revelando o baixo valor biológico dessa dieta.

A redução na velocidade de crescimento ponderal dos animais do grupo controle infectado, observada a partir da quinta semana, pode ser atribuída ao início

da oviposição do *S. mansoni*. Nos animais desnutridos e infectados, a alteração na curva ponderal ocorre mais tarde (37), aqui se deu na sétima semana, o que mostra a influência das dietas também sobre o desenvolvimento do parasito, retardando o início da oviposição.

Estudo histopatológico

Animais sem infecção – as alterações nos órgãos causadas pela desnutrição, devidamente comentadas pela literatura científica, não foram observadas neste estudo. A desnutrição tem vários graus de severidade, cuja importância corresponde à intensidade dessas alterações. Desse modo, nas formas graves pode-se encontrar um jejuno com vilosidades atróficas, achatadas (30, 34), com dano para a função absorptiva, e o fígado gorduroso, como no kwashiorkor (14). Aqui, o modelo de desnutrição induzida nos animais não produziu as modificações das formas graves, apenas mostrou, em alguns fígados, uma leve esteatose considerada de pouca importância.

Animais infectados – na esquistossomose, as reações inflamatórias foram mais intensas e o número de granulomas maior nos animais nutridos que nos desnutridos, circunstância observada em trabalhos anteriores (6, 7, 21).

Fígado – os granulomas periovulares sempre apresentam agregado celular e colágeno em camadas concêntricas (19). Nesta pesquisa, foi estabelecido o período de transição da fase aguda para a crônica da doença (2, 33). Os granulomas foram mais numerosos e com maior formação fibroblástica nos animais nutridos, mas nos desnutridos predominou o exsudato inflamatório, como descrito em outros trabalhos (5). A maior produção de colágeno nos primeiros deve-se a uma melhor condição imunológica.

A desnutrição retarda o período de oviposição (9, 12, 13, 37), daí a evolução de granulomas da fase exsudativa para a produtiva. Aqui se observou um maior número de granulomas em estágio exsudativo nos animais desnutridos.

O infiltrado, predominantemente eosinofílico, demonstra, tal como se observou neste estudo, o estímulo que os parasitos podem causar nos eosinófilos (22), células cujas funções ainda vêm sendo descritas (18). Aos 80 e 120 dias, quando a infecção vai cronificando, foi descrito que os granulomas reduzem o tamanho (imunomodulação), ao mesmo tempo que aumentam em número e atividade fibroblástica (36), o que condiz com o tempo deste experimento. Essa circunstância foi observada com mais clareza nos animais nutridos.

O pigmento esquistossomótico, eliminado pelos vermes adultos, foi visto de forma constante aqui. Recentemente foi identificado como hemozoína, similar ao de outros organismos, como *Plasmodium*, que se alimentam de sangue (26).

No jejuno, os granulomas encontravam-se quase exclusivamente nas camadas muscular e serosa, tal como descreveram Mott et al. (24), com mucosa preservada, o que indicou probabilidade de manutenção da função absorptiva. As reações hiperplásicas na muscular e serosa, que foram encontradas nos animais nutridos, ocasionaram as formações tumorais ou pseudoneoplásicas, consideradas formas graves (4). Nessas formações, a fibrogênese e a angiogênese, que dependem dos ovos do *S. mansoni* (20), têm relação com a intensa deposição local desses ovos para estabelecer os granulomas e nódulos subseqüentes (4).

A hiperplasia celular no baço, observada na esquistossomose, seria, juntamente com a congestão venosa, causa do aumento desse órgão (1, 27). A presença de granulomas no baço, observada neste trabalho e com maior freqüência nos animais nutridos, é um evento raro, tanto na espécie humana, como em camundongos (28, 39). Em pesquisa com outro Rodentia, na qual também foram encontrados ovos do *S. mansoni* no baço, os autores referem-se à inexistência de relatos com essa ocorrência. Sugerem, ainda, que a infecção nesse órgão pode representar um tipo de equilíbrio entre o parasito e o hospedeiro que leve a essa localização e a uma baixa resistência imunológica do hospedeiro (31). Portanto, o encontro de granulomas no baço, verificado nestas pesquisas, evidencia a necessidade de explicações conclusivas.

CONCLUSÃO

Apesar do inóculo de cercárias ter sido modesto, se comparado à quantidade que usualmente se aplica em experimentos assim, a infecção não pode ser considerada leve, uma vez que a alta taxa de mortalidade dos animais do experimento deveu-se mais à infecção que à desnutrição. O estado nutricional do hospedeiro influiu na evolução da esquistossomose. Nos animais nutridos a inflamação granulomatosa se exacerbou com reações hiperplásicas aqui observadas. Nos desnutridos, o processo esquistossomótico aconteceu de forma branda, com fase exsudativa prolongada. Esse processo demorado, como cicatrização tardia do granuloma, acarreta uma exposição do organismo aos antígenos eliminados pelos ovos do *S. mansoni* por tempo maior. A presença de granulomas no baço, maior nos animais nutridos, foi um achado que surpreendeu e sugere maiores investigações.

AGRADECIMENTOS

Ao Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz, em especial à Dra. Eridan Coutinho, pelo fornecimento de animais para o experimento. Financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas – FAPEAL (Processo 2002.08.050-05).

ABSTRACT

Murine schistosomiasis associated to undernutrition: histological alterations in liver, spleen and jejunum.

Objective: to analyze in liver, spleen and jejunum of mice, the histological alterations caused by schistosomiasis when associated to malnutrition. *Methods:* weaned mice (21 days old) were used, divided in four groups, half of them were infected (percutaneous route) with 40 cercariae of *Schistosoma mansoni*. Groups, in each condition, infected or non-infected, received control diet (Labina ®), or were submitted to malnutrition by consumption of Regional Basic Diet. The parasitological burden was verified, through the quantitative parasitological analysis, the mortality rate, and the growth curve. After 90 days of experimentation, samples of liver, spleen and jejunum were obtained that were processed according to the routine technique for morphological analysis. *Results:* the parasitological burden after examination showed that the undernourished animals eliminated more eggs than nourished. The infection, not the malnutrition, caused the highest mortality. The growth curve showed that the groups had a lower development than the control group. Histopathological examination showed that malnutrition alone did not cause alteration in examined organs. In schistosomiasis the transitional period of the disease was noticed, between acute and chronic phases. In nourished animals, the inflammatory process was more intense, with important collagenic liver formation and more granulomas than in undernourished. In undernourished, hepatic granulomas were shown in exudative phase, with infiltrate which was mainly eosinophilic. The jejunum of nourished animals presented more granulomas in serosa and in muscular layers, rare granulomas in submucosa, and also some pseudoneoplastic formations in serosa. Few granulomas were found in the undernourished intestine. Their presence in the spleen, rare in human or mice species, was noticed in nourished and undernourished animals. *Conclusion:* The high mortality of animals was caused by the infection. The host nutritional state reflected in schistosomiasis evolution. In nourished animals, the granulomatous inflammation was exacerbated with hyperplastic reactions. In undernourished animals, the schistosomiasis course happened more blandly and slowly. The presence of granulomas in the spleen caused surprise and indicates the need of further investigation.

KEY WORDS: Undernutrition. Schistosomiasis mansoni. Mouse. Liver. Spleen. Jejunum.

REFERÊNCIAS

1. Andrade ZA, Andrade SG. Aspectos experimentais da esplenomegalia da esquistossomose. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 4: 249-255, 1962.

2. Arteaga C, Clavel G, Perret JL, Martet G, Wade B, Brian JF. Un cas de Lœffler hépatique. *Rev Med Interne* 21: 358-360, 2000.
3. Awney HA, Ghzlan HE, Shweita SA, Mostafa MH. Different levels of *Schistosoma mansoni* infection increased the mutagenicity of benzo (a) pyrene, the activity of aryl hydrocarbon hydroxylase and the formation of hepatic microsomal hydrogen peroxide. *Toxicology* 163: 213-218, 2001.
4. Coutinho A. Fatores relacionados com o desenvolvimento das formas clínicas da esquistossomose Mansônica. *Rev Ass Med Bras* 25: 185-188, 1979.
5. Coutinho EM. *Relações hospedeiro-parasito na esquistossomose mansônica em função da dieta básica regional: estudo anátomo-patológico*. Recife (Tese Livre-Docência - UFPE), 1976.
6. Coutinho EM. Malnutrition and hepatic fibrosis in murine schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 99: 85-92, 2004.
7. Coutinho EM, Barros AF, Barbosa JRA, Oliveira SA, Silva LM, Araújo RE, Andrade ZA. Host nutritional status as a contributory factor to the remodeling of schistosomal hepatic fibrosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 98: 919-925, 2003.
8. Couto JLA. *Estudo morfológico da mucosa jejunal em modelo experimental de esquistossomose mansônica associada à dietas normo/hipoprotéicas*. Dissertação (Mestrado), Universidade Fluminense, Niterói. 1999.
9. Couto JLA, Ferreira HS, Rocha DBR, Duarte MEL, Assunção ML, Coutinho EM. Structural changes in the jejunal mucosa of mice infected with *Schistosoma mansoni*, fed low or high protein diets. *Rev Soc Bras Med Trop* 35: 601-607, 2002.
10. Cerri GG, Alves VAF, Magalhães A. Hepatosplenic schistosomiasis mansoni: ultrasound manifestations. *Radiology* 153: 777-780, 1984.
11. Crenn P. Dénutrition-malnutrition: principes du traitement. *Revue Française des Laboratoires* 334: 29-35, 2001.
12. Ferreira HS, Coutinho EM, Teodósio NR, Cavalcanti CL, Samico MJ. Intestinal protein absorption in malnourished mice with acute schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 88: 581-587, 1993.
13. Ferreira HS, Coutinho EM, Nascimento GRA, Carvalho MC. A long-term intake of a protein hydrolysate seems to increase the risk of encephalopathy in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 93: 199-203, 1998.
14. Jacobs P & Wood L. Protein-energy malnutrition and kwashiorkor. *Disease-a-Month* 50: 96-106, 2004.
15. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 14: 397-400, 1972.
16. Katz N, Almeida K. Esquistossomose, xistose, barriga d'água. *Ciência & Cultura* 55: 38-43, 2003.
17. Lehman JS, Mott KE, Morrow JRRH, Muniz TM, Boyer MH. *Schistosoma mansoni* in a rural community in northeast Brazil. *Am J Med Hyg* 25: 285, 1976.
18. Lenzi HL, Pacheco RG, Pelajo-Machado M, Panasco MS, Romanha WS, Lenzi JA. Immunological system and *Schistosoma mansoni*: co-evolutionary immunobiology. What is the eosinophil role in parasite-host relationship? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 92: 19-32, 1997.
19. Lenzi HL, Kümmel E, Schechtman H, Pelajo-Machado M, Vale BS, Panasco M S, Lenzi JA. Collagen arrangement in hepatic granuloma in mice infected with *Schistosoma mansoni*: dependence on fiber radiation centers. *Braz J Med Biol Res* 32: 639-643, 1999.
20. Lenzi JA, Mota EM, Pelajo-Machado M, Vale LS, Vale BS, Andrade ZA, Lenzi HL. Intestinal fibrovascular nodules cause by *Schistosoma mansoni* in *Calomys callosus* Rengger, 1830 (Rodentia: Cricetidae): a model of concomitant fibrosis and angiogenesis. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 117-127, 2002.
21. Magalhães LA, Guaraldo AMA, Magalhães EMZ, Carvalho JF, Sgarbieri VC, Alcântara FG. Esquistossomose mansônica em camundongos experimentalmente subnutridos. *Rev Saúde Públ* 20: 362-368, 1986.
22. McCormick ML, Metwali A, Railsback MA, Weinstock JV, Britigan BE. Eosinophils from schistosome-induced hepatic granulomas produce superoxide and hydroxyl radical. *J Immunol* 157: 5009-5015, 1996.

23. Mota E, Sleight AC. Water-contact patterns and *Schistosoma mansoni* infection in a rural community in northeast Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 29: 230-235, 1984.
24. Mott CB, Neves DP, Betarello A. Absorção intestinal na forma hepatoesplênica da esquistossomose mansônica. *Rev Hosp Clín Fac Med São Paulo* 26: 55-60, 1971.
25. Noya O, Alarcón de Noya B, Losada S, Colmenares C, Guzmán C, Lorenzo MA, Bermúdez H. Laboratory diagnosis of schistosomiasis in areas of low transmission. A review of a line of research. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97: 167-169, 2002.
26. Oliveira MF, D'Avila JCP, Torres CR, Tempone AJ, Rumjanek FD, Braga CM S, Silva JR, Dansa-Petretski M, Oliveira MA, De Souza W, Ferreira ST. Haemozoin in *Schistosoma mansoni*. *Mol Biochem Parasitol* 111: 217-221, 2000.
27. Pereira SAL, Corrêa BS, Minicucci GP, Lopes GMA, Castro ECC, Reis MA, Teixeira VPA. O peso do baço em chagásicos crônicos. *Rev Soc Bras Méd Trop* 32: 167-170, 1999.
28. Raso P. Esquistossomose mansônica. In: G Brasileiro Filho, JEH Pitella, FEL Pereira, EA Bambirra & AJA Barbosa, *Bogliolo Patologia*, 5ª.ed, Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1994. p 1125-1145.
29. Sheweita SA, Mubark J, Doenhofe MJ, Mostafa MH, Margison GP, O'Connor PJ, Elder RH. Changes in the expression of cytochrome P450 isozymes and related carcinogen metabolizing enzyme activities in *Schistosoma mansoni*-infected mice. *J Helminthol* 76: 71-78, 2002.
30. Shinner M, Redmond AOB, Hansen JDL. The jejunal mucosa in protein-energy malnutrition. A clinical, histological, and ultrastructural study. *Experimental and Molecular Pathology* 19: 61-78, 1973.
31. Silva-Souza N, Vasconcelos SD. Histopathology of *Holochilus brasiliensis* (Rodentia: Cricetidae) infected with *Schistosoma mansoni* (Schistosomatida: Schistosomatidae). *Rev Patol Trop* 34: 145-150, 2005.
32. Sleight AC, Mott KE, Hoff R, Maguire JH, Silva JTP. Manson's schistosomiasis in Brazil: 11-Year evaluation of successful disease control with oxamniquine. *Lancet* 1: 635-637, 1986.
33. Stone PJ. Potential use of collagen and elastin degradation markers for monitoring liver fibrosis in schistosomiasis. *Acta Trop* 77: 97-99, 2000.
34. Tandon BN, Magotra ML, Saraya AK, Ramalingaswami V. Small intestine in protein malnutrition. *Am J Clin Nutr* 21: 813-819, 1968.
35. Teodósio NR, Lago ES, Romani SAM, Guedes RCA. A regional basic diet from Northeast Brazil as a dietary model of experimental malnutrition. *Arch Lat Am Nutr* 40: 533-547, 1990.
36. Tristão AR, Melo AL, Vasconcelos AC, Grossi FM. Apoptosis in the modulation of the inflammatory response to the eggs of *Schistosoma mansoni*. *Arq Bras Med Vet Zootec* 52: 586-591, 2000.
37. Tshikuka JG, Gray-Donald K, Scott M, Ofela KN. Relationship of childhood protein-energy malnutrition and parasite infectious in an urban African setting. *Trop Med Int Health* 2: 374-382, 1997.
38. Warren KS. Regulation of prevalence and intensity of schistosomiasis in man: immunology or ecology? *J Inf Dis* 127: 595, 1973.
39. Yoshioka L, Zanotti-Magalhães EM, Magalhães LA, Linhares AX. *Schistosoma mansoni*: um estudo da patogenicidade da linhagem Santa Rosa (Campinas, SP, Brasil) em camundongos. *Rev Soc Bras Med Trop* 35: 203-207, 2002.