

VITOR LUÍS TENÓRIO MATI

**EFEITOS DA DEXAMETASONA E PENTOXIFILINA NA
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EXPERIMENTAL:
Aspectos do parasitismo e histopatologia hepática
em camundongos da linhagem AKR/J**

Belo Horizonte

2009

VITOR LUÍS TENÓRIO MATI

**EFEITOS DA DEXAMETASONA E PENTOXIFILINA NA
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EXPERIMENTAL:**

**Aspectos do parasitismo e histopatologia hepática
em camundongos da linhagem AKR/J**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em parasitologia.

Área de concentração: Helminologia

Orientador: Prof. Dr. Alan Lane de Melo

Belo Horizonte
Instituto de Ciências Biológicas
UFMG
2009

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Taxonomia e Biologia de Invertebrados (Departamento de Parasitologia) e Laboratório de Apoptose (Departamento de Patologia Geral) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais

À tia Amélia Dulce Vilela de Carvalho
(*in memoriam*)

Agradecimientos

Ao Prof. Dr. Alan Lane de Melo pelo convívio, conselhos vários e seu exemplo profissional e humano.

Ao Prof. Dr. Anilton César Vasconcelos pela colaboração e solicitude.

Ao Sr. Airton Lobo pelo auxílio e sugestões durante a preparação de lâminas, mas sobretudo pela serenidade e trato diários.

A Hudson Alves Pinto, colega de mestrado e amigo, pelas discussões científicas e companheirismo.

Aos demais colegas do Laboratório de Taxonomia e Biologia de Invertebrados (LTBI) Wanderlany Amâncio Martins, Sandro Eugênio Pereira Gazzinelli, Gustavo José Caldas Vianna, Higor Rodrigues Duarte e Fernando Sérgio Barbosa.

Aos antigos colegas e colaboradores do LTBI.

Ao Sr. Alberto Geraldo dos Santos por fazer-me conhecer e ainda hoje carregar consigo a história do antigo Grupo Interdepartamental de Estudos sobre Esquistossomose (GIDE).

A José Carlos Reis dos Santos, Selma Rodrigues de Souza, Zenir de Souza e Florence Mara Rosa pela convivência nos corredores do bloco Q3 do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

À Soraia Silvéria Silva e Bárbara Laurice Araújo Verçosa do Departamento de Patologia Geral, pela ajuda na realização das colorações histológicas pelo *Picrosirius Red*, PAS e TUNEL.

À Sumara Aparecida Guilherme, secretária do Programa de Pós-graduação em Parasitologia, pela simpatia e bons serviços prestados.

Ao programa de Pós-graduação em Parasitologia nas pessoas do ex-coordenador Prof. Dr. Pedro Marcos Linardi e do seu atual coordenador Prof. Dr. Marcos Horácio Pereira.

Ao CNPq pela concessão da bolsa.

Por fim, em função desta e qualquer outra etapa superada, também a meus pais Celestino Cesare Mati e Cynthia Maria Carvalho Tenório Mati, à irmã Sílvia Paula Tenório Mati, à noiva Sílvia Cristina Nunes dos Santos, aos amigos de foro íntimo e a Deus pela vida.

Obrigado.



“A técnica e a ciência, por si sós, são forças embrutecedoras capazes de destruir o próprio homem, se a alma não pender para a serena e a filosófica contemplação das coisas. É preciso, pois, humanizar a ciência, espiritualizar a técnica.”

Carlos da Silva Lacaz
Ensaio Médico-Sociais, 1986.

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	16
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	19
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. OBJETIVOS.....	28
2.1. Objetivo geral.....	29
2.2. Objetivos específicos.....	29
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	30
3.1. Animais.....	31
3.1.1. Camundongos.....	31
3.1.2. Parasito.....	31
3.2. Obtenção de cercárias.....	31
3.3. Contagem de cercárias.....	32
3.4. Infecção dos roedores.....	32
3.5. Grupos.....	32
3.6. Fármacos utilizados.....	34
3.6.1. Dexametasona (DEX).....	34
3.6.2. Pentoxifilina (PTX).....	35
3.7. Esquema de administração dos fármacos.....	36
3.8. Sacrifício dos roedores.....	36
3.9. Recuperação dos parasitos.....	36
3.9.1. Lavagem peritoneal.....	36
3.9.2. Perfusão do sistema porta.....	37
3.10. Coloração e análise morfológica dos esquistossomos.....	37
3.11. Avaliação da oviposição na cavidade peritoneal.....	39
3.12. Oograma.....	39
3.13. Histopatologia.....	40
3.13.1. Processamento histológico.....	40

3.13.2. Coloração histológica.....	41
3.13.2.1. Hematoxilina e eosina.....	41
3.13.2.2. <i>Picrosirius red</i>	41
3.13.2.3. Ácido periódico de Schiff.....	42
3.13.2.4. <i>Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick-end Labeling</i> (TUNEL).....	42
3.13.3. Classificação das fases evolutivas das lesões granulomatosas.....	43
3.13.4. Morfometria de granulomas.....	44
3.13.5. Avaliação da apoptose.....	44
3.14. Mortalidade.....	45
3.15. Considerações éticas.....	45
3.16. Análise estatística.....	46
4. RESULTADOS.....	47
4.1. Observações realizadas imediatamente após o sacrifício dos roedores.....	48
4.1.1. Grupos controles.....	48
4.1.2. Grupos tratados pela DEX.....	48
4.1.3. Grupos tratados pela PTX.....	49
4.2. Recuperação dos trematódeos da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J.....	49
4.3. Análise morfológica dos vermes adultos.....	52
4.3.1. Parasitos recuperados da cavidade peritoneal.....	52
4.3.2. Parasitos recuperados do sistema porta.....	67
4.4. Cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J: aspectos da relação parasito-hospedeiro.....	84
4.4.1. Granulomas e ovos de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal.....	84
4.4.2. Considerações sobre a oviposição <i>in situ</i>	89
4.4.3. Oviposição do parasito na cavidade peritoneal: Percentual de ovos imaturos no peritônio de camundongos tratados pela DEX ou PTX.....	89
4.4.4. Influência da DEX e PTX sobre a gênese dos granulomas peritoneais.....	89
4.5. Oograma.....	91
4.6. Histopatologia.....	96

4.6.1. Características e fases evolutivas das lesões granulomatosas após o tratamento por DEX ou PTX.....	96
4.6.2. Morfometria.....	99
4.6.3. Síntese colágena.....	104
4.6.4. Efeitos sobre o parênquima hepático.....	105
4.6.5. Índice apoptótico nos granulomas.....	108
4.7. Mortalidade.....	112
5. DISCUSSÃO.....	113
6. CONCLUSÃO	131
REFERÊNCIAS.....	133

Lista de figuras

Figura 1 - Esquema da divisão dos grupos experimentais, tratamento e sacrifício dos camundongos.	33
Figura 2- Fórmula estrutural da dexametasona.	34
Figura 3 - Fórmula estrutural da pentoxifilina.....	35
Figura 4 - Média e desvio padrão do comprimento total de machos de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.....	54
Figura 5 - Média e desvio padrão da distância entre ventosas de <i>S. mansoni</i> machos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental	55
Figura 6 - Média e desvio padrão do comprimento mediano da massa testicular de machos de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.	56
Figura 7- Média e desvio padrão do comprimento médio de lóbulo testicular de <i>S. mansoni</i> machos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.	57
Figura 8 - Média e desvio padrão do número de lóbulos testiculares de <i>S. mansoni</i> machos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.	58

Figura 9 - Média e desvio padrão do comprimento total de fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.....	61
Figura 10 - Média e desvio padrão do comprimento máximo do ovário de fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental	62
Figura 11 - Média e desvio padrão da largura máxima do ovário de fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.	63
Figura 12 - Percentual total de úteros com ovos em fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.....	66
Figura 13 - Média e desvio padrão do comprimento total de <i>S. mansoni</i> machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.....	69
Figura 14 - Média e desvio padrão da distância entre ventosas de <i>S. mansoni</i> machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental	70
Figura 15 - Média e desvio padrão do comprimento mediano da massa testicular de <i>S. mansoni</i> machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.	71
Figura 16 - Média e desvio padrão do comprimento médio de lóbulo testicular de <i>S. mansoni</i> machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental	72

Figura 17 - Média e desvio padrão do número de lóbulos testiculares de <i>S. mansoni</i> machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental	73
Figura 18 - Média e desvio padrão do comprimento total de fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.....	76
Figura 19 - Média e desvio padrão do comprimento máximo do ovário de fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental	77
Figura 20 - Média e desvio padrão da largura máxima do ovário de fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.	78
Figura 21 - Percentual total de úteros com ovos em fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção experimental.....	81
Figura 22 - Machos de <i>S. mansoni</i> recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona durante a fase aguda da infecção (63 DPI).....	82
Figura 23 - Fêmeas de <i>S. mansoni</i> recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona durante a fase aguda da infecção (63 DPI).....	83
Figura 24 - Mediana e distância interquartílica do número de ovos imaturos de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI.....	85
Figura 25 - Mediana e distância interquartílica do número de granulomas esquistossomóticos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI	86

Figura 26 - Mediana e distância interquartílica do total de granulomas e ovos de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI	87
Figura 27 - Mediana e distância interquartílica da razão número de ovos imaturos de <i>S. mansoni</i> pelo número de fêmeas recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI.....	88
Figura 28 - Percentual de granulomas e ovos imaturos de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI.....	90
Figura 29 - Média, erro e desvio padrões do número de ovos de 2 ^o estágio de <i>S. mansoni</i> / fêmea do sistema porta / g de tecido de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI	93
Figura 30 - Percentual de ovos viáveis (imaturos e maduros) e inviáveis (mortos) de <i>S. mansoni</i> observados pelo oograma de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI	94
Figura 31 - Distribuição percentual dos estádios evolutivos de ovos imaturos de <i>S. mansoni</i> observados pelo oograma de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI.	95
Figura 32 - Granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante a fase aguda (63 DPI) da infecção pelo <i>S. mansoni</i>	97
Figura 33 - Granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante a fase crônica (154 DPI) da infecção pelo <i>S. mansoni</i> .	98
Figura 34 - Alterações hepáticas de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona durante as fases aguda (63 DPI) e crônica (154 DPI) da infecção pelo <i>S. mansoni</i>	106

Figura 35- Detalhes dos hepatócitos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela DEX durante a fase aguda da infecção (56 DPI) pelo <i>S. mansoni</i>	107
Figura 36 – Apoptose de células constituintes do granuloma esquistossomótico durante a fase aguda da infecção (56 DPI) em camundongos da linhagem AKR/J tratados pela DEX	109
Figura 37 - Índice apoptótico global das células inflamatórias constituintes de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção pelo <i>S. mansoni</i>	110
Figura 38 - Índice apoptótico específico de linfócitos constituintes de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases aguda e crônica da infecção pelo <i>S. mansoni</i>	111
Figura 39 - Taxa de sobrevivência de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante a fases aguda da infecção experimental pelo <i>S. mansoni</i>	112

Lista de tabelas

Tabela 1 - Média e desvio padrão do número de parasitos recuperados de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a fase aguda da infecção experimental pelo <i>S. mansoni</i>	50
Tabela 2 - Média e desvio padrão do número de parasitos recuperados de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a fase crônica da infecção experimental pelo <i>S. mansoni</i>	51
Tabela 3 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.....	59
Tabela 4 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.	60
Tabela 5 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.....	64
Tabela 6 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de <i>S. mansoni</i> recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.	65
Tabela 7 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de <i>S. mansoni</i> recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.	73
Tabela 8 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de <i>S. mansoni</i> recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.	75

Tabela 9 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de <i>S. mansoni</i> recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.	79
Tabela 10 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de <i>S. mansoni</i> recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.	80
Tabela 11 - Média, desvio padrão e percentual de variação em relação ao controle do número de ovos imaturos, maduros, mortos e da razão 2 ^o estágio / número de fêmeas recuperadas do sistema porta / g de tecido observados pelo oograma em camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a infecção experimental pela cepa LE de <i>S. mansoni</i>	92
Tabela 12 - Fases evolutivas dos granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a fase aguda da infecção experimental pelo <i>S. mansoni</i>	100
Tabela 13 - Fases evolutivas dos granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a fase crônica da infecção experimental pelo <i>S. mansoni</i>	101
Tabela 14 - Média, desvio padrão e percentual de variação da área, perímetro, diâmetros máximo e mínimo de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona pentoxifilina durante a fase aguda da infecção experimental pela cepa LE de <i>S. mansoni</i> em relação aos grupos controles.	102
Tabela 15 - Média, desvio padrão e percentual de variação da área, perímetro, diâmetros máximo e mínimo de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante a fase crônica da infecção experimental pela cepa LE de <i>S. mansoni</i> em relação aos grupos controles.	103

Resumo

Os efeitos decorrentes do tratamento de camundongos isogênicos da linhagem AKR/J pela dexametasona (DEX) ou pentoxifilina (PTX) durante as fases aguda e crônica da infecção pelo *Schistosoma mansoni* (cepa LE) foram avaliados. A administração dos fármacos, provavelmente por interferir na resposta imunológica do hospedeiro, provocou alterações na relação parasito-hospedeiro que resultaram em mudanças no padrão de desenvolvimento e fecundidade dos vermes e também nas características dos granulomas hepáticos, incluindo o conteúdo fibroso e o índice apoptótico das células constituintes das lesões granulomatosas. Parasitos recuperados da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos tratados pela DEX ou PTX, na infecção aguda ou crônica, apresentaram médias maiores do comprimento total. Além disso, o desenvolvimento sexual e a fecundidade do trematódeo foram maiores nos camundongos que receberam o glicocorticoide. Nestes animais verificou-se também aumento da quantidade de ovos no intestino e a presença de ovos maduros do parasito sem células aderidas na cavidade peritoneal. Não se observou, contudo, diferença na quantidade de parasitos recuperados dos roedores tratados por ambas as drogas. A histopatologia do fígado de camundongos submetidos ao tratamento pela DEX ou PTX mostrou redução do infiltrado inflamatório, das dimensões dos granulomas e da fibrose. A administração de DEX relacionou-se a maior índice apoptótico entre as células da lesão granulomatosa, incluindo linfócitos, e a claro acometimento, somente durante a fase aguda, do parênquima hepático dos roedores. Adicionalmente, novas informações sobre a biologia do *S. mansoni* em camundongos da linhagem AKR/J foram obtidas.

Abstract

The effects of the treatment of inbred AKR/J strain of mice by dexamethasone (DEX) or pentoxifylline (PTX) during acute and chronic phases of *Schistosoma mansoni* (LE strain) infection were evaluated. The administration of the drugs, probably by interfering with the immune response of the host, led to alterations in host-parasite relationship that resulted in changes on the pattern of development and fecundity of the worms and also on the characteristics of the hepatic granulomas, including the fibrous content and the apoptosis rate of cells making up the granulomatous lesions. Parasites recovered from the peritoneal cavity and portal system of rodents treated by DEX or PTX, in acute or chronic infection, showed higher means of the total length. Furthermore, sexual development and fecundity of the trematode were more evident in mice that received the glucocorticoid. In these animals it was verified an increasing in the number of eggs in the intestine and the presence of mature eggs of the parasite without cellular adhesion in the peritoneal cavity. No difference, nevertheless, in the total number of worms recovered from mice treated by both drugs was verified. The liver histopathology of mice subjected to treatment by DEX or PTX showed a reduction of inflammatory infiltrate, size of granulomas and fibrosis. The administration of DEX was related to a higher apoptosis rate among the cells of the granulomatous lesion, including lymphocytes, and a clear involvement, only during the acute phase, on the hepatic parenchyma of rodents. Additionally, new informations on the biology of *S. mansoni* in mice of the AKR/J strain were obtained.

1. Introdução

A esquistossomose, também denominada bilharziose, por homenagem a Theodor Bilharz, quem, em 1852, no Egito, a primeiro observou e descreveu o seu agente etiológico, é causada por trematódeos digenéticos atualmente pertencentes ao gênero *Schistosoma* Weinland, 1858. No ano de 1882, baseado em observações americanas, Patrick Manson aventou que os casos da doença, observada por Bilharz, possivelmente seriam causados por duas espécies distintas de parasitos. Em 1907, Louis Sambon, seu aluno, propôs, a partir da observação dos ovos característicos do trematódeo que contém espículo lateral, o nome *Schistosoma mansoni*. Coube, entretanto, a Manoel Augusto Pirajá da Silva, já no ano seguinte, realizar a descrição do *S. mansoni* e estudar em detalhes aspectos do ciclo e da doença por ele causada. Além da descrição de vermes adultos em cópula e de seus órgãos internos, estes estudos incluem o achado de ovos com espículo lateral no útero de fêmeas, sendo decisivos para a validação da nova espécie e o desfecho da divergência então existente entre a escola de parasitologia alemã, que acreditava ser a esquistossomose causada unicamente pelo *Schistosoma haematobium* e a escola inglesa, que defendia a existência da nova espécie, o *S. mansoni* (PESSÔA & MARTINS, 1988a; FALCÃO, 2008).

Não obstante os avanços no conhecimento desta helmintose obtidos em um século de pesquisas, os países tropicais e subtropicais não conseguiram sucesso em seu controle. A esquistossomose permanece como uma das infecções parasitárias mais prevalentes, sendo um problema de saúde pública global e com número crescente de pessoas sob o risco de adquirir a infecção (WHO - *World Health Organization*, 1998, 2002; CHITSULO *et al.*, 2000; ENGELS *et al.*, 2002; STEINMANN *et al.*, 2006; BRUUN & AAGAARD-HANSEN, 2008).

Estima-se que 779 milhões de indivíduos, número superior a 10% da população mundial, vivam em áreas endêmicas estando sob risco de contaminação pelas várias espécies do gênero (STEINMANN *et al.*, 2006; BRUUN & AAGAARD-HANSEN, 2008). No Brasil 42 milhões de pessoas habitam tais áreas e aproximadamente 6,7 milhões estão parasitadas pelo *S. mansoni* (KATZ & PEIXOTO, 2000).

O casal de *S. mansoni* vive habitualmente no sistema porta do hospedeiro vertebrado, onde a fêmea realiza a postura, provocando um conjunto semiológico próprio, que caracteriza a esquistossomose mansoni. O ovo do parasito compreende o agente nocivo mais importante, sendo a lesão granulomatosa ao seu redor nos tecidos do hospedeiro vertebrado, sobretudo no fígado, o substrato anatômico da doença (BOGLIOLO, 1957, 1958; RASO & BOLILOLO, 1970; RASO *et al.*, 1978; PESSÔA & MARTINS, 1988b; MELO & COELHO, 2005).

De acordo com KUSEL *et al.* (2007), a relação entre os dois organismos consiste em constante comunicação, através de mecanismos de sinalização envolvendo órgãos sensoriais,

o glicocálice, a superfície de membrana e órgãos internos do parasito com os fluidos e células do hospedeiro. Há evidências indicando que o desenvolvimento dos vermes no hospedeiro vertebrado é passível de modulação em decorrência do reconhecimento, por parte do parasito, de determinados mediadores produzidos pelo hospedeiro, sobretudo aqueles fatores relacionados ao sistema imunológico do mesmo. DAVIES *et al.* (2001), estudando em um modelo murino da infecção esquistossomótica o desenvolvimento do parasito, mostraram que o *S. mansoni* foi capaz de reconhecer estímulos do sistema imunológico do hospedeiro, sendo os linfócitos T CD4+ fundamentais no fornecimento dos sinais aos quais o parasito respondeu.

Além disso, dependendo da espécie do hospedeiro vertebrado, da linhagem do parasito ou do tempo de infecção, a relação parasito-hospedeiro sofre modificações, refletindo em alterações no microambiente dos parasitos que podem induzir nos mesmos alterações fisiológicas e morfológicas (KUNTZ, 1952; KASTNER *et al.*, 1975; CIOLI *et al.*, 1977; MELO, 1990; BICALHO, 1992; FREITAS *et al.*, 1996; MACHADO-SILVA *et al.*, 1994, 1995; NEVES *et al.*, 2007). Estudos sobre o desenvolvimento do *S. mansoni* na cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J corroboram tal ideia (BICALHO *et al.*, 1993; FREITAS *et al.*, 1996). Roedores desta linhagem apresentam deficiência no quinto componente (C5) do sistema de complemento (BEN-EFRAIM & CINADER, 1964; WHEAT *et al.*, 1987) e uma alta incidência de leucemia (KASSEL *et al.*, 1973; EVANS & MALIK, 1987). Exemplares de *S. mansoni* machos foram capazes de desenvolver e atingir a maturidade sexual no peritônio de camundongos da linhagem AKR/J mais rapidamente do que em camundongos SWISS. Na cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J o comprimento médio e percentual de vermes machos maduros aos 45 dias de infecção foi significativamente maior do que o observado em camundongos SWISS, não havendo diferença significativa entre as linhagens aos 60 dias de infecção. Por outro lado, fêmeas de *S. mansoni* de origem peritoneal e apresentando ovos no útero foram observadas após 45 dias da inoculação das cercárias somente dentre aquelas recuperadas de camundongos da linhagem AKR/J, sendo a média do comprimentos desta significativamente maior do que a média referente às fêmeas recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos SWISS (BICALHO, 1992, 2003; BICALHO *et al.*, 1993; FREITAS *et al.*, 1996). De acordo com BICALHO *et al.* (1993) estes achados reforçam a ideia de que os parasitos encontraram condições mais favoráveis ao seu desenvolvimento na cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J do que no peritônio de camundongos SWISS. Outros autores já haviam identificado previamente diferenças marcantes, em função da espécie ou linhagem de hospedeiro utilizada,

no tamanho, desenvolvimento, maturação dos órgãos sexuais e período de permanência dos vermes na cavidade peritoneal (YOLLES *et al.*, 1949; STIREWALT *et al.*, 1951; MOORE & MELENEY, 1955; FAN & CHIANG, 1971; PEREIRA *et al.*, 1972; HOLANDA, 1973).

No que se refere ao desenvolvimento das lesões granulomatosas nos tecidos dos hospedeiros vertebrados, sabe-se que está relacionado à resposta de linfócitos T CD4+ a antígenos do ovo do parasito contendo o miracídio já formado (CHEEVER *et al.*, 1993; PEARCE & MACDONALD, 2002; CHENG *et al.*, 2008). Contudo, os mecanismos exatos envolvidos no recrutamento de leucócitos, incluindo os linfócitos T CD4+, para os granulomas não são completamente conhecidos. Há evidências que o fator de necrose tumoral (TNF) α e outros mediadores desempenhem papel fundamental na migração destas células (CALICH *et al.*, 1985; JOSEPH & BOROS, 1993; CHENSUE *et al.*, 1994; GOES *et al.*, 1994; HASEEB *et al.*, 2001; SANDOR *et al.*, 2003; RUTITZKY & STADECKER, 2006; RUTITZKY *et al.*, 2008) e também na intensidade da fibrose em humanos (HENRI *et al.*, 2002). Adicionalmente, HAGAN *et al.* (1993) propuseram que o TNF- α se relaciona, em parte, ao fenômeno de imunidade concomitante verificado na esquistossomose mansoni

RASO *et al.* (1978) consideram que a formação do granuloma hepático é afetada por dois fatores: o tempo de infecção e a resposta do hospedeiro. Inicialmente, as lesões são constituídas principalmente por polimorfonucleares e linfócitos, sendo intenso o infiltrado inflamatório. Macrófagos são as células mais comuns na fase crônica da infecção quando os granulomas adquirem progressivamente maior conteúdo fibroso, tornando-se inclusive de diâmetro significativamente menor do que os granulomas de fase aguda (ANDRADE & WARREN, 1964; COELHO *et al.*, 1989; CARVALHO *et al.*, 1986; LENZI *et al.*, 1998; SILVA *et al.*, 2000).

Além disso, é sabido que a apoptose ou morte celular programada, fenômeno relacionado a uma série de eventos bioquímicos e identificável à microscopia por alterações características da morfologia celular, participa da modulação da inflamação do tipo granulomatosa ao reduzir a quantidade de células e área dos granulomas esquistossomóticos hepáticos de camundongos (TRISTÃO *et al.*, 2000; TRISTÃO, 2001), possivelmente por apoptose de linfócitos T CD 4 + (LUNDY *et al.*, 2001; LUNDY & BOROS, 2002).

Fármacos que alteram a resposta do hospedeiro, sobretudo os mecanismos relacionados à inflamação, apoptose e fibrose, podem interferir na formação dos granulomas e mesmo na gravidade da doença resultante destas lesões. É possível que o estudo dos efeitos destes compostos na esquistossomose experimental possibilite, portanto, a obtenção de informações adicionais sobre a infecção pelo *S. mansoni*, resultando talvez em uma melhor

compreensão do próprio processo de parasitismo e abrindo novas perspectivas em relação a terapias adjuvantes à tradicional.

Além disso, tratamentos por drogas imunomoduladoras e imunossupressoras tem sido estudados em diferentes processos patológicos (WARD & CLISSOLD, 1987; SÁEZ-ILORENS *et al.*, 1990; NAVARRO *et al.*, 1996; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 1996; HERMETO *et al.*, 1990, 1993, 1994; MELO *et al.*, 1994; MARTINS, 2004; VIANNA & MELO, 2007; RIBEIRO DE JESUS *et al.*, 2008), sendo a possibilidade de sua utilização em doenças parasitárias discutida (SAMLASKA & WINFIELD, 1994; OLIVEIRA *et al.*, 2000; LESSA *et al.*, 2001; MUNIZ-JUNQUEIRA, 2007). O uso de tais fármacos proporciona resultados interessantes também em outras doenças granulomatosas, seja em processo infeccioso (NERY *et al.*, 2000; MARQUES *et al.*, 2008) ou distúrbio de autoimunidade (MOLLER, 2003; GRUTTERS & VAN-DEN-BOSCH, 2006).

A dexametasona (DEX) e a pentoxifilina (PTX) são exemplos de compostos com reconhecida capacidade de alterar a resposta imunológica de vertebrados. Os seus mecanismos de ação são distintos, podendo resultar em efeitos semelhantes ou mesmo antagônicos dependendo da variável analisada.

Sabe-se que a DEX é um glicocorticoide cujos efeitos são mediados principalmente por mecanismos genômicos, embora seja também considerada, a existência de mecanismos não genômicos, ainda não completamente elucidados. Os primeiros referem-se à ativação do receptor de esteroides pela DEX no citosol da célula alvo o que leva ao aumento ou inibição da síntese de determinadas proteínas. Assim sendo, citocinas como interleucina (IL) -1, interferon (IFN) $-\gamma$, TNF- α , quimiocinas, enzimas correlatas ao processo inflamatório e moléculas de adesão podem ter sua expressão reduzida (OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 1996; FALKENSTEIN *et al.*, 2000; SCHLEIMER, 2004; CZOCK *et al.*, 2005), embora EARP *et al.* (2008) tenham observado um aumento na síntese do ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) de TNF- α em períodos imediatamente seguintes ao tratamento de ratos pela DEX. A migração de leucócitos para o sítio de infecção pode também ser alterada pela administração do glicocorticoide (MELO *et al.*, 1994). De fato, estas drogas interferem no número e nas características das células circulantes no hospedeiro vertebrado, sendo observado por alguns autores maior número de neutrófilos e linfócitos T CD4+ na corrente sanguínea durante tratamentos por glicocorticoides (STEER *et al.*, 1998; MAGER *et al.*, 2003). Por outro lado, o fenômeno de apoptose de células do sistema imunológico é favorecida pela administração de DEX (SCHIMIDT *et al.*, 2000; CZOCK *et al.*, 2005).

O tratamento pela PTX, no entanto, como demonstrado por MENSAH-BROWN *et al.* (2002), em modelo experimental de diabetes, reduziu a apoptose de células β pancreáticas que é induzida pelo IFN $-\gamma$, óxido nítrico (NO) e TNF- α . WANCHU *et al.* (2003) observaram efeitos semelhantes em linfócitos T CD4⁺ de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A PTX é um derivado das metilxantinas com propriedade hemorreológica cujos mecanismos farmacológicos não são conhecidos ainda em sua totalidade. O aumento dos níveis de Ca⁺² e sobretudo da concentração de monofosfato cíclico de adenosina 3'-5' (AMPc) no espaço intra-celular explica, pelo menos em parte, o aumento da fluidez das membranas das células, os efeitos imunomoduladores e anticoagulantes, a estimulação da fibrinólise e a alteração da função de fibroblastos induzidos pelo tratamento com a droga (WARD & CLISSOLD, 1987; SAMLASKA & WINFIELD, 1994). A PTX possui atividade anti-inflamatória que é satisfatoriamente explicada pela inibição da produção ou função de certas citocinas pró-inflamatórias, principalmente a de TNF- α amplamente demonstrada em variados processos imunopatológicos (SÁEZ-ILORENS *et al.*, 1990; TILG *et al.*, 1993; BIENVENU *et al.*, 1995; HEYDERMAN *et al.*, 1995; NAVARRO *et al.*, 1996; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 1996; MARCINKIEWICZ *et al.*, 2000; MUNIZ-JUNQUEIRA, 2007; RIBEIRO-DE-JESUS *et al.*, 2008; MENDES *et al.*, 2009a). TILG *et al.* (1993) mostraram que a atividade supressiva da PTX sobre o TNF- α , *in vitro*, foi similar aos efeitos do tratamento com anticorpo anti-TNF- α e que a adição de receptores de TNF- α não antagonizou o potencial inibitório da droga. Contudo, a imunomodulação induzida pela PTX não é restrita apenas a estas citocinas. A PTX é também capaz de inibir a produção da IL-10, uma citocina antiinflamatória (BIENVENU *et al.*, 1995; NAVARRO *et al.*, 1996; MARCINKIEWICZ *et al.*, 2000).

Na esquistossomose experimental, alguns aspectos parasitológicos e imunopatológicos foram avaliados em roedores tratados por DEX (HERMETO *et al.*, 1990, 1993, 1994; MELO *et al.*, 1994; PYRRHO *et al.*, 2002, 2004) ou PTX (FREITAS *et al.*, 1997; MELO, 1997; REIS *et al.*, 2001; ALMEIDA *et al.*, 2003; MATI *et al.*, 2002, 2009 (submetido); XIONG *et al.*, 2003; EL-LAKKANY & NOSSEIR, 2007).

A utilização de glicocorticoides tem proporcionado subsídios importantes para o melhor entendimento da biologia do *S. mansoni*. A administração destes fármacos a roedores durante a fase inicial da infecção pode diminuir a quantidade de vermes recuperados (HARRISON & DOENHOFF, 1983; HERMETO *et al.*, 1990). Adicionalmente, MELO *et al.* (1994) verificaram atraso e redução na adesão celular ao parasito quando cercárias foram inoculadas na cavidade peritoneal de camundongos SWISS tratados pela DEX. O tratamento

de camundongos pelo mesmo fármaco, contudo, não alterou a quantidade de vermes adultos recuperados do sistema porta quando a infecção foi realizada por esquistossômulos obtidos *in vivo* (HERMETO *et al.*, 1993). PYRRHO *et al.* (2004) observaram que o tratamento pela DEX, além de reduzir o colágeno em granulomas hepáticos de camundongos, propiciou menores níveis séricos de citocinas como IFN- γ , IL-4 e IL-12 e um aumento da quantidade de IL-10. Estes autores sugeriram ainda, após a administração do inoculo, redução na fecundidade do parasito. Contudo, HERMETO *et al.* (1994) demonstraram que a administração de glicocorticoides aos animais não alterou significativamente a oviposição do *S. mansoni*, embora tenha induzido maior retenção de ovos nos tecidos do hospedeiro, em concordância com resultados prévios que indicaram que a passagem de ovos para a luz intestinal é dependente da reação inflamatória verificada em torno do ovo maduro de *S. mansoni* (DOENHOFF *et al.*, 1978; LENZI *et al.*, 1987).

A questão compreendendo a esquistossomose e o uso de glicocorticoides adquire maior importância pelo fato desta classe de drogas ser preconizada por alguns autores na terapêutica clínica humana em associação com drogas esquistossomicidas em situações específicas, sobretudo nos casos de radiculopatia esquistossomótica (LAMBERTUCCI *et al.*, 1989, 2007; PEREGRINO *et al.*, 2002; FERRARI *et al.*, 2004; ANDRADE FILHO *et al.*, 2007).

Efeitos da PTX sobre alguns parâmetros da relação parasito-hospedeiro tais como a adaptação do *S. mansoni* a seu hospedeiro vertebrado (MELO, 1997; ALMEIDA *et al.*, 2003), além de uma possível modulação da resposta imunológica e mesmo alterações na intensidade da fibrose induzida pelos ovos do parasito são parcialmente conhecidos (FREITAS *et al.*, 1997; REIS *et al.*, 2001; MATI *et al.*, 2002, 2009 (submetido); XIONG *et al.*, 2003; EL-LAKKANY & NOSSEIR, 2007). XIONG *et al.* (2003) observaram que o tratamento com PTX em estágios iniciais do processo infeccioso pode reduzir os níveis hepáticos de fator transformador de crescimento- β 1 (TGF- β 1) e de colágeno do tipo I e III, tendo sugerido a possibilidade de uma potencial utilização da PTX como droga anti-fibrótica combinada ao tratamento clássico da esquistossomose intestinal por *Schistosoma japonicum*. Na esquistossomose mansoni experimental EL-LAKKANY & NOSSEIR (2007) observaram também redução nos índices de TGF- β 1 e de colágeno no fígado de roedores durante a fase aguda da infecção, este último resultado discordante do observado por REIS *et al.* (2001).

Sabe-se que o desenvolvimento das formas hepatoesplênicas da esquistossomose correlaciona-se diretamente com a intensidade da fibrose. A partir da inflamação em torno do ovo do parasito desenvolve-se uma fibrose progressiva nos espaços porta-hepáticos e

conseqüentemente uma obstrução dos ramos intra-hepáticos da veia porta (SYMMERS, 1904; BOGLIOLO, 1957, 1958; ANDRADE & WARREN, 1964; WARREN, 1967; RASO *et al.*, 1978; ANDRADE, 2008). Recentemente tem-se avaliado com maiores detalhes os mecanismos da regressão das lesões granulomatosas (LENZI *et al.*, 1998) e da fibrose, sobretudo após o tratamento esquistossomicida (ANDRADE, 2008) na tentativa de melhor compreender os fenômenos fisiopatológicos relacionados ao processo de cura. SANDOR *et al.* (2003) afirmam que os granulomas, em parte pela delimitação relativamente nítida entre a área de lesão e o tecido livre da inflamação, representam um modelo único para estudos imunológicos. Contudo, a separação física entre granulomas esquistossomóticos e o tecido hepático não é facilmente realizável, embora BRENER & PELLEGRINO (1956) tenham descrito um método para este propósito.

BICALHO (2003), novamente utilizando camundongos da linhagem AKR/J, obteve, da cavidade peritoneal destes roedores, granulomas livres com características celulares e evolutivas semelhante a dos granulomas hepáticos.

A despeito dos estudos supracitados, na atualidade relativamente pouca atenção tem sido dada aos efeitos do tratamento com imunomoduladores ou imunossupressores na infecção pelo *S. mansoni* e maiores estudos fazem-se necessários dadas as possíveis implicações advindas do tratamento com estes compostos na experimentação animal e mesmo na clínica médica.

Há ainda importantes aspectos do parasitismo pelo *S. mansoni* não estudados em roedores tratados pela DEX ou PTX, sendo desconhecidas as possíveis alterações morfológicas e de fecundidade dos parasitos recuperados do sistema porta ou da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J. A avaliação da fibrose, constituição celular, apoptose, áreas das lesões granulomatosas e a evolução das mesmas após a interrupção do tratamento por tais fármacos compreendem também um campo interessante de investigação. Carece-se, portanto, de informações complementares referentes à administração da DEX ou PTX a estes animais durante as fases aguda e crônica da infecção.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos após a administração da dexametasona ou pentoxifilina nas fases aguda e crônica da infecção experimental pelo *S. mansoni*, bem como acompanhar, após a interrupção do tratamento, a permanência ou não dos efeitos então observados.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar parâmetros parasitológicos (quantidade, fecundidade, morfometria dos parasitos adultos) em camundongos da linhagem AKR/J infectados pelo *S. mansoni* e tratados pela DEX ou PTX nas fases aguda e crônica da infecção;
- Pela histopatologia, estudar os efeitos dos tratamentos imunossupressor e imunomodulador sobre as lesões induzidas por ovos maduros do parasito, inclusive o processo de formação dos granulomas e fibrose;
- Verificar o processo de apoptose nas lesões granulomatosas;
- Acompanhar, após a interrupção da administração das drogas, o padrão das lesões hepáticas com o decorrer da infecção;
- Correlacionar resultados do parasitismo do sistema porta-hepático com dados obtidos da cavidade peritoneal.

3. Material e métodos

3.1. Animais

3.1.1. Camundongos

Utilizou-se nos experimentos 210 exemplares de camundongos albinos (*Mus musculus*) da linhagem isogênica AKR/J provenientes do biotério do Laboratório de Taxonomia e Biologia de Invertebrados (LTBI). Todos os roedores, machos adultos com peso de 25 ± 2 g, foram infectados por 50 cercárias de *Schistosoma mansoni* de acordo com descrição realizada no item 3.4.

3.1.2. Parasito

A cepa LE de *S. mansoni* utilizada no presente estudo foi primeiramente isolada de paciente de Belo Horizonte, MG. É mantida há cerca de 45 anos por passagens sucessivas entre hamsters (*Mesocricetus auratus*) e moluscos (*Biomphalaria glabrata*), criados e mantidos em laboratório segundo FREITAS (1973) com ligeiras modificações.

3.2. Obtenção de cercárias

Para a obtenção das cercárias visando a infecção dos roedores, planorbídeos previamente infectados de acordo com a técnica de PELLEGRINO & KATZ (1968) foram colocados em um béquer contendo água desclorada e então expostos à iluminação artificial direta por duas horas. Para a concentração das cercárias seguiu-se técnica de PELLEGRINO & MACEDO (1955).

3.3. Contagem de cercárias

Em uma placa de vidro, com o auxílio de uma seringa BD Cornwall de 2 cc e agulha 30x10, gotejou-se cerca de 0,5 ml da suspensão de cercárias anteriormente concentrada. O ajuste da quantidade de cercárias foi realizado por novo processo de concentração ou diluição da solução contendo as larvas. Após a adição de lugol procedeu-se a contagem das mesmas. Para o cálculo do número médio de cercárias pelo menos três alíquotas adequadamente homogêneas foram consideradas.

3.4. Infecção dos roedores

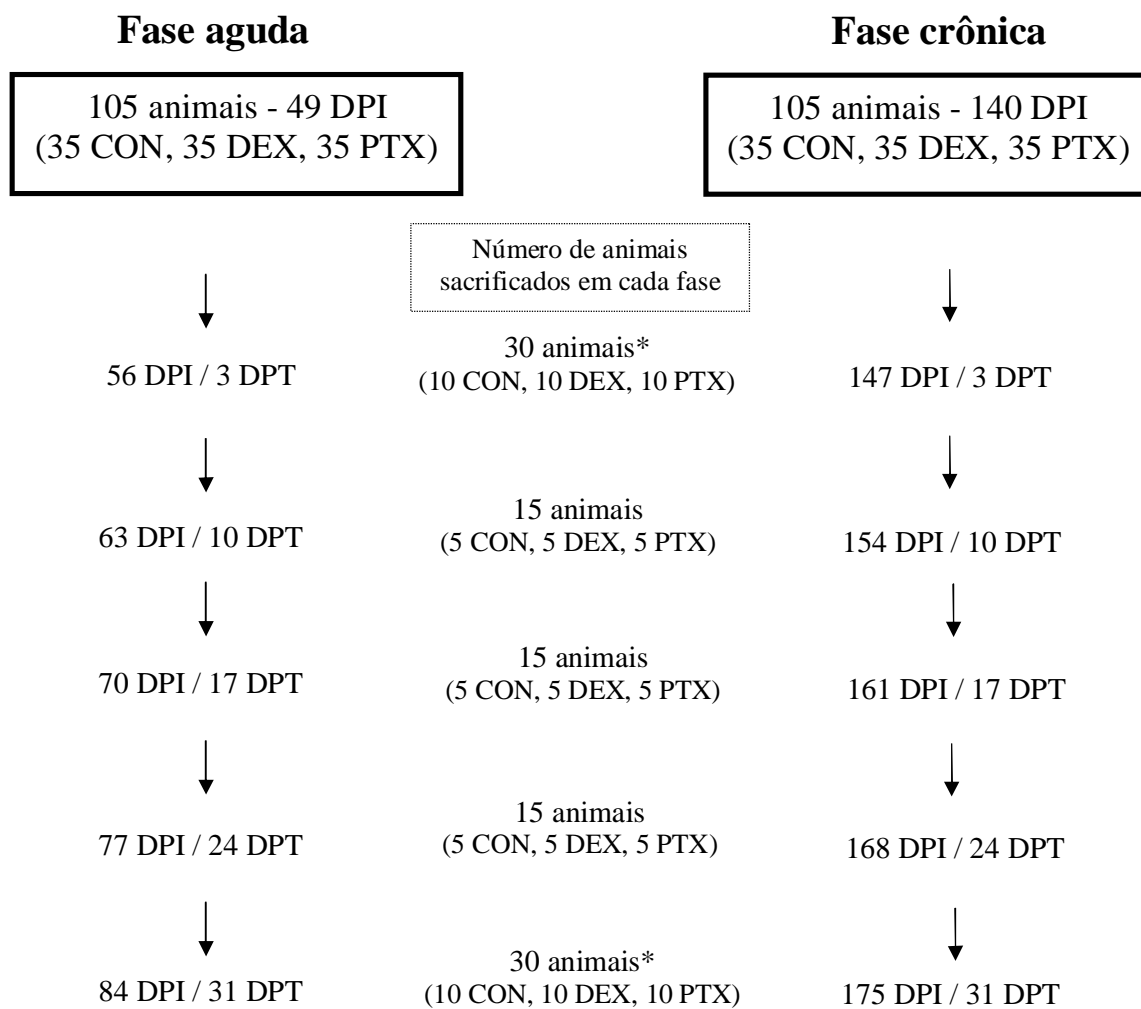
Cada camundongo foi infectado mediante inoculação direta, em sua cavidade peritoneal, de 0,5 ml da suspensão contendo aproximadamente 50 cercárias de *S. mansoni*. Para tal utilizou-se novamente seringa BD Cornwall de 2 cc e agulha 30x10.

3.5. Grupos

Posteriormente à infecção, os roedores foram alocados em três grupos de 70 animais, sendo um grupo para os controles (CON) e os outros dois referentes a camundongos submetidos, respectivamente, a tratamentos por dexametasona (DEX) ou pentoxifilina (PTX) (vide itens 3.6 e 3.7).

A metade de cada grupo (35 camundongos) foi utilizada nos estudos durante a fase aguda da infecção, totalizando 105 animais. Os 105 camundongos restantes (35 por grupo) foram utilizados somente na fase crônica.

Em ambas as fases da infecção os roedores foram gradualmente utilizados, sendo sacrificados a cada semana, cinco animais de cada grupo, obtidos aleatoriamente, da mesma população (Figura 1).



* Experimentos realizados em duplicata.

Figura 1 - Esquema da divisão dos grupos experimentais, tratamento e sacrifício dos camundongos.

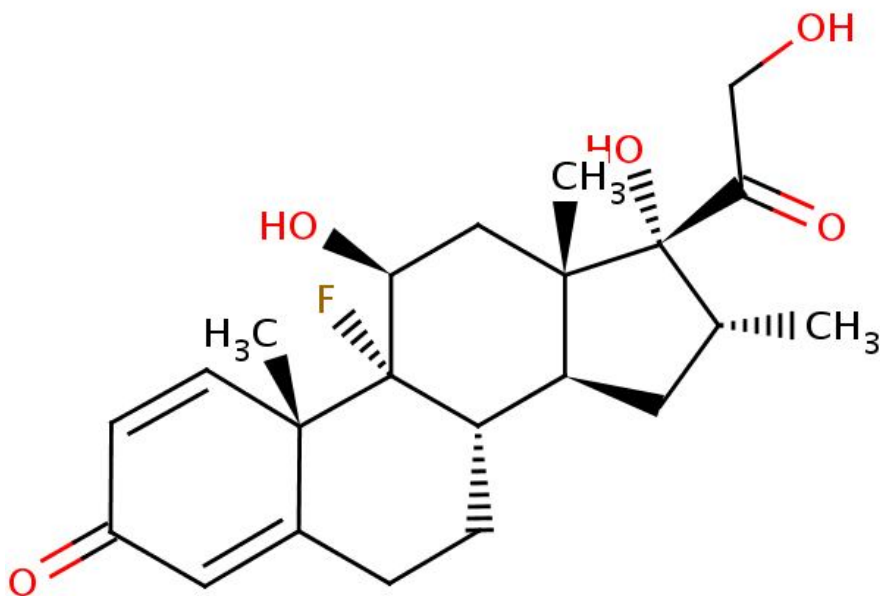
(CON: controle; DEX: dexametasona; PTX: pentoxifilina; DPI: dias após a infecção; DPT: dias após o término do tratamento).

3.6. Fármacos utilizados

3.6.1. Dexametasona (DEX)

A DEX, glicocorticoide sintético cuja potência equivale a 30 vezes à observada para a hidrocortisona, foi utilizada, no presente estudo, na forma de fosfato dissódico de dexametasona (Decadron[®] 4mg/ml, Prodome - Brasil).

A droga é classificada, de acordo com a *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), como (8S, 9R, 10S, 11S, 13S, 14S, 16R, 17R) - 9- fluoro - 11, 17 - di-hidroxi - 17 - (2 - hidroxiacetil) -10, 13, 16 - trimetil - 6, 7, 8, 11, 12, 14, 15, 16 octa - hidrociclopenta [a] fenantreno - 3 - ona, sendo sua fórmula molecular C₂₂H₂₉FO₅. Sua meia-vida varia entre 36 e 54 horas e a dose letal média (DL50) referente à administração por via oral em camundongos é de 6500 mg/Kg.



DrugBank, 2009

Figura 2- Fórmula estrutural da dexametasona.

3.6.2. Pentoxifilina (PTX)

A PTX (Trental[®] 20mg/ml, Sanofi-Aventis - Brasil) é um derivado sintético da dimetilxantina estruturalmente semelhante à teofilina e à cafeína.

Classificada, de acordo com a IUPAC, como 3, 7 - dimetil - 1 - (5 - oxoexil) purina - 2, 6 - diona, possui a fórmula molecular $C_{13}H_{18}N_4O_3$. A meia-vida da droga varia entre 24 e 48 minutos e a de seus metabólitos ativos de 1 a 1 hora e 36 minutos. A DL50 referente à administração oral da droga em camundongos é de 1385 mg/Kg.

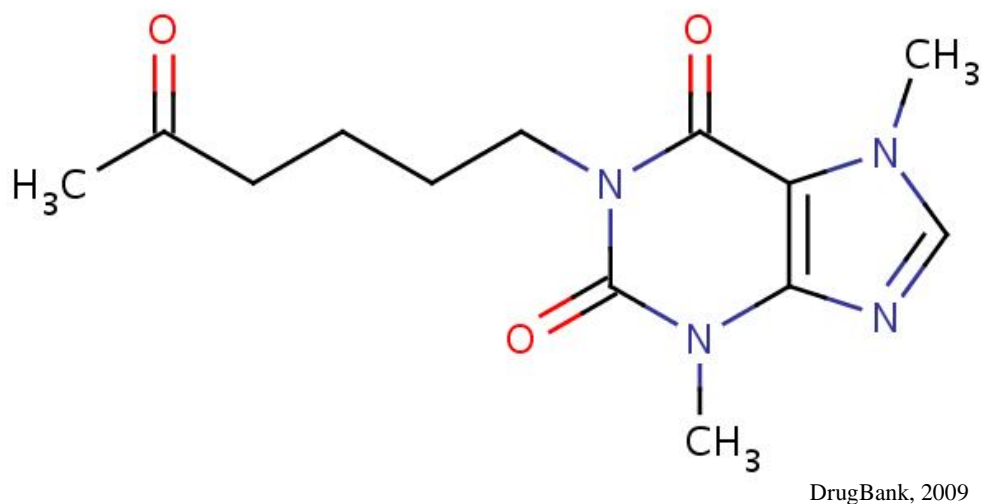


Figura 3 - Fórmula estrutural da pentoxifilina.

3.7. Esquema de administração dos fármacos

A administração da DEX e PTX iniciou-se aos 49 e 140 DPI, respectivamente, nos estudos das fases aguda e crônica. Os roedores receberam diariamente, mediante injeção subcutânea na região dorsal, durante cinco dias consecutivos, 50 mg/Kg de DEX ou 200 mg/Kg de PTX. Animais pertencentes aos grupos controles não foram tratados por nenhuma droga.

3.8. Sacrifício dos roedores

Os sacrifícios dos roedores, por deslocamento cervical, iniciaram no terceiro dia após o término do tratamento (DPT), respectivamente, nas fases aguda e crônica, aos 56 e 147 dias após a infecção (DPI). Gradualmente, a cada semana transcorrida, camundongos de outros grupos foram também sacrificados de acordo com o apresentado na figura 1.

3.9. Recuperação dos parasitos

3.9.1. Lavagem peritoneal

Após o sacrifício dos roedores o peritônio foi exposto e imediatamente realizou-se a lavagem peritoneal para recuperação de parasitos (PEREIRA *et al.*, 1974; MELO, 1979, 1990). Para tal uma seringa BD de 20 ml munida de agulha (25 x 8 mm) foi utilizada.

Foram injetados 5 ml de solução salina na cavidade peritoneal destes roedores, sendo a seguir realizada uma massagem para liberação do maior número possível de formas evolutivas do parasito. A camada parietal do peritônio foi aberta com tesoura e o líquido coletado em placa de Petri. Por fim, as vísceras foram expostas e lavadas com mais 10 ml de solução salina.

A mesma metodologia possibilitou a recuperação de ovos e granulomas livres do peritônio (BICALHO, 2003) que foram contados e fixados em formalina a 10%.

3.9.2. Perfusão do sistema porta

Para a recuperação dos parasitos do sistema porta utilizou-se a perfusão para colheita de *S. mansoni* descrita por PELLEGRINO & SIQUEIRA (1956) com pequenas modificações, sendo empregada solução salina heparinizada (100U/l) e uma máquina pipetadora automática (BREWER, BBL - USA).

Visando impedir a contaminação do material, após a exposição das vísceras de cada camundongo, realizou-se a ligadura simples de parte distal do intestino grosso. Em seguida a veia porta foi seccionada para que com a injeção da solução salina, após a punção da aorta torácica, os parasitos localizados nos vasos mesentéricos fossem recuperados. Procedeu-se exame minucioso das estruturas vasculares para a confirmação de que todos os parasitos aí localizados foram recuperados.

Por fim, solução salina foi também injetada na junção das veias hepáticas com a veia cava inferior, visando a obtenção de parasitos localizados em vasos intra-hepáticos.

3.10. Coloração e análise morfológica dos esquistossomos

Todos os vermes recuperados foram contados, classificados quanto ao sexo e então fixados em formalina a 10%. Para a análise microscópica realizou-se a coloração pelo Acetoalúmen de Carmim.

Os parasitos foram lavados em água para a retirada do excesso do fixador e então transferidos para álcool 70° GL. A seguir deixou-se os vermes imersos no corante por 4 horas, sendo posteriormente realizada a desidratação em série crescente de álcoois (70°, 80° e 95° GL). Finalizando esta série, procedeu-se três passagens por álcool absoluto. Os parasitos foram transferidos para o creosoto de Faia até adequada clarificação e então montados entre lâmina e lamínula utilizando-se Bálsamo do Canadá (LANGERON, 1949; MELO, 2003). Buscou-se ajustar o posicionamento dos trematódeos de forma que os caracteres morfológicos em questão fossem mais facilmente visualizados.

Foram avaliados os seguintes parâmetros morfológicos:

1) Parasitos machos:

- (A) comprimento total do verme;
- (B) distância entre as ventosas oral e ventral;
- (C) comprimento mediano da massa testicular;
- (D) comprimento médio de lóbulo testicular;
- (E) número de lóbulos testiculares;

2) Parasitos fêmeas:

- (F) comprimento total do verme;
- (G) comprimento máximo do ovário;
- (H) largura máxima do ovário;
- (I) percentual de úteros com ovos.

Para o estudo dos parâmetros (A) e (F) esboços dos corpos dos trematódeos foram realizados com o auxílio de câmara clara acoplada a um estereomicroscópio (Wild Heerbrugg M5 - *Switzerland*), sendo os comprimentos dos desenhos obtidos por meio de curvímeter (Tokyo Sakurai - *Japan*). Verificou-se, com o auxílio de lâmina milimetrada, a proporção entre estas medidas obtidas pelo curvímeter e os valores reais, sendo assim possível obter o comprimento total correspondente a cada parasito.

As informações relativas aos demais parâmetros foram avaliadas diretamente ao microscópio de luz (Olympus BH2 - *Japan*). Para a obtenção das medidas (B), (C), (D), (G) e (H) a ocular milimetrada (também Wild Heerbrugg, 10x - *Switzerland*) foi utilizada. Os valores observados foram corrigidos com base no coeficiente micrométrico.

3.11. Avaliação da oviposição na cavidade peritoneal

Ovos e granulomas obtidos por meio da lavagem peritoneal foram avaliados ao estereomicroscópio (Olympus SZ40 - *Japan*) e fixados em formalina a 10%.

Procedeu-se a contagem diferencial, sendo utilizada para uma comparação mais acurada entre os grupos a seguinte razão:

$$\text{Ovos imaturos} / \text{fêmea (CP)} = \frac{\text{número total de ovos imaturos recuperados da cavidade peritoneal}}{\text{número de fêmeas do parasito recuperadas da cavidade peritoneal}}$$

A oviposição das fêmeas de *S. mansoni* recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J foi avaliada apenas naqueles roedores sacrificados aos 56 e aos 147 DPI.

Com o auxílio de ocular milimetrada acoplada ao microscópio de luz realizou-se ainda a mensuração do comprimento e largura máxima dos ovos recuperados, sendo as medidas obtidas comparadas às de ovos observados pelo oograma do mesmo animal.

3.12. Oograma

Fragmentos do intestino (íleo terminal) de cada roedor com aproximadamente 1 cm de comprimento foram isolados, longitudinalmente abertos com auxílio de uma tesoura e em seguida transferidos para placas de Petri contendo solução salina (0,85%). O excesso de muco foi removido, sendo os fragmentos de tecido pesados em balança analítica, imediatamente montados entre lâmina e lamínula plástica e então prensados (PELLEGRINO & FARIA, 1965). As lâminas preparadas foram examinadas ao microscópio de luz (100x) e todos os ovos visualizados contados e classificados.

Para a avaliação quantitativa (CANÇADO *et al.*, 1965; HERMETO *et al.*, 1994), utilizou-se a fórmula:

$$\text{Ovos / g} = \frac{1000 \times \text{número total de ovos no fragmento intestinal}}{\text{peso do fragmento (mg)}}$$

No oograma qualitativo a classificação dos estádios evolutivos dos ovos seguiu os critérios de PELLEGRINO *et al.* (1962), sendo também calculados os percentuais de cada estágio evolutivo. Além disso, para se estimar a fecundidade individual das fêmeas de *S. mansoni* (MATI *et al.*, 2005a, 2009 (submetido); PACHECO *et al.*, 2005, 2008), utilizou-se a razão:

$$\text{Ovos de 2}^{\circ} \text{ estágio} = \frac{1000 \times \text{número total no fragmento intestinal de ovos de 2}^{\circ} \text{ estágio}}{\text{g / fêmea (SP)} \times \text{peso do fragmento (mg)} \times \text{número de fêmeas recuperadas do sistema porta}}$$

Tal avaliação deu-se nas fases aguda e crônica da infecção, mas em semelhança à avaliação da oviposição na cavidade peritoneal, apenas aos 56 e aos 147 DPI.

3.13. Histopatologia

3.13.1. Processamento histológico

Os fragmentos de fígado foram recolhidos e fixados em formol a 10%. Posteriormente foram lavados em água corrente por três horas e submetidos à desidratação em série de álcoois (70°, 80°, 95° GL e absoluto por três vezes).

À desidratação sucedeu-se o processo de diafanização, sendo os fragmentos tratados por xilol, em três diferentes recipientes contendo o produto (LANGERON, 1949; LUNA, 1968; MELO, 2003).

Imediatamente após a retirada do xilol, os fragmento foram imersos em parafina histológica (Merck - *Germany*) derretida, assim permanecendo durante uma hora a 56° C em estufa (Fanem - Brasil).

Os blocos de parafina foram depois cortados em micrótomo Spencer (American Optical Company - *USA*), sendo obtidos cortes semifinos (4 µm).

3.13.2. Coloração histológica

Os cortes histológicos foram corados por diferentes métodos abaixo detalhados. Em todos os casos procedeu-se a montagem de lâmina e lamínula utilizando-se Bálsamo do Canadá.

3.13.2.1 Hematoxilina e eosina

Quatro cortes histológicos não consecutivos para cada animal foram corados pela hematoxilina e eosina (HE) de acordo com metodologia previamente estabelecida (LANGERON, 1949) com mínimas modificações.

Após a parafina dos cortes ser removida por duas passagens, 30 minutos cada, em recipientes contendo xilol, realizou-se a hidratação em série decrescente de álcoois (absoluto, 95°, 80° e 70° GL), permanecendo as lâminas por cinco minutos em cada álcool. A seguir, após cinco minutos em água corrente, procedeu-se a coloração pela hematoxilina e nova lavagem. As lâminas contendo os cortes histológicos foram transferidas para recipiente contendo eosina, lavadas em água e desidratadas, por rápidas passagens, em série crescente de álcoois (70°, 80°, 95° GL e absoluto por três vezes).

Para a diafanização do material recorreu-se a duas passagens em xilol, cada uma delas com cinco minutos de duração.

3.13.2.2 *Picrosirius red*

A parafina dos cortes foi retirada com o auxílio de xilol, sendo também realizada a hidratação em série decrescente de álcoois (absoluto, 95°, 80° e 70° GL), finalizado em água corrente. Por uma hora as lâminas permaneceram em solução *picrosirius red*, sendo, em seguida, o excesso do corante retirado e os cortes cobertos por ácido clorídrico (0,01 N) por cerca de um minuto (PUCHTLER *et al.*, 1973; JUNQUEIRA *et al.*, 1978). Em seguida, rapidamente, realizou-se nova lavagem em água corrente e a contracoloração pela hematoxilina. Antes da montagem, as preparações foram desidratadas e diafanizadas à semelhança do descrito no item 3.13.2.1.

Para a diferenciação entre os tipos I e III do colágeno presente nas lesões foram utilizados, no presente estudo, filtros especiais (Hoya - *Japan*) para polarização da luz de microscópio convencional Olympus BH2.

3.13.2.3 Ácido periódico de Schiff

A coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS), preparação voltada para a visualização de macromoléculas de carboidratos como o glicogênio, foi também utilizada. Após desparafinar os cortes histológicos seguiu-se a hidratação dos mesmos em série decrescente de álcoois (absoluto, 95°, 80° e 70° GL) e posteriormente água corrente, sendo então realizada a oxidação em ácido periódico a 0,5% seguida pela lavagem em água destilada e passagem no reagente de Schiff por 10 minutos. Procedeu-se nova lavagem em água corrente e a contracoloração pela hematoxilina (LUNA, 1968). A desidratação e diafanização foram feitas ao final do processo.

3.13.2.4 *Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick-end Labeling* (TUNEL)

Para a avaliação da interferência dos fármacos sobre o processo de apoptose, lâminas foram também coradas pela técnica de TUNEL (*Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Biotin-dUTP Nick-end Labeling*) descrita por GAVRIELI *et al.* (1992), que identifica, *in situ*, a fragmentação do genoma, característica de células em apoptose.

Para a realização do método de TUNEL utilizou-se o kit específico *ApopTag® Plus Peroxidase in situ* (Chemicon International, USA), sendo seguidas as orientações do fabricante.

Cortes histológicos foram montados em lâminas silanizadas e desparafinizados por imersão em xilol. Seguiu-se a passagem por série decrescente de álcoois seguida de lavagem em tampão fosfato (PBS). Os cortes foram tratados por Proteinase K (20µg/ml). Após lavagem em água destilada, pela adição de solução de água oxigenada a 3%, a peroxidase endógena foi inativada. Todas as lâminas foram novamente enxaguadas em solução salina tamponada, sendo então aplicado um tampão de equilíbrio do próprio kit. Procedeu-se a incubação das lâminas por doze horas em câmara úmida, a 37°C, juntamente à enzima TdT

(*terminal deoxynucleotidyl transferase*) e nucleotídeos ligados à digoxigenina. A reação foi interrompida com o tampão de parada, também do kit, sendo em seguida realizada, novamente em câmara úmida, durante uma hora, a incubação com o anticorpo anti-digoxigenina conjugado à peroxidase. Após a realização de nova lavagem em PBS aplicou-se o DAB (diaminobenzidina) para a revelação das marcações.

Como contra-coloração dos cortes histológicos, submetidos à reação de TUNEL, empregou-se a hematoxilina.

3.13.3. Classificação das fases evolutivas das lesões granulomatosas

As lesões decorrentes da resposta inflamatória ao redor do ovo do parasito foram classificadas considerando-se as seguintes fases evolutivas:

- (A) reação mínima;
- (B) granuloma exsudativo;
- (C) granuloma necrótico-exsudativo;
- (D) granuloma produtivo;
- (E) granuloma fibrosado (ou em cura por fibrose).

A classificação utilizada no presente estudo baseou-se principalmente nas quatro fases evolutivas propostas por RASO & BOGLIOLO (1970) para o granuloma esquistossomótico, mas foram também consideradas reações iniciais ou mínimas, anteriores à formação do granuloma (VON LICHTENBERG *et al.*, 1973; CARVALHO *et al.*, 1986; LENZI *et al.*, 1998).

3.13.4. Morfometria de granulomas

Foram selecionados somente granulomas não coalescentes que apresentavam ovo com miracídio bem definido em região central da lesão a fim de se evitar cortes tangenciais.

Imagens foram digitalizadas por um microscópio de luz (Olympus BX41 - *Japan*) com câmera (JVC/TK 1270 Color Video Camera - *Germany*) conectada a um microcomputador, sendo determinadas na avaliação morfométrica a área, o perímetro e os diâmetros máximo e mínimo dos granulomas por meio de analisador de imagens digital (KS 300, 2.0, Kontron Elektronik - *Germany*).

Pela obtenção de coeficientes de variação representativos (< 30%) definidos pela avaliação da evolução dos erros-padrão de acordo com o aumento da amostragem (SAMPAIO, 1998; TRISTÃO, 2001) dos granulomas em cada roedor, determinou-se a quantidade de lesões granulomatosas a serem avaliadas.

3.13.5. Avaliação da apoptose

A identificação de células em apoptose pelo TUNEL foi primeiramente realizada em amostra aleatória. Em seguida, as características morfológicas do processo apoptótico também visualizáveis ao TUNEL foram comparadas e identificadas em cortes histológicos consecutivos corados pela HE de modo a permitir a validação, nesta coloração, da identificação baseada em características morfológicas de células em apoptose. De fato, há estudos em que a utilização do critério morfológico em HE proporcionou resultados válidos, semelhantes aos obtidos pelo TUNEL (BATISTA *et al.*, 2007 e MENDES *et al.*, 2009b).

Foram consideradas células em apoptose, de acordo com VASCONCELOS (2001), somente aquelas que apresentaram pelo menos três dos seguintes critérios morfológicos de inclusão:

- anoiquia (retração celular e perda de adesões entre células);
- condensação nuclear e do citoplasma (compactação da cromatina nuclear em massas densas uniformes, alinhadas no lado interno da membrana nuclear, inclusive com aspecto de crescentes);

- fragmentação nuclear (convolução e fragmentação da membrana nuclear, sem cariorrexe ou ruptura);
- fragmentação celular (formação dos corpos apoptóticos);
- fagocitose dos corpos apoptóticos pelas células adjacentes ("canibalismo celular");
- ausência de inflamação (não aplicável na avaliação da apoptose em células inflamatórias do granuloma).

O percentual de células em apoptose (índice apoptótico) nas lesões granulomatosas foi obtido de acordo com a fórmula:

$$\text{Índice apoptótico} = \frac{100 \times \text{número de células em apoptose}}{\text{número total de células}}$$

A quantificação da apoptose foi feita considerando-se um número representativo de eventos novamente definido pela avaliação da evolução dos erros-padrão de acordo com o aumento da amostragem (SAMPAIO, 1998).

3.14. Mortalidade

Paralelamente, em estudo complementar, avaliou-se os efeitos do tratamento pela DEX ou PTX sobre a mortalidade dos roedores infectados pelo *S. mansoni* durante a fase aguda. A partir do término dos tratamentos (53 DPI) os animais foram acompanhados diariamente, cinco dias por semana, durante 31 dias, sendo anotados o número de óbitos.

3.15. Considerações éticas

Todos os procedimentos seguiram os preceitos do comitê local de ética para experimentação animal (CETEA/UFMG). O presente estudo foi parte de projeto já avaliado e aprovado pelo CETEA (Protocolo 25/2003, renovado em 2008).

3.16. Análise estatística

Os dados obtidos foram submetidos ao teste de Shapiro Wilk para determinação da normalidade. De acordo com SNEDECOR & COCHRAN (1989), a análise de variância (ANOVA) e o teste de Turkey foram utilizados quando a distribuição mostrou-se Gaussiana e o teste de Kruskal-Wallis em ocasiões que a distribuição foi não paramétrica. Para teste de hipótese, entre variáveis categóricas, empregou-se o teste exato de Fisher. Dados percentuais foram apresentados como complementação da estatística descritiva, não sendo realizados testes estatísticos das percentagens. As análises foram realizadas, conforme o caso, a partir das médias, medianas ou dos dados brutos, utilizando-se o pacote estatístico Statistica 5.0. (StatSoft® - USA)

4. Resultados

4.1. Observações realizadas imediatamente após o sacrifício dos roedores

São apresentados a seguir achados considerados relevantes à análise realizada imediatamente após o sacrifício de camundongos da linhagem AKR/J infectados pelo *S. mansoni*. Efeitos relacionados à administração da dexametasona (DEX) ou pentoxifilina (PTX) ocorreram mais frequentemente nos períodos contíguos ao término dos tratamentos, sobretudo nos animais sacrificados aos 3 e 10 dias após o término dos tratamentos (DPT).

4.1.1. Grupos controles

À análise macroscópica observou-se vasos mesentéricos e peritoneais mais congestos. Granulomas com distribuição multifocal foram visíveis nos intestinos e principalmente no fígado como pontos esbranquiçados em meio ao parênquima com coloração habitual. Durante a fase crônica o fígado mostrou-se fosco, não raramente com áreas acinzentadas. Nesses animais a hepatoesplenomegalia e a circulação colateral foram mais marcantes, sendo a presença de ascite sanguinolenta algumas vezes observada.

4.1.2. Grupos tratados pela DEX

Macroscopicamente, durante a fase aguda (56, 63 e 70 dias após a infecção (DPI)), os fígados apresentaram-se pálidos e com áreas de coloração tendendo ao verde, além de um odor fétido. Estas alterações, entretanto, foram pouco evidentes na fase crônica da infecção. Os tecidos dos animais tratados pelo glicocorticoide tornaram-se mais edemaciados, delgados e facilmente rompíveis.

4.1.3. Grupos tratados pela PTX

Apresentaram seus vasos sanguíneos mais dilatados quando comparados aos dos roedores dos grupos controles e tratados pela DEX. Após o sacrifício observou-se que o sangue permaneceu fluido por tempo superior no sistema circulatório dos animais submetidos ao tratamento pela PTX (3 e 10 DPT). Embora mais raramente que nos grupos controles, animais apresentando ascite sanguinolenta foram também detectados dentre os roedores tratados com PTX.

4.2. Recuperação dos trematódeos da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J

Esquistossomos adultos de ambos os sexos foram recuperados da cavidade peritoneal e do sistema porta de todos os camundongos avaliados durante as fases aguda e crônica da infecção. No entanto, nos períodos e nas posologias estudadas, o tratamento dos roedores pela DEX ou PTX não alterou significativamente a quantidade de parasitos obtidos (Tabelas 1 e 2).

Durante a infecção aguda, entre 30,4 e 46,6% do total de cercárias inoculadas, foram recuperadas como vermes adultos, enquanto, na fase crônica, estes percentuais variaram entre 16,0 e 23,4%. De fato, o número médio de trematódeos no sistema porta e na cavidade peritoneal, nesta fase, em todos os grupos, mostrou-se menor do que o verificado na fase aguda.

No entanto, no peritônio, esta redução, observada à medida que a infecção tornou-se crônica, foi proporcionalmente menor que a verificada dentre os parasitos do sistema porta, resultando em um predomínio do número de vermes da cavidade peritoneal na fase crônica da infecção.

Em ambas as fases da infecção recuperou-se maior quantidade de vermes machos do que de fêmeas.

Tabela 1 - Média e desvio padrão do número de parasitos recuperados de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona (DEX) ou pentoxifilina (PTX) durante a fase aguda da infecção experimental pelo *S. mansoni*.

Período	Grupo	Recuperação de parasitos								
		Cavidade peritoneal			Sistema porta			Soma		
		Machos	Fêmeas	Subtotal	Machos	Fêmeas	Subtotal	Machos	Fêmeas	Total (%)**
56 DPI	CON*	4,4 ± 2,7	2,6 ± 2,0	7,0 ± 4,6	9,0 ± 3,6	6,5 ± 1,3	15,5 ± 3,1	13,4 ± 4,7	9,1 ± 3,6	22,5 ± 6,6 (45,0%)
	DEX	4,0 ± 1,4	2,0 ± 1,5	6,0 ± 2,6	9,2 ± 3,0	4,8 ± 3,5	14,0 ± 6,0	13,2 ± 4,1	6,8 ± 4,9	20,0 ± 7,8 (40,0%)
	PTX	5,0 ± 3,1	3,5 ± 1,3	8,5 ± 3,7	8,5 ± 2,6	4,3 ± 1,0	12,8 ± 3,6	13,5 ± 2,6	7,8 ± 1,7	21,3 ± 3,9 (42,6%)
63 DPI	CON	5,0 ± 3,3	1,9 ± 1,6	6,9 ± 4,4	6,6 ± 2,9	4,3 ± 2,9	10,9 ± 5,6	11,6 ± 5,5	6,2 ± 4,2	17,8 ± 9,2 (35,6%)
	DEX	5,0 ± 2,2	3,4 ± 2,2	8,4 ± 4,1	7,6 ± 4,3	4,8 ± 3,7	12,4 ± 7,8	12,6 ± 3,8	8,2 ± 3,3	20,8 ± 6,5 (41,6%)
	PTX	5,9 ± 2,6	2,3 ± 1,7	8,2 ± 3,8	6,0 ± 3,8	4,1 ± 2,3	10,1 ± 5,7	11,9 ± 5,3	6,4 ± 3,7	18,3 ± 8,6 (36,6%)
70 DPI	CON	5,7 ± 3,5	4,0 ± 1,1	9,7 ± 3,9	8,9 ± 4,8	4,7 ± 2,8	13,6 ± 7,3	14,6 ± 7,0	8,7 ± 4,4	23,3 ± 11,1 (46,6%)
	DEX	4,3 ± 1,6	4,0 ± 1,0	8,3 ± 1,5	6,8 ± 1,0	3,8 ± 1,7	10,6 ± 2,1	11,1 ± 1,5	7,8 ± 2,1	18,9 ± 2,8 (37,8%)
	PTX	5,4 ± 2,1	2,9 ± 2,4	8,3 ± 3,5	9,2 ± 4,9	5,2 ± 2,5	14,4 ± 5,7	14,6 ± 5,3	8,1 ± 3,5	22,7 ± 5,5 (45,4%)
77 DPI	CON	6,8 ± 4,6	1,8 ± 0,8	8,6 ± 5,2	7,4 ± 3,6	2,9 ± 1,2	10,3 ± 4,1	14,2 ± 5,9	4,7 ± 1,8	18,9 ± 6,9 (37,8%)
	DEX	4,3 ± 1,0	2,3 ± 1,5	6,6 ± 2,2	6,0 ± 2,0	2,7 ± 0,6	8,7 ± 2,5	10,3 ± 1,9	5,0 ± 1,7	15,3 ± 3,2 (30,6%)
	PTX	5,3 ± 2,7	2,6 ± 1,5	7,9 ± 3,9	7,9 ± 2,9	3,7 ± 2,4	11,6 ± 4,8	13,2 ± 4,7	6,3 ± 3,0	19,5 ± 7,0 (39,0%)
84 DPI	CON	4,6 ± 2,6	2,0 ± 1,3	6,6 ± 3,2	5,4 ± 3,1	4,0 ± 2,0	9,4 ± 4,8	10,0 ± 5,5	6,0 ± 2,8	16,0 ± 7,8 (32%)
	DEX	3,9 ± 1,4	1,5 ± 1,3	5,4 ± 2,4	5,6 ± 3,9	2,4 ± 1,6	8,0 ± 5,3	9,5 ± 2,6	3,9 ± 0,9	13,4 ± 5,7 (26,8%)
	PTX	4,8 ± 3,4	2,0 ± 1,6	6,8 ± 5,1	5,2 ± 3,4	3,2 ± 1,3	8,4 ± 3,6	10,0 ± 6,1	5,2 ± 0,9	15,2 ± 6,2 (30,4%)

* Camundongos controles (CON) não receberam nenhum tratamento.

**Percentual de cercárias inoculadas recuperadas como vermes adultos.

Tabela 2 - Média e desvio padrão do número de parasitos recuperados de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona (DEX) ou pentoxifilina (PTX) durante a fase crônica da infecção experimental pelo *S. mansoni*.

Período	Grupo	Recuperação de parasitos								
		Cavidade peritoneal			Sistema porta			Soma		
		Machos	Fêmeas	Subtotal	Machos	Fêmeas	Subtotal	Machos	Fêmeas	Total (%)*
147 DPI	CON	3,4 ± 2,0	2,5 ± 1,5	5,9 ± 3,1	2,6 ± 1,1	2,2 ± 1,1	4,8 ± 2,2	6,0 ± 3,2	4,7 ± 2,1	10,7 ± 4,8 (21,4%)
	DEX	4,0 ± 2,3	2,8 ± 1,6	6,8 ± 3,5	2,3 ± 1,2	2,0 ± 1,1	4,3 ± 2,0	6,3 ± 3,5	4,8 ± 2,8	11,1 ± 6,0 (22,2%)
	PTX	3,4 ± 1,9	2,8 ± 1,3	6,2 ± 2,2	2,5 ± 1,3	2,7 ± 1,7	5,2 ± 2,7	5,9 ± 3,0	5,5 ± 2,4	11,4 ± 4,8 (22,8%)
154 DPI	CON	3,0 ± 1,7	3,7 ± 2,8	6,7 ± 3,9	3,0 ± 1,4	2,0 ± 0,8	5,0 ± 2,0	6,0 ± 2,7	5,7 ± 3,6	11,7 ± 5,0 (23,4%)
	DEX	3,0 ± 0,8	2,0 ± 0,3	5,0 ± 1,0	2,5 ± 1,0	2,2 ± 1,0	4,7 ± 1,9	5,5 ± 1,5	4,2 ± 1,1	9,7 ± 2,8 (19,4%)
	PTX	2,5 ± 0,5	2,0 ± 0,7	4,5 ± 0,7	3,0 ± 1,4	2,3 ± 1,9	5,3 ± 2,3	5,5 ± 1,9	4,3 ± 2,3	9,8 ± 4,2 (19,6%)
161 DPI	CON	2,8 ± 1,3	2,6 ± 1,8	5,4 ± 3,1	2,0 ± 1,1	2,5 ± 0,6	4,5 ± 1,7	4,8 ± 1,7	5,1 ± 0,9	9,9 ± 2,5 (19,8%)
	DEX	2,3 ± 1,5	1,8 ± 0,9	4,0 ± 1,8	2,3 ± 0,5	2,0 ± 0,8	4,3 ± 1,3	4,6 ± 1,2	3,8 ± 1,3	8,4 ± 2,3 (16,8%)
	PTX	2,5 ± 1,0	1,5 ± 1,0	4,0 ± 1,6	3,1 ± 0,9	1,4 ± 0,5	4,5 ± 1,1	5,6 ± 0,9	2,9 ± 1,6	8,5 ± 2,4 (17,0%)
168 DPI	CON	2,5 ± 1,2	1,9 ± 1,1	4,4 ± 2,2	2,5 ± 0,6	1,5 ± 0,6	4,0 ± 0,8	5,0 ± 1,3	3,4 ± 0,9	8,4 ± 2,0 (16,8%)
	DEX	3,0 ± 2,8	1,3 ± 1,3	4,3 ± 3,2	2,2 ± 0,4	1,6 ± 0,5	3,8 ± 0,8	5,2 ± 2,7	2,9 ± 2,4	8,1 ± 4,8 (16,2%)
	PTX	2,0 ± 1,2	2,3 ± 1,3	4,3 ± 2,2	2,8 ± 1,3	1,3 ± 0,5	4,1 ± 1,6	4,8 ± 1,5	3,6 ± 1,7	8,4 ± 3,2 (16,8%)
175 DPI	CON	2,6 ± 1,1	1,9 ± 1,3	4,5 ± 2,1	2,5 ± 1,0	1,0 ± 0,3	3,5 ± 1,0	5,1 ± 1,2	2,9 ± 1,3	8,0 ± 1,8 (16,0%)
	DEX	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6	3,4 ± 0,6	2,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6	4,4 ± 1,2	4,4 ± 0,6	3,4 ± 1,2	7,8 ± 1,6 (15,6%)
	PTX	2,4 ± 1,1	2,0 ± 0,7	4,4 ± 1,3	2,7 ± 1,8	1,5 ± 0,8	4,2 ± 2,5	5,1 ± 2,2	3,5 ± 1,1	8,6 ± 2,3 (17,2%)

* Camundongos controles (CON) não receberam nenhum tratamento.

**Percentual de cercárias inoculadas recuperadas como vermes adultos.

4.3. Análise morfológica dos vermes adultos

Foram avaliados todos os exemplares de *S. mansoni*, machos e fêmeas, recuperados da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J submetidos ou não ao tratamento por DEX ou PTX.

4.3.1. Parasitos recuperados da cavidade peritoneal

As figuras 4 a 8 e 9 a 12 mostram a média e o desvio padrão dos caracteres morfológicos avaliados de parasitos machos (comprimento total, distância entre ventosas, comprimento mediano da massa testicular, comprimento médio do lóbulo testicular, número de lóbulos testiculares) e fêmeas (comprimento total, comprimento máximo do ovário, comprimento mínimo do ovário, percentual de úteros com ovos), respectivamente, recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante as fases aguda e crônica da infecção pelo *S. mansoni*. Dados mostrando as frequências dos caracteres morfológicos avaliados referentes ao aparelho reprodutor masculino (Tabelas 3 e 4) e feminino (Tabelas 5 e 6) destes trematódeos são também apresentados.

Os exemplares de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal normalmente apresentaram na fase aguda, em comparação à fase crônica, médias menores em todos os parâmetros morfológicos considerados.

O tratamento por DEX ou PTX levou a aumento significativo na média do comprimento total de machos aos 63 DPI (Figura 4). Além disso, a administração do glicocorticoide, neste mesmo período, provocou um aumento na média da distância entre ventosas ($p < 0,05$) (Figura 5), mas nenhuma alteração significativa foi observada nos parasitos machos durante a fase crônica (Figuras 4 a 8). Entretanto, observou-se que nos parasitos recuperados de roedores tratados pela PTX as médias do comprimento mediano da massa testicular, comprimento médio do lóbulo testicular e número de lóbulos testiculares apresentaram uma tendência sutil, sobretudo durante a fase crônica, em serem menores.

Não foram também identificadas alterações decorrentes da administração das drogas nas frequências acumuladas do número médio de lóbulos testiculares e dos comprimentos de massa e de lóbulo testiculares (Tabelas 3 e 4).

Aos 63 e 154 DPI o comprimento total médio das fêmeas de *S. mansoni* foi significativamente maior nos grupos tratados por DEX ou PTX em relação ao controle (Figura 9). Entretanto, durante a fase crônica esta diferença foi mais expressiva, uma vez que, nos roedores que receberam o tratamento pelo glicocorticoide, diferença significativa ($p <$

0,05) foi observada em relação aos grupos controles também aos 161 e 175 DPI. Em todos os cinco períodos estudados, durante a fase crônica, apesar de diferenças estatísticas não terem sido sempre obtidas, as médias do comprimento total das fêmeas originárias de camundongos tratados pela DEX foram maiores que as dos respectivos controles.

Em relação ao comprimento máximo de ovário, aos 56 e 63 DPI, médias maiores foram observadas nos parasitos obtidos de camundongos tratados pela DEX, mas não verificou-se diferença significativa nestes períodos. Somente durante a fase crônica, aos 161, 168 e 175 DPI, alterações significativas foram observadas (Figura 10).

As tabelas 5 e 6 mostram que o percentual de úteros de maior tamanho é mais expressivo nos grupos tratados por DEX. Aos 63 DPI e aos 154 DPI cerca de 70% dos ovários possuem comprimento máximo superior a 150 μm . Nos mesmos períodos, este percentual é inferior a 30% nos camundongos controles e tratados por PTX.

Observou-se ainda, graficamente, entre as fêmeas do parasito recuperadas da cavidade peritoneal, após o tratamento por DEX, aumento do percentual de úteros contendo ovos que chegou a ultrapassar 30% (Figura 12).

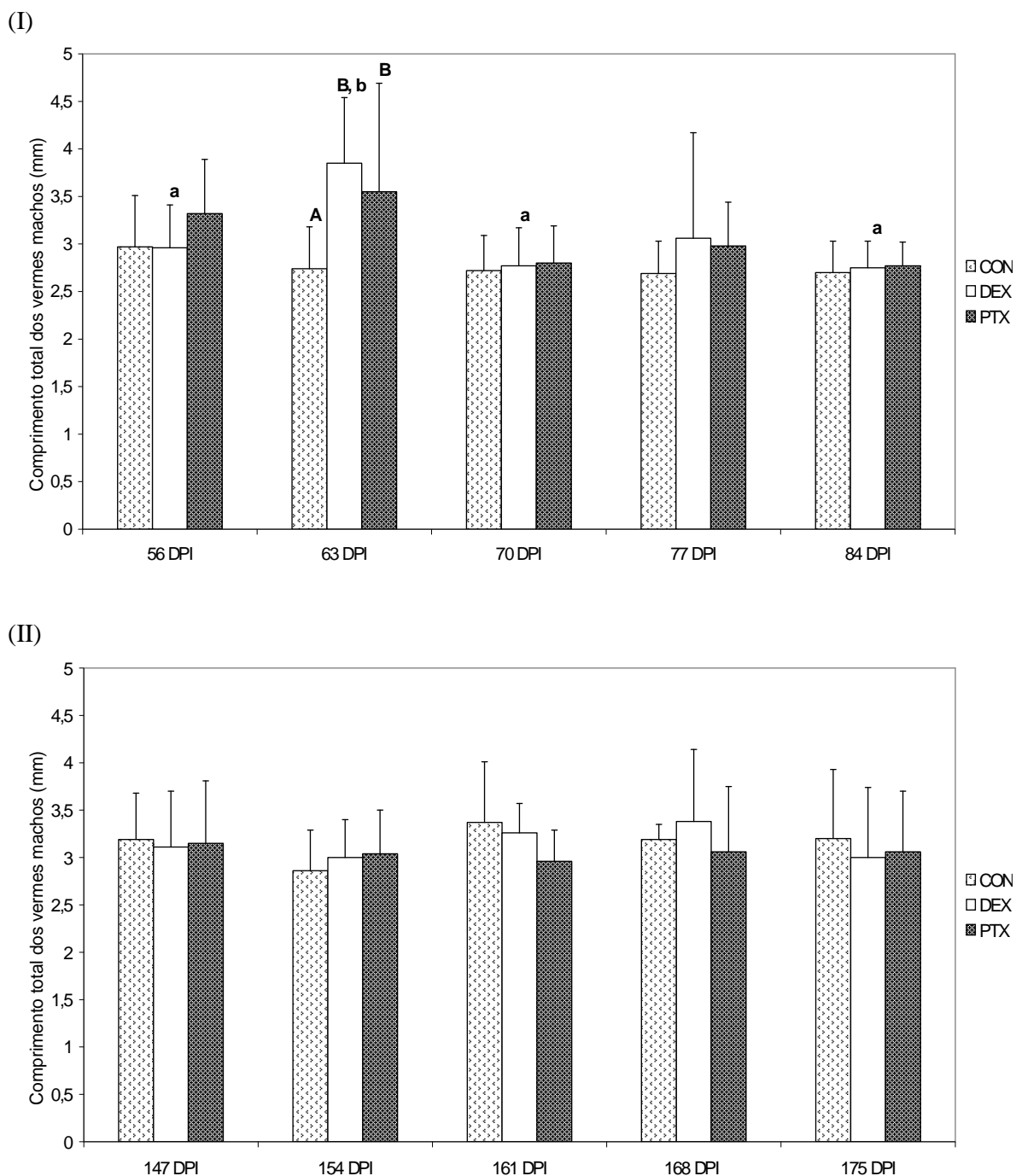


Figura 4 - Média e desvio padrão do comprimento total de machos de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um mesmo grupo. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), bem como a e b.]

(CON: controle; DEX: dexametasona; PTX: pentoxifilina; DPI: dias após a infecção; DPT: dias após o término do tratamento).

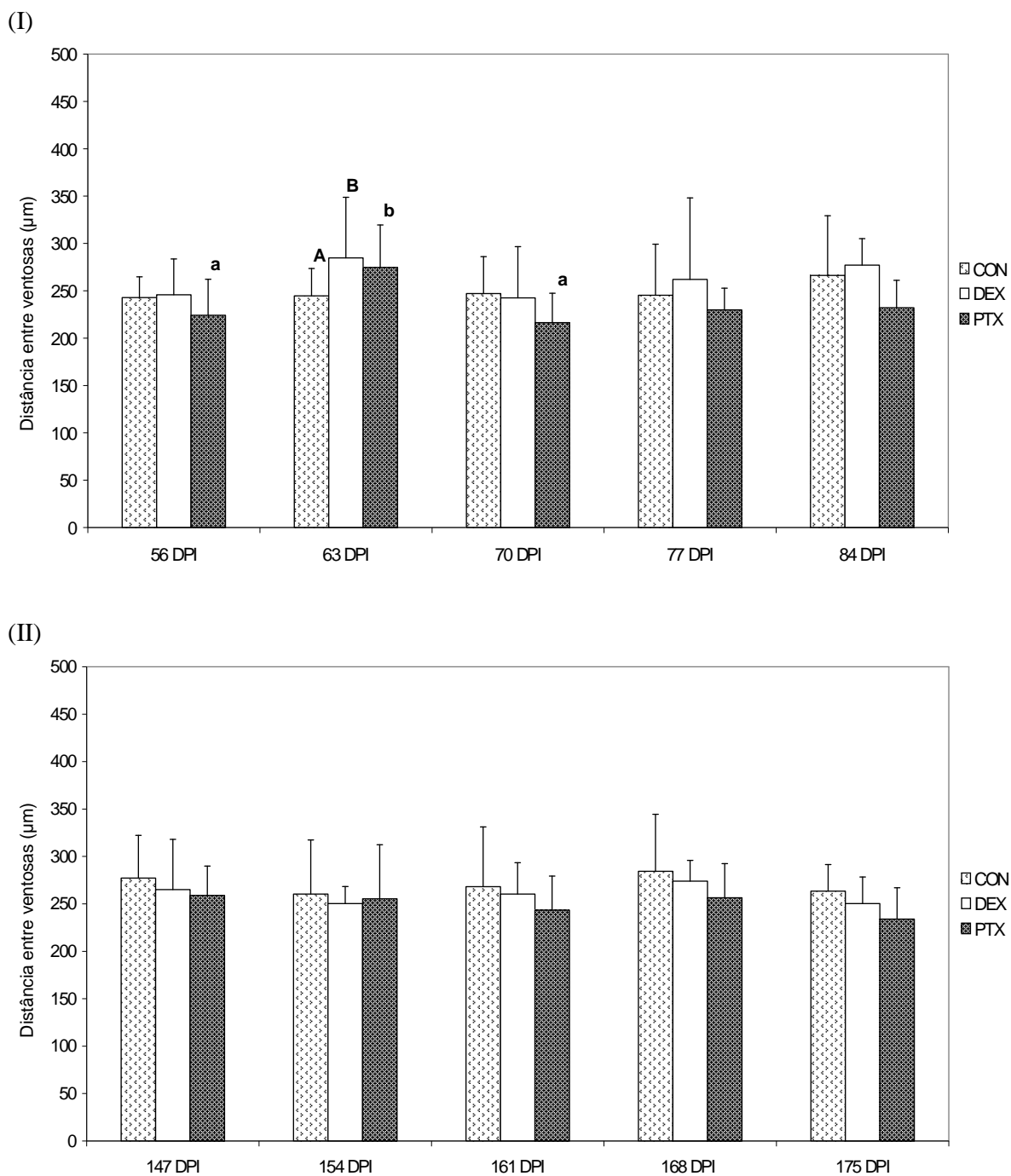


Figura 5 - Média e desvio padrão da distância entre ventosas de *S. mansoni* machos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um mesmo grupo. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), bem como a e b.]

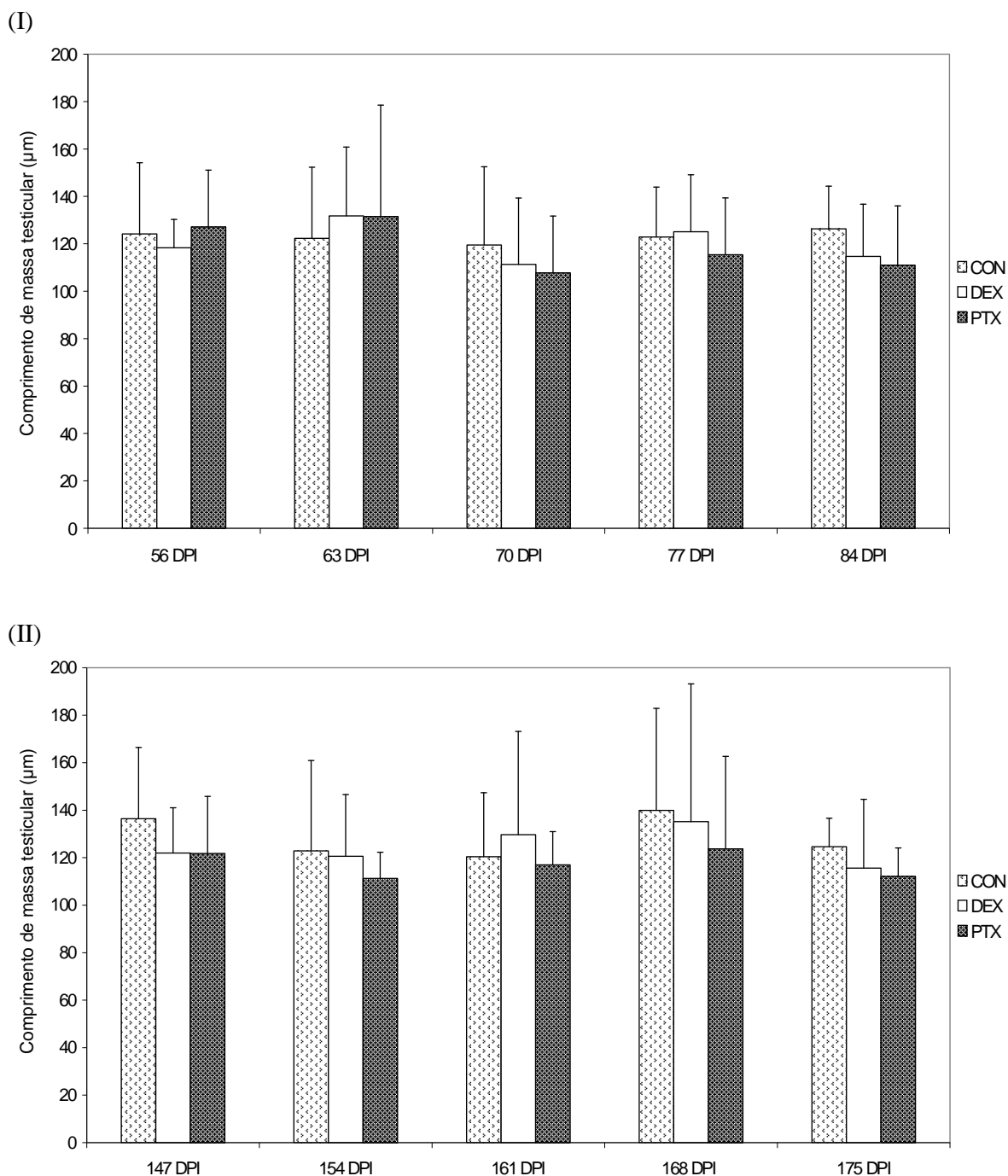


Figura 6 - Média e desvio padrão do comprimento mediano da massa testicular de machos de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

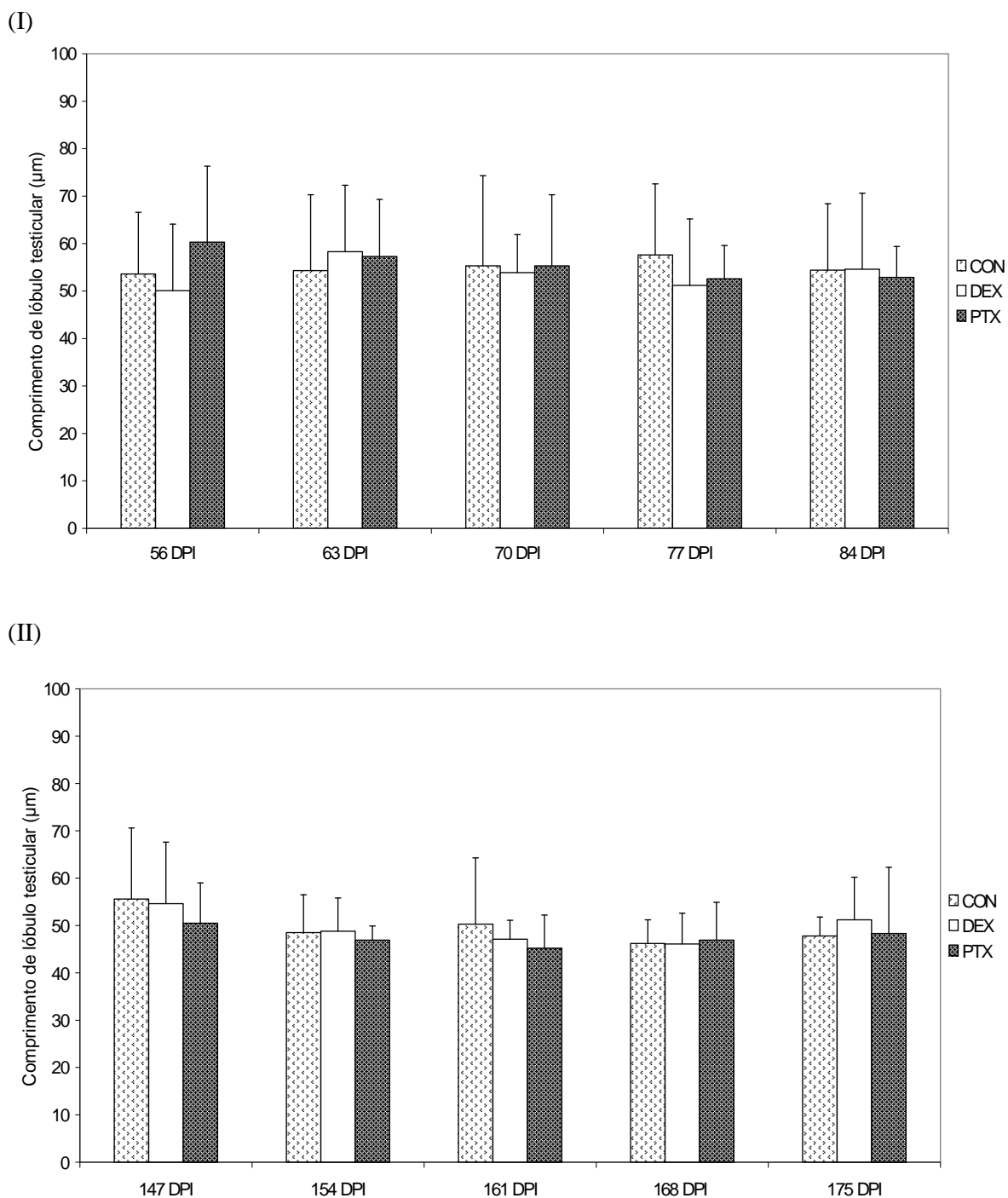


Figura 7- Média e desvio padrão do comprimento médio de lóbulo testicular de *S. mansoni* machos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

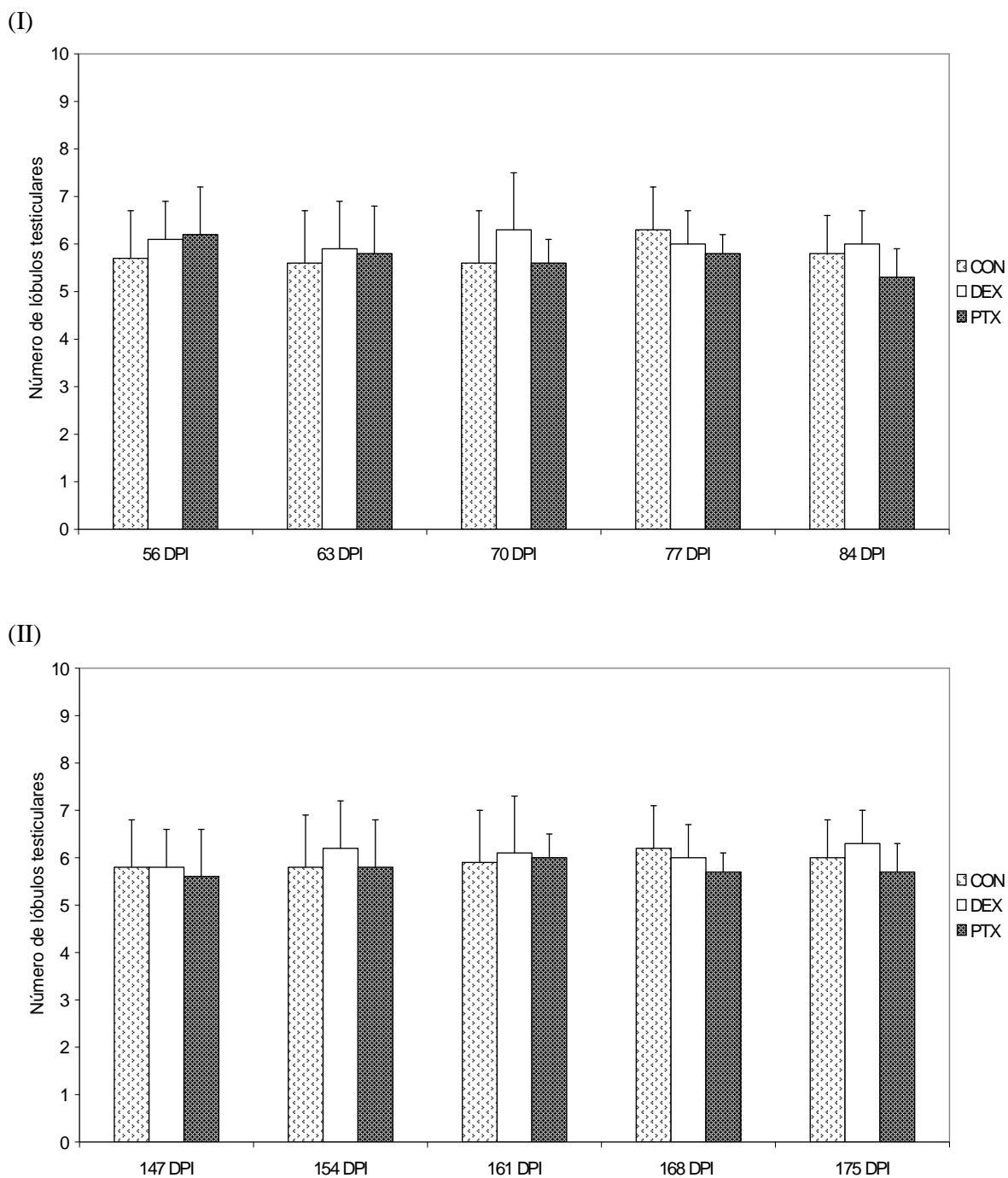


Figura 8 - Média e desvio padrão do número de lóbulos testiculares de *S. mansoni* machos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

Tabela 3 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor masculino														
		Número de lóbulos testiculares					Comprimento de massa testicular (µm)					Comprimento de lóbulo testicular (µm)				
		< 5	5 a 6	7 a 8	9 a 10	> 10	< 75	75 a 100	101 a 125	126 a 150	> 150	< 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	> 70
56 DPI	CON	7%	80%	13%	0	0	6%	3%	56%	16%	19%	3%	48%	14%	28%	7%
	DEX	0	67%	33%	0	0	0	5%	74%	21%	0	26%	26%	16%	21%	11%
	PTX	7%	50%	43%	0	0	0	8%	54%	23%	15%	4%	29%	17%	25%	25%
63 DPI	CON	10%	80%	10%	0	0	8%	8%	50%	13%	21%	17%	29%	17%	29%	8%
	DEX	0	70%	30%	0	0	0	8%	38%	31%	23%	8%	23%	15%	39%	15%
	PTX	11%	33%	56%	0	0	7%	7%	36%	21%	29%	7%	36%	21%	29%	7%
70 DPI	CON	10%	80%	10%	0	0	17%	6%	44%	22%	11%	32%	15%	20%	32%	11%
	DEX	0	65%	30%	5%	0	20%	10%	50%	10%	10%	0	40%	30%	30%	0
	PTX	0	100%	0	0	0	0	44%	22%	22%	12%	10%	40%	20%	20%	10%
77 DPI	CON	0	56%	44%	0	0	0	6%	57%	31%	6%	7%	43%	14%	29%	7%
	DEX	0	80%	20%	0	0	0	0	29%	47%	24%	25%	25%	25%	25%	0
	PTX	0	95%	5%	0	0	0	20%	60%	10%	10%	0	48%	24%	28%	0
84 DPI	CON	0	80%	20%	0	0	0	17%	50%	33%	0	7%	50%	14%	24%	5%
	DEX	0	80%	20%	0	0	0	18%	46%	36%	0	12%	25%	38%	25%	0
	PTX	0	95%	5%	0	0	0	22%	67%	11%	0	0	50%	25%	25%	0

Tabela 4 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor masculino														
		Número de lóbulos testiculares					Comprimento de massa testicular (µm)					Comprimento de lóbulo testicular (µm)				
		< 5	5 a 6	7 a 8	9 a 10	> 10	< 75	75 a 100	101 a 125	126 a 150	> 150	< 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	> 70
147 DPI	CON	0	77%	23%	0	0	0	14%	21%	36%	29%	11%	37%	22%	15%	15%
	DEX	22%	45%	33%	0	0	0	0	81%	19%	0	11%	34%	22%	22%	11%
	PTX	15%	77%	8%	0	0	0	15%	46%	27%	12%	7%	47%	33%	13%	0%
154 DPI	CON	8%	69%	23%	0	0	0	15%	62%	8%	15%	0	80%	10%	10%	0
	DEX	20%	45%	35%	0	0	0	0	75%	25%	0	0	71%	14%	14%	0
	PTX	0	100%	0	0	0	0	19%	77%	4%	0	0	86%	14%	0	0
161 DPI	CON	0	79%	21%	0	0	0	23%	38%	27%	12%	20%	30%	20%	30%	0
	DEX	10%	60%	30%	0	0	0	22%	45%	11%	22%	5%	84%	11%	0	0
	PTX	0	88%	12%	0	0	0	0	71%	29%	0	6%	78%	6%	11%	0
168 DPI	CON	0	63%	37%	0	0	0	11%	45%	22%	22%	16%	71%	13%	0	0
	DEX	20%	40%	40%	0	0	0	40%	20%	10%	30%	0	75%	25%	0	0
	PTX	0	86%	14%	0	0	0	12%	38%	38%	12%	0	74%	13%	13%	0
175 DPI	CON	0	75%	25%	0	0	0	0	50%	50%	0	0	83%	17%	0	0
	DEX	0	64%	36%	0	0	0	29%	14%	57%	0	0	45%	33%	22%	0
	PTX	0	95%	5%	0	0	0	0	86%	14%	0	9%	72%	4%	2%	13%

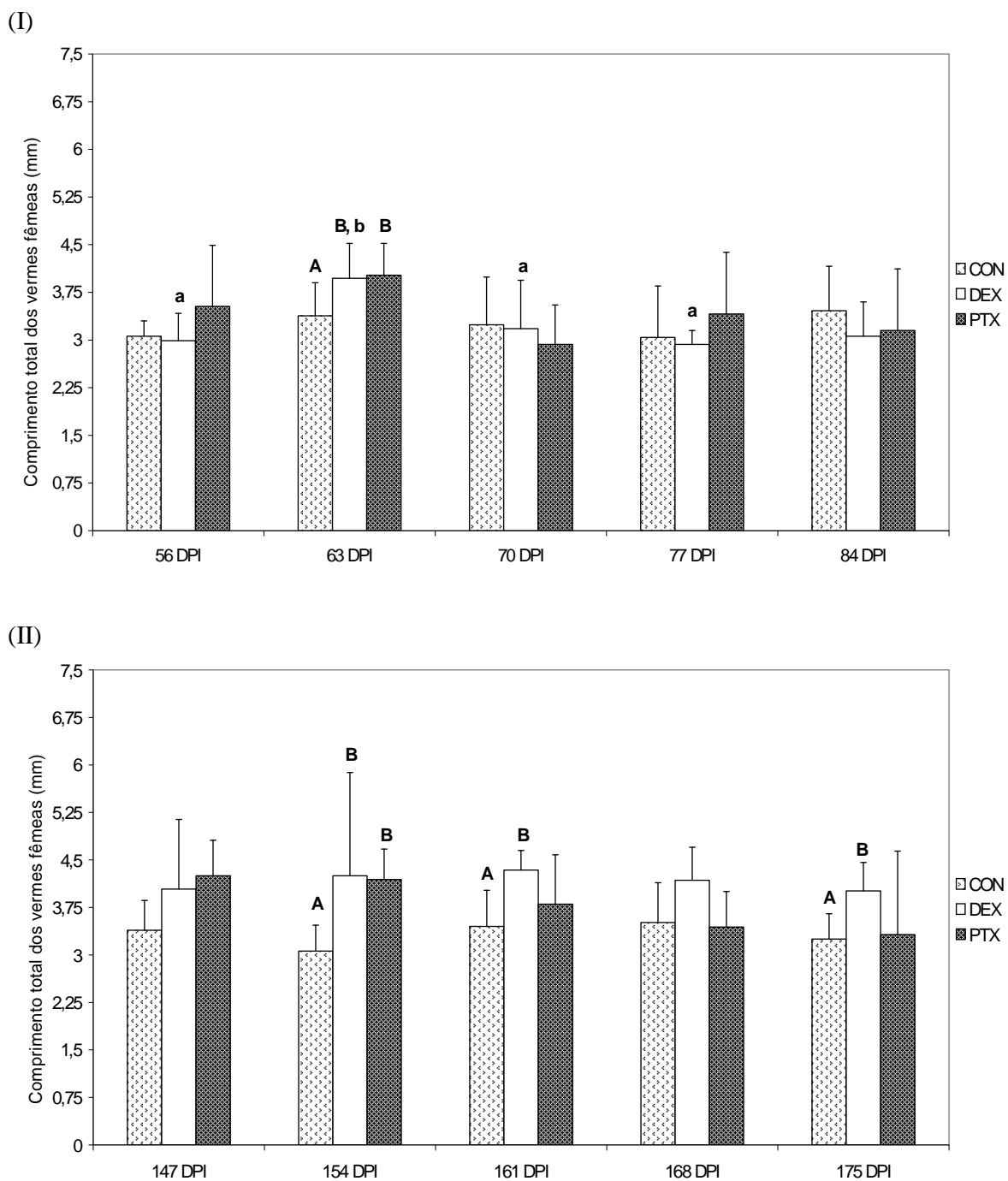


Figura 9 - Média e desvio padrão do comprimento total de fêmeas de *S. mansoni* recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um mesmo grupo. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), bem como a e b ($p < 0,01$).]

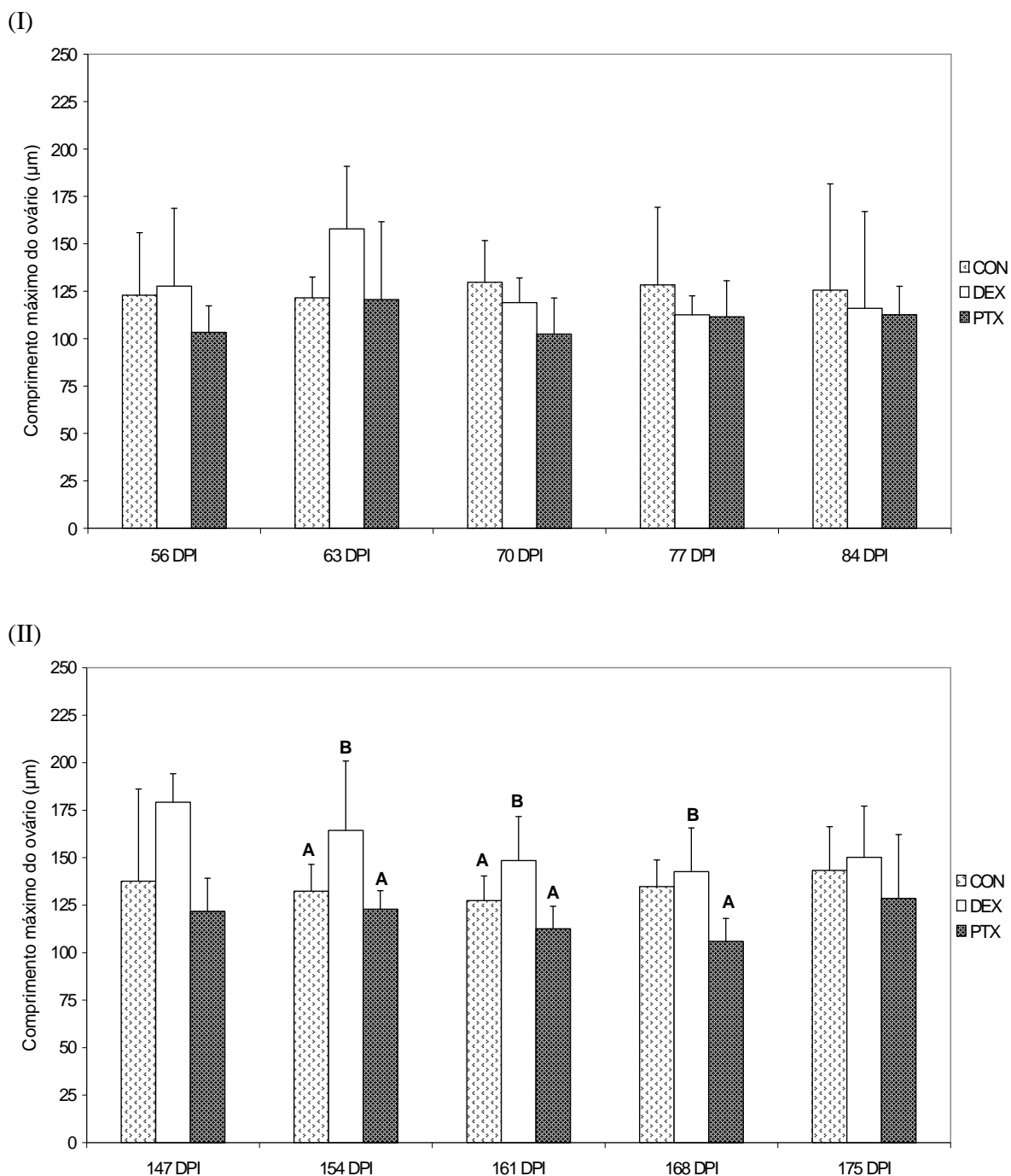


Figura 10 - Média e desvio padrão do comprimento máximo do ovário de fêmeas de *S. mansoni* recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um mesmo período. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).]

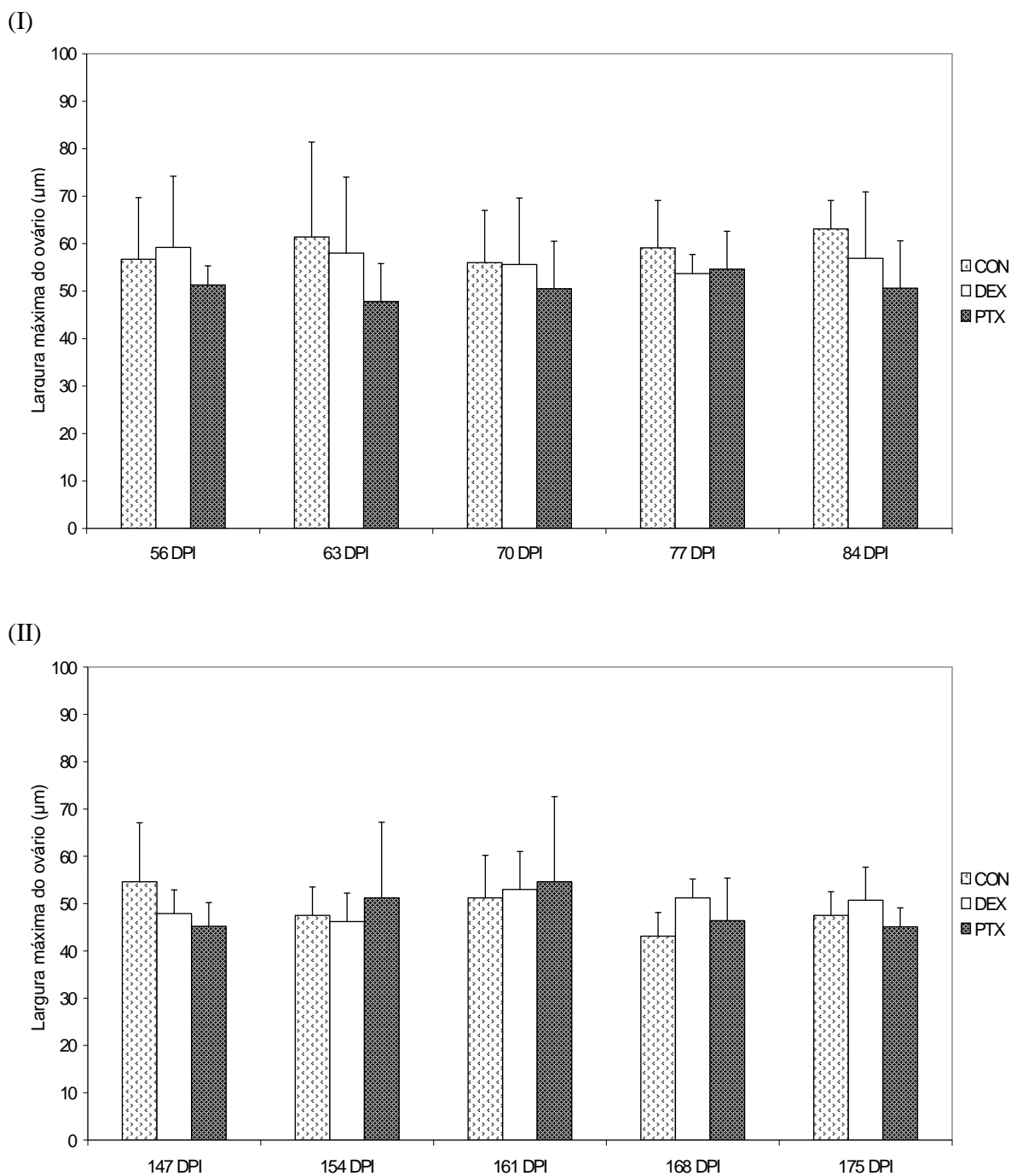


Figura 11 - Média e desvio padrão da largura máxima do ovário de fêmeas de *S. mansoni* recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

Tabela 5 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor feminino									
		Comprimento máximo do ovário (µm)					Largura máxima do ovário (µm)				
		< 100	100 a 125	126 a 150	151 a 175	> 175	< 45	45 a 55	56 a 65	66 a 75	> 75
56 DPI	CON	31%	23%	31%	15%	0	14%	14%	58%	14%	0
	DEX	30%	16%	32%	11%	11%	10%	30%	40%	10%	10%
	PTX	14%	72%	14%	0	0	14%	72%	14%	0	0
63 DPI	CON	0	54%	46%	0	0	9%	18%	46%	18%	9%
	DEX	8%	8%	15%	61%	8%	22%	22%	22%	34%	0
	PTX	21%	36%	14%	29%	0	33%	50%	17%	0	0
70 DPI	CON	10%	36%	36%	18%	0	17%	17%	51%	15%	0
	DEX	6%	63%	25%	6%	0	13%	57%	16%	14%	0
	PTX	36%	57%	7%	0	0	17%	66%	17%	0	0
77 DPI	CON	27%	20%	27%	16%	9%	11%	11%	50%	28%	0
	DEX	7%	86%	7%	0	0	8%	50%	34%	8%	0
	PTX	30%	40%	30%	0	0	6%	53%	35%	6%	0
84 DPI	CON	32%	16%	21%	21%	10%	0	24%	71%	5%	0
	DEX	25%	42%	8%	25%	0	25%	6%	44%	25%	0
	PTX	16%	71%	13%	0	0	32%	36%	32%	0	0

Tabela 6 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor feminino									
		Comprimento máximo do ovário (µm)					Largura máxima do ovário (µm)				
		< 100	100 a 125	126 a 150	151 a 175	> 175	< 45	45 a 55	56 a 65	66 a 75	> 75
147 DPI	CON	10%	25%	35%	12%	18%	14%	43%	29%	14%	0
	DEX	0	0	0	27%	73%	18%	73%	9%	0	0
	PTX	14%	43%	43%	0	0	38%	56%	6%	0	0
154 DPI	CON	0	36%	55%	9%	0	36%	61%	3%	0	0
	DEX	0	20%	14%	22%	44%	36%	56%	8%	0	0
	PTX	0	75%	25%	0	0	37%	37%	5%	21%	0
161 DPI	CON	0	42%	50%	8%	0	20%	60%	20%	0	0
	DEX	0	23%	47%	18%	12%	17%	68%	17%	0	0
	PTX	21%	71%	8%	0	0	25%	50%	8%	17%	0
168 DPI	CON	0	20%	70%	10%	0	46%	39%	15%	0	0
	DEX	0	17%	66%	17%	0	10%	80%	10%	0	0
	PTX	18%	73%	9%	0	0	42%	42%	18%	0	0
175 DPI	CON	0	23%	45%	32%	0	18%	76%	6%	0	0
	DEX	0	14%	29%	43%	14%	13%	74%	13%	0	0
	PTX	14%	43%	29%	14%	0	21%	72%	7%	0	0

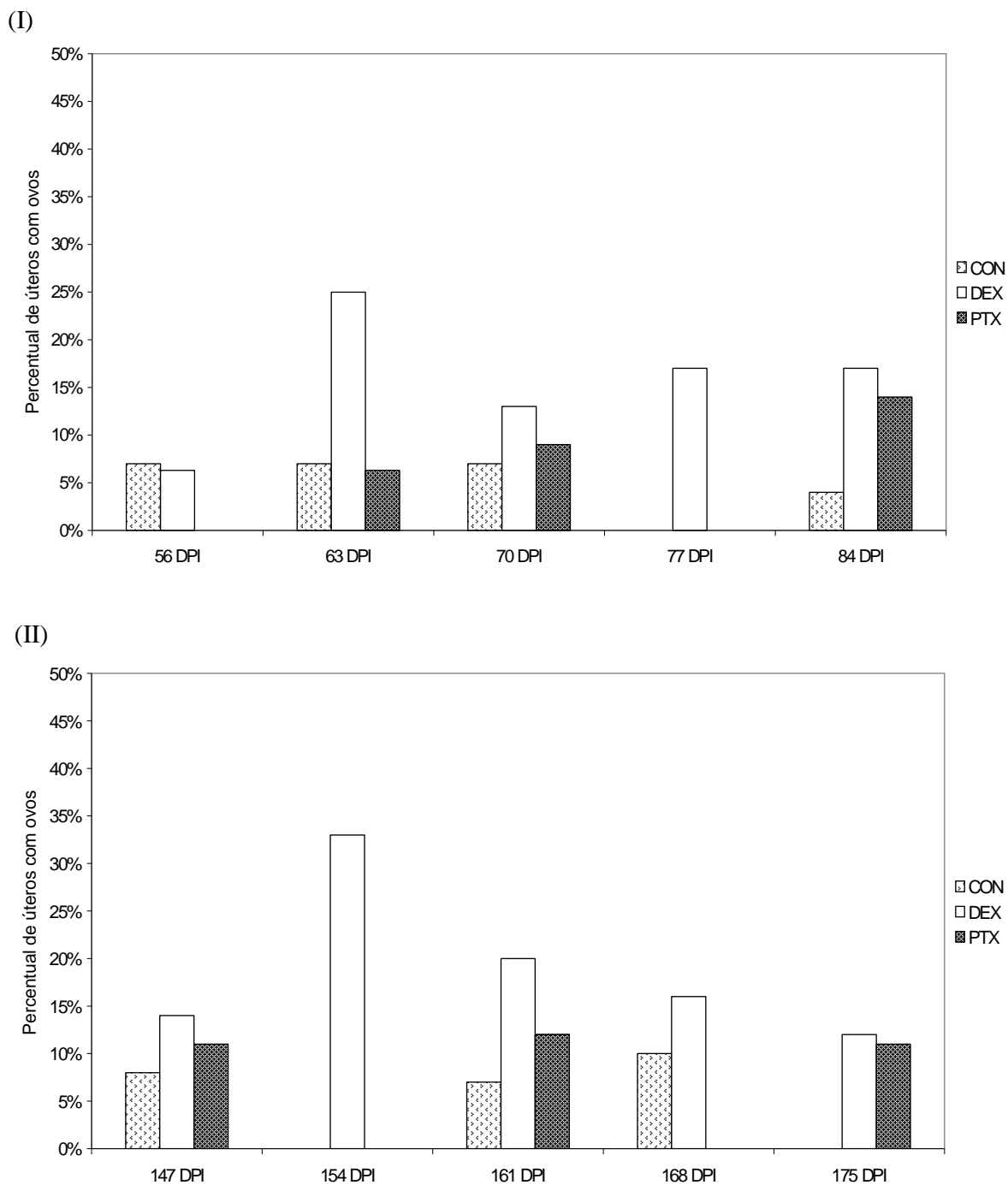


Figura 12 - Percentual total de úteros com ovos em fêmeas de *S. mansoni* recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

4.3.2. Parasitos recuperados do sistema porta

Médias e desvios padrões dos caracteres morfológicos considerados no presente estudo, durante as fases aguda e crônica da infecção, são apresentados separadamente para parasitos machos (Figuras 13 a 17) e fêmeas (Figuras 18 a 21) recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J. Adicionalmente, as respectivas frequências observadas referentes a caracteres morfológicos sexuais são mostradas para os parasitos machos (Tabelas 7 e 8) e fêmeas (Tabelas 9 e 10).

Como verificado para trematódeos recuperados da cavidade peritoneal, na comparação entre as fases de infecção, verificou-se que as médias de todos os parâmetros morfológicos considerados foram menores na fase aguda do que na crônica em todos os grupos.

A interferência decorrente da administração das drogas aos roedores, quando existente, foi mais comum durante a fase aguda da infecção. De fato, o tratamento dos camundongos pela DEX não provocou durante a fase crônica qualquer efeito sobre vermes machos. Já na fase aguda, aos 63 DPI, os exemplares do sexo masculino recuperados de camundongos tratados pelo glicocorticoide apresentaram comprimento total significativamente maior que os obtidos de roedores não tratados. Verificou-se também aumento significativo no comprimento total de vermes machos recuperados dos roedores tratados pela PTX durante as fases aguda (63 e 70 DPI) e crônica (147 DPI) (Figura 13). Contudo, embora as médias deste caractere tenham permanecido maiores que os respectivos controles também nos períodos seguintes, diferença estatística não foi observada para os mesmos.

Aos 63 e 70 DPI os parasitos provenientes de camundongos que receberam o glicocorticoide apresentaram aumento significativo no número de lóbulos testiculares em relação aos respectivos controles (Figuras 17 e 22). Ainda aos 63 DPI foi observado aumento significativo nas médias da distância entre ventosas e do comprimento médio do lóbulo testicular nos vermes recuperados do grupo tratado pela DEX quando comparado ao tratado pela PTX (Figuras 14 e 16).

O percentual de vermes machos com maior número de lóbulos testiculares, bem como com maiores comprimentos de massa testicular e do próprio lóbulo testicular (Tabelas 7 e 8) foi mais elevado nos camundongos que receberam DEX. De fato, aos 63, 70 e 77 DPI (fase aguda) entre 22,5% e 35% dos vermes machos recuperados destes roedores apresentaram pelo menos nove lóbulos testiculares, sendo observado inclusive parasitos com mais de dez lóbulos testiculares. Nestes períodos tal fato foi também observado somente em trematódeos recuperados aos 77 DPI de roedores tratados por PTX. Em relação à fase crônica, excetuando-

se os animais sacrificados aos 147 DPI, o percentual de vermes machos com mais de nove lóbulos testiculares variou entre 33,2% e 54,5%.

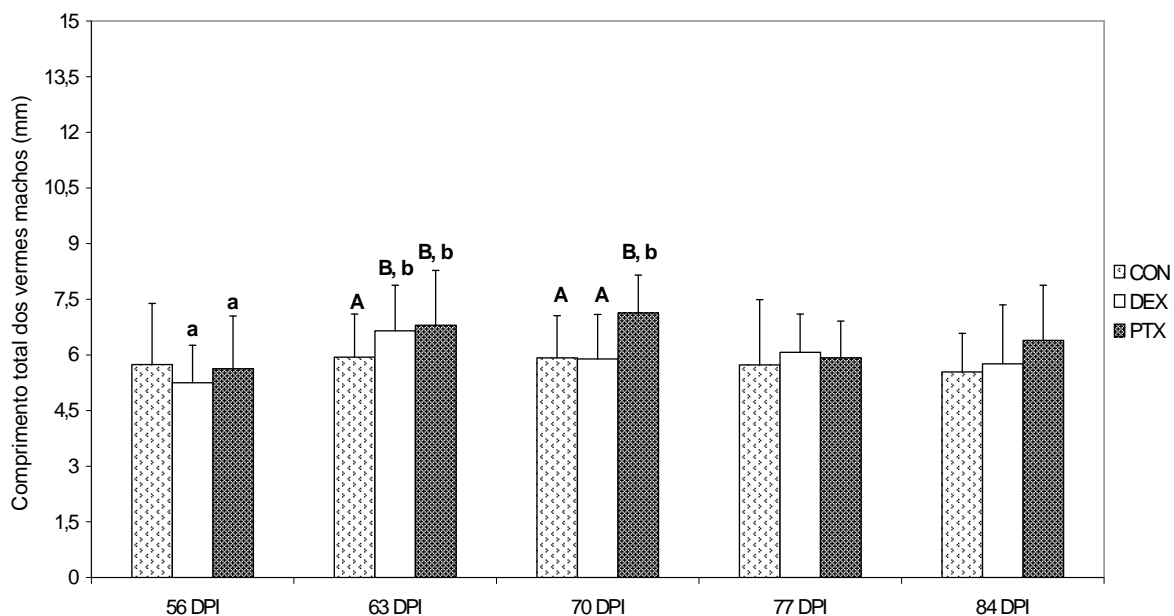
Em relação às fêmeas de *S. mansoni* o comprimento total médio foi maior ($p < 0,05$) aos 63 DPI nos grupos tratados por DEX ou PTX quando comparado ao controle (Figura 18). Neste mesmo período, além da diferença em relação ao grupo controle, verificou-se que as fêmeas procedentes de animais tratados pela PTX foram também significativamente maiores ($p < 0,05$) do que as recuperadas de animais que receberam o tratamento pelo glicocorticoide.

O único parâmetro, dentre as fêmeas, a apresentar aumento significativo, em ambas as fases da infecção, foi o comprimento máximo do ovário (Figuras 19 e 23). Na fase crônica, mais de 70% dos vermes apresentaram esta medida superior a 350 μm , sendo exceção somente os exemplares obtidos aos 147 DPI. Nos controles, em nenhum período, este percentual excedeu 30 % (Tabela 10).

Nenhuma alteração relevante entre os grupos foi de fato identificada na comparação entre a largura máxima do ovário dos vermes fêmeas recuperados do sistema porta (Figuras 20 e tabelas 9 e 10).

As fêmeas recuperadas do sistema porta de roedores tratados por DEX, no entanto, apresentaram percentuais de úteros com ovos sempre superiores a 65%, enquanto percentuais substancialmente inferiores foram observados nos grupos controles e tratados pela PTX (Figura 21).

(I)



(II)

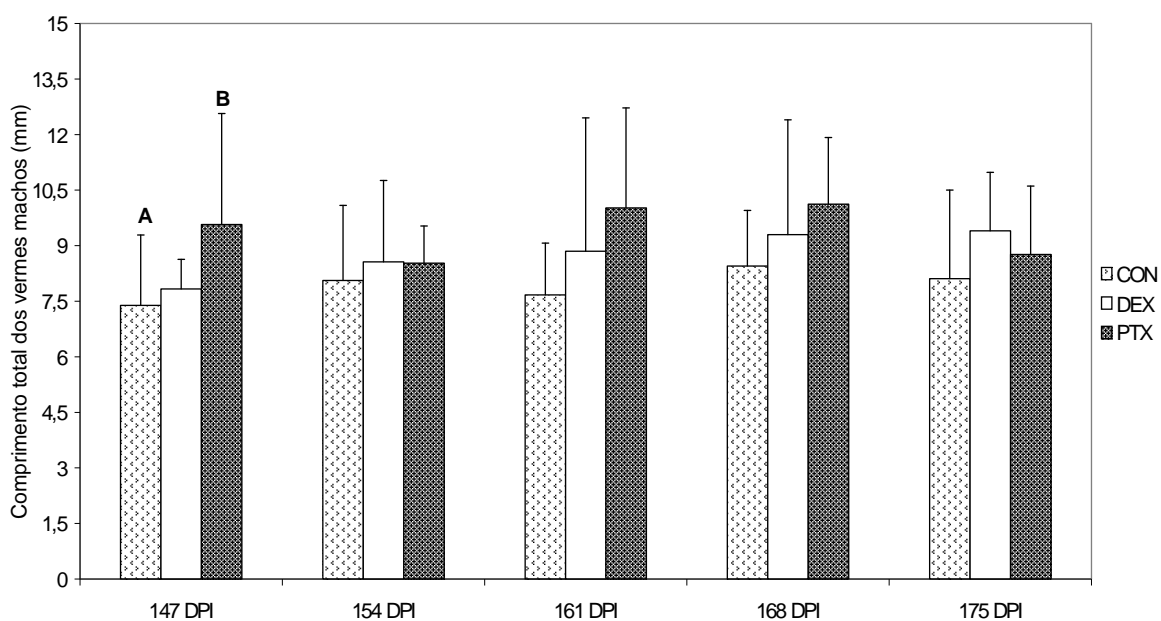
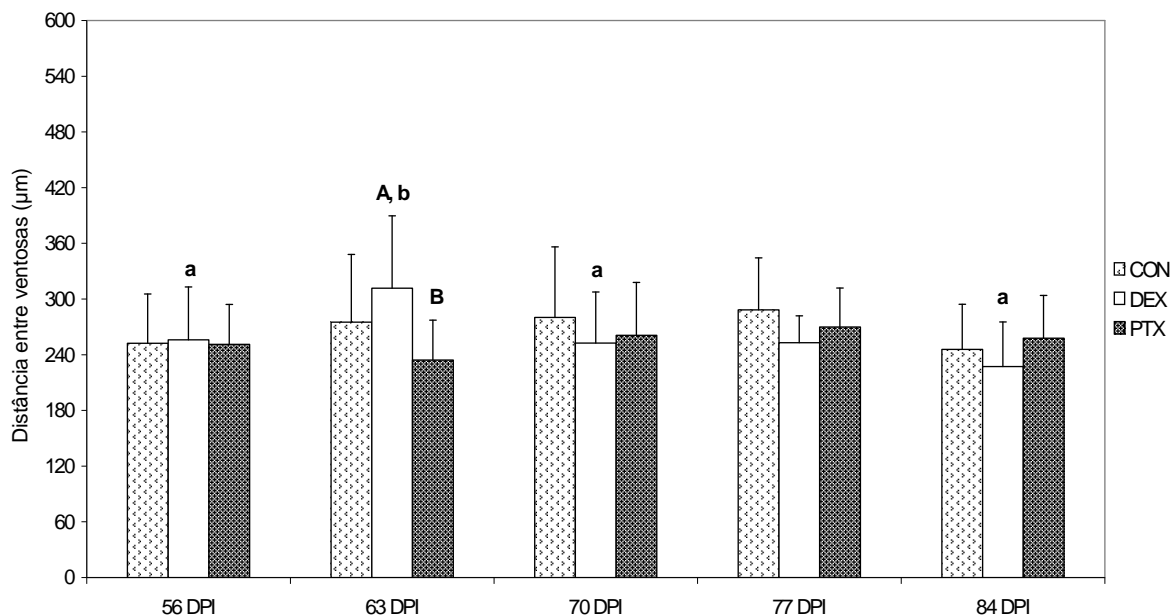


Figura 13 - Média e desvio padrão do comprimento total de *S. mansoni* machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um mesmo grupo. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), bem como a e b. Uma mesma letra, maiúscula ou minúscula, respectivamente em períodos ou grupos diferentes, não exprime necessariamente equivalência estatística.]

(I)



(II)

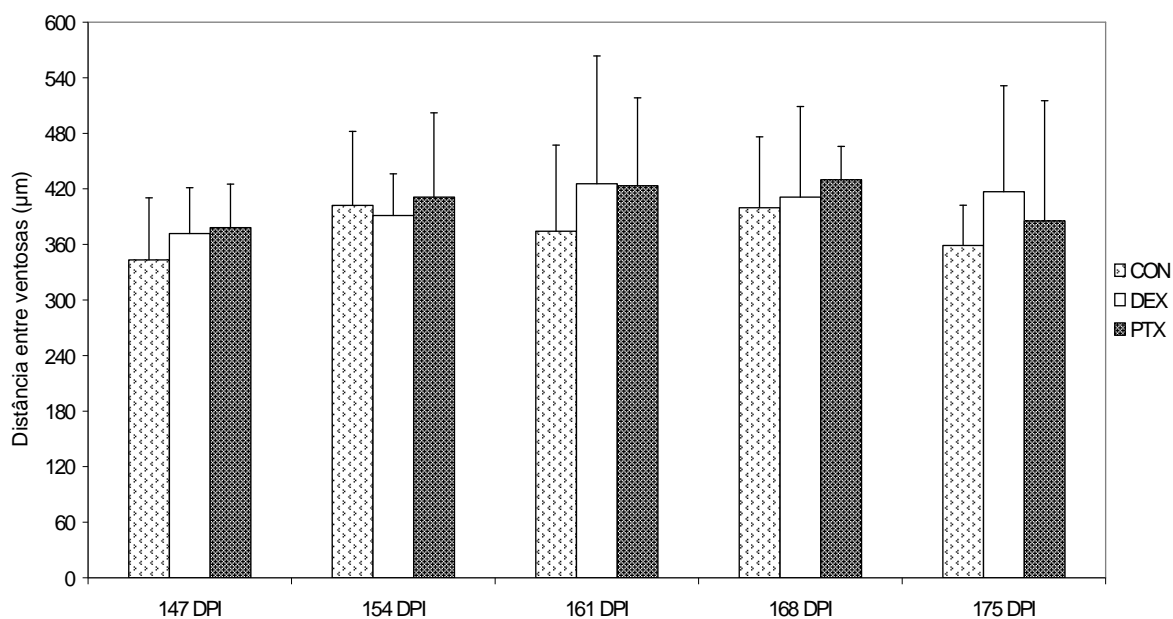
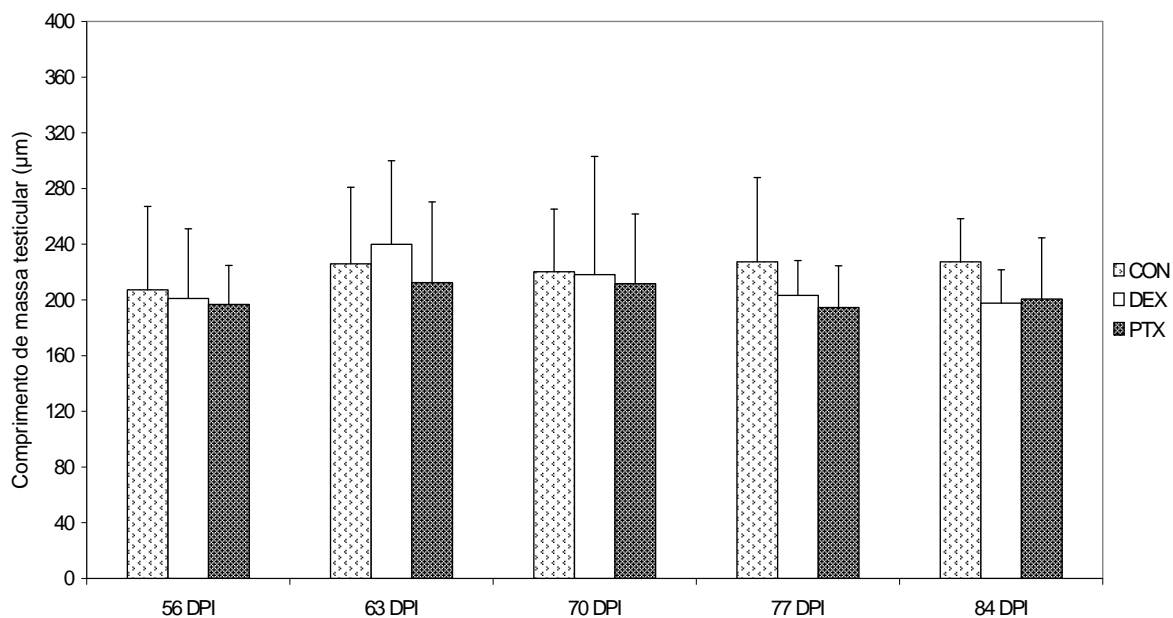


Figura 14 - Média e desvio padrão da distância entre ventosas de *S. mansoni* machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um mesmo grupo. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,001$), bem como a e b ($p < 0,05$).]

(I)



(II)

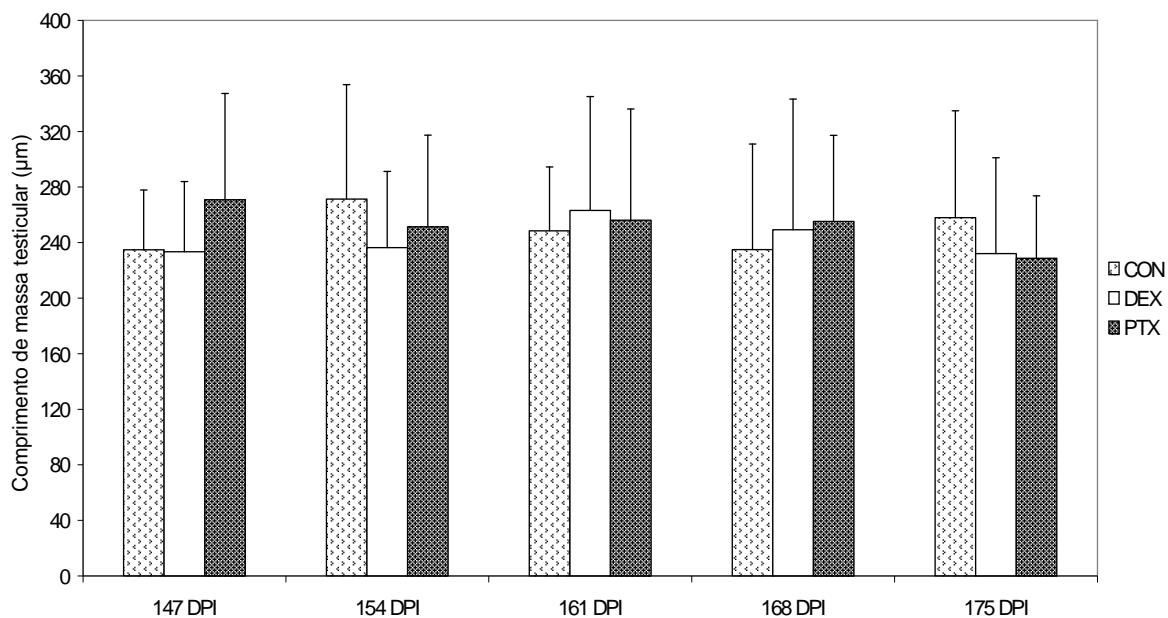


Figura 15 - Média e desvio padrão do comprimento mediano da massa testicular de *S. mansoni* machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

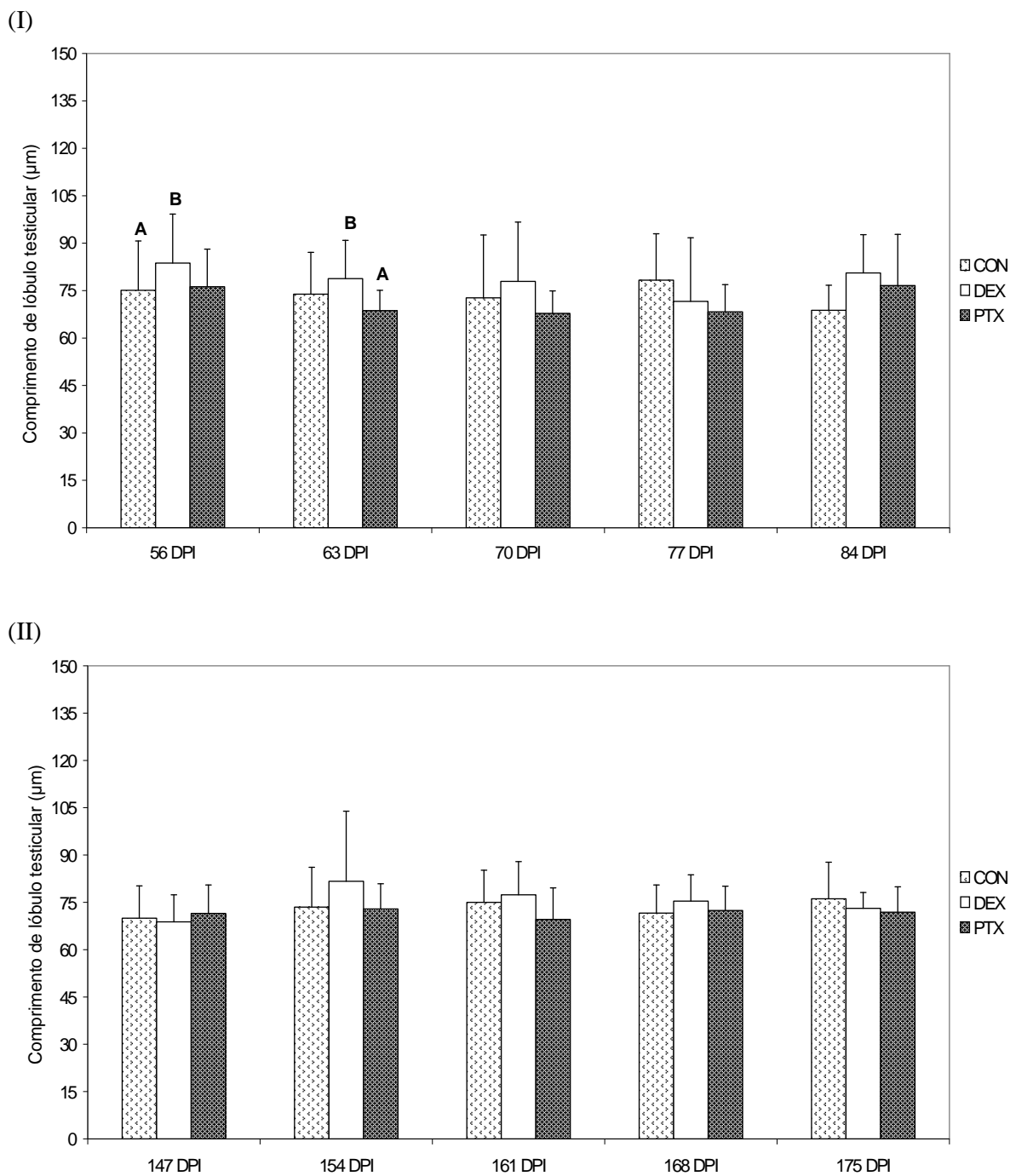


Figura 16 - Média e desvio padrão do comprimento médio de lóbulo testicular de *S. mansoni* machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um mesmo período. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).]

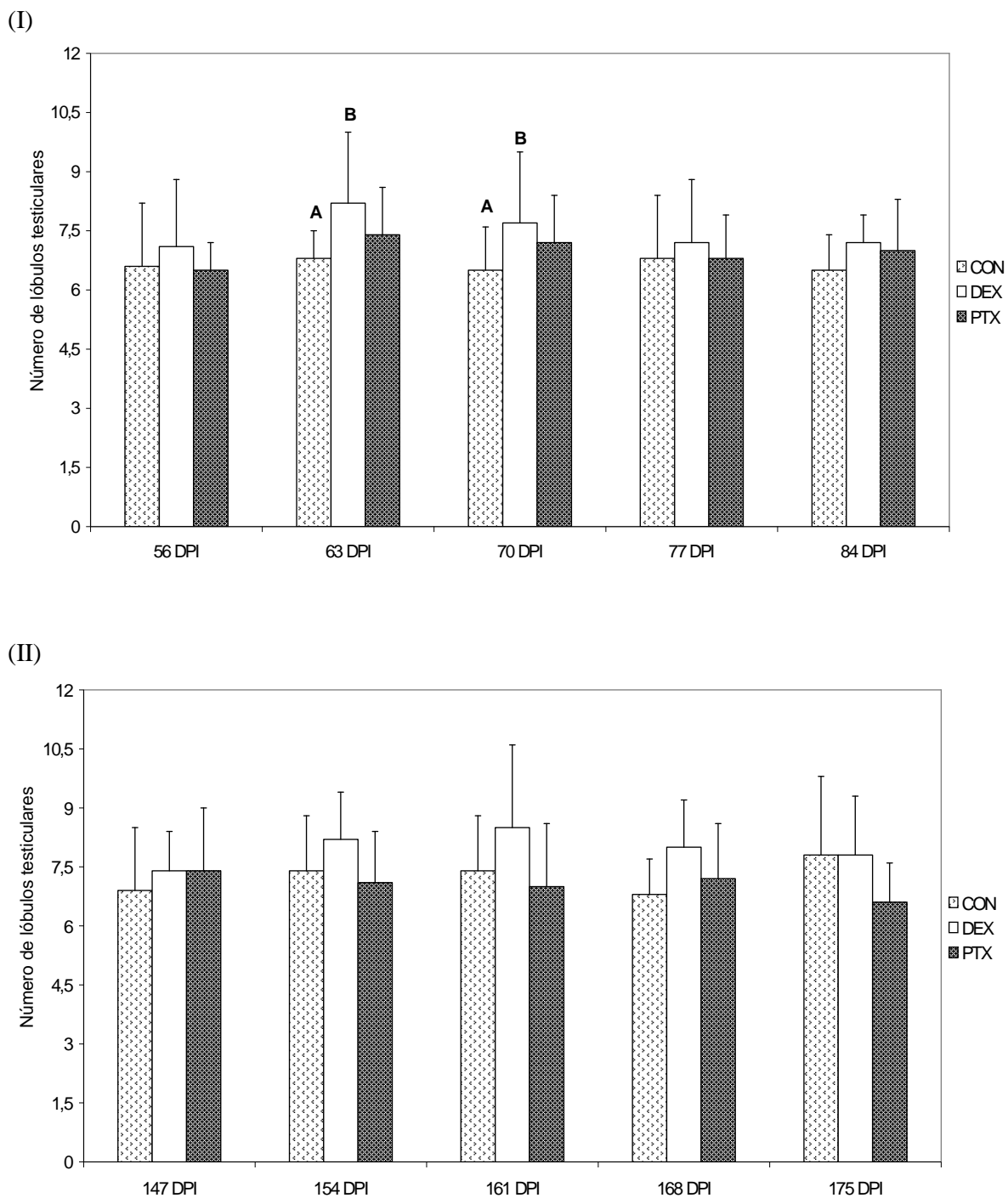


Figura 17 - Média e desvio padrão do número de lóbulos testiculares de *S. mansoni* machos recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um mesmo período. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$).]

Tabela 7 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de *S. mansoni* recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor masculino														
		Número de lóbulos testiculares					Comprimento de massa testicular (µm)					Comprimento de lóbulo testicular (µm)				
		< 5	5 a 6	7 a 8	9 a 10	> 10	< 150	150 a 200	201 a 250	251 a 300	> 300	< 60	60 a 70	71 a 80	81 a 90	> 90
56 DPI	CON	6%	55%	27%	12%	0	18%	24%	31%	24%	3%	11%	49%	11%	16%	13%
	DEX	4%	38%	30%	18%	10%	3%	45%	42%	6%	4%	0	41%	24%	16%	19%
	PTX	0	56%	44%	0	0	5%	52%	36%	7%	0	0	59%	14%	18%	9%
63 DPI	CON	0	31%	63%	6%	0	8%	11%	49%	24%	8%	13%	19%	37%	31%	0
	DEX	0	8%	69%	15%	8%	0	17%	39%	31%	13%	0	43%	22%	26%	9%
	PTX	0	25%	55%	20%	0	11%	26%	47%	5%	11%	5%	79%	11%	5%	0
70 DPI	CON	0	50%	46%	4%	0	2%	35%	21%	38%	4%	27%	31%	19%	15%	8%
	DEX	0	22%	56%	21%	1%	19%	27%	22%	17%	15%	6%	52%	12%	12%	18%
	PTX	0	27%	53%	16%	4%	6%	25%	50%	19%	0	0	83%	11%	6%	0
77 DPI	CON	4%	40%	45%	11%	0	11%	24%	29%	21%	15%	6%	49%	17%	11%	17%
	DEX	0	23%	42%	31%	4%	0	22%	67%	11%	0	12%	46%	18%	12%	12%
	PTX	0	33%	47%	10%	10%	4%	42%	46%	8%	0	5%	75%	15%	5%	0
84 DPI	CON	0	43%	57%	0	0	0	22%	56%	22%	0	0	78%	11%	11%	0
	DEX	0	15%	73%	4%	8%	4%	46%	42%	8%	0	0	43%	43%	14%	0
	PTX	0	36%	43%	21%	0	33%	36%	8%	8%	15%	8%	50%	17%	17%	8%

Tabela 8 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor masculino de *S. mansoni* recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor masculino														
		Número de lóbulos testiculares					Comprimento de massa testicular (µm)					Comprimento de lóbulo testicular (µm)				
		< 5	5 a 6	7 a 8	9 a 10	> 10	< 150	150 a 200	201 a 250	251 a 300	> 300	< 60	60 a 70	71 a 80	81 a 90	> 90
147 DPI	CON	0	56%	35%	6%	3%	0	20%	45%	32%	3%	6%	69%	16%	6%	3%
	DEX	0	14%	72%	14%	0	0	27%	33%	27%	13%	0	80%	7%	13%	0
	PTX	0	37%	41%	22%	0	4%	12%	27%	24%	33%	4%	35%	42%	19%	0
154 DPI	CON	0	29%	53%	18%	0	6%	12%	35%	30%	17%	6%	47%	35%	6%	6%
	DEX	0	7%	60%	33%	0	0	18%	49%	15%	18%	0	30%	22%	33%	15%
	PTX	0	35%	50%	15%	0	0	19%	29%	29%	23%	0	55%	35%	10%	0
161 DPI	CON	0	36%	46%	9%	9%	8%	4%	32%	48%	8%	0	43%	31%	26%	0
	DEX	0	14%	43%	29%	14%	0	22%	12%	44%	22%	0	36%	36%	7%	21%
	PTX	0	42%	42%	11%	5%	0	21%	26%	32%	21%	10%	50%	30%	10%	0
168 DPI	CON	0	33%	67%	0	0	0	33%	33%	17%	17%	0	62%	23%	15%	0
	DEX	0	17%	36%	41%	6%	0	40%	15%	25%	20%	0	45%	40%	5%	10%
	PTX	0	41%	36%	23%	0	0	16%	27%	30%	27%	0	52%	37%	11%	0
175 DPI	CON	0	19%	72%	3%	6%	0	30%	10%	40%	20%	0	29%	43%	28%	0
	DEX	0	18%	27%	55%	0	0	27%	21%	42%	10%	0	46%	46%	8%	0
	PTX	0	50%	33%	17%	0	0	20%	40%	30%	10%	0	55%	36%	9%	0

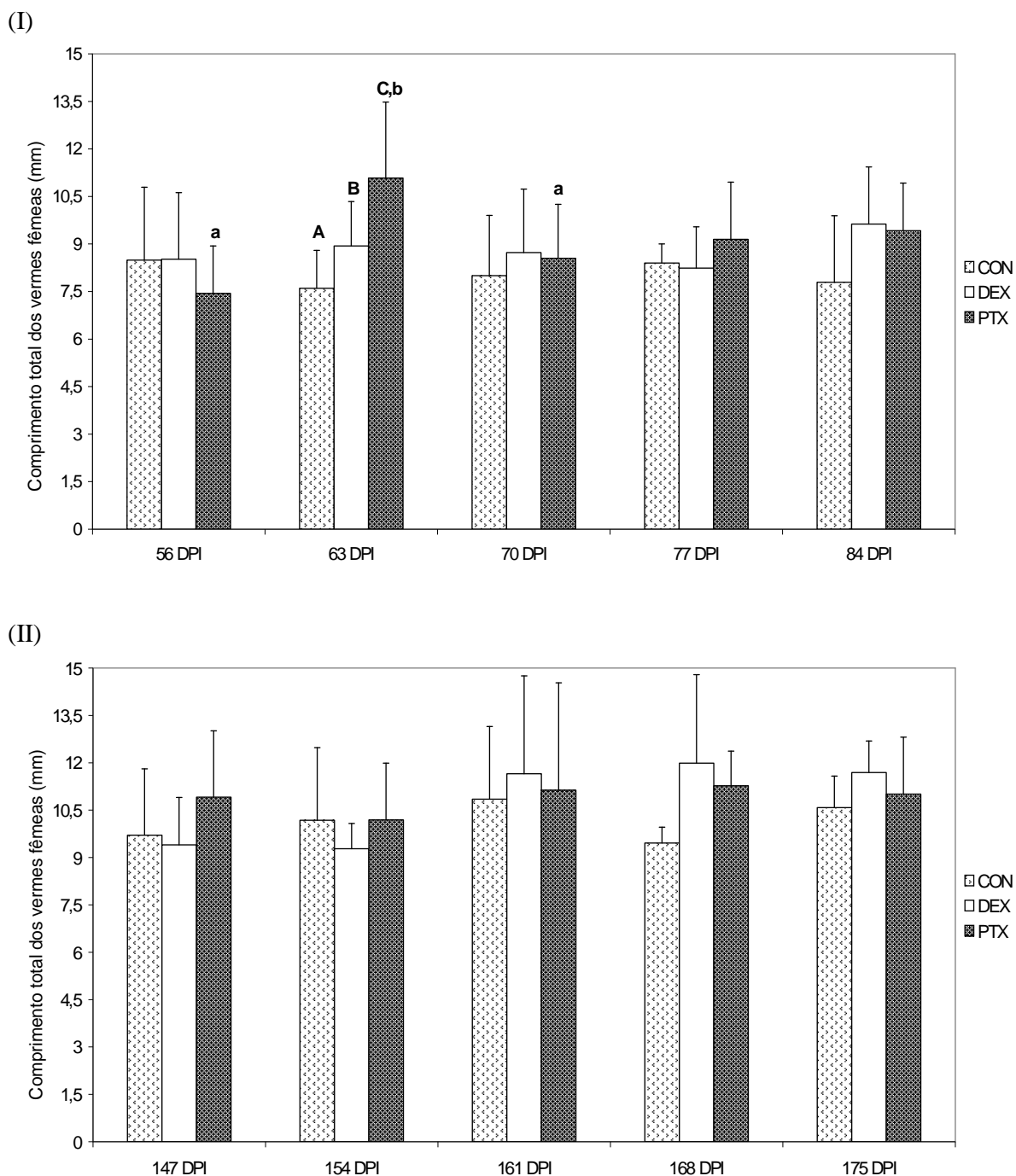


Figura 18 - Média e desvio padrão do comprimento total de fêmeas de *S. mansoni* recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um mesmo grupo. A, B e C são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), bem como a e b ($p < 0,005$).]

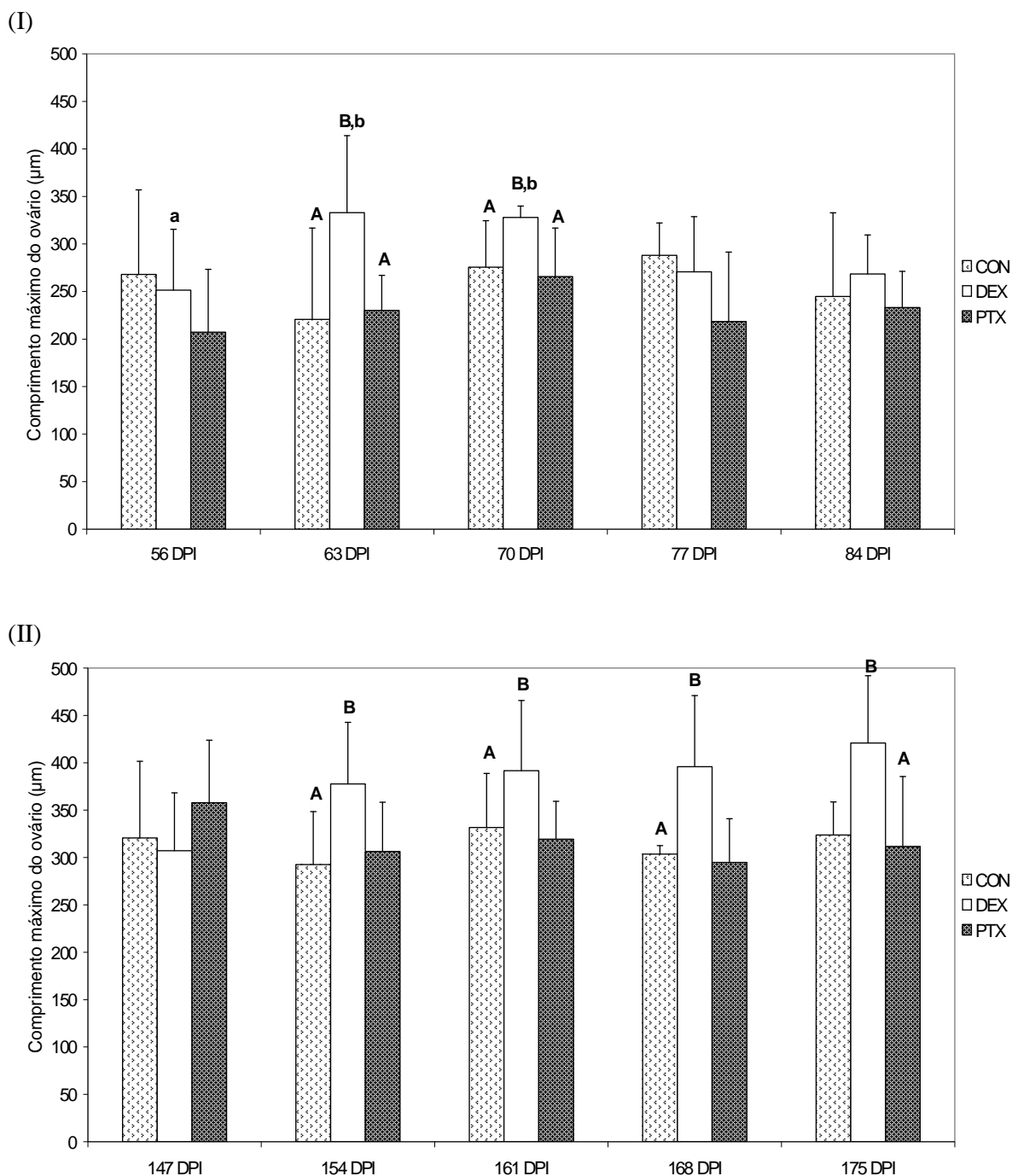


Figura 19 - Média e desvio padrão do comprimento máximo do ovário de fêmeas de *S. mansoni* recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um mesmo grupo. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,05$), bem como a e b. Uma mesma letra maiúscula em períodos ou grupos diferentes não exprime necessariamente equivalência estatística.]

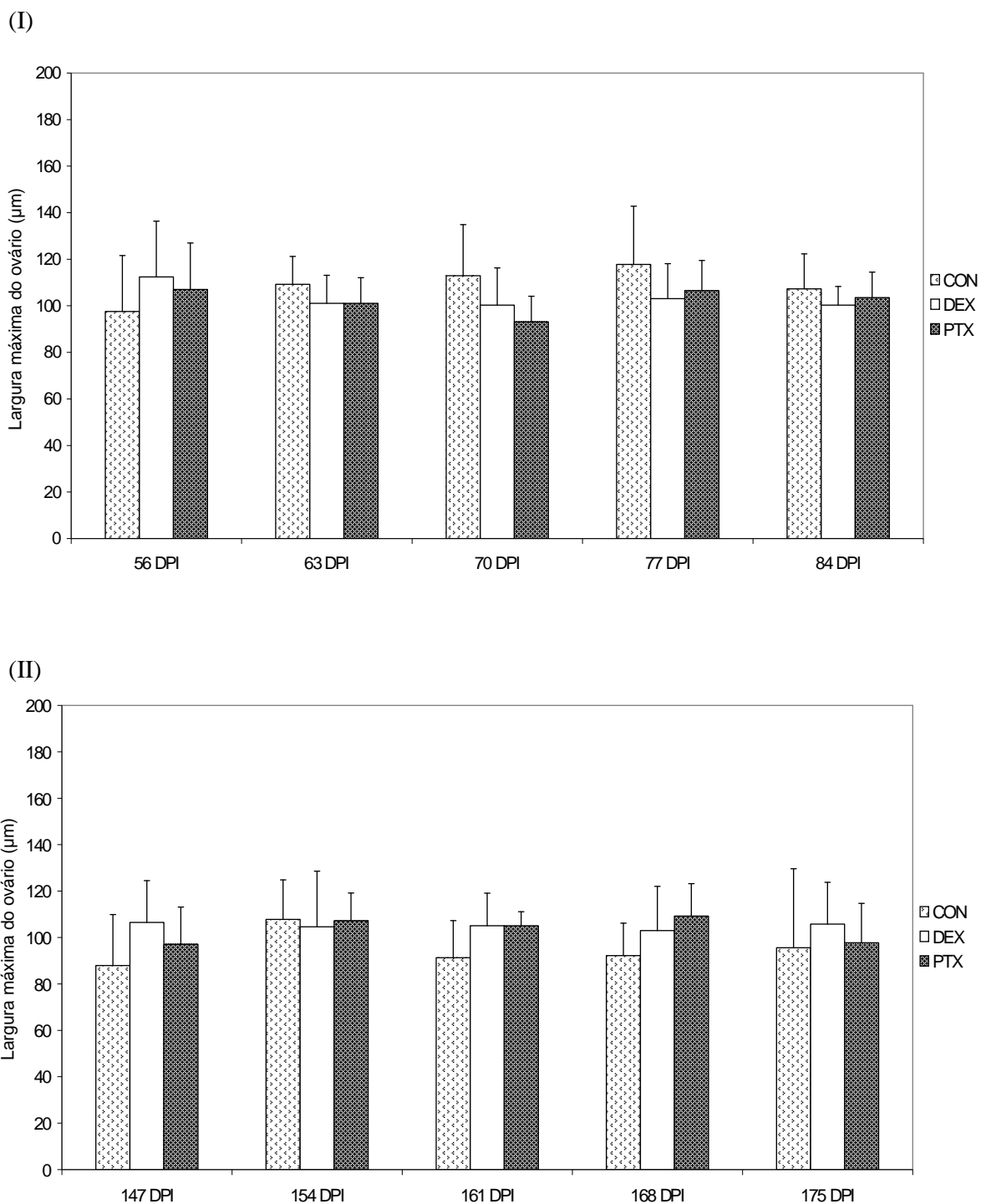


Figura 20 - Média e desvio padrão da largura máxima do ovário de fêmeas de *S. mansoni* recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

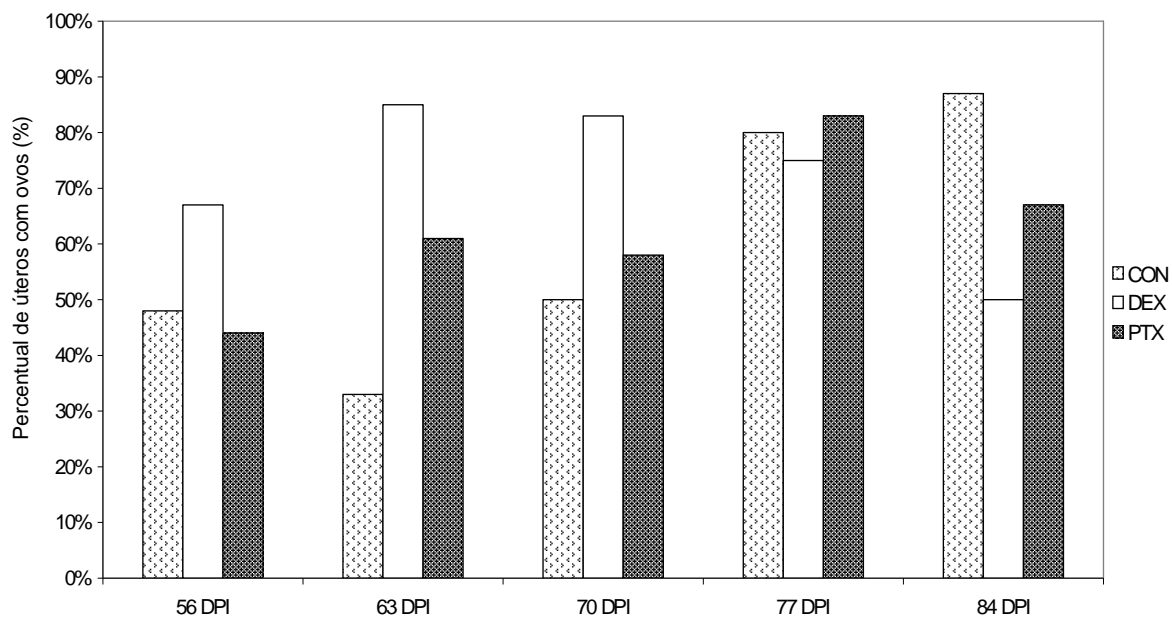
Tabela 9 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de *S. mansoni* recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor feminino									
		Comprimento máximo do ovário (µm)					Largura máxima do ovário (µm)				
		< 200	200 a 250	251 a 300	301 a 350	> 350	< 75	75 a 90	91 a 105	106 a 120	> 120
56 DPI	CON	25%	44%	17%	8%	6%	19%	29%	23%	10%	19%
	DEX	9%	36%	36%	11%	7%	0	15%	46%	15%	23%
	PTX	42%	17%	33%	8%	0	0	11%	56%	22%	11%
63 DPI	CON	13%	25%	63%	0	0	0	17%	50%	33%	0
	DEX	0	7%	29%	43%	21%	0	28%	52%	8%	12%
	PTX	13%	53%	33%	0	0	0	27%	55%	9%	9%
70 DPI	CON	0	22%	56%	11%	11%	8%	8%	42%	25%	17%
	DEX	0	0	5%	81%	14%	0	38%	38%	6%	19%
	PTX	15%	15%	46%	15%	8%	0	45%	45%	9%	0
77 DPI	CON	9%	18%	55%	18%	0	0	13%	38%	25%	25%
	DEX	11%	22%	22%	33%	11%	0	30%	20%	30%	20%
	PTX	45%	9%	27%	18%	0	0	8%	67%	17%	8%
84 DPI	CON	37%	37%	5%	21%	0	5%	14%	43%	29%	10%
	DEX	0	25%	50%	25%	0	0	20%	60%	20%	0
	PTX	0	60%	20%	20%	0	0	17%	50%	33%	0

Tabela 10 - Frequências (%) dos caracteres morfológicos referentes ao aparelho reprodutor feminino de *S. mansoni* recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J durante a fase crônica da infecção.

Período	Grupo	Aparelho reprodutor feminino									
		Comprimento máximo do ovário (µm)					Largura máxima do ovário (µm)				
		< 200	200 a 250	251 a 300	301 a 350	> 350	< 75	75 a 90	91 a 105	106 a 120	> 120
147 DPI	CON	9%	9%	23%	41%	18%	19%	42%	23%	8%	8%
	DEX	0%	18%	18%	27%	36%	0%	18%	41%	23%	18%
	PTX	0%	7%	20%	33%	40%	44%	11%	22%	11%	11%
154 DPI	CON	0%	31%	31%	15%	23%	4%	13%	46%	21%	17%
	DEX	0%	0%	14%	7%	79%	0%	33%	33%	8%	25%
	PTX	0%	14%	43%	14%	29%	0%	13%	44%	19%	25%
161 DPI	CON	0%	6%	22%	67%	6%	13%	38%	25%	25%	0%
	DEX	0%	11%	5%	13%	71%	0%	15%	62%	8%	15%
	PTX	0%	0%	36%	45%	18%	0%	0%	72%	22%	6%
168 DPI	CON	0%	10%	25%	55%	10%	0%	50%	50%	0%	0%
	DEX	0%	5%	10%	19%	67%	0%	36%	18%	27%	18%
	PTX	0%	7%	50%	21%	21%	0%	10%	60%	10%	20%
175 DPI	CON	0%	0%	14%	57%	29%	0%	20%	60%	20%	0%
	DEX	0%	0%	0%	33%	67%	0%	29%	29%	14%	29%
	PTX	7%	21%	36%	7%	29%	8%	31%	31%	20%	10%

(I)



(II)

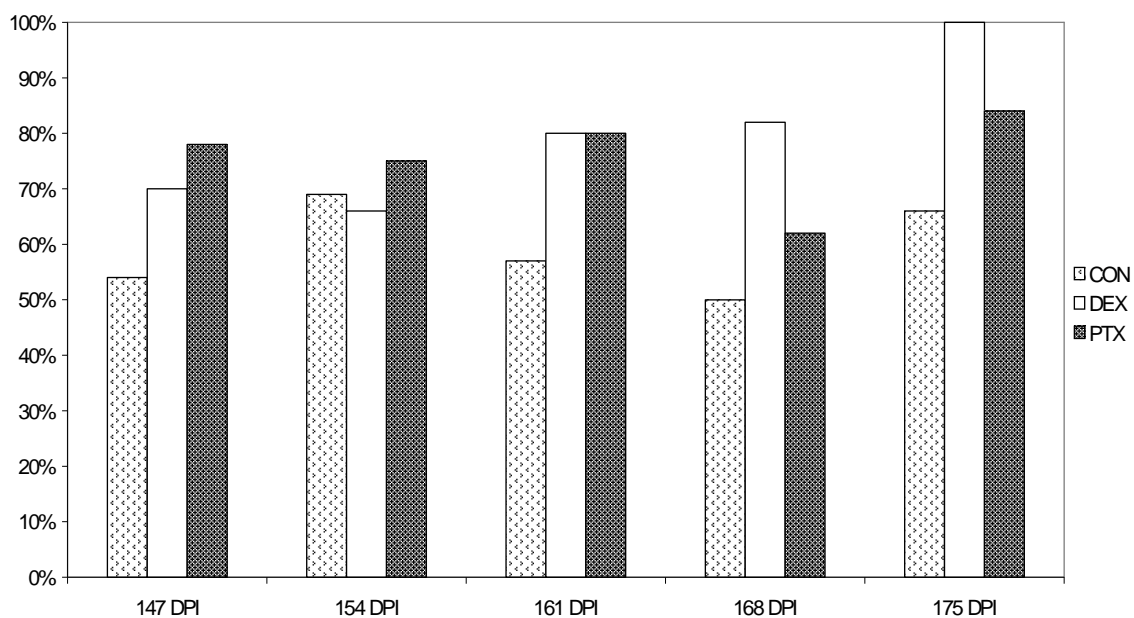


Figura 21 - Percentual total de úteros com ovos em fêmeas de *S. mansoni* recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção experimental.

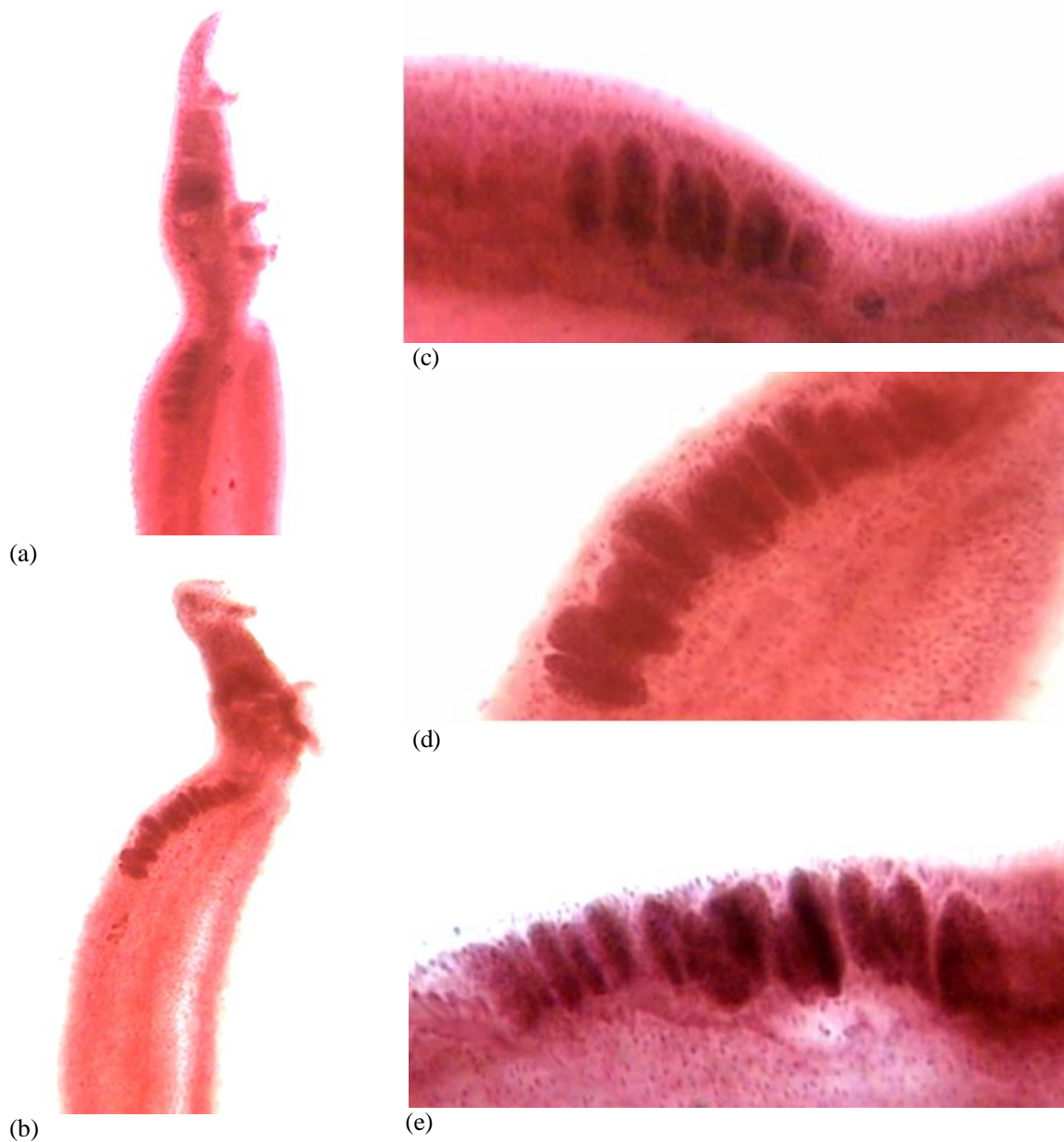


Figura 22 - Machos de *S. mansoni* recuperados do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona (DEX) durante a fase aguda da infecção (63 DPI). São apresentadas as extremidades anteriores de trematódeos referentes ao grupo controle (a) e tratado pela DEX (b). As respectivas massas testiculares são detalhadas em (c) e (d), enquanto em (e) tem-se imagem da massa testicular de outro parasito recuperado de camundongo tratado. [Acetoalúmen de carmim; aumento de 40 x em (a) e (c) e de 100 x em (b), (d) e (e)].

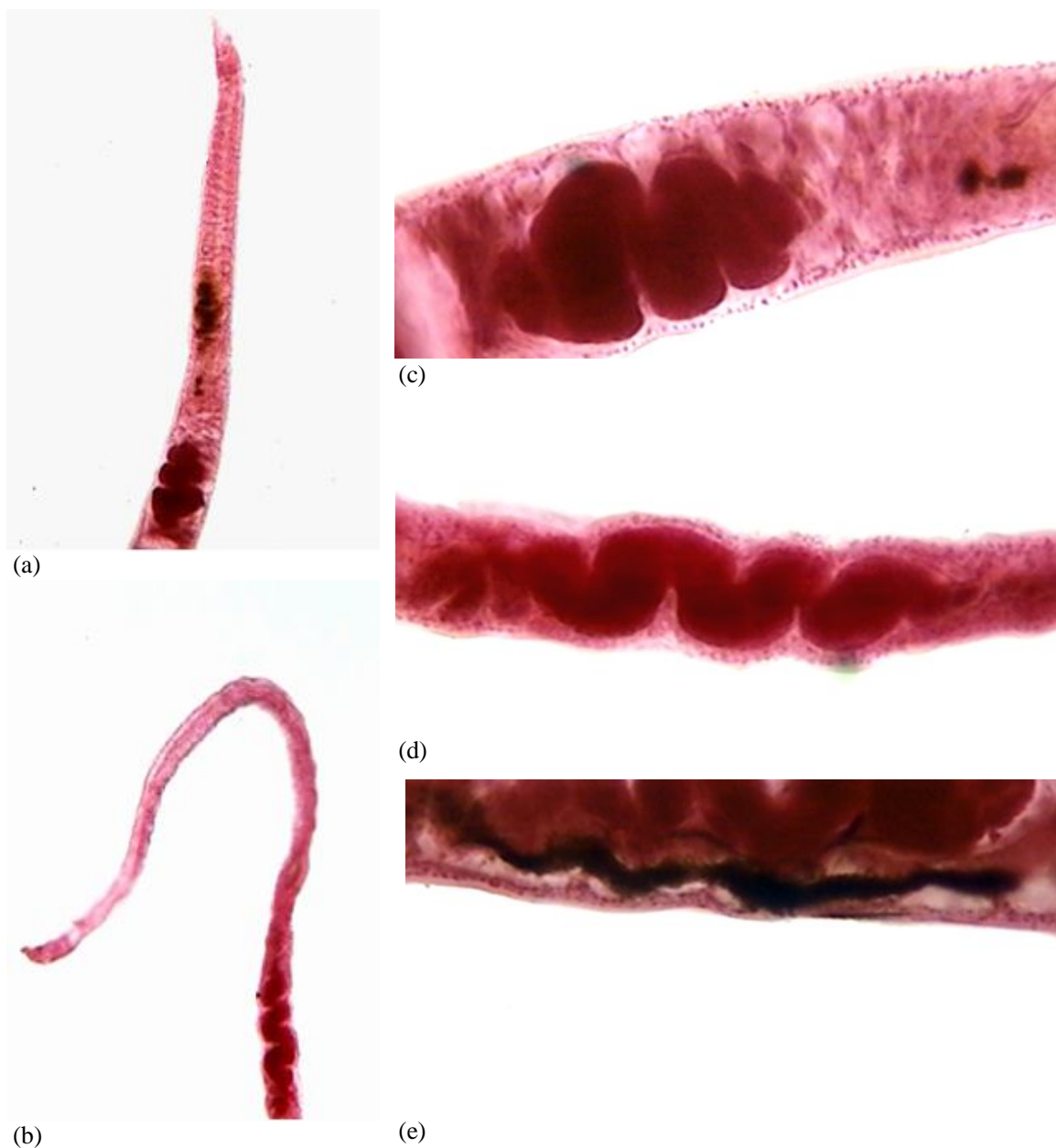


Figura 23 - Fêmeas de *S. mansoni* recuperadas do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona (DEX) durante a fase aguda da infecção (63 DPI). São apresentadas as extremidades anteriores de trematódeos referentes ao grupo controle (a) e tratado pela DEX (b). As respectivas massas ovarianas são detalhadas em (c) e (d), enquanto em (e) tem-se imagem da massa ovariana de outra fêmea de *S. mansoni* recuperada de camundongo tratado. [Acetoalúmen de carmim; aumento de 40 x em (a) e (c) e de 100 x em (b), (d) e (e)].

4.4. Cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J: aspectos da relação parasito-hospedeiro

Além das alterações morfológicas observadas nos parasitos peritoneais (vide item 4.4.1) recuperados dos roedores tratados pela DEX ou PTX, informações adicionais, sobre a relação parasito-hospedeiro na cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J, foram obtidas.

4.4.1. Granulomas e ovos de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal

Nos períodos estudados (56 e 147 DPI), em todos os grupos, ovos e granulomas peritoneais foram obtidos de camundongos da linhagem AKR/J. A distribuição de ambos mostrou-se não paramétrica, sendo as respectivas medianas e intervalos interquartis apresentados nas figuras 24 e 25, respectivamente. São apresentados ainda os dados referentes à soma do número de ovos sem adesão celular e o número de granulomas livres (Figura 26) e a razão ovos imaturos / número de fêmeas do peritônio (Figura 27).

Observou-se nos animais tratados pela DEX em ambos os períodos um aumento significativo no número de ovos imaturos sem células aderidas e granulomas em relação aos respectivos grupos controles. A razão ovos imaturos / número de fêmeas do peritônio foi também significativamente mais elevada nos camundongos que receberam o glicocorticoide. No grupo tratado pela PTX não se verificou alteração de tais parâmetros.

Na comparação entre os períodos observou-se aos 147 DPI médias ligeiramente inferiores em todos os aspectos avaliados. A redução mais evidente deu-se na razão ovos imaturos / número de fêmeas do peritônio.

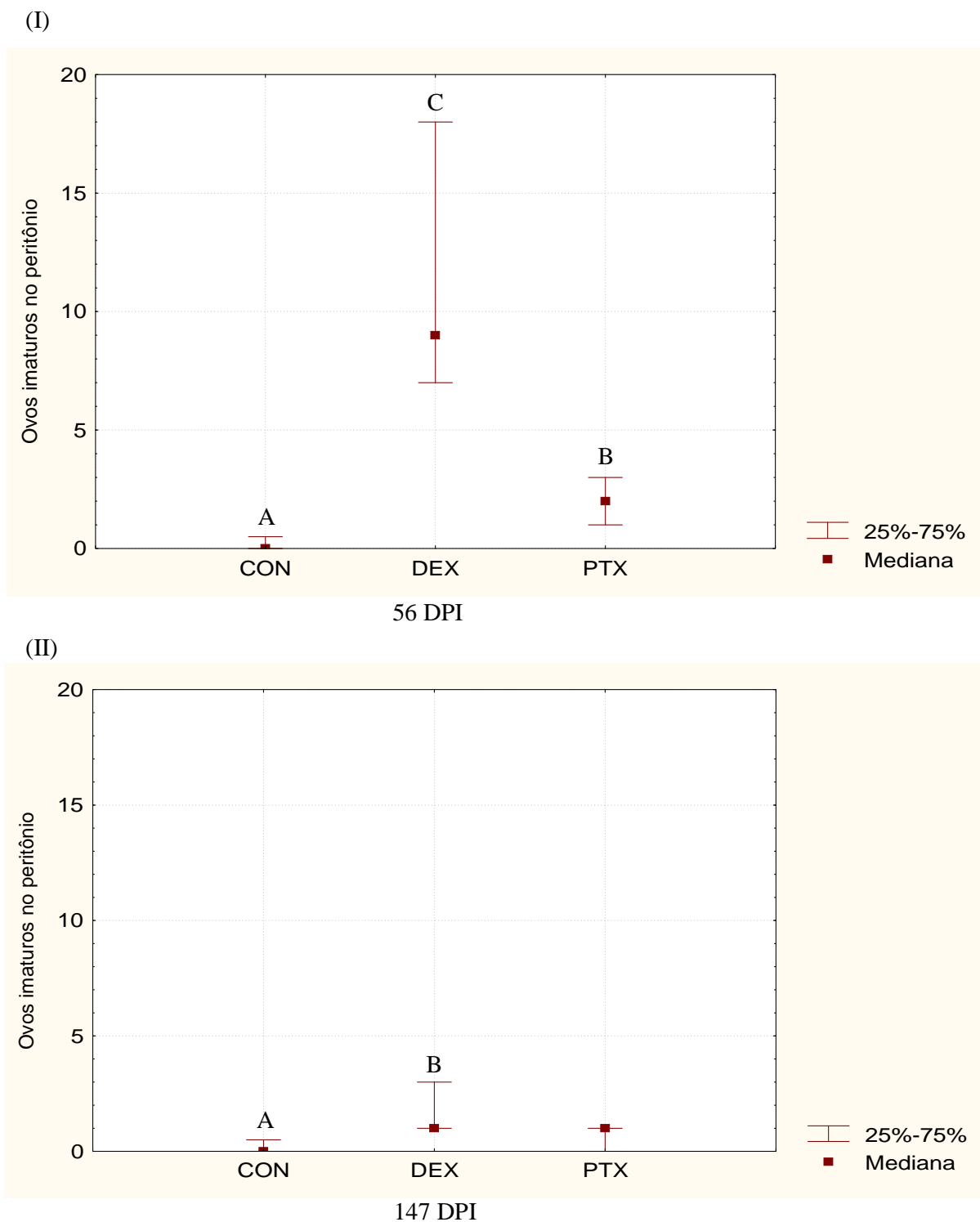


Figura 24 - Mediana e distância interquartílica do número de ovos imaturos de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI (I) e aos 147 DPI (II). [B e C diferem ($p < 0,05$ e $p < 0,0001$, respectivamente) de A].

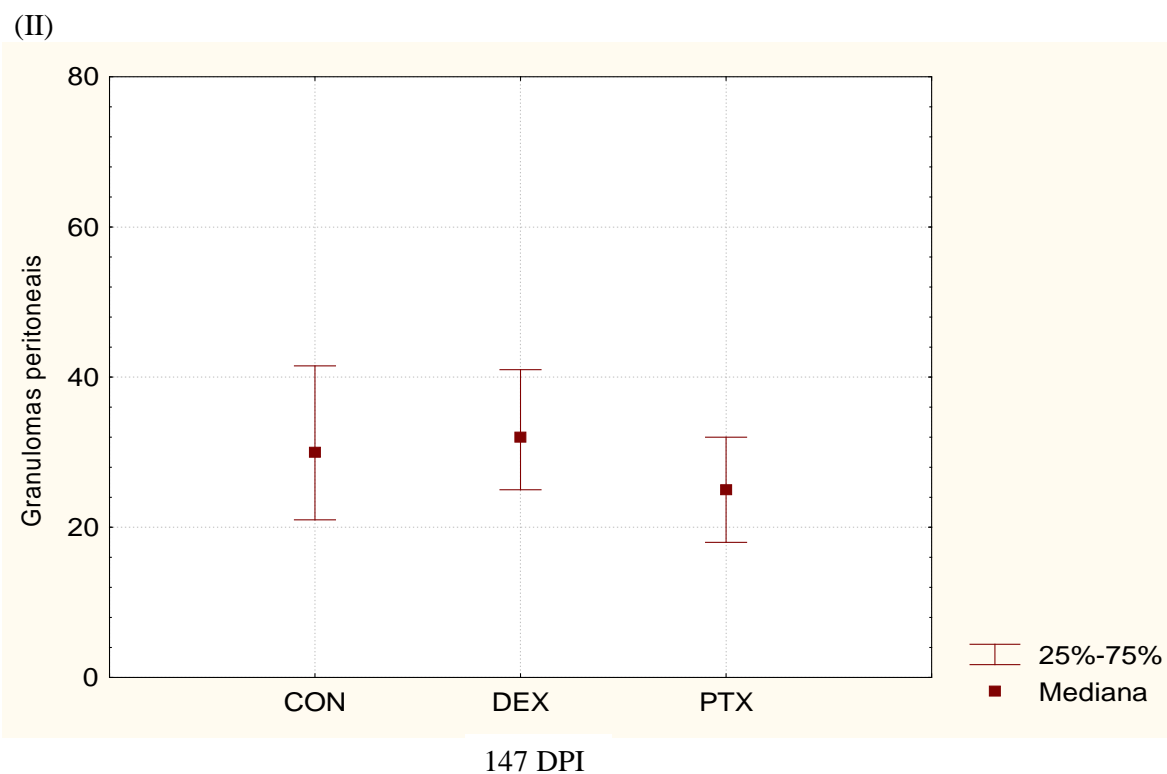
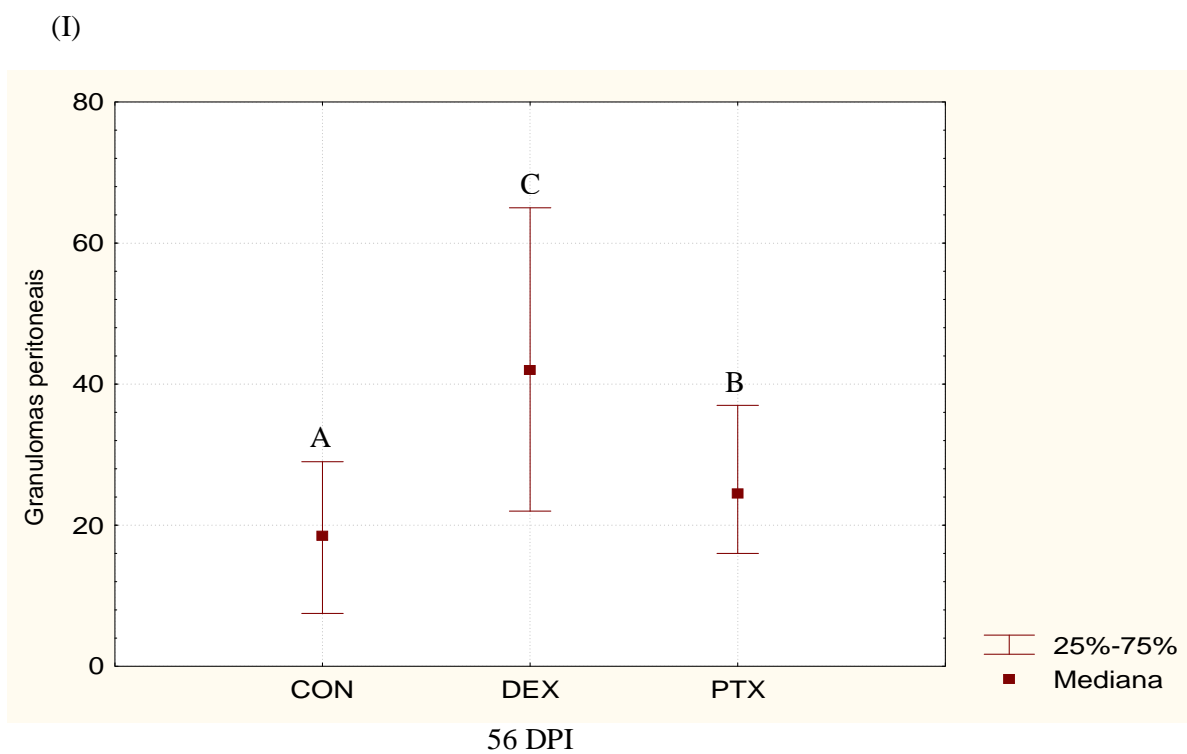


Figura 25 - Mediana e distância interquartílica do número de granulomas esquistossomóticos recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI (I) e aos 147 DPI (II). [B e C diferem ($p < 0,05$ e $p < 0,0001$, respectivamente) de A].

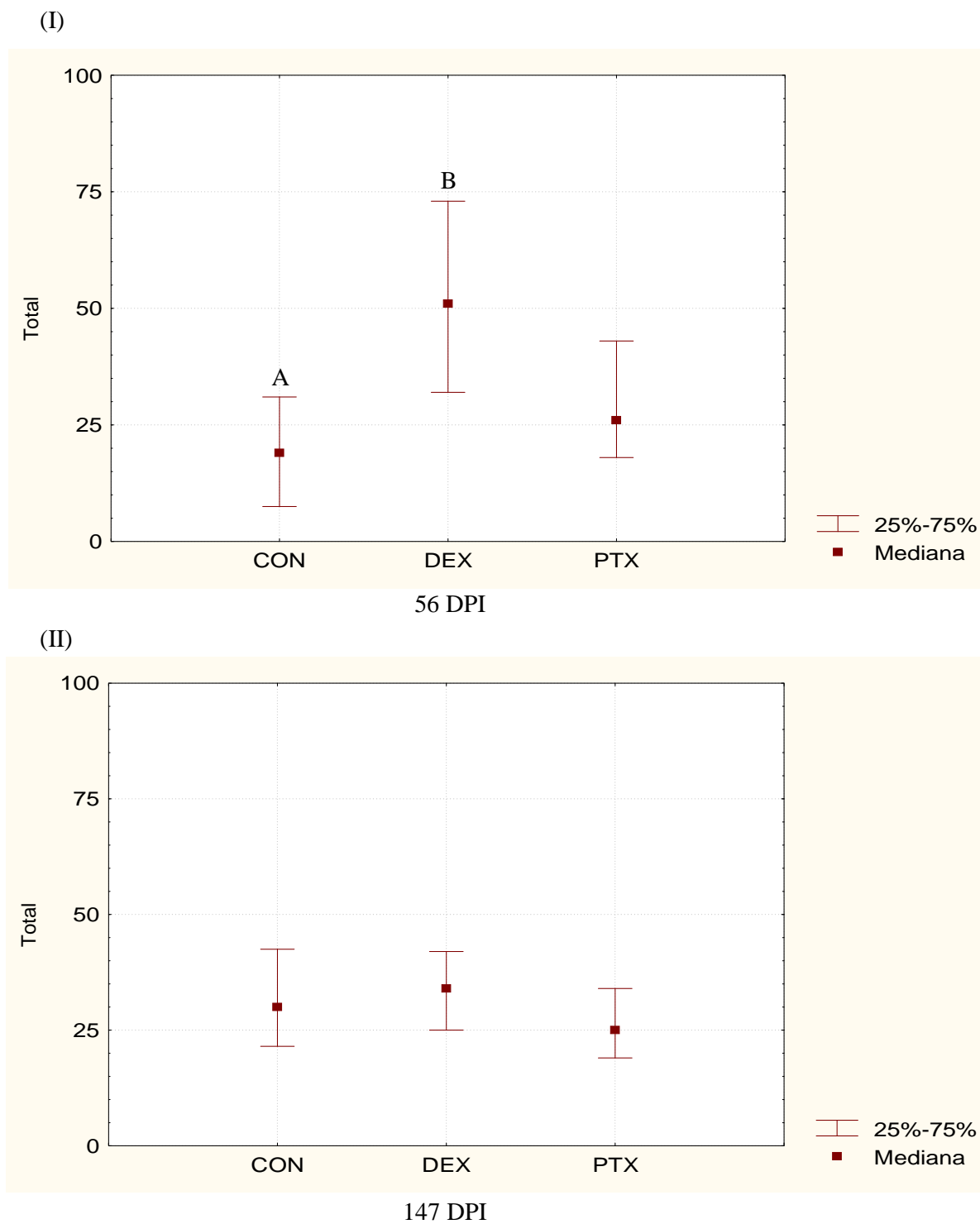


Figura 26 - Mediana e distância interquartílica do total de granulomas e ovos de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI (I) e aos 147 DPI (II). [B difere estatisticamente de A ($p < 0,005$)].

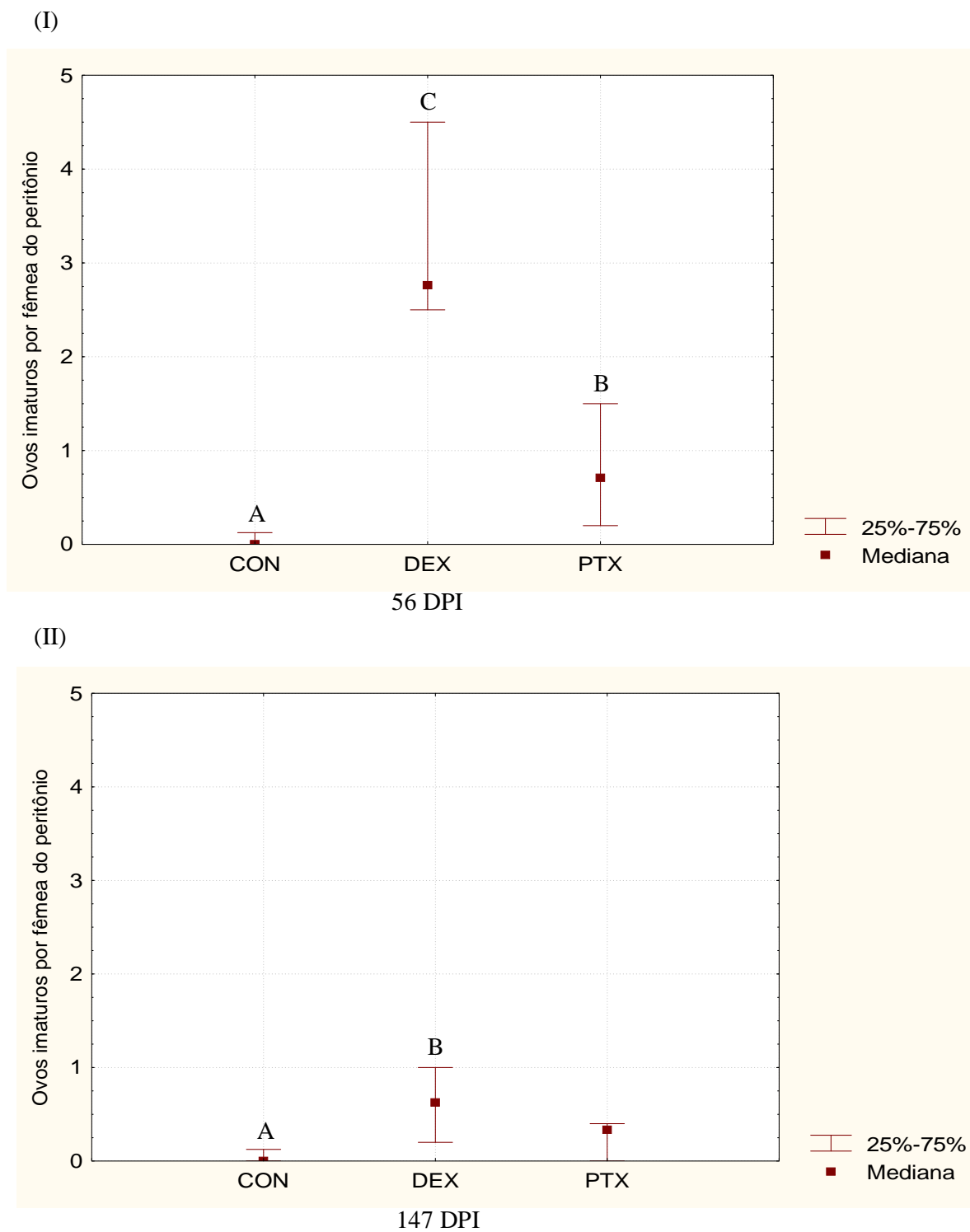


Figura 27 - Mediana e distância interquartílica da razão número de ovos imaturos de *S. mansoni* pelo número de fêmeas recuperadas da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI (I) e aos 147 DPI (II). [B e C diferem ($p < 0,05$ e $p < 0,0005$, respectivamente) de A].

4.4.2. Considerações sobre a oviposição *in situ*

Observou-se ovos em todos os estádios evolutivos, sendo que dentre os imaturos (1º ao 4º estádios semelhantes aos observados pelo oograma no intestino), não se verificou normalmente a presença de células aderidas. Quando estas se mostraram presentes formavam camada celular única e incompleta.

Os ovos recuperados da cavidade peritoneal apresentaram em média comprimento e largura máximos de 98,1 µm e 40,9 µm, respectivamente, quando imaturos. Já os ovos maduros, contendo o miracídio viável, mediram em média 103,6 µm de comprimento e 48,9 µm de largura. Apresentaram dimensões significativamente menores ($p < 0,05$), em um mesmo grupo de animais, que os ovos localizados no intestino (oograma), cujo comprimento e largura foram de 119,8 µm e 51,8 µm e 142,8 µm e 59,2 µm para ovos imaturos e maduros, respectivamente.

4.4.3. Oviposição do parasito na cavidade peritoneal: Percentual de ovos imaturos no peritônio de camundongos tratados pela DEX ou PTX

A figura 28 apresenta o percentual de ovos imaturos em relação à soma do número de ovos e granulomas para cada grupo avaliado. Nos grupos controles este percentual foi sempre inferior a 5 %, enquanto nos grupos tratados pela DEX é maior, ultrapassando 20% aos 147 DPI. O tratamento pela PTX não alterou o percentual de ovos imaturos.

4.4.4. Influência da DEX e PTX sobre a gênese dos granulomas peritoneais

Granulomas peritoneais obtidos de camundongos tratados pela PTX e DEX mostraram-se menos concêntricos e mais irregulares à análise direta realizada ao estereomicroscópio e microscópio de luz. Os efeitos decorrentes do tratamento pelo glicocorticoide foram mais importantes. Alguns ovos maduros e viáveis recuperados da cavidade de camundongos que receberam a DEX apresentaram ausência ou discreta adesão celular em ambos os períodos considerados (56 e 147 DPI).

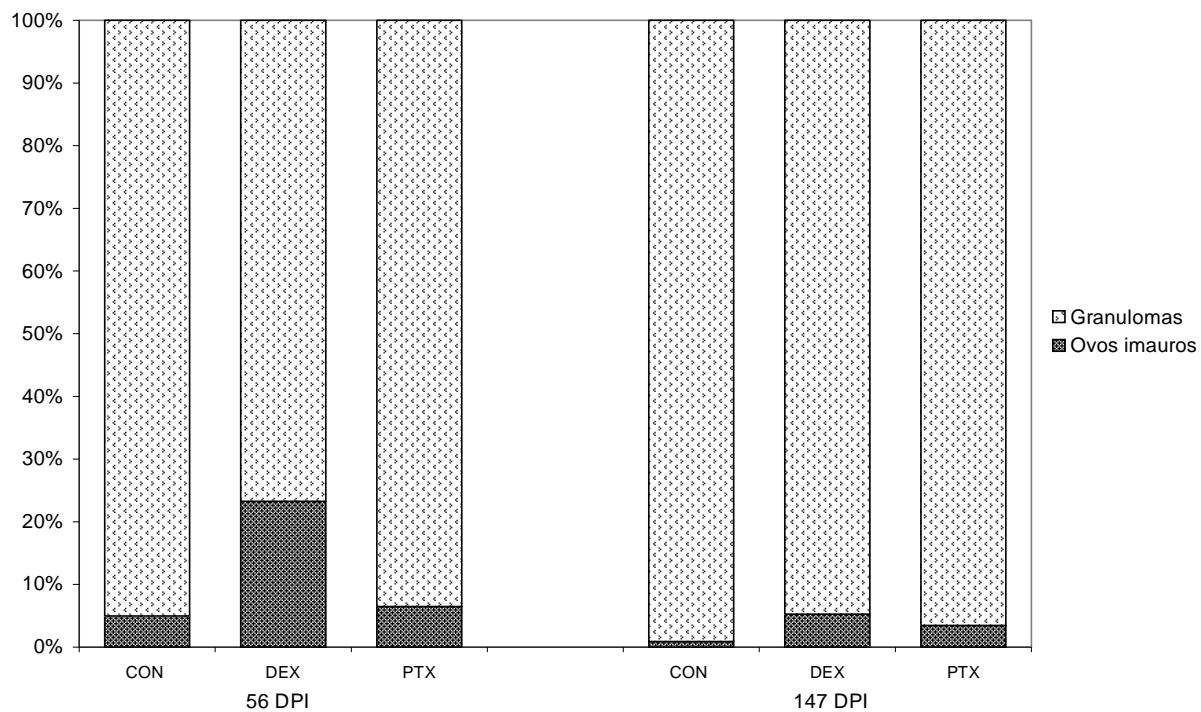


Figura 28 - Percentual de granulomas e ovos imaturos de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI e aos 147 DPI.

4.5. Oograma

Os dados do oograma são apresentados na tabela 11.

O tratamento dos camundongos por DEX induziu aumento significativo ($p < 0,05$) do número médio de ovos mortos e totais em ambos os períodos considerados. Aos 56 DPI e aos 147 DPI o percentual de ovos mortos foi, respectivamente, 62,6% e 48,6% superior em comparação ao controle. Já o total de ovos, nestes mesmos períodos, foi 37,9% e 48,9% maior nos roedores que receberam o glicocorticoide. Observou-se ainda nos camundongos tratados por DEX durante a fase aguda (56 DPI), média de ovos imaturos 67,4% superior à do respectivo controle ($p < 0,05$). Em relação ao número de ovos maduros, constatou-se um aumento de 54,6% ($p < 0,05$), somente durante a fase crônica.

Quando o tratamento por tal fármaco foi utilizado o número médio de ovos de 2º estágio / fêmea do parasito / g de tecido foi também significativamente maior em ambas as fases da infecção com aumentos de 41,7% ($p < 0,05$) aos 56 DPI e 90,8% ($p < 0,005$) aos 147 DPI (Figura 29, tabela 11).

A administração de PTX aos roedores não interferiu de forma marcante nos resultados do oograma, embora pequena redução percentual, sem diferença estatística, tenha sido observada dentre ovos imaturos e maduros (Tabela 11). Somente aos 147 DPI foi verificado, em relação ao controle, um aumento significativo ($p < 0,05$) de 45,2% na média de ovos mortos do parasito.

O percentual de ovos viáveis (imaturos e maduros) e inviáveis (mortos) observados mostrou-se relativamente constante entre os grupos num dado período. Aos 56 DPI os ovos imaturos corresponderam a aproximadamente 50% do total de ovos, havendo no grupo que recebeu DEX um aumento discreto neste percentual. Neste período ovos mortos correspondiam a cerca de 10% do total. Já aos 147 DPI mais de 50% dos ovos avaliados foram classificados como mortos (Figura 30).

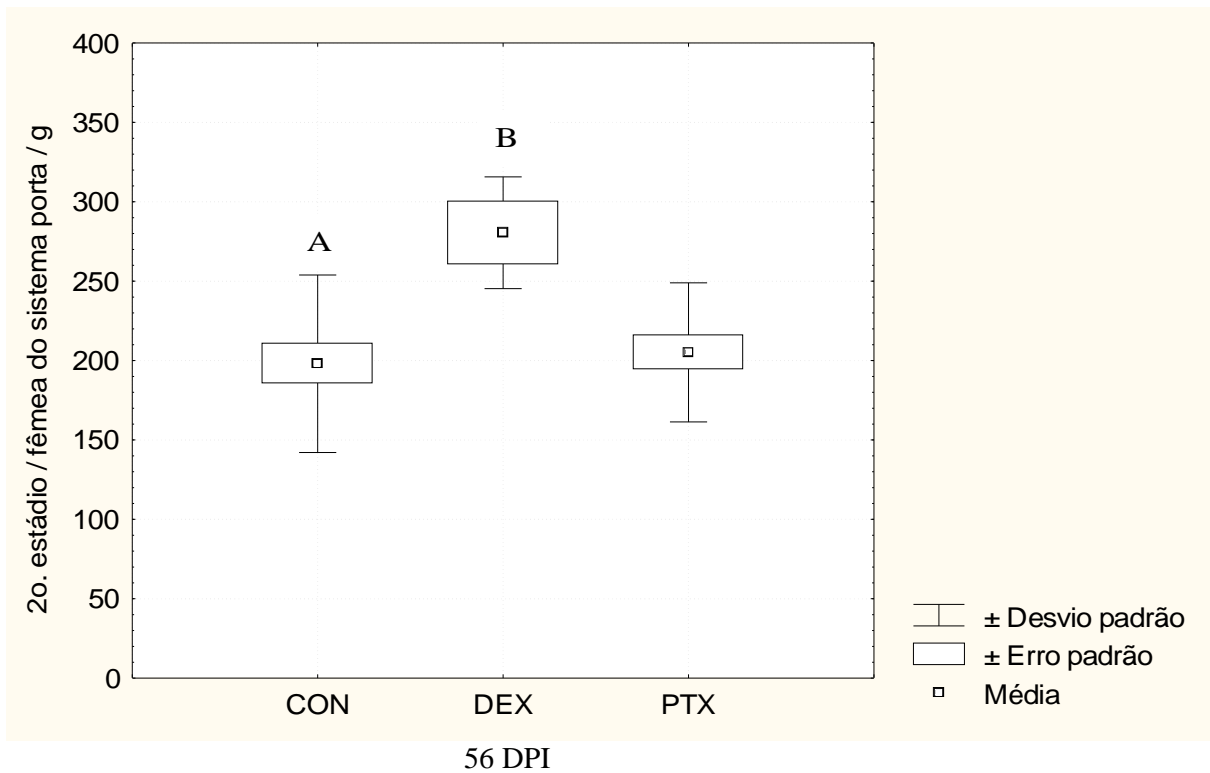
A distribuição percentual dos estádios evolutivos dos ovos imaturos em ambas as fases da infecção mostrou-se normal em todos os grupos e períodos (Figura 31).

Tabela 11 - Média, desvio padrão e percentual de variação em relação ao controle do número de ovos imaturos, maduros, mortos e da razão 2º estágio / número de fêmeas recuperadas do sistema porta / g de tecido observados pelo oograma em camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a infecção experimental pela cepa LE de *S. mansoni*.

Período	Grupo	Ovos visualizados ao oograma (/g)											
		Viáveis				Inviáveis				2º. estágio / fêmea	Variação em relação ao controle (%)	Total	Variação em relação ao controle (%)
Imaturos	Variação em relação ao controle (%)	Maduros	Variação em relação ao controle (%)	Mortos	Variação em relação ao controle (%)	Cascas	Variação em relação ao controle (%)						
56 DPI	CON	6304,2 ± 2180,7 ^B		6002,1 ± 2244,8		1362,6 ± 675,1 ^B		553,7 ± 344,7		198,0 ± 55,9 ^A		14222,6 ± 4127,6 ^A	
	DEX	10552,6 ± 2052,6 ^A	+ 67,4%	6475,2 ± 945,8	+ 7,9%	2215,9 ± 545,8 ^A	+ 62,6%	368,4 ± 131,6	- 33,5%	280,5 ± 35,2 ^B	+ 41,7%	19612,1 ± 2359,0 ^B	+ 37,9%
	PTX	5828,4 ± 2919,5	- 7,5%	5753,6 ± 2643,7	- 4,1%	1063,2 ± 222,0 ^B	- 22,6%	374,8 ± 83,6	- 32,3%	168,8 ± 43,8	- 14,7%	13020,0 ± 1685,1 ^A	- 8,4%
	p	p < 0,05		N.S.		p < 0,05		N.S.		p < 0,05		p < 0,05	
147 DPI	CON	2332,4 ± 950,6		5650,3 ± 1578,1 ^A		8416,3 ± 2029,1 ^A		2527,3 ± 1199,3		106,6 ± 40,3 ^A		18926,3 ± 5462,6 ^A	
	DEX	2919,5 ± 845,1	+ 25,2%	8733,1 ± 1578,1 ^B	+ 54,6%	12507,2 ± 2102,0 ^B	+ 48,6%	4016,9 ± 2488,7	+ 58,9%	203,4 ± 81,2 ^C	+ 90,8%	28176,7 ± 6595,0 ^B	+ 48,9%
	PTX	2169,6 ± 943,4	- 7,0%	5635,2 ± 2394,7 ^A	- 0,3%	12217,5 ± 3511,2 ^B	+ 45,2%	1495,4 ± 731,5	- 40,8%	99,2 ± 9,0 ^A	- 6,9%	21517,7 ± 6695,5	+ 13,7%
	p	N.S		p < 0,005		p < 0,005		N.S		p < 0,001		p < 0,05	

Considerando uma mesma variável e um mesmo período, B (p < 0,05) e C (p < 0,01) diferem estatisticamente de A.

(I)



(II)

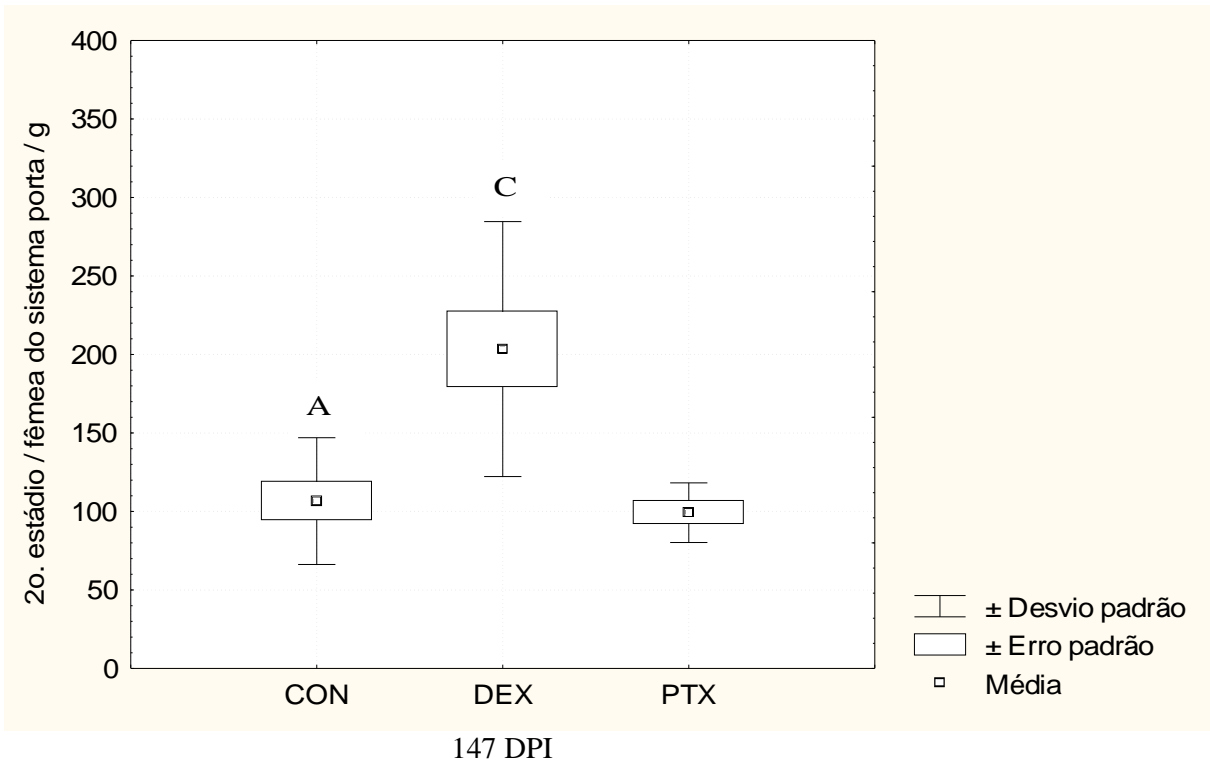


Figura 29 - Média, erro e desvio padrões do número de ovos de 2^o estágio de *S. mansoni* / fêmea do sistema porta / g de tecido de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI (I) e aos 147 DPI (II). [B e C diferem ($p < 0,05$ e $p < 0,005$, respectivamente) de A].

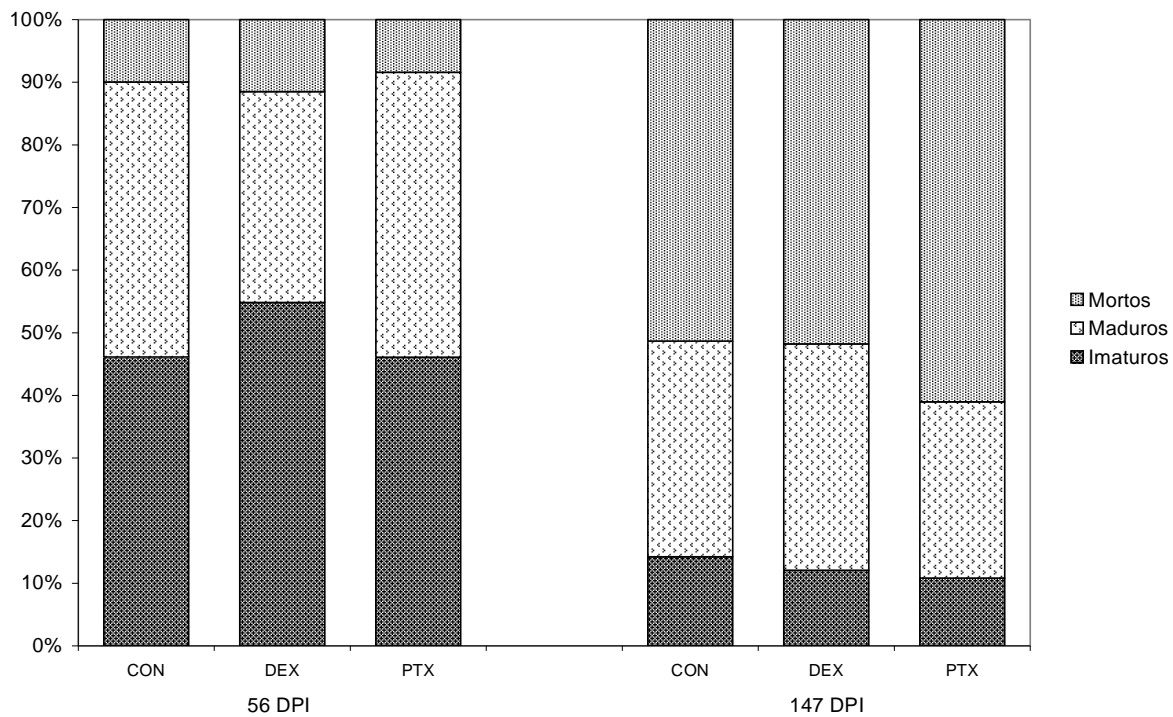


Figura 30 - Percentual de ovos viáveis (imatuross e maduros) e inviáveis (mortos) de *S. mansoni* observados pelo oograma de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI (I) e aos 147 DPI (II).

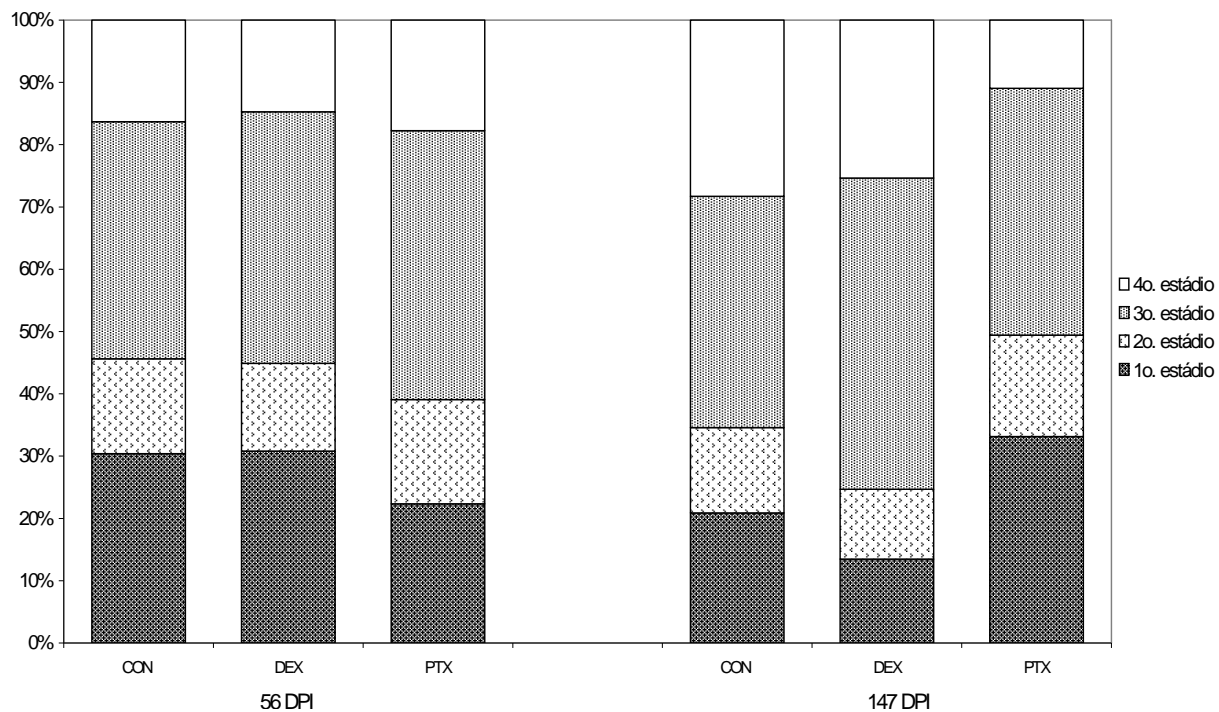


Figura 31 - Distribuição percentual dos estádios evolutivos de ovos imaturos de *S. mansoni* observados pelo oograma de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina aos 56 DPI (I) e aos 147 DPI (II).

4.6 Histopatologia

Em todos os grupos estudados, durante a fase aguda da infecção experimental de camundongos da linhagem AKR pelo *S. mansoni*, observou-se que os polimorfonucleares e linfócitos foram os tipos celulares mais comumente encontrados nas lesões granulomatosas hepáticas.

Já na fase crônica, os macrófagos foram as células mais comuns, apresentando os granulomas maior conteúdo fibroso. Entretanto, inclusive nos animais controles, polimorfonucleares encontravam-se ainda presentes, principalmente na periferia das lesões.

Em linhas gerais, os efeitos advindos da administração da DEX ou PTX foram mais evidentes na fase aguda da infecção pelo parasito, embora também significativos na fase crônica.

Principalmente durante a fase aguda e quando a DEX foi o fármaco empregado, as alterações mostraram-se transitórias, sendo observada uma tendência ao desaparecimento das mesmas após a suspensão do tratamento.

4.6.1. Características e fases evolutivas das lesões granulomatosas após o tratamento por DEX ou PTX

Considerando-se os camundongos que não receberam nenhum dos dois fármacos, durante a fase aguda foi observado um predomínio de granulomas exsudativos e produtivos. Já na fase crônica a maior parte das lesões apresentava-se em processo de cura por fibrose. Granulomas necrótico-exsudativos raramente foram visualizados.

Após os tratamentos, o infiltrado inflamatório, intenso nos grupos controles, foi nitidamente menor nos animais tratados por PTX e principalmente nos que receberam a DEX, nos quais uma discreta reação celular ao redor de ovos maduros do parasito, caracterizando uma reação mínima, foi mais frequentemente observada em ambas as fases da infecção. Os granulomas dos animais tratados apresentaram-se ainda mais irregulares e menos concêntricos (Figuras 32 e 33).

A distribuição quanto ao tipo das lesões nos grupos de camundongos que receberam DEX mostrou diferença estatística ($p < 0,05$) até 17 DPT nas fases aguda (56, 63 e 70 DPI) e crônica da infecção (147, 154 e 161 DPI).

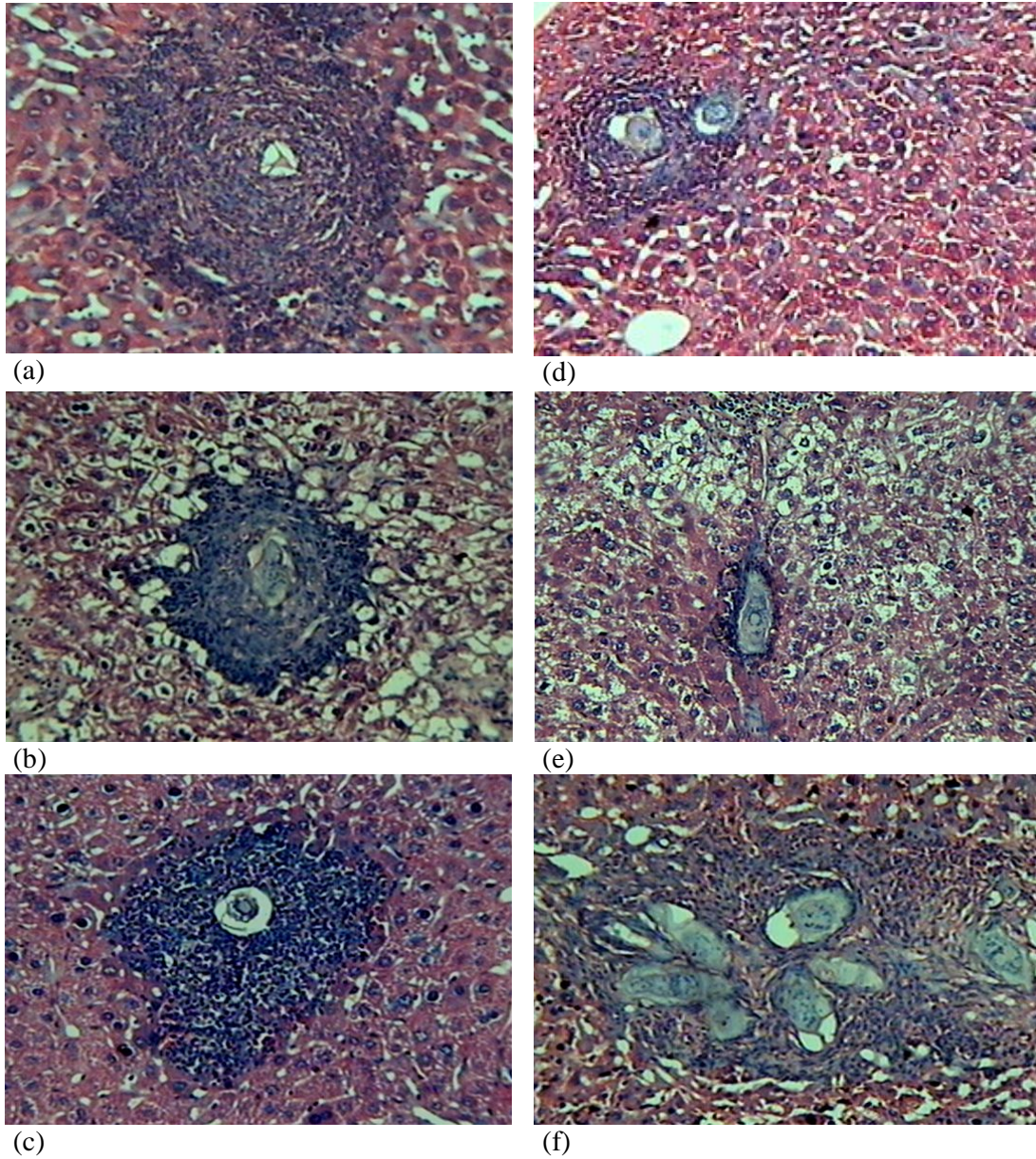


Figura 32 - Granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona (DEX) e pentoxifilina (PTX) durante a fase aguda (63 DPI) da infecção pelo *S. mansoni*. (a) Lesão granulomatosa característica do grupo controle com intenso infiltrado inflamatório ao redor do ovo do parasito. Em (b) e (c) as lesões referentes a camundongos tratados, respectivamente, pela DEX e PTX, mostraram-se menores. O tratamento dos roedores pela DEX induziu maior sofrimento de hepatócitos (b), não raramente contato mais íntimo entre ovo do parasito e parênquima hepático (d), reação mínima (e) e (f) aglomerados de granulomas com reduzida reação inflamatória. [Hematoxilina e eosina; aumento de 142 x].

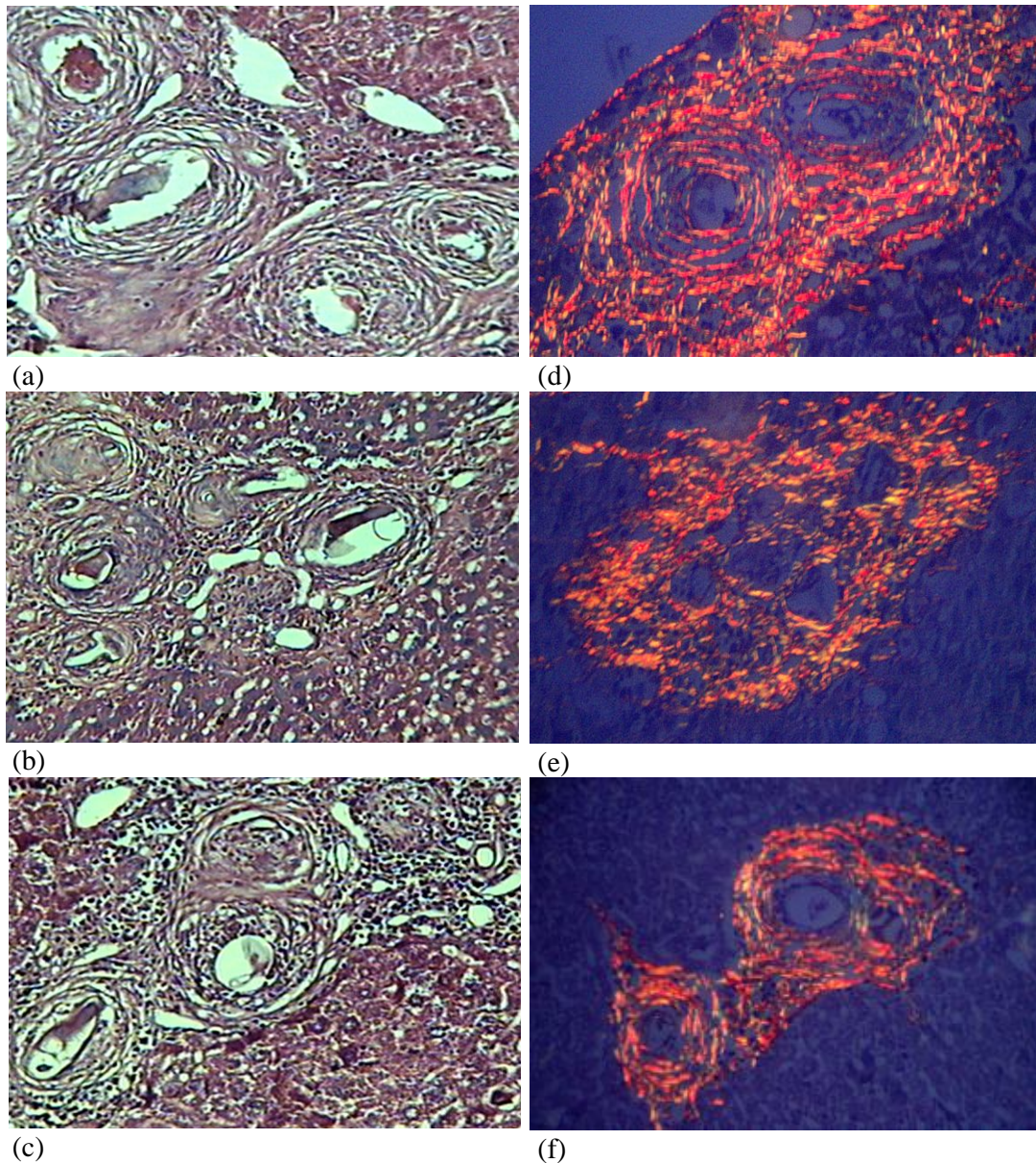


Figura 33 - Granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona (DEX) e pentoxifilina (PTX) durante a fase crônica (154 DPI) da infecção pelo *S. mansoni*. (a) e (d) Lesões granulomatosas características do grupo controle, já em cura por fibrose, com camadas concêntricas de colágeno ao redor do ovo do parasito. (b) e (e) referem-se a granulomas de camundongos tratados pela DEX e (c) e (d) pela PTX. Observar a desorganização e redução na quantidade de colágeno em (e) e menor número de camadas de tecido fibroso em (f). [(a), (b) e (c) Hematoxilina e eosina; (d), (e) e (f) *Picrosirius red* em luz polarizada; aumento original de 100 x].

Durante a fase aguda foram observados, nos roedores tratados pelo glicocorticóide, percentuais significativamente superiores de reação mínima e de granulomas exsudativos quando comparados aos dos grupos controle e tratado pela PTX, sendo o menor percentual das lesões classificadas como produtivas ou em cura por fibrose (Tabela 12). Na fase crônica o tratamento dos camundongos pela DEX induziu, principalmente, um aumento do número de reações mínimas e à uma redução da ocorrência de lesões fibrosadas (Tabela 13).

Em nenhum dos períodos estudados a administração de PTX promoveu alterações estatisticamente significativas na distribuição percentual das fases evolutivas das lesões granulomatosas.

4.6.2. Morfometria

Os aspectos morfométricos avaliados nos granulomas variaram em função do tempo de infecção pelo *S. manoni* e também da administração dos fármacos (Tabelas 14 e 15), sendo avaliadas um total de dez lesões granulomatosas por animal.

Durante a fase aguda, dentre os grupos controles, a maior área e os maiores perímetros, diâmetros máximo e mínimo foram observados aos 63 DPI. Houve aumento significativo ($p < 0,05$) em relação ao período imediatamente anterior (56 DPI). Com o decorrer do processo infeccioso, no entanto, observou-se queda gradual e significativa ($p < 0,05$) no número médio dos quatro parâmetros observados.

Já na fase crônica, os granulomas apresentaram dimensões menores do que os granulomas da fase aguda, não sendo identificadas diferenças na comparação entre os grupos controles nos cinco diferentes períodos considerados nesta fase.

Nos animais tratados por DEX ou PTX verificou-se redução significativa ($p < 0,05$) no tamanho das lesões granulomatosas, sendo estas reduções evidentes, na fase aguda, somente aos 56, 63 e 70 DPI, enquanto na fase crônica estes efeitos permaneceram por todo o período (147, 154, 161, 168 e 175 DPI).

As variações percentuais em relação ao controle do valor da área, perímetro e diâmetros máximo e mínimo dos granulomas em grupos tratados por DEX ou PTX são também mostradas nas tabela 6 e 7.

Tabela 12 - Fases evolutivas dos granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a fase aguda da infecção experimental pelo *S. mansoni*.

Período	Grupo	Granulomas					Total	p
		Reação mínima	Necrótico - exsudativo	Exsudativo	Produtivo	Fibrosado		
56 DPI	CON	6 (1,5%)	3 (0,7%)	175 (43,5%)	185 (46%)	33 (8,2%)	402 (100%)	p < 0,000001
	DEX	32 (7,7%)	0	203 (49,0%)	169 (40,8%)	10 (2,4%)	414 (100%)	
	PTX	9 (2,3%)	3 (0,8%)	188 (47,2%)	179 (45%)	19 (4,8%)	398 (100%)	
63 DPI	CON	4 (1,9%)	1 (0,5%)	50 (24,0%)	130 (62,5%)	23 (11,1%)	208 (100%)	p < 0,00001
	DEX	17 (8,5%)	0	71 (35,3%)	109 (54,2%)	4 (2,0%)	201 (100%)	
	PTX	3 (1,5%)	1 (0,5%)	49 (23,9%)	136 (66,3%)	16 (7,8%)	205 (100%)	
70 DPI	CON	3 (1,4%)	0	38 (18,1%)	143 (68,1%)	26 (12,4%)	210 (100%)	p < 0,05
	DEX	8 (3,8%)	2 (1,0%)	58 (27,6%)	119 (56,7%)	23 (11,0%)	210 (100%)	
	PTX	2 (0,9%)	1 (0,5%)	39 (18,1%)	145 (67,4%)	28 (13,0%)	215 (100%)	
77 DPI	CON	2 (1,0%)	0	32 (15,7%)	111 (54,4%)	59 (28,9%)	204 (100%)	N.S.
	DEX	3 (1,5%)	1 (0,5%)	32 (16,1%)	102 (51,3%)	61 (30,7%)	199 (100%)	
	PTX	4 (1,9%)	0	36 (17,3%)	111 (53,4%)	57 (27,4%)	208 (100%)	
84 DPI	CON	6 (1,5%)	3 (0,7%)	67 (16,4%)	219 (53,5%)	114 (27,9%)	409 (100%)	N.S.
	DEX	5 (1,2%)	4 (1,5%)	86 (20,5%)	216 (51,6%)	108 (25,8%)	419 (100%)	
	PTX	4 (1,0%)	2 (0,5%)	77 (18,7%)	205 (49,8%)	124 (30,1%)	412 (100%)	

N.S.: não significativo.

Tabela 13 - Fases evolutivas dos granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona ou pentoxifilina durante a fase crônica da infecção experimental pelo *S. mansoni*.

Período	Grupo	Granulomas					Total	p
		Reação mínima	Necrótico exsudativo	Exsudativo	Produtivo	Fibrosado		
147 DPI	CON	13 (3%)	1 (0,2%)	32 (7,4%)	90 (20,7%)	299 (68,7%)	435 (100%)	p < 0,0001
	DEX	25 (5,6%)	0	27 (6%)	150 (33,5%)	246 (54,9%)	448 (100%)	
	PTX	12 (2,9%)	0	39 (9,5%)	105 (25,5%)	256 (62,1%)	412 (100%)	
154 DPI	CON	7 (2,9%)	1 (0,4%)	27 (11,2%)	47 (19,4%)	160 (66,1%)	242 (100%)	p < 0,0000001
	DEX	42 (20,6%)	0	19 (9,3%)	45 (22,1%)	98 (48%)	204 (100%)	
	PTX	11 (4,8%)	0	16 (7%)	42 (18,4%)	159 (69,7%)	228 (100%)	
161 DPI	CON	7 (2,9%)	0	26 (10,9%)	55 (23,1%)	150 (63%)	238 (100%)	p < 0,01
	DEX	8 (3,9%)	1 (0,5%)	29 (14%)	74 (35,7%)	95 (45,9%)	207 (100%)	
	PTX	6 (3%)	0	22 (10,9%)	53 (26,2%)	121 (59,9%)	202 (100%)	
168 DPI	CON	7 (3%)	1 (0,4%)	21 (9,1%)	56 (24,2%)	146 (63,2%)	231 (100%)	N.S.
	DEX	9 (3,7%)	2 (0,8%)	25 (10,3%)	74 (30,5%)	133 (54,7%)	243 (100%)	
	PTX	7 (3%)	0	20 (8,4%)	66 (27,8%)	144 (60,8%)	237 (100%)	
175 DPI	CON	14 (3,5%)	0	48 (11,9%)	117 (29%)	224 (55,6%)	403 (100%)	N.S.
	DEX	9 (2,3%)	0	42 (10,5%)	113 (28,3%)	236 (59%)	400 (100%)	
	PTX	5 (1,2%)	0	41 (9,9%)	138 (33,4%)	299 (55,5%)	413 (100%)	

N.S.: não significativo.

Tabela 14 - Média, desvio padrão e percentual de variação da área, perímetro, diâmetros máximo e mínimo de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante a fase aguda da infecção experimental pela cepa LE de *S. mansoni* em relação aos grupos controles.

<i>Período de infecção</i>	<i>Grupo</i>	<i>Morfometria de granulomas hepático durante a fase agudas</i>							
		Área (µm²)	Variação em relação ao controle (%)	Perímetro (µm)	Variação em relação ao controle (%)	Diâmetro máximo (µm)	Variação em relação ao controle (%)	Diâmetro mínimo (µm)	Variação em relação ao controle (%)
56 DPI	CON	55189,1 ± 11995,6 A,a		1091,6 ± 111,9 A,a		343,0 ± 36,2 A,a		259,2 ± 29,0 A,a	
	DEX	32723,3 ± 9901,9 B,a	- 40,7%	850,7 ± 152,2 B,a	- 22,1%	273,5 ± 47,0 B,a	- 20,3%	189,8 ± 33,9 B,a	- 26,8%
	PTX	43485,4 ± 12280,1 C,a	- 21,2%	929,2 ± 166,7 C,a	- 14,9%	299,4 ± 38,0 C,a	- 12,7%	222,9 ± 36,8 C,a	- 14,0%
	p	0,000000		0,000000		p < 0,00001		0,000000	
63 DPI	CON	72401,0 ± 19036,8		1178,9 ± 161,0 A,b		386,3 ± 51,1 A,b		284,1 ± 33,5 A,b	
	DEX	43544,0 ± 11871,2 B,b	- 39,9%	896,3 ± 116,6 B,b	- 24,0%	302,4 ± 43,1 B,b	- 21,7%	216,9 ± 30,8 B,b	- 23,6%
	PTX	49923,9 ± 12368,8 B,b	- 31,0%	1103,8 ± 207,8 A,b	- 6,4%	345,7 ± 47,1 C,b	- 10,5%	237,7 ± 27,1 C	- 16,3%
	p	0,000000		0,000000		0,000000		0,000000	
70 DPI	CON	61236,5 ± 13312,1 A,a		1057,8 ± 110,5 A,a		355,0 ± 39,5 A,a		260,3 ± 33,5 A,a	
	DEX	48686,0 ± 10399,9 B,b	- 20,5%	941,1 ± 91,2 B,b	- 11,0%	314,8 ± 31,1 B,b	- 11,3%	233,4 ± 26,8 B,c	- 10,3%
	PTX	55704,0 ± 8066,8 C,c	- 9,0%	1022,6 ± 75,8 A,c	- 3,3%	346,9 ± 29,6 A,b	- 2,3%	248,3 ± 25,2 A,b	- 4,6%
	p	0,000000		0,000000		0,000000		p < 0,00005	
77 DPI	CON	61878,6 ± 16007,4 a		1091,6 ± 150,1 a		371,3 ± 56,3 A		259,1 ± 34,4 a	
	DEX	61644,6 ± 15805,6 c	- 0,4%	1115,1 ± 139,1 A,c	+ 2,2%	366,1 ± 45,4 A,c	- 1,4%	261,6 ± 33,2 d	+ 1,0%
	PTX	56839,8 ± 11653,6 c	- 8,1%	1035,0 ± 122,2 B,c	- 5,2%	340,8 ± 39,7 B,b	- 8,2%	251,5 ± 30,2 b	- 3,3%
	p	N.S.		p < 0,05		p < 0,005		N.S.	
84 DPI	CON	56373,6 ± 11832,2 A,a		1022,7 ± 113,1 a		345,5 ± 30,8 a		247,2 ± 34,5 A,a	
	DEX	62445,4 ± 9985,1 B,c	+ 10,8%	1058,2 ± 82,5 A,c	+ 3,5%	360,5 ± 30,8 A,c	+ 4,3%	263,4 ± 24,2 B,d	+ 6,5%
	PTX	55928,6 ± 12084,7 A,c	- 0,8%	990,4 ± 103,3 B,c	- 3,2%	332,6 ± 36,0 B,b	- 3,7%	246,7 ± 29,8 A,b	- 0,2%
	p	p < 0,01		p < 0,005		p < 0,0005		p < 0,01	
Comparação entre períodos	CON	0,000000		0,000000		p < 0,000005		p < 0,000005	
	DEX	0,000000		0,000000		0,000000		0,000000	
	PTX	0,000000		p < 0,0001		0,000000		p < 0,00005	

Nota: Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um grupo. A, B e C são estatisticamente diferentes, bem como a, b, c e d (p < 0,05). Uma mesma letra, maiúscula ou minúscula, respectivamente em períodos ou grupos diferentes, não exprime necessariamente equivalência estatística. N.S.: Não significativo.

Tabela 15 - Média, desvio padrão e percentual de variação da área, perímetro, diâmetros máximo e mínimo de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante a fase crônica da infecção experimental pela cepa LE de *S. mansoni* em relação aos grupos controles.

<i>Período de infecção</i>	<i>Grupo</i>	<i>Morfometria de granulomas hepáticos durante a fase crônica</i>							
		Área (µm²)	Variação em relação ao controle (%)	Perímetro (µm)	Variação em relação ao controle (%)	Diâmetro máximo (µm)	Variação em relação ao controle (%)	Diâmetro mínimo (µm)	Variação em relação ao controle (%)
147 DPI	CON	31374,2 ± 9620,8 A		715,0 ± 108,7 A		242,1 ± 36,8 A		166,9 ± 24,9 A	
	DEX	20401,9 ± 6025,0 B,a	- 35,0%	592,6 ± 90,7 B,a	- 17,1%	211,8 ± 34,3 B,a	- 12,5%	131,4 ± 23,4 B,a	- 21,3%
	PTX	25761,2 ± 6423,1 C	- 17,9%	637,2 ± 75,3 C	- 10,9%	215,3 ± 25,4 B	- 11,1%	155,8 ± 23,4 A	- 6,7%
	p	0,000000		0,000000		p < 0,00001		0,000000	
154 DPI	CON	36570,0 ± 10550,9 A		768,8 ± 102,7 A		262,3 ± 37,5 A		186,9 ± 35,0 A	
	DEX	20595,3 ± 6053,7 B,a	- 43,7%	567,0 ± 77,7 B,a	- 26,2%	197,5 ± 24,5 B,a	- 24,7%	140,9 ± 22,4 B	- 24,6%
	PTX	26104,5 ± 7782,0 C	- 28,6%	635,7 ± 89,5 C	- 17,3%	215,4 ± 28,1 C	- 17,9%	156,7 ± 30,3 C	- 16,2%
	p	0,000000		0,000000		0,000000		0,000000	
161 DPI	CON	32368,7 ± 10165,0 A		711,3 ± 108,8 A		247,2 ± 38,9 A		172,9 ± 32,2 A	
	DEX	22212,0 ± 5641,7 B,a	- 31,4%	590,6 ± 71,7 B,a	- 17,0%	205,7 ± 24,7 B,a	- 16,8%	142,1 ± 22,3 B	- 17,8%
	PTX	26253,8 ± 8230,5 c	- 18,9%	632,8 ± 101,0 B	- 11,0%	214,8 ± 32,9 B	- 13,1%	157,6 ± 25,7 C	- 8,8%
	p	0,000000		0,000000		0,000000		0,000000	
168 DPI	CON	35789,1 ± 9868,8 A		752,3 ± 107,3 A		259,8 ± 42,1 A		182,6 ± 23,3 A	
	DEX	23449,1 ± 6465,3 B	- 34,5%	612,2 ± 78,1 B	- 18,6%	209,9 ± 25,7 B,a	- 19,2%	148,9 ± 25,8 B,b	- 18,4%
	PTX	29796,3 ± 9672,7 C	- 16,7%	684,1 ± 110,2 C	- 9,1%	232,2 ± 40,4 C	- 10,6%	170,7 ± 30,6 A	- 6,5%
	p	0,000000		0,000000		0,000000		0,000000	
175 DPI	CON	33128,6 ± 8149,7 A		739,6 ± 86,5 A		252,2 ± 31,1 A		174,0 ± 27,5 A	
	DEX	25768,5 ± 7920,0 B,b	- 22,2%	651,8 ± 89,2 B,b	- 11,9%	233,9 ± 33,1 B,b	- 7,3%	151,6 ± 27,6 B,b	- 12,9%
	PTX	27922,8 ± 5599,9 B	- 15,7%	653,0 ± 64,4 B	- 11,7%	223,3 ± 25,5 B	- 11,5%	164,4 ± 18,0 A	- 5,5%
	p	p < 0,00001		0,000000		p < 0,00005		p < 0,0001	
Comparação entre períodos	CON	N.S.		N.S.		N.S.		p < 0,05	
	DEX	p < 0,0005		p < 0,00005		0,000000		p < 0,0005	
	PTX	N.S.		N.S.		p < 0,05		p < 0,05	

Nota: Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um único período e letras minúsculas entre os diferentes períodos, considerando-se apenas um grupo. A, B e C são estatisticamente diferentes, bem como a e b (p < 0,05). Uma mesma letra, maiúscula ou minúscula, respectivamente em períodos ou grupos diferentes, não exprime necessariamente equivalência estatística. N.S.: Não significativo.

Nota-se que a área média das lesões granulomatosas dos camundongos tratados por DEX e PTX durante a fase aguda foi menor que os controles, respectivamente, 40,7% e 21,2% aos 56 DPI, 39,9% e 31,0% aos 63 DPI, 20,5% e 9,0% aos 70 DPI e apenas 0,4% e 8,1% aos 77 DPI. Aos 84 DPI tal percentual foi 10,8% maior nos animais que receberam DEX e 0,8% menor nos tratados por PTX.

Por outro lado, durante a fase crônica, os percentuais mostraram-se sempre negativos em relação aos controles. As reduções na área média dos granulomas que receberam o tratamento pela DEX ou PTX foram de 35,0% e 17,9% aos 147 DPI, 43,7% e 28,6% aos 154 DPI, 31,4% e 18,9% aos 161 DPI, 34,5% e 16,7% aos 168 DPI e 22,2% e 15,7% aos 175 DPI.

4.6.3. Síntese colágena

O conteúdo fibroso (colágeno tipo I e III) nas lesões foi nitidamente menor em animais tratados por DEX ou PTX em ambas as fases da infecção (Figura 33). Nos grupos que receberam o glicocorticoide, os efeitos observados na fase aguda, novamente apresentaram duração limitada, sendo perceptíveis aos 3, 10 e 17 DPT. Entretanto, na fase crônica, tais efeitos foram mais duradouros e observados em todos os períodos, fato também verificado quando o tratamento pela PTX foi realizado.

Além de menores, principalmente quando utilizada a DEX, os granulomas mostraram-se menos concêntricos, com fibras colágenas mais finas e menos numerosas. Os roedores que receberam o glicocorticoide apresentaram inicialmente em suas lesões fibras colágenas do tipo III mais escassas e desorganizadas que nos animais que não receberam qualquer tratamento ou mesmo quando tratados pela PTX.

Nestes últimos, embora a disposição concêntrica do tecido conjuntivo fibroso ao redor do ovo maduro do parasito não tenha sido marcadamente alterada sua quantidade foi menor, formando reduzido número de camadas fibrosas (Figura 33).

4.6.4 Efeitos sobre o parênquima hepático

A administração da DEX durante a fase aguda da infecção a camundongos da linhagem AKR/J proporcionou alterações importantes no parênquima hepático com a ocorrência de degeneração e apoptose de hepatócitos, sobretudo em regiões adjacentes à localização de ovos do parasito contendo o miracídio (Figuras 34, 35). Vacuolização dos hepatócitos e alterações na rede de sinusoides foram também observados nos camundongos tratados pelo glicocorticoide. Contudo, novamente, aos 77 e 84 DPI, estas alterações já não foram mais perceptíveis.

Nenhuma alteração devido à administração de PTX foi observada. O parênquima hepático mostrou-se normal nestes animais com rede de sinusoides e características morfológicas dos hepatócitos comuns ao grupo controle.

Apesar da presença de granulomas e da ocorrência de fibrose nos espaços porta-hepáticos, durante a fase crônica, alterações perceptíveis do parênquima do fígado de camundongos tratados pela DEX ou PTX não foram visualizadas quando comparado aos respectivos controles.

Entretanto, em todos os grupos e em diferentes períodos de infecção, identificou-se a presença de pigmentos biliares sugestiva de processo de colestase.

A coloração pelo PAS possibilitou visualizar inclusões citoplasmáticas PAS positivas nos hepatócitos em todos os grupos. Nenhuma alteração promovida pelos tratamentos dos roedores foi percebida entre grupos de animais controles e tratados pela PTX. Contudo, aos 56 e 63 DPI, verificou-se redução das imagens PAS positivas e aumento de imagens negativas nos hepatócitos de camundongos que receberam o glicocorticoide (Figura 35).

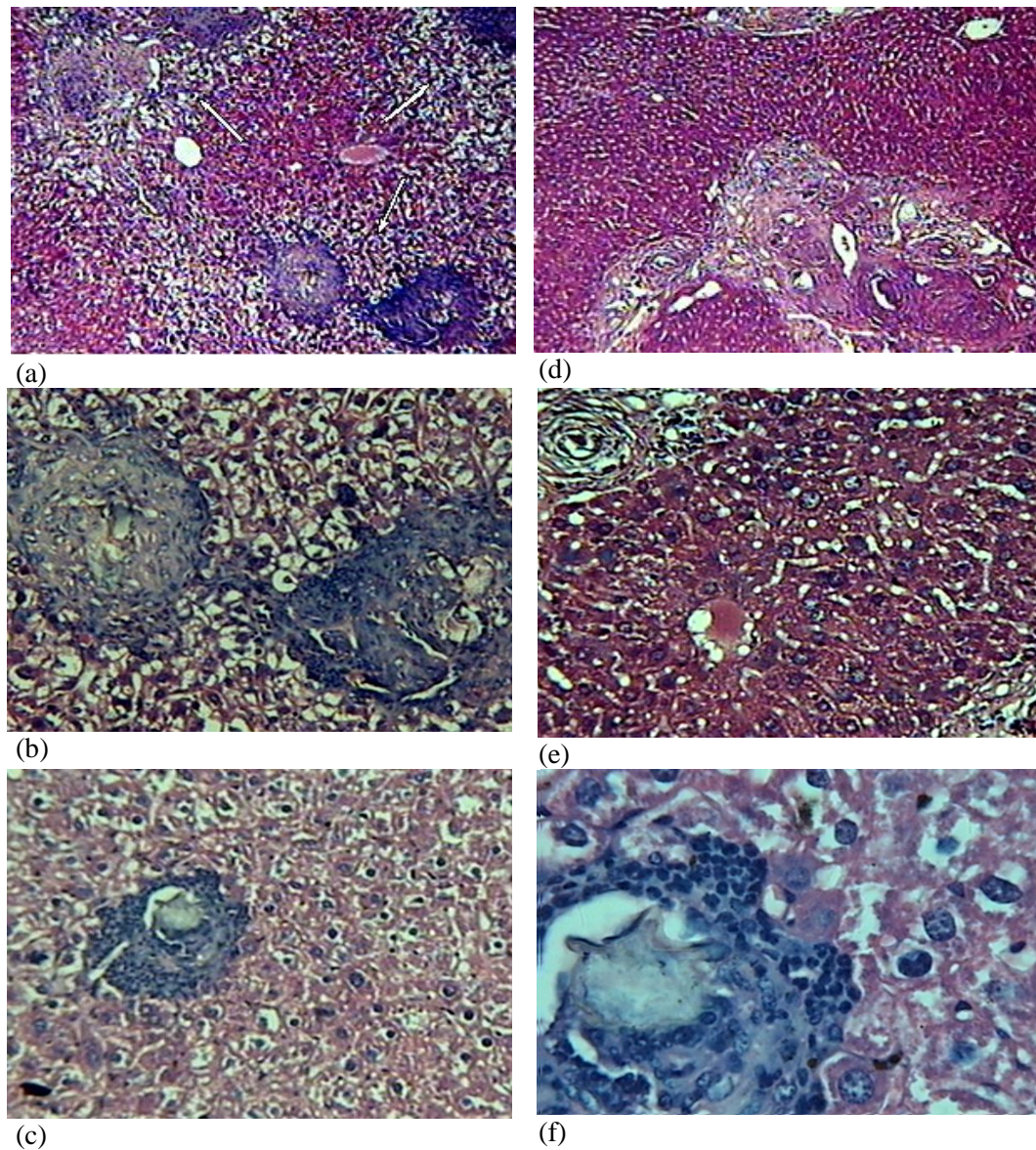


Figura 34 - Alterações hepáticas de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona (DEX) durante as fases aguda (63 DPI) e crônica (154 DPI) da infecção pelo *S. mansoni*. (a), (b), (c) e (f) referem-se à fase aguda e (d) e (e) à crônica. Observar em (a) (vide setas) e (b) a ocorrência de degeneração do parênquima, sobretudo em áreas próximas a granulomas. Hepatócitos degenerados e em apoptose foram observados (b), (c) e (f). (d) e (e) demonstrando que na fase crônica, apesar do tratamento pela DEX, o parênquima permaneceu relativamente preservado, mesmo em regiões adjacentes às lesões granulomatosas [Hematoxilina e eosina; (a) e (d) aumento de 56 x, (b), (c) e (e) aumento de 142 x, (f) aumento de 566 x].

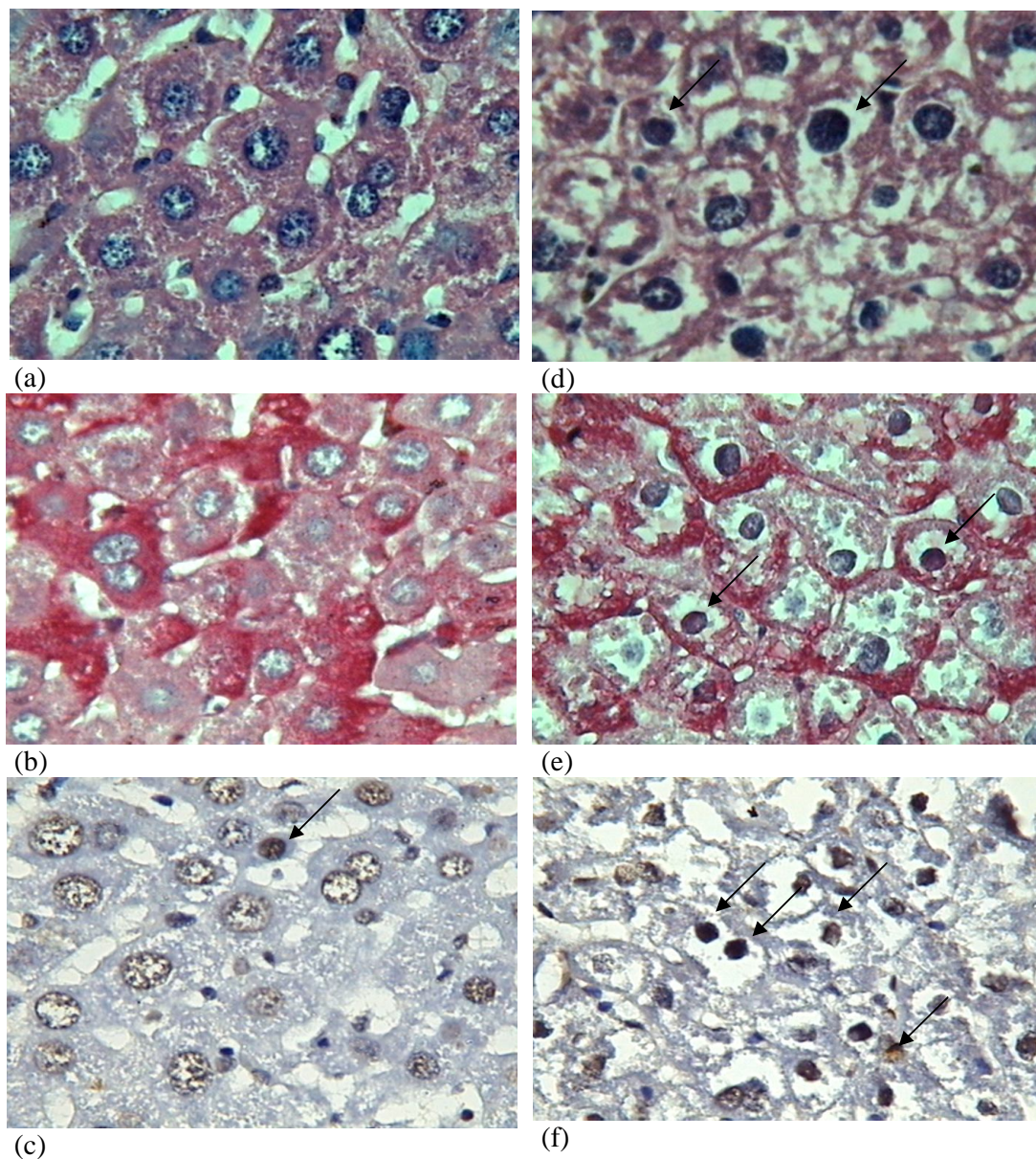


Figura 35 - Detalhes dos hepatócitos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela DEX durante a fase aguda da infecção (56 DPI) pelo *S. mansoni*. Hepatócitos de roedores controles (a), (b) e (c) e tratados pelo glicocorticóide (d), (e) e (f). Observar apoptose (vide setas) e degeneração mais frequentes nestes últimos. Verificou-se substituição de parte dos grânulos PAS positivos (b) por imagem negativa (e) e núcleos apoptóticos marcados pelo TUNEL (f). [(a) e (d) Hematoxilina e eosina; (b) e (e) PAS; (c) e (f) TUNEL; aumento 566 x].

4.6.5. Índice apoptótico nos granulomas

A ocorrência de apoptose de células inflamatórias constituintes dos granulomas ocorreu em todos os grupos e períodos estudados, sendo mais frequente durante a fase aguda onde foi identificada principalmente em granulomas produtivos e em cura por fibrose (Figura 36).

Nos animais tratados pela DEX houve aumento significativo em relação aos controles no índice apoptótico ($p < 0,05$) obtido a partir da análise de células de lesões granulomatosas durante as fases aguda (56 e 63 DPI) e crônica (147 e 154 DPI) (Figura 40).

Macrófagos e principalmente linfócitos foram frequentemente encontrados em processo de apoptose. De fato, o índice apoptótico específico de linfócitos (Figura 41) foi também significativamente maior aos 56, 63 e 147 DPI nos roedores que receberam a DEX.

O tratamento pela PTX não alterou significativamente a ocorrência de apoptose.

Constatou-se, em ambas as fases da infecção, que o efeito advindo do tratamento dos roedores pela DEX sobre o fenômeno de apoptose apresentou novamente duração limitada.

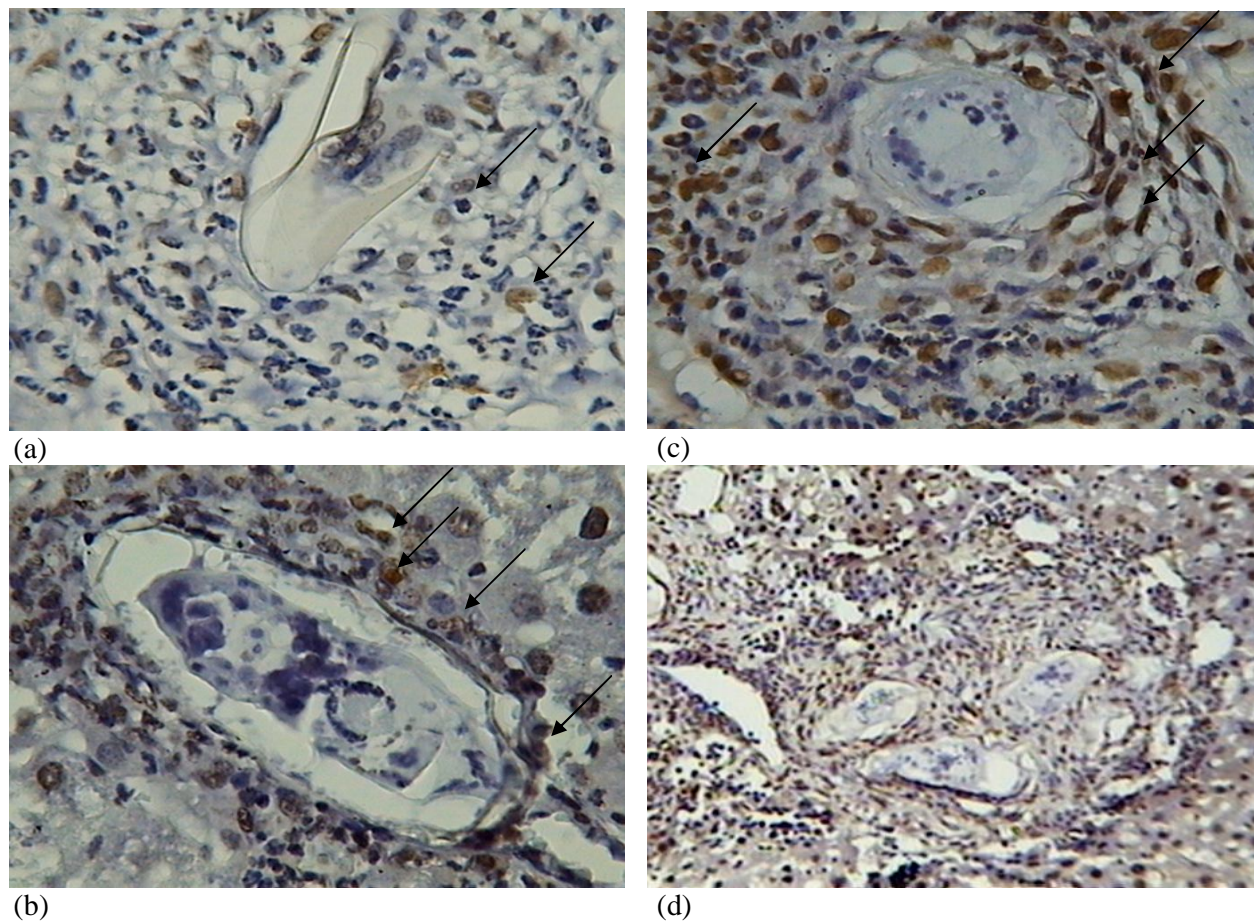
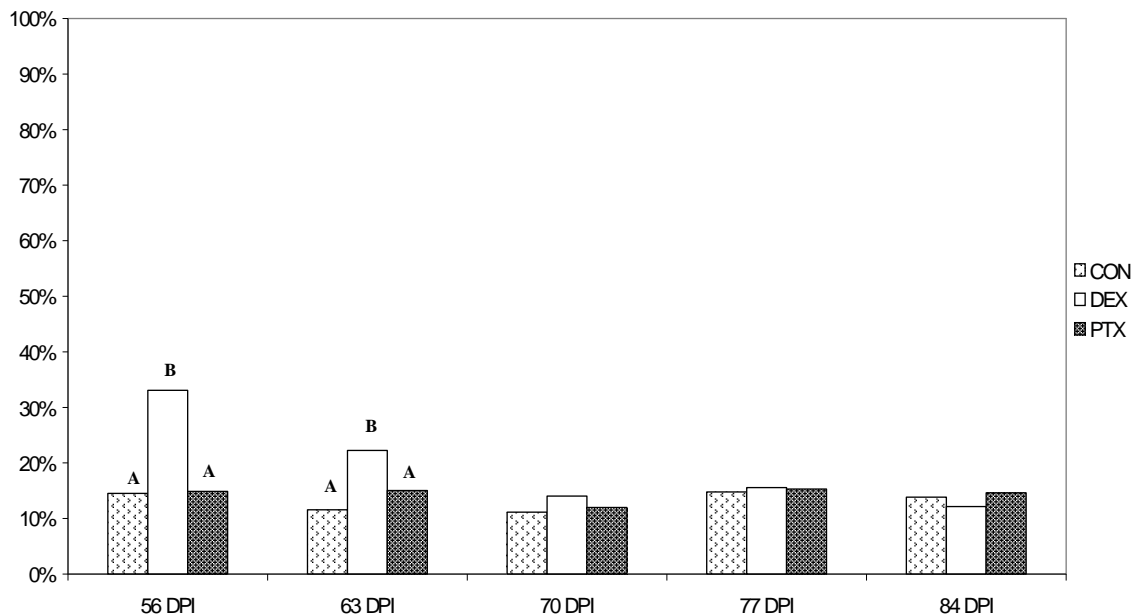


Figura 36 – Apoptose de células constituintes do granuloma esquistossomótico durante a fase aguda da infecção (56 DPI) em camundongos da linhagem AKR/J tratados pela DEX. As setas indicam morte celular programada marcada pelo TUNEL. Observar maior número de células marcadas (coloração marron) no granuloma de roedor que recebeu o glicocorticoide (c) quando comparado ao controle (a). A apoptose foi frequentemente verificada em reações mínimas (b) e no infiltrado inflamatório (d). [TUNEL; (a) e (c) aumento de 142 x, (b) aumento de 566 X, (d) aumento de 56 x].

(I)



(II)

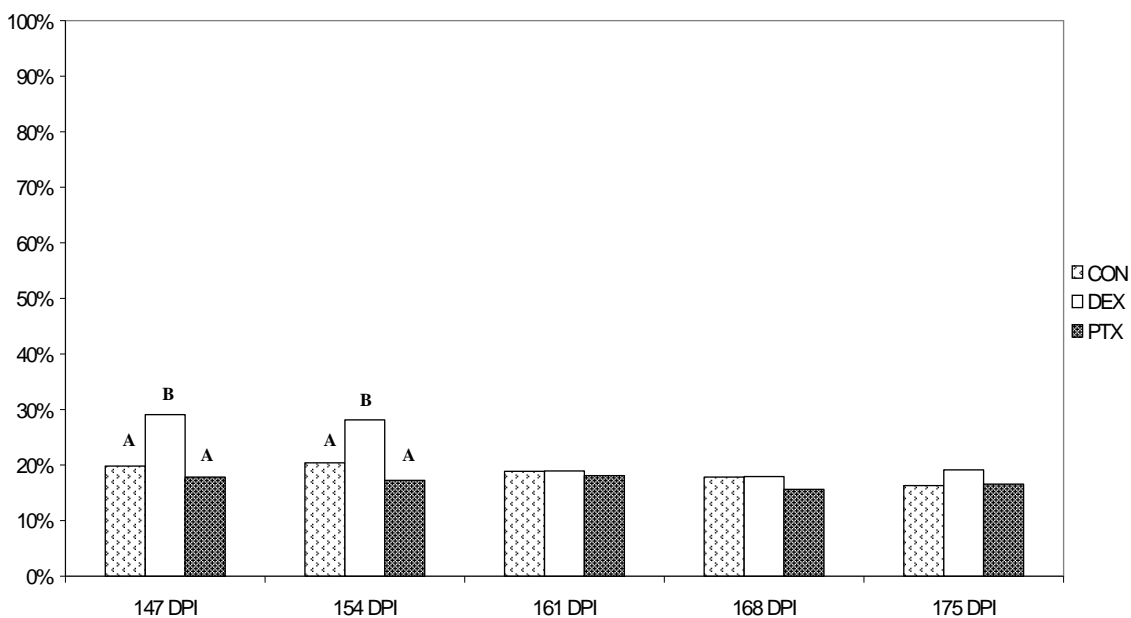
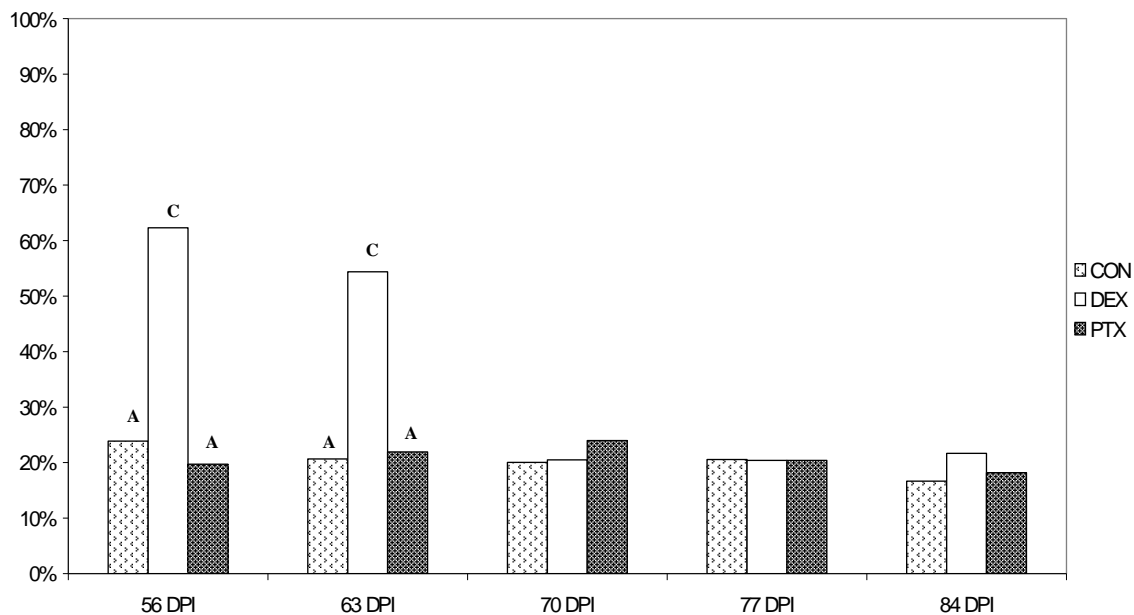


Figura 37 - Índice apoptótico global das células inflamatórias constituintes de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção pelo *S. mansoni*. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um mesmo período. A e B são estatisticamente diferentes ($p < 0,005$).]

(I)



(II)

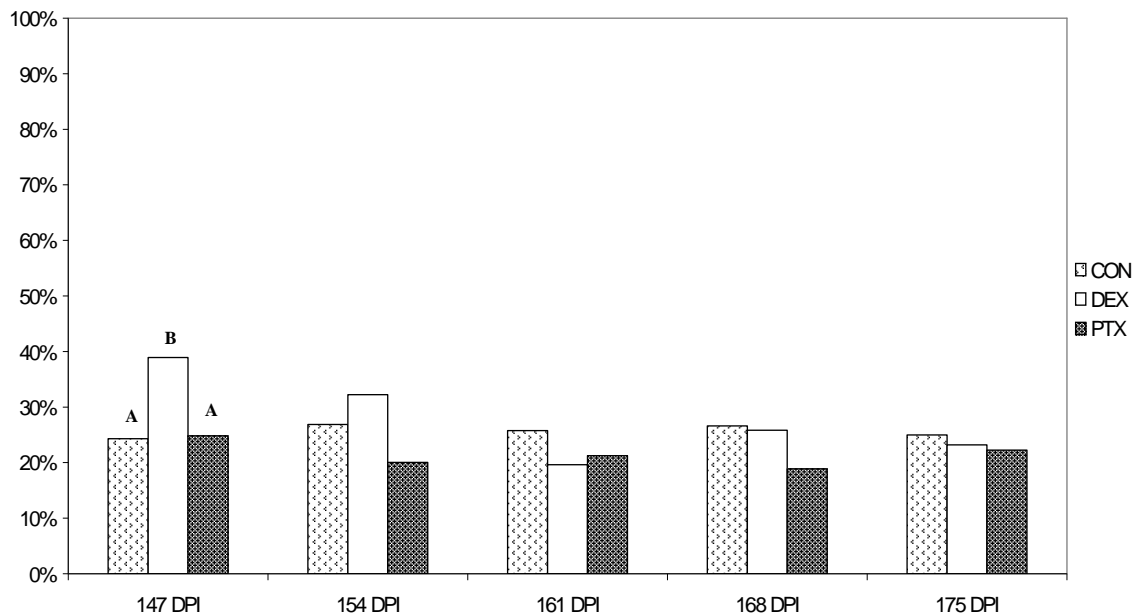
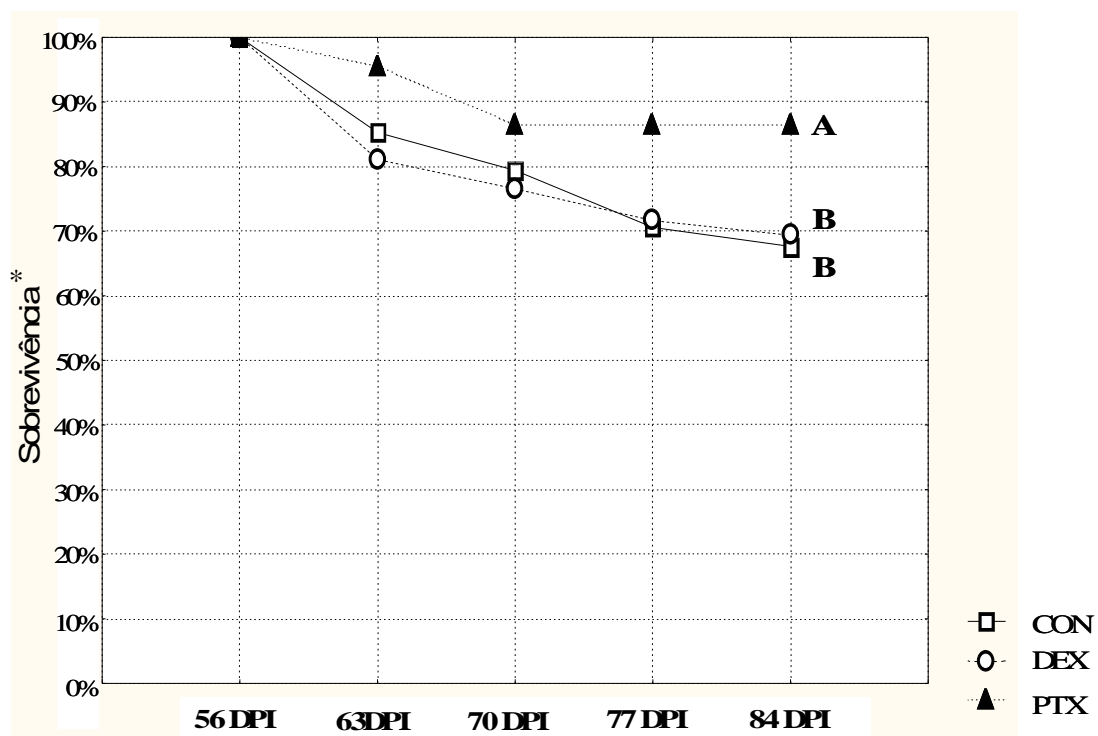


Figura 38 - Índice apoptótico específico de linfócitos constituintes de granulomas hepáticos de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante as fases (I) aguda e (II) crônica da infecção pelo *S. mansoni*. [Letras maiúsculas indicam a existência de diferença significativa entre os grupos em um mesmo período. B ($p < 0,05$) e C ($p < 0,00001$) são estatisticamente diferentes de A.]

4.7. Mortalidade

O tratamento por cinco dias consecutivos pela PTX a partir dos 49 DPI reduziu significativamente ($p < 0,05$) aos 31 DPT o número de camundongos mortos em decorrência da infecção pelo *S. mansoni*. Já o tratamento pela DEX não interferiu na letalidade dos roedores. A figura 42 apresenta as curvas das taxas de sobrevivência de animais infectados pelo *S. mansoni* tratados ou não pela PTX ou DEX.



* Dados referentes a dois experimentos totalizando 105 roedores.

Figura 39 - Taxa de sobrevivência de camundongos da linhagem AKR/J tratados pela dexametasona e pentoxifilina durante a fase aguda da infecção experimental pelo *S. mansoni*. [A difere estatisticamente ($p < 0,05$) de B].

5. Discussão

O presente estudo abordou a infecção intraperitoneal de camundongos da linhagem isogênica AKR/J pelo *S. mansoni* (cepa LE) tratados ou não por dexametasona (DEX) ou pentoxifilina (PTX), sendo os resultados discutidos principalmente à luz de dois aspectos da esquistossomose experimental: as consequências advindas do tratamento dos roedores por fármacos imunomoduladores (DEX e PTX) sobre a relação parasito-hospedeiro e evolução do processo patológico provocado pelo trematódeo e a utilização de camundongos desta linhagem, incluindo sua cavidade peritoneal, como modelo para o estudo do parasitismo pelo *S. mansoni*.

Embora as propriedades imunomoduladoras da DEX e PTX sejam bastante conhecidas em diversos distúrbios patológicos (WARD & CLISSOLD, 1987; SAMLASKA & WINFIELD, 1994; BIENVENU *et al.*, 1995; LOUIE *et al.*, 1996; SÁEZ-ILORENS *et al.*, 1996; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 1996; FALKENSTEIN *et al.*, 2000; MARCINKIEWICZ *et al.*, 2000; OLIVEIRA *et al.*, 2000; SCHLEIMER, 2004; CZOCK *et al.*, 2005; MUNIZ-JUNQUEIRA, 2007; JESUS *et al.*, 2008; MENDES *et al.*, 2009a), os seus efeitos na esquistossomose experimental necessitam ser ainda mais estudados. Os dados apresentados na presente dissertação somam-se aos existentes sobre o assunto na literatura (HERMETO *et al.*, 1990, 1993, 1994; MELO *et al.*, 1994; FREITAS *et al.*, 1997; MELO, 1997; REIS *et al.*, 2001; MATI *et al.*, 2002, 2009 (submetido); PYRRHO *et al.*, 2002, 2004; ALMEIDA *et al.*, 2003; XIONG *et al.*, 2003; RAMOS, 2004; EL-LAKKANY & NOSSEIR, 2007).

A ausência de diferença significativa no número de parasitos recuperados entre os grupos controles e tratados pela DEX ou PTX indica, como esperado, inexistência de efeito esquistossomicida. Entretanto, uma discreta redução no número de vermes recuperados do sistema porta de camundongos após tratamento prolongado (oito semanas) por PTX foi anteriormente relatada (EL-LAKKANY & NOSSEIR, 2007).

A observação de vasos mesentéricos e peritoneais congestos associada à hepatoesplenomegalia e circulação colateral mais evidentes, em comparação aos animais que receberam DEX e PTX, bem como a maior ocorrência de casos de ascite sanguinolenta nos roedores não submetidos a tratamento foi a primeira evidência, mesmo que indireta, de atividade dos fármacos sobre a história natural da esquistossomose experimental. Os roedores tratados pela PTX apresentaram vasos sanguíneos mais dilatados, possivelmente favorecendo o fluxo sanguíneo. De fato, após o sacrifício destes animais, o sangue dos mesmos permaneceu fluido por tempo superior ao observado nos camundongos dos grupos controles e

tratados pela DEX. O aumento na capacidade de deformabilidade dos eritrócitos dentro da microcirculação induzida pelo tratamento por PTX não é o único fator que determina as propriedades hemorreológicas deste fármaco, que pode ainda estimular a fibrinólise, diminuir os níveis de fibrogênio no plasma, bloquear a agregação de hemácias ou plaquetas, inibir a vasoconstrição e o extravasamento de macromoléculas na microcirculação (WARD & CLISSOLD, 1987; SAMLASKA & WINFIELD, 1994; SEIFFGE *et al.*, 1995). A vasodilatação macroscopicamente observada no mesentério, portanto, pode estar relacionada a mudanças no sistema circulatório induzidas pela administração da PTX.

Por outro lado, as vísceras mais edemaciadas, delgadas e facilmente rompíveis observadas em animais que receberam o tratamento pela DEX podem ser explicadas, pelo menos em parte, devido a efeitos adversos decorrentes do uso de altas doses do glicocorticoide em camundongos da linhagem AKR/J infectados pelo *S. mansoni*. Reações adversas são frequentemente relacionadas ao tratamento por drogas desta classe, podendo ocorrer retenção de sais e líquidos, além de expansão do fluido extracelular. Igualmente comuns são a atrofia de células epiteliais e a dificuldade da reativação de células mesenquimais inativas (fibrócitos), situações que podem tornar os tecidos menos resistentes e lesáveis mecanicamente com maior facilidade (SCHÄCKE *et al.*, 2002; CZOCK *et al.*, 2005; PLOYNGAM *et al.*, 2006; LONGUI, 2007).

Dadas as peculiaridades do sistema imunológico desta linhagem e sua utilização como modelo na esquistossomose experimental (BICALHO, 1992, 2003; BICALHO *et al.*, 1993; FREITAS *et al.*, 1996; MATI *et al.*, 2005b; PINTO & MELO, 2005), as informações sobre os aspectos morfométricos de *S. mansoni* recuperados da cavidade peritoneal e do sistema porta destes roedores nas fases aguda e crônica da infecção e a avaliação da oviposição das fêmeas do parasito em camundongos AKR/J, incluindo a análise quantitativa, colaboram para um melhor conhecimento da biologia do trematódeo neste hospedeiro o que pode não apenas subsidiar estudos futuros, mas também proporcionar interpretações adicionais de dados já obtidos por outros autores.

Os resultados apresentados referentes à morfometria dos parasitos remetem a aspectos e períodos de infecção até então não avaliados nesta linhagem de roedor. Contudo, o comprimento total de parasitos de ambos os sexos, bem como a distância entre ventosas, o comprimento da massa testicular e o número de lóbulos testiculares em vermes machos recuperados da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos da linhagem AKR/J foram já avaliados aos 45 e 60 dias após a infecção pelo *S. mansoni* (BICALHO, 1992, 2003; BICALHO *et al.*, 1993; FREITAS *et al.* (dados não publicados)). Os valores obtidos por estes

autores foram semelhantes aos observados nos grupos controles durante a fase aguda da infecção no presente estudo.

Demonstrou-se, dentre os parasitos da cavidade peritoneal, que as médias do comprimento total dos vermes machos e da distância entre ventosas durante a fase crônica foram levemente superiores aos da fase aguda. Em relação aos esquistossomos machos do sistema porta, este padrão foi similar, mas as diferenças observadas entre as fases mais evidentes e proporcionalmente maiores. É possível que o processo de imunomodulação observado à medida que a infecção pelo *S. mansoni* tornou-se crônica tenha possibilitado, nesta fase, um maior desenvolvimento dos vermes, principalmente daqueles do sistema porta onde a oferta de nutrientes para os trematódeos, acredita-se, é maior e a espécie do parasito evolutivamente adaptada.

No entanto, a ausência de sangue na cavidade peritoneal não impede que os trematódeos nela atinjam a maturidade sexual e executem a postura de ovos em camundongos da linhagem AKR/J (BICALHO *et al.*, 1989, 1993; BICALHO, 1992, 2003; MATI *et al.*, 2005b). É interessante que a presença de ascite sanguinolenta no peritônio dos animais dos grupos controles, embora não tenha sido quantificada, não induziu alteração no tamanho dos parasitos recuperados da cavidade peritoneal.

As diferenças verificadas, no presente estudo, entre as fases e os sítios de infecção, talvez, devam-se a mudanças no sistema imunológico dos roedores ocorridas à medida que a infecção pelo parasito tornou-se crônica. Entretanto, não é possível excluir completamente a ideia de que o maior tempo de parasitismo decorrido quando se considera a fase crônica da infecção, possa ter possibilitado, por si só, maior crescimento e desenvolvimento dos vermes.

Outra possibilidade para se explicar o aumento das médias do comprimento total de machos e fêmeas de *S. mansoni* durante a fase crônica, sobretudo daqueles recuperados do sistema porta, seria o efeito *crowding*, uma vez que o número de parasitos recuperados foi menor durante esta fase. Entretanto, tal efeito não foi ainda suficientemente demonstrado na esquistossomose experimental. Há dados conflitantes, talvez em função da linhagem do parasito ou da espécie de roedor utilizada. KLOETZEL (1967) buscou avaliar a oviposição de *S. mansoni* em grupos de camundongos infectados por diferentes quantidades de cercárias, não observando qualquer diferença significativa. Já KOURA (1970) verificou a ocorrência de fenômeno *crowding* relacionado à oviposição. Em relação aos vermes adultos, COELHO *et al.* (1976) observaram em hamsters (*M. auratus*) que o comprimento das fêmeas de *S. mansoni*, mas não dos parasitos machos, diminuiu significativamente em função do aumento da população de vermes, enquanto BRUCKNER & SCHILLER (1974), estudando

camundongos, demonstraram o efeito *crowding* somente dentre os parasitos machos (avaliação do peso dos mesmos).

No entanto, o aumento do comprimento médio de vermes machos e fêmeas durante a fase crônica da infecção, embora menos evidente, foi também observado nos parasitos recuperados da cavidade peritoneal onde não se observou diferença no número de vermes. Este fato reforça a hipótese de que as alterações morfológicas observadas nos esquistossomos recuperados de camundongos não tratados, sejam do sistema porta ou da cavidade peritoneal, foram mesmo decorrentes, sobretudo, de diferenças imunológicas no hospedeiro vertebrado.

Observou-se que esquistossomos machos recuperados da cavidade peritoneal ou do sistema porta, principalmente durante a fase aguda, foram significativamente maiores quando o tratamento por uma das drogas foi realizado. Na fase crônica, verificou-se diferença estatística somente aos 147 dias após a infecção (DPI) entre camundongos que receberam o tratamento por PTX e aqueles não tratados. Estes efeitos, mais evidentes durante a fase aguda, podem ser parcialmente explicados devido à ocorrência do processo de imunossupressão natural durante a fase crônica da infecção, momento em que talvez o sistema imunológico do hospedeiro, modulado pelo parasito, esteja menos suscetível a interferências advindas pelo tratamento dos camundongos por ambos os fármacos, estando os parasitos próximos, ou mesmo já atingido, a sua capacidade biológica máxima de crescimento e desenvolvimento. De fato, MOTA-SANTOS *et al.* (1976, 1977) demonstraram um processo de imunossupressão do hospedeiro vertebrado induzido pelo parasitismo por *S. mansoni* durante a fase crônica da infecção. Posteriormente, observou-se, que, à medida que a infecção pelo parasito tornava-se crônica, ocorria um processo de modulação da resposta imunológica do hospedeiro vertebrado relacionado ao balanço de citocinas produzidas por linfócitos T helper (*Th*) das subpopulações *Th1* e *Th2* (CHEEVER *et al.*, 1992; CHENSUE *et al.*, 1994; HOFFMANN *et al.*, 2000; PEARCE & MACDONALD, 2002; SANDOR *et al.*, 2003) e possivelmente *Th17* (RUTITZKY & STADECKER, 2006; RUTITZKY *et al.* 2008).

Corroborando esta ideia, durante a fase crônica, o tratamento dos roedores pela DEX ou PTX não alterou de modo significativo o comprimento total das fêmeas do parasito recuperadas do sistema porta que encontravam-se, mesmo as provenientes dos grupos controles, com aproximadamente 10 mm de comprimento, talvez em decorrência de condições favoráveis locais, já superando o tamanho normalmente observado para a espécie em roedores (KUNTZ, 1952; COELHO *et al.*, 1976; BICALHO *et al.*, 1993; MACHADO-SILVA *et al.*, 1994, 1995; NEVES, *et al.*, 2007).

Por outro lado, CHENG *et al.* (2008), utilizando camundongos deficientes em linfócitos T infectados pelo *S. japonicum*, embora sem detectar alteração significativa no número de parasitos recuperados, observaram um atraso no desenvolvimento dos vermes machos e fêmeas recuperados do sistema porta destes roedores. Aos 28 DPI estes autores verificaram que a média do comprimento total dos parasitos oriundos de camundongos apresentando tal deficiência foi significativamente menor que a do controle, enquanto aos 42 DPI não houve nenhuma diferença estatística entre os grupos.

Possivelmente pelo fato de a cavidade peritoneal não proporcionar ao parasito a capacidade de expressar todo o seu potencial de crescimento, as alterações no comprimento total dos vermes machos, dela recuperados, decorrentes do tratamento dos roedores pelo glicocorticoide foram brandas e verificadas apenas aos 63 DPI, período em que foram também constatados aumentos significativos nas médias da distância entre ventosas. Por outro lado, dentre vermes fêmeas oriundos de camundongos tratados por DEX ou PTX, foi observado, neste mesmo período, que o comprimento total, seja de trematódeos recuperados da cavidade peritoneal ou do sistema porta, foi também significativamente maior. Em relação à fase crônica, as fêmeas de *S. mansoni* obtidas do peritônio de camundongos que receberam a DEX mostraram-se maiores que os respectivos controles em todos os períodos estudados, sendo as diferenças significativas aos 154, 161 e 175 DPI. Este resultado, a princípio, poderia ser considerado contraditório, uma vez que, espera-se, normalmente, maior possibilidade e potencial de crescimento entre organismos mais jovens. Entretanto, sabe-se o quão intenso é o processo de imunossupressão induzido pelo tratamento pela DEX (FALKENSTEIN *et al.*, 2000; CZOCK *et al.*, 2005), presumivelmente mais significativo do que aquele normalmente observado na fase crônica da esquistossomose. As características imunológicas do hospedeiro parasitado pelo *S. mansoni* observadas durante a fase aguda, incluindo talvez uma resposta inflamatória sabidamente mais intensa, parecem, portanto, ter limitado por algum fator ainda não conhecido o desenvolvimento das fêmeas de *S. mansoni* na cavidade peritoneal, sobretudo durante esta fase, permitindo que elas ainda apresentassem um potencial de crescimento e desenvolvimento tardio. De fato, a imunossupressão induzida pela administração da DEX a camundongos da linhagem AKR/J durante a fase aguda da infecção proporcionou, aos 63 DPI, o encontro de vermes fêmeas na cavidade peritoneal dos roedores apresentando comprimento total similar ao observado nos cinco períodos da fase crônica em parasitos também recuperados de roedores submetidos ao tratamento pelo glicocorticoide.

Assim sendo, corrobora-se que a resposta do hospedeiro, além do ambiente diferente do ponto de vista nutricional e físico, é um fator limitante adicional para o desenvolvimento

dos vermes na cavidade peritoneal, também em camundongos da linhagem AKR/J que são imunodeficientes. No entanto, estudos complementares sobre aspectos imunológicos da cavidade peritoneal de roedores desta linhagem infectados pelo *S. mansoni*, principalmente durante a fase crônica, são ainda necessários.

BICALHO (2003) observou que camundongos AKR/J infectados por via intraperitoneal pelo *S. mansoni* apresentaram variação na cinética de leucócitos peritoneais em função do tempo de parasitismo. Além disso, aos 30 DPI, foi verificada, uma maior produção de NO por células peritoneais do que aos 60 DPI, podendo este mediador inflamatório estar relacionado ao fato de *S. mansoni* maduros serem observados na cavidade peritoneal de camundongos desta linhagem, chegando mesmo a ovipor. Não se pode, portanto, a princípio, desconsiderar a possibilidade de alterações no número, tipo e função das células do peritônio correlacionar-se com os eventos observados.

A relação parasito-hospedeiro caracterizada pelo contato constante entre o tegumento do parasito, incluindo o seu glicocálice e órgãos sensoriais, com os fluidos e células do hospedeiro encontra-se intimamente ligada ao sistema imunológico (respostas celular e humoral) deste último (MCLAREN & SMITHERS, 1987; MELO, 1990; MELO *et al.*, 1993; ABATH & WERKHAUSER, 1996; KUSEL *et al.*, 2007; WILSON & COULSON, 2009). Provavelmente ocorreram alterações na cinética celular e em mediadores da resposta imunológica como citocinas ocasionando as alterações observadas no parasito, devido à imunomodulação natural reconhecidamente observada durante a fase crônica da esquistossomose (MOTA-SANTOS *et al.*, 1976, 1977; CHEEVER *et al.*, 1992; HOFFMANN *et al.*, 2000; PEARCE & MACDONALD, 2002; SANDOR *et al.*, 2003) ou em ambas as fases da infecção como consequência da administração de DEX ou PTX aos camundongos.

Sumariamente, é evidente que os tratamentos dos roedores por ambos os fármacos interferiram na relação parasito-hospedeiro, favorecendo a ocorrência das alterações morfológicas observadas nos esquistossomos recuperados da cavidade peritoneal e do sistema porta. Entretanto, embora estes efeitos estejam relacionados a uma provável alteração no sistema imunológico do hospedeiro, possivelmente não são restritos a ela. Esta ideia pode ser corroborada, em parte, pela observação de aumentos no comprimento total de parasitos do sistema porta recuperados de roedores tratados pela PTX, proporcionalmente maiores do que os de trematódeos provenientes de animais que receberam DEX. As propriedades hemorreológicas da PTX, favorecendo o fluxo sanguíneo (WARD & CLISSOLD, 1987;

SAMLASKA & WINFIELD, 1994), podem também estar relacionadas e ajudar a explicar estes achados morfométricos.

Os dados obtidos, como esperado, apresentam indícios consideráveis de que os órgãos sexuais dos vermes machos atingiram, provavelmente, seu máximo potencial de desenvolvimento nos roedores antes dos vermes fêmeas. É possível que, enquanto os trematódeos do sexo masculino alcançaram sua maturidade sexual já na fase aguda, as fêmeas, talvez em função da necessidade de interação mais prolongada com os próprios parasitos machos, tenham continuado o seu desenvolvimento até a fase crônica. De fato, na comparação dos dados das fases aguda e crônica referentes à cavidade peritoneal e ao sistema porta de roedores não tratados, dentre as médias dos parâmetros sexuais morfometricamente avaliados, somente tenderam a ser diferentes as médias do comprimento máximo dos ovários, levemente maiores na fase crônica. Fato corroborado pela observação do maior percentual de fêmeas recuperadas dos grupos não tratados apresentando comprimentos máximos de ovário proporcionalmente maiores durante a fase crônica da infecção. Por outro lado, na comparação dos órgãos masculinos dos exemplares de *S. mansoni* obtidos dos roedores controles não foram observadas diferenças consideráveis das médias e frequências dos aspectos observados entre ambas as fases da infecção.

Outrossim, é fato já documentado na literatura que machos de *S. mansoni* exercem influência fundamental no desenvolvimento e maturação sexual de fêmeas (RIBEIRO-PAES & RODRIGUES, 1997; KUNZ, 2001; LOVERDE *et al.*, 2004, 2007; TING-AN & HONG-XIANG, 2009).

HERNANDEZ *et al.* (2004) propuseram um modelo para explicar o desenvolvimento e amadurecimento sexual de esquistossomos no qual é fundamental a interrelação, em um primeiro momento, entre espécimes do sexo masculino e o sistema imunológico do hospedeiro vertebrado, bem como, em uma ocasião posterior, a interação entre os parasitos de ambos os gêneros. Vermes machos, ao contrário das fêmeas de *S. mansoni*, foram aptos em transduzir sinais a partir de estímulos do sistema imunológico do hospedeiro o que é necessário para o completo desenvolvimento sexual dos mesmos. Posteriormente, ainda de acordo com estes autores, estes vermes já desenvolvidos, estimulariam o desenvolvimento das fêmeas do parasito.

Provavelmente pelo fato de a DEX interferir no sistema imunológico do hospedeiro de forma mais ampla que a PTX, o tratamento dos roedores pelo glicocorticoide, ao contrário do observado naqueles que receberam a PTX, parece ter alterado a relação parasito-hospedeiro de forma a propiciar também a observação de alterações no aparelho reprodutor dos

trematódeos machos e principalmente fêmeas. Nos primeiros, observou-se, em relação aos respectivos controles, apenas na fase aguda e dentre aqueles recuperados do sistema porta, maiores médias do comprimento e número de lóbulos testiculares. Verificou-se ainda um aumento, embora não significativo, nas dimensões da massa testicular. Nas fêmeas da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos tratados pela DEX foi também observado aumento do comprimento máximo do ovário em ambas as fases da infecção. Por outro lado, o aparelho reprodutor masculino e o ovário, respectivamente em vermes machos e fêmeas dos grupos tratados por PTX não apresentaram alterações significativas nas suas medidas. Embora não significativo chama a atenção o fato dos parâmetros sexuais masculinos avaliados e do comprimento máximo do ovário das fêmeas de vermes recuperados do sistema porta de camundongos tratados pela PTX durante a fase aguda serem graficamente menores que os dos grupos controles e de animais tratados pela DEX, principalmente.

É sabido que o parasito reconhece sinais provenientes do sistema imunológico do hospedeiro os quais podem alterar o seu desenvolvimento, sobretudo durante estágios iniciais da infecção. Nesta década estudos têm indicando que além do fator de necrose tumoral (TNF)- α , os linfócitos T e o fator de crescimento tumoral (TGF)- β influem de certo modo positivamente sobre o crescimento e desenvolvimento do parasito (DAVIES *et al.*, 2001; HERNANDEZ *et al.*, 2004; LOVERDE *et al.*, 2007; TING-AN & HONG-XIANG, 2009). Sinais desencadeados pelo TGF- β se relacionam ainda ao desenvolvimento do aparelho reprodutor das fêmeas e à embriogênese do ovo de *S. mansoni* (DAVIES *et al.*, 2007; TING-AN & HONG-XIANG, 2009). LEE *et al.* (2007), ao estudar em camundongos os efeitos do tratamento pela DEX sobre a ocorrência de reações alérgicas, verificaram, nos roedores tratados, aumento significativo nos níveis séricos de TGF- β 1. Adicionalmente, AYANLAR-BATUMAN *et al.* (1991) demonstraram que a quantidade de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) referente ao gene TGF- β 1 foi maior em células T humanas quando ao meio de cultura foi adicionado glicocorticoide, embora o tratamento por DEX reduza os níveis de TGF- β 1 em fibroblastos (WEN *et al.*, 2002) e células estreladas hepáticas (BOLKENIUS *et al.*, 2004).

Ainda assim, a imunossupressão em decorrência da administração de glicocorticoides no período inicial da infecção pelo *S. mansoni* inibiu a adesão celular ao parasito (MELO *et al.*, 1994) e induziu uma redução no número de trematódeos recuperados (HARRISON & DOENHOFF, 1983; HERMETO *et al.*, 1990).

As alterações estatisticamente significativas, referentes à morfometria e desenvolvimento sexual dos vermes adultos, verificadas quando da análise dos parasitos

obtidos da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos tratados pela DEX ou PTX, foram mais frequentes e tenderam a ser máximas aos 63 DPI o que coincide com o momento em que as lesões granulomatosas nos animais não tratados foram maiores, sendo a resposta inflamatória mais intensa. Por outro lado, nos roedores tratados pelos fármacos, mas principalmente naqueles que receberam o glicocorticoide, efeitos altamente significativos decorrentes do tratamento dos animais já haviam sido notados à histopatologia hepática aos 56 DPI. As alterações observadas no fígado advindas dos tratamentos permaneceram evidentes por pelo menos mais uma semana, indicando que a redução na resposta do hospedeiro ao ovo maduro do parasito antecedeu os efeitos observados sobre os vermes adultos. Sabe-se que antígenos do parasito como enzimas, proteínas musculares e integrantes de membranas podem ser comuns a mais de uma fase evolutiva do trematódeo, sendo inclusive candidatos a vacinas (MELO *et al.*, 1986; TAYLOR *et al.*, 1988; HARN *et al.*, 1995; TENDLER *et al.*, 1995; BERGQUIST, 2002; CARDOSO *et al.*, 2008; WILSON & COULSON, 2009). Vale salientar que no estudo de DAVIES *et al.* (2001) os linfócitos T CD4 + relacionados à modulação do desenvolvimento do parasito apresentavam origem hepática.

A interferência de ambos os fármacos aqui utilizados, sobre o sistema de complemento de vertebrados já foi também sugerida (MELO *et al.*, 1994; SAMLASKA & WINFIELD, 1994; MELO, 1997; FALKENSTEIN *et al.*, 2000; SCHLEIMER, 2004; CZOCK *et al.*, 2005). Este sistema, em especial o terceiro componente do complemento (C3), parece estimular a síntese da membrana do *S. mansoni* via uma proteína de ligação ao C3 localizada no tegumento, sendo o processo dependente de transdução de sinal por Ca^{2+} (CAUFIELD *et al.*, 1980; SILVA *et al.*, 1993).

Cercárias de *S. mansoni* inoculadas na cavidade peritoneal de camundongos passam por um processo de adaptação semelhante ao observado na pele (MELO, 1979; MELO *et al.*, 1978, 1990, 1993). Contudo, na linhagem AKR/J, como demonstrado no presente estudo, atingem a maturidade sexual, chegando mesmo a ovipor *in situ*, observação que corrobora resultados de BICALHO, (1990, 2003), BICALHO *et al.* (1989, 1993) e MATI *et al.* (2005b).

Embora a oviposição e a formação de granulomas nestas circunstâncias fossem já conhecidas e tenha sido demonstrada a viabilidade de miracídios com origem peritoneal em infectar espécimes de *Biomphalaria glabrata* que após o período prepatente liberaram cercárias igualmente viáveis (BICALHO *et al.*, 1989, BICALHO, 1992), é a primeira vez que a oviposição na cavidade peritoneal de camundongos desta linhagem foi quantitativamente avaliada, sendo apresentadas as medianas e intervalos interquartis do número de ovos

imaturos e granulomas recuperados da cavidade peritoneal e da razão ovos imaturos / fêmea do peritônio.

Os dados obtidos referentes à cavidade peritoneal indicam ainda que ovos maduros de *S. mansoni* contendo miracídio vivo favoreceram a ocorrência de reação inflamatória, resultando na formação de granulomas peritoneais. De fato, a gênese destes granulomas em camundongos da linhagem AKR/J não foi normalmente verificada ao redor de ovos imaturos do parasito. Além disso, no grupo controle o percentual de ovos imaturos no peritônio não ultrapassou 5% durante a fase aguda, sendo ainda menor na fase crônica da infecção. Considerando-se a menor duração do período no qual o ovo do parasito permanece como imaturo (1º ao 4º estádios), em comparação ao tempo que um ovo maduro se mantém viável e capaz de induzir a gênese de granuloma, estes resultados não podem ser considerados, portanto, inesperados. Na comparação entre as fases dentre animais não tratados a quantidade de ovos e granulomas recuperados da cavidade peritoneal foi semelhante. Por outro lado, é possível que parte dos ovos maduros fique retida no peritônio, talvez devido à adesão celular ou mesmo fibrose, uma vez que resultados preliminares mostraram que a utilização de EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), um quelante de cátions bivalentes com ação biológica e reconhecida atividade inibitória de metaloproteases, aumentou a recuperação de granulomas peritoneais (dados não mostrados).

Como também demonstrado no presente estudo, os ovos recuperados da cavidade peritoneal, imaturos ou maduros, foram significativamente menores que aqueles colocados por fêmeas do parasito oriundas do sistema porta. Contudo, sendo os parasitos peritoneais menores, seria até esperado que os seus ovos fossem também menores. Esta observação demonstra que ovos de *S. mansoni* podem estar sujeitos a fenômenos de plasticidade fenotípica, mantendo mesmo assim a sua viabilidade. Em adição, à semelhança do que se observou entre ovos provenientes de fêmeas do sistema porta, na comparação entre ovos maduros e imaturos da cavidade peritoneal, os ovos maduros foram maiores que os ovos imaturos.

A observação no peritônio de parasitos sexualmente maduros, além de ovos imaturos com padrão de desenvolvimento normal, semelhante àquele conhecido pelo oograma (PELLEGRINO & FARIA, 1965; PELLEGRINO *et al.*, 1962; VALADARES *et al.*, 1981; MATI *et al.*, 2005a) e granulomas livres corrobora que a cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J é um modelo válido na esquistossomose experimental, principalmente para estudos sobre a fase inicial da infecção, adaptação parasito-hospedeiro, oviposição e formação de granulomas (BICALHO *et al.*, 1989, 1993; BICALHO, 1992, 2003; MATI *et al.*,

2005b). Assertiva esta sustentada, pelo menos em parte, pela possibilidade de se adicionar ou retirar formas evolutivas do parasito, além de elementos correlatos à resposta de hospedeiros, em um sistema *in vivo* e dinâmico, a própria cavidade peritoneal.

É possível que o tratamento dos roedores pela PTX tenha afetado de modo negativo o desenvolvimento, mesmo que suavemente, do aparelho reprodutor dos parasitos durante a fase aguda. Alguns autores tem relatado que o TNF- α está diretamente relacionado com a fecundidade do parasito (AMIRI *et al.*, 1992; HAGAN *et al.*, 1993; HASEEB *et al.*, 1996), embora CHEEVER *et al.* (1999) tenham considerado que o TNF- α , por si só, não parece ser suficiente para afetar a fecundidade de fêmeas de *S. mansoni* ou *S. japonicum*. A PTX, como já afirmado anteriormente, apresenta atividade supressora de TNF- α (SÁEZ-ILORENS *et al.*, 1990; TILG *et al.*, 1993; BIENVENU *et al.*, 1995; HEYDERMAN *et al.*, 1995; NAVARRO *et al.*, 1996; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 1996; MARCINKIEWICZ *et al.*, 2000; MUNIZ-JUNQUEIRA, 2007; RIBEIRO DE JESUS *et al.*, 2008; MENDES *et al.*, 2009a).

Dados do presente estudo referentes à fecundidade do parasito, aos 56 e 147 DPI, corroboram os achados referentes às alterações nos órgãos sexuais das fêmeas de *S. mansoni* recuperadas da cavidade peritoneal e do sistema porta de camundongos tratados pela DEX. Nos roedores que receberam o glicocorticóide verificou-se um aumento da oviposição dos parasitos em ambas as fases da infecção. De fato, a administração de drogas desta classe altera a relação existente entre cestóides ou nematóides parasitos e os seus hospedeiros, podendo aumentar a fecundidade do helminto (SATO & KAMIYA, 1990; GAZZINELLI *et al.*, 2002; MARTINS, 2004; WILKES *et al.*, 2004; GAZZINELLI, 2005; VIANNA & MELO, 2007).

O aumento da oviposição observado em oograma de camundongos infectados pelo *S. mansoni* e tratados pela DEX, no presente estudo, difere dos resultados de LAMBERTUCCI *et al.* (1989), PYRRHO *et al.* (2002) e RAMOS (2004) que baseados em observações de fígados de camundongos de outras linhagens tratados com dosagens menores de DEX, sugeriram, ao contrário, redução da fecundidade do trematódeo. Já MOLONEY *et al.* (1982), trabalhando com acetato de hidrocortisona, não observaram interferência sobre a fecundidade do *S. japonicum*. As diferenças nos resultados podem ser explicadas pelas altas doses de DEX utilizadas, pela cepa do parasito e pelas peculiaridades imunológicas da linhagem AKR/J, que além de deficiente no sistema de complemento, possui, segundo alguns autores, uma tendência em apresentar resposta imunológica polarizada para o tipo *Th1* (CURRY *et al.*, 1995; GUERASSIMOV *et al.*, 2004).

O oograma apresentou distribuição normal semelhante ao descrito na literatura (PELLEGRINO *et al.*, 1962; VALADARES *et al.*, 1981; HERMETO *et al.*, 1994; MATI *et*

al., 2005a; PACHECO *et al.*, 2005). No presente estudo observou-se um aumento significativo no número total de ovos do parasito nos tecidos de camundongos tratados pela DEX aos 56 e 147 DPI corroborando achados de HERMETO *et al.* (1994) que demonstraram que esta droga, ao reduzir o processo inflamatório, interfere na passagem dos ovos de *S. mansoni* para o lúmen do intestino. É aceito que células inflamatórias do hospedeiro vertebrado participam desta passagem e que um aumento do número de ovos nos tecidos pode indicar uma redução na eliminação dos mesmos (DOENHOFF *et al.*, 1978; LENZI *et al.*, 1987; HERMETO *et al.*, 1994). No presente estudo, entretanto, o aumento observado no número de ovos retidos no intestino deve-se possivelmente não apenas à menor eliminação dos ovos maduros de *S. mansoni* para a luz do órgão advindas do tratamento dos roedores pelo glicocorticoide, mas também ao aumento da oviposição do parasito. Além disso, maior número de ovos, embora com infiltrado inflamatório discreto ao seu redor, foram perceptíveis no fígado destes camundongos. Ressalta-se que o fato de não se ter constatado ao oograma diferença significativa no número médio de ovos imaturos em camundongos tratados pela DEX aos 147 DPI não prejudica esta interpretação, uma vez que neste período, este número foi 25,2% maior que o observado no controle e a média de ovos de 2º estágio / fêmea do parasito recuperada do sistema porta / g de tecido 90,8% maior do que a dos roedores não tratados.

Apesar de um aumento discreto estatisticamente significativo, aos 56 DPI, na razão ovos imaturos / fêmea da cavidade peritoneal de animais tratados pela PTX, a partir de uma análise geral dos resultados, fica evidente que é mais provável que este fármaco não tenha induzido aumento da fecundidade do *S. mansoni*. É fato que a razão ovos de 2º estágio / fêmea do parasito recuperada do sistema porta / g de tecido não apresentou diferença significativa nos roedores tratados pela PTX em concordância ao estudo morfológico dos vermes no qual nenhuma diferença foi também identificada. Aos 147 DPI a média desta razão em roedores tratados pela PTX foi inclusive menor do que a do respectivo controle, embora sem diferença estatística. REIS *et al.* (2001) e EL-LAKKANY & NOSSEIR (2007), por outro lado, observaram uma redução no número de ovos no fígado de roedores que receberam PTX também em menores doses. Ainda aos 147 DPI e apenas neste período verificou-se nos intestinos de animais que receberam a PTX um aumento significativo no número de ovos mortos o que poderia indicar também uma interferência desta droga, embora bastante sutil, na eliminação de ovos maduros para o lúmen intestinal.

As lesões granulomatosas, nos camundongos não tratados, mostraram nítido padrão de reação exsudativa e um considerável infiltrado inflamatório linfo-histiocitário na

esquistossomose experimental aguda. Com a progressão do processo patológico, foram percebidas modificações no conteúdo celular e no aspecto dos granulomas que tornaram-se mais concêntricos e fibrosos. Este evento, no qual a reação inflamatória torna-se menos intensa, embora mais eficiente, à medida que a infecção torna-se crônica foi considerado benéfico para o hospedeiro (ANDRADE & WARREN, 1964). Além disso, a distribuição percentual das fases evolutivas das lesões provocadas pelo ovo de *S. mansoni* no fígado dos roedores controles mostrou resultados semelhantes àqueles encontrados na literatura, bem como a morfometria, onde o tamanho médio dos granulomas da fase aguda (RASO *et al.*, 1978; COELHO *et al.*, 1989; CARVALHO *et al.*, 1986; SILVA *et al.*, 2000; TRISTÃO *et al.*, 2000; TRISTÃO, 2001) foi maior do que aqueles observados durante a fase crônica da infecção.

TRISTÃO (2001) demonstrou que granulomas esquistossomóticos em camundongos da linhagem AKR/J, em comparação a granulomas observados na linhagem SWISS, foram inicialmente mais irregulares, heterogêneos e apresentaram maior infiltrado inflamatório, sendo este fato explicado por possível deficiência na regulação da resposta inflamatória em decorrência das características imunológicas desta linhagem de roedor. Este fato é corroborado, no presente estudo, pela presença de infiltrado inflamatório, contendo inclusive polimorfonucleares, na periferia de granulomas já em processo de cura por fibrose durante a fase crônica da infecção pelo *S. mansoni* em camundongos desta linhagem não tratados pela DEX ou PTX.

A diminuição no infiltrado inflamatório observada ao redor do ovo do parasito nos grupos de camundongos tratados por ambas as drogas, em relação aos respectivos controles, sugere interferência em mecanismos, ainda desconhecidos, que afetam o recrutamento de leucócitos durante as fases aguda e crônica da infecção pelo *S. mansoni*. De fato, as reduções nas dimensões das lesões granulomatosas verificadas no presente estudo em camundongos tratados foram similares às observações de RAMOS (2004) e EL-LAKKANY & NOSSEIR (2007), respectivamente, para DEX e PTX.

Efeitos do tratamento por ambas as drogas sobre a migração de células inflamatórias para o sítio de infecção têm sido relatados, não raramente decorrentes de interferência na adesão destas células ao endotélio o que pode levar inclusive a um aumento de células circulantes no sangue (SAMLASKA & WINFIELD, 1994; SEIFFGE *et al.*, 1995; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 1996; STEER *et al.*, 1998; FALKENSTEIN *et al.*, 2000; MAGER *et al.*, 2003; SCHLEIMER, 2004; CZOCK *et al.*, 2005). Já foi também demonstrado que a adesão de leucócitos ao *S. mansoni* é também inibida pelo tratamento de roedores pela

DEX (MELO *et al.*, 1994) ou PTX (MELO *et al.*, 1997; ALMEIDA *et al.*, 2002), possivelmente por inibição do sistema de complemento. Alterações no processo de adesão celular e no sistema de complemento, portanto, podem explicar, ainda que parcialmente, não apenas as diferenças observadas nos vermes adultos, como comentado anteriormente, mas também as alterações verificadas no granuloma esquistossomótico.

As alterações nas lesões de camundongos que receberam a DEX, contudo, foram mais intensas que aquelas advindas do tratamento pela PTX, principalmente durante a fase aguda. De fato, apenas em camundongos tratados pelo glicocorticoide, observou-se alteração significativa na distribuição das fases evolutivas dos granulomas. Além disso, durante a fase aguda, observou-se que aos 31 DPT os granulomas hepáticos de camundongos que receberam DEX mostraram-se significativamente maiores. Além disso, houve um atraso no surgimento de granulomas produtivos e fibrosados nos fígados de roedores tratados pelo glicocorticoide, enquanto na cavidade peritoneal de camundongos que receberam a DEX, ovos maduros do parasito com reduzido número de células inflamatórias a seu redor foram identificados em ambas as fases da infecção.

Sabe-se que são linfócitos T CD4⁺ as células que regulam o desenvolvimento dos granulomas hepáticos na esquistossomose intestinal (CHEEVER *et al.*, 1993; CHENSUE *et al.*, 1994; PEARCE & MACDONALD, 2002; RUTITZKY & STADECKER, 2006; CHENG *et al.*, 2008; RUTITZKY *et al.*, 2008). Assim a hipótese de que a DEX tenha interferido de forma significativa sobre esta população celular deve ser considerada.

Outros fatores não relacionados à diapedese de leucócitos podem contudo estar envolvidos nas modificações observadas nas lesões granulomatosas. A ocorrência de apoptose de células inflamatórias é importante no processo de modulação da resposta inflamatória observada na esquistossomose (TRISTÃO *et al.*, 2000; TRISTÃO, 2001). Embora a administração de PTX não tenha interferido significativamente no processo de apoptose, em roedores que receberam DEX, verificou-se aumento no índice apoptótico da lesão granulomatosa o que está de acordo com o conceito de que a apoptose de células do sistema imunológico é favorecida pela administração de DEX (SCHIMIDT *et al.*, 2000; CZOCK *et al.*, 2005). Além disso, linfócitos em apoptose foram mais frequentemente observados nos granulomas hepáticos de animais que receberam o glicocorticoide o que pode explicar a incorreta formação dos próprios granulomas durante a fase aguda e uma deficiente imunomodulação, perceptível depois que o tratamento pela DEX foi interrompido e as dimensões das lesões granulomatosas retomaram o desenvolvimento à medida que o tempo de infecção aumentou. Corrobora esta ideia a observação de acometimento do parênquima

hepático, inclusive com a apoptose de hepatócitos, em camundongos infectados pelo *S. mansoni* e tratados pela DEX, durante a fase aguda, nos períodos imediatos ao término do tratamento pelo glicocorticoide. Ressalta-se que, nesta ocasião, o fígado mostrou-se também alterado mesmo à macroscopia. Embora, danos ao órgão em decorrência direta da administração do glicocorticoide não possam ser descartados, o fato de tais lesões não terem sido identificadas quando o tratamento foi realizado durante a fase crônica reforça que a imunomodulação natural induzida pelo parasito traz benefícios ao hospedeiro, tornando a doença menos grave.

BJELAKOVIC *et al.* (2009), baseando-se em observações de que o tratamento por glicocorticoide induz apoptose de células do timo e provoca uma redução substancial na massa e volume deste órgão, sugeriram que a administração desta classe de drogas causa o que chamaram timentomia hormonal. De fato, no presente estudo, foram observados altos índices de apoptose dentre linfócitos constituintes da reação inflamatória observada ao redor do ovo do parasito nos fígados de roedores tratados pela DEX. As lesões granulomatosas estudadas apresentaram-se com características bastante similares às verificadas também por outros autores em estudos experimentais com camundongos geneticamente deficientes em linfócitos T CD4+ (CHEEVER *et al.*, 1993; CHENG *et al.*, 2008).

A infecção pelo *S. mansoni* favoreceu a apoptose de células T CD4 + em estudos *ex vivo* (LUNDY *et al.*, 2001; LUNDY & BOROS, 2002). Entretanto, é a primeira vez que linfócitos em apoptose e o favorecimento deste processo em função do tratamento do hospedeiro por um glicocorticoide foram identificados entre células constituintes das lesões granulomatosas hepáticas de camundongos na esquistossomose experimental.

Altos níveis de TNF- α correlacionam-se não apenas com o início da oviposição do *S. mansoni*, mas também com a própria formação dos granulomas (HAGAN *et al.*, 1993; HASEEB *et al.*, 2001). Camundongos tratados com anti-TNF- α apresentaram uma diminuição na área média de seus granulomas e a administração de TNF- α durante a infecção crônica pelo *S. mansoni* restabeleceu o tamanho das lesões ao normalmente observado na infecção aguda (JOSEPH & BOROS, 1993). Na esquistossomose experimental, uma diminuição na gravidade da doença associada à redução da fibrose parece ocorrer em função de uma menor liberação de citocinas produzidas por linfócitos *Th2* (HOFFMANN *et al.*, 2000; PEARCE & MACDONALD, 2002) e um aumento daquelas de células *Th1* (CHEEVER *et al.*, 1992; SANDOR *et al.*, 2003). Além disso, por meio de análise ultrassonográfica, HENRI *et al.* (2002) ao avaliar a ocorrência de fibrose hepática em casos humanos verificaram que elevados níveis de TNF- α estavam associados ao aumento do risco de fibrose, enquanto níveis

elevados de IFN- γ correlacionaram-se à uma redução significativa na razão das chances de um indivíduo apresentar fibrose dos espaços porta-hepáticos.

No presente estudo, ambos os tratamentos reduziram a ocorrência de fibrose, como observado pela menor quantidade de fibras colágenas, sobretudo de colágeno do tipo III, nas lesões. Considerando-se o tratamento dos roedores pela DEX, dadas as marcantes alterações no processo de formação do granuloma já discutidas e provavelmente decorrentes do maior número de células da lesão granulomatosa em apoptose, incluindo possivelmente a de linfócitos T CD4+, este achado pode ser considerado esperado. Entretanto, em relação à administração de PTX, é plausível que as reduções do infiltrado inflamatório ao redor do ovo do parasito e das áreas de fibrose verificadas em roedores tratados por este fármaco sejam decorrentes, principalmente, dos efeitos inibitórios da droga sobre o TNF- α já bem estabelecidos na literatura (SÁEZ-ILORENS *et al.*, 1990; TILG *et al.*, 1993; BIENVENU *et al.*, 1995; HEYDERMAN *et al.*, 1995; OSTROSKY-ZEICHNER *et al.*, 1996; MARCINKIEWICZ *et al.*, 2000; MUNIZ-JUNQUEIRA, 2007; RIBEIRO DE JESUS *et al.*, 2008; MENDES *et al.*, 2009a). A atividade imunomoduladora da PTX, no entanto, foi também relacionada à inibição de citocinas próinflamatórias que não o TNF- α , tais quais as interleucinas (IL) -1, IL-12 e interferon (IFN) (BIENVENU *et al.*, 1995; HEYDERMAN *et al.*, 1995; MARCINKIEWICZ *et al.*, 2000), além de IL-10.

Por outro lado, SLAVIN *et al.* (1994), sabendo que o TGF- β 1 e os glicocorticoides regulam diretamente o metabolismo de fibras colágenas, avaliaram os efeitos de ambos sobre fibroblastos humanos. Enquanto o tratamento por DEX reduziu a síntese de procolágeno e do inibidor tissular de metaloproteinase (TIMP) -I, além de induzir, embora de modo sutil, a produção de colagenase, o TGF- β 1 apresentou efeitos opostos, estimulando a síntese de procolágeno e TIMP-I. Este fator foi ainda apto em reverter os efeitos induzidos pela administração de DEX. Outros estudos, quando da administração de glicocorticoides, também indicaram inibição da produção de TGF- β 1 e conseqüentemente da fibrogênese (MEISLER *et al.*, 1997; WEN *et al.*, 2002).

Na esquistossomose experimental, o TGF- β 1, secretado por células do granuloma, já foi também relacionado à indução de fibrose (JACOBS *et al.*, 1998). Além disso, XIONG *et al.* (2003) observaram que o tratamento pela PTX em estágio inicial da infecção pelo *S. japonicum* reduziu os níveis hepáticos do TGF- β 1 e de colágenos dos tipos I e III, sendo ao observado por EL-LAKKANY & NOSSEIR (2007). PYRRHO *et al.* (2002), embora não tenham avaliado a produção de TGF- β 1, também observaram redução na quantidade de colágeno em camundongos que receberam tratamento pela DEX.

Acredita-se que a linhagem de camundongos e doses de DEX utilizadas no presente estudo expliquem, em boa parte, as alterações deletérias observadas apenas durante a fase aguda da infecção no parênquima hepático dos roedores. De fato, na fase crônica, os animais que receberam o tratamento pelo glicocorticoide apresentaram redução da área das lesões e do conteúdo fibroso sem qualquer alteração perceptível no parênquima. Considerando que o tratamento da doença humana dá-se normalmente durante a fase crônica da infecção os potenciais benefícios da administração da DEX não devem ser questionados, embora ainda perdure a necessidade de estudos complementares dada a possibilidade de falha do tratamento esquistossomicida. Por outro lado, embora a indicação da PTX como tratamento de casos humanos de doenças fibróticas, como a cirrose alcoólica (BARVE *et al.*, 2008; ADDOLORAT *et al.*, 2009), esteja se difundido, a sua utilização na esquistossomose é conhecida unicamente por trabalhos experimentais. Já foi sugerida, contudo, a possibilidade da PTX vir a ser no futuro utilizada como tratamento adjuvante nesta doença (XIONG *et al.*, 2003; EL-LAKKANY & NOSSEIR, 2007).

A administração de PTX não induziu qualquer agravamento perceptível no padrão das lesões hepáticas, levando inclusive, a uma maior sobrevivência dos camundongos infectados pelo *S. mansoni* e tratados pelo fármaco o que corrobora informações obtidas pela histopatologia de que o tratamento por esta droga pode levar a uma redução na gravidade da esquistossomose experimental, possivelmente por uma redução da gravidade das lesões em momento crítico da doença aguda posterior ao início da oviposição do parasito. Apesar de posologias diferentes o tratamento dos roedores pela DEX, em concordância com dados de RAMOS (2004), não alteraram significativamente a sobrevivência dos camundongos, embora tenha levado, assim como a administração da PTX, à uma redução da hepatoesplenomegalia e circulação colateral, talvez também da hipertensão porta.

Conclusão

Os dados do presente estudo permitem concluir que os tratamentos durante as fases aguda e crônica pela dexametasona e pentoxifilina de camundongos da linhagem AKR/J infectados pelo *S. mansoni* modificam a relação parasito-hospedeiro traduzindo-se em alterações parasitológicas e patológicas

Referências

ABATH, F. G. C.; WERKHAUSER, R. C. The tegument of *Schistosoma mansoni*: functional and immunological features. **Parasite Immunology**, v. 18, p. 15-20, 1996.

ADDOLORATO, G.; RUSSEL, M.; ALBANO, E.; HABER, P. S.; WANDS, J. R.; LEGGIO, L. Understanding and treating patients with alcoholic cirrhosis: an update. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 33, p. 1136-1144, 2009.

ALMEIDA, R. C.; MATI, V. L. T.; MELO, A. L. Efeitos da pentoxifilina no processo de transformação cercária-esquistossômulo em *Meriones unguiculatus*. In: ENCONTRO NACIONAL DE BIOLÓGOS, IV, 2002, Ouro Preto, MG. **Resumos...** p. 153-153.

AMIRI, P.; LOCKSLEY, R. M.; PARSLow, T. G.; SADICK, M.; RECTOR, E.; RITTER, D.; MCKERROW, J. H. Tumor necrosis factor - α restores granulomas and induces egg-laying in schistosome-infected SCID mice. **Nature**, v. 356, p. 604-607, 1992.

ANDRADE, Z. A. Schistosomiasis and hepatic fibrosis regression. **Acta Tropica**, v. 108, p. 79-82, 2008.

ANDRADE, Z. A.; WARREN, K. S. Mild prolonged schistosomiasis in mice: alterations in host response with time and development of portal fibrosis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 58, p. 53-57, 1964.

ANDRADE-FILHO, A. S.; QUEIROZ, A. C.; FREIRE, A. C.; LIMA, L. C.; FILHO, C. A.; AMADO, I. N.; REIS, M. G.; MAGALHÃES, I. F.; CARMO, T. M. Pseudotumoral form of neuroschistosomiasis: report of three cases. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 11, p. 435-438, 2007.

AYANLAR-BATUMAN, O.; FERRERO, A. P.; DIAZ, A.; JIMENEZ, S. A. Regulation of transforming growth factor-beta 1 gene expression by glucocorticoids in normal human T lymphocytes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 88, p. 1574-1580, 1991.

BARVE, A.; KHAN, R.; MARSANO, L.; RAVINDRA, K. V.; MCCLAIN, C. Treatment of alcoholic liver disease. **Annals of Hepatology**, v. 7, p. 5-15, 2008.

BATISTA, J. J.; MARTINS, A. S.; MORO, L.; REZENDE, J. S.; MARTINS, N. R. S.; VASCONCELOS, A. C. Apoptose e expressão de VP2 e GAPDH na infecção precoce pelo vírus da doença infecciosa da bursa de Fabricius em pintos SPF. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 59, p. 313-320, 2007.

BERGQUIST, R.; AL-SHERBINY, M.; BARAKAT, R.; OLDS, R. Blueprint for schistosomiasis vaccine development. **Acta Tropica**, v. 82, p. 183-192, 2002.

BEN-EFRAIM, S.; CINADER, B. The role of complement in the passive cutaneous reaction of mice. **Journal of Experimental Medicine**, v. 120, p. 925-942, 1964.

BICALHO, R. S. **Desenvolvimento do *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 na cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J**. 1992. 104 f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

BICALHO, R. S. ***Schistosoma mansoni*: Aspectos da relação parasito-hospedeiro na cavidade peritoneal de camundongos AKR/J**. 2003. 147 f. Tese (Doutorado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

BICALHO, R. S.; HERMETO, M. V.; MELO, A. L.; PEREIRA, L. H. Viability of *Schistosoma mansoni* eggs produced by worms from the peritoneal cavity of AKR/J mice. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SCHISTOSOMIASIS, II, 1989, Belo Horizonte, MG. **Annals...** p. 261-261.

BICALHO; R. S.; MELO, A. L.; PEREIRA, L. H. Desenvolvimento do *Schistosoma mansoni* na cavidade peritoneal de camundongos da linhagem AKR/J. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, p. 411-416, 1993.

BIENVENU, J.; DOCHE, C.; GUTOWSKI, M. C.; LENOBLE, M.; LEPAPE, A.; PEDRIX, J. P. Production of proinflammatory cytokines and cytokines involved in the Th1/Th2 balance is

modulated by pentoxifylline. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 25, suppl. 2, p. S80-84, 1995.

BJELAKOVIC, G.; STOJANOVIC, I.; JEVTOVIC-STOIMENOV, T.; PAVLOVIC, D.; KOCIC, G.; KAMENOV, B.; SARANAC, L.; NIKOLIC, J.; BJELAKOVIC, B.; SOKOLOVIC, D.; BASIC, J. Thymus as a target tissue of glucocorticoid action: what are the consequences of glucocorticoids thymectomy? **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v. 20, p. 99-125, 2009.

BOGLIOLO, L. Anatomical picture of the liver in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v. 51, p. 1-14, 1957.

BOGLIOLO, L. **Subsídio para o estudo anátomo-patológico da forma aguda toxêmica da esquistossomose mansônica**. 1958. 301 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

BOLKENIUS, U.; HAHN, D.; GRESSNER, A. M.; BREITKOPF, K.; DOOLEY, S.; WICKERT, L. Glucocorticoids decrease the bioavailability of TGF-beta which leads to a reduced TGF-beta signaling in hepatic stellate cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 325, p. 1264-1270, 2004.

BRENER, Z.; PELLEGRINO, J. Method for isolating schistosome granulomas from mouse liver. **Journal of Parasitology**, v. 42, p. 564-564, 1956.

BRUCKNER, D. A.; SCHILLER, E. L. Some biological characteristics of Liberian and Puerto Rican strains of *Schistosoma mansoni*. **Journal of Parasitology**, v. 60, p. 551-552, 1974.

BRUUN, B.; AAGAARD-HANSEN, J. **The social context of schistosomiasis and its control**: An introduction and annotated bibliography. Geneve: World Health Organization Library, 2008. 213 p.

CALICH, V. L. G.; COPPI-VAZ, C. A.; BURGER, E. PMN chemotactic factor produced by glass-adherent cells in the acute inflammation caused by *Paracoccidioides brasiliensis*. **British Journal of Experimental Pathology**, v. 66, p. 57-65, 1985.

CANÇADO, J. R.; CUNHA, A. S.; CARVALHO, D. G.; CAMBRAIA, J. N. S. Evaluation of the treatment of human *Schistosoma mansoni* infection by the quantitative oogram technique. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 33, p. 557-566, 1965.

CARDOSO, F. C.; MACEDO, G. C.; GAVA, E.; KITTTEN, G. T.; MATI, V. L. T.; MELO, A. L.; CALIARI, M. V.; ALMEIDA, G. T.; VENANCIO, T. M.; VERJOVSKI-ALMEIDA, S.; OLIVEIRA, S. C. *Schistosoma mansoni* tegument protein *Sm29* is able to induce a Th1-type of immune response and protection against parasite infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 2, p. e308, 2008.

CARVALHO, A. D. V.; ALVARENGA, R. J.; MELO, A. L. 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. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 19, p. 89-94, 1986.

CAULFIELD, J. P.; KORMAN, G.; BUTTERWORTH, A. E.; HOGAN, M.; DAVID, J. R. The adherence of human neutrophils and eosinophils to schistosomula: evidence for membrane fusion between cells and parasites. **Journal of Cell Biology**, v. 86, p. 46-63, 1980.

CHEEVER, A. W.; ELTOUM, I. A.; ANDRADE, Z. A.; COX, T. M. Biology and pathology of *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma japonicum* infections in several strains of nude mice. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 48, p. 496-503, 1993.

CHEEVER, A. W.; XU, Y.; MACEDONIA, J. G.; COX, T.; HIENY, S.; SHER, A. The role cytokines in the patogenesis of hepatic granulomatous disease in *Schistosoma mansoni* infected mice. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 87, suppl., p.81-85, 1992.

CHEEVER, A. W.; POINDEXTER, R. W.; WYNN, T. A. Egg laying is delayed but worm fecundity is normal in SCID mice infected with *Schistosoma japonicum* and *S. mansoni* with or

without recombinant tumor necrosis factor alpha treatment. **Infection and Immunity**, v. 67, p. 2201-2208, 1999.

CHENG, Y. L.; SONG, W. J.; LIU, W. Q.; LEI, J. H.; MO, H. M.; RUPPEL, A.; LI, Y. L. The effects of T cell deficiency on the development of worms and granuloma formation in mice infected with *Schistosoma japonicum*. **Parasitology Research**, v. 102, p. 1129-1134, 2008.

CHENSUE, S. W.; WARMINGTON, K. S.; RUTH, J.; LINCOLN, P. M.; KUNKEL, S. L. Cross-regulatory role of interferon-gamma (IFN-gamma), IL-4 and IL-10 in schistosome egg granuloma formation: in vivo regulation of Th activity and inflammation. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 98, p. 395-400, 1994.

CHISTSULO, L.; ENGELS, D.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global status of schistosomiasis and its control. **Acta Tropica**, v. 77, p. 41-51, 2000.

CIOLI, D.; KNOPF, P. M.; SENFT, A. W. A study of *Schistosoma mansoni* transferred into permissive and non permissive hosts. **International Journal for Parasitology**, v. 7, p. 293-297, 1977.

COELHO, P. M. Z.; RASO, P.; MELLO, R. T.; TOPPA, N. H. Dimensões do granuloma hepático produzido por ovos de duas linhagens geográficas do *Schistosoma mansoni*, no camundongo. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 84, p. 213-217, 1989.

COELHO, P. M. Z.; SOUZA, R. C. A.; BREDT, A.; SOUZA-NETO, J. A. The crowding effect in *Schistosoma mansoni* infection of hamsters: Influence on worm size. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 18, p. 440-442, 1976.

CURRY, A. J.; ELSE, K. J.; JONES, F.; BANCROFT, A.; GRENCIS, R. K.; DUNNE, D. W. Evidence that cytokine-mediated immune interactions induced by *Schistosoma mansoni* alter disease outcome in mice concurrently infected with *Trichuris muris*. **Journal of Experimental Medicine**, v. 181, p. 769-774, 1995.

CZOCK, D.; KELLER, F.; RASCHE, F. M.; HÄUSSLER, U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 44, p. 61-98, 2005.

DAVIES, S. J.; GROGAN, J. L.; BLANK, R. B.; LIM, K. C.; LOCKSLEY, R. M.; MCKERROW, J. H. Modulation of blood fluke development in the liver by hepatic CD4+ lymphocytes. **Science**, v. 294, p. 1358-1361, 2001.

DOENHOFF, M.; MUSALLAM, R.; BAIN, J.; MCGREGOR, A. Studies on the host-parasite relationship in *Schistosoma mansoni* - infected mice: the immunological dependence of parasite egg excretion. **Immunology**, v. 35, p. 771-778, 1978.

EARP, J. C.; DUBOIS, D. C.; MOLANO, D. S.; PYSZCZYNSKI, N. A.; ALMON, R. R.; JUSKO, W. J. Modeling corticosteroid effects in a rat model of rheumatoid arthritis II: Mechanistic pharmacodynamic model for dexamethasone effects in Lewis rats with collagen-induced arthritis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 326, p.546-554, 2008.

EL-LAKKANY, N.; NOSSEIR, M. Pharmacodynamics of pentoxifylline and / or praziquantel in murine schistosomiasis mansoni. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, v. 115, p. 184-194, 2007.

ENGELS, D.; CHITSULO, L.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global epidemiological situation of schistosomiasis and new approaches to control and research. **Acta Tropica**, v. 82, p. 139-146, 2002.

EVANS, L. H.; MALIK, F. G. Class II polytropic murine leukemia viruses (MuLVs) of AKR/J mice: possible role in the generation of class I oncogenic polytropic MuLVs. **Journal of Virology**, v. 61, p. 1882-1892, 1987.

FALCÃO, E. C. **Pirajá da Silva**: O incontestável descobridor do *Schistosoma mansoni*. 2.ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 344 p.

FALKENSTEIN, E.; TILLMANN, H. C.; CHRIST, M.; FEURING, M.; WEHLING, M. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, nongenomic effects. **Pharmacological Reviews**, v. 52, p. 513-556, 2000.

FAN, P. C.; CHIANG, S. J. Recovery, distribution and development of *Schistosoma mansoni* in mice following unisexual intraperitoneal infection with suggestion of a possible route of migration of schistosomes of man in mammalian hosts. **Chinese Journal of Microbiology**, v. 4, p. 182-189, 1971.

FERRARI, T. C.; MOREIRA, P. R.; CUNHA, A. S. Spinal cord schistosomiasis: a prospective study of 63 cases emphasizing clinical and therapeutic aspects. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 11, p. 246-253, 2004.

FREITAS, J. R. **Ritmo de crescimento de *Biomphalaria glabrata* (Say, 1918). Padronização da técnica de criação.** 1973. 108 f. Tese (Doutorado em Ecologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

FREITAS, R. M. C.; BICALHO, R. S.; MELO, A. L. Aspectos morfométricos da cepa LE de *Schistosoma mansoni* obtidos de camundongos das linhagens AKR/J e SWISS. In: ENCONTRO DE PESQUISA DO ICB/UFMG, V, 1996, Belo Horizonte, MG. **Resumos...** p. 132-132.

FREITAS, R. M. C.; MELO, A. L.; ALVES, S. N. Esquistossomose experimental: Efeito da pentoxifilina em granulomas hepáticos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA, XV, 1997, Salvador, BA. **Resumos...** p. 101-101.

GAVRIELI, Y.; SHERMAN, Y.; BEN-SASSON, S. A. Identification of programmed cell death *in situ* via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. **Journal of Cell Biology**, v. 119, p. 493-501, 1992.

GAZZINELLI, S. E. P.; MARTINS, W. A.; MELO, A. L. *Strongyloides venezuelensis*: Aspectos da oviposição em *Meriones unguiculatus* imunossuprimidos. In: ENCONTRO NACIONAL DE BIOLÓGOS, IV, 2002, Ouro Preto, MG. **Resumos...** p. 157-157.

GAZZINELLI, S. E. P. **Aspectos da reinfecção de *Mus musculus* da linhagem AKR/J por *Strongyloides venezuelensis***. 2005. 84 f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

GUERASSIMOV, A.; HOSHINO, Y.; TAKUBO, Y.; TURCOTTE, A. A.; YAMAMOTO, M.; GHEZZO, H.; TRIANTAFILLOPOULOS, A.; WHITTAKER, K.; HOIDAL, J. R.; COSIO, M. G. The development of emphysema in cigarette smoke-exposed mice is strain dependent. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, p. 974-980, 2004.

GOES, A. M.; REZENDE, S. A.; GAZZINELLI, G.; DOUGHTY, B. L. Granulomatous hypersensitivity to *Schistosoma mansoni* egg antigens in human schistosomiasis. IV. A role for prostaglandin induced inhibition of *in vitro* granuloma formation. **Parasite Immunology**, v. 16, p. 11-18, 1994.

GRUTTERS, J. C.; VAN DEN BOSCH, J. M. M. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. **European Respiratory Journal**, v. 28, p. 627-636, 2006.

HAGAN, P.; GARSIDE, P.; KUSEL, J. R. Is tumour necrosis factor alpha the molecular basis of concomitant immunity in schistosomiasis? **Parasite Immunology**, v. 15, p. 553-557, 1993.

HARN, D. A.; REYNOLDS, S. R.; CHIKUNGUWO, S.; FURLONG, S.; DAHL, C. Synthetic peptide vaccines for Schistosomiasis. **Pharmaceutical Biotechnology**, v. 6, p. 891-905, 1995.

HARRISON, R. A.; DOENHOFF, M. J. Retarded development of *Schistosoma mansoni* in immunosuppressed mice. **Parasitology**, v. 86, p. 429-438, 1983.

HASEEB, M. A.; SOLOMON, W. B.; PALMA, J. F. *Schistosoma mansoni*: Effect of recombinant tumor necrosis factor - α on fecundity and [14 C]- tyrosine uptake in females maintained in vitro. **Comparative Biochemistry and Physiology**, v. 115C, p. 265-269, 1996.

HASEEB, M. A.; SBIRAZIAN, D. J.; PREIS, J. Elevated serum levels of TNF- α , sTNF-RI and sTNF-RII in murine schistosomiasis correlate with schistosome oviposition and circumoval granulomas formation. **Cytokine**, v. 15, p. 266-269, 2001.

HEYDERMAN, R. S.; KLEIN, N. J.; DARAMOLA, O. A.; LEVIN, M. Modulation of the endothelial procoagulant response to lipopolysaccharide and tumour necrosis factor- α in vitro: The effects of dexamethasone, pentoxifylline, iloprost and a polyclonal anti-human IL-1 α antibody. **Inflammation Research**, v. 44, p. 275-280, 1995.

HENRI, S.; CHEVILLARD, C.; MERGANI, A.; PARIS, P.; GAUDART, J.; CAMILA, C.; DESSEIN, H.; MONTERO, F.; ELWALI, N. E.; SAEED, O. K.; MAGZOUB, M.; DESSEIN, A. J. Cytokine regulation of periportal fibrosis in humans infected with *Schistosoma mansoni*: IFN-gamma is associated with protection against fibrosis and TNF-alpha with aggravation of disease. **Journal of Immunology**, v. 169, p. 929-936, 2002.

HERMETO, M. V.; BICALHO, R. S.; MELO, A. L.; PEREIRA, L. H. Kinetics of the pulmonary phase of *Schistosoma mansoni* in mice treated with dexamethasone. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 32, p. 168-171, 1990.

HERMETO, M. V.; BICALHO, R. S.; SILVA, R. E.; MELO, A. L.; PEREIRA, L. H. Oogram studies in mice infected with *Schistosoma mansoni* and treated with dexamethasone. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 36, p. 99-103, 1994.

HERMETO, M. V.; MELO, A. L.; BICALHO, R. S.; VARGAS, A. P.; FAVARETTO, F. J.; PEREIRA, L. H. Dexamethasone does not reduce the worm burden in mice infected with *in vivo* obtained schistosomules of *Schistosoma mansoni*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, p. 389-390, 1993.

HERNANDEZ, D. C.; LIM, K. C.; MCKERROW, J. H.; DAVIES, S. J. *Schistosoma mansoni*: sex-specific modulation of parasite growth by host immune signals. **Experimental Parasitology**, v. 106, p. 59-61, 2004.

HOFFMANN, K. F.; CHEEVER, A. W.; WYNN, T. A. IL-10 and the dangers of immune polarization: excessive type 1 and type 2 cytokine responses induce distinct forms of lethal

immunopathology in murine schistosomiasis. **Journal of Immunology**, v. 164, p. 6406-6416, 2000.

HOLANDA, J. C. ***Schistosoma mansoni*: Viabilidade no camundongo albino de esquistossômulos e formas intermediárias obtidas *in vitro*, esquistossômulos recuperados *in vivo* e cercárias por via venosa.** 1973. 45 f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

JACOBS, W.; KUMAR-SINGH, S.; BOGERS, J.; VAN-DE-VIJVER, K.; DEELDER, A.; VAN-MARCK, E. Transforming growth factor-beta, basement membrane components and heparan sulphate proteoglycans in experimental hepatic schistosomiasis mansoni. **Cell and Tissue Research**, v. 292, p. 101-106, 1998.

JOSEPH, A. L.; BOROS, D. L. Tumor necrosis factor plays a role in *Schistosoma mansoni* egg-induced granulomatous inflammation. **Journal of Immunology**, v. 151, p. 5461-5471, 1993.

JUNQUEIRA, L. C. U.; COSSERMELLI, W.; BRENTANI, R. R. Differential staining of collagens type I, II and III by sirius red and polarization microscopy. **Archives of Histology Japan**, v. 41, p. 267-274, 1978.

KASSEL, R. L.; OLD, L. J.; CARSWELL, N. C. F.; HARDY-JR, W. D. Serum-mediated leukemia cell destruction in AKR mice: Role of complement in the phenomenon. **Journal of Experimental Medicine**, v. 138, p. 925-938, 1973.

KASTNER, M. R. Q.; KOHN, A.; TEIXEIRA, E. D. & PITANGA, L. C. - Estudo morfológico de *Schistosma mansoni* Sambon, 1907 encontrado na espécie humana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 9, p. 247-261, 1975.

KATZ, N.; PEIXOTO, S. V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, p. 303-308, 2000.

KLOETZEL, K. Egg and pigment production in *Schistosoma mansoni* infection of white mouse. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 16, p. 293-299, 1967.

KOURA, M. The relation between egg production and worm burden in experimental schistosomiasis. I. Worm burden. **Journal of the Egyptian Medical Association**, v. 53, p. 598-602, 1970.

KUNTZ, R. E. Natural infection of an Egyptian gerbil with *Schistosoma mansoni*. **Proceedings of the Helminthological Society of Washington**, v. 19, p. 123-124, 1952.

KUNZ, W. Schistosome male-female interaction: induction of germ-cell differentiation. **Trends in Parasitology**, v. 17, p. 227-231, 2001.

KUSEL, J. R.; AL-ADHAMI, B. H.; DOENHOFF, M. J. The schistosome in the mammalian host: understanding the mechanisms of adaptation. **Parasitology**, v. 134, p. 1477-1526, 2007.

LAMBERTUCCI, J. R.; MODHA, J.; CURTIS, R.; DOENHOFF, M. The association of steroids and schistosomicides in the treatment of experimental schistosomiasis. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, p. 354-357, 1989.

LAMBERTUCCI, J. R.; SILVA, L. C.; AMARAL, R. S. Guidelines for the diagnosis and treatment of schistosomal myeloradiculopathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, p. 574-581, 2007.

LANGERON, M. **Précis de Microscopie**. 7. ed. Paris: Masson et Cie, 1949. 1430 p.

LEE, S. S.; WON, T. B.; KIM, J. W.; RHEE, C. S.; LEE, C. H.; HONG, S. C.; MIN, Y. G. Effects of dexamethasone on the expression of transforming growth factor-beta in the mouse model of allergic rhinitis. **Laryngoscope**, v. 117, p. 1323-1328, 2007.

LENZI, H. L.; KIMMEL, E.; SCHECHTMAN, H.; PELAJO-MACHADO, M.; ROMANHA, W. S.; PACHECO, R. G.; MARIANO, M.; LENZI, J. A. Histoarchitecture of schistosomal granuloma development and involution: morphogenetic and biomechanical approaches. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 93, p. 141-151, 1998. Supplement 1.

LENZI, H. L.; LENZI, J. A.; SOBRAL, A. C. Eosinophils favor the passage of eggs to the intestinal lumen in schistosomiasis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 20, p. 433-435, 1987.

LESSA, H. A.; MACHADO, P.; LIMA, F.; CRUZ, A. A.; BACELLAR, O.; GUERREIRO, J.; CARVALHO, E. M. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 65, p. 87-89, 2001.

LONGUI, C A. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. **Jornal de Pediatria**, v. 83, supl. 5, p. S163-171, 2007.

LOUIE, A.; BALCH, A. L.; FRANKE, M. A.; RITZ, W. J.; SMITH, R. P.; SINGH, J. K.; GORDON, M. A. Effect of pentoxifylline on the course of systemic *Candida albicans* infection in mice. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 37, p. 943-954, 1996.

LOVERDE, P. T.; NILES, E. G.; OSMAN, A.; WU, W. *Schistosoma mansoni* male-female interactions. **Canadian Journal of Zoology**, v. 82, p. 357-374, 2004.

LOVERDE, P. T.; OSMAN, A.; HINCK, A. *Schistosoma mansoni*: TGF-beta signaling pathways. **Experimental Parasitology**, v. 117, p. 304-317, 2007.

LUNA, L. G. **Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology**. 3 ed. New York: McGraw-Hill, 1968. 258 p.

LUNDY, S. K.; BOROS, D. L. Fas ligand-expressing B-1a lymphocytes mediate CD4(+) T-cell apoptosis during schistosomal infection: induction by interleukin 4 (IL-4) and IL-10. **Infection and Immunity**, v. 70, p. 812-819, 2002.

LUNDY, S. K.; LERMAN, S. P.; BOROS, D. L. Soluble egg antigen (SEA)-stimulated T helper lymphocyte apoptosis and evidence for cell death mediated by FasL+ T and B cells during murine *Schistosoma mansoni* infection. **Infection and Immunity**, v. 69, p. 271-280, 2001.

MACHADO-SILVA, J. R.; GALVÃO, C.; OLIVEIRA, R. M. F.; PRESGRAVE, O. A. F.; GOMES, D. C. *Schistosoma mansoni*: comparative morphological studies of some Brazilian strains. **Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo**, v. 37, p. 441-447, 1995.

MACHADO-SILVA, J. R.; GALVÃO, C.; PRESGRAVE, O. A. F.; REY, L.; GOMES, D. C. Host induced morphological changes of *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 male worms. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 89, p. 411-416, 1994.

MACLLAREN, D. J.; SMITHERS, S. R. The immune response to *Schistosoma mansoni* in experimental hosts. In: ROLLINSON, D.; SIMPSON A. J. G. **The biology of schistosomes: From genes to latrines**. London: Academic Press, p. 233-263, 1987.

MAGER, D. E.; LIN, S. X.; BLUM, R. A. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 43, p. 1216-1227, 2003.

MARCINKIEWICZ, J.; GRABOWSKA, A.; LAUTERBACH, R.; BOBEK, M. Differential effects of pentoxifylline, a non-specific phosphodiesterase inhibitor, on the production of IL-10, IL-12 p40 and p35 subunits by murine peritoneal macrophages. **Immunopharmacology**, v. 49, p. 335-343, 2000.

MARQUES, A.F.; SILVA, M.B.; JULIANO, M.A.; MUNHÖZ, J.E.; TRAVASSOS, L.R.; TABORDA, C.P. Additive effect of P10 immunization and chemotherapy in anergic mice challenged intratracheally with virulent yeasts of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Microbes and Infection**, v. 10, p. 1251-1258, 2008.

MARTINS, W. A. Efeito da microbiota digestiva normal, de drogas antimicrobianas e imunossupressoras no curso da estrogiloidíase experimental em camundongos das linhagens NIH e AKR/J. 2004. 113 f. Tese (Doutorado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MATI, V. L. T; ALMEIDA, R. C.; MELO, A. L. *Schistosoma mansoni*: Avaliação pelo oograma do efeito da pentoxifilina em *Meriones unguiculatus*. In: ENCONTRO NACIONAL DE BIOLÓGOS, IV, 2002, Ouro Preto, MG. **Resumos...** p. 156-156.

MATI, V. L. T.; FREITAS, R. M.; MELO, A. L. Effects of pentoxifylline during *Schistosoma mansoni* infection in Swiss mice: an analysis of worm burden, fecundity and liver histopathology. **Journal of Helminthology** (Aceito para publicação), 2009.

MATI, V. L. T.; BICALHO, R. S.; MELO, A. L. Esquistossomose experimental: Granulomas peritoneais crônicos de camundongos AKR/J tratados com oxamniquina. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA, XIX, 2005, Porto Alegre, RS. **Resumos...** 2005b. Disponível em: http://www.parasitologia.org.br/congresso2005/revista/HTR_Helminhos_trema_todeos.htm>. Acesso em: 17/09/2009.

MATI, V. L. T.; PACHECO, L. G.; MIOSHI, A.; OLIVEIRA, S. C.; AZEVEDO, V.; MELO, A. L. Imunização oral de camundongos utilizando *Salmonella enterica* var. *Typhimurium* atenuada expressando *Sm14*: Aspectos da oviposição do *Schistosoma mansoni*. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, XLI, 2005a, Florianópolis, SC. **Resumos...** p. 214-214.

MEISLER, N.; KEEFER, K. A.; EHRLICH, H. P.; YAGER, D. R.; MYERS-PARRELLI, J.; CUTRONEO, K. R. Dexamethasone abrogates the fibrogenic effect of transforming growth factor-beta in rat granuloma and granulation tissue. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 108, p. 285-289, 1997.

MELO, A. L. **Aspectos da adesão celular a formas evolutivas de *Schistosoma mansoni* inoculadas na cavidade peritoneal de camundongos (*Mus musculus*)**. 1990. 277f. Tese (Doutorado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MELO, A. L. **Efeitos da oxamniquina sobre a transformação da cercária de *Schistosoma mansoni* em esquistossômulo *in vivo***. 1979. 111f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais de Minas Gerais, Belo Horizonte.

MELO, A. L. **Tópicos em Helmintologia**: Colheita, fixação, coloração e montagem de helmintos. Belo Horizonte: Laboratório de Taxonomia e Biologia de Invertebrados, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2003. 67 p.

MELO, A. L. *Schistosoma mansoni*: The effect of pentoxifylline on the cercaria-schistosomulum transformation, *in vivo*. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON SCHISTOSOMIASIS, VI, 1997, Belo Horizonte, MG. **Annals...** p. 92-92.

MELO, A. L.; COELHO, P. M. Z. *Schistosoma mansoni* e a doença. In: NEVES, D. P.; MELO, A. L.; GENARO, O.; LINARDI, P. M. **Parasitologia Humana**. 10. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. cap. 22, p. 174-193.

MELO, A. L.; HERMETO, M. V.; BICALHO, R. S.; VARGAS, A. P.; FAVARETTO, F. J.; PEREIRA, L. H. *Schistosoma mansoni*: the effect of dexamethasone on the cercaria-schistosomulum transformation *in vivo*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 36, p. 89-93, 1994.

MELO, A. L.; MACHADO, C. R. S.; PEREIRA, L. H. Differences between *in vitro* and *in vivo* obtained schistosomules. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 32, p. 84-85, 1990.

MELO, A. L.; MACHADO, C. R. S.; PEREIRA, L. H. Interaction between neutrophils and *Schistosoma mansoni* larvae *in vivo*. A transmission electron-microscopic study. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, p. 29-33, 1993.

MELO, A. L.; PEREIRA, L. H.; CHAMONE, M. Sensibility of different larval stages of *Schistosoma mansoni* to the larvae disappearing reaction (LDR) in murine schistosomiasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 28, p. 395-399, 1986.

MELO, A. L.; PEREIRA, L. H.; CORREA, M. C. R. *In vivo* cercaria-schistosomulum transformation: inhibitory effect of oxamniquine. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 72, p. 158-159, 1978.

MENDES, J. B.; CAMPOS, P. P.; ROCHA, M. A.; ANDRADE, S. P. Cilostazol and pentoxifylline decrease angiogenesis, inflammation, and fibrosis in sponge-induced intraperitoneal adhesion in mice. **Life Sciences**, v. 84, p. 537-543, 2009a.

MENDES, H. M. F.; FALEIROS, R. R.; VASCONCELOS, A. C.; ALVES, G. E. S.; MOORE, R. M. Apoptose no cólon menor eqüino submetido à isquemia e reperfusão experimentais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 29, p. 198-204, 2009b.

MENSAH-BROWN, P. K.; STOSIC-GRUJICIC, S.; MAKSIMOVIC, A.; JASIMA, A.; SHAHIN, A.; LUKIC, M. L. Downregulation of apoptosis in the target tissue prevents low-dose streptozotocin-induced autoimmune diabetes. **Molecular Immunology**, v. 38, p. 941-946, 2002.

MOLLER, D. R. Treatment of sarcoidosis - from a basic science point of view. **Journal of Internal Medicine**, v. 253, p. 31-40, 2003.

MOLONEY, N. A.; DOENHOFF, M. J.; WEBBE, G.; HINCHCLIFFE, P. Studies on the host-parasite relationship of *Schistosoma japonicum* in normal and immunosuppressed mice. **Parasite Immunology**, v. 4, p. 431-40, 1982.

MOORE, D. V.; MELENEY, H. E. Development of *Schistosoma mansoni* in the peritoneal cavity of mice. **Journal of Parasitology**, v. 41, p. 235-245, 1955.

MOTA-SANTOS, T. A.; TAVARES, C. A. P.; PELLEGRINO, J. Immunosuppression in chronic experimental schistosomiasis mansoni mediated by adult worms. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 26, p. 727-731, 1977.

MOTA-SANTOS, T.A.; RAMALHO-PINTO, F. J. Immunodepression in mice following *Schistosoma mansoni* infection. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 18, p. 246-250, 1976.

MUNIZ-JUNQUEIRA, M. I. Immunomodulatory therapy associated to anti-parasite drugs as a way to prevent severe forms of malaria. **Current Clinical Pharmacology**, v. 2, p. 59-73, 2007.

NAVARRO, J.; PUNZÓN, M. C.; PIZARRO, A.; FERNÁNDEZ-CRUZ, E.; FRESNO, M.; MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M.A. Pentoxifylline inhibits acute HIV-1 replication in human T cells by a mechanism not involving inhibition of tumor necrosis factor synthesis or nuclear factor kB activation. **AIDS**, v. 10, p. 469-476, 1996.

NERY, J. A.; PERISSE, A. R. S.; SALES, A. M.; VIEIRA, L. M. M.; SOUZA, R. V.; SAMPAIO, E. V.; SARNO, E. N. The use of pentoxifylline in the treatment of type 2 reactional episodes in leprosy. **Indian Journal of Leprosy**, v. 72, p. 457-467, 2000.

NEVES, R. H. ; ALENCAR, A. C.; AGUILA, M. B. ; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. ; MACHADO-SILVA, J. R. ; GOMES, D. C. Light and confocal microscopic observations of adult *Schistosoma mansoni* from mice fed on a high-fat diet. **Journal of Helminthology**, v. 81, p. 361-368, 2007.

OLIVEIRA, T. S; NETO, M. C.; MARTINS, B. J. A.; RODRIGUES, H. A.; ANTONINO, R. M. P.; MAGALHÃES, A. V. Action of pentoxifylline on experimental cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, p. 477-482, 2000.

OSTROSKY-ZEICHNER, L.; SOTO-HERNANDEZ, J. L.; ANGELES-MORALES, V.; TEIXEIRA, F.; NAVA-RUIZ, C.; RIOS, C.; SOLIS, F.; SOTELO, J. Effects of pentoxifylline or dexamethasone in combination with amphotericin B in experimental murine cerebral cryptococcosis: evidence of neuroexcitatory pathogenic mechanisms. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 40, p. 1194-1197, 1996.

PACHECO, L. G. C.; MATI, V. L. T.; CASTRO, T.; DORELLA, F.; OLIVEIRA, S. C.; MIYOSHI, A.; MELO, A. L.; AZEVEDO, V. Oral immunization with *Salmonella* harboring a *Sm14*-based DNA vaccine does not protect mice against *Schistosoma mansoni* infection. **Parasitology International**, v. 57, p. 506-508, 2008.

PACHECO, L. G. C.; ZUCCONI, E.; MATI, V. L. T.; GARCIA, R.; MIYOSHI, A.; OLIVEIRA, S. C.; MELO, A. L.; AZEVEDO, V. Oral administration of a live Aro attenuated *Salmonella* vaccine strain expressing 14-kDa *Schistosoma mansoni* fatty acid-binding protein

induced partial protection against experimental schistosomiasis. **Acta Tropica**, v. 95, p. 132-142, 2005.

PEARCE, E. J.; MCDONALD, A. S. The immunobiology of schistosomiasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, p. 499-511, 2002.

PELLEGRINO, J.; FARIA, J. The oogram method for the screening of drugs in schistosomiasis mansoni. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 14, p. 363-369, 1965.

PELLEGRINO, J.; KATZ, N. Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni. In: DAWES, B. **Advances in Parasitology**. London: Academic Press. v. 6, 1968. p. 233-290.

PELLEGRINO, J.; MACEDO, D. G. A simplified method for the concentration of cercariae. **Journal of Parasitology**, v. 43, p. 329-330, 1955.

PELLEGRINO, J.; OLIVEIRA, C. A.; FARIA, J.; CUNHA, A. S. New approach to the screening of drugs in experimental schistosomiasis in mice. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 11, p. 210-215, 1962.

PELLEGRINO, J.; SIQUEIRA, A. F. Técnica de perfusão para colheita de *Schistosoma mansoni* em cobaias experimentalmente infectadas. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, v. 8, p. 589-597, 1956.

PEREGRINO, A. J.; PUGLIA, P. M.; NÓBREGA, J. P.; LIVRAMENTO, J. A.; MAEQUES-DIAS, M. J.; SCAFF, M. Esquistossomose medular: análise de 80 casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 60, p. 603-608, 2002.

PEREIRA, L. H.; COELHO, P. M.; FONSECA, J. J.; BREDT, A.; PELLEGRINO, J. Migration of *Schistosoma mansoni* larvae in the albino mouse. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 14, p. 306-309, 1972.

PEREIRA, L. H.; PELLEGRINO, J.; VALADARES, T. E.; MELLO, R. T.; COELHO, P. M. Z. A new approach for screening prophylactic agents in schistosomiasis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 16, p. 123-126, 1974.

PESSÔA, S. B.; MARTINS, A. V. Trematódeos parasitas do sistema sanguíneo – *Schistosoma mansoni*. In: _____. **Pessoa Parasitologia Médica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1988a. cap. 35, p. 361-381.

PESSÔA, S. B.; MARTINS, A. V. Esquistossomose mansoni. In: _____. **Pessoa Parasitologia Médica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 1988b. cap. 36, p. 382-406.

PINTO, H. A.; MELO, A. L. Efeito da heparina no processo de transformação da cercaria de *Schistosoma mansoni* em esquistossômulo na cavidade peritoneal de camundongos AKR/J. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, XLI, 2005, Florianópolis, SC. **Resumos...** p. 214-214.

PYRRHO, A. S.; RAMOS, J. A.; NETO, R. M.; SILVA, C. S.; LENZI, H. L.; TAKIYA, C. M.; GATTASS, C. R. Dexamethasone, a drug for attenuation of *Schistosoma mansoni* infection morbidity. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, p. 3490-3498, 2002.

PYRRHO, A. S.; LENZI, H. L.; RAMOS, J. A.; MOURA-NETO, R.; CACHEM, F. C.; SANTOS-DA-SILVA, C.; TAKIYA, C. M.; GATTASS, C. R. Dexamethasone treatment improves morphological and hematological parameters in chronic experimental schistosomiasis. **Parasitology Research**, v. 92, p. 478-483, 2004.

PLOYNGAM, T.; TOBIAS, A. H.; SMITH, S. A.; TORRES, S. M. F.; ROSS, S. J. Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 67, p. 583-587, 2006.

PUCHTLER, H.; WALDROP, F. S.; VALENTINE, L. S. Polarization microscopic studies of connective tissue stained with picosirius red FBA. **Beiträge zur Pathologie**, v. 150, p. 174-187, 1973.

RAMOS, J. A. **Ações da dexametasona nas fases aguda e crônica da infecção experimental pelo *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 em camundongos isogênicos e não isogênicos.** 2004. 127 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

RASO, P.; BERNARDES, R. C.; TAFURI, W. L.; BOGLIOLO, L.; NEVES, J. As dimensões do granuloma causado pelos ovos de *Schistosoma mansoni* no fígado humano. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 12, p. 45-49, 1978.

RASO, P.; BOGLIOLO, L. Patologia In: CUNHA, A. S. **Esquistossomose mansoni.** São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1970. cap. 5, p.77-130.

REIS, L. F.; VENTURA, T. G.; SOUZA, S. O.; ARANA-PINO, A.; PELAJO-MACHDO, M.; PEREIRA, M. J. S.; LENZI, H. L.; CONCEIÇÃO, M. J.; TAKYIA, C. M. Quantitative and qualitative interferences of Pentoxifylline on hepatic *Schistosoma mansoni* granulomas: Effects on extracellular matrix and eosinophil population. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, suppl., p. 107-112, 2001.

RIBEIRO-DE-JESUS, A; LUNA, T.; PACHECO-DE-ALMEIDA, R.; MACHADO, P. R.; CARVALHO, E. M. Pentoxifylline down modulate *in vitro* T cell responses and attenuate pathology in *Leishmania* and HTLV-I infections. **International Immunopharmacology**, v. 8, p. 1344-1353, 2008.

RIBEIRO-PAES, J. T.; RODRIGUES, V. Sex determination and female reproductive development in the genus *Schistosoma*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 39, p. 337-344, 1997.

RUTITZKY, L. I.; BAZZONE, L.; SHAINHEIT, M. G.; JOYCE-SHAIKH, B.; CUA, D. J.; STADECKER, M. J. IL-23 is required for the development of severe egg-induced immunopathology in schistosomiasis and for lesional expression of IL-17. **Journal of Immunology**, v. 180, p. 2486-2495, 2008.

RUTITZKY, L. I.; STADECKER, M. J. CD4 T cells producing pro-inflammatory interleukin-17 mediate high pathology in schistosomiasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.**, v. 101, p. 327-330, 2006.

SÁEZ-ILORENS, X.; RAMILO, O.; MUSTAFÁ, M. M.; MERTSOLA, J.; ALBA, C.; HANSEN, E.; MCCRACKEN-JR, G. H. Pentoxifylline modulates meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 34, p. 837-843, 1990.

SAMLASKA, C. P.; WINFIELD, E. A. Pentoxifylline. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 30, p. 603-621, 1994.

SAMPAIO, I. B. M. **Estatística aplicada à experimentação animal**. Belo Horizonte: Fundação de Ensino e Pesquisa em Medicina Veterinária e Zootecnia, 1998. 221p.

SANDOR, M.; WEINSTOCK, J. V.; WYNN, T. A. Granulomas in schistosome and mycobacterial infections: a model of local immune responses. **Trends in Immunology**, v. 24, p. 44-52, 2003.

SATO, H.; KAMIYA, M. Establishment, development and fecundity of *Taenia crassiceps* in the intestine of prednisolone-treated Mongolian gerbils and inbred mice. **Journal of Helminthology**, v. 64, p. 217-222, 1990.

SCHMIDT, J.; GOLD, R.; SCHÖNROCK, L.; ZETTL, U. K.; HARTUNG, H. P.; TOYKA, K. V. T-cell apoptosis *in situ* in experimental autoimmune encephalomyelitis following methylprednisolone pulse therapy. **Brain**, v. 123, p. 1431-1441, 2000.

SCHLEIMER, R. P. Glucocorticoids suppress inflammation but spare innate immune responses in airway epithelium. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 1, p. 222-230, 2004.

SCHÄCKE, H.; DÖCKE, W. D.; ASADULLAH, K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 96, p. 23-43, 2002.

SEIFFGE, D.; BISSINGER, T.; KREMER, E.; LAUX, V.; SCHLEYERBACH, R. Inhibitory effects of pentoxifylline on LPS-induced leukocyte adhesion and macromolecular extravasation in the microcirculation. **Inflammation Research**, v. 44, p. 281-286, 1995.

SILVA, E. E.; CLARKE, M. W.; PODESTA, R. B. Characterization of a C3 receptor on the envelope of *Schistosoma mansoni*. **Journal of Immunology**, v. 151, p. 7057-7066, 1993.

SILVA, M. L.; FERNANDES, A. L. M.; BARBOSA-JUNIOR, A.; OLIVEIRA, I. R.; ANDRADE, Z. A. Significance of schistosomal granuloma modulation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, p. 353-361, 2000.

SLAVIN, J.; UNEMORI, E.; HUNT, T. K.; AMENTO, E. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and dexamethasone have direct opposing effects on collagen metabolism in low passage human dermal fibroblasts in vitro. **Growth Factors**, v. 11, p. 205-213, 1994.

SNEDECOR, G. W.; COCHRAN, W. G. **Statistical methods**. 8. ed. Ames: The Iowa State University Press, 1989. 503 p.

STEER, J. H.; MA, D. T.; DUSCI, L.; GARAS, G.; PEDERSEN, K. E.; JOYCE, D. A. Altered leucocyte trafficking and suppressed tumour necrosis factor alpha release from peripheral blood monocytes after intra-articular glucocorticoid treatment. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 57, p. 732-737, 1998.

STEINMANN, P.; KEISER, J.; BOS, R.; TANNER, M.; UTZINGER, J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infectious Diseases**, v. 6, p. 411-425, 2006.

STIREWALT, M. A.; KUNTZ, R. E.; EVANS, A. S. The relative susceptibilities of the commonly used laboratory mammals to infection by *Schistosoma mansoni*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 31, p. 57-82, 1951.

SYMMERS, W. S. C. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of *Bilharzia haematobia*. **Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 9, p. 237-239, 1904.

TAYLOR, J. B.; VIDAL, A.; TORPIER, G.; MEYER, D. J.; ROITSCH, C.; BALLOUL, J. M.; SOUTHAN, C.; SONDERMEYER, P.; PEMBEL, S.; LECOCQ, J. P.; CAPRON, A.; KETTERER, B. The glutathione transferase activity and tissue distribution of a cloned Mr 28K protective antigen of *Schistosoma mansoni*. **European Molecular Biology Organization Journal**, v. 7, p. 465–472, 1988.

TENDLER, M.; VILAR, M. M.; BRITO, C. A.; FREIRE, N. M.; KATZ, N.; SIMPSON, A. Vaccination against schistosomiasis and fascioliasis with the new recombinant antigen *Sm14*: potential basis of a multi-valent anti-helminth vaccine? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 90, p. 255-256, 1995.

TING-AN, W.; HONG-XIANG, Z. PTK-pathways and TGF-beta signaling pathways in schistosomes. **Journal of Basic Microbiology**, v. 49, p. 25-31, 2009.

TILG, H.; EIBL, B.; PICHL, M.; GÄCHTER, A.; HEROLD, M.; BRANKOVA, J.; HUBER, C.; NIEDERWISER, D. Immune response modulation by pentoxifylline *in vitro*. **Transplantation**, v. 56, p. 196-201, 1993.

TRISTÃO, A. R. **Apoptose em granulomas esquistossomóticos hepáticos e peritoneais de camundongos**. 2001. 59 f. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

TRISTÃO, A. R.; MELO, A. L.; VASCONCELOS, A. C.; GROSSI, F. M. Apoptose na modulação da resposta inflamatória aos ovos do *Schistosoma mansoni*. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 52, p. 586-591, 2000.

VALADARES, T. E.; COELHO, P. M. Z.; PELLEGRINO, J.; SAMPAIO, I. B. M. *Schistosoma mansoni*: Aspectos da oviposição da cepa LE em camundongos infectados com um casal de vermes. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 23, p. 6-11, 1981.

VASCONCELOS, A. C. **Métodos aplicados ao estudo da Apoptose**. Belo Horizonte: Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2001. 17 p.

VIANNA, G. J. C.; MELO, A. L. Experimental infection and adaptation of *Rodentolepis nana* to the Mongolian jird *Meriones unguiculatus*. **Journal of Helminthology**, v. 81, p. 345-349, 2007.

VON-LICHTENBERG, F.; ERICKSON, D. G.; SADUN, E. H. Comparative histopathology of schistosome granuloma in the hamster. **American Journal of Pathology**, v. 72, p. 140-178, 1973.

XIONG, L. J.; ZHU, J. F.; LUO, D. D. Effects of pentoxifylline on the hepatic content of TGF- β 1 and collagen in schistosomiasis japonica mice with liver fibrosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 9, p.152-154, 2003.

WANCHU, A.; BHATNAGAR, A.; KUMAR, B.; BAMBERY, P.; SINGH, S. Reduced apoptosis by pentoxiphylline among patients with HIV infection. **International Immunopharmacology**, v. 3, p. 359-364, 2003.

WARD, A.; CLISSOLD, S. Pentoxifylline - A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. **Drugs**, v. 34, p. 50-97, 1987.

WARREN, K. S. A comparison of Puerto Rican, Brazilian, Egyptian, and Tanzanian strains of *Schistosoma mansoni* in mice: penetration of cercariae, maturation of schistosomes and production of liver disease. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, p. 795-801, 1967.

WEN, F. Q.; KOHYAMA, T.; SKÖLD, C. M.; ZHU, Y. K.; LIU, X.; ROMBERGER, D. J.; STONER, J.; RENNARD, S. I. Glucocorticoids modulate TGF-beta production. **Inflammation**, v. 26, p. 279-290, 2002.

WHEAT, W. H.; WETSEL, R.; FALUS, A.; TACK, B. F.; STRUNK, R. C. The fifth component of complement (C5) in the mouse: Analysis of the molecular basis for deficiency. **Journal of Experimental Medicine**, v. 165, p. 1442-1447, 1987.

WHO. **Report of the WHO informal consultation on schistosomiasis control**. Geneva: World Health Organization (WHO/CDS/CPC/SIP/99.2), 1998. 45 p.

WHO. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization (WHO Technical Report Series, n. 912), 2002. 57 p.

WILKES, C. P.; THOMPSON, F. J.; GARDNER, M. P.; PATERSON, S.; VINEY, M. E. The effect of the host immune response on the parasitic nematode *Strongyloides ratti*. **Parasitology**, v. 128, p. 661-669, 2004.

WILSON, R. A.; COULSON, P. S. Immune effector mechanisms against schistosomiasis: looking for a chink in the parasite's armour. **Trends in Parasitology**, v. 25, p. 423-431, 2009.

YOLLES, T. K.; MOORE, D. V.; MELENEY, H. E. Post-cercarial development of *Schistosoma mansoni* in the rabbit and hamster after intraperitoneal and percutaneous infection. **Journal of Parasitology**, v. 35, p. 276-294, 1949.