

INFLUÊNCIA DA DIETA HIPERGLICÊMICA E DO DIABETES
ALOXÂNICO SOBRE A VITALIDADE DO *SCHISTOSOMA MANSONI*
SAMBON, 1907, EM CAMUNDONGOS EXPERIMENTALMENTE
INFECTADOS *

Luiz Augusto Magalhães **
Ana Maria Aparecida Guaraldo **
Othon de Carvalho Bastos ***
Antonio Carlos Boschero **
Aquiles Eugênio Piedrabuena **
Ernesto José Dottaviano **

RSPUB9/415

MAGALHÃES, L. A. et al. *Influência da dieta hiperglicêmica e do diabetes aloxânico sobre a vitalidade do Schistosoma mansoni Sambon, 1907, em camundongos experimentalmente infectados.* Rev. Saúde públ., S. Paulo, 12: 267-76, 1978.

RESUMO: *Foram estudados alguns efeitos da dieta rica em açúcar e do diabetes aloxânico em Mus musculus albinos infectados com Schistosoma mansoni. Os resultados mostraram que: 1) o número de granulomas nos animais tratados pela aloxana foi significativamente menor do que nos animais não tratados por esta droga; 2) é possível que nos animais tratados pela aloxana exista algum fator que prejudique o desenvolvimento e a postura dos esquistossomos.*

UNITERMOS: *Schistosoma mansoni. Diabetes aloxânico. Esquistossomose mansônica.*

INTRODUÇÃO

Em 1950, Bueding³ verificou que a sobrevida e a reprodução dos esquistossomos depende da utilização dos carboidratos pelos vermes como fonte de energia, utilizando por hora uma quantidade de glicose equivalente a 1/5 do seu peso. A metabolização da glicose é feita pelo parasita, predominantemente em anaerobiose, pela via de Embden-Meyerhoff (Mansour e

Bueding,¹⁰ 1953; Mansour e Bueding,¹¹ 1954; Bueding e Mackinnon,^{4,5} 1955; Bueding e Mansour,⁶ (1957). Assim é que apesar de viverem em meio rico de oxigênio como o sangue, os esquistossomos podem ser mantidos "in vitro" em completa anaerobiose (Bueding,³ 1950; Bueding e Peters,⁷ 1951; Bueding e col.,⁸ 1953).

* Trabalho realizado com o auxílio do CNPq e FAPESP.

** Do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Caixa Postal 1170 — 13100 — Campinas, SP — Brasil.

*** Da Universidade do Maranhão. Largo dos Amores, 66 — 65000 — São Luís — MA — Brasil.

Como a presença de glicose parece ser essencial a sobrevivência dos esquistossomos, propusemo-nos, neste trabalho, avaliar os efeitos de uma dieta hiperglicêmica e do diabetes aloxânico sobre a vitalidade do *Schistosoma mansoni* em camundongos infectados experimentalmente.

A fim de estudar as possíveis alterações na vitalidade dos esquistossomos utilizamos o estudo da relação entre os granulomas hepáticos e o número de vermes por camundongo. Este critério tem sido utilizado com sucesso para a avaliação da atividade terapêutica de drogas esquistossomicidas (Brenner e col.², 1956).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 69 camundongos albinos fêmeas, pesando aproximadamente 17 g, provenientes do biotério do Departamento de Parasitologia da UNICAMP. Durante toda a experiência os animais foram mantidos com ração granulada, balanceada para animais de laboratório*, e água "ad libitum".

Estes animais foram divididos em quatro grupos:

1. Grupo "dieta rica em açúcar". Os animais deste grupo receberam, além da ração, uma solução aquosa de açúcar de cozinha a 20% durante todo o experimento. Após 10 dias de iniciado o regime alimentar para este grupo, cada camundongo foi infectado com 100 cercárias de *S. mansoni*. Em um grupo paralelo constituído por 13 camundongos tratados com a mesma dieta, foram efetuadas dosagens de glicose no sangue no 10º e 60º dia após o início do regime alimentar.

2. Grupo "diabético". Este grupo foi composto por animais que receberam injeção endovenosa de 80 mg de aloxana** por

Kg de peso corporal (Weisbren,¹⁷ 1948). Uma primeira avaliação do nível glicêmico destes animais (Somogyi,¹³ 1952) foi efetuada 48 horas após a injeção de aloxana. Logo em seguida, cada animal foi infectado com 100 cercárias de *S. mansoni*. Uma segunda dosagem de glicose no sangue foi realizada após 50 dias da primeira determinação glicêmica. Somente os animais que apresentaram níveis glicêmicos acima de 200 mg de glicose por 100 ml de sangue, nas duas determinações, foram considerados diabéticos e integrantes deste grupo. Os animais que não satisfizeram esta condição foram incluídos no grupo 3.

3. Grupo "resistente a aloxana". Este grupo foi formado por animais que receberam o mesmo tratamento do grupo 2 e não apresentaram níveis glicêmicos que ultrapassassem 200 mg de glicose por 100 ml de sangue.

4. Grupo "controle". Este grupo foi constituído por animais alimentados com ração granulada balanceada e infectados com 100 cercárias de *S. mansoni*.

Infecção dos animais pelo S. mansoni

Os camundongos utilizados nesta experiência foram infectados pela linhagem mineira (BH) do *S. mansoni*, mantida no laboratório em *Biomphalaria glabrata* procedente de Belo Horizonte.

Todos os roedores foram expostos à infecção por 100 cercárias, segundo o método descrito por Magalhães⁹ (1969). Os animais foram sacrificados 50 dias após a infecção, tendo seu sistema porta perfundido (Yolles e col.,¹⁹ 1947) para obtenção de esquistossomos. Os granulomas hepáticos foram contados pelo método de Pellegrino e Brenner¹² (1956).

* Ração Produtor (49) Anderson Clayton S.A.

** Aloxana Carlo Erba.

RESULTADOS

Os dados referentes aos resultados obtidos nos quatro grupos de camundongos, estão expressos nas Tabelas 1 a 4.

Em um grupo paralelo de 13 camundongos, submetidos às mesmas condições dos animais constantes da Tabela 1, os resultados da primeira e segunda glicemias mostraram índices normais.

Análise estatística dos resultados

- 1) Associação entre a hiperglicemia e a presença de granulomas no fígado de camundongos diabéticos.

Da observação dos níveis glicêmicos dos animais que receberam aloxana (Tabela 2), consideramos como animais portadores de diabetes grave, aqueles cuja glicemia na 2ª determinação ultrapassou o valor de 400 mg/100 ml, enquanto que, os animais que apresentaram valores compreendidos entre 200 a 400 mg/100 ml na 2ª dosagem, foram

considerados portadores de diabetes moderado.

Essas duas classes agruparam-se em tabela de contingência 2 x 2, de acordo com a presença ou ausência de granulomas, para teste do grau de associação (Tabela 5).

A associação foi testada pelo teste exato de Fisher dando um valor de $p\% = 15,34$ não significativo.

- 2) Associação entre os grupos diabético-controle, resistentes-controle, diabéticos-resistentes e granuloma por vermes totais.

Da observação das Tabelas 3 e 4 surgiu a possibilidade de que as classes de animais diabéticos, resistentes e controle, estivessem associados em relação a granulomas por vermes totais.

Para estabelecer um intervalo de classe conveniente na relação G/vt, adotamos os valores seguintes: até 20 e mais de 20 G/vt, critério este deduzido das classes controle e resistentes, cujas médias foram

TABELA 1

Número de esquistossomos e granulomas hepáticos obtidos de camundongos albinos submetidos à dieta rica em açúcar e infectados com *S. mansoni*.

Nº	Vermes (v)				Granulomas (G)	Relação G/vt
	machos	fêmeas	atrofiados	total		
1	14	14	0	28	511	18,3
2	16	16	0	32	226	7,1
3	10	12	0	22	617	28,1
4	10	10	0	20	448	22,5
5	15	15	0	30	1408	46,9
6	18	19	0	37	1000	27,0
7	07	5	0	12	524	43,7
8	10	10	3	23	219	9,5
9	15	18	2	35	77	2,2
10	8	7	1	16	219	13,7
Média	12,3	12,6	0,6	25,5	475,8	18,7

MAGALHÃES, L. A. et al. Influência da dieta hiperglicêmica e do diabetes aloxânico sobre a vitalidade do *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, em camundongos experimentalmente infectados. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 12:267-76, 1978.

TABELA 2

Número de esquistossomos e granulomas hepáticos obtidos de camundongos albinos diabéticos infectados com *S. mansoni*.

Nº	Glicemia (mg/100 ml)		Vermes (v)				Granulomas (G)	Relação G/vt
	1ª	2ª	Machos	Fêmeas	Atrofiados	Total(t)		
1	300	>500	19	17	0	36	0	0
2	450	>400	19	10	0	29	0	0
3	400	232	28	18	0	46	385	8,4
4	300	242	19	15	2	36	22	0,6
5	250	>400	0	0	2	2	0	0
6	>400	>400	2	6	2	10	0	0
7	>400	>400	1	1	6	8	0	0
8	>400	>400	4	2	2	8	0	0
9	230	>400	6	4	5	15	4	0,3
10	>400	280	11	7	2	20	95 ³	4,8
11	290	210	6	5	3	14	17	1,2
12	380	>400	7	2	3	12	5	0,6
13	>400	260	14	10	1	25	16	0,7
14	345	>400	4	2	3	9	4	0,4
15	290	220	4	2	4	10	2	0,2
16	280	340	4	0	2	6	1	0,2
17	270	320	3	2	5	10	0	0
18	>400	240	3	3	0	6	0	0
Média			8,60	5,9	2,4	16,9	30,6	0,96

TABELA 3

Número de esquistossomos e granulomas hepáticos obtidos de camundongos albinos resistentes à aloxana, infectados com *S. mansoni*.

Nº	Glicemia (mg/100 ml)		Vermes (v)				Granulomas (G)	Relação G/vt
	1ª	2ª	Machos	Fêmeas	Atrofiados	Total(t)		
1	135	95	34	22	0	56	857	15,3
2	170	102	23	10	0	33	484	14,7
3	180	100	12	12	0	24	253	10,5
4	178	160	27	14	0	41	242	5,9
5	115	120	24	7	0	31	473	15,3
6	120	155	4	4	3	11	385	35,0
7	190	165	17	4	0	21	99	4,7
8	125	120	12	12	8	32	88	2,8
9	140	105	8	9	6	23	22	0,9
10	120	165	21	23	2	46	297	6,5
11	110	64	7	0	8	15	0	0
Média			17,2	10,6	2,5	30,3	291	10,1

MAGALHÃES, L. A. et al. Influência da dieta hiperglicêmica e do diabetes aloxânico sobre a vitalidade do *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, em camundongos experimentalmente infectados. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 12:267-76, 1978.

TABELA 4

Números de esquistossomos e granulomas hepáticos obtidos de camundongos albinos normais infectados com *S. mansoni*. (grupo controle)

Nº	Vermes (v)			Total(t)	Granulomas (G)	Relação G/vt
	Machos	Fêmeas	Atrofiados			
1	2	3	0	5	207	41,4
2	7	5	0	12	421	35,0
3	10	3	0	13	200	15,3
4	13	3	0	16	353	22,0
5	7	11	0	18	509	28,2
6	14	3	0	17	276	16,2
7	10	9	0	19	538	28,3
8	13	7	0	20	615	37,0
9	17	6	0	23	107	46,0
10	17	6	0	23	636	27,6
11	16	9	0	25	492	19,6
12	14	11	0	25	699	27,9
13	17	9	0	26	639	24,5
14	14	13	0	27	476	17,6
15	22	7	0	29	523	29,0
16	17	13	0	30	807	26,9
17	36	7	0	43	458	10,6
Média	14,5	7,4	0	21,8	468	26,7

TABELA 5

Associação entre a presença de granulomas hepáticos e o estado diabético dos camundongos infectados com *S. mansoni*.

Presença e ausência de granulomas	Estado diabético		
	moderado	grave	total
Camundongos sem granulomas	2	6	8
Camundongos com granulomas	7	3	10
Total	9	9	18

respectivamente 27 e 10. Os dados foram agrupados em Tabelas de contingência 2x3, conforme indica a Tabela 6.

Testados dois a dois, os valores de probabilidade do teste exato de Fisher foram os seguintes:

Diabéticos-controle: $p\% = 0,0007 *$

Resistentes-controle: $p\% = 0,05*$

Diabéticos-resistentes: $p\% = 37,93$ N.S.

A associação de G/vt entre os grupos diabéticos e resistentes não apresentou diferença significativa, sugerindo um comportamento semelhante destes grupos quando adotamos o valor 20, para a distribuição das classes. Porém, observando os resultados apresentados na Tabela 2, verificamos que nenhum dos valores do parâmetro em estudo foi superior a 10. Este fato levou-nos a estabelecer novas classes, conforme expressa a Tabela 7.

* Altamente significativo ao nível de 1%

Esta nova associação entre diabéticos e resistentes analisada pelo teste exato de Fisher apresentou-se significativa, indicando existir uma associação entre o estado diabético e pequeno número de G/vt.

Da análise das Tabelas 6 e 7 deduzimos que o grupo de animais resistentes comportou-se como um grupo intermediário entre os diabéticos e o controle, levando-nos a estabelecer uma distribuição mais lógica das classes, de acordo com a Tabela 8, que mostra o fenômeno do isotropismo, com $X^2_c = 29,885$, altamente significativo para 4 G.L. e um coeficiente de contingência (c) de 0,657.

3) Associação entre os grupos dieta rica em açúcar e controle em função do

número de granulomas por vermes totais.

Para avaliar se o efeito da dieta rica em açúcar poderia estar associada em relação a G/vt, agrupamos os dados procedentes das Tabelas 1 e 4 na Tabela 9.

Da análise desta associação pode-se concluir que o comportamento de ambos os grupos não diferiu na relação G/vt. Baseados no fato de que o comportamento dos animais é inerente à dieta rica em açúcar, podemos designar o conjunto destes grupos como normais. Desta forma construímos a Tabela 10 que apresenta um isotropismo perfeito, confirmando, pelo valor de X^2_c (34,764) obtido, a hipótese aventada anteriormente.

TABELA 6

Associação de granulomas hepáticos/esquistossomos (G/vt) entre os grupos diabéticos-controle, resistentes-controle e diabéticos-resistentes.

G/vt	Diabéticos	Resistentes	Controle	Total
até 20	18	10	5	33
mais de 20	0	1	12	13
Total	18	11	17	46

TABELA 7

Reagrupamento dos dados da Tabela 6.

G/vt	Diabéticos	Resistentes	Controle	Total
até 10	18	6	0	24
mais de 10	0	5	17	22
Total	18	11	17	46

p% = 0,39 **

MAGALHÃES, L. A. et al. Influência da dieta hiperglicêmica e do diabetes aloxânico sobre a vitalidade do *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, em camundongos experimentalmente infectados. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 12:267-76, 1978.

TABELA 8
Reagrupamento dos dados da Tabela 7

G/vt	Diabéticos	Resistentes	Controle	Total
até 10	18	6	0	24
10 a 20	0	4	5	9
mais de 20	0	1	12	13
Total	18	11	17	46

$X_C^2 = 29,885$ *** para 4 G.L. $C = 0,657$
 $C_{max} = 0,816$

TABELA 9
Associação entre a relação granulomas hepáticos/esquistossomos (G/vt) e os grupos controle e dieta rica em açúcar.

G/vt	Controle		Total
	Dieta rica	Dieta comum	
até 20	4	5	9
mais de 20	6	12	18
Total	10	17	27

$X_C^2 = 0,009$ N.S. para 1 G.L.

TABELA 10
Associação entre a relação granulomas hepáticos/esquistossomos (G/vt) e os grupos diabéticos, resistentes e normais.

G/vt	Diabéticos	Resistentes	Normais	Total
até 10	18	6	3	27
10 a 20	0	4	6	10
mais de 20	0	1	18	19
total	18	11	27	56

$C = 0,619$

$X_C^2 = 34,764$ *** para 4 G.L.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO:

É certo que a sobrevivência do parasita está na dependência das condições oferecidas pelo organismo do hospedeiro. É deste

relacionamento parasita-hospedeiro que dependerá, em grande parte, a evolução anatomo-clínica do parasitismo. Podemos resumir estes fatos, inspirados em Timms e Bueding¹⁵ (1959), dizendo que o sucesso

do parasitismo depende das adaptações processadas no metabolismo do parasita para que ele possa utilizar os nutrientes oferecidos pelos hospedeiros. O parasita deve também estar apto para resistir aos produtos tóxicos oriundos do metabolismo normal do hospedeiro e de seus mecanismos de defesa.

Por tudo que acima foi dito depreende-se que modificações introduzidas no meio de segunda ordem, induzirão outras modificações do meio de primeira ordem (Zahdanov²⁰). Em outros termos, diremos que se forem provocadas modificações no meio interno do hospedeiro, poderá haver diferença de comportamento ou mesmo estruturais e fisiológicas do parasita.

Como a biologia do *S. mansoni* está estritamente relacionada com o metabolismo dos hidratos de carbono, era de se supor que nos animais esquistossomóticos que apresentassem grande teor de açúcar no sangue, os esquistossomos apresentassem modificações de comportamento que pudessem influir no decurso da evolução da doença.

Sukkar e col.¹⁴ (1974) já havia verificado que homens esquistossomóticos apresentavam menor tolerância aos testes de assimilação de glicose, demonstrando que na hepatite esquistossomótica é afetado o metabolismo dos hidratos de carbono.

Awadalla e col.¹ (1974) também assinalou uma queda do metabolismo da glicose em camundongos esquistossomóticos.

Vemos que os processos que poderão influir no metabolismo dos parasitas e hospedeiros são bilaterais e interdependentes o que, de certa forma, dificulta sobremaneira seu estudo. É de se prever que estes processos sejam controlados por mecanismos de retroalimentação.

Analisando nossos resultados, verificamos que houve significativa associação entre o estado diabético e a diminuição do número de granulomas hepáticos.

Aparentemente houve também associação direta entre o aumento da taxa glicêmica e a diminuição do número de granulomas por verme, ainda que, estatisticamente os grupos diabético grave e diabético moderado não apresentaram diferença significativa quanto a este aspecto ($P\% = 15,34$).

Aventamos a hipótese que a deficiência da insulina nos animais diabéticos interfira ou mesmo iniba algumas etapas do metabolismo intermediário, favorecendo a cetogênese e impedindo a utilização normal da glicose pelo esquistossomo. Isto, porque, vários mecanismos, tais como: a) mobilização aumentada de lipídeos, b) aumento da taxa de oxidação de ácidos graxos; c) aumento dos níveis de acetilcoenzima A, d) alterações das propriedades das mitocôndrias hepáticas, e) diminuição da taxa de formação de ácido cítrico, que ocorre nos diabéticos, podem, isoladamente ou associados, alterar as inter-relações metabólicas dificultando o complexo enzimático envolvido e acarretando modificações dos padrões sanguíneos que poderiam prejudicar o *S. mansoni*.

Nos diabéticos humanos há deficiência de absorção, fixação e transporte de glicose nos tecidos. Uglem e Read¹⁶ (1975) referem que os mecanismos básicos de transporte de açúcar nos esquistossomos é o mesmo observado nos tecidos dos vertebrados. Este fato parece-nos explicar que ambos, parasita e hospedeiro, reagem frente ao mesmo fenômeno, aparentemente da mesma forma.

Cabe ressaltar o fato de termos observado um elevado número de esquistossomos atrofiados, ou mais exatamente, não desenvolvidos, nos animais diabéticos, o que significa que as condições fornecidas pelo hospedeiro tornado diabético não só prejudicam a atividade reprodutora do verme (menor número de ovos por parasita) como também seu desenvolvimento somático global.

Nos animais que se mostraram resistentes à aloxana, o comportamento interme-

diário entre os diabéticos e o grupo controle, faz-nos pensar que este grupo estaria no chamado "estado pré-diabético" que de alguma forma prejudicou o desenvolvimento e a postura dos esquistossomos. Outro fator poderia ter sido a ação da própria aloxana, ainda que sabemos ser esta droga eliminada poucas horas após sua administração. Mesmo assim, a aloxana talvez agisse de modo a prejudicar o desenvolvimento e a postura do esquistossomo.

A aloxana destrói seletivamente as células beta, sendo o número de células destruídas proporcional a dose aplicada. Doses muito grandes podem afetar os parênquimas hepático e renal. Estas lesões secundárias são temporárias, refazendo-se poucas horas após a aplicação da aloxana. Mesmo sendo irreversível a destruição das células pancreáticas pela aloxana, grande parte dos animais que se tornam diabéticos por ação da droga, readquirem níveis normais de açúcar no sangue. Segundo Weisbren¹⁷ (1948) decorridas seis semanas após a administração de aloxana, apenas metade dos camundongos sobreviventes mantiveram-se diabéticos. Williams¹⁸ (1969) refere que animais nos quais são aplicadas doses de aloxana apresentam três fases com relação aos níveis glicêmicos:

1ª) Hiperglicemia imediata devido, provavelmente, a glicogenólise hepática; 2ª) hipoglicemia resultante da liberação da insulina pelas células beta destruídas; 3ª) hiperglicemia devido a deficiência de insulina.

Não observamos em nossas experiências níveis hipoglicêmicos nos animais estudados, provavelmente devido ao fato de termos efetuado somente duas dosagens glicêmicas, uma, 48 horas após a injeção de aloxana e, a outra, 50 dias após a primeira determinação glicêmica.

Sabemos que as fases de hiperglicemia imediata e de hipoglicemia ocorreram sucessivamente poucas horas após a aplicação de aloxana, de maneira que em nossa primeira dosagem, efetuada 48 horas após a aplicação de aloxana, já obtivemos níveis hiperglicêmicos correspondentes à terceira fase.

Com relação ao grupo de dieta rica em açúcar, verificamos que se comportou de maneira similar ao grupo controle, provavelmente porque os camundongos apresentam grande capacidade de restabelecer rapidamente seu nível glicêmico normal, quando submetidos a maior ingestão de açúcar.

RSPUB9/415

MAGALHÃES, L. A. et al. [The influence of hyperglycemic diet and alloxanic diabetes on the vitality of *Schistosoma mansoni* in experimentally infected mice.] *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 12:267-76, 1978.

ABSTRACT: Some effects of a sugar-rich diet and of the alloxanic diabetes in albino mice (*Mus musculus*) infected with *Schistosoma mansoni* were considered. The results showed: 1. the number of granulomata for the alloxane treated animals was significantly lower than the number for untreated animals. 2. one may, then, surmise that the alloxane treatment generates conditions that inhibits the development and oviposition of *S. mansoni*.

UNITERMS: *Schistosoma mansoni*. Alloxan diabetes. Schistosomiasis.

MAGALHÃES, L. A. et al. Influência da dieta hiperglicêmica e do diabetes aloxânico sobre a vitalidade do *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907, em camundongos experimentalmente infectados. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 12:267-76, 1978.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AWDALLA, H. N. et al. The pancreas and blood sugar changes in mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 68:410-1, 1974.
2. BRENER, Z. et al. Terapêutica experimental da esquistossomose mansoni, Aplicação do método de isolamento de granulomas do fígado de camundongos. *Rev. bras. Malar.*, 8:533-7, 1956.
3. BUEDING, E. Carbohydrate metabolism of *Schistosoma mansoni*. *J. gen. Physiol.*, 33:475-95, 1950.
4. BUEDING, E. & MACKINNON, J. A. Hexokinase of *Schistosoma mansoni*. *J. biol. Chem.*, 215:495-506, 1955.
5. BUEDING, E. & MACKINNON, J. A. Studies of the phosphoglucose isomerase of *Schistosoma mansoni*. *J. biol. Chem.*, 215:507-13, 1955.
6. BUEDING, E. & MANSOUR, T. E. The relationship between inhibition of phosphofructokinase activity and the mode of action of trivalent organic antimonials on *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.*, 12:159-65, 1957.
7. BUEDING, E. & PETERS, L. Effects of naphthoquinones on *Schistosoma mansoni* in vitro and in vivo. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 101:210-29, 1951.
8. BUEDING, E. et al. Effect of respiratory inhibition on *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.*, 8:15-8, 1953.
9. MAGALHÃES, L. A. Técnica para avaliação da viabilidade de penetração de cercárias de *Schistosoma mansoni* em *Mus musculus*. *Hospital*, Rio de Janeiro, 75:137-40, 1969.
10. MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. Kinetics of lactic dehydrogenases of *Schistosoma mansoni* and of rabbit muscle. *Brit. J. Pharmacol.*, 8:431-4, 1953.
11. MANSOUR, T. E. & BUEDING, E. The actions of antimonial on glycolytic enzymes of *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.*, 9:459-62, 1954.
12. PELLEGRINO, J. & BRENER, Z. Method for isolating Schistosome granulomas from mouse liver. *J. Parasit.*, 42:564, 1956.
13. SOMOGYI, M. Notes on sugar determination. *J. biol. Chem.*, 195:19-23, 1952.
14. SUKKAR, M. Y. et al. Impaired glucose tolerance in hepatic schistosomiasis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 68:327-32, 1974.
15. TIMMS, A. R. & BUEDING, E. Studies of proteolytic enzyme from *Schistosoma mansoni*. *Brit. J. Pharmacol.*, 14:63-73, 1959.
16. UGLEM, G. L. & READ, C. P. Sugar transport and metabolism in *Schistosoma mansoni*. *J. Parasit.*, 61:390-7, 1948.
17. WEISBREN, B. A. Alloxan diabetes in mice. *Proc. Soc. exp. Biol.*, New York, 67:154-7, 1948.
18. WILLIAMS, R. H. *Textbook of endocrinology*. 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1969.
19. YOLLES, T. K. et al. A technique for the perfusion of laboratory animals for the recovery of Schistosomes. *J. Parasit.*, 33:419-26, 1947.
20. ZAH DANOV, V. *Epidemiology: foreign languages*. Moscou, Publishing House, s.d.

Recebido para publicação em 09/11/1977
Aprovado para publicação em 13/04/1978