

PERFIL DE MIGRAÇÃO CELULAR AGUDO INDUZIDO PELA PRESENÇA DE CORPO ESTRANHO EM *Calomys callosus*

LUCIANO SCHNEIDER SILVA,¹ LOANDA CARVALHO SANTA ANA-LIMONGI,² ANDRÉ KIPNIS³
E ANA PAULA JUNQUEIRA-KIPNIS³

1. Universidade Paulista.

2. Mestranda do Programa de Medicina Tropical, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia da Universidade Federal de Goiás.

3. Professor(a) adjunto, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia da UFG

RESUMO

Calomys callosus são roedores silvestres presentes no cerrado brasileiro, que foram adaptados às condições laboratoriais. Trata-se de animais que apresentam resistência às infecções que induzem respostas inflamatórias crônicas (*Trypanosoma cruzi* e *Paracoccidioides brasiliensis*). O objetivo deste trabalho foi caracterizar a reação inflamatória, na fase aguda, induzida pela implantação subcutânea de um corpo estranho. Vinte e sete *C. callosus* e trinta camundongos (B10A) foram implantados e analisados

comparativamente durante 144 horas. Lamínulas implantadas em *C. callosus* mostraram predomínio de macrófagos e eosinófilos, enquanto que, nos camundongos, os neutrófilos seguidos pelos macrófagos foram as células migratórias dominantes ($p < 0,05$). Conclui-se que os *C. callosus* apresentam mecanismos inflamatórios para remoção de corpo estranho diferentes dos encontrados nos demais roedores e nos seres humanos.

PALAVRAS-CHAVES: Granuloma, histologia, inflamação aguda, lamínula, roedores silvestres.

ABSTRACT

CALOMYS CALLOSSUS CELL MIGRATION DYNAMICS TO STRANGE BODY

Calomys callosus are wild rodents present in the Brazilian savannas that were adapted to the laboratorial conditions. These animals are resistant to infections that induce chronic inflammatory responses (*Trypanosoma cruzi* and *Paracoccidioides brasiliensis*). The objective of this work was to characterize the acute inflammatory reaction, prompted by the subcutaneous implementation of a foreign body. Twenty seven *C. callosus* and thirty B10A mice received implant and were comparatively

analyzed during 144 hours. Circular cover slides implanted in *C. callosus* showed predominance of macrophages and eosinophils whereas in the mice, the neutrophils followed by the macrophages were the migratory dominant cells ($p < 0.05$). It was concluded that *C. callosus* present inflammatory mechanisms for the removal of foreign body different from the ones found in the other rodents as well as in the human beings.

KEY WORDS: Acute inflammation, cover slip, granuloma, histology, wild rodents.

INTRODUÇÃO

O *Calomys callosus* é um roedor da família Cricetidea, encontrado no Planalto Central do

Brasil, que vive na interface entre o cerrado, áreas de plantação e depósito de alimentos, estando, portanto, em contato direto com o ser humano (MOOJEN et al., 1952; HERSHKOVITZ et al.,

1962; MASSOIA & FORNER, 1965; MELLO et al., 1969, 1977, 1979, 1984).

Em 1967, PETTER et al. introduziram esse roedor na criação de animais de laboratório. *C. callosus* são animais de fácil manipulação e adaptação em condições laboratoriais, sendo também altamente férteis durante todo o ano (JUSTINES & JOHNSON, 1970; MELLO, 1977, 1978; LENZI, 1995).

O gênero *Calomys sp* pode atuar como reservatório natural do hantavírus (WILLIAMS et al., 1997; CARROLL et al., 2005), vírus Junin, Família Aerenaviridae (MORETTI et al., 1980). O *C. callosus* têm sido utilizado como modelo experimental para estudo de susceptibilidade e resistência às infecções como o *Paracoccidioides brasiliensis* (JUNQUEIRA-KIPNIS et al., 1994; ALCEU et al., 2007), o *Toxoplasma gondii* (FAVORETO-JUNIOR et al., 1998), o *T. cruzi* (MELLO, 1977; MELLO et al., 1979; ANDRADE et al., 1994; PRADO JUNIOR et al., 1998) e o *Schistosoma mansoni* (BORDA, 1972; MELLO, 1979, 1980; LENZI et al., 1998, 1995), e também por esta razão vem sendo mantido em biotérios (JUSTINES & JOHNSON, 1970; VAZ DE LIMA et al., 1992). A infecção com *T. gondii* demonstra que *C. callosus* são altamente susceptíveis. No entanto, esses animais, quando desafiados com *T. cruzi* e *P. brasiliensis*, adquirem a doença, não apresentando patologias. Comparando a infecção dos camundongos e *Calomys sp* com *T. cruzi* observa-se que, enquanto o camundongo apresenta lesões inflamatórias e fibrose no miocárdio persistente, que decorre da colonização por formas amastigotas, o *Calomys*, embora inicialmente também tenha lesão inflamatória e fibrose, apresenta regressão das lesões e reconstituição tecidual. Já na infecção com *P. brasiliensis*, esses animais mostram-se resistentes, formando granulomas do tipo epitelióide que regridem espontaneamente (MORETTI et al., 1980; JUNQUEIRA-KIPNIS et al., 1994).

A formação de granuloma é um aspecto importante na capacidade de resistência a agentes patogênicos. Conforme demonstrado por JUNQUEIRA-KIPNIS et al. (1994), o *C. callosus* apresenta capacidade de formar granulomas

perante paracoccidioidomicose, porém com um perfil de migração celular diferenciado daquele apresentado por camundongos. Enquanto na formação dos granulomas em camundongos existe um baixo envolvimento de eosinófilos, nos *C. callosus*, os eosinófilos estão sempre presentes em proporções semelhantes às dos macrófagos. A associação da presença de eosinófilos nos granulomas à capacidade de resistência à infecção pelo *P. brasiliensis* pode caracterizar o perfil de formação de granulomas do *Calomys sp*. Estudos da formação de granulomas nessa espécie podem contribuir para o entendimento de alguns dos fatores que determinam a sua resistência a diversas infecções.

Neste estudo, apresenta-se uma avaliação do perfil de migração celular agudo na formação de granuloma induzido pela presença de corpo estranho em *C. callosus*

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Acasalaram-se *C. callosus* e os camundongos isogênicos da linhagem B10A, mantendo-os no Biotério do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG). Aos trinta dias do nascimento, os filhotes foram desmamados e sexados. Utilizaram-se para os experimentos animais de ambos os sexos, com idade variando entre oito e doze semanas.

Toda conduta experimental seguiu as normas exigidas pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), com prévia aprovação pelo Comitê de Ética da Instituição, onde se desenvolveu o experimento.

Implantação e coleta das lamínulas

Os animais foram anestesiados com solução 1:1 (0,4mg/Kg) de cloridrato de 2 (2-6-xilidino)-5,6-dihidro-4h-1,3-tiazina e cloridrato de ketamina e, em seguida, dispôs-se cada um em decúbito ventral, para a realização de uma fenda cirúrgica de 5mm, com o auxílio de um bisturi.

Nessa fenda, após divulsão da pele, colocou-se uma lamínula circular de 3mm, a qual em seguida foi fechada, com ponto simples, usando-se fio de algodão. Após cada período determinado pelos grupos, os animais foram anestesiados com éter sulfúrico e sacrificados por deslocamento cervical, coletando-se as lamínulas.

Coloração das lamínulas

As lamínulas foram lavadas em salina estéril, fixadas com metanol e coradas por Hematoxilina-Eosina. Procedeu-se à divisão das lamínulas em quadrantes e contaram-se as células com o auxílio de microscópio de luz. As células foram diferenciadas de acordo com a sua morfologia.

Delineamento experimental

Implantaram-se 27 *C. callosus* e 30 camundongos com lamínulas. Após o implante, sacrificaram-se três a quatro animais, por grupo, sendo as lamínulas retiradas às 3, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96 e 144 horas após a implantação. Os experimentos foram reprodutíveis em três experimentos independentes.

Análise estatística

Os resultados representam a média e o desvio-padrão de três a quatro animais por grupo. Compararam-se os dados por análise de variância (ANOVA). Para determinação das diferenças estatísticas entre os tratamentos, utilizou-se o test *t* de student. O nível de significância empregado foi de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Acompanhou-se o perfil de migração celular para as lamínulas implantadas por via subcutânea em camundongos e *C. callosus* por sete dias consecutivos, sendo encontradas células nas lamínulas de neutrófilos, macrófagos, células gigantes multinucleadas, eosinófilos e fi-

broblastos. As Figuras de 1 a 4 demonstram os resultados obtidos na contagem das células nas lamínulas implantadas em *C. callosus* e B10A.

A Figura 1 mostra os resultados comparativos das contagens de neutrófilos dos *C. callosus* e dos camundongos B10A. Dividiram-se as lamínulas em quatro quadrantes, sendo contadas cem células em cada quadrante, as quais foram classificadas quanto a sua morfologia. Os camundongos apresentaram uma predominância de neutrófilos ao longo do período de observação ($p < 0,05$). Embora os neutrófilos tenham sido as principais células migratórias até as 24 horas de implantação, essas células mostraram uma tendência a diminuir drasticamente após esse período nos *C. callosus* ($p < 0,05$), quando comparado com os camundongos.

A presença de macrófagos nas lamínulas está representada na Figura 2. As principais células migratórias para o corpo estranho na fase aguda da inflamação, em *C. callosus*, foram os macrófagos ($p < 0,05$). Essas células apresentaram tendência a aumentar após 24 horas de implantação, mantendo-se dominantes até 144 horas de observação. As lamínulas implantadas no camundongo B10A demonstraram um aumento gradual, mas não predominante de macrófagos ($p < 0,05$).

Após 48 horas de implantação das lamínulas, iniciou-se a formação das células gigantes multinucleadas tanto nos *C. callosus* quanto nos camundongos B10A (Figura 3). As células gigantes multinucleadas das lamínulas provenientes de camundongos apresentavam um número de aproximadamente quatro núcleos, enquanto que a dos *C. callosus* apresentavam em torno de oito ou mais núcleos (Figuras 5A e 5B).

Nas Figuras 4 e 5C observa-se a presença marcante de eosinófilos nas lamínulas implantadas nos *Calomys*. Esse aumento de eosinófilos ao longo do tempo foi significativo a partir das 48 horas após a implantação, tornando-se evidentes às 144 horas ($p < 0,05$). No entanto, em camundongos, apesar de se observar um aumento sutil de eosinófilos, ele não foi significativo ($p > 0,05$).

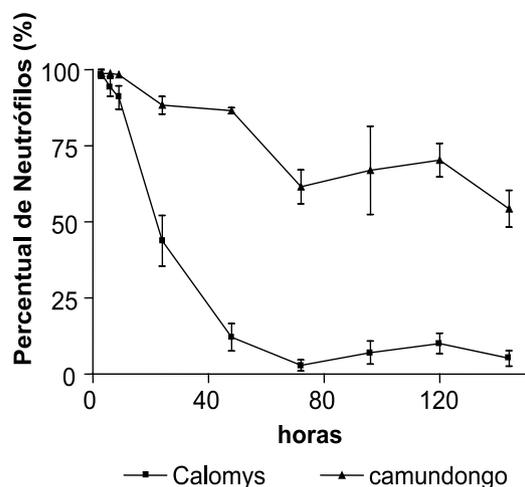


FIGURA 1. Percentual de neutrófilos encontrados no período de sete dias nas lamínulas implantadas em *C. callosus* e camundongos.

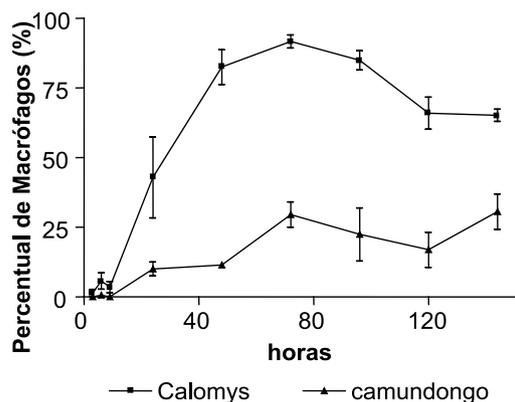


FIGURA 2. Percentual de macrófagos encontrados no período de sete dias nas lamínulas implantadas em *C. callosus* e camundongos.

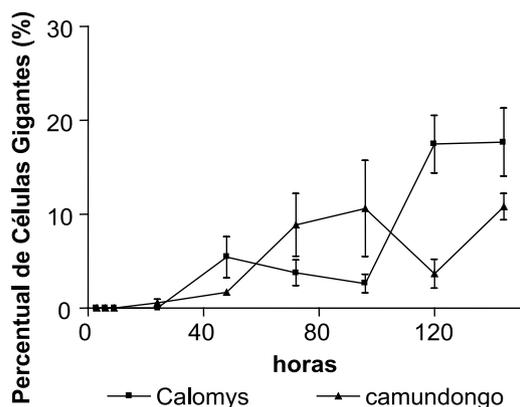


FIGURA 3. Porcentual de células gigantes multinucleadas no período de sete dias nas lamínulas implantadas em *C. callosus* e camundongos.

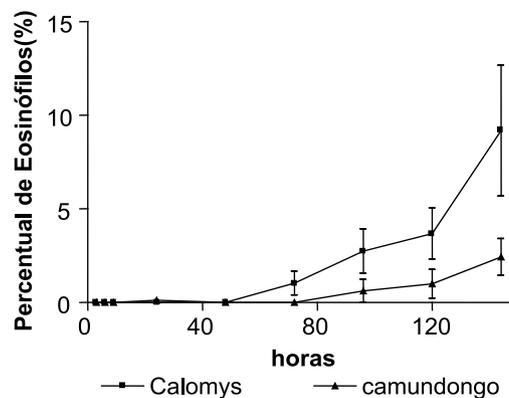


FIGURA 4. Percentual de eosinófilo encontrados no período de sete dias nas lamínulas implantadas em *C. callosus* e camundongos.

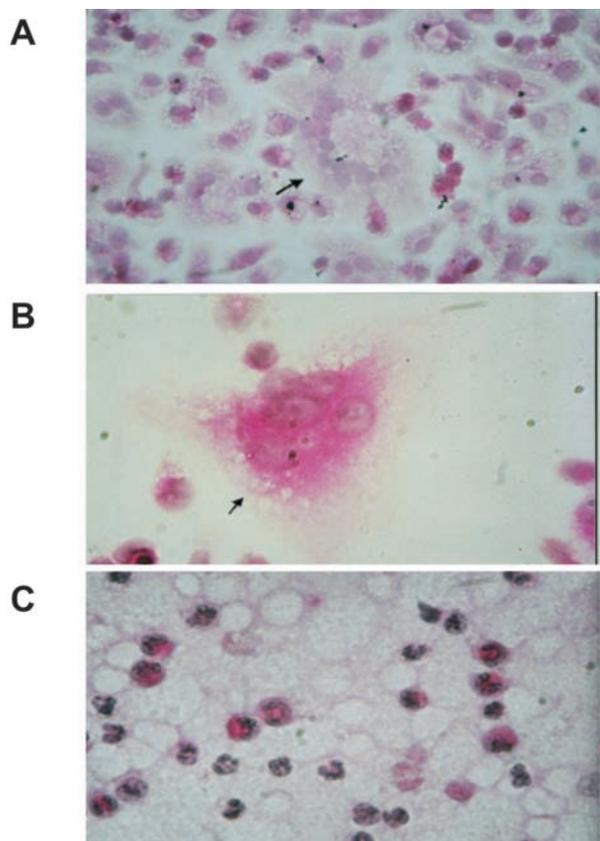


FIGURA 5. Fotomicrografia das lamínulas circulares implantadas no tecido subcutâneo de *C. callosus* e camundongos isogênicos da linhagem B10A, coradas por H&E e visualizadas com aumento de 40X em A e 100X em B e C. Em A e C lamínulas implantadas em *C. callosus* coletada após 80 horas. Em B lamínula implantada em camundongos B10A coletada após 80 horas. Observam-se, em A e B, células gigantes multinucleadas (setas). Eosinófilos são mostrados em C.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste trabalho demonstram que os macrófagos e os eosinófilos são as principais células envolvidas na formação de granulomas a corpo estranho na fase aguda nos *C. callosus*, enquanto que, nos camundongos, os neutrófilos são as principais células seguidas dos macrófagos.

A presença de macrófagos nas inflamações do *Calomys* foi também observada por BORGES et al. (1992) e LENZI et al. (2002). Esses autores infectaram o *Calomys* com *T. cruzi* e as principais células envolvidas nas lesões induzidas pela presença de formas amastigotas eram os macrófagos e os fibroblastos, valendo ressaltar que LENZI et al. (2002) também observaram a presença de eosinófilos. ANDRADE et al. (1994), em modelo semelhante, observaram apenas o predomínio de eosinófilos, indicando uma participação ativa dessas células na inflamação. Igualmente, quando esses animais foram infectados com *Shistosoma mansoni*, as lesões inflamatórias da fase aguda assemelharam-se, com predomínio de macrófagos nos granulomas (LENZI et al., 1995).

Segundo alguns autores, a reação inflamatória granulomatosa é uma resposta imune eficaz na eliminação de patógenos intracelulares como o *P. brasiliensis* (FRANCO, 1987; JUNQUEIRA-KIPNIS, 1994). ARRUDA et al. (2007) acrescentaram que diversos outros fatores também podem influenciar na resistência do hospedeiro. Quando camundongos isogênicos de linhagem resistentes à infecção intracelular são infectados, citocinas do tipo 1 como IL-2/IFN- γ e anticorpos da classe IgG2a são produzidos, além de ser formado um granuloma, como é o caso dos camundongos A/J infectados com *P. brasiliensis*. No entanto, quando se utilizam camundongos susceptíveis (B10A), observam-se ausência de hipersensibilidade tipo tardia, falta de secreção de citocinas do tipo 1 e reação inflamatória difusa com ausência de granulomas. Conclui-se que a resistência do hospedeiro e que a capacidade de formação de granuloma dependem da herança genética dos animais. O

Calomys parece apresentar uma resposta inflamatória mista, uma vez que apresenta macrófagos e fibroblastos característicos de uma resposta do tipo TH1 e formados de granulomas epitelióides, mas com infiltrado eosinofílico que predomina nas respostas TH2.

As mudanças celulares que resultam no acúmulo de macrófagos a sua associação física estável a lamínulas para formar granulomas necessitam de melhor esclarecimento. Provavelmente, podem envolver expressão de moléculas de adesão e seus ligantes. A expressão de moléculas de adesão encontra-se na dependência de citocinas secretadas pelo macrófago ativado. A importância do TNF- α e da IL-1 para a formação de um granuloma já se encontra evidenciada (KASHARA et al., 1988). Além disso, comprovou-se recentemente que o TNF- α e o TGF- β produzidos pelos macrófagos dos *Calomys* são importantes tanto para a indução da reação inflamatória como para a sua regressão, quando analisados durante a infecção experimental com *T. cruzi* (MAGALHAES-SANTOS et al., 2002; MAGALHAES-SANTOS et al., 2004; MAGALHAES-SANTOS et al., 2005).

Do ponto de vista do acúmulo de eosinófilos nas lamínulas, resultados semelhantes foram obtidos na infecção de *C. callosus* por *T. cruzi* (ANDRADE et al., 1994). A função do eosinófilo é complexa, variada e incerta. Estudos com *shistosomiasis* mediante a utilização de modelos experimentais camundongos e ratos concluíram que os eosinófilos participam da formação do granuloma, possuem função citolítica e função patológica, em virtude de danos teciduais causados pela desgranulação (CAPRON & CAPRON, 1992). No entanto, quando LENZI et al. (1998) trabalharam com *S. mansoni* e *Calomys*, eles verificaram que, apesar da presença de eosinófilos nos granulomas, não havia morte dos miracídeos, o que descarta a atividade citolítica.

As células gigantes (CG) estão envolvidas na remoção de corpos estranhos e de tumores, assim como no seqüestro de patógenos (FERREIRA et al., 2004; KASHINO et al., 1995). As CG estão também envolvidas na fase aguda da resposta inflamatória nos *C. callosus* infectados

com *T. gondii* (FERREIRA et al., 2004). Neste trabalho, observou-se a formação de CG a partir de 48 horas de implantação das lamínulas. Não houve diferença na migração inicial entre camundongos e *Calomys*; entretanto, quando a migração de eosinófilos intensificou-se, ocorreu um aumento significativo de CG nos *Calomys*.

Já em estudo recente, LI et al. (2007) mostraram que pacientes com gastrite eosinófila granulomatosa (GEG) possuíam no infiltrado inflamatório um grande número de CG e eosinófilos. A alta densidade das células gigantes foi associada a dois fatores: presença de eosinófilos e proliferação de microvasos. Em camundongos, sabe-se que a presença de eosinófilos é devida principalmente à ação de: IL-5, leucotrienos, fator de crescimento ativo de eosinófilos, triptase e histamina. Acredita-se que as CG liberam TNF- α , que induz os linfócitos TH2 a liberar IL4 e IL5, importantes fatores quimiotáticos para os eosinófilos, sendo que este TNF- α liberado permite a sobrevivência do eosinófilo no infiltrado. Nos resultados desta pesquisa, comprovou-se a participação de células CG na resposta aguda a corpo estranho, sugerindo que tais células apresentam funções semelhantes tanto nos *Calomys* quanto nos isogênicos da linhagem B10A. Conquanto a interação entre os eosinófilos e os macrófagos na indução da formação da CG ainda não esteja completamente esclarecida, neste trabalho, a quantidade de núcleos presentes nas CG dos *Calomys* parece estar diretamente relacionada à presença de eosinófilos nas lamínulas.

Se nos *C. callosus* os macrófagos e os eosinófilos são as principais células envolvidas na formação do granuloma (fase aguda) na presença de um corpo estranho, nos camundongos, as figuras centrais são os neutrófilos e os macrófagos.

AGRADECIMENTOS

À assistência técnica de Denise Leão Barthason, Lindomar Guedes Freire Filha, Isolina Maria Xavier Rodrigues. Apoio Financeiro: Funape-UFG.

REFERÊNCIAS

- ALCEU, L.C. V.; BERBET, GABRIELE, G. FARIA; MARGARETH, L.; GENNRI-CARDOSO MARIA M. D. SILVA. Histological and serological evidence of experimental paracoccidioidomycosis in *Calomys callosus* (Rodentia: Cricetidae). **International Journal of Experimental Pathology**, v. 88, p. 55-62, 2007.
- ANDRADE, S. G.; KLOETZEL, J. K.; MONAMARIS, M. B.; FERRANS, V. J. Morphological aspects of the myocarditis and myositis in *Calomys callosus* experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*: Fibrogenesis and spontaneous regression of fibrosis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 89, n. 3, p. 379-393, 1994.
- ARRUDA, C.; KASHINO, S. S.; FAZIOLI, A. R.; CALICH, G. L. V. A primary subcutaneous infection with *Paracoccidioides brasiliensis* leads to immunoprotection or exacerbated disease depending on the route of challenge. **Microbes and Infection**, v. 9, p. 308-316, 2007.
- BORDA, C. E. **Infecção natural e experimental de alguns roedores pelo *Schistosoma mansoni* Sambon**, 1907. 1972, Belo Horizonte, 43 f. (Máster Thesis) – ICB-UFMG.
- BORGES, M. M.; ANDREDA, S. G.; PILATTI, C. G.; PRADO, Jr, J. C.; KLOETZEL, J. K. Macrophage activation and histopathological findings in *Calomys callosus* and Swiss mice infected with several strains of *Trypanosoma cruzi*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 87, p. 493-502, 1992.
- CARROLL, D. S.; MILLS, J. N.; MONTGOMERY, J. M.; BAUSCH, D. G.; BLAIR, P. J.; BURANS, J. P.; FELICES, V.; GIANELLA, A.; IHOSHI, N.; NICHOL, S.T.; OLSON, J. G.; ROGERS, D. S.; SALAZAR, M.; KSIAZEK, T. G. Hantavirus pulmonary syndrome in Central Bolivia: relationships between reservoir hosts, habitats, and viral genotypes. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 72, n. 1, p. 42-46, 2005.
- CAPRON, M.; CAPRON, A. Effector functions of eosinophils in schistosomiasis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 87 (Suppl.IV), p. 167-170, 1992.
- CHIAPPERO, M.B.; GARDENAL, C.N. Restricted gene flow in *Calomys musculinus* (Rodentia, Muridae), the natural reservoir of Junin virus. **Journal of Heredity**, v. 94, n. 6, p. 490-495, 2003.

- FAVORETO–JUNIOR, S.; FERRO, E. A. V.; CLEMENTE D.; SILVA, D. A. O.; MINEO, J. R. Experimental Infection of *Calomys callosus* (Rodentia, Cricetidae) by *Toxoplasma gondii*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.**, v. 93, n. 1, p. 103-107, 1998.
- FERREIRA, S. G. L.; MINEO, J. R.; OLIVEIRA, J. R.; FERRO, E. A.; SOUZA, M. A.; D. SANTOS A. A. *Toxoplasma gondii* and mast cell interaction in vitro: experimental infection approaches in *Calomys callosus* (Rodentia, Cricetidae). **Microbes Infection**, v. 6, n. 2, p. 172-81, 2004.
- FRANCO, M. Host parasite relationship in paracoccidiodomycosis, **Journal of Medicine Veterinary and Mycology**, v. 25, n. 1, p. 5-18, 1987.
- FRANCO, M.; MONTENEGRO, M. R.; MENDES, R. P.; MARQUES, S. A.; DILLON, N.L.; MOTA, N. G. Paracoccidiodomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 20, n. 2, p. 129-132, 1987.
- HERSHKOVITZ, P. Evolution of neotropical cricetine rodents (Muridae) with special reference to Phyllotine group. **Fieldiana Zoology**, v. 46, p. 1-524, 1962.
- JUNQUEIRA-KIPNIS, A. P. O *Paracoccidoides brasiliensis* utiliza o pâncreas para sua replicação na infecção de *Calomys callosus*? In: CONGRESSO BRASILEIRO DE IMUNOLOGIA, 1994, Caxambu, MG. **Anais...** Caxambu, MG, 1994.
- JUSTINES, G.; JOHNSON, K. M. Observations on the laboratory breeding of the cricetine rodent *Calomys callosus*. **Laboratory Animal Care**, v. 20, p. 57-60, 1970.
- KASAHARA, K.; KPBAYASHI, K.; SHIKAMA, Y. Direct evidence for granuloma-inducing activity of interleukin-1. Induction of experimental pulmonary granuloma formation in mice by interleukin-1 coupled beads. **American Journal of Pathology**, v. 130, p. 629-638, 1988.
- KASHINO, S.S.; FAZIOLI, R.A.; MOSCARDI-BACCHI, M.; FRANCO, M.; SINGER-VERMES, L.M.; BURGUER, E.; CALICH, V.L.G. Effect of macrophage blockade on the resistance of inbred mice to *Paracoccidoides brasiliensis* infection. **Mycopathologia**, v. 130, p. 131-140, 1995.
- LENZI J. A.; MOTA E. M.; PELAJO-MACHADO M.; PAIVA R.A.N.; LENZI H. L. *Calomys callosus*: na Alternative Model to Study Fibrosis in *Schistosomiasis mansoni*. The Pathology of the Acute Phase. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 90, n. 2, p. 311-318, 1995.
- LENZI, J. A.; MOTA, M. E.; PELAGIO-MACHADO, M.; VALE, S. L.; VALE, S. B.; ANDRADE, A. Z. LENZI L. H. Intestinal fibrovascular nodules caused by *Schistosoma mansoni* infection in *Calomys callosus* Rengger, 1830 (Rodentia: Cricetidae): a model of concomitant fibrosis and angiogenesis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97 (Suppl. 1), p. 117-127, 2002.
- LENZI, A. J. ; PELAJO-MACHADO, M.; MOTA, M. E.; OLIVEIRA, D. N.; PANASCO, M. S.; ANDRADE, Z. A.; LENZI, H. L. Effects of *Schistosoma mansoni* infection on *Calomys callosus* coelom-associated lymphomyeloid tissue (milk spots). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 93 (Suppl. 1), p. 13-23, 1998.
- LI, X.; GAO, Z.J.; YU, B. P.; SONG, L. L.; LUO, H. S. Increase of mast cells may be associated with infiltration of eosinophils and proliferation of microvessels in gastric eosinophilic granuloma. **Journal of Gastroenterology Hepatology**, jan. 2007.
- MAGALHAES-SANTOS, I.F.; LIMA, E.S.; ANDRADE, S.G. Fibrogenesis and collagen resorption in the heart and skeletal muscle of *Calomys callosus* experimentally infected with *Trypanosoma cruzi*: immunohistochemical identification of extracellular matrix components. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 703-710, 2002.
- MAGALHAES-SANTOS, I.F.; SOUZA, M.M.; LIMA, C.S.; ANDRADE, S.G. Infection of *Calomys callosus* (Rodentia Cricetidae) with strains of different *Trypanosoma cruzi* biotopes: pathogenicity, histotropism, and fibrosis induction. , v. 99, n. 4, p. 407-413, 2004.
- MAGALHAES-SANTOS, I.F.; ANDRADE, S.G. Participation of cytokines in the necrotic-inflammatory lesions in the heart and skeletal muscles of *Calomys callosus* infected with *Trypanosoma cruzi*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 5, p. 555-561, 2005.
- MASSOIA, E.; FORNES, A. Nuevos datos sobre la morfología, distribución geográfica y etoecología de *Calomys callosus* (Rengger) (Rodentia – Cricetidae). **Physis**, Buenos Aires, n. 25, p. 325-331, 1965.
- MELLO, D. A. Roedores silvestres de alguns municípios do estado de Pernambuco e suas regiões naturais. **Revista Brasileira de Pesquisa Médica e Biologia**, v. 2, p. 360-362, 1969.
- MELLO, D. A.; TEIXEIRA, M. L. Nota sobre a infecção natural do *Calomys expulsus* (Lund, 1841), Cricetidae-Rodentia, pelo *Trypanosoma cruzi*. **Revista Brasileira de Biologia**, v. , p. 429-537, 1977.

- MELLO, D. A. Biology of *Calomys callosus* (Rengger, 1830) under laboratory conditions (Rodentia, Cricetinae). **Revista Brasileira de Biologia**, v. 38, p. 807-811, 1978.
- MELLO, D. A.; VALIN, E.; TEIXEIRA, M. L. Alguns aspectos do comportamento de cepas silvestres do *Trypanosoma cruzi* em camundongos e *Calomys callosus* (Rodentia). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 13, p. 314-332, 1979.
- MELLO D.A. Infecção experimental de *Calomys callosus* (Rengger, 1830), (Cricetidae- Rodentia) a quatro espécies de parasitos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 13, p. 101-105, 1979.
- MELLO, D. A. *Calomys callosus*, Renger, 1830 (Rodentia-Cricetidae): sua caracterização, distribuição, biologia, criação e manejo de uma cepa em laboratório. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 76, p. 61-69, 1984.
- MOOJEN J. **Os roedores do Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Educação e Saúde, 1952. 123 p. (Biblioteca Científica Brasileira, Série A-11).
- MORETTI, E. E.; BASSO, B.; ALBESA, I.; ERASO, A. J.; KRAVETZ F. O. Infecção natural de *Calomys laucha* por *Trypanosoma cruzi*. **Medicina**, Buenos Aires, v. 40 (Supl. 1), p. 181-186, 1980.
- PETTER, F.; KARIMI, Y.; ALMEIDA, C. R. Un nouveau rongeur de laboratoire, le cricetidé *Calomys callosus*. **Revue du Academic Science**. Paris, v. 265, p. 1974-1976, 1967.
- PRADO JUNIOR, J. C. do; LEALM., DE P.; ANSELMO-FRANCI, J. A.; DE ANDRADE JUNIOR H. F. de ; KLOETZEL J. K. Influence of female gonadal hormones on the parasitemia of female *Calomys callosus* infected with the Y strain of *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology Research**, v. 84, n. 2, p. 100-105, 1998.
- VAZ-DE-LIMA, L.R.; KIPNIS, A.; KIPNIS, T.L; DIAS-DA-SILVA, W. The complement system of *Calomys callosus*, Rengger, 1830 (Rodentia, Cricetidae). **Brazilian Journal of Medical Biology Research**, v. 25, n. 2, p. 161-116, 1992.
- WILLIAMS, J. R.; BRAYAN, R. T.; MILLS, J. N.; PALPA, E. R.; VERA, I.; VELASQUES, F.; BAEZ, E.; SCHMIDT, E. W.; FIGUEROA, R. E.; PETERS, C. J.; ZAKI, S. R.; KHAN, A. S.; AND KSIAZEK, T. G. An outbreak of *Hantavirus pulmonary* syndrome in western Paraguay. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 57, n. 3, p. 274-282, 1997.

Protocolado em: 20 maio 2007. Aceito em: 5 nov. 2007.