

LESÕES HEPÁTICAS PROVOCADAS PELA INJEÇÃO DE OVOS DE SCHISTOSOMA MANSONI NA VEIA PORTA DE CAMUNDONGOS SENSIBILIZADOS E NÃO SENSIBILIZADOS (*)

Pedro RASO (1), Rômulo Teixeira de MELLO (2), Geraldo BRASILEIRO FILHO (1), Miriam Oliveira e ROCHA (2) e Paulo Marcos Zech COELHO (3)

R E S U M O

Os Autores estudaram a formação e evolução da reação granulomatosa no fígado em torno de ovos de *Schistosoma mansoni* injetados na veia porta de camundongos sensibilizados e não sensibilizados. O estudo foi realizado 1, 2, 3, 8, 16, 24 e 32 dias após a injeção dos ovos. Os achados mais relevantes foram: 1) o número de ovos encontrados no fígado, em todos os animais, foi muito pequeno em relação à quantidade injetada na veia porta; 2) a reação inflamatória aos ovos se inicia no 1.º dia após sua injeção, quando estes se encontram ainda na luz dos vasos, quando algumas células, especialmente monócitos, aderem ao ovo. Granulomas plenamente formados só foram vistos, no entanto, a partir de 48 horas de infecção; 3) a exsudação celular aumentou progressivamente até o 24.º dia e foi mais pronunciada nos animais sensibilizados; 4) o volume máximo dos granulomas foi atingido no 24.º dia da infecção; 5) nos animais sensibilizados o volume dos granulomas foi maior; 6) células gigantes foram encontradas a partir de 48 horas de infecção, embora seu número sempre tenha sido muito pequeno; nos animais sensibilizados elas eram mais comuns; 7) a neoformação conjuntiva se iniciou no 8.º dia como finas fibras colágenas e só adquiriu o aspecto de lamelas concêntricas (druza de cebola) no 32.º dia; 8) a necrose central em torno do ovo sempre foi escassa nos animais sensibilizados ou não, ao contrário do que se observa na forma aguda, toxêmica, humana; 9) em todos os animais estudados foram encontrados fenômenos regressivos dos hepatócitos, focos de inflamação inespecífica intralobular e periportal, independentes da lesão granulomatosa, geralmente mais intensa nos animais sensibilizados; 10) nos animais sacrificados com 24, 48 e 72 horas de infecção havia áreas de necrose por coagulação dos hepatócitos, às vezes extensas e de caráter isquêmico, ligadas à embolia maciça de ovos, provavelmente resultante de problemas técnicos no processo de inoculação.

I N T R O D U Ç Ã O

O ovo do *Schistosoma mansoni*, através de seus antígenos solúveis, é capaz de produzir uma reação granulomatosa característica, mediada por células (BOROS & WARREN³), que

(1) Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG

(2) Departamento de Biologia Aplicada, Faculdade de Farmácia da UFMG

(3) Departamento de Parasitologia, ICB — UFMG

(*) Trabalho financiado pelo CNPq e pela FINEP

Endereço para correspondência: Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Faculdade de Medicina da UFMG, Caixa Postal n.º 340 — 30.000 Belo Horizonte — MG

Contribuição n.º 119 do Grupo Interdepartamental de Estudos sobre Esquistossomose (GIDE), ICB/UFMG

representa a lesão fundamental encontrada no decurso da esquistossomose humana e experimental. Mediante a injeção de ovos diretamente na veia da cauda de camundongos, von LICHTENBERG¹¹ criou um método experimental que permitiu estudar a formação e evolução da reação granulomatosa no pulmão. Recentemente, EDUNGBOLA & SCHILLER⁶ estudaram a reação granulomatosa no fígado de camundongos, hamsters e ratos pela injeção de 2.000 ovos na veia mesentérica e no pulmão de ratos e camundongos pela introdução de ovos na veia da cauda.

No presente trabalho visamos estudar a formação e evolução do granuloma em camundongos sensibilizados e não sensibilizados induzido por ovos injetados na veia porta, bem como as alterações hepáticas inespecíficas que ocorrem na vigência da infecção.

MATERIAL E MÉTODOS

Quarenta camundongos albinos machos, de 20 25g, foram utilizados inicialmente no presente estudo. Após anestesia pela injeção intraperitoneal de nembutal (66.5mg/kg), fez-se incisão transversal da parede abdominal, de 1,5 cm de extensão, no hipocôndrio direito. Através dela as vísceras foram exteriorizadas e isolada a veia porta. Com seringa hipodérmica e agulha de 10 x 5 mm, foram injetados 2.500 ovos de *S. mansoni*, vivos e mortos, contidos em 0,3 ml de solução salina 0,85%. Após remoção da agulha, a veia porta foi comprimida com gaze embebida em solução salina de Hanks, até cessar a hemorragia. As vísceras foram recolocadas na cavidade abdominal e finalmente feita a sutura com linha 30, em dois planos. A área da ferida cirúrgica foi tratada com solução de meriolate a 1:10000. Todas as etapas desse procedimento foram precedidas das medidas de assepsia necessárias (ROCHA & COELHO¹⁰). Vinte desses animais receberam, oito dias antes, por via intraperitoneal, injeção sensibilizante de 1.000 ovos de *S. mansoni*, em 1,0 ml de solução salina 0,85%.

Os ovos foram obtidos de hamsters infectados com 200 cercárias da cepa LE. Após 49 dias os animais foram sacrificados, e os ovos, em todos os estágios evolutivos, coletados do fígado e do intestino delgado (RITCHIE & BERRIOS DURAN⁹).

Quatro a seis animais dos dois grupos (sensibilizados e não sensibilizados) foram sacrificados por fratura cervical 8, 16, 24 e 32 dias após a injeção dos ovos na veia porta. Fragmentos de todos os órgãos foram incluídos em parafina, cortados com 6 μ e corados pela hematoxilina-eosina. O fígado foi seccionado em cortes transversais com intervalos de 0,4 cm, e todos os fragmentos incluídos.

Em etapa seguinte, pela mesma técnica, foi feita injeção em mais 27 camundongos, 16 dos quais previamente sensibilizados. Grupo de quatro animais não sensibilizados e cinco dos sensibilizados foram sacrificados respectivamente com 24, 48 e 72 horas após a inoculação dos ovos. Tendo em vista os resultados obtidos, este procedimento foi repetido em 12 animais não sensibilizados e em 9 sensibilizados, sacrificados igualmente com 24, 48 e 72 horas de infecção.

RESULTADOS

Em todos os animais, independentemente do grupo (sensibilizado ou não sensibilizado), o número de ovos encontrado no fígado foi muito pequeno; conseqüentemente, também poucos foram os granulomas obtidos nos diversos cortes efetuados nos diferentes fragmentos do órgão. A pesquisa exaustiva dos mesmos em outros órgãos (coração, pulmão, rins, baço, pâncreas e intestinos) foi negativa, exceto em raros casos, em que poucos ovos foram encontrados na cápsula esplênica e na do fígado ou no parênquima pulmonar.

Fenômenos regressivos dos hepatócitos foram constantes em todos os animais. Geralmente discretos, são representados por diminuição da basofilia, células claras, degeneração hidrópica ou vacuolar e, em alguns casos, esteatose tipo macrovacuolar. A arquitetura lobular sempre se manteve preservada.

Nos animais sacrificados com 24, 48 e 72 horas de infecção observaram-se áreas de necrose por coagulação dos hepatócitos, de extensão variada, atingindo parte dos lóbulos e até mesmo quase que lóbulos inteiros. Algumas dessas áreas de necrose estavam relacionadas topograficamente com ramos da veia porta contendo, na luz, ovos isolados ou aglomerados. Pôde-se estabelecer, nesses casos, correlação em

tre causa (embolia) e efeito. Desse modo, as necroses pareciam decorrer da obstrução vascular pelos ovos e era mais extensa nos animais sensibilizados. Atribuímos os fenômenos de embolia e necrose a um problema de técnica de inóculo. Por essa razão, o experimento foi repetido em 21 animais, obtendo-se, novamente, iguais resultados.

Outro aspecto presente em todos os casos foram focos de inflamação periportal e intra-lobular não relacionada diretamente com a presença de ovos. A partir de 24 horas de infec-

ção foram observados raros e pequenos focos de infiltrado de mononucleares na intimidade dos lóbulos, e raros eosinófilos. Esses focos aumentaram de tamanho e número com o tempo de infecção, como também aumentou progressivamente o número de eosinófilos. Nos animais sensibilizados eles eram correspondentemente maiores que nos não sensibilizados e continham mais eosinófilos. Nos espaços porta, notadamente em torno dos ductos biliares, a quantidade de leucócitos, principalmente eosinófilos, aumentou progressivamente no decorrer da infecção (Fig. 1).



Fig. 1 — Animal sensibilizado. 24.º dia de infecção. Infiltrado predominante de eosinófilos em torno de ductos biliares. HE, 256 X

Em um animal sensibilizado e sacrificado no 16.º dia de infecção houve deposição, difusa, em todos os lóbulos, de substância hialina, homogênea, levemente acidófila, ao nível dos espaços de Disse, cuja coloração para amilóide foi negativa. Como consequência, a luz sinusoidal ficou reduzida a uma pequena fenda, e os hepatócitos sofreram acentuada hipotrofia. Embora essa alteração fosse sistematizada, houve variação na sua intensidade em diferentes áreas.

Com relação aos ovos injetados, à reação inflamatória em torno deles e a sua evolução, os achados foram os descritos a seguir.

24 horas

O número de ovos encontrados foi sempre pequeno em relação à quantidade injetada. Na sua imensa maioria, eles se localizavam na luz de ramos da veia porta; raramente foram vistos na fase inicial de saída do vaso. Quando na luz vascular, quase sempre eram envolvidos total ou parcialmente por material acidófilo e homogêneo (plasmático), por vezes denso; em certos locais era finamente granuloso, sugerindo fibrina. Foram encontrados ovos viáveis, degenerados ou somente sua casca. Na intimidade dos ovos intravasculares, principalmente

naqueles sem qualquer estrutura de miracídio, havia pequeno número de eosinófilos. Algumas vezes havia moderado número de leucócitos, notadamente monócitos, em torno do ovo e misturados com o plasma, formando estrutura aparentemente aderida à parede vascular. Por fora do vaso e em correspondência com o ovo havia nítida migração de macrófagos e alguns eosinófilos, indicando a liberação de fatores quimiotáticos para o interstício. Esta reação inflamatória não apresentava estrutura de granuloma.

Nos animais sensibilizados, os aspectos encontrados são semelhantes aos dos não sensibilizados, não havendo diferenças significativas. De fato, não notamos diferenças na reação inflamatória em torno dos ovos nem em relação ao número de eosinófilos.

48 horas

Nos animais não sensibilizados havia maior número de ovos no lúmen vascular, atravessando a parede dos vasos, no espaço periportal ou em plena intimidade dos lóbulos hepáticos. Os ovos apareciam frequentemente agrupados. Cascas de ovos ou seus fragmentos foram encontrados com certa frequência. Naqueles intra-

vasculares, às vezes se encontravam duas ou três células mononucleares grandes; em outros essas células se dispunham em toda a periferia do ovo e finalmente nos demais havia aglomerado de células inflamatórias, já agora apresentando também eosinófilos. Foi caracterizado como granuloma quando o ovo era totalmente envolvido pelas células mononucleares, independentemente de conter ou não eosinófilos e/ou células epitelióides, conforme definição de WARREN¹², reforçada por BOROS², e a de ADAMS¹. Em um único caso foi vista célula gigante no interior do ovo.

Nos animais sensibilizados, os ovos encontrados são predominantemente isolados. Em contraste com os animais não sensibilizados, havia maior número de células envolvendo os ovos. De fato, os granulomas, além de considerável número de macrófagos, alguns deles de tipo epitelióide, mostravam numerosos eosinófilos; em um deles foi encontrada célula gigante. Raramente se observaram ovos no parênquima hepático sem qualquer reação celular em torno. Por vezes a reação inflamatória se formou na parede vascular, crescendo predominantemente para a luz, causando obstrução parcial desta, chegando a reduzir cerca de 80% do lúmen (Fig. 2).

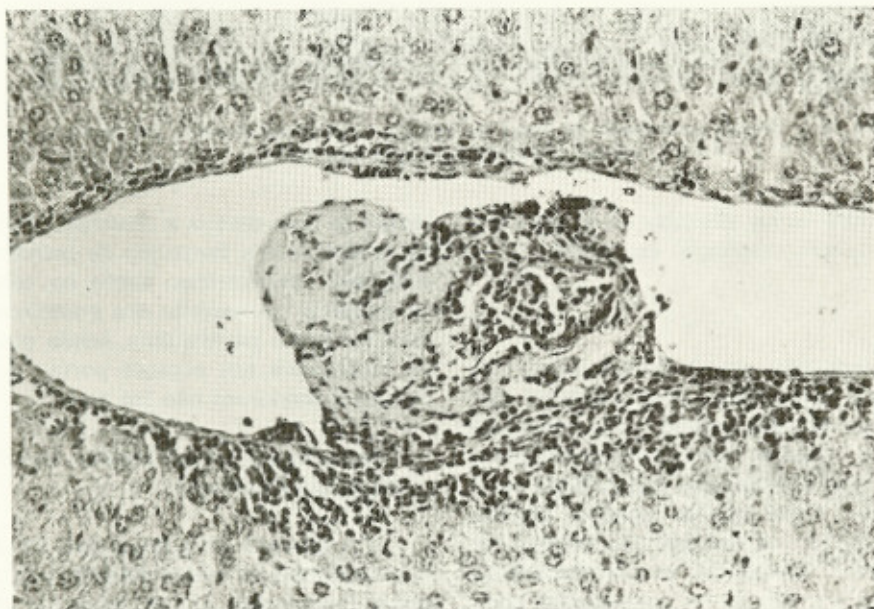


Fig. 2 — Animal sensibilizado (48 horas de infecção). Lesão intravascular inicial mostrando ovo de *S. mansoni* envolvido por fibrina e células sobretudo mononucleares, aderida à parede. Infiltrado mononuclear perivascular. HE, 256 ×

72 horas

No grupo dos não sensibilizados, os granulomas encontrados nos espaços porta ou no parênquima hepático são maiores que nos animais não sensibilizados e sacrificados com 48 horas e contém número proporcionalmente maior de eosinófilos. Também, células epitelióides já estavam bem estruturadas e raras células gigantes apareciam de permcio.

Nos animais sensibilizados a constituição do granuloma era semelhante à descrita nas 48 horas, porém o número de eosinófilos era maior. Outra diferença consistiu na presença de maior número de células gigantes, que eram mais numerosas inclusive do que nos animais não sensibilizados. Notou-se, entretanto, no mesmo animal, variação no tamanho e celularidade dos granulomas (Figs. 3 e 4). Nos dois grupos (sensibilizados e não sensibilizados),

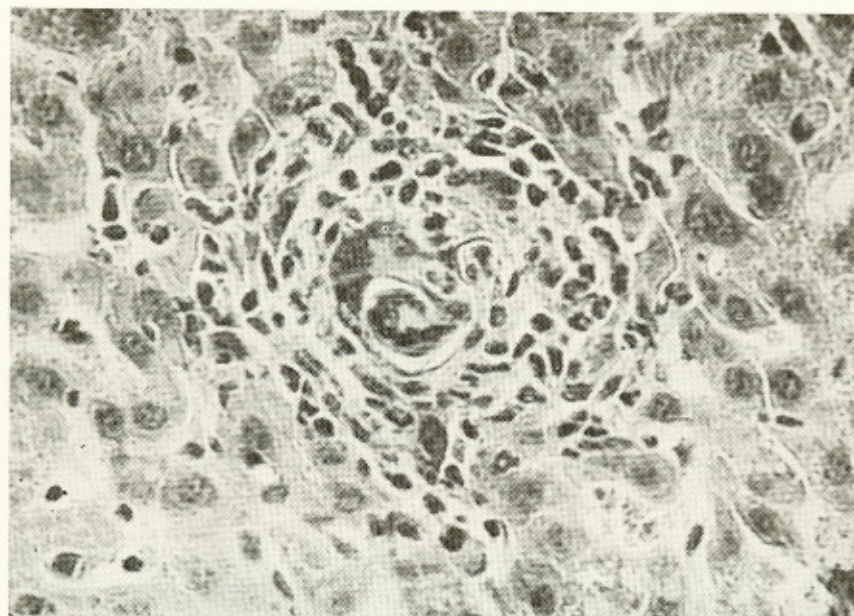


Fig. 3 — Animal sensibilizado. 72 horas de infecção. Granuloma formado por macrófagos, células epitelióides e gigantes. HE, 640 ×

ainda havia ovos na luz vascular ou mesmo nos espaços porta, sem exsudação em torno.

8.º dia

Nos animais não sensibilizados houve variação quanto ao aspecto e o tamanho dos granulomas no mesmo animal e, às vezes, no mesmo corte. Alguns deles eram pequenos e constituídos por macrófagos, eosinófilos, células epitelióides, raras células gigantes, linfócitos e plasmócitos. A composição celular foi sempre variada. Em alguns predominavam os macrófagos e, em outros, os granulócitos eosinófilos; os primeiros nos granulomas menores e os últimos nos maiores. O número de células envolvendo ovo, calculado a grosso modo,

variou de uma dezena a centenas. Nesta fase já foi evidenciada a formação de finíssimas fibras colágenas concêntricas, tanto no centro como na periferia. A maioria dos granulomas se formou em pleno parênquima, sendo poucos aqueles localizados nos espaços porta. A confluência dos granulomas não foi rara.

Nos animais sensibilizados foram notados as seguintes diferenças:

- 1) o número de granulomas foi maior; 2) os granulomas de maior diâmetro ocorrem com maior frequência; 3) por vezes foi observado, em torno do ovo, área de necrose; 4) foi mais freqüente o encontro de células gigantes em torno dos ovos.

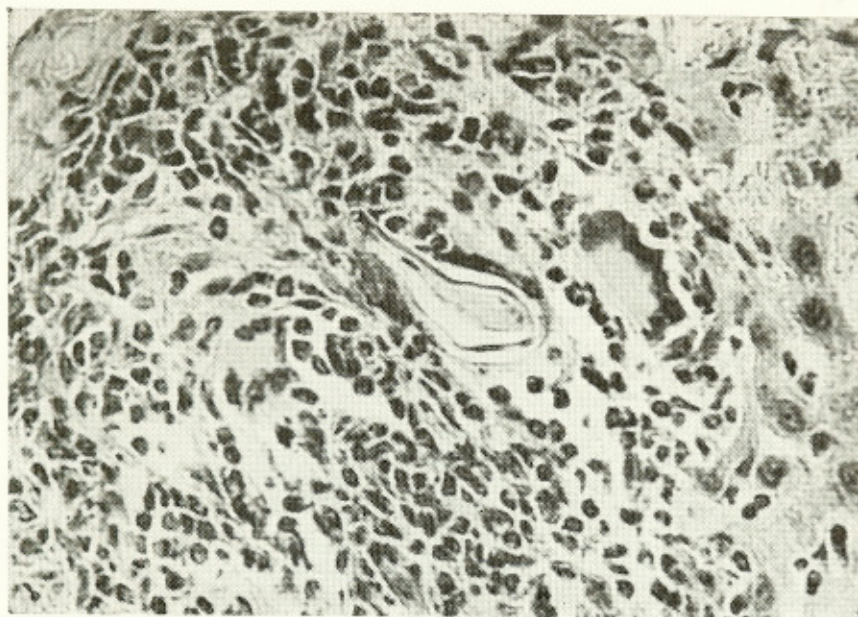


Fig. 4 — Mesmo animal da figura anterior. Notar a diferença de tamanho entre as duas reações em torno do ovo. HE, 640 \times

16.^o dia

No grupo dos não sensibilizados foi maior do que no 8.^o dia o número de ovos e de granulomas, distribuídos no parênquima e nos espaços porto-biliares. Não foi raro o encontro de dois ou mais ovos muito próximos uns dos outros e a formação consecutiva de granulomas confluentes. A constituição geral dos mesmos era, em essência, semelhante à do 8.^o dia (Fig. 5). Diferia destes pelo fato de serem maiores, mais celulares e pela fibrose incipiente mais desenvolvida. Raramente foram encontrados granulomas na íntima de ramos portais, fazendo projeção para dentro da luz. Foi mais frequente o encontro de células gigantes tipo corpo estranho.

Os animais sensibilizados mostraram grande variação na resposta do hospedeiro aos ovos injetados. Em alguns deles foram observados quase que somente granulomas pequenos, em posição paravascular, com poucas células, predominando os macrófagos. Em outros, entretanto, os granulomas eram maiores que os dos animais não sensibilizados. Além disso, sempre foi maior a exsudação de granulócitos eosinófilos. A fibrose, observada em alguns granulomas, era mais intensa (Fig. 6), chegando, em al-

guns deles, a substituir grande parte do exsudato, que se tornou então bastante escasso.

24.^o dia

O quadro histológico do fígado dos animais não sensibilizados foi semelhante ao descrito nos animais do mesmo grupo e sacrificados após 16 dias de infecção. Havia poucos granulomas, com a mesma constituição já descrita. Os granulomas eram, aparentemente, um pouco maiores que os vistos no 8.^o e 16.^o dias. O número de células gigantes sempre foi pequeno. Também mais acentuada era a fibrose (Fig. 7). Em raros granulomas os ovos estavam parcial ou totalmente calcificados.

Nos animais sensibilizados houve variação bastante evidente na morfologia dos granulomas, que eram menos numerosos que nos animais não sensibilizados. As vezes foram encontrados granulomas sem conter ovos, na fase exsudativa, semelhantes aos descritos no 16.^o dia. Eram formados por acúmulos de eosinófilos, com poucos macrófagos e células epitelíoides, envolvidas por lâminas de hepatócitos. Outros, pelo contrário, estavam na fase produ-

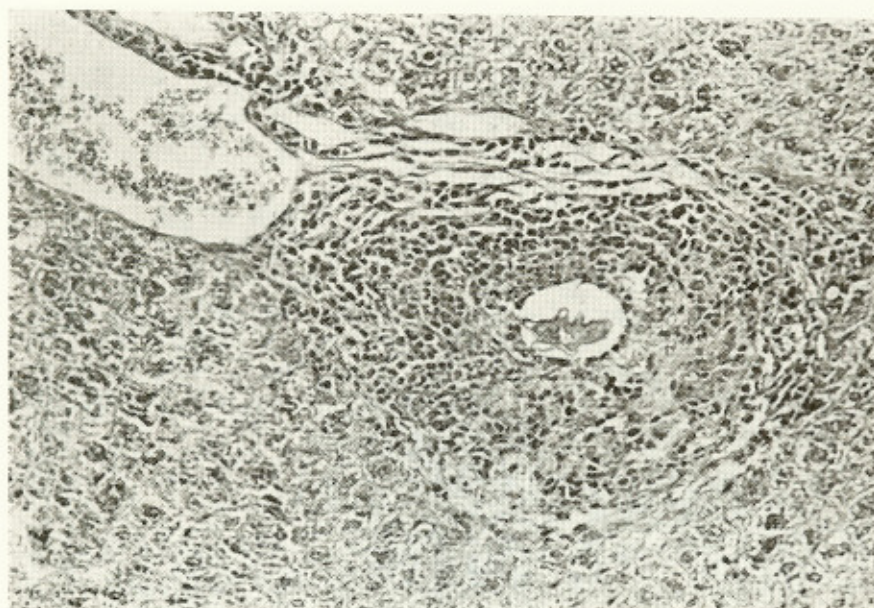


Fig. 5 — Animal não sensibilizado. 16.^o dia de infecção. Granuloma mais volumosos, com maior número de macrófagos, células epitelióides e eosinófilos. HE, 256 \times



Fig. 6 — Animal sensibilizado. 16.^o dia de infecção. Granuloma intravascular, em início de collagenização, com obstrução quase total da luz. HE, 256 \times

tiva, sendo constituídos por zona central relativamente pequena com poucos macrófagos, fibroblastos e eosinófilos, separados entre si por fibras colágenas. Mais externamente havia duas

ou três células gigantes tipo corpo estranho e, na periferia, uma coroa de quatro a seis fileiras de células, onde predominavam os granulócitos eosinófilos. Um terceiro tipo era representado

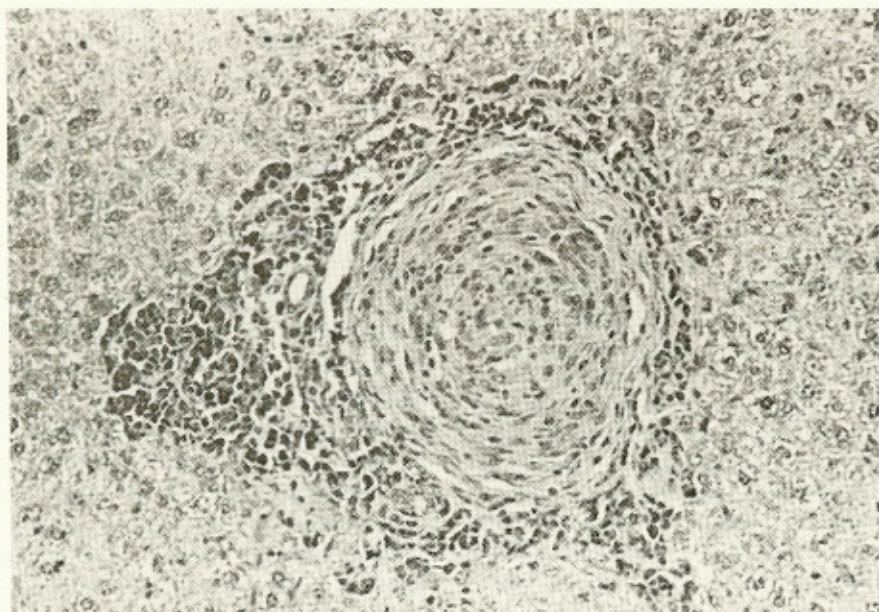


Fig. 7 — Animal sensibilizado. 24.^o dia de infecção. Granuloma parcialmente substituído por lamelas conjuntivas. HE, 256 ×

por granulomas em fibrose, com poucos fibroblastos e macrófagos, intravasculares ou em pleno parênquima. Em um caso era nítida a distribuição lamelar das fibras colágenas. Às vezes granuloma exsudativo, predominantemente constituído por eosinófilos, estava ao lado de outro em fibrose avançada, formados principalmente por fibroblastos e macrófagos.

32.^o dia

Nos animais não sensibilizados o achado mais evidente consistiu na presença de granulomas menores, porém com fibrose mais acentuada do que no 24.^o dia. Esta, que começara a delinear-se no 8.^o dia e foi intensificando progressivamente, torna-se agora bastante evidente. As fibras colágenas tendem a envolver o ovo sob a forma de lamelas concêntricas, semelhantes a druzas de cebola. Na porção central, próxima do ovo, existem também células, sobretudo fibroblastos e macrófagos, misturados com eosinófilos. Todavia, outros granulomas são ainda do tipo exsudativo, ou seja, a fibrose é discreta e predominam ora os macrófagos, ora os eosinófilos.

Nos sensibilizados o número de granulomas encontrado era menor em relação aos não sensibilizados. Além disso, aparentemente estes eram maiores do que os não sensibilizados, porém menores do que os de 24 dias e com menor número de células das exsudações. Diferiam, ainda, do grupo não sensibilizado porque a fibrose, quando presente, era mais evidente.

DISCUSSÃO

Os nossos achados em animais não sensibilizados confirmam, em linhas gerais, os achados de EDUNGBOLA & SCHILLER⁶ nas mesmas condições experimentais. A reação do hospedeiro aos ovos injetados na veia porta ocorreu já no 1.^o dia de infecção, embora granulomas completamente formados só foram encontrados a partir de 48 horas após a sua injeção. No decurso da infecção foi observado um aumento gradual da exsudação e das dimensões dos granulomas até o 24.^o dia de infecção. O maior volume alcançado pelos granulomas no 24.^o dia se deve ao aumento do número de células e da fibrose. A partir daí, diminuiu o volume dos granulomas. Nos animais sensi-

bilizados também houve aumento volumétrico dos mesmos até o 24.º dia; comparados com aqueles dos animais não sensibilizados e sacrificados com igual tempo de infecção, estes granulomas eram mais volumosos, estando de acordo com os dados encontrados por MOORE & col.⁸ com relação a granulomas pulmonares.

Inflamação periportal inespecífica, independente do granuloma tem sido relatado por outros Autores (MELENEY & col.⁷, CHEEVER⁵; EDUNGBOLA & SCHILLER⁶, BYRAM & col.⁴) e foi observada em todos os animais do presente estudo. Embora não se conheça seu mecanismo de produção, BYRAM & col.⁴ sugerem que, a exemplo da reação granulomatosa específica, ela esteja relacionada com a hipersensibilidade do hospedeiro. Neste sentido, nossos resultados estão de acordo com essa possibilidade, já que a reação inflamatória periportal foi mais pronunciada nos animais sensibilizados.

SUMMARY

Hepatic lesions caused by injection of *Schistosoma mansoni* eggs into the portal vein of sensitized and unsensitized mice

The formation and development of granulomatous reaction in the liver around *S. mansoni* eggs injected into the portal vein of sensitized and unsensitized mice, were described.

This study was carried out on days, 1, 2, 3, 8, 16, 24, and 32 after egg injection. The most significant results are summarized herewith: 1) The number of eggs found in the liver of all animals was very low, when compared with the amount injected into the portal vein. 2) Inflammatory reaction to the eggs starts on the 1st day after injection, and still occurs in the intravascular egg phase, when some cells, specially monocytes, adhere to the egg. In spite of this, full developed granulomas had been found, from 48 hours after infection onwards. 3) Cellular exsudation increased progressively up to the 24th day, and it was more pronounced in sensitized animals. 4) The peak volume of granulomas was attained on day 24 after infection. 5) In sensitized animals, the granulomas were more voluminous. 6) Giant cells were encountered from 48 hours of infection onwards, although the number of these cells has been always diminute. In sensitized ani-

mals, they appeared more frequently. 7) The connective tissue neof ormation started from the 8th day on, as fine collagenous fibers. They appeared to be concentric lamella (onion druse) on the 32th day. 8) The central necrosis around the egg was rare in sensitized and unsensitized animals, conversely to that observed in acute toxemic human phase. 9) In all studied animals, regressive phenomenon of hepatocytes, inespecific intralobular and periportal inflammatory foci were found, independent of the granulomatous lesion. This inespecific inflammation was more severe in the immunized animals. 10) In the animals killed at 24, 48 and 72 hours of infection were observed some areas of coagulation necrosis of hepatocytes, sometimes extense and of ischemic aspect, related to massive embolia of the eggs, resulting from technical problems of the inoculation process.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ADAMS, D. O. — The granulomatous inflammatory response. A review. *Am. J. Pathol.* 84: 164-192, 1976.
2. BOROS, K. L. — Granulomatous inflammations. *Prog. Allergy* 24: 183-267, 1978.
3. BOROS, D. L. & WARREN, K. S. — Delayed hypersensitivity-type granuloma formation and dermal reaction induced and elicited by a soluble factor isolated from *S. mansoni* eggs. *J. Exp. Med.* 132: 488-507, 1970.
4. BYRAM, J. E.; DOENHOFF, M. J.; MUSALLAM, R.; BRINK, L. H. & von LICHTENBERG, F. — *S. mansoni*: infection in T-cell deprived mice, and the ameliorating effect of administering homologous chronic infection serum. II. Pathology. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28: 274-285, 1979.
5. CHEEVER, A. W. — A comparative study of *S. mansoni* in mice, gerbils, multimammate rats and hamsters. II. Quantitative pathological differences. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 14: 227-238, 1965.
6. EDUNGBOLA, L. D. & SCHILLER, E. L. — Histopathology of hepatic and pulmonary granulomate experimentally induced with eggs of *S. mansoni*. *J. Parasitol.* 65: 253-261, 1979.
7. MELENEY, H. E.; SANDGROUND, J. H.; MOORE, D. V.; MOST, H. & CARNEY, B. H. — The histopathology of experimental schistosomiasis. II. Bisexual infection with *S. mansoni*, *S. japonicum* and *S. haematobium*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2: 883-913, 1953.

RASO, P.; MELLO, R. T. de; BRASILEIRO FILHO, G.; ROCHA, M. O. e & COELHO, P. M. Z. — Lesões hepáticas provocadas pela injeção de ovos de *Schistosoma mansoni* na veia porta de camundongos sensibilizados e não sensibilizados. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 25:233-245, 1983.

8. MOORE, D. L.; GROVE, D. E. & WARREN, K. S. — The *S. mansoni* egg granuloma: quantitation of cell populations. *J. Path.* 121: 41-50, 1976.
9. RITCHIE, L. S. & BERRIOS-DURAN, L. A. — A simple procedure for recovering schistosome eggs in mass from tissues. *J. Parasitol.* 47: 363-365, 1961.
10. ROCHA, M. O. C. & COELHO, P. M. Z. — Importance of skin and pulmonary phases to the development of *S. mansoni* in albino mouse. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 22: 157-163, 1980.
11. VON LICHTENBERG, L. — Host response to eggs of *S. mansoni*. I — Granuloma formation in the unsensitized laboratory mouse. *Am. J. Pathol.* 41: 711-731, 1962.
12. WARREN, K. S. — A functional classification of granulomatous inflammation. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 278: 7-18, 1976.

Recebido para publicação em 23/11/1981.