

LESÕES HEPÁTICAS NO CAMUNDONGO ALBINO EXPERIMENTALMENTE INFESTADO POR *SCHISTOSOMA MANSONI* E SUBMETIDO A DIETAS DE DIFERENTE TEOR PROTÉICO

E. COUTINHO-ABATH, A. MAGALHÃES Filho (1) e J. M. BARBOSA

RESUMO

Cento e vinte e quatro animais, de ambos os sexos, foram distribuídos em três diferentes grupos, de acordo com a taxa de proteína (caseína) contida na dieta (dietas hipoprotéica, normoprotéica e hiperprotéica).

Verificou-se que o nível de proteína alimentar influiu sobre o grau de reatividade do S.R.E. hepático, sendo os fenômenos inflamatórios exsudativos particularmente evidentes no grupo de animais submetidos a regime hiperprotéico.

Fenômenos de regeneração hepática foram presenciados nos três grupos experimentais, limitando-se à área periportal, nos animais alimentados com a dieta deficiente (hipoprotéica), e atingindo maior extensão naqueles alimentados com dieta normoprotéica ou hiperprotéica.

Quanto ao pigmento esquistossomótico, não foi observada qualquer influência sobre o seu aspecto, quantidade ou localização em nenhum dos grupos experimentais.

INTRODUÇÃO

A evolução da esquistossomose mansônica em hospedeiros vertebrados, experimentalmente infestados e submetidos a carências alimentares diversas, tem sido pouco estudada. Entretanto, estudos dessa ordem são do maior interesse, porquanto, na epidemiologia da doença, é sabido serem as classes menos favorecidas sócio-econômicamente, aquelas que apresentam índices de infestação mais elevados. Autores há que consideram a desnutrição como causa predisponente da esquistossomose, baseados, apenas, em especulações teóricas (RODRIGUES DA SILVA³⁷).

Excetuando-se os trabalhos de KRAKOWER, HOFFMAN & AXTMAYER¹⁸, utilizando ratos alimentados com dietas deficientes em vitamina A, e mais tarde¹⁷ cobaias alimentados com dietas contendo vitamina C em proporção inadequada, o assunto ficou praticamente

esquecido, sendo retomado posteriormente por DE WITT¹⁰, que administrou lêvedo de *Torula* (deficiente em vitamina E, fator 3 e cistina) a camundongos albinos experimentalmente infestados com *S. mansoni*.

Contrariamente àqueles autores, que observaram o desenvolvimento de maior número de vermes nos ratos carenciados¹⁸, DE WITT surpreendeu parasitos que não atingiam o tamanho normal e, com poucas exceções, também não chegavam à maturidade sexual, não havendo, conseqüentemente, oviposição.

Merecem, também, referência, as pesquisas de MENEZES & col.²⁵, que alimentaram ratos albinos infestados por *S. mansoni*, com dietas pobres em proteína e ricas em gordura, com o objetivo de apreciar o papel do

Instituto Nacional de Endemias Rurais do D.N.E.Ru. — Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Recife, Brasil.

Trabalho parcialmente realizado com auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas.

(1) Assistente do Depto. de Anat. Patol. da Faç. Med. da Univ. do Recife.

parasitismo na histogênese da cirrose de Laennec.

MALDONADO²¹ assinalou a importância da qualidade da proteína alimentar sobre a mortalidade de camundongos experimentalmente infestados.

A importância do metabolismo protéico no processo de resistência às infecções tem sido sobejamente ressaltada. Sabe-se que animais em depleção protéica reagem menos à presença de microrganismos patógenos e possuem reduzida capacidade de se recuperar ou desenvolver imunidade^{6, 33, 34, 41, 42}.

Também nas parasitoses, as investigações de SEELER & OTT³⁵, em pintos infectados com *Plasmodium lophurae*; de RITTERSON & STAUBER³², em hamsters infectados com *Leishmania donovani*, e de ACTOR¹, em camundongos também infectados com *Leishmania donovani*, demonstraram uma influência positiva das dietas ricas em proteína, na sobrevida e capacidade reacional do hospedeiro.

Desempenhando o fígado importante papel em relação ao metabolismo das proteínas, é provável que uma carência específica possa acarretar maior suscetibilidade do órgão frente a diferentes agentes tóxicos, infecciosos ou parasitários³⁹.

Em trabalho recente (COUTINHO-ABATH⁹), onde foram estudados os efeitos do nível de ingestão protéica sobre a penetração de cercárias de *S. mansoni* na pele de camundongos não previamente infestados e outros submetidos a uma reinfestação, ficou demonstrado que os fenômenos reacionais eram particularmente evidentes entre os animais dos grupos alimentados com dieta hiperprotéica, em comparação com os demais grupos (dietas normoprotéica e hipoprotéica). No presente trabalho, são estudados os aspectos histopatológicos observados no fígado de camundongos albinos experimentalmente infestados por *S. mansoni* e submetidos a três dietas de teor protéico diferente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 124 camundongos albinos, de ambos os sexos, pertencentes à mes-

ma linhagem. Os animais foram divididos em 3 grupos aos 2 meses de idade, e então alimentados com dietas purificadas, isocalóricas (valor calórico total 444 Cal/kg de pêso), nas quais a proteína, representada pela caseína, entrava na proporção de 8% (hipoprotéica), 25% (normoprotéica) e 60% (hiperprotéica), respectivamente. Exceto pelo teor de sucrose, que variava conforme variasse a taxa de proteína, as três dietas eram idênticas e continham todos os elementos necessários ao desenvolvimento normal dos camundongos. As vitaminas eram acrescentadas à ração como compostos sintéticos (Ver composição em COUTINHO-ABATH⁹).

Os animais recebiam dieta e água *ad libitum*, eram conservados em gaiolas teladas, à temperatura ambiente de 27°C, havendo sido pesados no início da experiência e, em seguida, semanalmente.

As dietas eram preparadas e conservadas em recipientes fechados à temperatura de 10°C.

Os animais foram assim distribuídos:

- Grupo I — Dieta hipoprotéica = 52 animais
- Grupo II — Dieta normoprotéica = 22 animais (contrôles da dieta)
- Grupo III — Dieta hiperprotéica = 35 animais

Para cada um desses grupos, 5 camundongos, não infestados, foram tomados como contrôles, para estudo das lesões hepáticas condicionadas pelos três tipos de dieta (Grupos IV, V e VI, respectivamente).

A infestação foi realizada 2 meses depois de iniciadas as dietas, por imersão da cauda do animal, durante 40 minutos, em água contendo 150 cercárias de *S. mansoni* para cada animal, segundo a técnica de OLIVIER & STIREWALT²⁷. As cercárias foram obtidas de *A. glabratus* com infestação natural, coletadas em criadouros do Município de Paulista, no Estado de Pernambuco (Brasil).

Os animais foram sacrificados após anestesia pelo éter, sendo pesados o fígado e o baço de alguns deles no momento da ne-

cropsia, após estudo macroscópico dos mesmos. Isto foi feito devido ao fato de, após algum tempo de iniciada a experiência, nossa atenção ter-se voltado para as variações de tamanho do fígado e do baço, apresentadas pelos animais alimentados com os três tipos de dieta. O material foi fixado em formol neutro a 10%. Além da coloração usual pela hematoxilina-eosina e pelo tricrômico de Mallory-Russel, procedeu-se à impregnação argêntica do retículo hepático, segundo o método de Perdrau.

Fragmentos de fígado também foram corados pelo Sudan IV, para evidenciação de gordura.

RESULTADOS

Os dados referentes à sobrevida, pêso do animal, pêso do fígado e pêso do baço, foram agrupados (Quadro), considerando-se um valor ponderal médio para o baço e o fígado dos camundongos correspondentes a cada classe, bem como a média geral obtida em cada um dos três grupos experimentais (hipo, normo e hiperprotéico).

Verificou-se, de início, não haver nenhuma correlação entre a sobrevida dos animais e o pêso do baço e do fígado, em qualquer dos três tipos de dieta (em todos os casos, $r < 4 E Pr$).

Comparando-se as médias obtidas nos três grupos experimentais, constatou-se ser significativa ($t = 2,307$ para 34 graus de liberdade) a diferença entre o pêso médio do baço dos camundongos alimentados com dieta hiperprotéica (309 mg) e o pêso médio do baço dos camundongos alimentados com dieta normoprotéica (194 mg). Igualmente significativa ($t = 19,516$ para 35 graus de liberdade) foi a diferença entre o pêso médio do baço dos camundongos dos grupos alimentados com dietas hipoprotéica e normoprotéica.

Em relação ao fígado, foi significativa ($t = 4,338$ para 34 graus de liberdade) a diferença encontrada entre o pêso médio do órgão dos animais submetidos às dietas hipoprotéica (1,182 g) e normoprotéica (1,940 g), porém não foi entre os animais dos

grupos alimentados com dieta normoprotéica e hiperprotéica ($t = 0,089$ para 34 graus de liberdade).

Estudo anátomo-patológico

Grupo I (dieta hipoprotéica) — Neste grupo, o exame macroscópico do fígado revelou, de um modo geral, um órgão de coloração ora castanho-amarelada, ora castanho-acinzentada, com pontos esbranquiçados irregularmente distribuídos em sua superfície.

Não havia sinais macroscópicos de fibrose, notando-se, porém, nos casos de infestação mais antiga, certo denteamento dos bordos hepáticos. Histologicamente, o parênquima hepático mostrava-se constituído, na totalidade ou na maior parte da extensão dos cortes, por células de citoplasma claro, esponjoso, outras vezes contendo pequeninos vacúolos. As células atingidas por esse processo mostravam-se túrgidas, e em seu citoplasma (cortes feitos no micrótomo de congelação), foram evidenciadas gotículas sudanófilas mais ou menos abundantes.

É interessante referir que o núcleo ocupava o centro da célula, sendo ora vesiculoso, ora picnótico, porém essas alterações nucleares não se desenvolviam paralelamente às alterações observadas no citoplasma, parecendo surgir posteriormente. O aspecto histológico acima referido atingia o parênquima de modo difuso, porém em muitos casos as regiões periportais dos lóbulos hepáticos apresentavam hepatócitos com citoplasma fortemente basófilo e núcleo grande, hiper Cromático, semelhantes a elementos regenerados. Tais células eram, muitas vezes, binucleadas.

Granulomas esquistossomóticos periovulares, do tipo fibro-histiocitário, eram encontrados tanto nos espaços-porta como no parênquima, e eram centralizados por ovos de *S. mansoni* em degeneração ou simplesmente por fragmentos de cascas. Uma moderada infiltração inflamatória, constituída por mononucleares, às vezes ocorria nos espaços de Kiernan ou nos sinusóides.

Exemplares de *S. mansoni*, de ambos os sexos, ocupavam a luz de ramos venosos por-

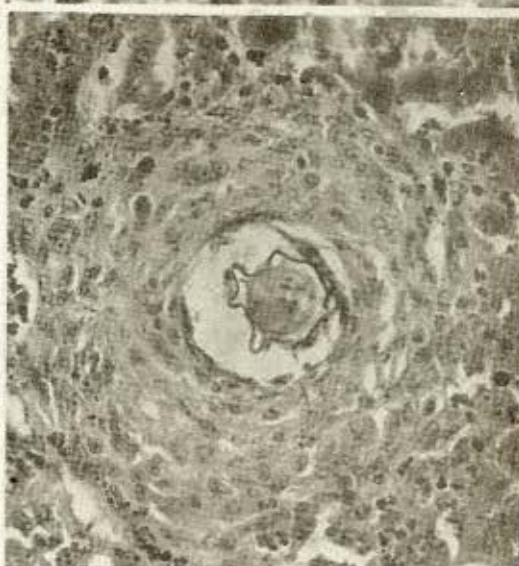
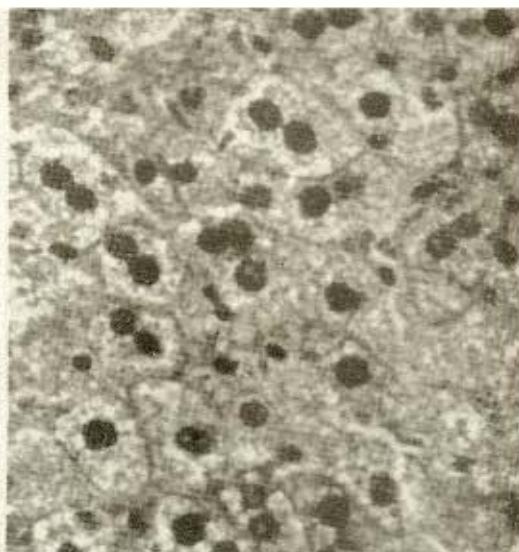
QUADRO

Distribuição dos animais em relação à sobrevivência, peso corporal, peso do fígado e do baço, nas três dietas experimentais.

Período de sobrevivência (em dias)	Dieta hipoprotéica				Dieta normoprotéica				Dieta hiperprotéica			
	Nº de animais	Peso médio ± Desvio padrão			Nº de animais	Peso médio ± Desvio padrão			Nº de animais	Peso médio ± Desvio padrão		
		Corpo (g)	Fígado (g)	Baço (mg)		Corpo (g)	Fígado (g)	Baço (mg)		Corpo (g)	Fígado (g)	Baço (mg)
25- 49	5	18,7 ± 6,6	1,200 ± 0,638	130 ± 33	—	—	—	—	—	—	—	—
50- 99	8	17,5 ± 4,7	1,181 ± 0,248	126 ± 67	5	22,7 ± 2,7	1,737 ± 0,509	261±123	10	22,1 ± 3,3	1,741 ± 0,455	313± 96
100-149	5	19,0 ± 2,5	1,125 ± 0,129	83 ± 37	6	27,5 ± 5,5	2,033 ± 0,848	146± 52	9	26,3 ± 4,4	2,000 ± 0,652	267±175
150-199	3	22,6 ± 2,7	1,500 ± 0,400	93 ± 38	1	30,4	2,400	155	5	30,7 ± 3,3	2,320 ± 0,472	377±220
200-224	6	22,4 ± 4,4	1,050 ± 0,356	51 ± 40	—	—	—	—	—	—	—	—
Total	27	19,6 ± 4,7	1,182 ± 0,374	96 ± 54	12	25,8 ± 5,6	1,940 ± 0,681	194±101	24	25,5 ± 4,9	1,959 ± 0,563	309±156

tais. Um pigmento pardo-amarelado, grumoso, ocorria ora livre nos sinusóides, ora fagocitado por células de Kupffer. Nos casos de parasitismo mais acentuado, com presença de maior número de estruturas granu-

lomatosas, lesões de necrose coagulativa focal eram também observadas, levando a um desarranjo da estrutura lobular, com fragmentação do retículo e distorção das traves de Remak.



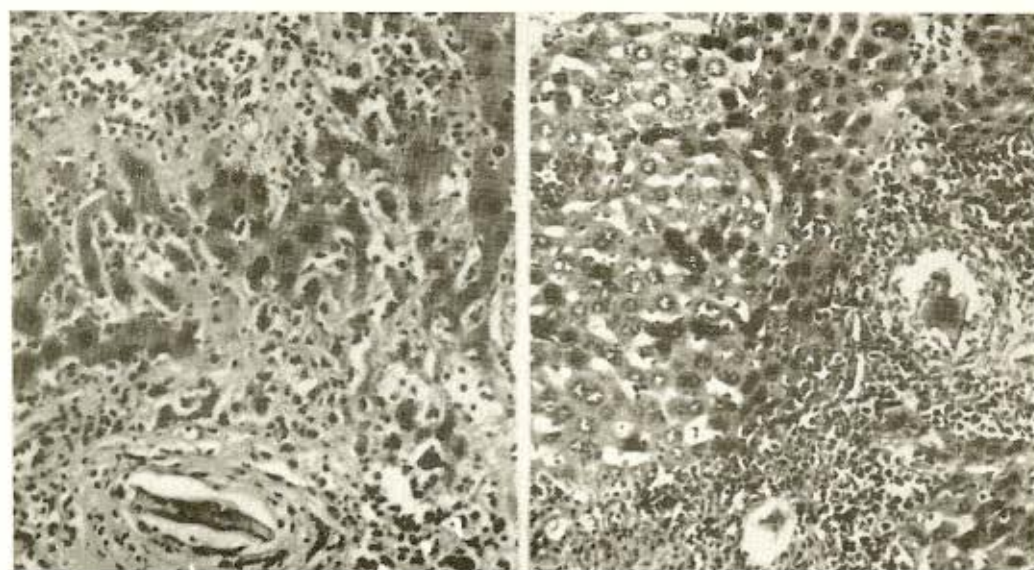
Camundongos em dieta hipoprotéica:

Fig. 1 — Esteatose hepática difusa. Presença de dois granulomas esquistossomóticos periovulares, do tipo produtivo. (H.E.). Fig. 2 — Hepatócitos mostrando alterações nucleares, ao lado das do citoplasma; fase mais avançada. (H.E.). Fig. 3 — Hepatócitos com características de células regeneradas, limitados à região periportal. (H.E.). Fig. 4 — Granuloma esquistossomótico periovular, constituído em torno de um ovo de *S. mansoni* em degeneração. Fenômenos exsudativos quase ausentes. (H.E.).

Grupo II (dieta normoprotéica) — Nos animais deste grupo o parênquima hepático mostrava-se bem conservado, constituído por células de citoplasma abundante, levemente basófilo, e núcleo vesiculoso ocupando o centro da célula. Raramente eram observados hepatócitos de citoplasma esponjoso, porém áreas de necrose coagulativa focal ocorriam nos casos de oviposição mais intensa. Nas regiões periportais, contudo, e, ainda, estendendo-se até às porções médio-zonais dos lóbulos, eram vistas, freqüentemente, células binucleadas, de citoplasma fortemente basófilo, núcleo hiperromático, oval ou alongado, constituindo, às vezes, verdadeiros sincícios. Figuras de mitose e amitose eram às vezes encontradas, porém não foram surpreendidos fenômenos proliferativos dos canaliculos biliares.

por elementos mononucleados, ao lado de alguns polimorfonucleares eram mais intensos do que no grupo exterior (grupo I). Exemplos adultos de *S. mansoni*, de ambos os sexos, eram vistos na luz de ramos venosos portais. As células de Kupffer apresentavam-se bem evidentes e fagocitando pigmento pardo-amarelado.

Grupo III (dieta hiperprotéica) — O parênquima hepático estava constituído por células de citoplasma abundante, homogêneo, fortemente basofílico, centralizadas por um núcleo grande, com cromatina ora condensada, ora disposta em grânulos grosseiros. A forma do núcleo variava muito, sendo ora arredondado, ora alongado. Células com dois ou mais núcleos eram, às vezes, presenciadas e algumas figuras de mitose também



Camundongos em dieta normoprotéica:

Fig. 5 — Parênquima hepático normal. Dois granulomas esquistossomóticos são vistos em torno de ovos de *S. mansoni* em degeneração. Notar a infiltração de células inflamatórias na periferia dos pseudo-tubérculos. (H.E.). Fig. 6 — Aspecto semelhante ao anterior, mostrando a intensidade da reação exsudativa. Alguns hepatócitos regenerados também estão no campo. (H.E.).

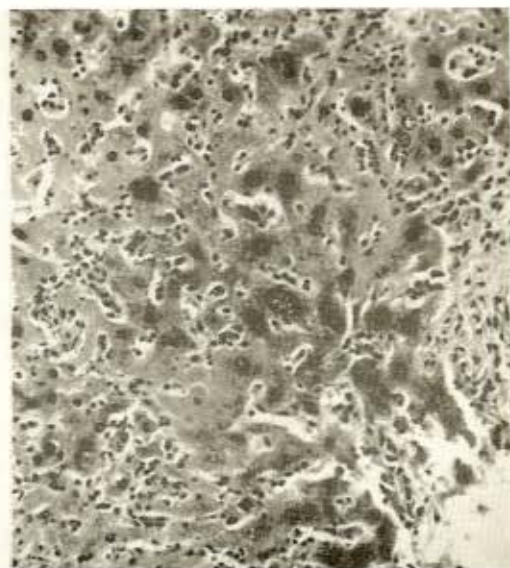
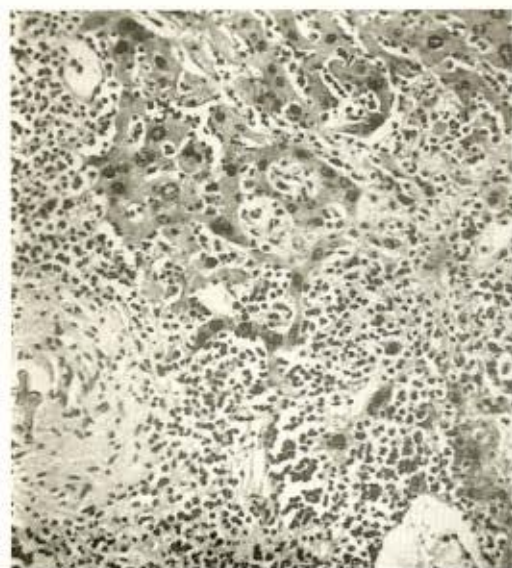
Os granulomas esquistossomóticos eram numerosos, envolvendo ovos de *S. mansoni* viáveis e maduros, na maior parte dos casos, e de localização portal ou, mais raramente, parenquimatosa. Os aspectos reacionais inflamatórios, representados, sobretudo,

foram observadas. Ocorria, ainda, discreta hiperplasia dos canaliculos biliares. Os granulomas esquistossomóticos periportais eram mais numerosos que no grupo II e os fenômenos inflamatórios exsudativos, pareciam ser bem mais evidentes que nos dois grupos

anteriormente estudados. Algumas áreas de necrose coagulativa focal foram observadas no parênquima, parecendo estar relacionadas com a presença das lesões granulomatosas, uma vez que eram maiores e mais frequentemente encontradas nos casos de superinfestação. As células de Kupffer mostravam-se, em geral, hiperplásicas, e quase sempre fagocitavam pigmento pardo-amarelado, grosso.

fracamente acidófilo, e em nenhum caso conseguiu-se surpreender células com degeneração gorda. Os fenômenos regenerativos ocorriam, porém, com pequena intensidade.

Grupo VI (dieta hiperprotéica) — As células hepáticas mostravam-se francamente basófilas, com citoplasma abundante e homogêneo e núcleo central, ora vesiculoso, ora condensado. Numerosos hepatócitos regene-



Camundongos em dieta hiperprotéica:

Fig. 7 — Presença de um granuloma esquistossomótico periovular, com intensa reação inflamatória exsudativa, invadindo os sinusóides vizinhos. Atrofia focal das traves de Remak. (H.E.). Fig. 8 — Grupos de hepatócitos exibindo núcleos gigantes e citoplasma intensamente basófilo, sugestivos de elementos regenerados. Observar, também, a infiltração inflamatória difusa, do parênquima. (H.E.)

Também foram encontrados exemplares adultos de *S. mansoni* ocupando os ramos venosos portais.

Contrôles não infestados

Grupo IV (dieta hipoprotéica) — As lesões das células hepáticas eram representadas por um processo de degeneração gorda de maior ou menor intensidade, predominando nas áreas adjacentes aos vasos centrolobulares.

Grupo V (dieta normoprotéica) — Aqui, os hepatócitos eram de citoplasma denso,

radados estavam presentes, sem obedecer a qualquer sistematização.

Baço — As lesões esplênicas eram representadas por uma hiperplasia linfo-reticular, de intensidade variável conforme a idade da infestação, reproduzindo os aspectos estudados por MAGALHÃES F.^o & COUTINHO-ABATH²⁰.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

A apreciação do material histopatológico em estudo, permite esquematizar dois tipos de alterações predominantes: um, ligado à

deficiente ingestão de proteína e outro, relacionado com o parasitismo. Nos animais do grupo I (dieta hipoprotéica), um processo de metamorfose gordurosa atingia difusamente todo o parênquima, que era constituído por células de citoplasma esponjoso, rico em gotículas sudanófilas. Esse aspecto jamais foi encontrado no grupo III (dieta hiperprotéica) e ocorria esporadicamente no grupo II (dieta normoprotéica), sob a forma de pequenos focos ou de células esparsas. É possível que o aumento das exigências metabólicas do animal, impôsto pela sobrecarga parasitária, possa explicar a ocorrência eventual dessa lesão, apesar da dieta encerrar um teor de proteína compatível com as necessidades do camundongo normal.

As lesões provocadas pelos parasitos (*S. mansoni*) estavam representadas por granulomas, constituídos em torno de ovos ou de parasitos mortos, além de fenômenos secundários, tais como infiltração inflamatória dos espaços-porta e dos sinusóides, focos de necrose aguda coagulativa do parênquima e alterações circulatórias do sistema vascular do fígado (congestão, etc.). Esses aspectos eram presentes em todos os animais, independentemente do tipo de dieta consumida pelos mesmos.

Nos camundongos alimentados com dieta hipoprotéica, porém, os fenômenos reacionais exsudativos eram quase ausentes e os pseudo-tubérculos periovulares eram menos exuberantes e geralmente centralizados por ovos imaturos ou mortos não calcificados*.

No grupo alimentado com dieta normoprotéica, os fenômenos inflamatórios eram mais acentuados, e no grupo submetido a regime hiperprotéico a oviposição era mais intensa, acompanhada de exsudação também mais apreciável, sendo observada a presença de numerosíssimos granulomas constituídos por células linfoplasmocitárias, envolvendo ovos de *S. mansoni* com miracídio viável. Esse achado, aliás, concorda com as observações anteriores de MENEZES & col.²⁵, sobre o S.R.E. hepático de ratos infestados, e de

COUTINHO-ABATH⁹, na pele de camundongos primoinfestados e reinfestados em regime hiperprotéico.

Nos camundongos contrôles, não infestados, a repercussão do tipo de dieta sobre o parênquima hepático foi, em linhas gerais, semelhante à dos camundongos infestados.

Observou-se, contudo, menor intensidade dos fenômenos degenerativos, nos animais do grupo IV. Além disso, em nenhum animal do grupo V foi constatada a existência de metamorfose gordurosa do fígado, ao contrário do que foi observado em camundongos infestados do grupo II.

Parece, pois, que o parasitismo por *S. mansoni* intensifica a lesão hepática ligada à deficiente ingestão protéica.

A análise estatística dos valores ponderais correspondentes ao baço e ao fígado, em relação ao tipo de dieta com que foram alimentados os animais, revelou a existência de uma forte correlação positiva entre o tipo de dieta e o peso do baço ($r = 0,635$ para 55 graus de liberdade e $EPr = 0,055$), como também entre o tipo de dieta e o peso do fígado ($r = 0,440$ para 55 graus de liberdade e $EPr = 0,072$). Em outras palavras, os pesos do baço e do fígado elevaram-se com o aumento do teor de proteína na dieta a que os animais foram submetidos. Esse aumento ponderal provavelmente guarda alguma relação com o aumento das células do S.R.E., conforme foi histologicamente observado, e ainda de acordo com as observações referidas por MAGALHÃES F.^o & COUTINHO-ABATH²⁰, em camundongos primoinfestados e reinfestados.

Nos três grupos experimentais, o pigmento esquistossomótico apresentava-se sob a forma de pequenos grânulos ou mesmo massas concentradas, de coloração pardo-amarelada, sendo visto ora livre, ora fagocitado pelas células do S.R.E. hepático. Sua quantidade variava de acordo com a intensidade do parasitismo, não se notando qualquer influência do tipo de dieta sobre o aspecto, quantidade ou localização do mesmo.

Não obstante a idéia classicamente aceita, de que a regeneração hepática não se realiza na ausência de uma circulação por-

* No presente trabalho, utilizamos a classificação de ovos de *S. mansoni* em preparações coradas por hematoxilina-eosina, proposta por PRACTA²⁰.

tal satisfatória^{8, 15, 22, 23}, e as observações de vários autores negando a ocorrência de regeneração na esquistossomose mansônica^{11, 26}, hepatócitos com características de células regeneradas foram surpreendidos nos animais alimentados com as três dietas utilizadas na presente experiência. É verdade que, nos nossos casos, não foram observadas lesões extensas de fibrose. Contudo, a obstrução vascular por granulomas periovulares, representava, muitas vezes, sério obstáculo à circulação sanguínea dentro do fígado, de modo semelhante ao que é presenciado em indivíduos humanos, na fase pré-fibrótica da doença.

No grupo da dieta deficiente, porém, êsses elementos, quando presentes, eram de localização apenas periportal, enquanto que nos animais de dieta normoprotéica ocupavam, também, a porção médio-zonal do lóbulo hepático, e naqueles da dieta hiperprotéica todo o parênquima exibia, de maneira difusa, hepatócitos aumentados de tamanho, com citoplasma fortemente basófilo, núcleos grandes, hiperromáticos, às vezes duplos, de tamanhos diferentes e grau de ploidia variável. Êsses achados indicam que, sendo deficiente a taxa de proteína no sangue dos animais do grupo I, apenas os hepatócitos mais próximos dos espaços portais, isto é, aqueles que primeiro entram em contato com o sangue dos sinusóides, parecem ser contemplados com a escassa proteína plasmática.

A atividade mitótica não era muito apreciável, apesar de ter sido surpreendido na quase totalidade dos animais. As experiências de CARVALHO⁷, aliás, relegam tal aspecto a plano secundário, durante a regeneração do fígado. Imagens de amitose foram freqüentemente observadas.

A hiperplasia dos canalículos biliares foi apenas encontrada no grupo submetido a regime hiperprotéico. Não existe unanimidade de opinião quanto à importância da hiperplasia biliar no fenômeno da regeneração hepática. Para alguns, a transformação das células de revestimento dos canalículos biliares em células hepáticas não ocorreria ou seria de pequena intensidade, tendo pouca significação nos fenômenos regenerativos^{18, 38, 13}. Para outros, contudo, seria uma característica marcante do processo⁴.

Apesar de se saber da alta freqüência de hepatócitos binucleados nos roedores²⁹, haviam outros detalhes citológicos já descritos, que, a nosso ver, são típicos de células regeneradas.

Últimamente, aliás, alguns autores têm se referido à ocorrência de regeneração hepática na esquistossomose mansônica. MENDES²⁴, por exemplo, refere evidência de fenômenos regenerativos em mais de 60% dos casos de biopsia e, em menor freqüência, no seu material de necropsia. BOGLIOLO², estudando a forma hepatosplênica da esquistossomose mansônica humana, admite a ocorrência, embora rara, de fenômenos regenerativos, assinalando ser a neoformação de canalículos biliares quase sempre discreta e limitada a certas zonas ou grupos de células hepáticas. Antes dêles, já KAGAN & MERANZE¹⁶, em camundongos infestados com *S. douthitti*, e GONNERT¹², em camundongos infestados com *S. mansoni*, haviam surpreendido o fenômeno.

As experiências de WEINBREN⁴⁰, revelando que, em ratos, a ausência do sangue portal, apesar de induzir considerável atrofia do tecido hepático, não impede a sua regeneração após hepatectomia parcial, são mais um argumento a reforçar a interpretação dos nossos achados.

O processo básico da regeneração parece realizar-se até mesmo na ausência completa de proteína alimentar^{3, 12}. É provável que sua pobreza no fígado de camundongos alimentados com dieta hipoprotéica, esteja relacionada com a quantidade de gordura presente no citoplasma dos hepatócitos³¹.

Apesar de não podermos concluir, baseados nos aspectos histopatológicos, dos efeitos da carência protéica sobre o desenvolvimento dos parasitos (investigação que estamos realizando, no momento), parece fora de dúvida que a deficiência de proteína agindo diretamente sobre o fígado, torna-o menos resistente à sobrecarga parasitária, levando-o, mais precocemente, à insuficiência funcional.

As experiências aqui relatadas permitem concluir o seguinte:

1.º) No camundongo albino infestado por *S. mansoni*, a deficiente ingestão pro-

téica acarreta o aparecimento de um processo de degeneração gorda no parênquima hepático, processo este observado de modo eventual e discreto quando a taxa de proteína preenche os requerimentos normais do animal ou é dada em excesso (dietas normo e hiperprotéica).

- 2.º) No fígado desse animal, o nível de proteína alimentar influi sobre o grau de reatividade do S.R.E. e sobre os fenômenos inflamatórios exsudativos, particularmente no grupo submetido a regime hiperprotéico.
- 3.º) A influência da dieta sobre o desenvolvimento dos parasitos não pôde ser convenientemente apreciada no presente trabalho.
- 4.º) Fenômenos de regeneração hepática foram presenciados, limitando-se à área periportal nos camundongos da dieta hipoprotéica e atingindo maior extensão nos camundongos das dietas normo e hiperprotéica.
- 5.º) O aspecto, quantidade e localização do pigmento esquistossomótico, não sofreram alteração, em qualquer dos três grupos experimentais.

SUMMARY

Liver lesions in Swiss albino mice experimentally infected with Schistosoma and submitted to different dietary protein levels.

The influence of dietary protein level on the pathogenesis of schistosomiasis mansoni, in experimentally infected Swiss albino mice, was studied in regard to the liver lesions. One hundred and twenty four mice, of both sexes, have been distributed into three different groups, according to the dietary protein (casein) level (diet I — low protein; diet II — normal; diet III — high protein).

It was noticed that the dietary protein level influences the activity of the liver R.E.S. The inflammatory response against the pre-

sence of *Schistosoma* eggs in the tissues was particularly intense in the high protein fed animals.

Liver regeneration was detected in the three types of diets, but being restricted to the periportal areas, in the low protein fed group. In those animals fed with higher protein levels, particularly the high protein group (diet III), liver regeneration was more widespread.

As far as the pigment is concerned, there was no influence on its aspect, amount or location, in any of the three different experimental groups.

REFERÊNCIAS

1. ACTOR, P. — Protein and vitamin intake and visceral leishmaniasis in the mouse. *Exper. Parasitol.* 10:1-20, 1960.
2. BOGLIOLO, L. — Subsídios para o conhecimento da forma hépato-esplênica e da forma toxêmica da esquistossomose mansônica. Rio de Janeiro, S.N.E.S., 1958. p. 47.
3. BRUES, A. M.; DRURY, D. R. & BRUES, M. C. — A quantitative study of cell growth in regenerating liver. *A.M.A. Arch. Pathol.* 22:658-673, 1936.
4. CAMERON, G. R. — Healing in organs. (*In* FLOREY, H., ed. — *General pathology*. 2nd. ed. Philadelphia, Saunders, 1958. Cap. 19, p. 417)
5. CAMPOS, F. A. M. — O problema dos protídios. *Arq. brasil. Nutr.* 5:5-42, 1948.
6. CANNON, P. R.; CHASE, W. E. & WISSLER, R. W. — The relationship of the protein reserves to antibody production. I. The effects of a low protein diet and of plasmaphoresis. *J. Immunol.* 47:133-147, 1943.
7. CARVALHO, A. R. L. — Padrões de divisão celular na regeneração hepática: estudo experimental. Recife, 1960. Tese Fac. Med. Univ. Recife.
8. CHILD, C. G. — The hepatic circulation and portal hypertension. Philadelphia, Saunders, 1954. p. 141-145.
9. COUTINHO-ABATH, E. — Influence of protein intake on the penetration of cercariae of *S. mansoni* in the skin of normal and experimentally infected mice. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4:230-241, 1962.

10. DE WITT, W. B. — Experimental schistosomiasis mansoni in mice maintained on nutritionally deficient diets. I. Effects of a *Torula* yeast ration deficient in factor 3, vitamin E, and cystine. J. Parasitol. 43: 119-128, 1957.
11. DIAS, C. B. — A síndrome hépato-esplênica na esquistossomíase mansônica. Belo Horizonte, 1952. Tese Fac. Med. Univ. Minas Gerais.
12. FERRARI, V. & BRONDONI, L. — Vitamina B₁₂ e rigenerazione del fegato. Arch. Sc. med. 98:44-56, 1954.
13. GÖNNERT, R. — Schistosomiasis-Studien. IV. Zur Pathologie der Schistosomiasis der Maus. Ztschr. Tropenmed. & Parasitol. 6: 279-336, 1955.
14. HARKNESS, R. D. — Regeneration of liver. Brit. med. Bull. 13:87-93, 1957.
15. HIMSWORTH, H. P. — The liver and its diseases. Cambridge (Mass.), Harvard Univ. press, 1954.
16. KAGAN, I. G. & MERANZE, D. R. — The histopathology of the liver in mice experimentally infected with *Schistosomatium douthitti*. J. infect. Dis. 100:32-39, 1957.
17. KRAKOWER, C.; HOFFMAN, W. A. & AXT-MAYER, J. H. — Defective granular egg-shell formation by *Schistosoma mansoni* in experimentally infected guinea-pigs on a vitamin C deficient diet. J. infect. Dis. 74: 178-183, 1944.
18. KRAKOWER, C.; HOFFMAN, W. A. & AXT-MAYER, J. H. — The fate of schistosomes (*S. mansoni*) in experimental infections of normal and vitamin A deficient white rats. Puerto Rico J. publ. Health & trop. Med. 16:269-391, 1940.
19. LUCKÉ, B. — The pathology of fatal epidemic hepatitis. Amer. J. Pathol. 20:471-593, 1944.
20. MAGALHÃES F^o, A. & COUTINHO-ABATH, E. — Splenic reactions in Swiss albino mice to single and multiple infections with *Schistosoma mansoni*. Amer. J. trop. Med. & Hyg. 10:356-364, 1961.
21. MALDONADO, J. F. — The host-parasite relationships in schistosomiasis mansoni. Bol. Asoc. med. Puerto Rico 51:228-237, 1959.
22. MANN, F. C. — The portal circulation and restoration of the liver after partial removal. Surgery 8:225-238, 1940.
23. MANN, F. C. — Restoration and pathologic reactions of the liver. J. Mt. Sinai Hosp. 11:65-74, 1944.
24. MENDES, T. F. — O fígado na esquistossomíase: subsídio ao estudo da hepatofibrose de Symmers. Rio de Janeiro, 1960. Tese Fac. Nac. Med.
25. MENEZES, H.; COELHO, B. & MAGALHÃES F^o, D. — Schistosomiasis mansoni. I. Modificações hepáticas em ratos albinos infestados e submetidos a dietas pobres em proteínas e ricas em gorduras. Monogr. Fac. Med. Univ. Recife, 1949. p. 3-22.
26. MOTTA, L. C. & MONTENEGRO, J. — Um caso de schistosomatose. Brasil-méd. 22: 146-152, 1926.
27. OLIVIER, L. & STIREWALT, M. A. — An efficient method for exposure of mice to cercariae of *Schistosoma mansoni*. J. Parasitol. 38:19-23, 1952.
28. OSBORNE, T. B. & MENDEL, L. B. — The comparative nutritive value of certain proteins in growth and the problem of the protein minimum. J. biol. Chem. 20:351-359, 1915.
29. PFUHL, W. — (In MOLLENDORFF — Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Berlin, 1932. 5(II):271-338.)
30. PRATA, A. — Biopsia retal na esquistossomose mansoni. Rio de Janeiro, S.N.E.S., 1957. p. 82-92.
31. RICH, A. R.; BERTHRONG, M. & GERMUTH, F. G. — Experimental inquiry into the mechanism of development of cirrhosis of liver. Tr. Assn. Amer. Phys. 61:263-269, 1948.
32. RITTERSON, A. L. & STAUBER, L. A. — Protein intake and leishmaniasis in the hamster. Proc. Soc. exper. Biol. & Med. 70:47-50, 1949.
33. SAHYUN, M. — Proteins and amino acids in nutrition. New York, Reinhold, 1948.
34. SAKO, W. S. — Resistance to infection as affected by variations in the proportions of protein, fat, and carbohydrate in the diet: an experimental study. J. Pediatr. 20:475-483, 1942.
35. SEELER, A. O. & OTT, W. H. — Studies on nutrition and avian malaria. IV. Protein deficiency. J. infect. Dis. 77:171-184, 1945.
36. SHERMAN, H. C. — Chemistry of food and nutrition. 7th ed. New York, Macmillan, 1949.

37. SILVA, J. R. da — Estudo clínico da esquistossomose mansoni. Rio de Janeiro, 1949. Tese Fac. Nac. Med.
38. SPELLBERG, M. A. — Diseases of the liver. New York, Grune & Stratton, 1954.
39. WATERLOW, C. J. & BRAS, G. — Nutritional liver damage in man. *Brit. med. Bull.* 13:107-112, 1957.
40. WEINBREN, K. — The portal blood supply and regeneration of the rat liver. *Brit. J. exper. Pathol.* 36:583-591, 1955.
41. WISSLER, R. W. — The effects of protein depletion and subsequent immunization upon the response of animals to pneumococcal infection. II. Experiments with male albino rats. *J. infect. Dis.* 80:264-277, 1947.
42. WISSLER, R. W. — The effects of protein depletion and subsequent immunization upon the response of animals to pneumococcal infection. I. Experiments with rabbits. *J. infect. Dis.* 80:250-263, 1947.

Recebido para publicação em 24 abril 1962.