

IOC

M. S.



D. N. S.

SERVIÇO NACIONAL DE MALÁRIA

Diretor Dr. MANOEL FERREIRA

PUBLICAÇÕES AVULSAS

DO

INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES

Recife (Pe.)

BRASIL

ESTUDO HISTOLÓGICO DAS LESÕES HEPÁTICAS E PULMONARES VERIFICADAS ANTES DA OVIPOSIÇÃO E NAS INFESTAÇÕES POR UM SÓ SEXO DE *SCHISTOSOMA MANSONI* (*)

Eridan M. Coutinho

INTRODUÇÃO

Os aspectos gerais da patologia esquistossomótica têm merecido dos vários autores especial atenção, sobretudo no que diz respeito às alterações provocadas pela presença do ovo ou de substâncias originárias do miracídio e do próprio metabolismo parasitário, sobre as estruturas tissulares do hospedeiro.

De acôrdo com Koppisch (1937), foi Leiper quem primeiro conseguiu comprovar a suscetibilidade de vários mamíferos, inclusive cobaias, frente ao *Schistosoma mansoni*. Outros trabalhos vieram depois, e as lesões hepáticas, principalmente, tiveram a sua patogenia discutida por Koppisch (1937), Coutinho & Coelho (1940), Jaffé (1948), Coelho (1950) e outros.

As lesões pulmonares foram estudadas por Miller (1914), Sorour

(*) Trabalho contemplado com o Prêmio "Pravaz Laboratórios S. A.", de 1954.

(1932), Coutinho (1934), Clark & Graef (1935), Shaw & Ghareeb (1938) e Jaffé (1948).

Tais lesões foram analisadas não só em animais, como também no homem, em casos de infestações onde o ovo representava o fator lesional, sem que, no entretanto, fôsse feita uma elucidação etiopatogênica das lesões arteriais provocadas pelos vermes mortos e pelos ovos.

No que se refere aos achados histopatológicos que precedem a oviposição nos tecidos do hospedeiro, não existe uniformidade de conceito, conforme se depreende da leitura dos trabalhos dos autores que estudaram a questão.

Recentemente, Meleney & cols. (1952), em revisão da literatura, admitem ser consenso geral que substâncias tóxicas, produzidas pelos vermes maduros no seu habitat porto-mesentérico, são capazes de provocar lesões, tidas, no homem, como responsáveis pelos sintomas clínicos das fases iniciais da doença ou pelas alterações hepato-esplenomegálicas dos casos crônicos.

A histopatologia das fases iniciais (antes da postura), em infestações por vermes de ambos os sexos, é estudada de modo superficial por Fairley (1920), Faust & Meleney (1924) e Koppisch (1937), que realizaram infestações experimentais em macacos, ratos albinos, cobaias e coelhos, com o objetivo de estudar as alterações provocadas pelo ovo, descrevendo as lesões hepáticas como constando de processos infiltrativos, endoflebites e necroses do parênquima. Todos estes autores sugerem a existência de toxinas elaboradas pelos parasitos vivos, na patogenia das endoflebites e das áreas de necrose encontradas.

A patologia das infestações unissexuais parece ter sido estudada pela primeira vez por Kasama (1921), que infestou coelhos com cercárias de *Schistosoma japonicum* obtidas de um único espécimen de *Blanfordia nosophora*. É verdade que Cort. no mesmo ano, conseguiu realizar infestações por um só sexo de *Schistosoma mansoni* mas os seus estudos tiveram, apenas, finalidades parasitológicas.

Lee (1932) e mais tarde Jaffé, Mayer & Pifano (1945), estudaram as consequências do parasitismo em infestações por exemplares de *Schistosoma mansoni* de um só sexo, encontrando processos infiltrativos, degenerativos ou necróticos do parênquima hepático e lesões vasculares, sobretudo inflamatórias. Evidentemente, o fator etiológico de tais lesões seriam, para os citados autores, as hipotéticas toxinas secre-

tadas ou produzidas pelos vermes adultos, já que o fator ovo, nestes casos, estava fora de cogitação.

Em estudo posterior, Fairley, Mackie & Jasudasan (1930), realizando infestações na sua maior parte unissexuais com *Schistosoma spindale*, em cobaias, encontraram, no fígado, lesões de endoflebite e trombose, além de congestão venosa, infiltração perivascular, degeneração gordá e outras alterações degenerativas das células parenquimatosas. Os autores fazem referência ao encontro de exemplares adultos, mortos, de *Schistosoma spindale*, sem contudo, correlacionarem as lesões encontradas com esse achado etiopatogênico tão evidente.

Meleney & cols. (1952), utilizando ratos brancos com infestações uni e bissexuais por *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* e *Schistosoma haematobium*, assinalam a semelhança das lesões, tanto nas fases iniciais da infestação bissexual (antes da oviposição), como nas infestações obtidas, unicamente, por vermes machos. Na discussão de seu trabalho, os autores procuram explicar as lesões inflamatórias observadas, como decorrentes de fenômenos alérgicos, em resposta a toxinas libertadas pelos parasitos vivos.

Contrariando esse conceito, porém, já Lambert & Burke (1928) assinalaram uma “reação inflamatória algo estranha”, no fígado de macacos que sucumbiram dentro dos primeiros 30 dias, e julgam que “a morte prematura de animais excessivamente infestados se deve à obstrução vascular e à toxemia provocada pela absorção de substâncias oriundas da decomposição de parasitos mortos.”

Vêm, ainda, em apoio a este ponto de vista, as observações realizadas por Coelho (1950), onde este autor estuda detidamente os aspectos lesionais verificados em cobaias, ratos albinos e coelhos, negando a existência das toxinas parasitárias, afirmando que as lesões não relacionadas direta ou indiretamente com a presença de ovos, teriam a sua patogênese ligada à morte espontânea de parasitos, em fases diversas de sua evolução, com a conseqüente libertação de substâncias provenientes da autólise parasitária dentro do sistema venoso.

Diante da falta de uniformidade dos dados existentes na literatura e observando que certos aspectos de capital importância na patogênese dessas lesões escaparam à elucidação dos autores citados, propusemo-nos realizar um estudo das lesões encontradas no fígado e no pulmão de animais com infestações bissexuais, sacrificados ou mortos espontaneamente antes da postura, bem como assinalar cer-

tas particularidades observadas nas infestações por *Schistosoma mansoni* de um só sexo.

Este trabalho é mais uma tentativa visando a trazer alguma contribuição para esclarecimento de tão momentoso e debatido assunto, mormente quando se verifica que tais lesões, atribuídas a hipotéticas toxinas libertadas por vermes vivos, não apresentam caráter de sistematização, o que teria de acontecer em caso afirmativo e em todos os casos de infestação.

MATERIAL E MÉTODOS

O material usado no presente trabalho constou de 26 cobaias, 1 cotia (*Dasyprocta aguti*) e 1 sagüin (*Callithrix* sp.), infestados em laboratório por *Schistosoma mansoni*. Esses animais não apresentaram ovos nos tecidos hepático e pulmonar, se bem que as infestações tivessem sido positivas, conforme foi comprovado, à necrópsia, pelo encontro de vermes nas ramificações venosas mesentéricas.

Das 26 cobaias utilizadas, 9 possuíam infestação unissexual por machos.

Todos os animais foram infestados por via transcutânea, permanecendo durante 30 minutos em recipientes com água contendo uma quantidade de cercárias que variou de 330 a 15.000, na qual ficavam submersos os membros e parte do abdome. Alguns animais sofreram reinfestações em dias sucessivos.

As cercárias provinham de um só caramujo (*A. glabratus*), previamente infestado com um único miracídio, quando havia interesse em obter infestações unissexuais; e de vários caramujos, todos da mesma espécie, infestados com miracídios provenientes de fezes de casos de esquistossomose humana, quando se desejava que a infestação fosse bissexual.

As cobaias Cb-19 e Cb-24 faleceram espontaneamente, após 17 e 29 dias de infestação, respectivamente, apresentando-se parasitadas por vermes de ambos os sexos.

Os animais restantes foram sacrificados em intervalos de tempo diferentes. Aquêles com infestação por cercárias oriundas de um caramujo infestado com um só miracídio, num total de 9 cobaias, foram sacrificados por enforcamento com 41 dias, 57 dias, 77 dias, 129 dias, 130 dias, 132 dias, 133 dias, 140 dias, 150 dias.

As 17 cobaias restantes foram sacrificadas aos 15, 18, 20, 25, 28,

30, 35 dias de infestação; a cotia aos 56 dias (de acôrdo com Price (1953), a eliminação de ovos pelas fezes se faz, nesse animal, entre 65 72 dias depois da infestação); o sagüin foi sacrificado aos 13 dias.

Todo o material foi fixado em formol a 10% em sôro fisiológico e incluído em uma mistura de parafina com 5% de cêra de abelha. Os blocos foram cortados numa espessura de 6 micra, sendo as lâminas coradas pelos seguintes métodos: Hematoxilina-Eosina, Hematoxilina fosfotúngstica de Mallory (modificação de Langeron, 1949), Tricrômico de Mallory-Russel, métodos de Gomori e Verhoeff (para fibras elásticas). O retículo foi evidenciado pela técnica da impregnação argêntica de Perdrau.

LESÕES HEPÁTICAS NAS INFESTAÇÕES BISSEXUAIS

Os animais sacrificados antes do 30º dia de infestação, apresentavam uma congestão generalizada nos diversos sectores vasculares intra-hepáticos.

Pequenas áreas superficiais de infarto hemorrágico, com deposição de fibrina, eram freqüentemente observadas em relação com espaços- porta, desfazendo o arranjo trabecular e condicionando atrofia e alterações regressivas dos elementos celulares.

De maior importância eram as lesões encontradas nos ramos intra-hepáticos da veia-porta. Conseguiu-se surpreender, com relativa freqüência, quadros de endoflebite produtiva, com destruição parcial das paredes do vaso, em que o lume venoso se encontrava totalmente ocluído por tecido de granulação fibro-histiocitário (Figs. 1, 2, 3 e 4). Nos casos onde tais lesões eram encontradas, sempre estavam presentes corpos de parasitos mortos, circundados pelo tecido de granulação, em algum trecho dos ramos portais intra-hepáticos. Êsses quadros de endoflebite produtiva que, aliás, não ofereciam caráter generalizado a todos os setores venosos do interior do fígado, sucediam-se com maior ou menor intensidade, acompanhados, não raro, de degeneração hialina da camada média do vaso, e sempre em relação com uma maior ou menor quantidade de elementos inflamatórios no espaço de Kiernan comprometido.

Algumas vêzes, em lesões de endoflebite obstrutiva de caráter mais

antigo, o tecido proliferado que obstruía a luz vascular, já de caráter fibroso, apresentava recanalização bem evidente, lembrando um aspecto “angiomatóide” (Fig. 5).

Também era freqüente a dilatação de ramos venosos portais, provocada pelo acúmulo de parasitos com estrutura íntegra, verdadeiros êmbolos vivos, atingindo as ramificações distais, já próximas do bordo hepático, quadro êste bastante evidente nas infestações mais intensas e provocando fenômenos de compressão, isquemia, infartos e atrofia das células hepáticas (Fig. 6).

Não é raro o encontro de áreas de necrose aguda do parênquima, do tipo coagulativo, circundadas, em fases mais avançadas, por uma reação conjuntiva, histiocitária ou mesmo de natureza colágena (Figs. 7 e 8). Tais áreas de necrose estavam presentes nos fígados, em trechos onde se encontravam corpos de parasitos mortos, ou nos casos em que era possível evidenciar, pelos cortes seriados, lesões de endoflebite resultantes da presença de parasitos que sofreram morte espontânea em algum setor do sistema venoso portal.

A' medida que a infestação se torna mais antiga, vão sendo encontrados os elementos inflamatórios nos espaços-porta, representados, a princípio, por neutrófilos e raros eosinófilos e, posteriormente, por linfócitos e plasmócitos, os quais se dispõem ao longo do tecido mesenquimatoso, insinuando-se em áreas onde a estrutura hepática sofreu distorsão e desorganização de suas trabéculas. Êste aspecto, todavia, não é difuso, constituindo-se infiltrados, geralmente circunscritos, estando perfeitamente normais espaços-porta de outras áreas hepáticas.

Em animais submetidos a infestações maciças, mais do que em outros, o parênquima hepático é sede de um processo de metamorfose gordurosa, não sistematizada, que se apresenta ora próxima a veias centrolobulares, ora nas imediações de espaços-porta, tomando, outras vêzes, uma disposição absolutamente irregular.

O pigmento esquistossomótico tinha aspecto finamente granuloso, sendo visto no citoplasma das células de Kupffer em sua quase totalidade, dando a impressão de ser mais abundante nas imediações de veias centrolobulares.

Na cotia e no sagüin, os aspectos observados foram semelhantes aos das cobaias, motivo pelo qual se torna desnecessário enumerá-los aqui.

LESÕES HEPÁTICAS NAS INFESTAÇÕES UNISSEXUAIS

Em todos os casos examinados, os cortes de fígado apresentavam parasitos mortos nos setores venosos intrahepáticos e as lesões vasculares e parenquimatosas eram decorrentes dessa condição.

Em virtude de os animais com infestação unissexual terem sido sacrificadas em períodos vários da doença, foi possível acompanhar o processo, surpreendendo fases diferentes na evolução das alterações determinadas pelos vermes mortos.

De acôrdo com Coelho (1950), uma das primeiras características histológicas dos parasitos mortos, do sexo masculino, é o desaparecimento dos espículos da cutícula. Nas fases iniciais, os parasitos apresentam uma tumefação edematosa, os núcleos de suas células a pouco e pouco se tornam mais descorados e diversos vacúolos podem ser visualizados no interior do corpo parasitário. A transformação autolítica aumenta de intensidade e são vistos, então, coágulos fibrino-leucocitários, que cercam o que resta da estrutura do helminto. Em fase posterior, os fenômenos agudos vão sendo substituídos por uma reação histiocitária, que vem acompanhada por um encistamento fibrocolágeno periférico. Rompe-se, mais tardiamente, a cutícula do verme, por aumento da tensão osmótica interior, havendo, então, a liberação de substâncias necrotizantes, que provocam edema e necrose da parte central do nódulo, ou determinam ruptura da parede vascular, levando o parênquima circunvizinho à necrose aguda.

Enquanto persistem restos dos corpos parasitários, observa-se, durante algum tempo, um infiltrado linfo-plasmocitário, com alguns polimorfonucleares neutrófilos, que circunscreve a área de fibrose formada após desintegração de estruturas parasitárias preexistentes (Figs. 9 e 10).

Os nódulos cicatriciais colágenos podem ou não sofrer recanalização por neo-formação vascular.

De modo geral, os aspectos observados aqui eram análogos aos encontrados nas infestações bissexuais antes da postura, apenas adquirindo as lesões caráter mais extenso e de maior cronicidade.

Acidentalmente, são encontrados nos ramos venosos portais alguns vermes machos em posição de cópula, observação esta idêntica àquelas feitas por Giovannola (1936) e Paraense (1949).

Outros quadros lesionais, como infartos, isquemias, dilatação veno-

sa por êmbolos de vermes vivos, são vistos do mesmo modo como nas infestações bissexuais antes da oviposição.

Os espaços-porta, em geral, não apresentavam infiltrado inflamatório, excetuando-se, apenas, aquêles casos nos quais o ramo venoso portal estava ocupado por tematódeos em desintegração, de acôrdo com o que já foi referido anteriormente.

O pigmento esquistosomótico, mais abundante que nas infestações bissexuais, aparecia sob a forma de grumos grosseiros, ora no interior das células de Kupffer, ora livre na luz de sinusóides dilatados e congestos.

DESCRIÇÃO E INTERPRETAÇÃO DAS LESÕES PULMONARES

As lesões pulmonares presentes nos casos de infestação unissexual e naqueles de infestação em animais sacrificados antes da postura, eram idênticas, sendo mais acentuadas nos casos de infestações mais intensas.

Nos animais com infestação unissexual, contudo, em face a períodos mais prolongados da doença, as lesões pulmonares apresentavam caráter de maior cronicidade.

Tais lesões eram, primitivamente, endoarteriais. Os parasitos, mortos em diferentes setores do sistema arterial do pulmão aí ficam retidos e, por progressiva desintegração autolítica, vão libertando substâncias necrotizantes, que vão agir sôbre as paredes do vaso onde se acham contidos e sôbre o próprio parênquima pulmonar adjacente. Forma-se uma área de condensação inflamatória nas proximidades do vaso atingido, com as características de uma pneumonia focal aguda, acompanhada, não raro, de zonas de necrose, em cuja periferia as cavidades alveolares não atingidas pelo processo exibem hiperemia da rêde capilar de suas parêdes, mostrando no lume um liquido coagulado, acidófilo (Fig. 11).

O corpo parasitário torna-se descorado e edemaciado, desaparecem os espículos de sua cutícula e por esta época já o cadáver do verme se encontra envolvido por uma camada de fibrina, que tenta como que isolá-lo do contacto com as paredes do vaso.

A parede vascular, atingida, inicialmente, por edema da intima, pode chegar a mostrar uma dissociação dos elementos constitutivos de tôdas as camadas, vindo, mesmo, a sofrer ruturas por adelgaçamentos focais. A túnica média, freqüentemente mostra uma hipertrofia

irregular, não atingindo todo o perímetro arterial, com tendência à hialinização.

A êsse tempo, pululam elementos inflamatórios, mononucleares, dando nova feição ao processo. Histiócitos englobam e invadem o parasito morto, cujo tecido é, posteriormente, absorvido. O processo de endoarterite, até então apenas esboçado, torna-se bem aparente e a luz do vaso passa a ser ocupada por tecido fibro-histiocitário, circundado por uma área densa de fibrose com colagenização do parênquima (Fig. 12), por organização do exudato inflamatório perivascular preexistente.

C O M E N T Á R I O S :

No que diz respeito aos fenômenos congestivos, observados no fígado dos animais parasitados por exemplares de *Schistosoma mansoni* dos dois sexos, e sacrificados antes de 30 dias a partir da data da infestação, muito embora observação análoga tenha sido feita por outros autores (Fairley, 1920), os mesmos são parcialmente invalidados, pelo fato de também ocorrerem em animais que não se submeteram à infestação esquistossomótica (Coelho, 1950). De qualquer forma, porém, as alterações circulatórias parecem guardar uma relação mais ou menos constante com o grau e o tempo de infestação.

Os quadros de endoflebite produtiva, observados no homem por Coutinho & Coelho (1940) e Jaffé (1948), algumas vezes acompanhados de destruição ou rutura da parede do vaso comprometido, em determinado ponto, constituíam-se aspectos dos mais importantes nas infestações bissexuais antes da postura, representando obstáculos capazes de provocar distúrbios na circulação normal da glândula hepática, levando, fatalmente, a uma condição de degeneração mais ou menos extensa do parênquima. Tal, porém, não ocorre, pois teve-se a oportunidade de observar a posterior recanalização do tecido fibro-histiocitário intravascular, tornando novamente permeável o vaso comprometido, certamente por influência da pressão venosa, mantida alta no ramo portal, às custas da bem desenvolvida camada músculo-elástica própria da estrutura histológica do cobaio.

E' preciso frizar que os quadros de endoflebite produtiva guardavam sempre relação com os parasitos mortos, em transformação autolítica, presentes em outros pontos do vaso atingido ou mesmo em setores venosos subsidiários do mesmo. Êstes aspectos, aliás, são seme-

lhantes àqueles referidos por autores como Koppisch (1941), Coelho, Menezes & Magalhães Filho (1949) e Coelho (1950), no fígado de animais submetidos ao tratamento pelos antimoniais, nos quais o comprometimento acentuado das estruturas vasculares resulta da retenção de parasitos mortos, com a conseqüente libertação de produtos oriundos da autólise parasitária.

Outros quadros lesionais vasculares referidos pelos autores, como o achatamento do endotélio ou mesmo seu desaparecimento em certos pontos, por influência da movimentação dos parasitos no lume vascular (Coelho, 1950) foram, também, observados, mas são de importância patológica pouco considerável, por se constituírem aspectos apenas transitórios, verificados durante a migração do helminto.

A origem da necrose aguda coagulativa, verificada em áreas do parênquima hepático de animais esquistossomizados, tem sido bastante discutida. Jaffé (1948) assegura tratar-se de um fenômeno alérgico contra produtos libertados pelos vermes vivos. Meleney (1952) considera a sua ocorrência ligada a pequenos infartos ocasionados pela obstrução de ramos venosos menos calibrosos, temporariamente ocupados pelos trematódeos. As observações contidas no presente trabalho estão de acôrdo com êste último autor, uma vez que surpreende-se as referidas áreas sempre na adjacência de espaços-porta ou mesmo de ramos calibrosos da vida hepática, revelando os cortes histológicos, feitos em série, a existência de verdadeiros êmbolos formados às custas de corpos parasitários, ocluindo setores vasculares responsáveis pela irrigação das áreas atingidas.

Coelho (1950) assinala a localização periférica das supra-citadas áreas de necrose. Nos casos aqui apresentados, porém, distribuíam-se indiferentemente, no centro e na periferia do órgão, o que se deve à obstrução não somente de ramificações delgadas, como também de ramos mais calibrosos, o que é fácil compreender, levando em conta a intensidade da infestação que alguns animais apresentavam.

Para explicar o processo de metamorfose gordurosa, verificado, principalmente, em animais altamente infestados, não encontrou-se um fator que justificasse a sua patogênese de modo definitivo. Coutinho (1934) é de opinião que o fenômeno, pela irregularidade de sua localização, independe de causas relacionadas com o parasitismo por *Schistosoma mansoni*. De qualquer forma, porém, pelo menos em alguns casos, a anoxia celular pode ser tida como decorrente da obstrução vascular por êmbolos de corpos parasitários.

O papel patogenético do trematoda morto não tem sido, até hoje, tomado pelos autores na sua devida importância, se bem que muitos dêles tenham referido o encontro de lesões em tudo semelhantes às observadas por Coelho (1950) a às verificadas neste trabalho. A eventualidade dos parasitos sofrerem morte espontânea, em qualquer fase de sua evolução, explicaria as lesões hepáticas e pulmonares graves, dos tipos os mais variados, encontrados em consequência da libertação de produtos tóxicos resultantes da decomposição dos vermes, transportados pela corrente sanguínea a setores diversos do sistema vascular intra-hepático ou pulmonar. Essas lesões, aqui estudadas nos animais com infestação unissexual, oferecem aspectos morfológicos semelhantes aos observados após tratamento antimonial, no homem, por Coutinho, Tavares & Menezes (1944) e em animais por Coelho, Menezes & Magalhães Filho (1949).

Em relação ao pigmento esquistossomótico, não parece haver diferenças sensíveis entre as infestações uni ou bissexuais. Nas primeiras, todavia, mostrava-se mais abundante e disposto em grumos pro-seiros, o que se relaciona, provavelmente, com a maior intensidade do metabolismo parasitário, uma vez que as infestações foram feitas, de modo geral, com maior abundância de cercárias.

P U L M ã O —

Quadros de pneumonia focal aguda, acompanhados ou não de fenômenos necróticos, substituídos, mais tarde, por áreas de fibrose, foram vistos no pulmão de diversos animais, sobretudo naqueles com infestação maciça. Assim fica justificada a sintomatologia mais ou menos grave observada em pacientes esquistossomóticos, antes, mesmo, de que os parasitos alcancem o seu habitat definitivo.

Outras lesões vasculares, como os espessamentos focais ou difusos da íntima, não relacionados, diretamente, com a presença de parasitos mortos, são achados também freqüentes, condicionando os vários aspectos da endarterite obliterante, considerada por alguns como de natureza alérgica (Faria, 1952), mas que pode ser explicada pelos efeitos, à distância, dos produtos da desintegração, parasitária, hipótese esta baseada no fato de que tais lesões não obedecem a nenhuma disposição sistematizada.

Para Potenza (1943), as lesões vasculares consistiriam “em um aumento de tôdas as camadas do vaso até à obliteração completa, fal-

O papel patogênico do trematoda morto não tem sido, até hoje, tomado pelos autores na sua devida importância, se bem que muitos dêles tenham referido o encontro de lesões em tudo semelhantes às observadas por Coelho (1950) a às verificadas neste trabalho. A eventualidade dos parasitos sofrerem morte espontânea, em qualquer fase de sua evolução, explicaria as lesões hepáticas e pulmonares graves, dos tipos os mais variados, encontrados em consequência da libertação de produtos tóxicos resultantes da decomposição dos vermes, transportados pela corrente sanguínea a setores diversos do sistema vascular intra-hepático ou pulmonar. Essas lesões, aqui estudadas nos animais com infestação unissexual, oferecem aspectos morfológicos semelhantes aos observados após tratamento antimonial, no homem, por Coutinho, Tavares & Menezes (1944) e em animais por Coelho, Menezes & Magalhães Filho (1949).

Em relação ao pigmento esquistossomótico, não parece haver diferenças sensíveis entre as infestações uni ou bissexuais. Nas primeiras, todavia, mostrava-se mais abundante e disposto em grumos pro-seiros, o que se relaciona, provavelmente, com a maior intensidade do metabolismo parasitário, uma vez que as infestações foram feitas, de modo geral, com maior abundância de cercárias.

P U L M ã O —

Quadros de pneumonia focal aguda, acompanhados ou não de fenômenos necróticos, substituídos, mais tarde, por áreas de fibrose, foram vistos no pulmão de diversos animais, sobretudo naqueles com infestação maciça. Assim fica justificada a sintomatologia mais ou menos grave observada em pacientes esquistossomóticos, antes, mesmo, de que os parasitos alcancem o seu habitat definitivo.

Outras lesões vasculares, como os espessamentos focais ou difusos da íntima, não relacionados, diretamente, com a presença de parasitos mortos, são achados também freqüentes, condicionando os vários aspectos da endarterite obliterante, considerada por alguns como de natureza alérgica (Faria, 1952), mas que pode ser explicada pelos efeitos, à distância, dos produtos da desintegração, parasitária, hipótese esta baseada no fato de que tais lesões não obedecem a nenhuma disposição sistematizada.

Para Potenza (1943), as lesões vasculares consistiriam “em um aumento de tôdas as camadas do vaso até à obliteração completa, fal-

tando as infiltrações ou com muito poucas células". Essa hipertrofia total, que para o autor seria devida à ação de produtos do metabolismo parasitário, não era, todavia, observada em todos os casos, pois, em alguns, apenas a íntima se mostrava moderadamente espessada, e o comprometimento de tôdas as túnicas parece ocorrer em fases avançadas da morte dos parasitos, acompanhadas da libertação de produtos tóxicos, a que aludimos.

Exemplares vivos de *Schistosoma mansoni* foram observados em muitos casos, sem que, contudo, despertassem qualquer reação nas estruturas arteriais em que se achavam contidos (Shaw & Ghareeb, 1938; Meira & cols., 1949; Coelho, 1950).

C O N C L U S Õ E S

1º) — A elucidação etiopatogenética e a compreensão das lesões observadas nos casos de infestação bissexual antes da postura e de infestação unissexual só é possível, admitindo-se o trematódeo morto como fator primordial, senão único, na determinação de tais lesões.

2º) — A fibrose hepática, não sistematizada, encontrada na zona onde se fêz a desintegração parasitária, é do tipo post-necrótico.

3º) — As lesões secundárias (fenômenos congestivos, dilatação sinusoidal, metamorfose gordurosa, etc.), observadas no fígado dos animais infestados, correm por conta de fenômenos mecânicos oriundos da obstrução vascular por vermes.

4º) — No pulmão dos animais estudados, era freqüente a presença de vermes adultos nos ramos arteriais mais calibrosos. As alterações tissulares estavam relacionadas com a morte espontânea de maior ou menor quantidade de parasitos dentro das artérias, condicionando necroses, infiltrações e posteriormente, fibrose, com alterações das estruturas vasculares e comprometimento do parênquima vizinho das artérias atingidas.

5º) — A intensidade do comprometimento das estruturas arteriais do pulmão parece depender do maior ou menor grau de infestação, uma vez que êste fato possibilita a morte espontânea de maior

ou menor quantidade de vermes na intimidade do sistema arterial do órgão.

6º) — As lesões necróticas e inflamatórias, encontradas tanto no fígado como nos pulmões, estavam relacionadas com a presença de parasitos mortos espontaneamente dentro das estruturas vasculares. Assim fica afastada a hipótese sustentada por vários autores da existência de tóxicas elaboradas por vermes vivos, como fator patogênico de tais lesões.

S U M Á R I O

O presente trabalho é uma tentativa no sentido de elucidar a patogênese das lesões encontradas nos animais experimentalmente infestados por *Schistosoma mansoni* e sacrificados antes da postura (30 dias), e nos animais com infestação unissexual sacrificados em períodos mais longos da doença, condições experimentais estas que possibilitam o aparecimento de lesões sem a interferência de ovos.

No decurso da experiência foram utilizadas 26 cobaias, 1 cotia, (*Dasyprocta aguti*) e 1 saüin (*Callithrix* sp.), sendo infestados, em laboratório, por *Schistosoma mansoni*.

Nove das vinte e seis cobaias sofreram infestação por cercárias de um único sexo.

O fígado dos animais com infestação bissexual, sacrificados antes da postura, apresentava as seguintes lesões:

- 1) fenômenos congestivos variáveis segundo os casos;
- 2) áreas de necrose aguda do parênquima;
- 3) lesões não sistematizadas de endoflebite produtiva dos ramos porta intra-hepáticos, com ocasional obstrução de alguns deles.

Os fígados com lesões de necrose e de endoflebite, continham, em algum setor, parasitos mortos espontaneamente, os quais estavam direta ou indiretamente relacionados com as referidas lesões.

Nos animais com infestação unissexual, com um período de doença mais prolongado, as lesões hepáticas eram da mesma natureza, diferindo, apenas, na maior intensidade e no fato de as mesmas apresentarem estágios mais avançados, com áreas onde ainda era possí-

vel encontrar corpos parasitários em decomposição cadavérica.

As lesões pulmonares, tanto nos casos de infestação bissexual, como nos casos de infestação unissexual, eram primitivamente arteriais (endoarterite necrótica ou produtiva) e diretamente relacionadas com a presença de parasitos mortos em algum setor dos ramos arteriais.

Os vários autores que têm estudado as lesões encontradas em condições experimentais semelhantes, procuram explicar a patogênese das mesmas invocando possíveis toxinas elaboradas pelos vermes vivos.

O autor, contudo, em face do que foi observado em seu material experimental, chega à evidência de que as lesões encontradas nos animais com infestação bissexual e sacrificados antes da postura e nos animais parasitados por *Schistosoma mansoni* de um só sexo, estão intimamente relacionadas com a eventualidade da morte espontânea dos vermes, nos vários períodos de seu ciclo evolutivo, no organismo do hospedeiro vertebrado.

S U M M A R Y

A study was made to determine the pathogenicity of lesions found in animals experimentally infected with both sexes of *Schistosoma mansoni* sacrificed before ovulation and in animals infected only with male worms.

Twenty six guinea-pigs, one agouti (*Dasyprocta aguti*) and one marmoset (*Callithrix sp.*) were used for the experiments. Nine of the 26 guinea-pigs were infected with cercaria of one sex (male) from the snail, *Australorbis glabratus*. Thus no worm eggs were present in any of the animals.

The pathological picture of the initial stages of lesions in the liver, as observed in the bisexually infected animals killed before ovulation of the parasites, was as follows:

- 1) Various degrees of congestion;
- 2) Areas of acute necrosis in the parenchyma;
- 3) Many lesions showing productive endophlebitis in the intra-hepatic portal veins including occasional occlusion in some instances.

All hepatic lesions with necrosis and endoplebitis showed a direct or indirect relationship to dead worms. Anthelmintics were not

administered to kill the worms.

The later stages in the lesions were observed in animals, infected with schistosomes of one sex, sacrificed at different intervals during a period of time ranging from 41 to 150 days. In these, the liver showed the same kind of lesions described above but more severe and advanced stages, for instance areas of fibrosis surrounding dead worms in various stages of deterioration or decomposition.

The pulmonary lesions in both groups of infected animals (bisexual and unisexual) were primarily arterial, characterized by necrotic and productive endarteritis having a direct relationship to the dead worms in the arterial branches.

These observations do not agree with the ones of those investigators who, in similar experiments, attributed the pathogenesis of the lesions to toxins elaborated by living worms.

The conclusions taken from these experiments were, without exception, that the lesions in all stages of the disease are directly associated with autolytic products of the worms.

BIBLIOGRAFIA

- CLARK, E. & GRAEF, I. — 1935 — Chronic pulmonary arteritis in schistosomiasis mansoni associated with right ventricular hypertrophy; report of case. *Am. J. Path.*, 11 : 693-706.
- COELHO, R. B. & MARQUES, C. — 1941 — Contribuição ao estudo da Esquistosomose de Manson. *An. Fac. de Med. do Recife*. 6 e 7: 5-42.
- COELHO, R. B. — 1950 — Morfogênese das lesões hepáticas na Esquistosomose mansônica experimental. Tese. Recife.
- COELHO, R. B. MENEZES, H. & MAGALHÃES FILHO, A. — 1949 — Esquistosomiase mansoni experimental. — Lesões hepáticas de cobaias infestados e submetidos a tratamento pelo tartrato de sódio e antimonila. *Rev. Brasil Med.* 6 (6) 378-383.
- CORT, W. M. — 1921 — The development of the Japan blood fluke *Schistosoma japonicum* in its final host. *Am. J. Hyg.* 1:1.
- COUTINHO, B. — 1934 — Aspectos histológicos das localizações viscerais da esquistosomose de Manson. *An. Fac. de Med. do Recife*, 1: 16-23.

- COUTINHO, B. & COELHO, R. B. — 1940 — Estudos sôbre a Esquistosomose em Pernambuco, Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 35 (1) : 205-283.
- COUTINHO, B., TAVARES, L. & MENEZES, H. — 1944 — Lesões hepáticas no tratamento da Esquistosomiase atribuídas aos vermes mortos *Rev. Brasil. Med.* 1 (10) : 842-844.
- FAIRLEY, N. H. — 1920 — Comparative study of experimental bilharziasis in monkeys with the hitherto described lesions in man. *Jour. Path. & Bact.* 28: 289-314.
- FAIRLEY, N. H.; MACKIE, F. P. & JASUDASAN, F. — 1930 — Studies in *Schistosoma spindale*. Part. V — The guineapig as a host for male Schistosomes. *Indian M. Research Mem.* 16: 61-72.
- FARIA, J. L. de — 1952 — Histopatologia da endarterite pulmonar esquistosomótica. (*S. mansoni*) Tese. São Paulo. Brasil.
- FAUST, E. C. & MELENEY, H. E. — 1924 — Studies on Schistosomiasis japonica. *Am. J. Hyg. Monogr. Ser. n. 3.*
- GIOVANNOLA, A. — 1936 — Unisexual infection with *Schistosoma mansoni*. *J. Parasitol.* 22 (3) : 289-290.
- JAFFÉ, R. — 1948 — Anatomia patológica y patogenia de la Bilharziosis mansoni in Venezuela. *Arch. Venezol. Pat. Trop. y Parasitol Med.* 1 (1) : 32-62.
- JAFFÉ, R., MAYER, M. & PIFANO, C. F. — 1945 — Estudos biológicos y anatomopatológicos en animales infectados com un solo sexo de *Schistosoma mansoni*. *Rev. San. y Assist. Social.* 10 (1) : 95-107.
- KASAMA, J — 1921 — Investigation of the pathological changes induced in the tissues by the presence of *S. japonicum*. *Ns. Byor Gak. K. Tokyo.* II 463-465.
- KOPPISCH, E. — 1937 — Studies on Schistosomiasis mansoni in Puerto Rico. IV. The pathological anatomy of experimental Schistosomiasis mansoni in the rabbit and albino rat. *Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Med.* 13 (1) : 1-54.
- KOPPISCH, E. — 1941 — Studies on Schistosomiasis Mansoni in Puerto Rico. VI. Morbid anatomy of the disease as found in Puerto-ricans. *Puerto Rico J. Pub. Health & Trop. Med.* 16(3) : 395-455.

- LAMBERT, R. A. & BURKE, A. M. B. — 1928 — Studies on Schistosomiasis (*S. mansoni*) in *Puerto Rico*. IV. Correlation of clinical and autopsy findings with case reports. *Puerto Rico J. Publ. Health & Trop. Med.* 3 (10): 403-415.
- LANGERON, M. — 1949 — Précis de Microscopie. 7eme ed. Paris, Masson & Cie.
- LEE, C. U. — 1932 — Certain biological and pathological aspects of schistosomiasis japonica as studied in Hamsters (*Cricetus griseus*). *Compt. Rend. Congres. Internat. Med. Trop.*, 4:373-386.
- MAYER, M. & PIFANO, F. C. — 1942 — Estudos biológicos y patológicos en animales infectados com *Schistosoma mansoni* (infecciones bi y unisexuales). *Rev. San. y Assist. Social*, 7 (3): 419-428.
- MEIRA, G. A., ELEJALDE, G. & PONTES, J. F. — 1949 — Sobre a arterite pulmonar esquistosomótica. *Arq. Fac. de Hig. e S. Publ. da Univ. São Paulo*. 3 (2): 325-428.
- MELENEY, H. E., DONALD, V. M., MOST, H. & CARNEY, B. — 1952 — The histopathology of experimental schistosomiasis. *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 1:263-273.
- MENEZES, H., COELHO, R. B. & MAGALHÃES FILHO, A. — 1949 — Schistosomiasis mansoni (Trabalhos experimentais) — Monografia. *Fac. de Med. da Univ. do Recife. — Recife, Pe. — Brasil*.
- MILLER, J. W. — 1914 — Ueber die brasilianische Schistosomiasis (Bilharziosis) mansoni. *Verhandl. D. Deutsch. Path. Gesellsch.* 17s: 265-273.
- PARAENSE, W. L. & SANTOS, J. M. — 1949 — O sexo do *Schistosoma mansoni* nas infestações produzidas por cercárias de um único molusco. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 47 (1-2): 35-49.
- PIFANO, F.C. — 1948 — La infection uni-sexual produzida por *Schistosoma mansoni* en condiciones experimentales. *Arch. Venezol. Patol. Trop. y Parasitol. Med.* 1: 63-72.
- POTENZA, L. — 1943 — Bilharziosis pulmonar. *Rev. Policlín. Caracas*. 12: 119-125 (março - abril).
- PRICE, D. L. — 1953 — Laboratory infection of the agouti, *Dasyprocta aguti*, with *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Trop. Med & Hyg.* 2 (5): 926-929.

- SHAW, A. F. B. & GHAREEB, A. A. — 1938 — The pathogenesis of pulmonary schistosomiasis in Egypt with special reference to Ayerza's disease. *J. Path. & Bact.* 46 (3) : 401-424.
- SOROUR, M. F. — 1932 — The pathology and morbid histology of bilharzial lesions. *Compt. Rend. Congres. Internat. de Med.* 4: 321-371.
- TAVARES, L. & MENEZES, H. — 1945 — Estudo experimental das lesões hepáticas no tratamento da Esquistosomiase mansoni, atribuídas aos vermes mortos. *Rev. Brasil. Med.* 2(6) : 455-458.

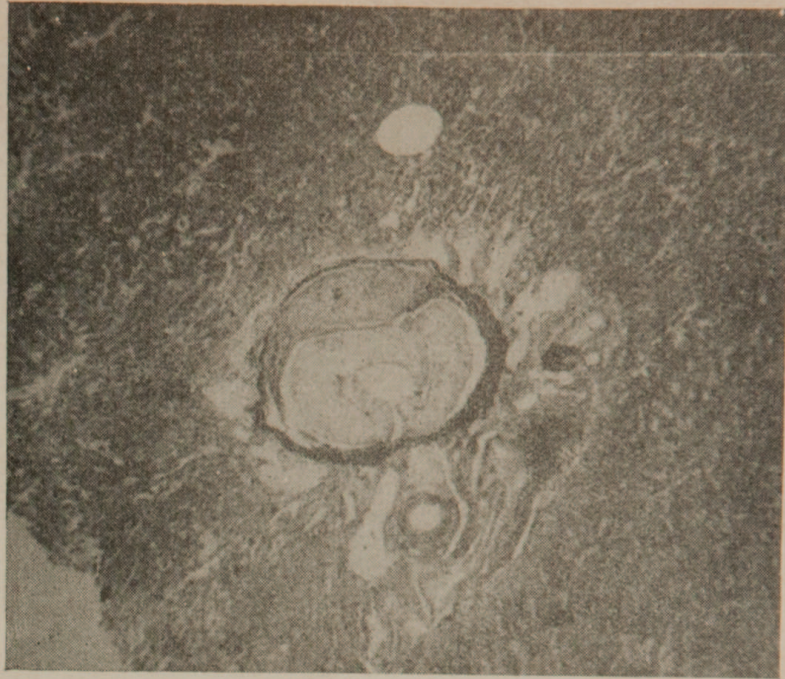


Fig. 1 — Fígado: — Parasitos de estrutura ainda íntegra, na luz de um ramo venoso portal com endoflebite produtiva preexistente (Hematoxilina fosfotungstica de Mallory). Reichert (oc:10X — obj: 6.3X).

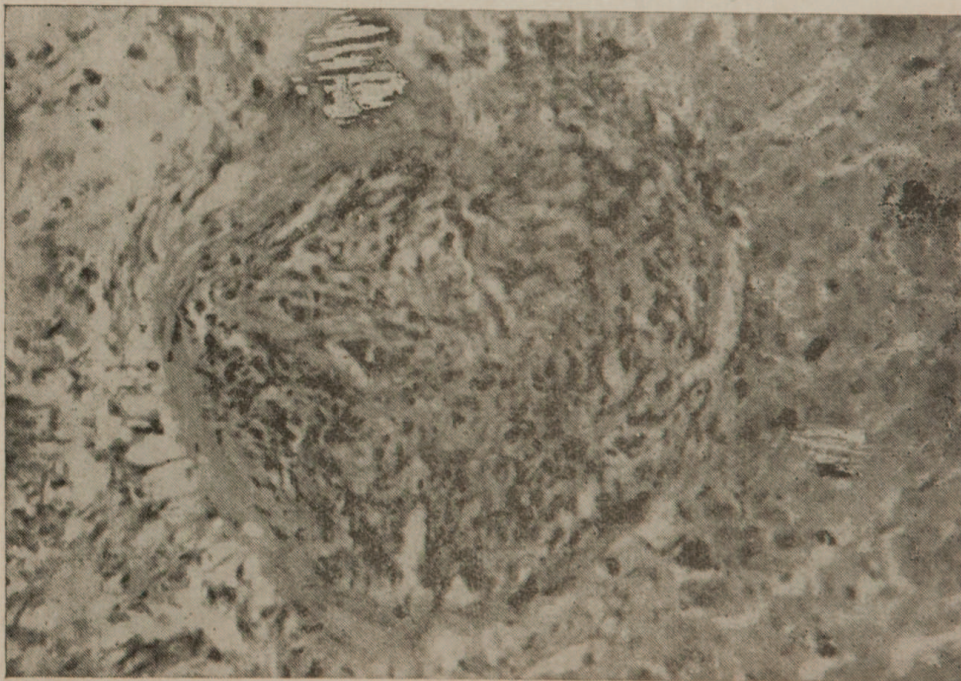


Fig. 2 — Endoflebite produtiva avançada, obstruindo totalmente a luz de um ramo intrahepático da veia porta. Observar a rutura da parede vascular em um ponto e a tentativa de recanalização esboçada no tecido fibro-histiocitário (H.E.). Reichert (oc: 10X — obj: 30X)

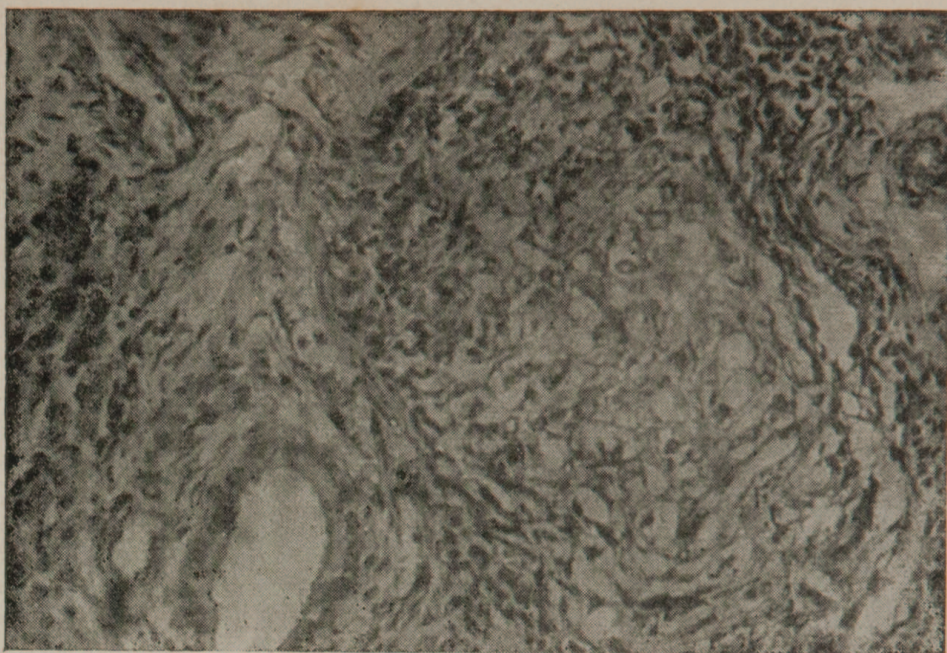


Fig. 3 — Fígado: — Outro aspecto de endoflebite produtiva (H.E.).
Reichert (oc: 10X — obj: 30X).



Fig. 4 — Fígado: — Tecido colágeno cicatricial, obstruindo o ramo
venoso do espaço-porta (H.E.).
Reichert (oc: 10X — obj: 10X).

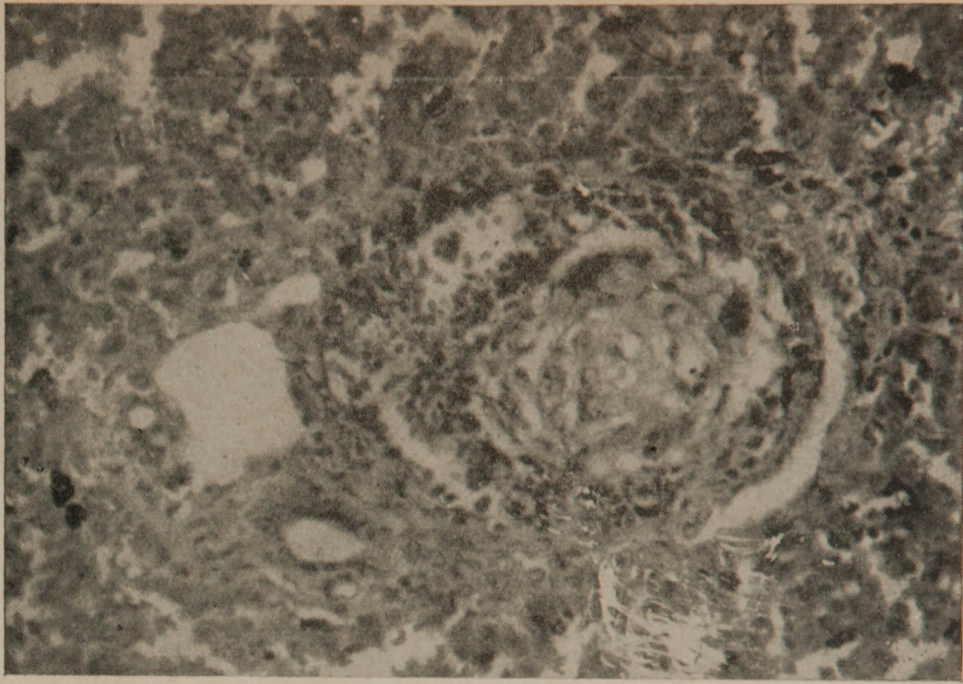


Fig. 5 — Fígado: — Endoflebite obstrutiva recanalizada (H.E.).
Reichert (oc: 10X — obj: 30X).



Fig. 6 — Fígado: — Ramo venoso portal distendido por exemplares vivos de *Schistosoma mansoni*. Notar a ausência de lesões na parede do vaso e no parênquima adjacente (H.E.).
Reichert (oc: 10X — obj: 5X).

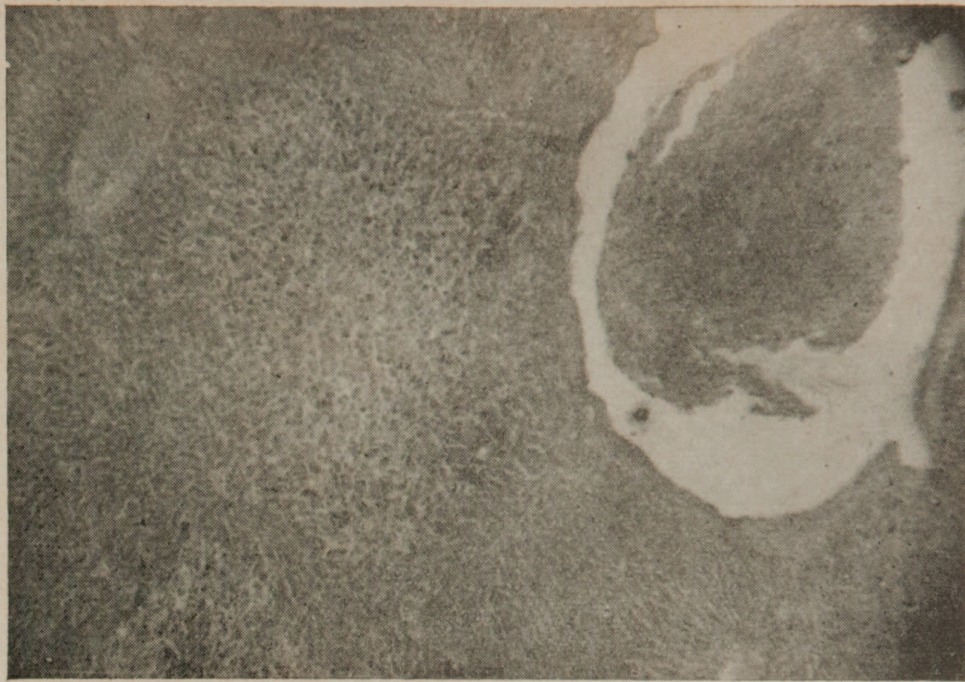


Fig. 7 — Fígado: — Área de rarefação correspondente a uma necrose parenquimatosa inicial (H.E.).
Reichert (oc: 10X — obj: 6.3X).



Fig. 8 — Fígado : — Reação histiocitária em tórno de uma área de necrose coagulativa do parênquima, próxima a um espaço-porta (H.E.).
Reichert (oc: 10X — obj: 6.3X).



Fig. 9 — Fígado: — Extensa área de fibrose, envolvendo restos de parasitos em desintegração autolítica (H.E.).
Reichert (oc: 10X — obj: 5X).

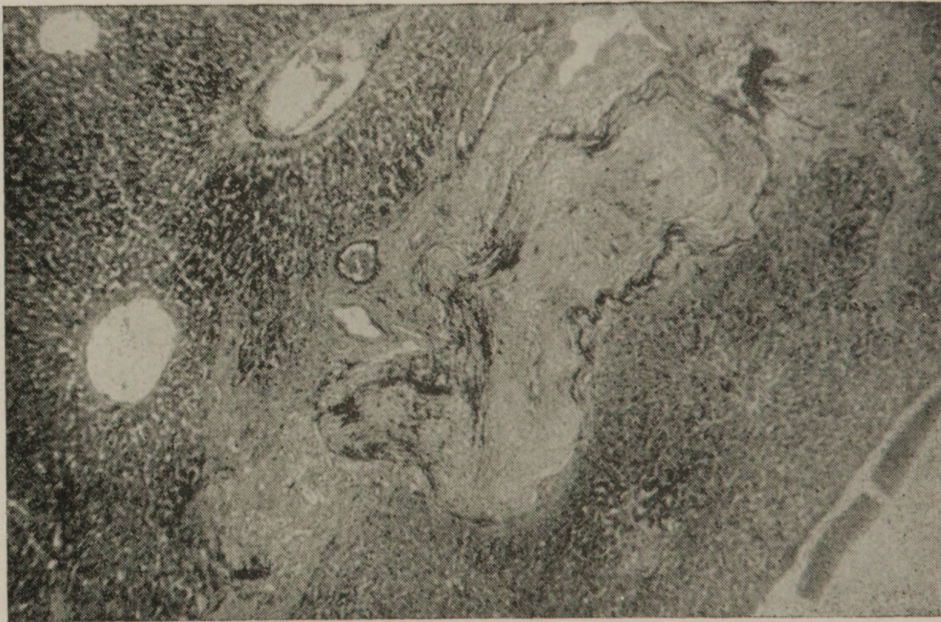


Fig. 10 — Fígado: — Obstrução total de um ramo da veia porta por tecido cicatricial, colágeno, no qual se vêem ainda restos do corpo de um helminto (Verhoeff-Eosina).
Reichert (oc: 10X — obj: 6.3X).



Fig. 11 — Pulmão: — Pneumonia focal aguda em tórno de uma artéria de pequeno calibre, com paredes edemaciadas e parcialmente destruídas. No lume aparece um parasito em necrose autolítica (H.E.).

Reichert (oc: 10X — obj: 5X).

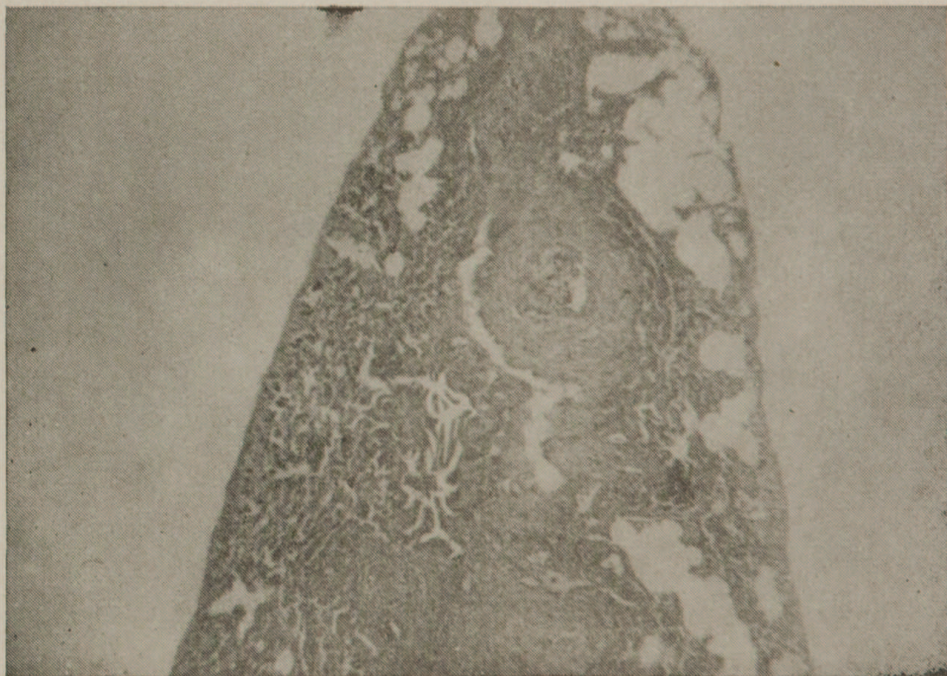


Fig. 12 — Pulmão: — Nódulo fibrocolágeno envolvendo restos de um verme morto (H.E.).

Reichert (oc: 10X — obj: 6. 3.X).