

RESUMO DE TESE

EVOLUÇÃO DA MALÁRIA POR *PLASMODIUM BERGHEI* EM RATOS JOVENS ALIMENTADOS COM RAÇÕES COM DIFERENTES TEORES DE FERRO

Evidências clínicas e experimentais sugerem que hospedeiros com deficiência de ferro são menos susceptíveis à malária grave e que a suplementação de ferro poderia favorecer o aumento das parasitemias. Neste trabalho, dois experimentos foram realizados. No primeiro experimento, 60 ratos machos Wistar recém-desmamados foram alimentados com rações com diferentes concentrações de ferro: 20mg/kg (grupo 1), 50mg/kg (grupo 2) e 110mg/kg (grupo 3). Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão. No 16º dia do experimento, 8 animais de cada grupo foram sacrificados por punção cardíaca para doseamento de ferro sérico (FS - mol/l) e saturação de transferrina (ST - %). Neste momento, os animais do grupo 1 apresentavam consumo de ração e peso corporal médios significativamente menores em relação aos demais grupos. Observou-se deficiência de ferro nos animais do grupo 1 (FS = 8,8 2,3; ST = 8,3 2,0), enquanto os animais do grupo 2 (FS = 33,4 14,4; ST = 27,3 9,6) e grupo 3 (FS = 24,6 9,2; ST = 21,3 6,5) apresentaram reservas de ferro normais. Nove animais em cada grupo foram infectados com 10⁵ formas eritrocitárias de *Plasmodium berghei* (cepa ANKA) e três foram mantidos como controles não-infectados até o final do experimento. Entre os animais infectados por *P. berghei*, o pico das parasitemias (% de hemácias parasitadas) ocorreu 7 dias após a inoculação nos animais dos grupos 2 e 3 (2,4% e 1,7%, respectivamente), mas nos animais do grupo 1 as parasitemias aumentaram até o nono dia após inoculação (2,4%, média no pico) com clareamento significativamente mais tardio em relação aos grupos 2 e 3 (prova U de Mann-Whitney, $p < 0,01$). Ao final do experimento (37º dia) e sem mortes espontâneas, o consumo alimentar e o peso corporal médios foram semelhantes em todos os animais infectados. No segundo experimento, ratos Wistar recém-desmamados foram também alimentados com rações de diferentes teores de ferro: 20mg/kg (grupo 1, n = 24), 50mg/kg (grupo 2, n = 24) e

BEHAVIOR *PLASMODIUM* *BERGHEI* IN YOUNG RATS FED ON DIETS WITH DIFFERENT IRON CONTENT

Clinical and experimental evidence suggests that iron-deficient hosts are less susceptible to severe malaria and that iron supplementation aggravates infection. In the present study, two experiments were performed. In the first experiment, 60 weaning Wistar rats were fed standard diets with different iron concentrations: 20mg/kg (group 1), 50mg/kg (group 2) and 110mg/kg (group 3). Data are reported as mean standard deviation. After 15 days of regimen, eight rats from each group were killed to measure serum iron concentration (SI, mol/l) and transferrin saturation (TS, %). At this moment, rats from group 1 were underweight and their dietary intake was significantly lower than that of animals from other groups. Iron deficiency (SI = 8.8 2.3 and TS = 8.3 2.0) was observed in rats from group 1, while animals from other groups were iron-sufficient (group 2: SI, 33.4 14.4 and TS, 27.3 9.6; group 3, SI, 24.6 9.2 and TS, 21.3 6.5). Nine animals from each group were then infected with the malaria parasite *Plasmodium berghei* (ANKA strain), whereas three animals from each group were used as noninfected controls. Parasitemias (% of infected red blood cells) peaked 7 days post-infection in animals from groups 2 and 3 (mean values of 2.4% and 1.7%, respectively), but in animals from group 1 parasitemias increased until 9th day post-infection (mean at peak, 2.3%) and parasite clearance was significantly slower than in the other groups (Mann-Whitney U test, $p < 0,01$). No spontaneous deaths occurred. At the end of the experiment, dietary intakes and body weights were similar in all infected rats. In the second experiment, weaning Wistar rats were also fed on standard diets with different iron concentrations: 20mg/kg (group 1, n = 24), 50mg/kg (group 2, n = 24) and 100mg/kg (group 3, n = 12). After 15 days of regimen, rats from group 1 were anaemic (mean hemoglobin [Hb] 8.1 1.0 g/100 ml). Then, 12 rats from group 1 (thereafter group 1B) and 12 from group 2 (thereafter group 2B) were given the same iron-supplemented diet used in group 3, while the remaining animals (groups 1A, 2A and 3) were maintained on the original diets. At this occasion, 9 animals from each group were inoculated intraperitoneally with 10⁶ erythrocytic

100mg/kg (grupo 3, n = 12). No 16º dia do experimento, quando os animais do grupo 1 estavam anêmicos (concentração média de hemoglobina sanguínea [Hb] 8,1 1,0 g/100 ml), os animais dos grupos 1 e 2 foram aleatoriamente subdivididos. Doze animais desses grupos passaram a receber a ração com suplementação de ferro, mantendo-se os demais sob a dieta anterior. Neste mesmo dia, nove ratos de cada grupo foram inoculados com 106 formas eritrocitárias de *P. berghei* (cepa ANKA), enquanto 3 animais de cada grupo foram mantidos como controles não-infectados. Todos os animais foram sacrificados 14 dias após a inoculação, quando níveis significativamente menores de Hb, FS e ST foram observados nos animais do grupo 1A em relação aos demais grupos. Entretanto, os picos das parasitemias foram semelhantes em todos os grupos. Esses resultados sugerem que os animais com deficiência de ferro apresentam clareamento das parasitemias mais tardio e que o desenvolvimento de *P. berghei* em ratos não é suprimido pela deficiência de ferro. A suplementação de ferro antes e durante a infecção não aumentou as parasitemias. Além disso, a repleção de ferro durante a infecção produziu incrementos em parâmetros hematológicos em animais com anemia ferropriva.

parasites (*P. berghei* ANKA strain), whereas 3 animals from each group remained as noninfected controls. All animals were killed 14 days after inoculation, when significantly lower levels of Hb, SI and TS were found only in animals from group 1A, when compared with other groups. However, percent peak parasitemias were similar in all groups. These data indicate that the development of *P. berghei* is neither suppressed by iron-deficiency nor enhanced by iron supplementation in the model used. However, iron-deficient animals took longer to clear their parasitemias. Furthermore, iron repletion during infection produced a noticeable improvement of haematological parameters in previously iron-deficient animals.

Marly Augusto Cardoso

Tese para obtenção do Título de Doutor

São Paulo, SP, Brasil, 1995.