

---

## ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS DA COCCIDIOSE HEPÁTICA EM COELHOS

---

Fagner Luiz Da C. Freitas,<sup>1</sup> Beatriz L. Yamamoto,<sup>2</sup> Wagner Luiz Da C. Freitas,<sup>3</sup>  
Katyane De S. Almeida,<sup>1</sup> Antonio C. Alessi,<sup>4</sup> Rosângela Z. Machado<sup>4</sup> e Celio R.  
Machado<sup>4</sup>

### RESUMO

Aspectos patológicos e bioquímicos foram avaliados por 28 dias em coelhos adultos, machos, raça Nova Zelândia, brancos, infectados experimentalmente com oocistos esporulados de *Eimeria stiedae*. Foram usados 50 animais distribuídos em dois grupos: grupo A infectado com  $1 \times 10^4$  oocistos esporulados de *E. stiedae* e grupo B inoculado com água destilada. Os exames bioquímicos evidenciaram alterações nos níveis de bilirrubina, aspartato-amino-transferase, alanina-amino-transferase, fosfatase alcalina e gama-glutamil-transferase. Na necropsia foi observada distensão abdominal decorrente de ascite e hepatomegalia associada com congestão e fibrose em diferentes graus de evolução, tendo espessamento da parede da vesícula e grande quantidade de bile quando comparada com o grupo controle. O exame histopatológico evidenciou hiperplasia de ducto biliar com dilatação do lúmen. As projeções intraluminais dos ductos foram papilíferas com intensa presença de mitose, havendo evidência marcante de estruturas de *E. stiedae* no interior das células e do ducto. Foram observadas proliferações de tecido conjuntivo e infiltrado celular inflamatório mononuclear nos ductos, além de congestão hepática e degeneração vacuolar moderada dos hepatócitos. O exame microscópico do baço apresentou hiperplasia linfóide folicular e infiltração moderada de células inflamatórias na polpa vermelha.

DESCRITORES: *Eimeria stiedae*. Coccidiose hepática. Coelhos.

- 
- 1 Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal do Tocantins, BR153, km 112, Zona Rural, Caixa Postal 132, CEP 77804-970, Araguaína, TO, Brasil.
  - 2 Programa de Pós-graduação em Epidemiologia Experimental Aplicada às Zoonoses da Universidade de São Paulo (USP).
  - 3 Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Industrial da USP.
  - 4 Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Campus de Jaboticabal, SP.

Endereço para correspondência: E-mail: fagnerfreitas@uft.edu.br

Recebido para publicação em: 16/6/2008. Revisto em: 3/3/2009. Aceito em: 20/5/2009.

## INTRODUÇÃO

A produção de carne de coelhos aumentou consideravelmente nos últimos anos. Como decorrência, intensificou-se a preocupação quanto ao controle de patógenos no intuito de reduzir as perdas na produção e, conseqüentemente, aumentar os lucros. Entre as enfermidades que acometem coelhos, destaca-se a coccidiose em razão das graves alterações orgânicas que pode ocasionar em animais infectados. Esta pode ser considerada a principal doença e a de maior importância para os criadores de coelhos por sua elevada morbidade e mortalidade (Giorgi, 1968; Cardoso & Guimarães, 1993). Os animais jovens são os mais susceptíveis à infecção. Em geral, apresentam quadro clínico de anorexia e queda no peso vivo e de carcaça, causado principalmente pela redução da ingestão de alimento que ocorre nas primeiras quatro semanas, chegando até a morte, atribuída às lesões hepáticas também decorrentes da infecção (Gómez-Bautista et al., 1986). Esses animais são hospedeiros de 11 espécies pertencentes ao gênero *Eimeria*: *E. exigua*, *E. perforans*, *E. piriformis*, *E. flavescens*, *E. irresidua*, *E. intestinalis*, *E. media*, *E. vej dovskyi*, *E. coecicola*, *E. magna* e *E. stiedae* (Hobbs & Twigg, 1998). Esta última caracteriza-se por parasitar especificamente o fígado, ocasionando a coccidiose hepática. Nessa espécie, as gerações esquizônicas e a formação dos oocistos ocorrem nas células dos ductos biliares do fígado (Owen, 1970; Çam et al., 2008); os oocistos são eliminados no intestino, via colédoco, tendo a oportunidade de sair junto com as fezes do animal e, conseqüentemente, contaminar o meio ambiente.

Estudos epidemiológicos demonstraram que a enfermidade foi responsável por 48% da mortalidade em coelhos no município de Pelotas, Rio Grande do Sul (Arnoni, 1978). No estado do Paraná, observou-se 72,5% de animais infectados por *Eimeria* spp. (Cardoso & Guimarães, 1993). O período pré-patente da *E. stiedae* é de aproximadamente 15 dias e o seu período patente, de 35 dias (Barriga & Arnoni, 1981), tempo avaliado como relativamente elevado, considerando-se o período de abate que ocorre entre o 70° e o 80° dia de vida do coelho. Diversos autores já relataram efeitos patológicos e fisiológicos ocasionados por coccídios em vários hospedeiros, sendo encontradas lesões em diferentes regiões do corpo de acordo com a espécie do gênero *Eimeria* envolvida na infecção (Gómez-Bautista et al., 1987; Cardoso & Guimarães, 1993; Hobbs & Twigg, 1998). Assim, os animais parasitados por *E. stiedae* não desenvolvem todo potencial zootécnico, sendo abatidos com peso inferior aos saudáveis, o que gera grandes perdas econômicas.

Há poucos estudos disponíveis sobre os mecanismos envolvidos nos danos ocasionados pelo parasitismo por *E. stiedae*. Além disso, ainda não está totalmente esclarecida a época pós-infecção em que tais danos ocorrem, nem a repercussão desta infecção na saúde do hospedeiro. Por ser uma enfermidade que ocasiona grandes perdas econômicas e como são insuficientes os dados sobre sua fisiopatologia, são necessários estudos específicos que esclareçam suas características e que contribuam para o seu controle e a redução das perdas.

## MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida no Departamento de Patologia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista (FCAV-UNESP), campus de Jaboticabal-SP. Para obtenção dos oocistos, foram utilizados dois coelhos da raça Nova Zelândia, brancos, machos, adultos, imunossuprimidos por meio da administração de dexametasona, via intramuscular. Após a imunossupressão, os animais foram infectados, por via oral, com  $1 \times 10^5$  oocistos esporulados de *Eimeria stiedae*. No 12º dia após a inoculação dos oocistos (dpi), realizou-se o abate dos animais e, por meio da punção da vesícula biliar, foram obtidos os oocistos necessários para a realização do experimento, sendo submetidos por um período de 48 horas à esporulação em bicromato de potássio a 2,5% em temperatura e umidade ambiente.

O experimento foi realizado utilizando 50 coelhos, raça Nova Zelândia, brancos, com idade entre 40 e 50 dias e de pesos semelhantes. Os animais foram agrupados aleatoriamente em 2 grupos (A – Infectado e B – Controle) compostos por 25 coelhos instalados em locais separados, porém sob as mesmas condições ambientais. Os comedouros e bebedouros utilizados continham, respectivamente, ração balanceada e água limpa sem anticoccidianos, os quais foram lavados com água e detergente neutro e flambados a cada 24 horas para evitar o risco de reinfecção. Para a inoculação, todos os animais do experimento foram contidos manualmente e inoculados por via gástrica com o auxílio de uma sonda. Os animais pertencentes ao grupo A foram inoculados com 1,0 mL de solução contendo  $1 \times 10^4$  oocistos esporulados de *E. stiedae*; o grupo B foi inoculado com 1,0 mL de solução fisiológica.

As amostras de sangue foram colhidas no 0º, 7º, 14º, 21º e 28º dpi por meio de punção cardíaca utilizando-se agulhas e seringas estéreis, sendo posteriormente depositadas em tubos de ensaio para centrifugação e obtenção do soro, que foi utilizado para dosagens de bilirrubina total, bilirrubina direta e indireta, alanino-amino-transferase (ALT), aspartato-amino-transferase (AST), gama-glutamil-transferase (GGT) e fosfatase alcalina por meio de *kits* comerciais (Labtest Sistemas de Diagnósticos Ltda – Belo Horizonte, MG).

As alterações patológicas foram estudadas no 28º dpi. Os animais foram abatidos por deslocamento cervical conforme resolução da Comissão de Ética, Bioética e Bem-estar Animal (CEBEA) da FCAV/UNESP. Para a realização dos exames histopatológicos, foram retirados fragmentos de fígado, sendo esse tecido conservado em solução de formalina tamponada a 10% e, posteriormente, embebido e incluído em parafina, cortado no micrótomo, colocado em lâminas e corado com hematoxilina-eosina (HE). O fígado dos animais experimentais foi pesado em balança eletrônica com resolução de 0,01g (grama). Os dados obtidos foram avaliados pelo teste de Wilcoxon em 5% de significância.

## RESULTADOS

Os animais infectados apresentaram bilirrubinemia no 7° dpi, inicialmente, pelo aumento da bilirrubina indireta e, posteriormente, pelo aumento da bilirrubina direta (21° dpi). No 14° dpi, as concentrações séricas de AST, ALT, fosfatase alcalina e GGT aumentaram significativamente e assim se mantiveram até o 28° dpi (Tabela 1).

Os animais infectados abatidos no 28° dpi desenvolveram marcante distensão abdominal decorrente da presença de líquido na cavidade, o que foi confirmado após a incisão da parede abdominal. A hepatomegalia nos coelhos infectados foi evidente (Tabela 2) e estava associada à congestão e à fibrose em diferentes graus de evolução, tendo ainda espessamento da parede da vesícula biliar e grande quantidade de líquido biliar quando comparada com o grupo controle. Após o 21° dpi, alguns animais desenvolveram cirrose, perceptível no exame macroscópico. Ao realizar um corte transversal no lobo hepático, verificou-se considerável rigidez e nódulos no parênquima hepático e, ainda, meteorismo intestinal e presença de conteúdo intestinal de coloração esverdeada (Figura 1).

*Tabela 1.* Valores médios de enzimas presentes no soro de coelhos experimentalmente infectados com *Eimeria stiedae*.

Enzimas	Dias após infecção				
	0	7	14	21	28
<b>Bilirrubina total</b>					
Controle	0,32 <sup>ns</sup> (0,26 - 0,47)	0,34 <sup>b</sup> (0,29 - 0,42)	0,32 <sup>ns</sup> (0,26 - 0,36)	0,39 <sup>b</sup> (0,31 - 0,44)	0,27 <sup>b</sup> (0,15 - 0,36)
Infectado	0,32 <sup>ns</sup> (0,26 - 0,42)	0,43 <sup>a</sup> (0,36 - 0,50)	0,35 <sup>ns</sup> (0,31 - 0,44)	0,64 <sup>a</sup> (0,34 - 1,65)	0,44 <sup>a</sup> (0,21 - 0,89)
<b>Bilirrubina direta</b>					
Controle	0,09 <sup>ns</sup> (0,02 - 0,15)	0,07 <sup>ns</sup> (0,02 - 0,13)	0,07 <sup>ns</sup> (0,02 - 0,13)	0,07 <sup>b</sup> (0,05 - 0,11)	0,10 <sup>ns</sup> (0,07 - 0,18)
Infectado	0,08 <sup>ns</sup> (0,02 - 0,13)	0,04 <sup>a</sup> (0,02 - 0,07)	0,02 <sup>ns</sup> (0,02 - 0,05)	0,31 <sup>a</sup> (0,05 - 1,07)	0,18 <sup>ns</sup> (0,07 - 0,60)
<b>Bilirrubina indireta</b>					
Controle	0,22 <sup>ns</sup> (0,11 - 0,37)	0,27 <sup>b</sup> (0,16 - 0,37)	0,25 <sup>ns</sup> (0,18 - 0,32)	0,32 <sup>ns</sup> (0,26 - 0,37)	0,17 <sup>ns</sup> (0,05 - 0,29)
Infectado	0,24 <sup>ns</sup> (0,19 - 0,32)	0,39 <sup>a</sup> (0,34 - 0,45)	0,33 <sup>ns</sup> (0,29 - 0,42)	0,33 <sup>ns</sup> (0,18 - 0,58)	0,26 <sup>ns</sup> (0,11 - 0,37)
<b>ALT</b>					
Controle	58,68 <sup>ns</sup> (41,9 - 78,6)	51,34 <sup>ns</sup> (41,9 - 68,1)	35,63 <sup>b</sup> (26,2 - 52,3)	39,80 <sup>b</sup> (26,2 - 41,9)	34,60 <sup>b</sup> (21,0 - 68,1)
Infectado	52,38 <sup>ns</sup> (41,9 - 68,1)	17,81 <sup>ns</sup> (10,4 - 26,1)	179,14 <sup>a</sup> (94,2 - 345,7)	86,95 <sup>a</sup> (31,4 - 251,4)	170,75 <sup>a</sup> (68,0 - 356,2)
<b>AST</b>					
Controle	56,57 <sup>ns</sup> (41,9 - 83,8)	69,14 <sup>ns</sup> (52,3 - 94,2)	52,38 <sup>b</sup> (36,6 - 62,8)	62,85 <sup>b</sup> (41,9 - 94,2)	58,66 <sup>b</sup> (26,1 - 94,2)
Infectado	51,33 <sup>ns</sup> (41,9 - 62,8)	36,66 <sup>ns</sup> (26,1 - 47,1)	96,37 <sup>a</sup> (68,0 - 141,4)	111,04 <sup>a</sup> (52,3 - 209,5)	164,47 <sup>a</sup> (62,8 - 277,6)
<b>GGT</b>					
Controle	12,73 <sup>ns</sup> (12,7 - 12,7)	11,46 <sup>ns</sup> (6,36 - 12,7)	10,18 <sup>b</sup> (6,36 - 12,7)	12,73 <sup>b</sup> (6,36 - 19,1)	10,18 <sup>b</sup> (6,36 - 12,7)
Infectado	11,46 <sup>ns</sup> (6,36 - 12,7)	6,36 <sup>ns</sup> (6,36 - 6,36)	19,09 <sup>a</sup> (12,7 - 31,8)	85,26 <sup>a</sup> (25,4 - 184,5)	249,42 <sup>a</sup> (25,45 - 719,0)
<b>Fosfatase alcalina</b>					
Controle	215,60 <sup>ns</sup> (190,7 - 240,5)	205,62 <sup>ns</sup> (157,5 - 290,2)	180,76 <sup>b</sup> (132,7 - 207,3)	172,48 <sup>b</sup> (107,8 - 248,8)	177,44 <sup>ns</sup> (141,0 - 215,6)
Infectado	212,26 <sup>ns</sup> (157,5 - 290,2)	162,50 <sup>ns</sup> (116,1 - 207,3)	253,74 <sup>a</sup> (124,4 - 315,1)	272,00 <sup>a</sup> (124 - 522,4)	203,98 <sup>ns</sup> (107,8 - 381,4)

n.s.: não significativo pelo teste de Wilcoxon a 5% de probabilidade.

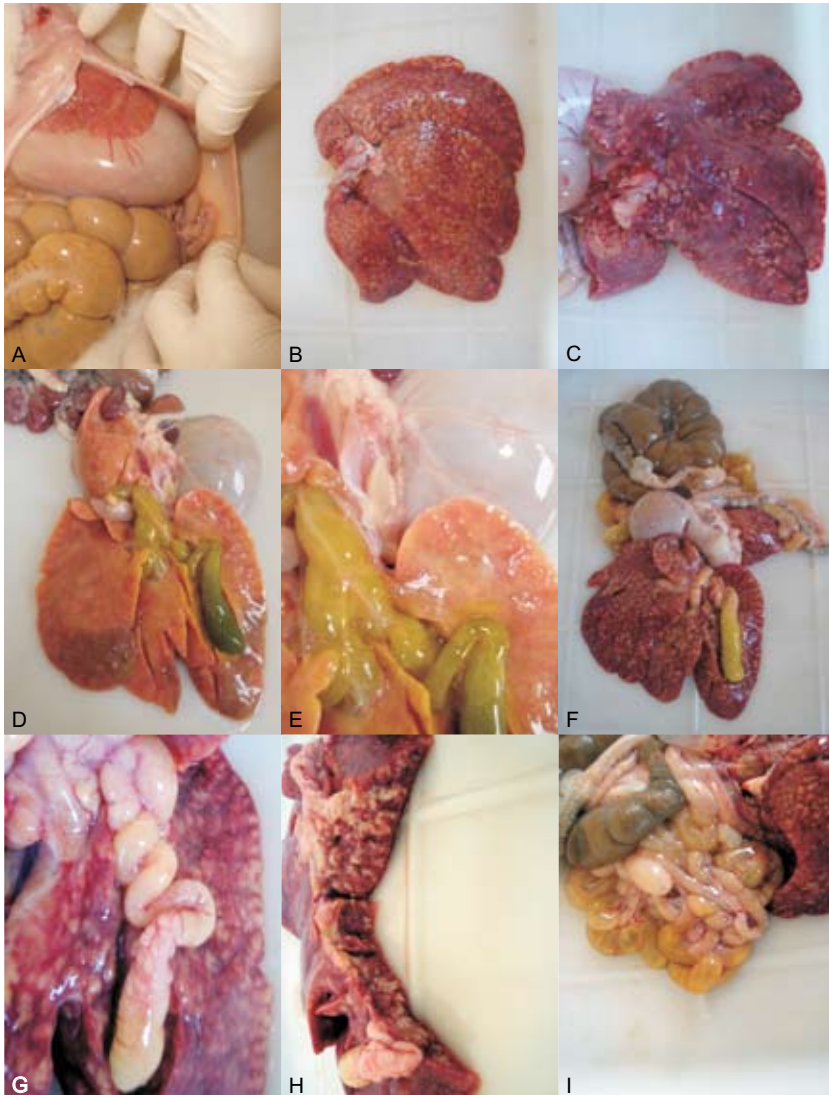
Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente.

*Tabela 2.* Peso (kg) de fígado de coelhos experimentalmente infectados com *Eimeria stiedae*.

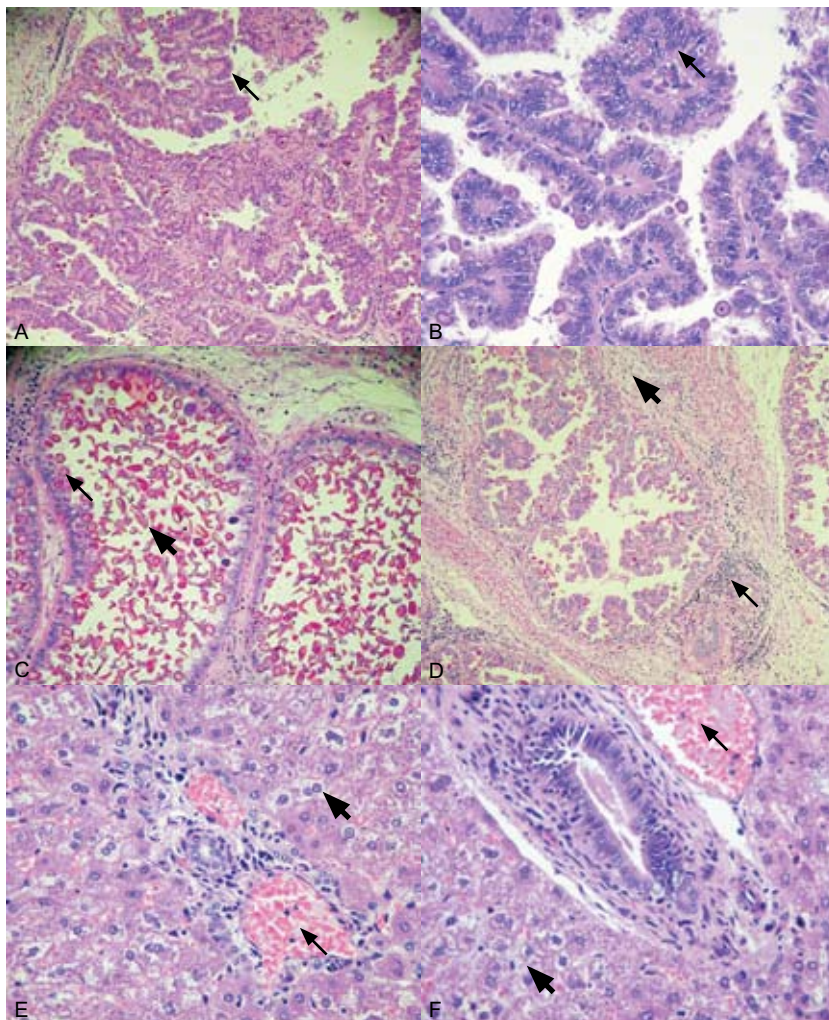
Animal	Dias após infecção				
	0	7	14	21	28
Infectado1	0,06	0,06	0,06	0,09	0,16
Infectado2	0,05	0,03	0,07	0,10	0,15
Infectado3	0,04	0,04	0,07	0,08	0,13
Infectado 4	0,05	0,05	0,05	0,07	0,19
Infectado5	0,04	0,04	0,06	0,08	0,24
Média	0,05 <sup>ns</sup>	0,04 <sup>ns</sup>	0,07 <sup>ns</sup>	0,09 <sup>a</sup>	0,18 <sup>a</sup>
Desvio	0,01	0,01	0,01	0,01	0,04
Controle1	0,06	0,06	0,08	0,05	0,05
Controle 2	0,05	0,05	0,07	0,06	0,04
Controle 3	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06
Controle 4	0,06	0,05	0,06	0,05	0,04
Controle 5	0,06	0,07	0,05	0,04	0,04
Média	0,05 <sup>ns</sup>	0,05 <sup>ns</sup>	0,07 <sup>ns</sup>	0,05 <sup>b</sup>	0,05 <sup>b</sup>
Desvio	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01

n.s: não significativo pelo teste de Wilcoxon a 5% de probabilidade.  
Médias seguidas da mesma letra não diferem estatisticamente.

O exame histopatológico evidenciou hiperplasia de ductos biliares com dilatação do lúmen. As projeções intraluminais dos ductos eram papilíferas com intensa presença de mitose e clara evidência de estruturas parasitárias do protozoário no interior das células e na luz do ducto. Ao redor dos ductos e no espaço-porta foram encontradas proliferações de tecido conjuntivo (em torno de seis camadas) e infiltrado celular inflamatório mononuclear, havendo ainda congestão hepática e degeneração vacuolar moderada dos hepatócitos (Figura 2).



**Figura 1.** Alterações macroscópicas observadas em coelhos infectados experimentalmente com oocistos de *E. stiedae*, Jaboticabal, 2008. a) Presença de líquido na cavidade abdominal. b-c) Diferentes graus de congestão e fibrose hepática. d-e) Congestão hepática e retenção de líquido biliar. f) Fibrose e congestão hepática. g) Fibrose da vesícula biliar. h) Nódulos no parênquima hepático. i) Acúmulo de gases no lúmen intestinal.



**Figura 2.** Alterações microscópicas observadas em coelhos infectados experimentalmente com oocistos de *Eimeria stiedae*, Jaboticabal, 2008. a) Hiperplasia de ductos biliares (seta). H. E., 100x. b) Intensa atividade mitótica nos ductos biliares (seta). H. E., 200x. c) Grande quantidade de zigotos em células (seta fina) e oocistos no lúmen (seta espessa) dos ductos biliares (setas). H. E., 100x. d) Presença de tecido conjuntivo (seta espessa) e infiltrado inflamatório mononuclear (seta fina) em torno de ductos biliares. H. E., 100x. . e-f) Congestão hepática (setas finas) e degeneração vacuolar dos hepatócitos (seta espessa). H. E., 400x.

## DISCUSSÃO

O parasitismo por *E. stiedae* ocasiona graves lesões que afetam o metabolismo hepático e, conseqüentemente, um atraso no crescimento e, ocasionalmente, a morte do animal infectado. Ao utilizar a mesma dose infectante, Martine e Yvoré (1974) observaram bilirrubinemia somente no 20° e 22° dpi, enquanto que Barriga e Arnoni (1979 e 1981) observaram bilirrubinemia a partir do 22° dpi até o 50°dpi. No 14° dpi deste estudo, as concentrações séricas de AST e ALT aumentaram significativamente permanecendo até o 28° dpi, portanto semelhantes aos resultados obtidos por Barriga e Arnoni (1979 e 1981). Na pesquisa desenvolvida por Martine e Yvore (1974), a AST aumentou consideravelmente no 11° dpi diferindo dos dados obtidos na presente pesquisa. Este resultado foi também obtido por Potter e Dick (1979) ao estudarem a atividade das enzimas AST e fosfatase alcalina em coelhos infectados por este mesmo parasito. Gomes-Bautista et al. (1987) observaram aumento transitório nas concentrações de ALT no soro de coelhos infectados com *E. stiedae* entre 10 e 28 dpi atribuindo essa alteração ao processo inflamatório nos ductos biliares. Abdel-Ghaffar et al. (1990) também observaram elevados níveis de AST e ALT no soro de coelhos no 23° dpi, porém os níveis de fosfatase alcalina permaneceram normais.

É importante ressaltar que o aumento das transaminases está relacionado com a extensão e gravidade da lesão, caracterizando a coccidiose hepática como uma doença de caráter crônico em razão do tempo que essas enzimas permaneceram elevadas no organismo. A bilirrubinemia, associada ao aumento das enzimas séricas, sugere que o parasito ocasionou lesão hepática e colestase. Esta última é resultante de disfunção hepatocelular ou obstrução biliar associada com elevações séricas de fosfatase alcalina, pois essa enzima está presente no epitélio dos ductos biliares e na membrana canicular dos hepatócitos e ocasiona acúmulo de pigmento biliar dentro do parênquima hepático causando dilatação dos canalículos biliares e degeneração dos hepatócitos. A obstrução prolongada da árvore biliar induziu a distensão e proliferação dos ductos biliares nos tratos portais, com edema e neutrófilos periductulares produzindo fibrose do trato portal.

O citoplasma do hepatócito é rico em ALT e a lesão hepatocelular provocada pelo parasito resulta na liberação dessa enzima em maior quantidade para o sangue. De acordo com Hanada et al. (2003), o aumento na atividade de ALT está associado com o dano decorrente da citólise dos hepatócitos e aumento da GGT que, em níveis elevados, caracteriza obstrução dos ductos biliares. Abdel-Ghaffar et al. (1990) relatam que elevações nas atividades enzimáticas, particularmente nas enzimas hepáticas, é um importante parâmetro no diagnóstico de doenças hepáticas, ressaltando que um aumento dessas enzimas do soro pode indicar não somente lesões patológicas como também degenerativas dos tecidos envolvidos. As lesões hepáticas observadas no presente trabalho são semelhantes às encontradas por outros autores (Khalifa et al., 1998; Toulah & Al-Rawi, 2007; Al-Mathal, 2008; Çam et al., 2008),



ressaltando-se que, no parasitismo por *E. stiedae*, essas lesões afetam o metabolismo hepático e, conseqüentemente, provocam um atraso no crescimento e, ocasionalmente, a morte do animal infectado. De acordo com Hanada et al. (2003), o parasito penetra nas células hepatobiliares de coelhos causando intensa colestase e cirrose hepática. Segundo Gutierrez (2003), ao penetrarem no epitélio biliar, os parasitos provocam destruição das células parasitadas ocasionando uma forte reação inflamatória e proliferação celular. Barriga e Arnoni (1981) observaram também aumento da massa hepática de acordo com a dose infectante. Na pesquisa desenvolvida por Hanada et al. (2003), foram observados merozoítos nas células dos ductos biliares e neutrófilos na submucosa dos ductos biliares no 8 dpi. Gutierrez (2003) também relata que animais infectados por *E. stiedae* apresentam espessamento dos ductos biliares, hepatomegalia, cirrose hepática, aumento da vesícula biliar, presença de bile de coloração amarelada e meteorismo intestinal. Cirrose hepática e ascite ocasionam hipertensão intra-hepática (resistência aumentada ao fluxo de sangue portal) o que contribui para o processo de congestão observado macro e microscopicamente.

A infecção por *E. stiedae*, possivelmente, ocasionou um aumento nas concentrações de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e auxiliou no processo de regeneração hepática, sendo um possível fator contribuinte para a formação dos nódulos hepáticos nos animais infectados. O TNF- $\alpha$  está envolvido na regeneração hepática quando o hospedeiro entra em contato com agentes que possam danificar o fígado, podendo ainda participar do mecanismo de defesa desse hospedeiro contra toxinas e/ou infecções (Callery et al., 1991; Kimura et al., 1997). Essa citocina desempenha papel crucial na formação do granuloma esquistossomótico e seus níveis elevados estão associados a um aumento de risco na fibrose porta esquistossomótica (Haseeb et al., 2001).

Na presente pesquisa, acredita-se que o dano tecidual hepático, decorrente do parasitismo por *E. stiedae*, promoveu hiperplasia e hipertrofia compensatória do tecido remanescente até o restabelecimento da massa hepática funcional primitiva, mas o tecido danificado não foi recuperado por causa da intensidade da infecção que resultou em cirrose hepática.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Prof. Dr. Carlos Wilson Gomes Lopes do Laboratório de Coccídios e Coccidioses da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro por disponibilizar os oocistos de *Eimeria stiedae* utilizados neste experimento.

#### ABSTRACT

Pathological and biochemical aspects of the hepatic coccidiosis in rabbits

The pathological and biochemical changes in *Eimeria stiedae* experimentally infected adult NZW rabbits were evaluated. The infected group, with  $1 \times 10^4$  oocysts,

presented increased levels of bilirubin, aspartate amino transferase, alanine amino transferase, alkaline phosphatase, and gamma glutamyltransferase. In the necropsy, abdominal distension due to ascites, hepatomegaly associated with congestion and fibrosis, thickened gallbladder wall, and elevated quantity of the bile was observed. The histopathology showed biliary ducts hyperplasia with lumen dilatation. The biliary ducts intra-luminal projections were papillary with intensive presence of mitosis; inside the cells and ducts *E. stiedae* were observed. Proliferation of connective tissue and mononuclear inflammatory infiltrate in the ducts were observed along with hepatic congestion and moderate vacuolar degeneration of the hepatocytes. Splenic hyperplasia, moderate lymphoid follicular hyperplasia as well as moderate inflammatory infiltration in the red pulp were observed as well.

KEY WORDS: *Eimeria stiedae*. Hepatic coccidiosis. Rabbits.

## REFERENCIAS

1. Abdel-Ghaffar F, Marzouk M, Ashour MB, Mosaad MN. Effects of *Eimeria labbeana* and *E. stiedae* infection on the activity of some enzymes in the serum and liver of their hosts. *Parasitol Res* 76: 440-443, 1990.
2. Al-Mathal EM. Hepatic coccidiosis of the domestic rabbit *Oryctolagus domesticus* L. in Saudi Arabia. *World J Zool* 3: 30-35, 2008.
3. Arnoni JV. *Prevalência e aspectos patológicos da coccidiose hepática em Oryctolagus cuniculus em Pelotas, RS*. 1978. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1978. 73 p.
4. Barriga OO, Arnoni JV. *Eimeria stiedae*: weight, oocyst output, and hepatic function of rabbits with graded infections. *Exp Parasitol* 48: 407-414, 1979.
5. Barriga OO, Arnoni JV. Pathophysiology of hepatic coccidiosis in rabbits. *Vet Parasitol* 8: 201-210, 1981.
6. Callery MP, Kamei T, Flye MW. Kupffer cell tumor necrosis factor-alpha production is suppressed during liver regeneration. *J Surg Res* 50: 515-519, 1991.
7. Çam Y, Atasever A, Eraslan G, Kibar M, Atalay O, Beyaz L, Inci A, Liman BC. *Eimeria stiedae*: Experimental infection in rabbits and the effect of treatment with toltrazuril and ivermectin. *Exp Parasitol* 119: 164-172, 2008.
8. Cardoso MA, Guimarães Júnior JS. Ocorrência de *Eimeria* spp em coelhos domésticos (*Oryctolagus cuniculus*) em quatro Municípios do Norte do Paraná. *Semina: Ciências Agrárias* 14: 12-16, 1993.
9. Giorgi W. Doenças observadas em coelhos durante o quinquênio 1963-1967, no Estado de São Paulo. *Biológico* 34: 71-82, 1968.
10. Gomez-Bautista M, Garcia MV, Rojo-Vazquez FA. The levels of total protein fractions in the serum of rabbits infected with *Eimeria stiedae*. *Ann Parasitol Hum Comp* 61: 393-400, 1986.
11. Gomez-Bautista M, Rojo-Vazquez FA, Alunda JM. The effect of the host's age on the pathology of *Eimeria stiedae* infection in rabbits. *Rev Parasitol* 24: 47-57, 1987.
12. Gutierrez JF. Tratamientos y profilaxis de la coccidiosis en el conejo. *Cunicultura* 28: 97-106, 2003.
13. Hanada S, Omata Y, Umamoto Y, Kobayashi Y, Furuoka H, Matsui T, Maeda R, Saito A. Relationship between liver disorders and protection against *Eimeria stiedae* infection in rabbits immunized with soluble antigens from the bile of infected rabbits. *Vet Parasitol* 111: 261-266, 2003.
14. Haseeb MA, Shirazian DJ, Preis J. Elevated serum levels of TNF- $\alpha$ , sTNF-RII in murine schistosomiasis correlate with schistosome oviposition and circumoval granuloma formation. *Cytokine* 15: 266-269, 2001.

15. Hobbs RP, Twigg LE. Coccidia (*Eimeria* spp) of wild rabbits in southwestern Australia. *Austr Vet J* 76: 209-210, 1998.
16. Khalifa SAM, El-Elyani RAA, Toulah FHF. The effect of dried leaves water suspension of neem plant (*Azadirachta indica*) on some organs of rabbits (*Oryctolagus domesticus* L.) infected by coccidiosis (*Eimeria stiedae*). I – Some cytological, histological and histochemical studies on the livers. *Egypt J Histol* 21: 19-32, 1998.
17. Kimura T, Sakaida I, Terai S, Matsumura Y, Uchida K, Okita K. Inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  production retards liver regeneration after partial hepatectomy in rats. *Bioch Bioph Res Comm* 231: 557-560, 1997.
18. Martine G, Yvone D. Aspects pathogeniques de la coccidiose hepatique du lapin domestique. *Canada Med Vet* 43: 147-158, 1974.
19. Owen D. Life cycle of *Eimeria stiedae*. *Nature* 227: 304, 1970.
20. Potter LM, Dick JW. Serum enzyme activity in rabbits infected with *Eimeria stiedae*. *Poultry Sci* 58: 1021, 1979.
21. Toulah FH, Al-Rawi MM. Efficacy of garlic extract on hepatic coccidiosis in infected rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): histological and biochemical studies. *J Egypt Soc Parasitol* 37: 957-968, 2007.