

Avaliação dos níveis das transaminases dos pacientes com infecção pelo *Plasmodium vivax* atendidos em um centro de referência para tratamento da malária no Estado de Mato Grosso

Evaluation of transaminase levels in patients with Plasmodium vivax infection treated at a referral center for malaria treatment in the State of Mato Grosso

Elisane de Freitas Pereira¹, Izabele Linhares Ferreira de Melo Cavalcante¹, Lillian Gomes dos Santos Tezini¹, Luciano Teixeira Gomes²

RESUMO

Objetivo: Analisar os marcadores hepáticos (transaminases) em pacientes com malária causada pelo *Plasmodium vivax*.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, incluindo pacientes que apresentaram monoinfecção pelo *P. vivax*. O teste de Mann-Whitney U ou o teste *t* de Student foram utilizados para comparar a atividade média das transaminases de acordo com a classificação clínica e epidemiológica do paciente infectado. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar a média da atividade das transaminases de acordo com a classificação da infecção. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** Indivíduos menores de 7 anos apresentaram maior atividade da transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e da transaminase glutâmico pirúvica (TGP) — respectivamente, 68,7 U/L e 79,8 U/L — em relação a pacientes com idade de 8 a 59 anos (TGO 29,8 U/L e TGP 39,2 U/L) e acima de 60 anos (TGO 32,5 U/L e TGP 34 U/L). A média da dosagem sérica de TGO de todos os pacientes incluídos no estudo foi de 31,99 U/L e de TGP foi de 41,1 U/L. A atividade de TGP nos pacientes primoinfectados foi maior que nos reinfectados ou com recaída, sendo 65,6 U/L contra 36,2 U/L e 32,7 U/L, respectivamente. **Conclusão:** Crianças apresentam maior atividade de transaminases que os indivíduos maiores de sete anos de idade. Pacientes com infecção prévia pelo *P. vivax* apresentam menores valores séricos da atividade das transaminases do que os primoinfectados. Indivíduos com episódios de recaída apresentam menores valores das enzimas avaliadas do que aqueles com reinfeção ou primoinfecção.

Palavras-chave: malária vivax; *Plasmodium vivax*; transaminases.

ABSTRACT

Objective: To determine hepatic markers (transaminases) in patients with malaria caused by *Plasmodium vivax*. **Methods:** This was a retrospective cross-sectional study, including patients who presented monoinfection with *P. vivax*. The Mann-Whitney U test or Student's *t* test were used to compare the mean activity of transaminases according to the clinical and epidemiological classification of the infected patient. Kruskal-Wallis test was used to compare the mean transaminase activity according to the classification of the infection. Values of $p < 0.05$ were considered significant. **Results:** Individuals younger than 7 years of age had a higher activity of glutamic oxalacetic transaminase (GOT) and glutamic pyruvic transaminase (GPT) — respectively, 68.7 U/L and 79.8 U/L — in relation to patients aged 8-59 years (GOT 29.8 U/L and GPT 39.2 U/L) and over 60 years (GOT 32.5 U/L and GPT 34 U/L). The mean serum GOT dosage of all patients included in the study was 31.99 U/L and of GPT was 41.1 U/L. The activity of glutamic pyruvic transaminase in the primoinfected patients was higher than those reinfected or with relapse, being 65.6 U/L versus 36.2 U/L and 32.7 U/L, respectively. **Conclusion:** Children have a higher activity of transaminases than individuals older than seven years of age. The patient with previous infection by *P. vivax* presents lower serum levels of transaminase activity than the primoinfected. Individuals with relapse episodes have lower values of the enzymes evaluated than those with reinfection or primoinfection.

Keywords: malaria, vivax; *Plasmodium vivax*; transaminases.

¹Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal (FACIMED) – Cacoal (RO), Brasil.

²Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Medicina, Núcleo de Estudos de Doenças Infecciosas e Tropicais de Mato Grosso – Cuiabá (MT), Brasil.

Contato: izabelelmeo@gmail.com

Recebido em 09/11/2016. Aceito para publicação em 08/03/2017.

INTRODUÇÃO

A malária transmitida pelo *Plasmodium vivax* é uma questão de saúde pública em muitas partes do mundo. Estima-se que esse parasita tenha sido responsável por 13,8 milhões de casos de malária em todo o mundo em 2015, e por cerca de metade do número total de casos da doença fora da África. A maioria dos casos de malária por *P. vivax*, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS),¹ ocorre na região do Sudeste Asiático (74%), seguida pela região do Mediterrâneo Oriental (11%) e pelo continente africano (10%). Acredita-se que, no ano de 2015, mais de 80% dos casos de malária causada por *P. vivax* ocorreram em três países: Etiópia, Índia e Paquistão. Nesse contexto, o controle do *P. vivax* enfrenta grandes desafios. A fase de hipnozoítas latente nas células do fígado pode causar várias recaídas, não sendo detectável com os métodos atuais de diagnóstico. Em algumas áreas, as recaídas podem ser responsáveis por grande parte dos casos de *P. vivax*.

No controle de recaídas por *P. vivax*, tem-se apenas uma opção: a primaquina, que está disponível para tratar a fase hepática responsável por essas recidivas. A primaquina requer um tratamento de 14 dias, dificultando a adesão total do doente ao tratamento completo. A primaquina também é contraindicada em pacientes com formas graves de deficiência a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e não pode ser administrada às mulheres grávidas ou às crianças com idade inferior a 6 meses.

Devido à dificuldade em se controlar a malária por *P. Vivax* — cuja incidência diminui mais lentamente do que a do *Plasmodium falciparum* —, nos locais onde coexistem as duas espécies o *P. vivax* pode persistir como a principal causa da malária e representar o principal desafio para a eliminação dessa patologia.

A malária por *P. vivax* predomina em países com menor incidência da doença, representando mais de 70% dos casos em países com menos de 5 mil casos notificados por ano. Casos graves e mortes devido à malária por *P. vivax* têm sido relatados em todas as regiões endêmicas. Mundialmente, estima-se que os casos de malária tenham diminuído de 262 milhões no ano 2000, para 214 milhões no ano de 2015 — dessa forma, o número de mortes pela malária também diminuiu de 839 mil em 2000, para 438 mil em 2015.¹

Nesse contexto, a malária por *P. vivax* é considerada uma das doenças mais dispersas geograficamente.² Após a infecção inicial, ocorre a invasão dos hepatócitos,³ em que os parasitas se proliferam e se desenvolvem para dar continuidade ao ciclo evolutivo, sendo que grande parte dos parasitas não sobrevive a essa travessia.⁴

Os sintomas mais comuns da infecção pelo *P. vivax* são: mal-estar, calafrios, febre inicialmente diária (com o tempo, a febre apresenta um padrão de intervalo a cada dois dias), seguida de transpiração intensa e prostração. As recaídas são definidas como o reaparecimento da parasitemia e de manifestações clínicas, por reinvasão das hemácias pelos merozoítos provenientes de hipnozoítos hepáticos. Elas ocorrem após um período de 21 a 140 dias do término do tratamento, para a cepa tropical, e após um período de 180 a 420 dias, para a cepa de

clima temperado do parasito. Sua principal causa é a falha no tratamento dos hipnozoítos. Baseado apenas na observação clínica, é muito difícil distinguir recrudescência de recaída e recaída de reinfeção. Em algumas situações, o discernimento pode ser feito pela identificação de genótipo idêntico do parasito da recaída com a infecção primária. Contudo, a genotipagem dos parasitos da infecção inicial e da recaída não tem sido eficiente para a distinção entre recaída e reinfeção.⁵

A malária por *P. vivax* causa uma doença mais branda, a terçã benigna, que, no entanto, tem o inconveniente de retornar após ter sido aparentemente curada. Isso porque, nas células do fígado do homem infectado, podem permanecer algumas formas do parasita em hibernação.⁶

A recidiva da malária é conceituada como a recorrência de parasitemia assexuada seguinte ao tratamento da doença, após ter sido constatada a sua negatização, em variado período de tempo. Do ponto de vista conceitual, a recidiva da malária pode ser resultado de recrudescência, recaída ou reinfeção.⁵

A recrudescência da malária ocorre quando as formas sanguíneas do parasito não são completamente erradicadas pelo tratamento e reexpandem o seu número após o declínio da concentração sérica das drogas. Acontece com maior frequência na malária por *P. falciparum* e por *P. vivax* e, raramente, pelo *Plasmodium malariae*.⁵

A reinfeção por *P. vivax* é uma nova infecção adquirida por pacientes que tenham tratado de malária, após intervalo de tempo incompatível com a ocorrência de recrudescência ou recaída. Em análise genotípica, pode-se considerar, como reinfeção, o achado de parasito geneticamente diferente daquele causador da infecção primária. Como os tempos entre os episódios se sobrepõem, mesmo com a análise genotípica, é também difícil a distinção precisa entre recaída e reinfeção.⁵ Em geral, toda pessoa é suscetível à infecção por *Plasmodium sp.* Os indivíduos que tiveram vários episódios de malária podem atingir um estado de imunidade parcial, apresentando quadro oligossintomático, subclínico ou assintomático. Mas uma imunidade esterilizante, que confira total proteção clínica, até hoje não foi observada.⁷

As pessoas que não apresentam determinados antígenos do grupo sanguíneo *Duffy* são protegidas contra as infecções por *P. vivax*.⁸

Segundo Paz e Santiago,⁹ o diagnóstico da malária pode ser realizado por meio de técnica de reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* — PCR), por meio de testes rápidos para detectar antígenos de *Plasmodium* patogênicos e por meio de exames microscópicos de gota espessa e esfregaço delgado. Todavia, a infecção pelo *P. vivax* pode causar dano ao parênquima do fígado.

A avaliação de dano hepático pode ser realizada pela análise das transaminases, encontradas comumente no fígado. Tendo em vista que a infecção pelo *P. vivax* é uma doença de grande relevância para saúde pública e com alta prevalência no Brasil, o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade das transaminases nos pacientes infectados pelo *P. vivax*, visando a determinar a repercussão no parênquima hepático na malária causada por essa espécie.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, no qual foi avaliada a concentração sérica das transaminases em pacientes com malária pelo *P. vivax*. Esses pacientes foram atendidos no ambulatório de infectologia de um centro de referência para o tratamento da malária na cidade de Cuiabá, no Estado de Mato Grosso. O diagnóstico de confirmação para *P. vivax* foi tanto por microscopia de gota espessa quanto por PCR. Após a confirmação do diagnóstico, os pacientes foram submetidos a exame clínico, bem como a testes hematológicos e de bioquímica do sangue, incluindo a dosagem dos níveis séricos das transaminases. A dosagem de transaminase glutâmico oxalacética (TGO) e de transaminase glutâmico pirúvica (TGP) foi realizada por método fotométrico em um analisador bioquímico automatizado BT-3000 plus (*Diamond Diagnostics*, Massachusetts, EUA).

Foram excluídos do estudo os pacientes com infecção por outras espécies de *Plasmodium*, gestantes, portadores de comorbidades crônicas e portadores de comorbidades agudas, tais como: hepatites virais, toxoplasmose, dengue, febre amarela e infecção por outros flavivírus; bem como aqueles que se recusaram a participar.

Os dados clínicos, demográficos e laboratoriais coletados foram armazenados em banco de dados pelo programa Microsoft Excel, versão 2010, do Windows. Foram utilizados os programas *Epidata Analysis* (versão 2.2.2) e *Stata*® (versão 12) para análise estatística. Teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi realizado para avaliação da distribuição dos dados. Análises estatísticas não paramétricas ou paramétricas foram utilizadas de acordo com a heterocedasticidade dos dados. O teste de Mann-Whitney U ou o teste *t* de Student foram utilizados para comparar a atividade média das transaminases de acordo com a classificação clínica e epidemiológica do paciente infectado. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar a média da atividade de TGO e TGP de acordo com a classificação da infecção. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos para todos os testes.

A participação no estudo foi voluntária, com um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente ou, no caso de crianças, pelos pais ou responsáveis. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller (Documento 130/CEP/HUJM/2011).

RESULTADOS

Dos 193 pacientes incluídos no estudo: 10 (5,18%) tinham idade inferior a 7 anos; 171 (88,60%), idade entre 8 e 59 (30,10%) anos; e 12 (6,22%), idade superior a 60 anos. A atividade das enzimas TGO e TGP nos indivíduos com menos de 7 anos foi de 68,7 U/L e 79,8 U/L, respectivamente. Nos pacientes com idade entre 8 e 59 anos, a determinação de TGO e TGP mostrou resultados de 29,8 U/L e 39,2 U/L, respectivamente. E, nos pacientes com mais de 60 anos, a concentração sérica de TGO foi de 32,5 U/L e de TGP de 34,0 U/L. Nos indivíduos menores que 7 anos, a média da atividade de TGO e TGP foi estatisticamente maior do que nas demais idades — $p=0,0004$ e $p=0,0200$, respectivamente (Tabela 1).

A média (desvio padrão — DP) de episódios de malária prévios causadas por *P. vivax* nos pacientes incluídos no estudo foi de 4,6 (6,3), variando de 0 a 30 episódios de infecções prévias. Desses pacientes, 46 (25,6%) eram primoinfectados, 78 (43,3%) apresentaram episódio de reinfeção e 56 (31,1%) tiveram recaída. A atividade de TGP nos pacientes primoinfectados foi estatisticamente maior que nos pacientes com reinfeção ou recaída, 65,6 U/L contra 36,2 U/L e 32,7 U/L, respectivamente. A atividade média da enzima TGO nos pacientes primoinfectados foi maior que nos pacientes com reinfeção ou recaída ($p=0,007$), isto é: 44,4 U/L contra 31,8 U/L e 24,9 U/L, nos pacientes com reinfeção e recaída, respectivamente. Houve associação entre o número de infecções prévias por *P. vivax* e a concentração sérica de TGO ($p=0,02$), assim como a de TGP ($p=0,05$). A média das determinações de TGO e TGP nos pacientes primoinfectados foi de 43,5 U/L e 63,1 U/L, respectivamente. Esses valores foram estatisticamente maiores do que para os pacientes que já haviam apresentado, pelo menos, uma infecção pelo *P. vivax*, os quais tiveram atividade de TGO e TGP de 28,7 U/L e 34,6 U/L, respectivamente (Tabela 1). Para os indivíduos estudados, a média da atividade sérica de TGO e TGP foi estatisticamente semelhante entre homens e mulheres. A média (DP) do tempo de sintomas foi de 5,9 (6,4) dias. Não houve associação entre o tempo de sintomas e a concentração sérica de TGO ($p=0,67$) e TGP ($p=0,29$). Também não houve associação entre a parasitemia média e os valores de TGO ($p=0,61$) e TGP ($p=0,75$).

DISCUSSÃO

No presente estudo, houve maior atividade das transaminases nos indivíduos primoinfectados pelo *P. vivax* do

Tabela 1. Atividade das transaminases de acordo com a idade e a classificação dos pacientes com malária causada pelo *Plasmodium vivax*, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

Características	TGO (U/L)	Valor p	TGP (U/L)	Valor p
Classificação				
Primoinfecção	44,4		65,6	
Reinfecção	31,8	0,0070*	36,2	0,0006*
Recaída	24,9		32,7	
Idade (anos)				
≤7	68,7		79,8	
08 a 59	29,8	0,0004*	39,2	0,0200*
≥60	32,5		34,0	
Primoinfectados				
Sim	43,5		63,1	
Não	28,7	0,0040**	34,6	0,0003**

TGO: transaminase glutâmico oxalacética; TGP: transaminase glutâmico pirúvica. *teste *t* de Student; **teste de Kruskal Wallis.

que naqueles que já possuíam infecção prévia. Durante a fase pré-eritrocítica assintomática da infecção por malária causada pelo *P. vivax*, os esporozoítos desenvolvem-se transitoriamente no fígado, em alguns hepatócitos. Subsequentemente, esses hepatócitos infectados podem libertar milhares de merozoítos. A agressão a esses hepatócitos por células T citotóxicas (*cytotoxic T lymphocytes* — CTLs) confere proteção ao hepatócito nas infecções subsequentes.¹⁰ Essa regulação imune explica o fato de que, no presente estudo, houve menor atividade das transaminases nos pacientes que apresentaram recaída. A persistência dos hipnozoítos no hepatócito modula a resposta imune mediada por CTLs.¹¹

As transaminases estavam mais elevadas nos pacientes com menos de sete anos de idade. Como esperado, a malária é mais grave para essa faixa etária. A malária é mais letal em crianças menores de cinco anos de idade e em gestantes. Em áreas hiperendêmicas, maior densidade parasitária para qualquer espécie de *Plasmodium* é observada em crianças, gestantes e indivíduos adultos com primoinfecção, como resultado de menor nível de imunidade naturalmente adquirida nesses grupos. O dano hepático, como esperado, também foi maior nesses indivíduos, pois a maturidade do sistema imune não está completamente formada e a atividade de CTLs efetoras é menos eficaz.¹²

Não houve diferença da atividade de TGO e TGP entre os homens e as mulheres. Porém, outro estudo mostrou que o gênero interfere nas complicações da malária.¹³

A quantidade de parasitos sanguíneos circulantes não está associada à maior atividade das transaminases. Isso pode ser comprovado devido ao fato de a parasitemia não refletir a gravidade da doença, com surgimento de sinais e sintomas; assim, a densidade parasitária pode ser interpretada como um sinal de mau prognóstico.¹⁴

CONCLUSÃO

A idade do paciente infectado pelo *P. vivax* é um fator determinante na atividade das enzimas transaminases avaliadas na fase aguda da infecção. O paciente que apresenta infecção prévia pelo *P. vivax* apresenta menores valores séricos da atividade das transaminases do que os pacientes primoinfectados. Os pacientes com episódios de recaída apresentam valores menores de TGO e TGP do que aqueles com reinfeção ou primoinfecção. Dessa forma, podemos concluir que crianças e primoinfectados são mais susceptíveis às repercussões no parênquima hepático quando infectados pelo *P. vivax*. Também concluímos que os pacientes com recaída apresentam menor atividade das enzimas transaminases.

REFERÊNCIAS

1. Who Global Malaria Programme. World Malaria Report: 2015 [Internet]. França: WHO; 2015 [acesso em 05 nov. 2016]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200018/1/9789241565158_eng.pdf?ua=1
2. Mioto LD, Galhardi LCF, Amarante MK. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. *Biosaúde*. 2012;14(1):42-55.
3. Martins AC, Araújo FM, Braga CB, Guimarães MGS, Nogueira R, Arruda RA, et al. Clustering symptoms of non-severe malaria in semi-immune Amazonian patients. *Peer J*. 2015;3:e1325.
4. Formaglio P, Tavares J, Ménard R, Amino R. Loss of host cell plasma membrane integrity following cell traversal by *Plasmodium* sporozoites in the skin. *Parasitol Int*. 2014;63:237-44.
5. Simões LR, Alves-Jr ER, Silva DR, Gomes LT, Nery AF, Fontes CJF. Fatores associados às recidivas de malária causada por *Plasmodium vivax* no Município de Porto Velho, Rondônia, Brasil, 2009. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(7):1-15.
6. Visinoni MR, Ribas JLC. A imunocromatografia como teste de triagem no diagnóstico da malária no município de Curitiba. *Rev Saúde Desenvolv*. 2016;8(4):174-96.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ações de controle da malária: manual para profissionais de saúde na atenção básica. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
8. Henry JB. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais. São Paulo: Manole; 2008.
9. Paz ERS, Santiago SB. Diagnóstico de malária: a importância da habilidade em microscopia. *Saúde Ciênc Ação*. 2015;1(1):1-12.
10. Bertolino P, Bowen DG. Malaria and the liver: immunological hide-and-seek or subversion of immunity from within? *Front Microbiol*. 2015;6:41.
11. White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J*. 2011;10:297.
12. Doolan DL, Dobaño C, Baird JK. Acquired Immunity to Malaria. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):13-36.
13. Pacheco MA, Lopez-Perez M, Vallejo AF, Herrera S, Arévalo-Herrera M, Escalante AA. Multiplicity of infection and disease severity in *Plasmodium vivax*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(1):e0004355.
14. Echeverri M, Tobón A, Álvarez G, Carmona J, Blair S. Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2003;45(1):29-34.