

ESQUISTOSSOMOSE MANSONI EXPERIMENTAL EM CEBUS APPELLA. I — DETERMINAÇÃO DA TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA E GLUTÂMICO-OXALACÉTICA NO SÔRO SANGUÍNEO (*)

Luiz Fernando Ferreira **, J. Rodrigues Coura ***, Maurício Pinho Gama ****
e Carlos Eduardo Tosta *****

Fazendo determinações dos níveis de transaminase sérica (T-GP e T-GO) em Cebus apella, antes e após inoculação de Schistosoma mansoni e após terapêutica pelo aminonitrotiazol, os autores puderam observar, antes da inoculação, os seguintes valores: T-GP = 28,3, T-GO = 24,7. Os desvios padrões foram respectivamente de 11,2 e 11,3 e os valores extremos variaram para T-GO 10 e 60 uF e entre 15 e 57 uF para T-GP.

Após inoculação, em apenas 1 caso puderam observar, 81 dias após, um valor para T-GP de 70 uF que pode ser considerado como discretamente aumentado.

Não encontraram alterações após terapêutica pelo CI 32.644 Ba (Aminonitrotiazol).

INTRODUÇÃO

A presença de T-GO e T-GP tem sido demonstrada nos tecidos do homem e dos vertebrados por diversos autores, como Wroblewski e La Due (14), Wroblewski & col. (16) e Kritsman e Samarina (7). La Due & col. (9) estudaram a atividade de T-GO no infarto do miocárdio; Wroblewski e La Due (13) nas hepatopatias; Wroblewski e La Due (15), a T-GP nas doenças cardíacas e hepáticas.

Entre nós Boavista Neri (5) estudou os principais aspectos da fisiopatologia e das

aplicações clínicas da dosagem das transaminases séricas.

Estabelecido o valor de tais determinações nas hepatopatias, passaram os pesquisadores a observar o seu comportamento na Esquistossomose mansoni, bem como as alterações que pudessem ocorrer da dependência da terapêutica específica. O problema foi abordado, entre outras, nas publicações de Mayrink & col. (10), Mayrink (9), Mayrink e Neves (11), Argento & col. (4), Alvaris & col. (3), Garson & col. (6) etc.

No presente trabalho é nossa intenção

* Trabalho da Cadeira de Clínica de Doenças Tropicais e Infectuosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro realizado com recursos do Grant n.º AI 07831-01 do N.I.H. e com a colaboração técnica do Departamento de Estatística da Fundação Ensino Especializado de Saúde Pública.

** Professor Titular de Parasitologia da F.E.N.S.P.

*** Professor Regente da Cadeira de Doenças Tropicais e Infectuosas da F.M. da Universidade Federal Fluminense e Prof. Adjunto da Cadeira de Clin. Trop. e Infect. da F.M. da U.F.R.J.

**** Professor Titular de Estatística da F.E.N.S.P.

***** Técnico do Instituto Nacional de Endemias Rurais.

Q U A D R O I

TRANSAMINASE EM CEBUS APELTA ANTES DA INOCULAÇÃO DE SM:

Macaco	T-GO	T-GP	$\frac{T-GO}{T-GP}$
1	33	36	0.92
2	60	57	1.05
3 §	90	148	0.61
4 §	45	103	0.44
5	36	30	1.20
6	26	32	0.81
7	16	22	0.73
8	10	16	0.63
9	14	20	0.70
10	12	15	0.80
11	15	18	0.83
17	19	22	0.86
18	30	36	0.83
19	20	22	0.91
20	18	20	0.90
21	27	24	1.13
22	30	32	0.94
23	38	54	0.70
24	16	18	0.89
25	20	29	0.69
26	26	27	0.96
1001	28	36	0.78.

§ O estudo da correlação entre as duas variáveis (T-GP e T-GO) nos permite afastar os macacos 3 e 4 do grupo aparentemente normal.

relatar o que foi observado em relação à alteração nos níveis de transaminase sérica (T-GO e T-GP) na Esquistossomose experimental de *Cebus apella*, bem como na vigência de terapêutica específica pelo CI 32.644 Ba (Aminonitroiazol).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram realizadas 52 dosagens de 25 animais sendo: 22 antes da inoculação, 24 em tempos diferentes após a mesma e 6 após terapêutica.

Os animais foram inoculados por via percutânea sendo: 1 com 200 cercárias; 7 com 300 cercárias; 3 com 100 cercárias; 2 com 3 vezes 100 cercárias e finalmente 2 com 300 cercárias, e submetidos à terapêutica na dose de 100 mg no 1.º dia e 60 mg no 2.º dia.

O êxito da inoculação foi confirmado pelo encontro de ovos de *Schistosoma mansoni* ao exame das fezes.

Para análise estatística foi usado o coeficiente de correlação.

RESULTADOS

Tabelados os dados correspondentes às dosagens realizadas antes da inoculação (Quadro I), chamou-nos a atenção os animais de n.º 3 e 4, que apresentavam valores altos e que destoavam dos demais. Não tendo encontrado, na biblioteca consultada, dados referentes a valores "normais" de T-GO e T-GP em *Cebus apella*, e não querendo afastá-los simplesmente, procuramos valer-nos de análise estatística. Assim, o coeficiente de correlação aplicado aos dados do Quadro I mostrou:

Coeficiente de correlação entre x_1 e y_1 :

$$x_1 = \text{T-GP}$$

$$y_1 = \text{T-GO}$$

$$\sum_{i=1}^n x_{1i} y_{1i} = 34\,253$$

$$\bar{x}_1 \sum_{i=1}^n y_{1i} = 23\,361,06$$

$$\bar{y}_1 \sum_{i=1}^n x_{1i} = 23\,358,03$$

$$n \bar{x}_1 \bar{y}_1 = 11\,961,3340$$

$$\sum_{i=1}^n x_{1i} y_{1i} - \bar{x}_1 \sum_{i=1}^n y_{1i} - \bar{y}_1 \sum_{i=1}^n x_{1i} -$$

$$- n \bar{x}_1 \bar{y}_1 = 504,756 = \beta$$

$$(n - 1) \Delta x \Delta y = 11\,417,637 = \alpha$$

$$\text{Coeficiente correlação } r = \frac{\beta}{\alpha} = 0,04$$

Retirados os 2 valores (macacos 3 e 4) temos:

$$\text{T-GP} = x_2$$

$$\text{T-GO} = y_2$$

$$\sum_{i=1}^n x_{2i} y_{2i} = 16\,298$$

$$\bar{x}_2 \sum_{i=1}^n y_{2i} = 13\,980,2$$

$$\bar{y}_2 \sum_{i=1}^n x_{2i} = 13\,980,2$$

$$n \bar{x}_2 \bar{y}_2 = 13\,980,2$$

$$\beta = 2\,317,8$$

$$\alpha = 2\,404,64$$

$$r = \frac{\alpha}{\beta} = 0,96$$

Vemos, portanto, que a correlação é muito pequena no primeiro caso, quase inexistente, e grande no segundo. Isto nos permite concluir que os dois valores são anômalos e que podem ser afastados.

Assim podemos aceitar provisoriamente os valores do quadro II, para o *Cebus apella* "Normal".

A observação do Quadro III nos mostra de maneira evidente que os resultados encontrados depois da inoculação não se apresentam aumentados em relação aos observados antes, exceto em 1 caso (macaco 23, 81 dias de infecção) em que a T-GP se apresenta com 70 uF, o que poderia ser considerado como discretamente aumentada.

QUADRO II

VALORES MÉDIOS DE TRANSAMINASE EM *CEBUS APELLA*
ANTES DA INOCULAÇÃO COM *S. MANSONI*

	T-GO	T-GP	$\frac{T-GO}{T-GP}$
Média	24.7	28.3	0.86
Desvio Padrão	11.3	11.2	
Variação	10-60	15-57	0,63 - 1,20

No Quadro III, em que estão tabelados os resultados de dosagens seriadas feitas após terapêutica específica, pelo produto CI 32644 Ba, não há dados sugestivos da ocorrência de alterações.

COMENTÁRIOS

Garson, Duran e Williams (6), fazendo determinações de transaminase em camundongos infectados com *Schistosoma mansoni*, encontraram aumento de T-GO coincidindo com a época de deposição de ovos no fígado, começando a decrescer na décima semana. Observaram ainda que a lesão é mais intensa nas infecções bisexuadas do que nas unisexuadas.

Kurata (8) em esquistossomose japônica experimental em coelhos, observou aumento de atividade transaminásica em torno da 6.^a semana, normalizando-se logo em seguida.

Mayrink (9) em tese intitulada "Transaminases glutâmico-pirúvica e glutâmico-oxalacética em Esquistossomose experimental", trabalhando com homogeneizado de tecido hepático de camundongo, apresenta as seguintes conclusões que transcrevemos: — "Durante o período de formação dos granulomas ocorrem alterações nos níveis de T-GP e T-GO. Os níveis de atividade dessas duas enzimas aumentam até o vigésimo dia após infecção e, depois diminuem gradativamente até o quinquagésimo.

— Após a formação dos granulomas os valores de T-GO ultrapassam de pouco os valores de T-GP.

— As alterações que ocorrem nos níveis de atividades de T-GP e de T-GO durante o tratamento com medicação específica são devidas à ação tóxica do antimônio sobre o parênquima hepático e não à desintegração do verme morto.

— Ocorrem alterações nos níveis de atividade de T-GP e T-GO durante a terapêutica antimonial em camundongos normais.

— Os concentrados de granulomas esquistossomóticos apresentam atividades de transaminase.

— Nas cercárias e vermes adultos de *Schistosoma mansoni* encontramos atividade de T-GP e T-GO".

Mayrink e col. (10) fazendo determinações de transaminase em portadores de esquistossomose mansoni encontraram os seus valores dentro do normal. Observaram alterações frente à terapêutica antimonial com aumento das mesmas, sobretudo de T-GP.

Mayrink e Neves (11) também não observam alterações em 15 casos de forma toxêmica.

Alvariz (2) em 5 pacientes, fazendo dosagem antes e após a terapêutica com Triostib, pôde observar que: "a determinação das transaminases séricas antes do início do tratamento específico, mostrou valores normais em todos os casos para

Q U A D R O I I I

T-GO e T-GP EM CEREBELO INFECTADOS COM SM

Dias de infecção	Macaco	T-GO	T-GP	$\frac{T-GO}{T-GP}$	Número de cercárias
3	27	22	20	1.1	300
6	19	-	13	-	300
15	20	12	16	0.75	300
15	21	10	16	0.62	300
15	22	-	13	-	100
15	23	13	15	0.86	100
15	26	12	15	0.80	3 x 100
20	28	27	32	0.84	300
28	29	20	24	0.83	200
30	21	14	16	0.87	300
50	25	15	17	0.88	3 x 100
51	1001	16	14	1.14	100
53	22	15	21	0.71	100
55	23	-	12	-	100
62	2	10	14	0.71	300
63	1	12	16	0.75	300
65	26	20	25	0.80	3 x 100
70	25	14	12	1.16	3 x 100
81	23	38	70	0.54	100
99	22	33	43	0.76	100
101	26	17	20	0.85	3 x 100
102	23	17	15	1.13	100
121	26	19	22	0.86	3 x 100
158	1	22	26	0.84	300

QUADRO IV

TRANSAMINASE EM CEBUS APELLA INFECTADOS COM *S. MANSONI* (300 CERCARIAS) e TRATADOS PELO CI 32.644

Macaco	Dias após inoculação	Dias após tratamento	T-GO	T-GP	$\frac{T-GO}{T-GP}$
5	0	0	36	30	1.20
	63	1	11	13	0.84
	78	17	14	16	0.87
	158	96	22	26	0.84
6	0	0	26	32	0.81
	63	1	13	18	0.72
	78	17	15	18	0.83
	111	47	32	38	0.84

SGO-T e valores acima do normal, em 4 casos para SGT-T.

Em todos os casos a determinação seríada das transaminases séricas veio surpreender aumentos importantes. Caracteristicamente obtivemos nos cinco casos aumento maior da SGP-T que da SGO-T".

Alvaris & col. (3) encontram aumento das enzimas durante a terapêutica pelo gluconato de Na e Sb em 58 pacientes.

Pantirel & col. (12) observam valores normais para ambas as transaminases em 18 pacientes. Durante e após terapêutica com dimercaptossuccinato de antimônio e sódio observam aumento das mesmas enzimas em um paciente normal que foi submetido ao medicamento, concluindo que o aumento seria devido à ação da droga sobre o fígado e músculo, mais do que sobre o parasito.

Abdala & col. (1) também observam aumento de ambas as transaminases em pacientes submetidos à terapêutica pelo tártaro emético.

Argento & col. (4) realizaram determinações de transaminase glutâmico-pirúvica

em pacientes com esquistossomose mansoni antes e após terapêutica pelo Ciba 32,644 Ba (Aminonitrotiazol), não encontrando alterações nem antes nem depois da terapêutica.

Vemos portanto que, se de um lado a terapêutica antimonial altera os níveis séricos de transaminase de maneira constante, o mesmo não acontece com a doença em si, em que seus valores foram encontrados dentro do normal na maioria das vezes. As alterações de uma maneira geral se refletem mais sobre a T-GP. Da mesma não foram observadas alterações na fase aguda da doença humana. As nossas determinações feitas com 3, 6, 15, 20, 28, 30, 50, 51, 53, 55, 62, 63, 65, 70, 81, 99, 101, 102, 121 e 158 dias após a inoculação, mostraram apenas em um caso, com 81 dias, um valor para T-GP de 70 uF, que poderia ser considerado como discretamente aumentado, em comparação com os resultados observados antes da inoculação. Confirmando as observações de Argento & col. (1965) não observamos alterações após terapêutica pelo aminonitrotiazol.

SUMMARY

The authors studied transaminase levels (G-OT and G-PT) in the serum of 25 monkeys (*Cebus apella*) before and after variable periods of infections with *S. mansoni* and after treatment with aminonitrotiazol (Ambilhar).

The average levels in non infected monkeys were 28.3 units (Reitman & Frankel method) to G-PT and 24.7 units to G-OT with standard deviation of 11.2 and 11.3 respectively.

The extreme values were 10 and 60 to G-OT and 15 and 57 to G-PT in this group.

In the infected group only one monkey had an abnormal level of transaminase (70 units to G-PT) which appeared 81 days after inoculation with cercariae of *S. mansoni*. No change was found in the transaminase levels of treated animals.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ABDALLA, A., SHAKIR, M., HAMAMSY, A. ALL, I.M. & TAWFIK, J. — Changes in Serum transaminase levels during treatment of bilharziasis with tartar emetic — J. Egyptian Med. Assoc. 47: 52-6, 1964.
- 2 — ALVARIS, F.G. — Contrôle de traitement da Esquistossomose mansoni pela determinação seriada das transaminases séricas — Boletim da Clínica Médica do IAPECT, Abril, 1-9 (mimeografado), 1958.
- 3 — ALVARIS, F.G., FREITAS, O.N. & DACORSC, P. — Hepatite tóxica no decurso do tratamento antiesquistossomótico pelos antimonialis. Quadro clínico, bioquímico e histológico. O Hospital, 67: 451-66, 1965.
- 4 — ARGENTO, C.A., NEVES, P.F., GALVÃO PEREIRA, F.A. & RODRIGUES DA SILVA J. — O composto Ciba 32.644 Ba (aminonitrotiazol) no tratamento da Esquistossomose mansoni. A Fôlha Médica. 51: 6, 1965.
- 5 — BOAVISTA, NERI — Atividade Transaminasica do sôro sanguíneo nas Hepatopatias. Tese à Faculdade de Medicina da Universidade do Brasil, 1959.
- 6 — GARSON, S., DURAN, A. & WILLIAMS, J.S. — Alteration in serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGO-T) in the Course of Experimental Schistosomiasis mansoni. J. Parasitology, 43: 27, 1957.
- 7 — KRITSMAN, M. G. & SAMARINA, O.P. — Aspartic slanine aminophere. Resumo in Chem. Abs. 1: 2252, 1949.
- 8 — KURATA, M. — Pathological physiology of Schistosomiasis japonica. Kurume Medical Journal, 10: 137-161, 1963.
- 9 — LA DUE, J.S., WROBLEWSKI, F. & KARMEN, A. — Serum glutamic-oxalacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science, 120: 497-499, 1954.
- 10 — MAYRINK, W. — Transaminases glutâmico Pirúvica e Glutâmico-oxalacética em Esquistossomose mansoni experimental. Tese à Faculdade de Medicina da Universidade de Minas Gerais.
- 11 — MAYRINK, W., CISALPINO, E.O., REZENDE, M.M. & CARDOSO, J.P. — Estudo das transaminases glutâmico oxalacética e glutâmico pirúvica em pacientes portadores de *Schistosoma mansoni* e submetidos à terapêutica antimonial e em pacientes portadores de *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania donavani*. Rev. da A.M.M.G. 4: 135, 1959.
- 12 — MAYRINK, W. & NEVES J. — Estudo das transaminases glutâmico-pirúvica e glutâmico-oxalacética em pacientes de forma toxêmica de Esquistossomose mansoni. O Hospital, 68: 163, 1965.
- 13 — PANTRIZEL, R., TRIBONLEY, J. & DURET, J. — L'activité transaminasique du Serum chez de sujets bilharzienes avant et après traitement par le dimercaptosuccinato d'antimoine sodique — Bull. Soc. Path. Exot., 56: 992-9, 1963.
- 14 — WROBLEWSKI, F. & LA DUE, J. S. — Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell injury; a preliminary report. Ann. Int. Med. 43: 345-360, 1955.
- 15 — WROBLEWSKI, F. & LA DUE, J. S. — Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. Proc. Soc. Exper. Biol. e Med., 91: 569-571, 1956.
- 16 — WROBLEWSKI, F. & LA DUE, J. S. — Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease — Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 91: 569-571, 1952.

17 — WROBLEWSKI, F., JERVIS, G. & LA
DUE, J.S. — The diagnostic, prog-
nostic and epidemiologic significance

of serum glutamic oxalacetic tran-
saminase (SGO-T) alterations in
acute hepatitis. Ann. Int. Med. 45:
782-800, 1956.