

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LACTATO DESIDROGENÁSICA E DA ISOENZIMA HEPÁTICA EM PACIENTES PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

Clésia Andrade SADIGURSKY (1), Ivete M. de ARAUJO (2) e Luiz Erlon A. RODRIGUES (3)

RESUMO

A avaliação da atividade sérica da LDH total e da isoenzima LDH₅ foi efetuada em 33 pacientes distribuídos em quatro grupos, sendo que o grupo I era composto de pacientes não portadores de esquistossomose mansônica e os três outros de esquistossomóticos, em várias fases da doença. Os resultados obtidos para a LDH total mostraram que, para os pacientes pertencentes aos grupos III e IV, os valores médios da atividade lactato desidrogenásica total eram mais elevados que os dos grupos I e II. No entanto, uma apreciação estatística das médias dos quatro grupos através da análise de variâncias, não apresentou significância, $p > 0,05\%$. A avaliação da atividade sérica da isoenzima LDH₅ nos quatro grupos de pacientes, também não apresentou diferença estatística significativa, a um nível de 5% de probabilidade. Várias hipóteses foram aventadas, sem, contudo, chegar-se a nenhuma conclusão a respeito do eventual aumento da LDH total, nas formas mais graves da esquistossomose mansônica. Portanto, a avaliação da atividade da LDH total ou de sua isoenzima LDH₅, não parece constituir, pelo menos estatisticamente, teste de grande valor no diagnóstico ou no acompanhamento de pacientes com lesão hepática, em qualquer das fases da esquistossomose mansônica.

INTRODUÇÃO

Sob o nome comum de lactato desidrogenase (LDH) conhecem-se, no mínimo, quatro L-lactato: NAD oxidoreduases diferentes (E. C. 1.1.1.27, E.C. 1.1.1.28, E.C. 1.1.2.3 e a E.C. 1.1.2.4.). Destas, a mais importante é a E.C. 1.1.1.27, tendo adquirido grande significado clínico decorrente de sua determinação nos diversos líquidos corporais (principalmente sangue, urina, líquido cefalorraquidiano etc.), sendo de localização principalmente citoplasmática e catalisando a transformação reversível do piruvato em lactato, com equilíbrio de reação favorável a este, em pH 7,0 a 8,0.

Apesar de ter sido isolada dos mais diferentes órgãos, tais como músculos esqueléticos, coração, fígado, pâncreas, pulmão, cortex cerebral e supra-renal, rim, etc., o fígado contribui em muito pouco para os níveis plasmáticos de LDH³.

De há alguns anos é conhecida, através de investigações bioquímicas e imunológicas, a heterogeneidade estrutural da lactato desidrogenase.

WROBLEWSKI & GREGORY¹³ demonstraram a existência de cinco frações proteicas com atividade de lactato desidrogenase no soro e nos tecidos humanos, usando o método eletroforético em gel de ágar. Estas cinco frações resultam das combinações, quatro a quatro, de dois monômeros, M (muscle) e H (heart) e podem ser separadas eletroforeticamente, sendo que a menos móvel foi identificada como LDH₅, correspondente à combinação MMMM e a mais móvel, como LDH₁, isto é, HHHH.

Os monômeros protídicos H e M são provavelmente, produzidos por 2 genes diferentes; se ambos os genes são ativos, na mesma célula, a depender desta atividade, estes mo-

(1) Auxiliar de Ensino do Departamento de Medicina, UFBA.

(2) Farmacêutica do Hospital Prof. Edgard Santos — UFBA.

(3) Prof. Adjunto do Departamento de Bioquímica — Instituto de Ciências da Saúde — UFBA. Vale Universitário do Canela — Salvador — Bahia — Brasil

números se combinam para formar cinco tetrameros diferentes. As isoenzimas LDH₁ (HHHH) e LDH₂ (HHHM) são mais encontradas nas células cardíacas, eritrocitárias e renais. As LDH₃ (HHMM) e LDH₄ (HMMM) nas células do tecido nervoso e nos leucócitos. Finalmente, a LDH₅ (MMMM) predomina nos músculos esqueléticos e no fígado.

RICHTERICH & col.¹⁰, empregando o método de adsorção e eluição em dietil amino etil celulose para a separação das diferentes isoenzimas, chegaram à conclusão de que nos órgãos com alto consumo de oxigênio e baixa resistência à anoxia, como coração, cérebro e rins, predominam as frações LDH₁, LDH₂ e LDH₃; no entanto, nos órgãos com alta atividade glicolítica anaeróbia e alta resistência à anoxia, como fígado e músculos esqueléticos, predominam as frações LDH₄ e LDH₅.

Inúmeras são as entidades clínicas em que a dosagem dos níveis séricos da LDH total e de suas isoenzimas é de grande valor diagnóstico e prognóstico.

No tocante às hepatopatias, os valores mais elevados da atividade sérica da LDH são observados nas lesões graves do parênquima hepático, no estado pré-ictérico da hepatite, assim como nas hepatites anictéricas. Valor alto da atividade da LDH já indica alteração aguda do hepatócito, mesmo quando as provas de função hepática ainda estão normais. É possível não somente diagnosticar a hepatite no estado precoce da doença, como acompanhar sua evolução, visto que a recidiva causa uma nova e rápida elevação dos valores da LDH sérica³.

Segundo WROBLEWSKI¹², as metástases hepáticas e a oclusão das vias biliares por neoplasias malignas elevam os níveis de atividade da LDH, principalmente às custas da isoenzima LDH₅. Pacientes portadores de cirrose hepática têm também elevação da LDH total e da LDH₅, porém em níveis não tão pronunciados como na hepatite e nas metástases de tumores malignos⁶.

GHANEM & col.⁷ estudaram os níveis séricos da LDH em pacientes portadores de esquistossomose mansônica, comparando esses níveis com os de portadores de hepatite infecciosa e metástases hepáticas, associadas à esquistossomose.

Estes níveis foram mais elevados nos ca-

sos de esquistossomose associados à hepatite e a metástase hepática, sendo que, nesta última associação, a elevação da atividade da LDH total foi bem mais acentuada.

ASAMI & col.² estudaram as diversas frações enzimáticas da LDH, utilizando a eletroforese em acetato de celulose e observaram alterações das isoenzimas no curso da infestação pelo *Schistosoma mansoni*, em ratos experimentalmente inoculados.

Considerando que a isoenzima LDH₅ parece apresentar uma certa especificidade hepática, evidenciada por diversos Autores, entre os quais LATNER & TURNER⁹, WORTNER¹¹ e WROBLEWSKI & WROBLEWSKI¹⁵ e sabendo que as lesões hepáticas observadas na esquistossomose mansônica são do tipo inflamatório, com presença de necrose focal e zonal de hepatócitos, o presente trabalho teve por finalidade investigar os níveis da atividade sérica da LDH total e da LDH₅, nos diversos estágios clínicos desta doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O material estudado compreendeu 33 pacientes de ambos os sexos, distribuídos em 4 grupos a saber:

GRUPO I — Este grupo chamado controle, foi composto de 9 pacientes, com idade variando entre 18 e 55 anos. Todos os pacientes estavam hospitalizados para se submeterem a pequenas cirurgias para a correção de hérnias, ruptura do períneo, etc. e ao exame clínico não apresentavam hepatoesplenomegalia, edema e ascite, nem ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes, em pelo menos três exames coproparasitológicos em dias diferentes.

GRUPO II — Composto de 8 pacientes, com idade entre 26 e 54 anos, todos portadores de esquistossomose na fase êntero-hepática. Consideram-se, nesta forma, os pacientes que não referiam história de hemorragia digestiva e, ao exame clínico, o fígado era impalpável ou apresentava moderado aumento de volume, ausência de edemas e ascite e ao exame parasitológico de fezes apresentavam ovos viáveis de *Schistosoma mansoni*.

GRUPO III — Composto de 9 pacientes, com idade entre 15 e 41 anos, portadores de esquistossomose mansônica na forma compensada. Considera-se como tal a presença ou não de história de hemorragia digestiva, he-

patesplenomegalia, ausência de ascite e edema. À avaliação laboratorial, apresentavam ovos viáveis de *Schistosoma mansoni* nas fezes, varizes esofagianas evidenciadas através de estudos radiológicos ou endoscopias, níveis de albuminemia iguais ou inferiores a 3,0g/100ml e teste de Quick dentro dos valores normais.

GRUPO IV — Composto de 7 pacientes, com idade entre 16 e 59 anos, portadores de esquistossomose mansônica descompensada. Esta forma foi caracterizada em pacientes que apresentavam hepatosplenomegalia, edema, ascite, diminuição da massa muscular, "spiders", ginecomastia, eritema palmar, icterícia, atrofia testicular e modificação da distribuição de pelos na superfície corpórea.

A avaliação laboratorial apresentavam ovos viáveis de *Schistosoma mansoni* nas fezes, níveis de albuminemia inferiores a 3,0g/100ml e teste de Quick diminuído.

Para avaliação da LDH total e da isoenzima LDH₅, nestes pacientes, foi utilizado o método espectrofotométrico, descrito por WROBLEWSKY & GREGORY¹³, por ser muito sensível e bastante rápido.

As leituras da absorção do NAD reduzido foram efetuadas em espectrofotômetro CARL-ZEISS — PMQ II, em 340nm.

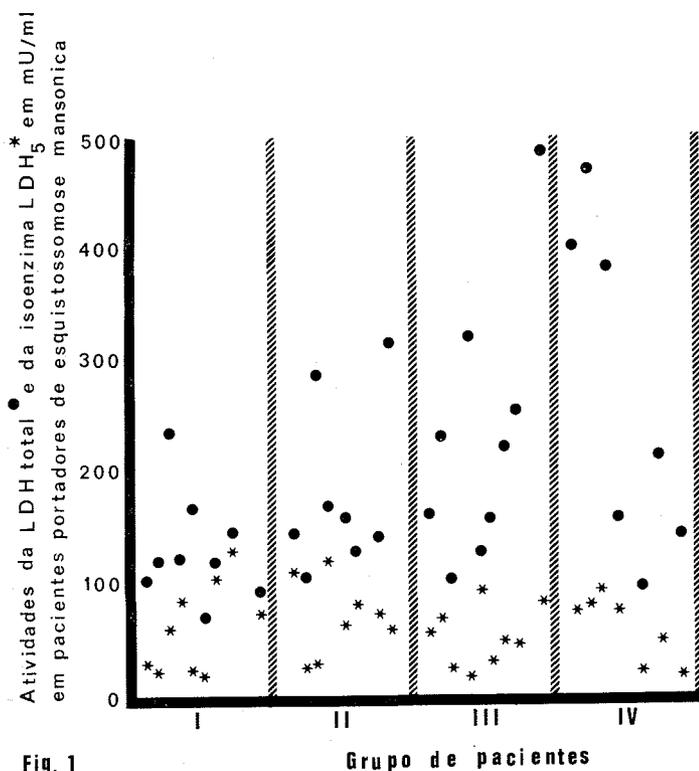
A atividade enzimática é proporcional à quantidade de NAD reduzido formado na oxidação o lactato.

A verificação a atividade enzimática da LDH₅ baseou-se na termolabilidade da mesma a 57.°C, segundo uma variante da técnica, descrita por CHABÁS LOPES³.

Definiu-se como unidade de atividade lactato-desidrogenásica a quantidade e enzima que transforma 1 micromol de ácido láctico por minuto, a 25°C. Por ser muito grande, usou-se o seu submúltiplo milesimal. Consideraram-se como valores normais, os compreendidos entre 80 e 240mU/ml para a LDH total e 16 a 72mU/ml para a LDH₅, segundo CHABÁS-LOPEZ³.

RESULTADOS

Cada um dos valores individuais em atividade enzimática para a LDH total e a isoenzima LDH₅ nos diferentes grupos estudados, pode ser encontrado na Fig. 1.



As médias e os respectivos desvios padrões das atividades séricas da LDH total e da isoenzima LDH₅, avaliados em miliunidades por

mililitro para os quatro grupos de pacientes, estão expressas nas Tabelas I e II.

T A B E L A I

Atividade enzimática da lactato desidrogenase total nos três grupos de pacientes portadores de esquistossomose mansônica e no grupo controle

Grupos de pacientes	Atividades enzimáticas em mU/ml	
	Médias aritméticas	Desvios padrões
Grupo I	130,7	± 46,29
Grupo II	181,1	± 71,31
Grupo III	229,7	± 111,7
Grupo IV	266,0	± 137,8

F = 2,672 (g.l. = 3,29) p > 0,05

T A B E L A II

Atividade da isoenzima hepática da lactato desidrogenase nos três grupos de pacientes portadores de esquistossomose mansônica e no grupo controle

Grupos de pacientes	Atividades enzimáticas em mU/ml	
	Médias aritméticas	Desvios padrões
Grupo I	58,6	± 39,09
Grupo II	68,0	± 32,29
Grupo III	49,8	± 25,13
Grupo IV	55,4	± 27,52

F = 0,423 (g.l. = 3,29) p > 0,05

Da observação conjunta da Fig. 1 e das Tabelas I e II, pode-se notar que os pacientes dos GRUPOS I e II foram os que apresentaram os menores valores médios de atividade LDH total. Enquanto que os pertencentes aos GRUPOS III e IV, isto é: portadores de esquistossomose, na forma hepatesplênica compensada e descompensada, respectivamente, apresentaram os valores médios de atividade mais elevados. Entretanto, após o tratamento estatístico, utilizando o método da análise de variâncias onde as médias dos quatro grupos foram testadas em conjunto, observou-se que não existe significância estatística a um nível de 5% de probabilidade (F 3,29 = 2,672; P > 0,05).

Quando os valores individuais ou as médias de atividade para a isoenzima LDH₅ são submetidos a um tratamento estatístico semelhante, também não é observada significância estatística a um nível de 5% de probabilidade (F 3,29 = 0,423; P > 0,05).

DISCUSSÃO

Apesar de os resultados obtidos se assemelharem aos encontrados por GHANEN & col.⁷, onde os níveis médios de atividade da LDH total sérica são mais elevados em pacientes portadores de esquistossomose hepatesplênica, compensada e descompensada, do que no grupo controle, a avaliação da atividade sérica desta enzima, ou mesmo da sua isoenzima LDH₅, não pode ser considerada como um teste de lesão do hepatócito pelo *Schistosoma mansoni*.

Poderiam, no entanto, ser aventadas para justificar a elevação da sua atividade sérica nos pacientes com esquistossomose grave: a) alterações da permeabilidade da membrana celular do hepatócito, decorrente, talvez, da presença de grande número de células inflamatórias, histologicamente observadas por ANDRADE & col.¹ ou mesmo de necrose. Era de se esperar que o eventual aumento da ati-

vidade da LDH total sérica corresse por conta de sua isoenzima LDH₅, pois como já foi demonstrado^{9,12,15}, o fígado contribui, em grande parte, para sua síntese. No entanto, o que se observou é que a LDH₅ também não aumentou de maneira significativa, mesmo na fase descompensada, mais grave, da esquistossomose mansônica. Esse fato estaria justificado, em parte, pela natureza crônica do processo inflamatório que caracteriza esta doença. CHABÁS-LOPEZ³, WROBLEWSKY & La DUE¹⁴ também observaram que as lesões hepáticas crônicas, mesmo na presença de necrose celular, não são acompanhadas de elevação da LDH₅; b) a diminuição da massa muscular e o estado geral grave, decorrentes da insuficiência hepática na forma hepatoplênica descompensada, poderiam estimular a liberação da enzima em outros tecidos como o renal, o pulmonar, o intestinal e o próprio muscular; c) as hemorragias frequentes, agudas ou crônicas e ainda as anemias que são relativamente constantes na fase avançada da esquistossomose mansônica, como demonstraram JAMRA & col.⁸ podem contribuir para eventual aumento da atividade da LDH total sérica, pois mesmo uma hemólise inaparente pode determinar maior liberação enzimática³; d) é possível, se bem que nos parece pouco provável, uma elevação da atividade enzimática da LDH, na decorrência de alterações bioquímicas no próprio verme ou no ovo do *S. mansoni*, CONDE del PINO & col.⁵ demonstraram atividade láctico desidrogenásica com predominância da fração LDH₁ no ovo e no verme do *Schistosoma mansoni*.

A enzima poderia ser liberada pela constante destruição que sofrem os ovos ao nível dos tecidos e como demonstrou CHEEVER⁴, existe uma correlação entre a gravidade da forma humana da esquistossomose mansônica e o número de ovos encontrados nos tecidos.

Portanto, uma informação conclusiva a respeito do aumento da LDH total sérica, em alguns casos dos grupos de pacientes portadores de esquistossomose mansônica compensada ou descompensada, isto é, pertencentes aos grupos III e IV, não nos parece prudente.

Mais sensato, pelo menos estatisticamente, é considerar-se o teste da avaliação da atividade lactato desidrogenásica total, ou da sua isoenzima LDH₅, como de pouco valor para o acompanhamento ou para o diagnóstico de le-

são hepática causada pelo *Schistosoma mansoni*.

S U M M A R Y

Evaluation of the lactic dehydrogenase activity and hepatic isoenzyme in schistosomiasis mansoni

The evaluation of the serum activity of total LDH and LDH₅ isoenzyme has been performed in 33 patients. These patients were distributed into four groups: group I of patients who did not have schistosomiasis mansoni and the other three groups who presented the disease in different stages.

The results for total LDH showed that, for patients of groups III and IV, the mean values of total LDH activity have been higher than in the groups I and II. However, the statistical study of the means of the four groups, through variance analysis, did not demonstrate significance, $p > 0.05\%$. Similarly, the evaluation of serum activity of LDH₅ isoenzyme, in the four groups of patients, did not present significant statistical difference, at the level of 5% probability.

Several hypotheses have been raised, but no conclusion has been formed as to the possible increase of total LDH associated to the more severe pictures of Schistosomiasis mansoni.

So, the evaluation of the activity of the total LDH or of its LDH₅ isoenzyme does not seem to be a reliable test, at least statistically, in the diagnosis or in the follow-up of patients with liver lesion in any stage of schistosomiasis mansoni.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Dr. Joel C.S. de Almeida e a Acadêmica de Medicina Maria de Fátima Dias Costa, ambos do Instituto de Ciências da Saúde — UFBA, a valiosa cooperação prestada na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z.; SANTANA, S. & REBOUÇAS, G. — Patologia da esquistossomose hepática avançada. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 4: 170-179, 1962.

2. ASAMI, K.; ENOMOTO, Y. & MIURA, S. — Estudos preliminares sobre o izôzimo da dehidrogenase láctica no soro de esquistossomóticos. *Rev. Soc. Brasil. Med. Trop.* 3: 49-50, 1969.
 3. CHABAS LOPEZ, J. — *Enzimologia*. Barcelona, Editorial Científico-Médica, 1969.
 4. CHEEVER, A. W. — Quantitative comparison of the intensity of *Schistosoma mansoni* infections in man and experimental animals. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 63: 781-795, 1969.
 5. CONDE DEL PINO, E.; PEREZ-VILAR, M.; RIVERA, A. A. C. & SENER, R. — Studies in *Schistosoma mansoni*. I-malic and lactic dehydrogenase of adult worms and cercariae. *Exp. Parasit.* 18: 320-326, 1966.
 6. ERICKSON, R. J. & MORALES, D. R. — Clinical use of lactic dehydrogenase. *New Engl. J. Med.* 26: 478-482, 1961.
 7. GHANEM, M. H.; GUIRGIS, S. K. & EL-SAWY, M. — Serum and fluid dehydrogenase in bilharzial (*Schistosoma*) hepatic fibrosis. *J. Trop. Med. Hyg.* 73: 240-244, 1970.
 8. JAMRA, M.; MASPES, V. & MEIRA, D. A. — Types and mechanisms of anemia in *Schistosoma mansoni*. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 6: 126-136, 1964.
 9. LATNER, A. L. & TURNER, D. M. — The effect of acetone on serum lactate dehydrogenase. *Lancet* 1: 1293-1294, 1963.
 10. RICHTERICH, R.; SCHAFROTH, P. & AEBI, H. — A study of lactic dehydrogenase isoenzymes pattern of human tissues by adsorption-elution on Sephadex-DEAE. *Clin. Chim. Acta Amst.* 8: 178-181, 1963.
 11. WORNER, W. — Be Wertung und Grezen der Laktat-Dehydrogenase — Isoenzyme bei inneren Erkrankungen. *Med. Klin.* 59: 434-441, 1964.
 12. WROBLEWSKY, F. — Lactic dehydrogenase activity in cancer diagnosis. *Med. Clin. North Amer.* 45: 513-520, 1961.
 13. WROBLEWSKY, F. & GREGORY, K. F. — Lactic dehydrogenase isoenzymes and their distribution in normal tissues and plasma and in disease states. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 94: 912-932, 1961.
 14. WROBLEWSKY, F. & LA DUE, J. S. — Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 90: 210-214, 1955.
 15. WROBLEWSKY, F. & WROBLEWSKY, K. — The clinical significance of lactic dehydrogenase activity of serous effusions. *Ann. Inter. Med.* 48: 813, 1958.
-

Recebido para publicação em 22/12/1975.