

## **Avaliação da resposta imune humoral em pacientes com infecção por *Plasmodium falciparum* submetidos à terapêutica específica em região de transmissão instável de malária no Brasil**

A infecção malárica envolve vários mecanismos efetores do sistema imune e a complexidade desta resposta ainda hoje não é totalmente entendida. Apesar dos altos níveis de anticorpos encontrados em soros de pacientes com malária em regiões hiper ou holoendêmicas de malária, imunidade protetora parece ser adquirida apenas após várias exposições ao parasita durante um longo período de tempo. Este trabalho teve como objetivo descrever a variação do perfil sorológico da malária por *P. falciparum* em região de transmissão instável e analisar as associações existentes entre níveis e variação de anticorpos com variáveis preditoras de exposição prévia à malária e de resposta à própria infecção malárica e ao tratamento. Foram internados por 28 dias em Peixoto de Azevedo, Mato Grosso, Brasil, 143 pacientes do sexo masculino, com infecção por *P. falciparum* diagnosticada por gota espessa (109 submetidos a terapêutica com mefloquina 1000mg, dose única, e 34 com quinino 1500mg/dia por 10 dias). Foram realizados testes imunoenzimáticos (ELISA) com extrato de antígeno bruto para detecção de anticorpos das classes IgG e IgM em amostras coletadas nos dias 0, 1, 2, 7, 14, 21 e 28 de internação. Os resultados foram analisados utilizando Correlação de Pearson e Regressão Linear Múltipla. Foram analisados 97 pacientes tratados com mefloquina (12 pacientes foram excluídos devido a não terem permanecido internados por 28 dias) e todos os 34 pacientes tratados com quinino. Estes dois grupos eram comparáveis quanto à idade, tempo de permanência em área endêmica, episódios de malária anteriores, tamanho do baço, tempo de sintomas, parasitemia e níveis de anticorpos (IgG e IgM) no primeiro dia de tratamento (dia 0). Como esperado, o tempo de clareamento

## **Evaluation of the humoral immune response of patients treated for *falciparum* malaria from an unstable malaria region of Brazil**

Malaria stimulates various mechanisms of the immune system whose complexity is still not completely understood. In spite of high serum antibody levels found in malaria patients from hyper- or holoendemic regions, it appears that protective immunity is acquired only after several parasite exposures over a long period of time. The objective of this work was to describe the variations of anti-*P. falciparum* antibody profiles in patients from an area of unstable malaria transmission and to examine the association between these antibody levels and variables of previous malaria exposure and the response of the current infection to treatment. One hundred and forty three adult male subjects were admitted to the study ward for 28 days in Peixoto de Azevedo, Mato Grosso, Brazil. All were diagnosed with *falciparum* malaria infections by thick smear; 109 were treated with mefloquine (1000mg, single dose) and 34 with quinine (1500mg per day for 10 days). Serum samples were collected on days 0, 1, 2, 7, 14, 21 and 28 after admission and tested by Enzyme-Immunoassay (ELISA) using crude *P. falciparum* antigen for IgG and IgM anti-*P. falciparum* antibodies. Results were analyzed using Pearson's correlation and multiple linear regression. We analyzed 97 patients treated with mefloquine (12 patients were excluded for failing to remain hospitalized for 28 days) and all 34 patients treated with quinine. The two treatment groups were comparable for age, time living in the endemic area, previous episodes of malaria, spleen size, days symptomatic prior to presentation, parasite counts (parasitemia) and level of antibodies (IgG and IgM) on day 0. As expected, the parasite clearance time (PCT) was significantly longer in the group treated with quinine ( $p < 0.001$ ). Regarding IgG levels on day 0 (IgG-a), a statistically significant association was observed with admission parasitemia and spleen size ( $p < 0.05$ ). However, these initial antibody levels were not associated with other

parasitário (TCP) foi significativamente maior ( $p < 0.001$ ) no grupo tratado com quinino do que no grupo tratado com mefloquina. Quanto aos níveis de anticorpos IgG no dia 0 (IgG-a), observou-se associação significativa entre estes anticorpos com parasitemia inicial e com tamanho do baço ( $p < 0,05$ ). Porém, os níveis iniciais destes anticorpos não se apresentaram associados significativamente com outras variáveis preditoras de exposição prévia à malária ou com tempo de sintomas até o dia da admissão ao estudo ( $p > 0.05$ ). No entanto, observou-se que pessoas com maiores níveis de IgG no dia 0 tiveram uma tendência estatisticamente significativa ( $p < 0.01$ ) a apresentarem menores TCP's que aquelas que apresentavam menores níveis iniciais deste anticorpo. Esta associação negativa entre IgG no dia 0 e TCP persistiu mesmo após controle de parasitemia no dia 0, nível máximo de anticorpos da classe IgG atingido durante o seguimento (IgG-max), nível inicial de anticorpos da classe IgM (IgM-a), idade e grupo de tratamento. Quanto aos níveis de anticorpos da classe IgM no dia 0 (IgM-a), foi identificada associação significativa ( $p < 0.05$ ) destes com tamanho do baço, idade, tempo de permanência em área endêmica, número de malárias anteriores referidas e parasitemia inicial. Porém, não foi observada associação significativa desta variável com tempo de sintomas até o diagnóstico. Por outro lado, observou-se que pessoas que eram capazes de atingir níveis maiores de IgM durante o acompanhamento tiveram uma tendência estatisticamente significativa ( $p < 0.01$ ) a apresentarem menores TCP's que aquelas que atingiam níveis mais baixos desta classe de anticorpos. Esta associação negativa significativa entre o nível máximo de anticorpos da classe IgM atingido durante o seguimento e o TCP persistiu mesmo após controle da parasitemia inicial, níveis de IgM do dia 0, níveis de IgG máximo atingidos durante o seguimento, idade e grupo de tratamento. No presente estudo acompanhou-se a resposta à terapêutica de pacientes com malária *falciparum*. Seus resultados corroboram com estudos que apontam a já conhecida associação entre níveis de anticorpos específicos com variáveis preditoras de experiência malárica prévia. Além disso, e mais importante, observou-se que tanto os níveis de anticorpos da classe IgG no momento da instituição do tratamento (IgG-a) como o nível máximo de anticorpos da classe IgM atingido durante o acompanhamento (IgM-max) apresentaram associação inversa e

variables of previous malaria exposure or with the number of days that subjects were symptomatic prior to entering the study. Persons with higher IgG-a levels did have shorter PCT's than those with lower antibody levels ( $p < 0.01$ ). This association persisted even after controlling for initial parasitemia, maximum IgG level (IgG-max) attained during the course of the study, initial IgM level (IgM-a), age and treatment group. Regarding the IgM-a levels, there was a significant association ( $p < 0.05$ ) with spleen size, age, time living in an endemic area, number of previous malaria infections and admission parasitemia. However, there was no association with duration of symptoms prior to study admission. On the other hand, those who had higher peak IgM levels (IgM-max) during the course of the study had significantly shorter PCT's ( $p < 0.01$ ). The association between higher peak IgM levels and shorter PCT persisted after controlling for initial parasitemia, IgM-a levels, peak IgG levels, age and treatment group. This study examines the humoral immunologic response and treatment course of falciparum malaria patients. Our results are in accordance with previous reports showing an association of anti-*P. falciparum* antibody levels with factors of previous malaria exposure. Besides this, and more importantly, both the initial IgG and the peak IgM antibody levels showed significant association with shorter parasite clearance even when controlling for initial parasite counts, age and type of antimalarial administered. This finding suggests that antibodies may play an important role in the course of illness, affecting the parasite clearance times themselves. Further studies are needed to clarify the mechanisms involved in this response.

estatisticamente significativa com o tempo de clareamento parasitário, ainda que controlando a gravidade da doença (parasitemia inicial), idade e tipo de tratamento recebido (Quinino ou Mefloquina). Estes resultados permitem supor que os níveis de anticorpos parecem desempenhar papel importante no curso da doença, interferindo no tempo de resolução da mesma. Novos estudos são necessários para esclarecer quais mecanismos estariam envolvidos nesta resposta.

*Rui Rafael Durlacher*

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção  
do Título de Mestre.

São Paulo, SP, Brasil, 1998