

## **Ausência de danos renais em pacientes com malária e com histórico de tratamento com atimaláricos no norte do país**

## **Absence of kidney damage in patients with malaria and with a history of treatment with atimalarics in northern country**

DOI:10.34117/bjdv8n5-072

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

### **Allaelson dos Santos de Moraes**

Aluno do Programa de Iniciação Científica (PIC-Voluntário) da Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFR)

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000

E-mail: [allaelson.morais@gmail.com](mailto:allaelson.morais@gmail.com)

### **Bianca Cruz de Moura**

Aluna do Programa de Iniciação Científica (PIC-UFRR) da Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000

E-mail: [biancacmoura@hotmail.com](mailto:biancacmoura@hotmail.com)

### **Flavia Marcelle Barreto Cavalcante**

Aluna do Programa de Iniciação Científica (PIC-Voluntário) da Universidade Federal de Roraima (UFR)

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR

E-mail: [flaviacavalcante35@gmail.com](mailto:flaviacavalcante35@gmail.com)

### **Mateus Vasconcelos Siqueira**

Aluno do Programa de Iniciação Científica (PIC-UFRR) da Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000

E-mail: [mateusvasconcelos13@gmail.com](mailto:mateusvasconcelos13@gmail.com)

### **Yuri Ferreira dos Santos**

Aluno do Programa de Iniciação Científica (PIC- CNPq) da Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)

Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000

E-mail: [yuriferreira0501@yahoo.com.br](mailto:yuriferreira0501@yahoo.com.br)

**Valkiria de Sousa Silva**

Mestranda do Programa de Pós-graduação em Saúde e Biodiversidade da Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000  
E-mail: valkrsilva@gmail.com

**Ana Iara Costa Ferreira**

Doutora do Programa de Pós-graduação em Saúde e Biodiversidade da Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000  
E-mail: ana.ferreira@ufrr.br

**Bianca Jorge Sequeira**

Doutora do Programa de Pós-graduação em Saúde e Biodiversidade da Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000  
E-mail: bianca.costa@ufrr.br

**Leila Braga Ribeiro**

Doutora do Programa de Pós-graduação em Saúde e Biodiversidade da Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000  
E-mail: leila.ribeiro@ufrr.br

**Fabiana Nakashima**

Doutora do Programa de Pós-graduação em Saúde e Biodiversidade da Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Instituição: Universidade Federal de Roraima (UFRR)  
Endereço: Av. Cap. Ene Garcês, 2413 - Aeroporto, Boa Vista - RR, CEP: 69310-000  
E-mail: fabiana.nakashima@ufrr.br

**RESUMO**

Roraima, estado do Norte do Brasil, é uma região endêmica para malária. Sabe-se que esta doença e o uso de antimaláricos podem ocasionar danos renais, como insuficiência renal, por diferentes mecanismos. Investigar as principais manifestações clínicas renais provocadas pela malária e por seu tratamento em pacientes residentes em Boa Vista-Roraima, bem como averiguar se esses fatores estão associados as comorbidades renais de importância pública. Trata-se de uma pesquisa concluída de iniciação científica aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Roraima. Os participantes responderam um questionário sobre o tratamento e as manifestações clínicas da malária e, posteriormente, foram submetidos a punção digital para realização do esfregaço sanguíneo. 45 participantes tiveram esfregaço positivo, porém três (6,7%) apresentaram edema, cinco (11,1%) hematúria e seis (13,3%) oligúria. Entre os participantes com histórico de antimaláricos (n=35), três (8,6%) apresentaram edema, quatro (11,4%) oligúria e dois (5,7%) hematúria. Manifestações clínicas sugestivas de dano renal não são frequentes entre os pacientes com malária em Boa Vista-RR. É

possível que a ausência de manifestações clínicas esteja relacionada as cepas específicas da região ou a adaptação imunológica dos hospedeiros.

**Palavras-chave:** malária, nefropatias, antimaláricos.

## ABSTRACT

Roraima, a Brazilian northern state, is an endemic region for malaria. It is known that this disease and the use of antimalarial drugs can cause kidney damage, such as kidney failure, through different mechanisms. To investigate whether these factors are associated with renal comorbidities of public importance. This is completed scientific initiation research approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Roraima. Participants answered a questionnaire about the treatment and clinical manifestations of malaria and subsequently underwent a digital puncture to perform a blood smear. 45 participants had a positive smear, but three (6.7%) had edema, five (11.1%) hematuria, and six (13.3%) oliguria. Among participants with a history of antimalarial drugs (n=35), three (8.6%) had edema, four (11.4%) oliguria, and two (5.7%) hematuria. Clinical manifestations suggestive of kidney damage are not frequent among patients with malaria in Boa Vista-RR. The absence of clinical manifestations may be related to specific strains in the region or the immunological adaptation of the hosts.

**Keywords:** malaria, nephropathies, antimalarials.

## 1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa complexa, endêmica no estado de Roraima, de difícil controle que é causada pelas espécies do protozoário do gênero *Plasmodium*. Os primeiros sintomas da malária, como cefaleia, febre alta, calafrios, fadigas, desconforto abdominais são similares aos de uma doença viral (WHITE; ASHLEY, 2017a). Contudo, a malária pode gerar complicações, como danos nas regiões dos glomérulos, interstícios (DA SILVA JUNIOR et al., 2017) e túbulos renais (PLEWES; TURNER; DONDORP, 2018).

Tais danos possuem manifestações clínicas, como anúria, que pode ser causada por necrose cortical, necrose tubular aguda e glomerulonefrite progressiva. Já a oligúria pode resultar de Injúria Renal Aguda, e a hematuria pode ser um desfecho da deposição de imunocomplexos nos glomérulos (WHITE; ASHLEY, 2017b).

No Brasil, para tratar infecções, utiliza-se primaquina, cloroquina e derivado de artemisinina, como artesunato/mefloquina ou artemeter/lumefantrina (BRASIL, 2020). Os antimaláricos também podem prejudicar a saúde do paciente, uma vez que, por exemplo, o uso prolongado de cloroquina possui toxicidade renal e esse medicamento também pode agravar o quadro clínico daqueles com doenças renais concomitantes (WIWANITKIT, 2015). Embora seja uma doença evitável e tratável, a malária está

associada a diminuição da qualidade de vida da população economicamente ativa, acarretando impactos socioeconômicos significativos (BEZERRA et al., 2020).

Diante disso, é imprescindível identificar as manifestações clínicas dos danos renais causados por essa doença e, possivelmente, pelo tratamento repetitivo dela em pacientes atendidos em Boa Vista, Roraima. Além disso, este trabalho buscou averiguar se esses fatores estão associados as comorbidades renais de importância pública.

## 2 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (parecer: 3.536.371) da Universidade Federal de Roraima (UFRR). A população do estudo foi composta por participantes brasileiros e venezuelanos com suspeita clínica de malária entre a faixa etária de 18 a 59 anos no Hospital Geral de Roraima (HGR) e no Pronto Atendimento Cosme e Silva. De todos os participantes que aceitaram participar desta pesquisa e responderam um questionário epidemiológico, foi coletado o sangue capilar por punção digital pelos profissionais de plantão dos estabelecimentos parceiros para a confecção do esfregaço sanguíneo, os quais foram analisados microscopicamente na UFRR. Os resultados obtidos foram organizados em planilhas do programa Microsoft Excel e para as análises estatísticas o Graphpad 3.0 foi utilizado.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Duzentos indivíduos (média de idade de 34,6) atendidos nas salas de malária do HGR e do Hospital Cosme e Silva aceitaram participar desta pesquisa e, 45 (22,5%) participantes apresentaram esfregaço positivo. Destes, 34 (75,5%) apresentaram a tríade da malária (febre, cefaleia e calafrio). Para aumentar a confiabilidade das análises, foi estratificado os participantes com manifestações sugestivas de complicações renais e as frequências foram comparadas com o grupo sem as manifestações clínicas, mas com infecção. O resultado desta comparação evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com complicações sugestivas de alteração renal com o grupo que não apresentava nenhuma manifestação sugestiva de alteração renal (tabela 1).

Tabela 1. Comparação entre portadores com manifestações sugestivas de alteração renal com portadores sem manifestação sugestiva de alteração renal

Sintomas/sinais	Esfregaço positivo com manifestações N(%)	Esfregaço positivo sem manifestações N(%)	P*	X <sup>2</sup>	GL
Tríade da malária	34 (75,5)	11 (24,4)			
Edema	3 (6,7)	42 (93,3)			
Icterícia	23 (51,1)	22 (48,9)	<0.0001	152.84	10
Oligúria	6 (13,3)	39 (86,7)			
Hematúria	5 (11,1)	40 (88,9)			

\*Teste exato de Fisher

Fonte: próprio autor

Ao observar as frequências dos sinais e sintomas, os resultados sugerem que somente a tríade e a icterícia estão associadas ao resultado positivo do esfregaço, ou seja, com a infecção por *Plasmodium* spp. As outras frequências relacionadas as manifestações sugestivas de alteração renal, embora com resultado positivo para a infecção, não são frequentes entre os participantes com malária residentes em Boa Vista, RR. Entretanto, esses sintomas podem surgir devido aos altos níveis de citocinas produzidas por causa da liberação de parasitas e endotoxinas durante a hemólise das hemácias infectadas – o ciclo eritrocitário do plasmódio. Além disso, a membrana dos glóbulos vermelhos infectados endurece e perde a deformabilidade levando a obstrução de capilares e lesão endotelial. Assim, geram-se complicações, como anemia grave e danos aos órgãos-alvo, como injúria renal aguda (PHILLIPS et al., 2017).

A malária grave está, frequentemente, associada às hiperparasitemia, mas também depende dos níveis de imunidade protetora adquirida pelo hospedeiro humano após sucessivas infecções, o que pode diminuir a gravidade dos sintomas e o risco de complicações (PHILLIPS et al., 2017). Mesmo separando os casos positivos por espécie do protozoário e os sinais e sintomas sugestivos de alterações renais, este trabalho não encontrou diferença estatisticamente significativa.

Somente 5 (41,6%) indivíduos dos 12 infectados por *P. falciparum* exibiram sintomas indicativos de disfunção renal, sendo que um (8,3%) apresentou apenas edema, um (8,3%) apenas oligúria, dois (16,6%) apenas hematúria e um (8,3%) hematúria e oligúria simultaneamente. Em relação aos oito infectados com *P. falciparum* e *P. vivax*, um (12,25%) apresentou somente edema e um (12,25%) hematúria e oligúria. Dos 14 infectados por *P. vivax*, um (7,14%) apresentou somente oligúria e dois (14,28%) apresentaram somente hematúria. Por fim, dos sete com infecção mista de *P. ovale* e *P. vivax*, um (14,28%) apresentou edema e um (14,28%) apresentou oligúria. Tais manifestações clínicas são compatíveis com a literatura, uma vez que infecções por *P.*

*vivax*, *P. falciparum* e, inclusive, infecções mistas por esses dois plasmódios podem provocar injúria renal aguda que pode apresentar-se através de oligúria, edema e hematúria (KAUR et al., 2020).

Especificamente, a infecção por *P. falciparum* pode causar obstrução de capilares peritubulares e de glomérulos dos rins, necrose tubular, manifestando-se através da oligúria que indica uma diminuição da função renal (PLEWES; TURNER; DONDORP, 2018). Esse plasmódio também pode causar necrose tubular aguda que leva a diminuição da urina e edema de extremidade (RANGWANI et al., 2018). Já o *P. vivax* pode causar microangiopatia trombótica, necrose cortical que cursa com oligúria (NAQVI, 2015) e glomerulonefrite aguda que cursar com oligúria e edema (NAIR et al., 2019). É importante destacar que o número de casos positivos dessa pesquisa foi pequeno, e talvez, por isso, não foi possível visualizar mais a incidência da disfunção renal nos infectados com malária.

A baixa frequência dessas manifestações também pode ser por conta de cepas específicas da região que favorecem ausência de dano no rim. Estas podem ter alterações genéticas, por exemplo, que codificam a Proteína 1 da membrana eritrocitária do *P. falciparum* (PfEMP1) que medeia a citoaderência dos eritrócitos infectados (WANG et al., 2009), um dos mecanismos de dano renal (DA SILVA JUNIOR et al., 2017). Isso é uma possibilidade uma vez que já foi identificado diferença entre as linhas de Roraima e de outras regiões da Amazônia. Verificou-se, por exemplo, que as cepas roraimenses possuem uma maior proporção de deleção do gene *pfhrp2* que codifica um antígeno usado nos testes rápidos de diagnóstico de malária (COSTA et al., 2021).

Em relação ao tratamento, ao separar os casos positivos com histórico de reinfeções por tipo de medicamento adotado (tabela 2), não se observou uma porcentagem significativa de alterações renais. Dos 20 que já tinham utilizado cloroquina e primaquina, um (5%) apresentou somente oligúria e um (5%) somente edema. Os dois que utilizaram arteméter/lumefantrina apresentaram apenas oligúria. Isso está de acordo com parte da literatura, pois a cloroquina e o artesunato - um derivado da artemisina assim como o arteméter - diminuem o comprometimento renal ocasionado pelo plasmódio (SONIRAN et al., 2012). Além destas possibilidades, não se pode esquecer que reinfeções melhoram a qualidade da resposta imunológica do hospedeiro contra o microrganismo. Ademais, a cloroquina também pode produzir alterações a morfologia renal, ocasionando diminuição do volume da urina (ABDULKADIR; MBAJIORGU;

NYIRENDA, 2018) e danos a estrutura dos glomérulos e túbulos próximas (WANG et al., 2020).

Tabela 2. Relação do tipo de medicamento utilizados pelos casos positivos com histórico anterior de malária e sintomas/sinais sugestivos de alterações renais

<b>Tipos de tratamento</b>	<b>Esfregaços positivos com histórico de infecções (N=35) N%</b>	<b>Tríade</b>	<b>Apenas edema</b>	<b>Apenas oligúria</b>	<b>Apenas hematúria</b>	<b>Hematúria e oligúria</b>
Cloroquina e Primaquina	20	0	1 (5%)	1 (5%)	0	0
Não soube informar	8	0	1 (12,25%)	0	1 (12,25%)	1 (12,25%)
Arteméter/ lumefantrina	2	0	0	2 (100%)	0	0
Arteméter	1	0	0	0	0	0
dihidroartemisinina-piperaquina-trimetropima	1	0	0	0	0	0
Chá de raiz de açai + quina-quina (garrafada)	1	0	1 (100%)	0	0	0
Alfazema (garrafada) + Cloroquina e Primaquina	1	0	0	0	0	0

Fonte: próprio autor

É importante destacar a importante limitação deste trabalho, a qual está relacionada a análise baseando-se somente nos sintomas e sinais sugestivos perceptíveis ao paciente, uma vez que podem ocorrer manifestações não notáveis.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que as manifestações clínicas sugestivas de dano renal não são frequentes entre os pacientes com malária e em pacientes com recidivas ou reagudizações, independente do uso recorrente de antimalárico em Boa Vista-Roraima. É possível que os pacientes residentes no norte do Brasil não desenvolvam complicações renais sérias devido as características específicas das cepas da região ou pela adaptação imunológica dos hospedeiros. Dessa forma, entende-se que a malária e o seu tratamento medicamentoso não interferem no número de casos das comorbidades associadas ao sistema renal dos pacientes residentes do norte do país.



## REFERÊNCIAS

ABDULKADIR, A.; MBAJIORGU, E. F.; NYIRENDA, T. Effects of concurrent chloroquine and ethanol administration on the rat kidney morphology. **Pan African Medical Journal**, v. 29, 18 jan. 2018.

BEZERRA, J. M. T. et al. Changes in malaria patterns in Brazil over 28 years (1990-2017): Results from the Global Burden of Disease Study 2017. **Population Health Metrics**, v. 18, 30 set. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Guia Prática de Tratamento da malária no Brasil**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. 1. ed. Brasília, 2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/29/af-guia-tratamento-malaria-28jan20-isbn.pdf>. Acessado em: 22 mar. 2021.

COSTA, G. L. et al. A Comprehensive Analysis of the Genetic Diversity of Plasmodium falciparum Histidine-Rich Protein 2 (PfHRP2) in the Brazilian Amazon. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 21 set. 2021.

DA SILVA JUNIOR, G. B. et al. Kidney involvement in malaria: An update. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 59, n. 53, 2017.

KAUR, C. et al. Renal detection of Plasmodium falciparum, Plasmodium vivax and Plasmodium knowlesi in malaria associated acute kidney injury: A retrospective case-control study. **BMC Research Notes**, v. 13, n. 1, 20 jan. 2020.

NAIR, R. K. et al. Acute Kidney Injury due to Acute Cortical Necrosis Following Vivax Malaria. **Saudi Journal Kidney Diseases Transplantation**, v. 30, n. 4, p. 960–963, 2019.

NAQVI, R. Plasmodium vivax causing acute kidney injury: A foe less addressed. **Pakistan Journal of Medical Sciences**, v. 31, n. 6, p. 1472–1475, 2015.

PHILLIPS, M. A. et al. Malaria. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, 3 ago. 2017.

PLEWES, K.; TURNER, G. D. H.; DONDORP, A. M. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of coma and acute kidney injury complicating falciparum malaria. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 31, n. 1, p. 69–77, 1 fev. 2018.

RANGWANI, N. et al. Minimal change disease and malaria. **Clinical Kidney Journal**, v. 12, n. 2, p. 245–247, 15 out. 2018.

SONIRAN, O. T. et al. Comparative study on the effects of chloroquine and artesunate on histopathological damages caused by Plasmodium berghei in four vital organs of infected albino mice. **Malaria Research and Treatment**, v. 2012, 2012.

WANG, B. et al. The Chronic Adverse Effect of Chloroquine on Kidney in Rats through an Autophagy Dependent and Independent Pathways. **Nephron**, v. 144, n. 2, p. 96–108, 1 jan. 2020.



WANG, C. W. et al. The Plasmodium falciparum var gene transcription strategy at the onset of blood stage infection in a human volunteer. **Parasitology International**, v. 58, n. 4, p. 478–480, dez. 2009.

WHITE, N. J.; ASHLEY, E. A. Malária. In: KASPER, D. L. et al. **Medicina interna de Harrinson**. 19<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017. p. 5746 e 5747a.

WHITE, N. J.; ASHLEY, E. A. Malária. In: KASPER, D. L. et al. **Medicina interna de Harrinson**. 19<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2017. p. 1281-1285b.

WIWANITKIT, V. Antimalarial drug and renal toxicity. **Journal of Nephro pharmacology**, v. 5, n. 1, p. 11–12, jun. 2015.