

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS - UEA
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS - FMTAM
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS GRAVES DE
MALÁRIA VIVAX EM PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO DE
MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS, BRASIL**

MÁRCIA ALMEIDA DE ARAÚJO ALEXANDRE

**MANAUS
2004**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MÁRCIA ALMEIDA DE ARAÚJO ALEXANDRE

**ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS GRAVES DE
MALÁRIA VIVAX EM PACIENTES ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO DE
MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação da Universidade do Estado do
Amazonas para obtenção do grau de Mestre
em Doenças Tropicais e Infecciosas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Maria das Graças Costa Alecrim
Co-orientadores: Prof^o. Dr. Wornei Silva de Miranda Braga
Prof^o. Mestre Wilson Duarte Alecrim

**MANAUS
2004**

FICHA CATALOGRÁFICA

ALEXANDRE, Márcia Almeida de Araújo

Estudo clínico e epidemiológico dos casos graves de malária vivax em pacientes atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Brasil/ Márcia Almeida de Araújo Alexandre-Manaus -AM; Universidade do Estado do Amazonas, 2004.

70p

Dissertação de Mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas.

1. Malária grave 2. *Plasmodium vivax* 3. Aspectos clínicos I. Título.

*Aos meus pais, José e Arlete, pela dedicação na minha
formação.*

*À minha amada família, meu porto seguro, Jamil, Débora e
Daniel, pelo amor, carinho e compreensão nos momentos difíceis.*

Dedico-lhes essa conquista com gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Senhor Jesus Cristo, por Sua infinita misericórdia em minha vida.
“[...] Até aqui nos ajudou o Senhor” (1 Samuel 7:12).

À minha orientadora Dra Maria das Graças da Costa Alecrim, pela paciência e colaboração na realização deste trabalho.

Ao Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, a quem eu serei sempre grata pela orientação, estímulo e aprendizado em cada etapa deste estudo.

Aos meus co-orientadores Dr. Wornei Silva de Miranda Braga e Professor Wilson Duarte Alecrim, pelo aprendizado nesta etapa em minha carreira profissional.

À minha amiga Ana Ruth Lima Arcanjo, sem a qual não teria conquistado essa vitória.
Aos meus companheiros de luta, Noaldo Oliveira de Lucena, Mônica Costa Manso, Yonne Cheuan Melo e Franklin de Santana Simões Filho, pelo incentivo mútuo nesta fase tão complicada.

Às funcionárias Iracema Libório de Souza e Maria Albuquerque de Souza, da Gerência de Arquivo Médico e Estatística da FMTAM, pela grande colaboração na busca dos prontuários dos pacientes.

À funcionária Raimunda Ericilda de Araújo, pelo apoio e colaboração.

Ao corpo clínico da Unidade de Internação Hospitalar Nelson Antunes e ambulatório da FMTAM, pelo atendimento médico prestado aos pacientes.

Aos pacientes anônimos, que contribuíram para o conhecimento da malária através de suas próprias mazelas.

À Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, pela oportunidade concedida.
À Universidade do Estado do Amazonas – UEA, pelo programa de mestrado em Doenças Tropicais e Infecciosas.

À Superintendência da Zona Franca de Manaus - SUFRAMA, financiadora do programa de pós-graduação da UEA.

À Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas - FHMOAM, pela liberação parcial de minhas atividades.

A todos que de forma direta e indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

“O saber contra a ignorância, a saúde contra a doença,
a vida a morte... Mil reflexos da Batalha Permanente
em que estamos todos envolvidos...”

Oswaldo Cruz

RESUMO

A malária grave é mais freqüente em infecções causadas pelo *Plasmodium falciparum*, porém, no decorrer dos anos, casos graves em pacientes com infecções pelo *Plasmodium vivax* tem sido observado na Amazônia Brasileira.

Foi realizado estudo descritivo dos aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de pacientes com malária vivax grave e não-grave na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (Manaus – Brasil), no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2002. Para a classificação de malária grave, utilizamos os critérios da Organização Mundial de Saúde.

Foram selecionados 336 pacientes com diagnóstico de malária vivax, sendo 43 (12,8%) graves e 293 (87,2%) não-graves. A prevalência de gravidade foi de 18,5% nos pacientes abaixo de 4 anos de idade e 11,4% acima de 5 anos ($p=0,18$). Quanto ao gênero, 36,3% eram do sexo feminino e 63,7% do masculino. Em relação à história pregressa de malária, avaliamos 30 pacientes graves e 243 não-graves. A média de infecções prévias do grupo grave foi de 1,8 (DP=1,13), enquanto nos pacientes não-graves foi de 3,3 (DP=1,83) ($p=0,003$). Os sinais e sintomas clínicos da malária aguda foram semelhantes nos dois grupos. Dos pacientes graves, 20 (57,1%) apresentaram bilirrubinas > 5 mg/dL, 19 (44,2%) com sangramento espontâneo, 8 (18,6%) com anemia grave, 1 (3,8%) com insuficiência renal aguda, 1 (2,3%) com edema agudo de pulmão e 1 (2,3%) com choque. Nos pacientes graves, o tempo médio de doença foi de $7,2 \pm 4,5$ dias antes do início do tratamento, enquanto nos paciente não-graves, a média foi de $6,6 \pm 4,8$ dias ($p=0,082$). Nos pacientes graves, a média da parasitemia periférica foi de 3.158 ± 2.592 parasitos/mm³ e nos não-graves, a média foi de 3.161 ± 2.725 ($p=0,87$). A média da contagem de plaquetas nos pacientes graves foi de 62.604 ± 64.030 plaquetas/mm³, enquanto que nos pacientes não-graves, a média foi de 114.606 ± 85.349 /mm³ ($p=0,02$). Os pacientes com plaquetas abaixo de 20.000/mm³ apresentaram 5 vezes mais chance de apresentar gravidade (OR 4,94; $p=0,00001$). Observamos uma correlação negativa entre a concentração sérica de hemoglobina e a parasitemia periférica ($r= -0,304$).

As principais formas de gravidade clínica identificadas nos pacientes com malária vivax foram a hiperbilirrubinemia, os sangramentos espontâneos, a anemia grave, a insuficiência renal aguda, o edema agudo de pulmão e o choque. A trombocitopenia grave, a não-exposição prévia ao parasita e a baixa idade parecem ter associação com a malária vivax grave.

Palavras-chaves: Malária grave; *Plasmodium vivax*; Aspectos clínicos.

ABSTRACT

Severe malaria is most frequently seen in infections due to *Plasmodium falciparum*, however, throughout the years, severe vivax malaria has been observed in the Brazilian Amazon.

A descriptive study was performed focused on the clinical, laboratorial and epidemiological aspects of patients with severe and non-severe vivax malaria in the Tropical Medicine Foundation of Amazonas (Manaus – Brazil), from January 2001 to December 2002. In order to classify severe malaria, the World Health Organization criteria were used.

Three hundred, thirty-six patients with the diagnosis of malaria were selected: 43 (12.8%) severe and 293 (87.2%) non-severe. The prevalence of severity was 18.5% in the patients under 4 years of age and 11.4% in those over 5 years ($p=0.18$); 36.3% were female and 63.7% male. The average of previous malarial infections in the severe cases was 1.8 (SD=1.13) and 3.3 (SD=1.83) in the non-severe ($p=0.003$). The patients did not differ in terms of clinical signs and symptoms of the acute disease. The patients were characterized as severe malaria as follows: 20 (57.1%) with bilirrubins > 5 mg/dL, 19 (44.2%) with spontaneous bleeding, 8 (18.6%) with severe anemia, 1 (3.8%) with acute renal failure, 1 (2.3%) with acute pulmonary edema and 1 (2.3%) with shock. The severe patients had an average of 7.2 ± 4.5 days of disease previously to the beginning of the treatment, while the non-severe had 6.6 ± 4.8 days ($p=0.082$). The average of peripheral parasitemia with clinical severity was $3,158 \pm 2,592$ parasites/mm³ and $3,161 \pm 2,725$ in those without severity ($p=0.87$). Patients with severe vivax malaria had lower platelet count ($62,604 \pm 64,030$ platelets/mm³) than patients with the non-severe form ($114,606 \pm 85,349$ /mm³) ($p=0.02$), independently of the presence of spontaneous bleeding. Patients with platelet count under $20,000$ /mm³ had a five-fold-increased likelihood of developing severe malaria (OR 4.94; $p=0.00001$). A negative correlation was observed between hemoglobin serum concentration and peripheral parasitemia ($r= -0.304$).

The major clinical severity forms identified in patients with vivax malaria were hyperbilirubinemia, spontaneous bleeding, severe anemia, acute renal failure, acute pulmonary edema and shock. Severe thrombocytopenia, a low exposure to the parasite and lower age seem to be associated with severe vivax malaria.

Keywords: Severe malaria; *Plasmodium vivax*; Clinical aspects.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

cm	centímetro
dL	Decilitro
DP	Desvio Padrão
EAP	Edema agudo de pulmão
F+V	<i>Plasmodium falciparum</i> + <i>Plasmodium vivax</i>
FMTAM	Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
FNS ou FUNASA	Fundação Nacional de Saúde
G6PD	Glicose-6-fosfato-desidrogenase
IFA	Imunofluorescência indireta
IRA	Insuficiência renal aguda
mg	miligrama
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
pH	Potencial hidrogeniônico
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
R1	Resistência aos antimaláricos tipo 1
R2	Resistência aos antimaláricos tipo 2
R3	Resistência aos antimaláricos tipo 3
SIVEP_MALÁRIA	Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica Nacional- Notificação de Caso Malária
PAHO	Pan American Health Organization
WHO	World Health Organization
μL	Microlitro
%	Porcentagem
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
mm ³	Milímetro cúbico
°C	Grau Celsius
g	grama
+	Uma cruz
++	Duas cruces
χ ²	Qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos pacientes com malária vivax de acordo com a faixa etária e os critérios de gravidade da OMS
Tabela 2	Prevalência de gravidade dos pacientes com malária vivax por faixa etária
Tabela 3	Distribuição dos pacientes com malária vivax de acordo com o sexo e os critérios de gravidade da OMS
Tabela 4	Distribuição dos pacientes com malária vivax de acordo com o número de episódios de malária e os critérios de gravidade da OMS
Tabela 5	Complicações nos pacientes com malária vivax de acordo com os critérios de gravidade da OMS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ciclo evolutivo dos plasmódios	04
Figura 2	Casos de malária diagnosticados no município de Manaus, no período de 2001 a 2003	06
Figura 3	Número de internações de malária vivax e falciparum na FMTAM, no período de 1974-2003	07
Figura 4	Principais manifestações clínicas dos pacientes com e sem malária vivax grave	
Figura 5	Tempo de doença, em dias, entre pacientes com e sem malária grave	
Figura 6	Parasitemia dos pacientes com e sem malária no primeiro dia de atendimento (D0)	
Figura 7	Plaquetimetria dos pacientes com e sem malária vivax grave, no primeiro dia de atendimento	
Figura 8	Correlação entre parasitemia e plaquetimetria dos pacientes com malária vivax grave e não-grave	
Figura 9	Correlação entre hemoglobina do primeiro dia de atendimento e parasitemia	
Figura 10	Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de negatificação da parasitemia	

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 A Doença.....	01
1.2 Ciclo Evolutivo.....	02
1.2.1 Ciclo pré-eritrocítico (no homem).....	02
1.2.2 Ciclo eritrocítico (no homem).....	02
1.2.3 Ciclo esporogônico (no mosquito).....	03
1.3 Aspectos epidemiológicos.....	05
1.4 Aspectos clínicos	07
1.4.1 Malária falciparum.....	07
1.4.1.1 Complicações na malária falciparum.....	08
1.4.2 Malária vivax.....	11
1.4.2.1 Complicações na malária vivax.....	12
2. OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3. PACIENTES E MÉTODOS	16
3.1 Modelo de estudo.....	16
3.2 Local de estudo.....	16
3.3 Casuística.....	16
3.4 Definição dos casos	17
3.4.1 Critérios de exclusão dos casos	18
3.5 Definição dos controles	18
3.5.1 Critérios de exclusão dos controles	18
3.6 Informações	19
3.6.1 Variáveis clínicas e epidemiológicas dos pacientes	19

3.6.2 Dados laboratoriais	19
3.7 Análise dos resultados	20
4. RESULTADOS.....	21
4.1 Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com malária vivax	21
5. DISCUSSÃO	33
6. CONCLUSÃO	40
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
8. ANEXOS.....	50

INTRODUÇÃO

1.1 A DOENÇA

A malária é uma doença parasitária aguda, que eventualmente se manifesta de forma crônica. Os protozoários responsáveis pela malária pertencem à ordem *Haemosporidia*, família *Plasmodidae*, gênero *Plasmodium*. Quatro espécies causam doença humana: *Plasmodium malariae* (Laveran, 1881), *Plasmodium vivax* (Grassi, 1890), *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897), *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922). Destas quatro espécies, o *P. vivax* é o mais amplamente distribuído pelas zonas tropicais e subtropicais do globo. O *P. falciparum*, comparado às outras espécies, causa maior morbidade e mortalidade, além da problemática de resistência às drogas antimaláricas (ALECRIM, MGC e ALECRIM, W.D., 2003; BOULOS, M., 1991).

A malária é transmitida naturalmente por mosquitos do gênero *Anopheles*. Cerca de cinquenta espécies de anofelinos podem ser responsáveis pela transmissão da malária humana, porém os mais freqüentemente implicados, no Brasil são: *Anopheles darlingi*, *Anopheles aquasalis*, *Anopheles albittarsis*, *Anopheles cruzii* e *Anopheles bellator*. Na África, o principal transmissor é o *Anopheles gambiae* (Apud BOULOS, M., 1991).

1.2 CICLO EVOLUTIVO

Os plasmódios da malária humana desenvolvem seu ciclo vital em dois hospedeiros: no homem e no mosquito. No homem ocorrem os ciclos exo-eritrocítico e eritrocítico, enquanto no mosquito ocorre o ciclo esporogônico (Figura 1).

2.1.1 CICLO EXO-ERITROCÍTICO (NO HOMEM)

Tem início quando o mosquito do gênero *Anopheles*, ao picar uma pessoa, inocula os esporozoítos contidos na sua glândula salivar; esses esporozoítos circulam pelo sangue por aproximadamente 30 a 60 minutos; alguns deles são destruídos pela fagocitose, porém outros chegam ao fígado e invadem os hepatócitos diretamente, iniciando o processo de desenvolvimento e multiplicação (Apud ALECRIM, MGC e ALECRIM, W.D., 2003; BOULOS, M., 1991).

No interior dos hepatócitos, os esporozoítos transformam-se em estruturas arredondadas, chamadas de criptozoítos, que crescem e iniciam o ciclo de reprodução assexuada. Os esquizontes que se formam dão origem ao merozoítos. A duração dessa fase e o número de merozoítos são variáveis em conformidade com a espécie. No *P. vivax* a duração é de seis a oito dias e formam-se 10.000 merozoítos; no *P. malariae*, 14 a 16 dias e 15.000; no *P. ovale*, nove dias e 15.000; no *P. falciparum*, 9 a 10 dias e 30.000 merozoítos. Nesta fase do ciclo é importante mencionar que no *P. vivax* e *P. ovale*, entre 40 e 48 horas após a inoculação dos esporozoítos, alguns evoluem para uma forma uninuclear, chamada de hipnozoíto, que posteriormente (dias ou meses, dependendo da cepa) pode se desenvolver originando os esquizontes teciduais, os quais são responsáveis pelas recaídas (ALECRIM, MGC e ALECRIM, W.D., 2003; FERREIRA E ÁVILA, 1996).

1.2.2 CICLO ERITROCÍTICO (NO HOMEM)

Os merozoítos liberados a partir do ciclo exo-eritrocítico vão invadir os eritrócitos. O processo de invasão dos eritrócitos pelos merozoítos tem sido estudado com a ajuda da microscopia eletrônica, mostrando que os merozoítos possuem na sua estrutura organelas chamadas de *rhoptries*, que aparecem como

uma protusão e, quando em contato com os eritrócitos produzem uma invaginação na sua superfície que vai aumentando até que o parasito esteja totalmente envolvido no interior do eritrócito (ALECRIM, MGC e ALECRIM, W.D., 2003; BOULOS, M., 1991).

Com o núcleo em um dos pólos circundado pelo citoplasma o parasito assume a forma de um anel, aumenta de tamanho formando o trofozoíto que absorve a hemoglobina do eritrócito e como produto de sua gestão temos a formação de um pigmento, a hemozoína. Os trofozoítos crescem através da proliferação do seu retículo endoplasmático. Após o período de crescimento ocorre a esquizogonia eritrocítica. Nesta fase, número do parasito se divide de três a cinco vezes, se junta a uma porção do citoplasma e forma o esquizonte, que vai produzir os merozoítos para repetir o ciclo eritrocítico, através do qual temos um aumento considerável e progressivo da parasitemia. A duração desse ciclo é variável em conformidade com a espécie: 48 horas na *vivax*, *ovale* e *falciparum*; 72 horas na *malariae*. Alguns merozoítos resultantes da esquizogonia se diferenciam para formas sexuadas, chamados de gametócitos, que invadem os eritrócitos, aumentam de tamanho e não experimentam divisão nuclear. O gametócito macho é chamado de microgameta e a fêmea, macrogameta (ALECRIM, MGC e ALECRIM, W.D., 2003; BOULOS, M., 1991).

1.2.3 CICLO ESPOROGÓNICO (NO MOSQUITO)

O ciclo de vida no hospedeiro invertebrado começa quando ocorre a ingestão do sangue humano pela fêmea do mosquito *Anopheles*, contendo formas do parasito (trofozoítas, esquizontes e gametócitos); apenas os gametócitos permanecem vivos,

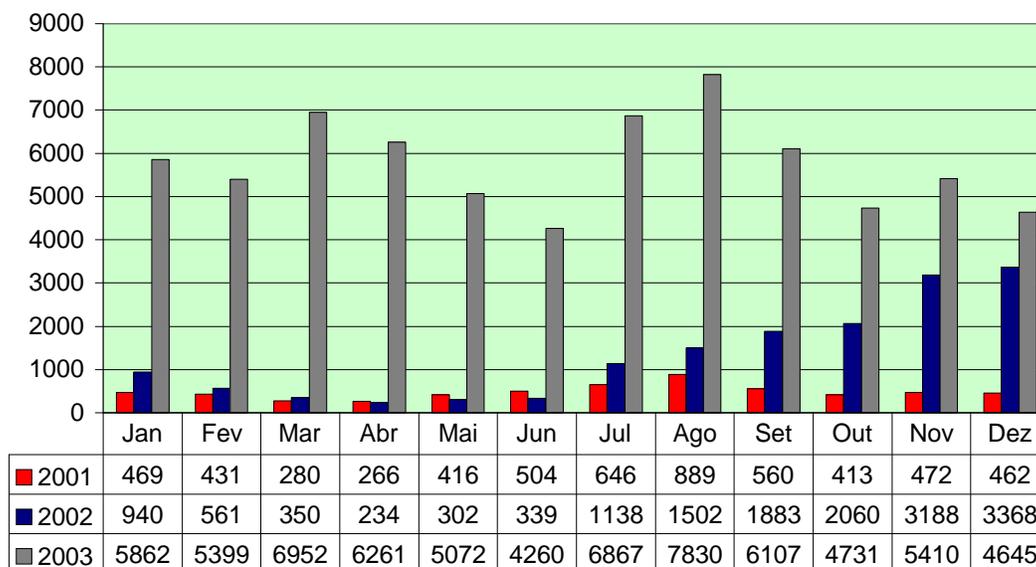
1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A malária é a doença parasitária mais importante do mundo, com incidência estimada em cerca de 300 a 500 milhões de pessoas infectadas a cada ano, com 100 a 120 milhões de casos clínicos e 1,8 milhões de óbitos, ocorrendo com maior frequência nas regiões tropicais e sub-tropicais do mundo. Segundo a OMS, a malária é prevalente em 90 países, com 36% da população global vivendo em área de risco de transmissão. Destes, 7% reside em área sem programa para o controle da malária e 29% em regiões com baixa transmissibilidade. Em algumas áreas, especialmente no sul da África, a malária é a causa mais freqüente de morbidade e mortalidade entre as crianças, morrendo ao ano 1,5 a 2,0 milhões. Destes óbitos, 90% são atribuídos à malária (BLOLAND, 2001).

Nas Américas, em 2000, de uma população estimada de 818 milhões de pessoas, 293 milhões moravam em áreas com condições ecológicas propícias à transmissão da doença. Dos 35 países e territórios membros da Organização Pan-americana de Saúde-OPS e OMS, 21 apresentavam áreas com transmissão ativa e com programa de controle da malária; 77 milhões de pessoas residiam em locais com moderado e alto risco de transmissão. Segundo a WHO, dos 1,14 milhões de casos reportados nas Américas, 53,6% foram do Brasil, seguido da Colômbia e Equador (PAHO, 2001).

No Brasil, a região amazônica é responsável por 99,5% dos casos de malária, sendo o *P. vivax* a espécie predominante. No ano de 2002, foram diagnosticados no Brasil 349.842 casos da doença e, destes, 348.207 procederam da Amazônia brasileira, dos quais 70.223 do Estado do Amazonas (FNS, 2002).

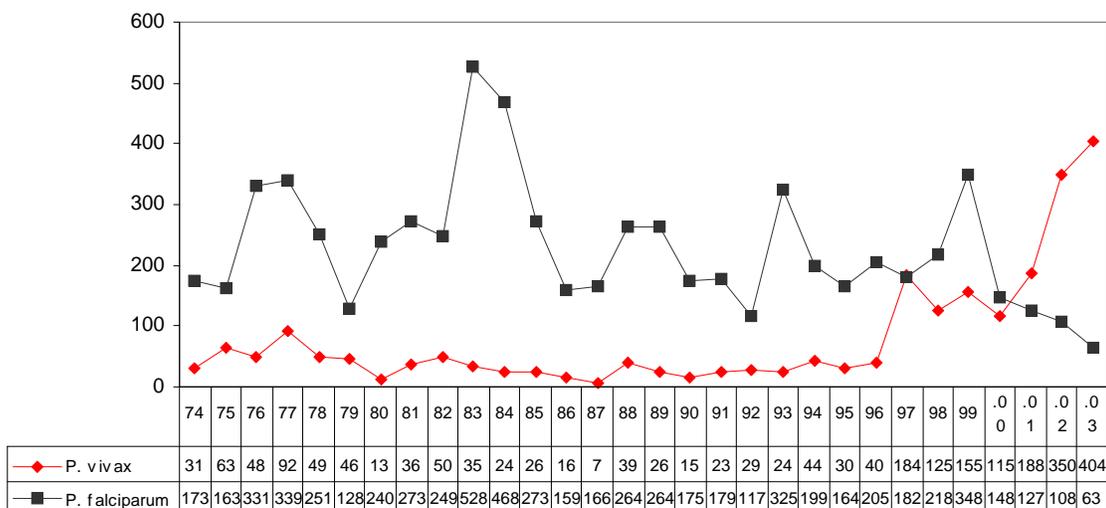
No município de Manaus, o número de casos de malária apresentou aumento significativo em 2003, registrando uma média de 5.783 casos por mês. Destes, 93,4% foram ocasionados pelo *P. vivax* (Figura 2) (SIVEP-MALÁRIA, 2003).



FONTE: SIVEP-MALÁRIA 2003: dados sujeitos a alteração

Figura 2: Casos de malária diagnosticados no município de Manaus, no período de 2001 a 2003

Analisando o período 1974 a 2003, as internações por malária na FMTAM, eram predominantemente pelo *P. falciparum*, apesar da maior prevalência de casos pelo *P. vivax*. Entretanto, a partir do ano de 2001, a frequência das internações pelo *P. vivax* foi maior (Figura 3).



FONTE: FMTAM (2003). Dados sujeitos a alterações.

Figura 3: Número de internações de malária vivax e falciparum na FMTAM, no período de 1974-2003

No ano de 2003, a FMTAM atendeu 30.017 pacientes com malária, sendo 27.979 (93,3%) ocasionados pelo *P. vivax*. Os três óbitos ocorridos neste período foram causados por este plasmódio (FMTAM, 2003).

1.4 ASPECTOS CLÍNICOS

Geralmente a malária é uma doença febril aguda, com paroxismo que podem ou não ter relação com espécie de *Plasmodium* determinante da infecção. As manifestações clínicas são variáveis de acordo com o número de infecções maláricas e o agente etiológico envolvido (MENDIS, K.N.; CARTER, R., 1995; WARRELL, 1993).

1.4.1 MALÁRIA FALCIPARUM

O período de incubação varia de sete a doze dias. O quadro clássico de malária *falciparum* não complicada é caracterizado por uma síndrome febril, que

muitas vezes não se faz com periodicidade regular, incluindo: febre, cefaléia intensa, calafrios, astenia, artralgia, náuseas, vômitos, colúria, icterícia, anemia, hepatomegalia e esplenomegalia. Quando o paciente primoinfectado não é tratado e diagnosticado nos três primeiros dias, as manifestações clínicas podem se tornar intensas e evoluir para o quadro de malária grave (WARRELL,1993).

1.4.1.1 Complicações na malária falciparum

Malária cerebral

Em algumas partes do mundo, a malária cerebral é uma manifestação clínica comum e causa de óbitos em adultos com malária grave. Na Província Central de Nova Guiné, foram realizados estudos em adultos com malária falciparum grave e 17% apresentaram malária cerebral (LALLOO et al, 1996).

A malária cerebral geralmente se apresenta como uma encefalite difusa aguda; o edema cerebral e a herniação do forame magnum são raros. Nas crianças são comuns convulsões febris, porém não podem ser confundidas com malária cerebral, em que as convulsões são principalmente generalizadas e repetidas (LOOAREESUWAN, 1983,1995).

Diferentes processos de doenças podem causar alterações de consciência na criança com malária, como convulsão, hipoglicemia, hipertermia, acidose, anemia grave e uso de sedativos. O termo “malária cerebral” tem sido restrito às síndromes com alterações da consciência, associadas com infecção malárica não atribuídas a convulsões, drogas sedativas, hipoglicemia ou outras patologias que não sejam malária (WHO, 2000).

Anemia

A anemia é uma consequência comum na malária grave. Em 1982, Perrin et al. observaram que 20% dos soldados com malária aguda pelo *P. falciparum* desenvolveram anemia significativa, mesmo com bom estado nutricional. Na África do Sul, a associação de malária e anemia representa a maior causa de mortalidade em crianças (BJORKMAN, 2002). Na admissão, cerca de 10% dos adultos apresentam hemoglobina abaixo de sete g/dL. O nível de anemia tem sido correlacionado com a parasitemia, presença de esquizontes em sangue periférico e concentrações elevadas de bilirrubina total e creatinina (WHO, 2000).

A anemia é influenciada pela interação de vários fatores, como diversas infecções e deficiência na imunidade, como a desnutrição. Na malária, a patogênese da anemia envolve a destruição de hemácias parasitadas e não parasitadas intra e extravascular, pela fagocitose no baço, bem como a diminuição na produção de eritrócitos, devido a supressão da medula óssea (BJORKMAN, 2002, PERRIN et al., 1982).

Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) é uma complicação da malária grave que ocorre principalmente em adultos. A IRA na malária pode ser definida como concentração de creatinina > que três mg/dL, com diurese nas 24 horas < 400 ml. Em 2001, Mehta et al. realizaram um estudo retrospectivo em pacientes com malária e observaram que do total de 402 casos, 24 (5,9%) evoluíram com IRA. Destes, 66,6% tinham infecção pelo *P. falciparum*, 12,5% pelo *P. vivax* e 20,8% infecção mista.

Edema agudo do pulmão

O edema agudo de pulmão (EPA) é uma complicação gravíssima da malária grave e geralmente é fatal. O mecanismo desta complicação é desconhecido, porém a hiperparasitemia, a insuficiência renal e gravidez são fatores predisponentes para o edema pulmonar. Alguns autores relacionaram o edema agudo com a administração de fluidos (HALL, 1976).

Hipoglicemia

A hipoglicemia é uma complicação comum em malária grave em crianças e está associada ao aumento de risco de morte ou desenvolvimento de seqüelas. É mais comum em crianças abaixo de três anos, com convulsões, hiperparasitemia e coma. Nos pacientes adultos conscientes, a hipoglicemia se manifesta de forma clássica com ansiedade e taquicardia. Tem sido observada mais freqüentemente em gestantes e crianças (WHO, 2000).

Sangramentos

Phillips et al (1986) mostrou que 10% dos pacientes adultos com malária cerebral apresentavam sangramentos associados a coagulação intravascular disseminada. Tem sido observado epistaxe, hemorragia conjuntival, hematêmese, petéquias. Geralmente, estes sangramentos ocorrem em pacientes com insuficiência renal, pulmonar ou hepática associados a anemia grave, trombocitopenia e coagulopatia (WHO,2000).

Hemoglobinúria

A hemoglobinúria cursa com hemólise intravascular grave acompanhada de insuficiência renal, hipotensão, coma em paciente com manifestações graves de malária falciparum.

Malária álgida

Alguns pacientes apresentam estado de choque, com o envolvimento clínico e patológico do trato gastrointestinal. O choque circulatório pode ser observado nos pacientes com edema agudo de pulmão, acidose metabólica ou após hemorragia digestiva maciça. A malária álgida tem sido associada à sepsis por organismos Gram - negativos (AUNG-KYAW-ZAW e KHIN-MAUNG-U, MYO-THWE, 1988; WHO, 2000).

1.4.2 MALÁRIA VIVAX

O *P. vivax* é a espécie com maior prevalência no mundo, apresentando formas quiescentes, os hipnozoítos, que fazem parte do ciclo tecidual. Krotoski (1985) demonstrou que estas formas se desenvolvem diretamente dos esquizontes pré-eritrocitários. Realizando um estudo em macacos *rhesus*, com inoculação de esporozoítas, biópsias de fígado e Imunofluorescência Indireta (IFA) observou que os hipnozoítas não estavam presentes antes da inoculação dos esporozoítas; as formas pré-eritrocíticas foram detectadas no fígado pela IFA 36 a 40 horas após a inoculação e os hipnozoítas foram eliminados com uso da primaquina, sendo as recaídas de malária pelo *P. vivax* atribuídas aos hipnozoítos.

O período de incubação da malária vivax varia de 12 a 17 dias, podendo se prolongar de oito a nove meses, como se observa nas cepas das zonas temperadas e frias. A sintomatologia é variável de acordo com o número de infecções maláricas prévias. Nos pacientes primoinfectados, a febre pode alcançar 40° C. A cefaléia, calafrios e mialgia são mais intensos. Nas crianças é comum o aparecimento de vômitos, anorexia e diarréia; nas recidivas, esses sintomas são geralmente leves (OH, M.D. et al., 2001; SINA, B., 2002; WARRELL, 1993).

1.4.2.1 Complicações na malária vivax

Apesar de ser mais comum nas infecções pelo *P. falciparum*, há relatos na literatura de casos de malária grave por *P. vivax*. Em 1990, Tabane e Shimada publicaram o caso de coagulação intravascular em paciente com malária vivax. Em 1996, Lakhkar et al. relataram outro caso de coagulação intravascular disseminada em uma criança. Yamaguchi et al. (1997) descreveram dois casos de malária vivax com plaquetopenia grave. Em 1998, Victória et al. relataram o caso de um paciente com malária vivax adquirida no Amazonas, tratado na FMTAM, que apresentou trombocitopenia grave, com gengivorragia, petéquias e epistaxe, chegando a 1.000 plaquetas por mm³ de sangue.

Em 2000, Alecrim avaliou pacientes atendidos na FMTAM, no ambulatório e internados, e observou importante plaquetopenia nos pacientes com malária pelo *P. vivax*. Dentre 351 doentes tratados no ambulatório, quatro apresentaram plaquetas abaixo de 20.000 e um deles com manifestações clínicas de púrpura trombocitopênica; os níveis de plaquetas estavam normais no sétimo dia de tratamento. Dos 73 pacientes internados, 90,5% apresentaram plaquetopenia e destes 17,8% trombocitopenia grave, com níveis de plaquetas abaixo de 20.000. Em

dois doentes com plaquetopenia grave, observou-se hemorragia de conjuntiva, hematomas e gengivorragia.

Lacerda et al. (2004) descreveram o caso de um paciente com púrpura trombocitopênica secundária a malária vivax atendido na FMTAM, chamando a atenção para a dificuldade no manejo clínico deste paciente.

Além da trombocitopenia, outras manifestações graves foram associadas com o *P. vivax*. Bircan et al. (1997) descreveu dois casos de síndrome nefrótica observadas em pacientes com malária vivax. Em 1996, Chavan descreveu um caso de malária cerebral em criança, na Índia. Em 2000, foi internada na FMTAM uma criança de 18 meses em coma, apresentando crises convulsivas; nela a pesquisa de plasmódio foi positiva para *P. vivax*; sendo tratada com cloroquina; neste paciente foram realizados exames laboratoriais com a finalidade de afastar outras doenças comuns na infância. A tomografia computadorizada de crânio apresentou edema moderado e a glicemia foi dentro dos padrões de normalidade, concluindo ser um caso de coma por malária vivax (ALECRIM, 2000).

O envolvimento pulmonar na malária não é comum e as alterações graves quase sempre estão associadas à infecção pelo *P. falciparum*. Em 1997, Torres et al. descreveram um caso de edema agudo de pulmão em paciente com malária vivax: o paciente, de 28 anos foi admitido no hospital com história de evolução de duas semanas, com febre intermitente, cefaléia, calafrios, náuseas e vômitos. Após três dias do tratamento e com gota espessa negativa, apresentou febre, taquipnéia e evoluiu para o quadro clínico de dispnéia severa. Ao exame físico, constatou-se murmúrio vesicular abolido em terço médio e nas bases pulmonares. A radiografia de tórax evidenciou infiltrado alveolar bilateral difuso. Em 1998, Pukrittyakamee et al.

descreveram outro caso de edema agudo de pulmão não - cardiogênico, observado em paciente do sexo masculino e com infecção pelo *P. vivax*.

A malária grave é mais freqüente em infecções causadas pelo *P. falciparum*, porém, têm sido observados, no decorrer dos anos, casos graves em pacientes com infecções pelo *P. vivax*.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de pacientes com quadro grave de malária vivax, atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2002.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Descrever os sinais de gravidade clínica e laboratorial dos casos de malária vivax analisados neste estudo;
- b. Correlacionar os casos graves de malária vivax grave com o tempo de doença, a idade do paciente, o número de infecções maláricas pregressas e a parasitemia.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 MODELO DE ESTUDO

O estudo foi retrospectivo, descritivo dos casos graves de malária vivax em pacientes atendidos na FMTAM, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2002.

3.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado com pacientes da FMTAM, centro de referência para o diagnóstico e tratamento da malária na Amazônia Brasileira, responsável pelo ensino, pesquisa e assistência nas doenças infecciosas e parasitárias do Amazonas. Na área da assistência, a FMTAM possui a Unidade Hospitalar Nelson Antunes, constituída de Enfermarias Masculina, Feminina, Pediatria, Isolamento, Centro de Terapia Intensiva e Pronto Atendimento e a Unidade de Ambulatório.

Para a assistência aos pacientes com malária, a FMTAM possui a Gerência de Malária, com laboratório especializado para os diagnósticos parasitológico, sorológico e de biologia molecular, constituída de um corpo técnico de pesquisadores, bioquímicos, médicos, técnicos, auxiliares de laboratório e agente administrativo. No ambulatório especializado para pacientes com malária, procede-se de rotina ao preenchimento de uma ficha clínica padronizada (Anexo A). Atualmente a FMTAM continua sendo o centro de referência para internação dos casos graves de malária.

3.3 CASUÍSTICA

Foram selecionados os prontuários dos pacientes com e sem sinais de gravidade, de acordo com os critérios da OMS normatizados para o *P. falciparum*,

descrito a seguir, no período determinado para o estudo.

Os pacientes graves foram selecionados a partir dos indivíduos internados na unidade hospitalar Nelson Antunes. Os controles foram formados por pacientes atendidos no pronto atendimento e ambulatório da FMTAM, no período do estudo, que não apresentaram critérios de gravidade ora referidos.

3.4 DEFINIÇÃO DOS CASOS

Foram definidos como caso, os pacientes com quadro grave de malária vivax, de todas as faixas etárias e ambos os sexos. Para a classificação de gravidade, utilizamos os critérios da OMS, usados rotineiramente para malária falciparum (WHO, 2000). Os pacientes poderiam apresentar um ou mais dos seguintes critérios:

1. Malária cerebral (definida como estado de coma não atribuível a outras causas);
2. Anemia com hemoglobina ≤ 7 g/dL nos adultos e hemoglobina ≤ 5 g/dL nas crianças;
3. Insuficiência renal aguda, com creatinina $\geq 3,0$ mg/dL;
 - a. Edema pulmonar e síndrome da angustia respiratória do adulto (SARA);
 - b. Hipoglicemia, com dosagem de glicose sanguínea ≤ 40 mg/dL;
 - c. Sangramento espontâneo;
 - d. Icterícia com bilirrubina total ≥ 5 mg/dL;
 - e. Hemoglobinúria;
 - f. Choque;
 - g. Parasitemia elevada (mais de 5% de eritrócitos parasitados ou mais de 250.000 parasitos/ μ L).

3.4.1 Critérios de exclusão dos casos

1. Prontuários sem os principais dados clínicos e/ou laboratoriais;
2. Pacientes gestantes.

3.5 DEFINIÇÃO DOS CONTROLES

Os controles foram definidos como os pacientes com malária vivax sem sinais de gravidade, de ambos os sexos e de todas as idades, atendidas no ambulatório e pronto atendimento da FMTAM, com prontuários contendo os principais dados clínicos e laboratoriais.

3.5.1 Critérios de exclusão dos controles

1. Pacientes gestantes.

3.6 INFORMAÇÕES

3.6.1 Variáveis clínicas e epidemiológicas dos pacientes

Coletamos dos prontuários dados referentes aos aspectos clínicos e epidemiológicos (Anexo B). Avaliamos o tempo de evolução da doença antes do início do tratamento, presença de manifestações como febre, cefaléia, calafrios, vômitos, diarreia, mialgia, colúria, oligúria, sangramentos, petéquias, icterícia, hepatomegalia, esplenomegalia, insuficiência renal, malária cerebral e alterações pulmonares. Em relação aos aspectos epidemiológicos, foram coletadas informações sobre sexo, idade e número de infecções maláricas prévias.

3.6.2 Dados laboratoriais

Gota espessa

Exame microscópico direto pelo método de Walker, segundo normas da OMS, consiste na coleta de sangue por punção digital do dedo anelar, seguida de esfregaço em lâmina de vidro, onde a amostra adquire forma retangular com aproximadamente 1,5 x 1,2 cm, seca em temperatura ambiente, ou com ajuda de estufa a 37° C. A detecção dos parasitos da malária é propiciada pelo corante Giemsa diluído, que tem a propriedade de corar o material nuclear de vermelho e o material citoplasmático de azul, em condições de pH ligeiramente básico (em torno de 7,2).

A seguir, a lâmina foi examinada em microscópio óptico com objetiva de 100x e oculares de 10x; a leitura realizada em 100 campos microscópicos. A gota espessa equivale aproximadamente a 0,25 microlitros (μ l) de sangue e o limite de detecção

do parasito é de 10-20 parasitos por microlitros (μl) que corresponde a 0,004% da parasitemia. O resultado foi expresso em milímetro cúbico de sangue, cujos parasitos foram contados em 100 leucócitos e as densidades parasitárias convertidas a parasitos/ mm^3 pela referência global de leucócitos de cada indivíduo. Todas as lâminas foram revisadas por um único técnico do laboratório de malária da FMTAM. O primeiro dia de atendimento foi normatizado como D0.

Foram coletados dos prontuários os resultados da dosagem de hemoglobina e contagem de plaquetas, realizadas pelo sistema automatizado, com aparelho Coulter[®] modelo STK[®]. Os testes bioquímicos foram processados por sistema automatizado, com aparelho da marca Dade-Behring[®], modelo Dimension[®]. Os resultados dos exames coletados do prontuário foram a dosagem de glicose, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, bilirrubina total e frações, uréia e creatinina. Os valores e intervalos de referência dos exames hematológicos e bioquímicos encontram-se no anexo C.

3.7 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os dados dos pacientes foram armazenados em banco de dados do Epi Info 2000 (CDC/ATLANTA). Os testes usados, para a análise das variáveis categóricas, foram o χ^2 e teste exato de Fisher. Para a comparação das médias, foram utilizados os testes t de Student e ANOVA para variáveis de distribuição normal e Mann-Whitney para as variáveis de distribuição não homogênea.

4 RESULTADOS

4.1 Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com malária vivax

Foram selecionados 336 prontuários de pacientes com diagnóstico de malária vivax, sendo 43 (12,8%) graves e 293 (87,2%) não-graves. Em relação a faixa etária, a frequência foi maior nos pacientes acima de 15 anos, com média da idade de 27 anos, variando de 28 dias de nascido a 96 anos (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição dos pacientes com malária vivax de acordo com a faixa etária e critérios de gravidade da OMS
Pacientes com malária vivax

Faixa etária

Classificação de gravidade (OMS)

Total

Grave

n (%)

Não-grave

n (%)

< 1 ano

7 (2,0)

25 (7,5)

32 (9,5)

1 a 4 anos

5 (1,5)

28 (8,3)

33 (9,8)

5 a 14 anos

3 (0,9)

31(9,2)

34 (10,1)

15 a 30 anos

9 (2,7)

88 (26,2)

97 (28,9)

30 a 50 anos

14 (4,2)

81(24,1)

95 (28,3)

> 50 anos

5 (1,5)

40 (11,9)

45 (13,4)

Total
 43 (12,8)
 293 (87,2)
 336 (100,0)

A prevalência de gravidade foi de 18,5% nos pacientes abaixo de quatro anos de idade e 11,4% acima de cinco anos, contudo não encontramos diferença estatisticamente significativa ($p=0,18$) (Tabela 2).

Tabela 2: Prevalência de gravidade dos pacientes com malária vivax por faixa etária
 Pacientes com malária vivax

Classificação de gravidade (OMS)

Faixa etária

(4 anos

(5 anos

Grave n (%)

12 (18,5)

31 (11,4)

Não-grave n (%)

53 (81,5)

240(88,6)

Total

65 (100)

271 (100)

$p > 0,05$

Quanto ao sexo, 36,3% eram feminino e 63,7% masculino. Houve predomínio do masculino nos dois grupos, porém não foram observadas diferenças estatisticamente significante entre gravidade e o sexo ($p=0,70$) (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos pacientes com malária vivax de acordo com o sexo e os critérios de gravidade da OMS

Sexo

Classificação de gravidade (OMS)

Total

Grave

n (%)

Não-grave

n (%)

Feminino

14 (4,2)

108 (32,2)

122 (36,3)

Masculino

29 (8,6)

185 (55,0)

214 (63,7)

Total

43 (12,8)

293 (87,2)

336 (100,0)

 $p > 0,05$

Na avaliação dos prontuários, apenas 273 apresentavam informações sobre a presença ou ausência de infecções prévias de malária. Destes, 30 pacientes eram graves e 243 não-graves. A média de infecções prévias do grupo grave foi de 1,8 (DP= 1,13) enquanto nos pacientes não-graves foi de 3,3 (DP=1,83) ($p=0,0003$). Nos pacientes graves predominaram os primoinfectados e os pacientes com um episódio prévio de malária (Tabela 4)

Tabela 4: Distribuição dos pacientes com malária vivax de acordo com o número de episódios de malária e os critérios de gravidade da OMS.

Número de episódios de malária

Classificação de gravidade (OMS)

Total

Grave n (%)

Não-grave n (%)

Primoinfectado

14 (5,1)

81 (29,7)

95 (34,8)

1 episódio

11(4,1)1

13 (4,8)

24 (8,8)

2 episódios

2 (0,7)

21 (7,7)

23 (8,4)

3 episódios

1 (0,4)

25 (9,1)

26 (9,5)

4 episódios

2 (0,7)

91 (33,3)

93 (34,1)

Mais 4 episódios

0

12 (4,4)

12 (4,4)

Desconhecidos

13

50

63

Total

30 (11,0)

243 (89,0)

273 (100,0)

1 $P < 0,01$

Em relação às manifestações clínicas disponíveis nos prontuários analisados, os achados clínicos de malária aguda foram semelhantes nos grupos, porém a diarreia foi relatada em 18,4% dos pacientes não-graves (Figura 4). Os sangramentos espontâneos foram critérios de inclusão do grupo dos pacientes graves e não foram observados nos pacientes não-graves.

Figura 4: Principais manifestações clínicas dos pacientes com e sem malária vivax grave

Dos 43 pacientes graves, 35 apresentavam informações sobre hiperbilirrubinemia, dos quais 20 (57,1%) tinham icterícia com bilirrubinas igual ou maior do que cinco mg/dL; 19 (44,2%) apresentaram sangramento espontâneo e 8 (18,6%) anemia grave e destes sete receberam transfusão de hemácias. Dos 26 pacientes que realizaram dosagem de uréia e creatinina, apenas um (3,8%) apresentava insuficiência renal aguda. Não foram encontrados casos de malária cerebral e hipoglicemia (Tabela 5).

Tabela 5: Complicações nos pacientes com malária vivax grave de acordo com os critérios de gravidade da OMS

Critérios de gravidade

n (%)

Total

Hiperbilirrubinemia 1

20 (57,1)

35

Sangramento espontâneo

19 (44,2)

43

Anemia grave 2

8 (18,6)

43

Insuficiência renal aguda 3

1 (3,8)

26

Edema agudo de pulmão

1 (2,3)

43

Malária álgida

1 (2,3)

43

Hipoglicemia 4

0

0

Malária cerebral

0

0

1 Bilirrubina total (5,0 mg/dL	2 Adultos Hb(7mg/dL; Crianças Hb(5mg/dL
3Creatinina(3,0 mg/dL	4 Glicemia(40 mg/dL

Uma paciente evoluiu para o óbito, tendo diagnóstico clínico e anatomopatológico de edema agudo de pulmão. Neste caso, o diagnóstico parasitológico foi confirmado pelo método da reação em cadeia da polimerase - PCR (pela técnica descrita em Snounou, 1993); o laudo da necropsia mostrou extenso edema agudo de pulmão bilateral, sem evidências de aderência de hemácias nos vasos dos diversos órgãos examinados.

A média do tempo de doença em dias dos pacientes foi de 6,7 (4,7(DP), mínimo de um dia e máximo de trinta dias. Nos graves, a média do tempo de doença foi de 7,2 dias, com mínimo de três e máximo de trinta dias, enquanto nos paciente não-graves, a média foi de 6,6, mínimo de um e máximo de trinta dias. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,52$) (Figura 5).

SHAPE * MERGEFORMAT

Figura 5: Tempo de doença, em dias, entre pacientes com e sem malária vivax grave

4.2 Exames laboratoriais

A média da parasitemia do primeiro dia de atendimento (D0) foi de 7.430 (5.450 parasitos/mm³. Nos pacientes graves, a média foi de 3.158 parasitos/mm³ (2.592 enquanto nos pacientes não-graves, foi de 3.161parasitos/mm³ (2.725 parasitos/mm³. Não houve associação entre gravidade e alta parasitemia, $p=0,87$ (Figura 6).

SHAPE * MERGEFORMAT

Figura 6: Parasitemia dos pacientes com e sem malária grave no primeiro dia de atendimento (D0)

A média da contagem de plaquetas no D0 foi de 107.683, com mínimo de 1.000 e máximo de 624.000 mm³. Nos pacientes graves, o intervalo da plaquetimetria foi de 1.000 a 275.000 mm³ com média de 62.604 plaquetas/mm³ (DP=64030), enquanto que nos pacientes não-graves, a média foi de 114.606 plaquetas/mm³ (DP=85349), variando de 130.000 a 624.000 (p=0,02, ANOVA, teste de Mann-Whitney) (Figura 7). Os pacientes com plaquetas abaixo de 20.000 mm³ tem cinco vezes o risco de apresentar gravidade (OR 4,94, p=0,00001).

Figura 7: Plaquetimetria dos pacientes com e sem malária vivax grave, no primeiro dia de atendimento (D0)

Ao avaliarmos a plaquetimetria e a parasitemia do primeiro dia de atendimento (D0), observamos que não houve correlação, apesar de ter havido uma tendência à correlação negativa (Figura 8)

Figura 8: Correlação entre parasitemia e plaquetimetria dos pacientes com malária vivax grave e não-grave

Quando analisamos a dosagem de hemoglobina do primeiro dia de atendimento com a parasitemia do paciente, observamos que a hemoglobina diminui conforme aumenta a parasitemia (Figura 9).

Figura 9: Correlação entre hemoglobina do primeiro dia de atendimento e parasitemia

O tempo de negatificação da parasitemia foi menor nos casos graves, em que 100% dos pacientes negativaram a parasitemia no quarto dia após o início da terapêutica. Um paciente não-grave apresentou cura parasitológica somente no 11º dia de tratamento, entretanto não foi possível caracterizá-lo como um caso de resistência aos antimaláricos em virtude da falta de acompanhamento parasitológico regular (Figura 10).

Figura 10: Distribuição dos pacientes de acordo com o tempo de negatificação da parasitemia

5 DISCUSSÃO

A malária grave tem sido atribuída principalmente ao *Plasmodium falciparum*, porém no decorrer dos anos, casos graves em pacientes com infecção pelo *Plasmodium vivax* tem sido observado na Amazônia Brasileira (ALECRIM, 2000).

Não existem critérios validados para a classificação da malária vivax grave, portanto utilizamos os critérios clínicos e laboratoriais padronizados pela Organização Mundial de Saúde para a malária grave ocasionada pelo *P. falciparum* (WHO, 2000). Neste estudo, observamos a ocorrência de 0,4% de malária vivax grave, atendidos na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.

Dos pacientes estudados, o sexo masculino com faixa etária acima de 15 anos foi mais freqüente, provavelmente porque nessa idade, o homem já contribui para a subsistência da família, trabalhando em profissões implicadas no aumento de casos de malária na região Amazônica, como a agricultura e garimpo, de acordo com Marques e Gutierrez (1994).

Observamos uma ocorrência maior de malária vivax grave em crianças abaixo de quatro anos de idade, sugerindo a idade como fator de gravidade nesta forma da doença (Tabela 2). Este padrão é semelhante à gravidade da malária falciparum (GREENWOOD et al., 1987).

Os casos graves foram observados principalmente nos pacientes primoinfectados ou com apenas um episódio prévio de malária, provavelmente os pacientes não imunes evoluem mais para malária grave, semelhante ao que ocorrem com as infecções graves pelo *P. falciparum*. Neste aspecto, estes resultados foram semelhantes àqueles relatados por Ventura *et. al.* (1999), onde estudou os aspectos

clínicos de crianças com malária vivax no Estado do Pará e observou a intensificação dos sinais e sintomas nos pacientes primoinfectados. Provavelmente, a falta de contato prévio com o *Plasmodium*, deixa o indivíduo imunologicamente suscetível a desenvolver infecção grave.

As manifestações clínicas foram semelhantes nos dois grupos (Figura 4). Entretanto a diarreia foi observada, principalmente nos pacientes sem gravidade, possivelmente devido a associação com parasitoses intestinais, não avaliado neste estudo, por falta de dados laboratoriais disponíveis nos prontuários. A febre também foi mais freqüente nos pacientes sem gravidade, apesar de não ser estatisticamente significativa, provavelmente o examinador do paciente grave tenha supervalorizado outros sinais de gravidade e não fez o registro da temperatura do paciente no prontuário.

A paciente que evoluiu para o óbito apresentava diagnóstico clínico e anatomopatológico de edema agudo de pulmão, provavelmente devido a sobrecarga de líquidos administrados, prática clínica contra-indicada nos pacientes com malária. O envolvimento pulmonar da malária é raro, descritos principalmente para malária falciparum grave, entretanto casos isolados de comprometimento pulmonar grave pelo *P. vivax* têm sido descritos (PUKRITTYAKAMEE et al. 1998). O mecanismo do edema agudo de pulmão na malária ainda é desconhecido, porém tem sido sugerido que a resposta imunológica ao antígeno parasitário, seqüestro de eritrócitos, insuficiência renal, hiperparasitemia, acidose, trombocitopenia e gravidez são fatores predisponentes (TORRES et al., 1997).

A plaquetopenia foi encontrada tanto nos paciente graves como não-graves, entretanto os graves apresentaram trombocitopenia abaixo de 20.000 plaquetas/mm³ acompanhados de sangramentos espontâneos (Figura 7). A

trombocitopenia é uma complicação comum nos pacientes com infecção malárica pelo *P. falciparum* e *P. vivax*, contudo a trombocitopenia grave ($< 20.000/\mu\text{L}$) é mais freqüente nos casos de malária falciparum grave (HORSTMANN et. al., 1981; KAKAR, A et al., 1999; LOOREESUWAM et al., 1992). Os sangramentos espontâneos, com contagem de plaquetas abaixo de $10 \times 10^9/l$ raramente são descritos na literatura (MAKKAR, et al, 2002).

Em 1967, Dennis et al. sugeriram que a coagulação intravascular disseminada (CIVD) fosse a responsável pela trombocitopenia. Entretanto, Shudowitz et al., em 1973, demonstraram que a trombocitopenia não dependia da CIVD. Uma interação entre plasmódios e plaquetas também tem sido sugerida como responsável pela plaquetopenia, pois através da microscopia eletrônica verificou-se parasitas do *P. vivax* dentro das plaquetas (FAJARDO e TALLENT, 1974). Em 1985, Jaff et al. descreveram a fagocitose em plaquetas de pacientes infectados com *P. falciparum*.

A patogenia da trombocitopenia na malária permanece desconhecida, apesar de uma causa imune ter sido considerada (SORENSEN, P.G. MICKLEY, H; SCHMIDT, K., 1984). Complexos imunes estão presentes na circulação periférica destes pacientes e podem desenvolver papel de destruição das plaquetas e hemácias (BEALE, P.J.; CORMACK, J.D.; OLDREY, T.B, 1972; GEORGE, J.N,1990; GRAU, G.E et al., 1988; SCOTT, C.S et al.,2002). Kelton et al., 1983, estudando pacientes com malária que apresentaram trombocitopenia, encontraram anticorpo antiplaqueta e observaram que o número de plaquetas se normalizava quando negativava a parasitemia. Embora, Looareesuwan et al., em 1992, não tenham encontrado aumento de anticorpo antiplaqueta (PAIgG) em doentes com malária e parasitemia, julgaram que não deveriam excluir mecanismos imunes para a

trombocitopenia da malária. Yamaguchi et al, em 1997, ao estudar pacientes com malária vivax e trombocitopenia grave, encontraram anticorpos antiplaquetários (PAIgG) antes de detectar anticorpos contra plasmódio e chegaram a conclusão que, na trombocitopenia, existe o aumento de anticorpo antiplaqueta associado ao aumento de anticorpos contra plasmódio. Nos estudos de Mohanty et al (1988), Lowe et al. (1998), e Ohnishi K. (1999), há relatos de que na malária vivax existem níveis elevados de trombosmodulina, moléculas de adesão intracelular-1 (ICAM-1) e moléculas de adesão intravascular-1 (VCAM-1) e selectina E. Os autores sugerem que, na fase aguda da malária vivax, a elevação dos níveis de trombosmodulina pode ocasionar lesão da célula endotelial.

Embora a trombocitopenia ocorrida na malária pelo *P. vivax* possa estar associada a mecanismos imunológicos, fatores como interação entre hospedeiro e plasmódios, mutação das cepas, liberação de citocinas como fator de necrose tumoral e trombosmodulina parecem interferir no desenvolvimento de manifestações grave da doença. Todavia, os estudos até o momento são insuficientes para se explicar a fisiopatogenia da trombocitopenia na malária pelo *P. vivax* (SRICHAIKUL, T. et al., 1988).

Dos pacientes graves, a anemia foi encontrada em 18,6% dos casos (Tabela 5). A anemia é uma consequência comum na malária grave, geralmente, 10% dos adultos apresentam anemia grave no início do tratamento, com níveis de hemoglobina abaixo de 7g/dL. Na África, as crianças menores de dois anos e grávidas são as mais acometidas (COLLINS, W.E.; JEFFERY, G.M.; ROBERTS, J.M., 2003; WHO, 2000). Vários fatores influenciam na anemia, como infecções e deficiência na imunidade. A exata influência da infecção pelo *P. falciparum* na concentração de hemoglobina permanece desconhecida, entretanto na malária

aguda, a diminuição da hemoglobina está diretamente relacionada com a densidade parasitária (CHANG, K.H.; TAM, M.,2004; EKVALL, H, 2003; SRICHAIKUL T.,1973). A patogênese da anemia na malária envolve destruição de hemácias parasitadas e não parasitadas, no meio intra e extravascular (fagocitose do baço), bem como a diminuição da produção de eritrócitos, devido a supressão da medula óssea (ABDALA et al, 1990; BJORKMAN, 2002; EREL, O et al., 1997).

A anemia é descrita, na literatura, como um dos principais agravos na malária, em decorrência de processos multifatoriais como a destruição mecânica das hemácias, parasitadas e não-parasitadas, além do comprometimento imunológico. Neste processo, a destruição das hemácias não parasitadas é maior quando comparada às parasitadas e isto ocorre pela fixação do antígeno e do anticorpo na hemácia, diseritropoiese, alteração na forma da hemácia e estase esplênica. A anemia é diagnosticada principalmente em crianças e gestantes africanas com malária ocasionada pelo *P. falciparum*. E a anemia carencial, baixo peso e altura, quando associados à infecção malárica, levam ao agravamento da anemia (BEALES P.F., 1997; BOJANG et al.,1997; EGWUNYENGA et al., 1997, HENDRICKSE et al., 1971; LOOAREEESUWAN et al., 1987; MARSH et al., 1996; SHIFF et al., 1996; RUDIN et al., 1997; NOSTEN et al., 1999 e TOSTA, 1998).

Verificamos o caso de uma paciente com infecção pelo *P. vivax* e malária álgida, tratada na unidade de terapia intensiva, a qual apresentou boa resposta clínica e terapêutica (Tabela 5). O choque ou malária álgida é uma complicação rara e gravíssima, presente principalmente nas infecções pelo *P. falciparum*. Geralmente está associada ao comprometimento do trato gastrointestinal e supra-renal. Alguns autores acreditam que há correlação com sepsis por bactérias gram negativas, enquanto outros acreditam que o próprio parasito produz endotoxinas ou outras

substâncias similares (AUNG-KYAW-ZAW et al. 1988). Em 2002, Lacerda et al. relatou dois casos de pacientes com malária falciparum, atendidos na FMTAM, acreditando que a síndrome do choque estava exclusivamente associada às complicações provocadas pelo parasito, visto que as hemoculturas realizadas foram negativas e os pacientes evoluíram satisfatoriamente sem antibioticoterapia.

Observamos um caso de insuficiência renal aguda (IRA) em paciente idoso e desidratado, provavelmente com IRA pré-renal. O mecanismo da IRA na malária ainda é desconhecido; ocasionalmente tem sido observado a citoaderência das células vermelhas parasitadas nos glomérulos capilares; alguns pacientes, mesmo após hidratação, permanecem com a insuficiência renal (SITPRIJA, 1988). A IRA tem sido relatada tanto na malária falciparum como na malária vivax, porém nas infecções pelo *P. vivax*, o prognóstico é mais favorável (PRAKASH et al., 2003).

Neste estudo, observamos 20 pacientes com icterícia (Tabela 5). A hiperbilirrubinemia é comum em adultos com malária grave, atribuída à hemólise de eritrócitos parasitados e disfunção hepática. Geralmente está associada a coagulação intravascular disseminada, malária cerebral, insuficiência renal, edema pulmonar, choque e outras complicações graves (WILAIRATANA,P.; LOOAREESUWAN,S.;CHAROENLARP,P, 1994). Tanto a bilirrubina direta como a bilirrubina indireta pode estar alterada, devido a colestase e hemólise (WARRELL, D.A. e FRANCIS,N, 1999).

O maior tempo de doença não apresentou associação com gravidade, diferente do que ocorre com o *P. falciparum*, onde um tempo prolongado até o início do tratamento, acarreta em malária grave (GILLES, 1995).

Neste estudo, não observamos relação entre gravidade e alta parasitemia; os casos graves estão presentes independentes da densidade parasitária. Talvez as

complicações graves na malária vivax são potencializadas pelo sistema imunológico do paciente no momento da infecção. Diferente do padrão da malária falciparum, em que a presença de esquizontes em sangue periférico e hiperparasitemia estão associados a gravidade da doença (GILLES, 1995; WHO, 2000).

Os pacientes graves apresentaram negatificação da parasitemia em tempo menor do que os não-graves (Figura 10), provavelmente devido o uso de derivados de artemisininas, droga esquizonticida rápido, administrada em alguns pacientes graves; outra possibilidade da interferência nesta negatificação é o tratamento supervisionado dos pacientes internados.

Neste estudo, após análise dos prontuários de pacientes diagnosticados e tratados na FMTAM, descrevemos casos graves de malária vivax. Os dados foram compatíveis com os de Alecrim (2000), a qual descreveu a plaquetopenia e o sangramento espontâneo como principais complicações nas infecções pelo *P. vivax*.

CONCLUSÕES

1. A semelhança do que se observa na malária falciparum, os achados clínicos de gravidade para malária vivax encontrados neste estudo foram: sangramento espontâneo, hiperbilirrubinemia acima de 5 mg/dL, anemia grave, insuficiência renal aguda, edema agudo de pulmão e choque (Tabela 5).
2. A plaquetopenia foi um fator de gravidade associado à malária pelo Plasmodium vivax (Figura 7).
3. O tempo de doença nos pacientes graves não esteve associado à gravidade (Figura 5);
4. A ocorrência de malária grave em crianças abaixo de 4 anos parece indicar que a idade está associada com esta forma da doença (Tabela 2);
5. Os pacientes primoinfectados apresentam tendência à gravidade (Tabela 4);
6. A densidade parasitária não influenciou na gravidade da malária vivax (Figura 6);

7. Os casos graves de malária vivax apresentaram negatização da parasitemia em menor tempo do que aqueles não-graves (Figura 10).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLA, S.H. Hematopoiesis in human malaria. **Blood Cells**. v.16, n.2-3, p.401-16, mar-abr.1990.

ALECRIM, Maria das Graças Costa. **Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo *Plasmodium vivax***. Brasília: UNB, 2000. Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina/ Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília, 2000.

ALECRIM, Maria das Graças; ALECRIM, Wilson. Malária. In: CIMERMAN, Sérgio; CIMERMAN, Benjamim. **Medicina Tropical**. São Paulo: Atheneu, 2003.

AUNG-KYAW-ZAW, KHIN-MAUNG-U,MYO-THWE. Endotoxaemia in complicated falciparum malaria. **Transactions of the Royal Society Medicine and Hygiene**. v.82, n.4, p. 513-4, sep-oct. 1988.

BEALE, P.J.; CORMACK, J.D.; OLDREY, T.B. Thrombocytopenia in malaria with immunoglobulin (IgM) changes. **British Medical Journal**. v.5, n.1, p.345-9. Feb.1972.

BEALES, P. F. Anaemia in malaria control: a practical approach. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**. v.91, n.7, p.713-8, oct.1997.

BIRCAN, Z. Two cases of nephrotic syndrome and tertian malaria in South-Eastern India. **Anatolia Pediatric Nephrology**. v.11, n.1, p.78-9, feb.1997.

BJÖRKMAN, A . Malaria associated anaemia, drug resistance and malarial combination therapy. **International Journal for Parasitology**, v.32, n.13, p. 1637-1643, dec.2002.

BLOLAND, P.B. Drug resistance in malaria. **World Health Organization**, USA:2001, 27p.

BOJANG, K. A. Predictors of mortality in Gambian children with severe malaria anaemia. **Annals of Tropical Pediatrics**. v.17, n.4, p.355-9, dec.1997.

BOULOS, Marcos. Malária. In: NETO, Vicente Amato; BALDY, José Luis da Silveira. **Doenças Transmissíveis**. 3.ed.São Paulo: Sarvier, 1991.

CHANG, K.H.; TAM, M. Stevenson, M.M. Inappropriately low reticulocytosis in severe malarial anemia correlates with suppression in the development of late erythroid precursors. **Blood**, v. 103, n.10, p.3727-3735, may.2004.

CHAVAN, S.Y. Can *Plasmodium vivax* cause cerebral malaria?. **Indian Pediatrics**, v.33, n.11, p.791-92, nov.1996.

COLLINS, W.E.; JEFFERY, G.M.; ROBERTS, J.M. A retrospective examination of anemia during infection of humans with *Plasmodium vivax*. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.68, n.4, p.410-2. apr.2003.

DENNIS, L. H.; EICHELBERGER, J. W.; INMAN, M. M.; CONRAD, M. E. Depletion of coagulation factors in drug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. **Blood**. v.29, n.5, p.713-21, may.1967.

EGWUNYENGA, O. A.; AJAYI, J. A.; DUHLINSKA-POPOVA, D. D. Malaria in pregnancy in Nigerians: seasonality and relationship to splenomegaly and anaemia. **Indian Journal Malariology**. v.34, n.1, p.17-24, mar.1997.

EKVALL, H. Malaria and anemia. **Current Opinion in Hematology**. v.10, n.2, p.108-114, mar.2003.

EREL, O.; KOCYIGIT, A.; AVCI, S.; AKTEPE, N.; BULUT, V. Oxidative stress and antioxidative status of plasma and erythrocytes in patients with vivax malaria. **Clinical Biochemistry**. v.30, n.8, p.631-9, dec.1997.

FAJARDO, L.F.; TALLENT, C. Malarial parasites within human platelets. **JAMA**, v.229, n.9, p.1205-1207, aug.1974.

FERREIRA, A.W.; ÁVILA, S. L. M. Malária. In: _____ . *Diagnóstico Laboratorial*. São Paulo: Guanabara Koogan, 1996. p.157-164; cap.18.

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL (FMTAM)- BOLETIM CIENTÍFICO, n.36, out-dez, 2003.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE-FNS. Dados para avaliação epidemiológica da malária, segundo local de diagnóstico. Brasil, 2002.

GEORGE, J.N. Platelet immunoglobulin G: Its significance for the evaluation of thrombocytopenia and for understanding the origin of alpha-granule proteins. **Blood**. v.76, n.5, p.859-70, sep.1990.

GILLES,H.M. Tratamento da malária grave e complicada: condutas práticas. **Organização Mundial da Saúde**. Genebra, 1991.

GRAU, G.E.; PIGUET, P.F.; GREENER, D.; VESIN, C.; LAMBERT, P.H. Immunopathology of thrombocytopenia in experimental malaria. **Immunology**. v.65, n.4, p.501-6, dec.1988.

GREENWOOD, B. M. et al. Mortality and morbidity from malaria among children in a rural area of The Gambia, West Africa. **Transactions of the Royal Society Medicine and Hygiene**. v.81, n.3, p.478-86, 1987.

HALL, A.P. The treatment of malaria. **British Medical Journal**. v.1, n.6005, p.323- 8, feb 7.1976.

HENDRICKSE, R. G.; HASAN, A. H.; OLUMIDE, L. O.; AKINKUNMI, A. Malaria in early childhood. An investigation of five hundred seriously ill children in whom a "clinical" diagnosis of malaria was made on admission to the children's emergency room at University College Hospital, Ibadan. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**. v.65, n.1, p.1-20, mar.1971.

HORSTMANN, R.D.; DIETRICH, M.; BIENZLE, U.; RASCHE, H. Malaria-induced thrombocytopenia. **Blut**. v.42, n.3, p.157-64, mar.1981.

JAFF, M.S.; MCKENNA, D.; MCCANN, S.R. Platelet phagocytosis: a probable mechanism of thrombocytopenia in *Plasmodium falciparum* infection. **Journal of Clinical Pathology**. v.38, n.11, p.1318-9, nov.1985.

KAKAR, A. et al. Profound thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**. v.35, n.3, p.243-4, nov.1999.

KELTON, J.G.; KEYSTONE, J.; MOORE, J.; DENOMME, G.; TOZMAN, E.; GLYNN, M.; NEAME, P.B.; GAULDIE, J.; JENSEN, J. Immune-mediated thrombocytopenia of malaria. **The Journal Clinical of Investigation**. v.71, n.4, p.832-6, apr.1983.

KROTOSKI, W.A. et al. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.35, n.2, p.263-74, mar.1986.

LACERDA, M.V. et al. Relato de dois casos de malária algida por *Plasmodium falciparum*: disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical?. XXXVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 24 a 28.02.02. Foz do Iguaçu-PR. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**.

LACERDA, M.V.; ALEXANDRE, M.A.; SANTOS, P.D.; ARCANJO, A.R.; ALECRIM, W.D.; ALECRIM, M.G. Idiopathic thrombocytopenic purpura due to vivax malaria in the Brazilian Amazon. **Acta Tropica**, v.90, n.2, p.187-90, Apr.2004.

LAKHKAR BB, BABU S, SHENOY V. DIC in vivax malaria. **Indian Pediatrics**. v.33, n.11, p.971-2, nov.1996.

LALLOO, D.G.; et al. Severe and complicated falciparum malaria in Melanesian adults in Papua New Guinea. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.55, n.2, p.119-24, aug.1996.

LOOAREESUWAN, S.; DAVIS, J.G.; ALLEN, D.L.; LEE, S.H.; BUNNAG, D.; WHITE, N.J. Thrombocytopenia in malaria. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**. v.23, n.1, p.44-50, mar.1992.

LOOAREESUWAN, S. et al. Do patients with cerebral malaria have cerebral oedema? A computed tomography study. **Lancet**. v.1, n.8322, p.434-7, feb 26.1983.

LOOAREESUWAN, S. et al. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with cerebral malaria. **Clinical Infectious Diseases**. v.21, n.2, p.300-9, aug.1995.

LOOAREESUWAN, S. et al. Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients. **British Journal of Haematology**. v.67, n.4, p.473-8, dec. 1987.

LOWE, B. S.; MOSOBO, M.; BULL, P. C. All four species of human malaria parasites form rosettes. **Transactions of the Royal Society Medicine and Hygiene**. v.92, n.5, p.526, sep-oct.1998.

MAKKAR, R.P.; MUKHOPADHYAY, S.; MONGA, A.; MONGA, A.; GUPTA, A.K. *Plasmodium vivax* malaria presenting with severe thrombocytopenia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v.6, n.5, p.263-5, oct.2002.

MARQUES, A.C. e GUTIERREZ, H.C. Combate à malária no Brasil: evolução, situação e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 27 (suplemento III):91-108, out - dez, 1994.

MARSH, K.; ENGLISH, M.; CRAWLEY, J.; PESHU, N. The pathogenesis of severe malaria in African children. **Annals of Tropical Medicine Parasitology**. v.90, n.4, p.395-402, aug.1996.

MEHTA, K.S. et al. Severe acute renal failure in malaria. **Journal of Postgraduate Medicine**. v.47, n.1, p.24-6, jan-mar.2001.

MENDIS, K.N.; CARTER, R. Clinical disease and pathogenesis in malaria. **Parasitology Today**. v.11, n.5, p. pp. PT11-PT116. may.1995.

MOHANTY, D.; MARWAHA, N.; GHOSH, K.; SHARMA, S.; GAREWAL, G.; SHAH, S.; DEVI, S.; DAS, K.C. Functional and ultrastructural changes of platelets in malarial infection. **Transactions the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. v.82, n.3, p.369-75. 1988.

NOSTEN, F. et al. Effects of *Plasmodium vivax* malaria in pregnancy. **Lancet**. v.354, n.9178, p.546-9, aug 14.1999.

OH, M.D.; SHIN, H.; SHIN, D.; KIM, U.; LEE, S.; KIM, N.; CHOI, M.H.; CHAI, J.Y.; CHOE, K. Clinical features of vivax malaria. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.65, n.2, p.143-6, aug.2001.

OHNISHI, K. Serum levels of thrombomodulin, intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in the acute phase of *Plasmodium vivax* malaria. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v.60, n.2, p.248-50, feb.1999.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Situation of malaria programs in the Americas. **Epidemiological Bulletin**, v:22, n.1, mar.2001.

PERRIN, L.H.; MACKAY, L.J.; MIESCHER, P.A. The hematology of malaria in man. **Seminars in Hematology**. v.19, n.2, p.70-82, apr.1982.

PHILLIPS, R. E. et al. The importance of anaemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria: role of complications, dyserythropoiesis and iron sequestration. **Quarterly Journal of Medicine**. v.58, n.227, p.305-23, mar.1986.

PRAKASH, J.. et al. Acute renal failure in *Plasmodium vivax* malária. **Journal Association Physicians India**. v. 51, p.265-7, mar, 2003.

PUKRITTAYAKAMEE, S.; CHANTRA, A.; VANIJANONTA, S.; WHITE, N. J. Pulmonary oedema in vivax malaria. **Transactions of the Royal Society Medicine and Hygiene**. v.92, n.4, p.421-2, jul-aug.1998.

RUDIN, W.; QUESNIAUX, V.; FAVRE, N.; BORDMANN, G. Malaria toxins from *P. chabaudi chabaudi* AS and *P. berghei* ANKA cause dyserythropoiesis in C57BL/6 mice. **Parasitology**. v.115, (Pt 5), p.467-74, nov.1997.

SCOTT, C.S.; VAN ZYL D.; HO, E.; RUIVO, L.; MENDELOW, B.; COETZER, T.L. Thrombocytopenia in patients with malaria: automated analysis of optical platelet counts and platelet clumps with the Cell Dyn CD4000 analyser. **Clinical and Laboratory Haematology**. v.24, n.5, p.295-302, oct.2002.

SINA, BARBARA. Focus on *Plasmodium vivax*. **Trends in Parasitology**. v.18, n.7, p. 287-289, jul 1.2002.

SITPRIJA, V. Nephropath in falciparum malaria. **Kidney International**, v. 34, n 6, p. 867-77, dec, 1988.

SIVEP_MALÁRIA - Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica Nacional-Notificação de Caso Malária, 2003.

SKUDOWITZ, R.B. et al. Mechanisms of thrombocytopenia en malignant tertian malaria. **British Medical Journal**. v. 2, p.515-8, jun 2, 1973.

SHIFF, C. ET AL. Changes in weight gain and anaemia attributable to malaria in Tanzanian children living under holoendemic conditions. **Transactions of the Royal Society Medicine and Hygiene**. v.90, n.3, p.262-5, may-jun.1996.

SORENSEN, P.G.; MICKLEY, H.; SCHMIDT, K.G. Malaria-induced immune thrombocytopenia. **Vox Sanguinis**. v.47, p.68-72. 1984.

SRICHAIKUL T. Hematologic changes in human malaria. **Journal of the Medical Association of Thailand**. v.56, n.11, p.658-63, nov 1973

SRICHAIKUL, T.; PULKET, C.; SIRISATEPISARN, T.; PRAYOONWIWAT, W. Platelet dysfunction in malaria. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**.v.19, n.2, p.225-33, jun.1988.

SNOUNOU G, et al. High sensitivity of detection of human malaria parasites by the use of nested polymerase chain reaction. **Molecular and Biochemical Parasitology**. v.61, n.2, p.315-20, oct.1993.

TANABE, K. SHIMADA, K. [Incidences of DIC complication in Japanese patients with malaria]. **Kansenshogaku Zasshi**. v.64, n.8, p.1019-23, aug.1990.

TORRES, J.R. et al. Acute non-cardiogenic lung injury in benign tertian malaria. *Lancet*. v.350, n.9070, p.31-2, jul 5.1997.

TOSTA, C.E. Determinantes do equilíbrio do Plasmodio com o sistema imunitário humano. **Anais da Sétima Reunião Nacional de Pesquisa em Malária**, Goiânia:38-39, 1998.

VENTURA, A.M.; PINTO, A.Y.; SILVA, R.S.; CALVOSA, V.S.; SILVA-FILHO, M.G.; SOUZA, J.M. Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes - aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**. v.75, n.3, p.187-94, may-jun.1999.

VICTORIA, M.B.; VICTORIA, V.F.; COELHO, A.H.V.; SANTOS, L.O.; ALECRIM, M.G.C. Púrpura Trombocitopênica em pacientes com malária por *Plasmodium vivax*: Relato de Caso. XXXIV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 01 A 05.03.98 Manaus-AM. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**.

WARRELL, A.D. Clinical features of malaria. In: Bruce-Chawatt, L.J. **Essential Malariology**. 3ed. London Boston Melbourne Auckland, p.35-49, 1993.

WARRELL, D.A.. e FRANCIS, N. Malaria. In: BIRCHER, J. et al., **Oxford Textbook of Clinical Hepatology**. 2 ed. New York e Oxford, p.1038-44, 1999.

WILAIRATANA, P.; LOOAREESUWAN, S.; CHAROENLARP, P. Liver profile changes and complications in jaundiced patients with falciparum malaria. **Tropical Medicine Parasitology**, v.45, n.4, p.298-302, dec.1994.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Severe falciparum malaria. **Transactions the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, suppl. 1, p. 1-90, apr.2000.

YAMAGUCHI, S.; KUBOTA, T.; YAMAGISHI, T.; OKAMOTO, K.; IZUMI, T.; TAKADA, M.; KANO, S.; SUZUKI, M.; TSUCHIYA, J.; NARUSE, T. Severe thrombocytopenia suggesting immunological mechanisms in two cases of vivax malaria. **American Journal of Hematology**.v.56, n.3, p.183-6, nov.1997.

ANEXO A

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL
FICHA DE ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL DE PACIENTES COM
MALÁRIA

VIVAX: _____ FALCIPARUM: _____ MISTA: _____ DATA: ___/___/___

NOME: _____ REGISTRO: _____
 ENDEREÇO: _____ BAIRRO: _____
 PAI: _____ MÃE: _____
 SEXO: _____ IDADE: _____ COR: _____ NATURALIDADE: _____
 PROCEDÊNCIA: _____ PROFISSÃO: _____
 Nº DE VEZES QUE TEVE MALÁRIA: 1X ___ 2X ___ 3X ___ 4X ___ +4X ___
 ÚLTIMA VEZ: _____ TIPO: _____

SINTOMATOLOGIA: (atual) INÍCIO: _____

FEBRE: _____ VOMITO: _____ CEFALÉIA: _____ CALAFRIOS: _____ MIALGIA: _____
 _____ ARTRALGIA: _____ COLÚRIA: _____ OLIGÚRIA: _____ ANÚRIA: _____

MUCOSAS: _____ NORMOCORADOS: _____ HIPOCORADOS: + _____, ++_____, +++_____, _____,
 +_____, _____
 ESCLERAS: _____ ANICTERICAS: _____ + _____, ++_____, +++_____, _____,
 +_____, _____

ABDOMEM:

FÍGADO:
 IMP _____, REB _____, AB.REB _____, CM _____
 FLÁCIDO _____, ENDURECIDO _____, DURO _____, LISO _____,
 NODULAR _____, DOLOROSO _____, INDOLOR _____.

BAÇO:
 IMP _____, REB _____, AB.REB _____, CM _____,
 FLÁCIDO _____, ENDURECIDO _____, DURO _____.

MEDICAÇÃO UTILIZADA: (anteriormente à consulta)

TRATAMENTO ATUAL:

RESULTADO DO EXAME PARA MALÁRIA:

DATA CONTROLE:

/ / / / / / / / / / / /

RESULTADO:

-----, -----, -----, -----, -----, -----,

Exames laboratoriais:

Exames	Data
Leucócitos	
Hemoglobina	
Plaquetas	
Glicemia	
Uréia	
Creatinina	
Bilirrubina total	
Bilirrubina direta	
Bilirrubina indireta	
Outros	

Critérios de gravidade (OMS) 1=sim 2= não

Malária cerebral: ___ Malária algida:___ Anemia grave:___ Edema agudo de pulmão: ___ Insuficiência renal aguda: ___ Hiperbilirrubinemia:___ sangramentos espontâneos:_____ Hipoglicemia: _____

Evolução: _____ 1= alta curado 2= óbito 3=sem informação

ANEXO C

VALORES DE REFERÊNCIA

EXAMES LABORATORIAIS	INTERVALO DE REFERÊNCIA
LEUCOGRAMA	5.000 a 10.000
HEMOGLOBINA	12 a 18 g/dL
PLAQUETAS	150.000 a 350.000 mm ³ de sangue
ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT)	20 a 65 U/l
ASPARTATO AMINOTRANSFERASE (AST)	15 a 37 U/l
BILIRRUBINA DIRETA	0.00 a 0.30 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRETA	0.10 a 0.80 mg/dL
BILIRRUBINA TOTAL	0.00 a 1.00 mg/dL
URÉIA	15 a 39 mg/dL
CREATININA	0.6 a 1.3 mg/dL
GLICOSE SANGUÍNEA	64 a 110 mg/dL

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)