

JOSÉ JOAQUIM DE OLIVEIRA NEVES

**MALÁRIA NO PARÁ: ESTUDO DO QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL
NAS INFECCÕES CAUSADAS PELO *PLASMODIUM VIVAX*, NA
ATUALIDADE**

209815

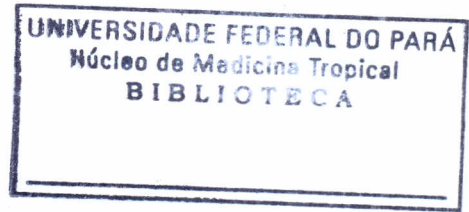
**Belém - Para
2002**

JOSÉ JOAQUIM DE OLIVEIRA NEVES

MALÁRIA NO PARÁ: ESTUDO DO QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL
NAS INFECÇÕES CAUSADAS PELO *PLASMODIUM VIVAX*, NA
ATUALIDADE

Belém – Pará
2002

JOSÉ JOAQUIM DE OLIVEIRA NEVES



MALÁRIA NO PARÁ: ESTUDO DO QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL
NAS INFECÇÕES CAUSADAS PELO *PLASMODIUM VIVAX*, NA
ATUALIDADE

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, em colaboração com o Instituto Evandro Chagas/FUNASA, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais, sob a orientação do Prof. Dr. José Maria de Souza.

Belém – Pará
2002

616.9362098115
N518m
D19



MALÁRIA NO PARÁ: ESTUDO DO QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL
NAS INFECÇÕES CAUSADAS PELO *PLASMODIUM VIVAX*, NA
ATUALIDADE

JOSÉ JOAQUIM DE OLIVEIRA NEVES

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em
Medicina Tropical do Núcleo de Medicina Tropical da
Universidade Federal do Pará, em colaboração com o
Instituto Evandro Chagas/FUNASA, como requisito parcial
para a obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Maria de Souza
Coordenador do Programa de Ensaios Clínicos em Malária
do Instituto Evandro Chagas/FUNASA

1º Examinador: **Dra. Marinete Marins Póvoa, nota = 8,50**

2º Examinador: **Dr. Fernando Tobias Silveira, nota = 8,50**

3º Examinador: **Dr. Manoel Barbosa de Rezende, nota = 9,00**

MÉDIA = 8,66

CONCEITO : BOM

Aos meus pais, já falecidos, cuja maior herança que me foi deixada foi o investimento em minha capacitação profissional, dedico este trabalho. Da mesma forma o faço a minha esposa *Dilma*, responsável que foi pela minha ousadia em avançar estudando, sempre em busca de novos conhecimentos voltados fundamentalmente para melhorar a qualidade de vida do sofrido povo amazônida

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Maria de Souza, orientador de mais um ensaio clínico em malária, cuja visão macro que tem do problema e pela forma prática como viabiliza o acompanhamento e resolutividade do mesmo, agradeço a oportunidade da realização desta dissertação.

Aos pacientes que aceitaram participar deste trabalho, meus sinceros agradecimentos, pois esperamos que os resultados obtidos possam servir para inferências futuras.

Meus agradecimentos, ao Instituto Evandro Chagas(IEC) e ao Núcleo de Medicina Tropical(NMT) da Universidade Federal do Pará(UFPA) na figura de seus gestores, respectivamente, Dr. Jorge Fernando Soares Travassos da Rosa e Dr. Luis Carlos Lima Silveira, e também aos profissionais vinculados às mesmas, que direta ou indiretamente contribuíram de forma positiva para a realização desta dissertação.

Agradeço ainda aos Professores Doutores Cláudio Sérgio Carvalho de Amorim, Tereza Cristina Corvelo e Habib Fraiha Neto, Coordenadores do Curso de Mestrado do NMT da UFPA, pelo apoio sempre efetivo e estimulador, ressaltando a obstinação de todos pelo denodo demonstrado na busca incessante da perfeição administrativa.

De forma especial externo e materializo meus agradecimentos, a todos os integrantes do Programa de Ensaio Clínicos em Malária do IEC, abrangendo a sua coordenação, setor administrativo, técnicos do setor de coletas e exames laboratoriais e companheiros do serviço ambulatorial.

Pelo constante e voluntário repasse de conhecimentos técnicos em malária, e de elaboração de trabalhos científicos, meus carinhosos agradecimentos às doutorandas Ana Yecê das Neves Pinto, Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura, Rosana Maria Feio Libonati, Isabel Barroso Augusto da Silva e Andréa Aparecida Morais Fernandes de Freitas.

Aos doutores Manoel do Carmo Pereira Soares e Heloísa Marceliano Nunes, responsáveis pelo serviço de Hepatopatias do IEC, ambos incansáveis, solícitos, prestativos e incentivadores a quando de nossas angústias durante a elaboração deste trabalho, também consigno meus agradecimentos.

Por dever de justiça destaco meus agradecimentos especiais ao doutor Manoel Gomes da Silva Filho, responsável técnico pelo serviço de Patologia Clínica do IEC, o qual além de colaborar decisivamente com o nosso trabalho, inúmeras vezes tomou a iniciativa de nos dar sugestões pertinentes ao mesmo. Sua simplicidade, humildade e prestatividade terão sempre meu reconhecimento.

Pelo apoio, estímulo, amizade e companheirismo, agradeço particularmente à mestrandia Yara Lúcia Lins Jennings.

“O saber não ocupa lugar”

Autor desconhecido

A malária, mesmo que não tenha classicamente perfil de doença de evolução arrastada, deve, na vigência de febre entre amazônidas, ser pensada sempre como se fosse uma forma atípica de agravo comum e que não foi cogitado pelo clínico.

Joaquim Neves

SUMÁRIO

Folha

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 CONCEITO	16
1.2 HISTÓRICO	16
1.3 ETIOLOGIA	17
1.4 CICLO EVOLUTIVO	18
1.5 TRANSMISSÃO	19
1.6 EPIDEMIOLOGIA	20
1.7 IMUNIDADE	25
1.8 PATOGENIA	27
1.9 QUADRO CÍNICO	30
1.10 QUADRO LABORATORIAL	33
1.11 DIAGNÓSTICO	37
1.11.1 Exame Clínico	37
1.11.2 Exames Complementares	38
1.11.2.1 Específicos	38
1.11.2.2 Inespecíficos	38
1.12 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	39
1.13 TRATAMENTO	40
1.14 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA	41
1.14.1 Medidas Preventivas e de Controle	42
1.14.2 Medidas Antivetoriais	42
1.14.3 Vacina	43

1.15 JUSTIFICATIVA	44
1.16 OBJETIVOS	45
1.16.1 Geral	45
1.16.2 Específicos	45
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	46
2.1 PACIENTES	46
2.2 LOCAL E PERÍODO DA REALIZAÇÃO DA PESQUISA	46
2.3 DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO	46
2.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	47
2.5 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO	47
2.6 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO	48
2.7 TRATAMENTO	50
2.8 CONTROLE DE CURA	50
2.9 TESTES ESTATÍSTICOS	50
2.10 COMPILAÇÃO DOS DADOS	51
3. RESULTADOS	52
4. DISCUSSÃO	72
5. CONCLUSÕES	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85

ANEXOS

FONTES CONSULTADAS:

- a) Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)
- b) Como Elaborar Monografias (Prof. Maria Lúcia Pacheco de Almeida, Editora CEJUP, 4 ed. revisada e atualizada, 1996. 211 p).

RESUMO

A malária é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o maior problema de Saúde Pública na atualidade e os estudos produzidos mais recentemente, apontam para algumas mudanças em termos clínicos e padrões laboratoriais. Com o objetivo de detectar essas mudanças, foram estudadas as manifestações clínicas e laboratoriais da infecção malárica causada pelo *Plasmodium vivax*. O estudo caracterizou-se por ser longitudinal e prospectivo, tendo sido realizado no Instituto Evandro Chagas (IEC), na cidade de Belém, no período de novembro de 2001 a junho de 2002. A metodologia utilizada constou de diagnóstico pelo exame da gota espessa e por acompanhamento clínico e laboratorial de pacientes portadores de malária por *P. vivax*, durante todo o tratamento. Foram avaliados 127 pacientes nos aspectos epidemiológico, clínico e laboratorial, incluindo sexo, cor, profissão, procedência da infecção, período de incubação e persistência de cefaléia, calafrios e febre, além de outros sintomas ao final do tratamento. A avaliação laboratorial incluiu densidade parasitária e exames relacionados à coagulação sangüínea, além de hemograma completo, aminotransferases, bilirrubinas, fosfatase alcalina, uréia e creatinina séricas. Dados do presente estudo demonstram uma ocorrência maior de casos entre estudantes e donas de casa como o perfil epidemiológico relacionado ao tipo de ocupação dos doentes portadores de malária atendidos em área urbana. O presente ensaio corrobora estudos anteriores relativos à ação esquizotóxica da cloroquina em um tempo médio de 48 à 72 horas e revela significativa plaquetopenia até hoje não muito bem estudada em malária por *P. vivax*, e apesar deste achado, as provas de coagulação sangüínea não mostraram alterações significantes. A palidez cutâneo-mucosa em D7 foi observada em 124 dos 127 pacientes estudados, embora este dado não tenha obrigatoriamente correlação com o achado de anemia.

ABSTRACT

Nowadays malaria is considered one of the most important problem of public health the World Health Organization. Recent studies showed changes in clinical and laboratory pattern. The aim of this work was to study the clinical manifestations and laboratory pattern of malaria infection due to *Plasmodium vivax*. This longitudinal and prospective study was carried out in Evandro Chagas Institute, in Belém City, from November 2001 to June 2002. The methodology was: diagnosis, treatment and follow-up of *P. vivax* parasites carries diagnosed by thick smear during all period of the treatment. Were evaluated the epidemiological, clinical and laboratory aspects including sex, skin color, profession, origin of infection, period of incubation and persistence of headache, chills and fever, and another symptoms during the treatment. Laboratory investigation included the parasite count and data related to blood examination (coagulation tests, hemoglobin rates, erythrocytes, leukocytes), aminotransferases, bilirubin, alcaline phosphatase, urea and creatinine. Preliminary data of the present study showed changes in epidemiological aspects related to the kind of occupation of malaria-infected patients living in urban area. The incidence of malaria cases was higher among students and housewives. This study corroborates the former studies related to chloroquine schizonticide action in an average time of 48/72 hours and also it showed significant thrombocytopenia that still now is not very well studied in malaria due to *P. vivax*. Plateletes fall do not change the blood coagulation tests. On day seven, 124 patients among 127, showed paleness, but as we know, it has not a good correlation with anemia occurrence.

LISTA DE TABELAS

TABELA 01:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo a idade, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	53
TABELA 02:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo a cor da pele, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	53
TABELA 03:	Frequência de pacientes adultos com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo a profissão/ocupação, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	54
TABELA 04:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo o provável período de incubação, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	55
TABELA 05:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo o local da infecção, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	57
TABELA 06:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo a presença da tríade clássica em D0, em primo-infectados e semi-ímmunes, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	58
TABELA 07:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo os sintomas apresentados em D0, Pará, novembro/2001 a junho/2002.....	59
TABELA 08:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo sinais e sintomas residuais em D7, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	60
TABELA 09:	Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo a parasitemia em D0, comparando primo-infectados e semi-ímmunes e a média da plaquetometria, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	61

TABELA 10: Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo a negatificação da parasitemia em D0, comparando primo-infectados e semi-ímmunes, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	63
TABELA 11: Frequência de pacientes, adultos e crianças, com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo resultado da taxa de hemoglobina, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	64
TABELA 12: Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo a contagem de leucócitos, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	65
TABELA 13: Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo resultado das aminotransferases, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	67
TABELA 14: Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo nível de uréia e creatinina plasmáticas, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	69
TABELA 15: Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo resultado da fosfatase alcalina, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	69
TABELA 16: Frequência de pacientes com malária por <i>P. vivax</i> atendidos no PECM/IEC, segundo resultados dos testes de coagulação sanguínea, correlacionando-os com a plaquetopenia, Pará, 11/2001 a 06/2002.....	71

LISTA DE FIGURAS / GRÁFICOS

- FIGURA 01: Perfil das zonas de risco para malária no Brasil de acordo com o IPA, 2001..... 23
- FIGURA 02: Incidência anual de Malária, por 100.000 habitantes, no Estado do Pará, período de 1980 a 2001..... 24
- FIGURA 03: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o sexo, Pará 11/2001 a 06/2002..... 52
- FIGURA 04: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o número de vezes de malária, antes da atual, Pará 11/2001 a 06/2002..... 56
- FIGURA 05: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o provável local da infecção, comparando a Região Metropolitana de Belém com outros municípios, Pará 11/2001 a 06/2002..... 56
- FIGURA 06: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o dia de negatificação da parasitemia, Pará 11/2001 a 06/2002..... 60
- FIGURA 07: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a parasitemia em D0, comparando primo-infectados e semi-ímmunes, Pará, 11/2001 a 06/2002..... 62
- FIGURA 08: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a contagem de segmentados, linfócitos e eosinófilos, Pará, 11/2001 a 06/2002..... 66
- FIGURA 09: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo bilirrubinemia, Pará 11/2001 a 06/2002..... 68
- FIGURA 10: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a contagem das plaquetas, Pará 11/2001 a 06/2002..... 70

LISTA DE ABREVIATURAS

CEM	=	Campanha de Erradicação da Malária
CENEPI	=	Centro Nacional de Epidemiologia
CHCM	=	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CSM	=	Centro de Saúde do Marco
FNT	=	Fator de Necrose Tumoral
FUNASA	=	Fundação Nacional de Saúde
G6PD	=	Glicose-6- Fosfato Desidrogenase
HCM	=	Hemoglobina Corpuscular Média
IEC	=	Instituto Evandro Chagas
IL-1	=	Interleucina 1
IPA	=	Índice Parasitário Anual
LPC	=	Laboratório de Patologia Clínica
LVC	=	Lâminas de Verificação de Controle
MS	=	Ministério de Saúde
NMT	=	Núcleo de Medicina Tropical
NUENDI	=	Núcleo de Endemias da SESPA
OMS	=	Organização Mundial de Saúde
PECM/IEC	=	Programa de Ensaios Clínicos em Malária do Instituto Evandro Chagas
PIACM	=	Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária da Amazônia Legal
PL	=	Prova do Laço
QBC	=	Quantitative Buffy Coat
RC	=	Retração do Coágulo
SESPA	=	Secretaria Executiva de Saúde do Estado do Pará
SH	=	Serviço de Hepatopatias
TC	=	Tempo de Coagulação
TCLE	=	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFC	=	Teste de Fragilidade Capilar
TGO	=	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	=	Transaminase Glutâmico Pirúvica
TP	=	Tempo de Protrombina
TS	=	Tempo de Sangria
TT	=	Teste do Torniquete
TTP	=	Tempo de Tromboplastina Parcial
UF	=	Unidade Federativa (Estados e Distrito Federal)
UFPA	=	Universidade Federal do Pará
USP	=	Universidade de São Paulo
VCM	=	Volume Corpuscular Médio
VE	=	Vigilância Epidemiológica
WHO	=	World Health Organization

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO

A malária é uma doença infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica, com manifestações episódicas de caráter agudo, que acomete milhões de pessoas nas zonas tropicais e subtropicais do globo terrestre. É, talvez, a mais antiga, a mais distribuída e a mais conhecida das doenças parasitárias que acometem o homem. Nos últimos anos adquiriu particular importância, devido à extensa distribuição geográfica e à sua atuação como fator limitante do crescimento demográfico, cultural e econômico em vastas áreas do mundo, particularmente nos países em desenvolvimento (FERREIRA, 1996). É causada por um protozoário do gênero *Plasmodium*, e transmitida de homem a homem por vetores invertebrados do gênero *Anopheles*, e que se caracteriza clinicamente pela presença de uma tríade sintomatológica clássica: febre, calafrios e cefaléia (BRUCE-CHWATT *apud* SOUZA, *et. al.*, 1997).

1.2 HISTÓRICO

Sobre a origem dos primeiros casos de malária, não são encontrados dados consistentes, de modo que informações muito fragmentadas nos impossibilitam de detalhamento preciso. No entanto, há relatos de casos com características clínicas de malária, desde a mais remota antiguidade, incluindo descrições referidas por Hipócrates (febre intermitente e esplenomegalia) em estudos realizados no Egito. Acredita-se que os primeiros casos tenham se originado na África tropical, migrando posteriormente para a Mesopotâmia, Índia, China, Vale do Nilo e margens do Mediterrâneo, para depois atingir os países de clima tropical e até

regiões de clima temperado. No Novo Mundo, estaria relacionada à colonização espanhola e portuguesa, através de escravos negros infectados (SOUZA, *et. al.*, 1997).

Os povos antigos acreditavam que a malária era causada pelas emanções e miasmas, provenientes dos pântanos e em função desta crença, a expressão inicialmente usada para a doença era de “mal aire”, de origem italiana e que significa mau ar, ar insalubre ou ainda ar que pode trazer doenças (SUCEN, 2000a).

No Brasil, os estudos sobre a malária remontam ao início do século XX, objetivando definir procedimentos destinados à proteção das populações residentes em áreas de transmissão. Coube a Oswaldo Cruz e Carlos Chagas, cientistas do Instituto Experimental de Manguinhos, dedicarem-se a esta missão, entre 1905 e 1913, sendo que a partir deste ano, diversas condutas foram adotadas pelo Governo Federal, as quais perduram até os dias atuais (MARQUES & GUTIERREZ, 1994).

No final do século XIX, coube ao médico francês Charles Alfonse Laveran descrever os parasitos da malária (1880), enquanto que o também médico escocês Ronald Ross descreveu o mecanismo de transmissão por meio de vetores (FUNASA, 2000).

1.3 ETIOLOGIA

Os parasitos da malária humana estão classificados no filo *Protozoa*, classe *Sporozoea*, família *Plasmodiidae*, gênero *Plasmodium*, ao qual pertencem 4 espécies: *Plasmodium vivax* (Grassi e Felletti, 1890), Labbé, 1899; *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897), Shcaudinn, 1902; *Plasmodium malariae* (Laveran, 1880); *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922). Destas 4 formas de malária em humanos, o *P. vivax* é o mais amplamente distribuído pelas zonas tropicais e subtropicais, enquanto que

o *Plasmodium falciparum* se comparado às outras espécies é o que produz quadros de maior gravidade, além de apresentar na atualidade o maior número de casos de resistência aos fármacos convencionais (FERREIRA, 1996). No Brasil ocorrem predominantemente as infecções causadas pelo *Plasmodium vivax* e pelo *Plasmodium falciparum*, sendo a primeira, responsável por cerca de 80% de todas as formas de malária brasileira (SOUZA, *et. al.*, 1997).

1.4. CICLO EVOLUTIVO

A infecção inicia-se quando os esporozoítos são inoculados no homem pela fêmea do *Anopheles* (vetor alado) durante o seu repasto sanguíneo. Após penetrar no organismo, o esporozoíto vai se localizar no fígado (tropismo) e invade o hepatócito, sendo que este processo ocorre em torno de meia a uma hora, aproximadamente (FUNASA, 2001a).

No hepatócito vai ocorrer a esquizogonia (reprodução assexuada), com duração média de oito dias para o *P. vivax*, originando a seguir os esquizontes que posteriormente se segmentam formando milhares de merozoítos (10.000 a 15.000 para o *P. vivax*). Os merozoítos liberados vão invadir as hemácias, iniciando novo ciclo de reprodução assexuada do plasmódio, também denominado de ciclo eritrocítico. Nem todos os merozoítos conseguem destruir as hemácias, pois são fagocitados pelas células de Kúpffer. Depois de algumas gerações de merozoítos sanguíneos, algumas formas se transformam em estágios sexuais que não mais se dividem, sendo denominados gametócitos (REY, 1991).

Alguns esporozoítos após entrada no hepatócito, podem não se multiplicar por esquizogonia, permanecendo quiescentes no fígado, como que adormecidos, sendo designados hipnozoítos, constituindo as formas responsáveis pelas recaídas, que na malária humana ocorrem nas infecções

causadas pelo *P. vivax* e *P. ovale* (DESPOMMIER; GWADS; HOTEZ, 1994).

Após a penetração nas hemácias, cada merozoíto transforma-se em trofozoíto (forma anelar) e este em esquizonte, que por divisão múltipla dará origem a novos merozoítos (número variável de acordo com a espécie) sendo que a este conjunto no eritrócito denomina-se de merócito ou rosácea. Rapidamente a hemácia será destruída e o ciclo eritrocítico se reinicia (REY, 1992).

O vetor após ingerir as formas de gametócitos, inicia então novo ciclo vital em seu aparelho digestivo, ocorrendo a união das formas masculina e feminina dos gametas que originarão na sequência o ovo, oocineto, oocisto e os esporozoítos que vão se alojar nas glândulas salivares do mosquito até serem inoculados no homem, constituindo-se na forma infectante (REY, 1991; FUNASA, 2001b; FERREIRA, 1996).

1.5. TRANSMISSÃO

A malária é enfermidade que conta na sua cadeia de transmissão, com a participação de um vetor alado. É a fêmea do anofelino que transmite o bioagente para o hospedeiro humano. Este vetor tem a seguinte classificação taxonômica: Ordem: Díptera; Sub-ordem: Nematocera; Família: Culicidae; Sub-família: *Anophelinae* e Gênero *Anopheles*. As formas de larva e pupa do mosquito, que são imaturas, necessitam de água para o seu desenvolvimento, podendo ir de simples poças de água até mesmo grandes coleções hídricas, como lagos e rios. Características físico-químicas, temperatura, incidência de luz solar, vegetação e micro fauna dessas coleções, são importantes fatores para o desenvolvimento das diversas espécies de anofelinos, o que explica em

princípio, a diversificação quanto à distribuição geográfica dos mesmos (REY, 1991).

No Brasil, treze espécies de anofelinos foram encontradas naturalmente infectadas pelo plasmódio, mas somente algumas transmitem a doença. O *Anopheles darlingi* é o principal vetor em regiões de florestas, no entanto existem casos de malária correlacionados a outras espécies, como o *aquasalis* e o *marajoara*, sendo que este último, junto com outras 3 espécies, constituem o complexo *albitarsis* (WILKERSON; GAFFIGAN; LIMA, 1995).

Além da transmissão por meio das picadas dos anofelinos infectados, a malária pode ocorrer de forma acidental a quando da transfusão de sangue contaminado, em pessoas que manipulam com hemoderivados (profissionais de saúde em geral) ou ainda de forma congênita. São também conhecidos episódios de malária entre dependentes de drogas injetáveis (TAUIL, 1996).

1.6. EPIDEMIOLOGIA

Conhecida há milhares de anos, a malária tem sido considerada desde o início deste século, como o maior problema de saúde pública do mundo (OMS, 2000). Trata-se de agravo com descrição clínica e forma de transmissão já perfeitamente delineados, sendo considerada como endêmica em mais de 100 países de clima tropical ou subtropical (SOUZA *et. al.*, 1997).

Estima-se que nas décadas de 40 e 50, ocorriam 6 milhões de casos novos por ano no Brasil, atingindo praticamente 1/7 da população brasileira, de todas as regiões. Após intenso trabalho do Governo Federal, através da Campanha de Erradicação da Malária (CEM), estes números foram reduzidos para menos de 50 mil por ano. No entanto, a partir dos

anos 70, nosso país começou a apresentar novo perfil demográfico, com profundas modificações ecológicas decorrentes de programas de colonização agrícola na amazônia, onde foram abertas várias estradas, construídas usinas hidroelétricas importantes e descobertas várias áreas de garimpo: todos estes aspectos fizeram com que milhões de pessoas se dirigissem para a região amazônica, que registrou altas taxas de crescimento demográfico (52,1% na década de 70 e 46,2% na década de 80), havendo inclusive epidemias especialmente em garimpos e nos canteiros de obras nos projetos de colonização. No início da década de 90, o número de casos manteve-se estável, variando de 500.000 a 550.000 casos/ano, mas houve importante redução das formas graves de malária, produzidas pelo *P. falciparum*, reduzindo a mortalidade por essa doença em cerca de 5 vezes ao longo desse período (SUCEN, 2000a). Entretanto, a partir de 1993, a incidência da malária volta a se elevar, chegando ao registro de 700.000 casos no final do ano de 2000, e com dois aspectos agravantes: maior letalidade e maior resistência do agente etiológico aos esquemas terapêuticos considerados como suficientes (FUNASA, 2001b).

Dados recentes comprovam a mudança do perfil epidemiológico brasileiro, ou seja, a malária é amazônica por excelência (mais de 99% dos casos registrados no Brasil), e seu controle se torna cada vez mais difícil. O Estado do Pará é dentre seus congêneres regionais, o que mais tem casos notificados, mantendo este *status* já há 5 anos consecutivos, sendo que a cidade de Belém, incluídos aqui os distritos de Outeiro, Icoaraci e a Ilha de Cotijuba, apresenta autoctonia em torno de 30 a 35% (SUCEN, 2000b).

Os Estados do Pará, Rondônia e Amazonas respondem no momento por 85% dos casos de malária humana notificados na Amazônia Legal (LADISLAU, 2002). O Estado do Pará, segundo dados da FUNASA (2001c), em comparação com os outros Estados da Região Amazônica, no período de 1999 a 2001, aumentou seu número de exames laboratoriais

(gota espessa) em 1,25%, e no mesmo período o número de lâminas positivas foi reduzido em 26,65% para o *P. falciparum* e 19,77% para o *P. vivax*. O mesmo documento mostra que há um comportamento uniforme em relação às notificações mensais, onde se observa maior ocorrência de casos nos meses de junho, julho e agosto.

Segundo a FUNASA (2001a) o Índice Parasitário Anual (IPA) classifica as áreas endêmicas de malária em alto, médio e baixo risco, configurando no Brasil o perfil, da transmissão para a malária, em zonas de risco (Figura 01).

O comportamento da malária no Estado do Pará, pode ser observado na figura 02, e resulta de dados fornecidos pela Fundação Nacional de Saúde e pelo Núcleo de Endemias (NUENDI) da Secretaria Executiva de Saúde do Estado do Pará (SESPA). Os dados fornecidos em valores absolutos, para a série histórica de 22 anos (1980 a 2001), foram transformados em coeficientes de incidência para melhor análise, pois de acordo com Malleta (2000), em séries epidemiológicas superiores há 5 anos, os resultados são mais confiáveis sob esta forma de apresentação.

Em função dos elevados números de casos novos de malária registrados no final da década de 90, o Governo Federal instituiu o Plano de Intensificação das Ações de Controle de Malária (PIACM), cuja meta era a de reduzir em até 50% esta incidência, sendo destinados investimentos federais da ordem de R\$ 103,4 milhões, cabendo aos Estados a contra-partida de R\$ 42,3 milhões (SUCEN, 2000b).

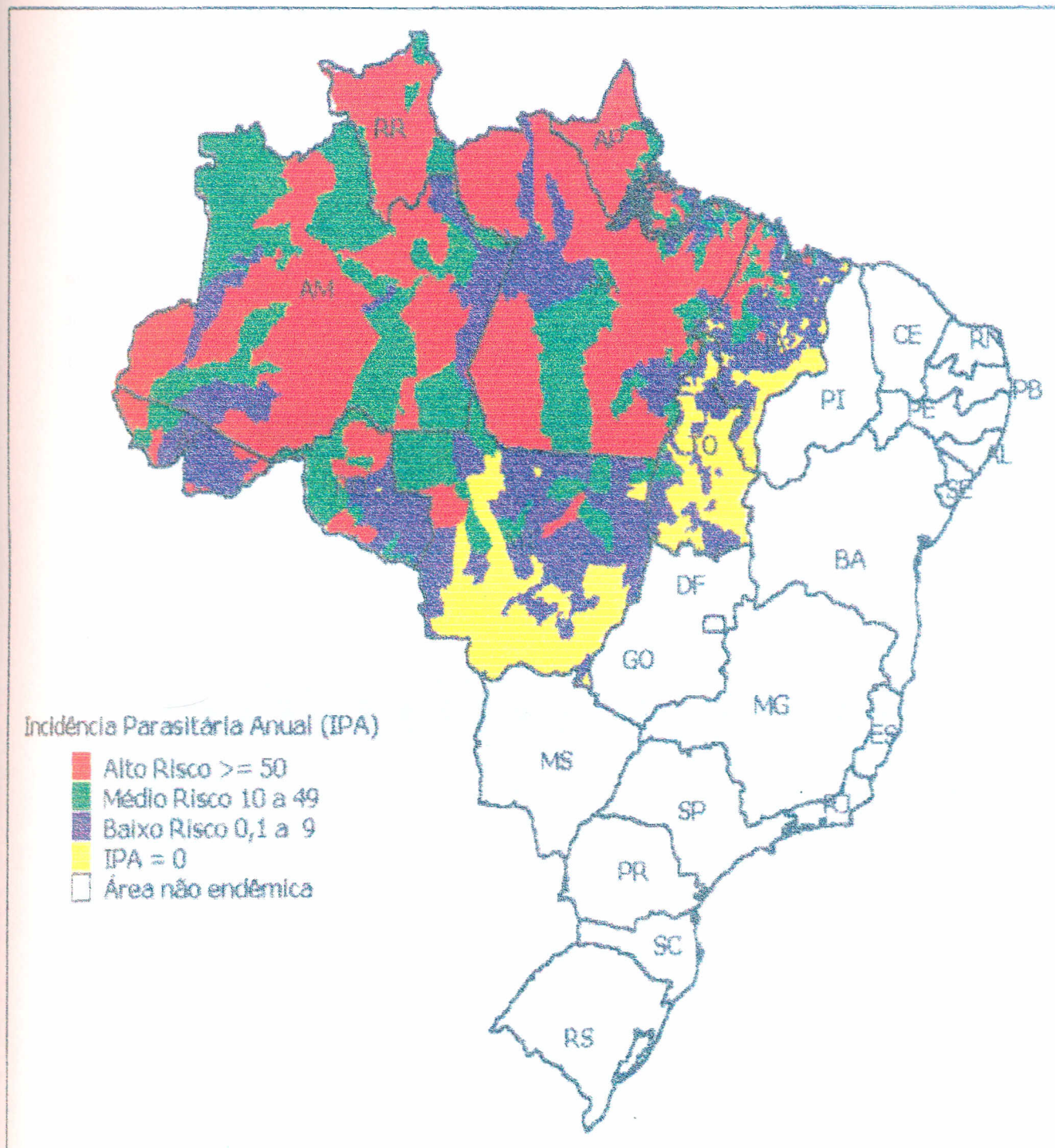


FIGURA 01: Perfil das zonas de risco para malária no Brasil, de acordo com o IPA, 2001.

Fonte: FUNASA – Manual de Terapêutica da Malária - 2001

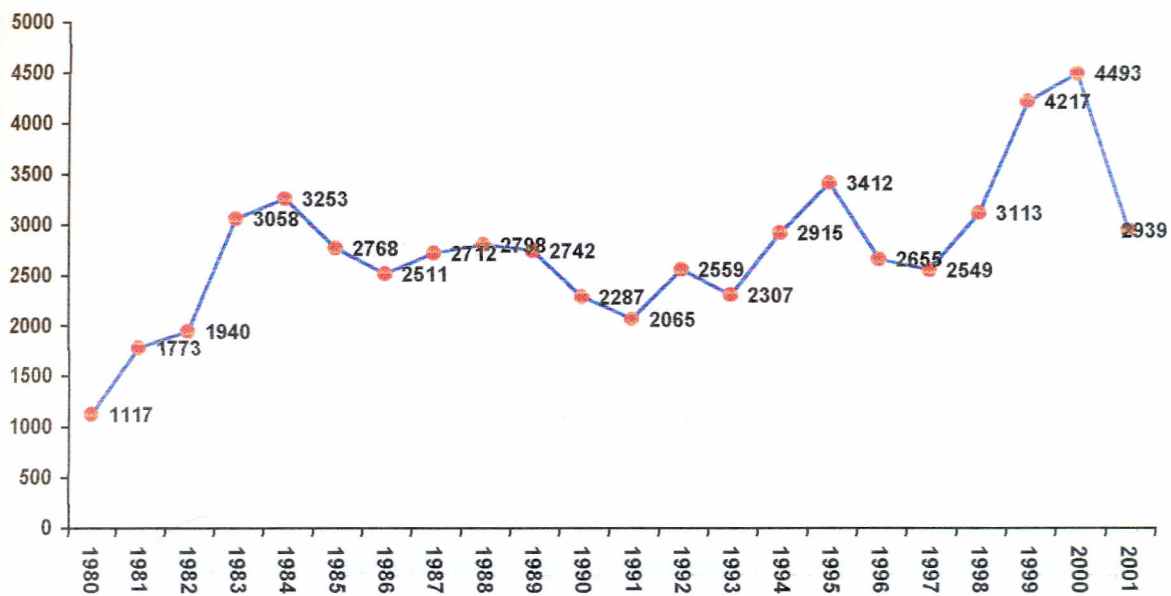


FIGURA 02: Incidência anual de Malária, por 100.000 habitantes, no Estado do Pará, período de 1980 a 2001.

Fonte: DATASUS e NUENDI/ SESPA

Segundo Marques (1986), a malária importada da Amazônia não existe no extremo sul do Brasil, entretanto trabalho recente mostrou a existência de 4.488 casos desta enfermidade no Estado do Rio Grande do Sul, no período compreendido entre 1976 e 1994, todos importados. Dados compilados em série histórica de 1990 a 1994 (um total de 1.125 casos), também importados, eram provenientes em sua maioria dos Estados de Mato Grosso (47,8%) e de Rondônia (23,7%), acometendo mais garimpeiros, agricultores e motoristas. Os casos foram predominantemente observados no sexo masculino (84,4%), e houve predomínio do agravo nas faixas etárias dos 20 aos 29 anos de idade (40,8%) e de 30 a 39 anos (24,4%).

Depois do trabalho desenvolvido à nível de Vigilância Epidemiológica (V.E.) e também em função das modificações no tipo de atividade laborativa, que estimulava o deslocamento da população gaúcha para a Região Norte, os números anteriormente citados sofreram inversões, onde se inclui a redução da mortalidade e da letalidade, que eram inicialmente de 2,1% e 0,9%, respectivamente (HETZEL, 1995).

1.7 IMUNIDADE

A habilidade em se defender contra a infecção malárica é determinada não somente por mecanismos imunobiológicos, mas também pelas características inatas do hospedeiro, sendo esta geneticamente determinada e existe sem exposição prévia ao parasito; por isso, o hospedeiro pode ser completamente resistente ou apresentar sensibilidade diminuída à gravidade dos sintomas. A imunidade naturalmente adquirida é desencadeada por intensa resposta do sistema imune do hospedeiro após a infecção pelo plasmódio: neste caso, pode ocorrer paradoxalmente, exacerbação do quadro fisiopatogênico, a exemplo do que ocorre com a

malária grave causada pelo *Plasmodium falciparum*. Há ainda muitos aspectos obscuros e que continuam sendo estudados a este respeito, sendo que basicamente, os mecanismos efetores da luta antiparasitária no organismo envolvem anticorpos, células e outras substâncias solúveis (SOUZA, *et. al.*, 2000).

A imunidade adquirida é espécie-específica, isto é, própria para cada tipo de plasmódio, com diversidade na resposta imune para os diversos estágios evolutivos dos parasitos, e até mesmo para diferentes cepas da mesma espécie (MUNIZ-JUNQUEIRA & TOSTA, 1996).

A imunidade antimalárica é portanto complexa e parece envolver a participação de linfócitos T, linfócitos B e macrófagos, que em conjunto produzem fatores específicos e inespecíficos com a finalidade básica de impedir a proliferação do parasito (GRAU & BEHR, 1995).

A fagocitose se constitui no principal mecanismo de defesa do organismo contra o plasmódio, de tal sorte que as células macrofágicas da medula óssea, do fígado e do baço, juntamente com os monócitos do sangue fagocitam intensamente parasitos, pigmento malárico, restos celulares, hemácias parasitadas e não parasitadas (FERREIRA & ALVARADO, 1991; TOSTA, 1992).

Em relação à imunidade celular, esta precisa ser melhor compreendida. Sabe-se entretanto, que os linfócitos T têm participação efetiva na destruição de parasitos, atuando como células auxiliares de linfócitos B (aumentando a resposta humoral), ativando macrófagos, células NK (Natural Killer) ou ainda produzindo citocinas e mediadores celulares de vários processos imunes (TOSTA & SANTOS NETO, 1989).

Na amazônia, Calvosa (1995), ao estudar pacientes grávidas com malária causada tanto por *P. vivax* quanto por *P. falciparum* utilizando testes de imunofluorescência indireta, observou a transferência passiva de anticorpos da classe IgG pela placenta para os recém-nascidos. No

momento do parto, todas as crianças estavam assintomáticas e com hemoscopia negativa para *Plasmodium sp.*, e durante o período em que foram acompanhadas, houve queda na curva de anticorpos antimaláricos (IgG), denotando um esgotamento natural dos mesmos. Na série estudada, apenas uma criança teve títulos positivos de IgM para *P. falciparum* (imunofluorescência indireta), mas as hemoscopias foram sucessivamente negativas e sem que houvesse manifestações clínicas da doença.

As crianças menores, na faixa etária de 1 a 5 anos, são as que tendem a sofrer mais, quando são acometidas de malária com alto grau de morbidade e mortalidade, e isto ocorre pela provável incapacidade que estas crianças têm de desenvolver uma resposta imune generalizada eficaz contra as variantes dos plasmódios, em consequência de uma exposição incompleta aos epítomos imunogenicamente disponíveis, ou por incapacidade constitucional de seus sistemas imunes (BAIRD, 1995).

A medida que os anos vão passando, ocorre exposição prolongada aos antígenos do parasito (infecções repetidas) e há um provável amadurecimento dos mecanismos imunológicos, desenvolvendo-se um estado gradual de imunidade, propiciando quadros clínicos pouco característicos, com as crianças apresentando menor grau de intensidade entre os sinais e sintomas presentes, fato este acompanhado de baixas parasitemias, de forma semelhante com o que ocorre em adultos que vivem em áreas endêmicas de malária (FERRARI, 1994; BAIRD, 1995).

1.8 PATOGENIA

A destruição mecânica das hemácias é o principal mecanismo patogênico da malária, sendo responsável direto pela anemia, a qual é também influenciada por outros fatores, além de contribuir para o surgimento de complicações (FAJARDO & TALLENTI, 1974). Segundo

Dvorak & Miller (1975), o tropismo dos merozoítos pelos eritrócitos ocorre em função do reconhecimento de receptores de superfície específicos.

A mesma característica parece não estar relacionada à plaquetopenia, que é achado também frequente, haja vista que, a recuperação do quadro anêmico se faz de forma muito lenta e gradativa, enquanto o número de plaquetas se eleva, de forma relativamente rápida: cerca de sete a dez dias do início do tratamento, já se observa que os trombócitos tendem a chegar aos seus valores normais na corrente circulatória (SOUZA *et. al.*, 1997).

Afirmam também Souza e colaboradores (1997), que a febre na malária está relacionada à produção de pirogênio endógeno que se acredita ser a Interleucina-1 (IL-1); os calafrios são também consequência da ação da IL 1, que é capaz de inibir a ação frenadora de alguns neurônios do hipotálamo anterior; o Fator de Necrose Tumoral (FNT) e outras linfocinas também participam deste processo e mecanismos reflexos geram vasodilatação periférica, justificando a sudorese profusa e queda da temperatura; a cefaléia é explicada pela liberação de mediadores químicos do tipo cininas, as quais possuem intenso poder vasodilatador.

Há no entanto, alguns pontos ainda obscuros quanto à natureza das substâncias que liberam ou que estimulam a liberação dos pirógenos endógenos. Existe a probabilidade de que a hemozoína, resultante da degradação do radical heme da hemoglobina pelo parasito, possa induzir à formação de FNT (KWIATKWOSKI & GREENWOOD, 1995).

Segundo Crane (1991), a ruptura dos eritrócitos parasitados que ocorre durante a esquizogonia tende a ser o principal mecanismo relacionado à gênese da anemia, mas o mesmo admite que existem outros fatores, em geral complexos e multifatoriais. Entretanto, para Kwiatkwoski (1995), a lesão dos eritrócitos ao término da esquizogonia eritrocítica, promove a liberação de merozoítos (que vão infectar novas hemácias) e de

substâncias tóxicas que estimulam as células de defesa do organismo, monócitos e macrófagos, a secretar pirógenos endógenos, os quais por sua vez agem no centro termeregulador do hipotálamo, desencadeando o surgimento da febre.

A hepatoesplenomegalia resulta da hiperplasia e hipertrofia do sistema linforreticular. Nas infecções crônicas o baço torna-se fibrótico e frágil, com cápsula espessa e trabéculas também fibróticas. O fígado aumenta progressivamente de tamanho, apresentando-se pigmentado e as células de Küpffer ficam repletas de pigmento malárico, parasitos e restos celulares. As células fagocíticas pigmentadas, podem ser observadas dispersas na medula óssea, linfonodos, tecido subcutâneo e pulmões (ROBBINS; KURMAR; COTRAN, 1996).

Ainda não está bem definido se as condições que modificam a eritropoiese observada nas formas agudas de malária, são próprias desta condição ou se ocorrem em outras infecções. Sabe-se que achados semelhantes podem ser encontrados nos pacientes que apresentam deficiência de vitamina B12 e folatos e também na anemia sideroblástica, admitindo-se no entanto que a eritropoietina constitui o principal fator regulador da produção de glóbulos vermelhos (WEATHERALL, 1988).

A presença da anemia por deficiência de ferro como consequência da malária, depende da condição pré-existente deste mineral no organismo. Em decorrência da lesão eritrocitária, encontra-se hemoglobina livre na circulação, e havendo retenção de ferro, o mesmo é eliminado na urina sob a forma de hemoglobinúria (DEMAYER *et.al.*, 1989). O mesmo autor lembra porém, que pode ocorrer diminuição da absorção de ferro ou sua imobilização por longos períodos em complexos hemozoínicos.

O processo anêmico pós-infecção malárica, como pode ser depreendido, é também além de complexo e controvertido, achado que

pode estar intimamente correlacionado ao estado nutricional dos pacientes antes da enfermidade (McGREGOR, 1982).

Aspectos ainda pouco esclarecidos sobre a patogenia da malária, dependem basicamente da perfeita identificação de todos os fatores que envolvem o homem, o vetor e o parasito com seus diversos estágios evolutivos e até mesmo entre cepas de espécies iguais (MUNIZ-JUNQUEIRA & TOSTA, 1996).

Trabalhos feitos em crianças com malária cerebral grave mostram um maior número de homozigóticos para FNT-2 do que nos grupos-controles, parecendo que o mesmo tenha atuação independente do *locus* de histocompatibilidade. É consenso atualmente, de que o gene FNT, cadeia alfa, está ligado às formas cerebrais de malária no continente africano. Em outros ensaios, a presença de febre foi mais notada entre gêmeos homozigóticos, e neste sentido há indícios da participação de fatores genéticos do hospedeiro (BURT, 1999).

Na vigência de febre em pacientes com malária determinada pelo *Plasmodium vivax*, pode haver picos elevados de FNT, comparáveis aqueles observados na malária maligna (KARUNAWEERA *et. al.*, 1992). Entretanto, por não haver alterações microvasculares, não há comprometimento cerebral, assim como outros eventos patológicos (insuficiência renal, edema pulmonar) que são esperados como complicações da malária por *Plasmodium falciparum* (KWIATKWOSKI, 1995).

1.9 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da malária é variável de um indivíduo a outro, estando na dependência básica em princípio, da espécie de plasmódio causador do agravo, e do grau de imunidade naturalmente adquirida pelo

hospedeiro. Via de regra, as infecções causadas pelo *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*, são benígnas, com baixos índices de mortalidade, situação diametralmente oposta quando se trata das infecções causadas pelo *P. falciparum* (SOUZA *et. al.*, 1997).

Segundo Leser e colaboradores (2002), as doenças infecciosas em geral podem ser assim classificadas, de acordo com a evolução:

a) Típicas: aquelas que apresentam quadro clínico clássico, inclusive com pródromos quando for o caso.

b) Atípicas: seriam aquelas em que há apenas a sintomatologia prodrômica ou ainda que apresentam manifestações subclínicas.

O quadro clínico típico da malária por *P. vivax* se caracteriza por acessos febris com periodicidade de 48 horas, ou seja, há episódios de hipertermia intercalados com dias em que este fato não ocorre. A temperatura corporal é referida como alta de 2 em em 2 dias, daí a denominação de terçã benígna, para diferençá-la da terçã maligna causada pelo *P. falciparum* (FERRARI, 1994; SOUZA *et. al.*, 1997).

O consenso é de que o agravo se manifesta clinicamente com o predomínio de uma tríade sintomatológica: febre; cefaléia e calafrios. São referidos ainda astenia, mialgias e comprometimento do estado geral, antes ou durante o período dos sintomas típicos. A cefaléia pode ser frontal ou universal, de grande intensidade e a quando da melhora do quadro febril, o paciente apresenta sudorese profusa, a ponto de “ficar com a roupa toda molhada” e nos intervalos dos episódios febris o estado geral do paciente é relativamente bom (SOUZA *et al.*, 1997).

Convém ressaltar que a característica dos paroxismos em termos de tempo pode não acontecer, desde que haja assincronismo na maturação de uma ou mais gerações de parasitos, e desta maneira não se deve esperar por um padrão patognomônico para suspeitar de paludismo, principalmente

em pacientes procedentes de áreas endêmicas do agravo (VENTURA, 1997).

São observadas ainda palidez cutâneo-mucosa, icterícia e hepatoesplenomegalia. Alterações renais classificadas clinicamente como Síndrome Nefrótica são pouco descritas no Brasil, ocorrendo mais na África e nos casos onde o agente causal é o *P. malariae* (SOUZA *et al.*, 1997).

Comumente ocorrem sintomas digestivos como náuseas, vômitos, dor abdominal e anorexia. Não são raras queixas de dores musculares, distúrbios intestinais, “sensação de fraqueza”, tosse e dispnéia, de pequenas intensidades na maioria dos casos (FERREIRA, 1996).

As formas mais graves são denominadas de perniciosas e costumam produzir complicações gravíssimas, tais como encefalite malárica, insuficiência renal aguda e coagulação intravascular disseminada. Existem ainda formas de malária denominadas de pulmonar, biliosa remitente, colérica e de hiperpirexia (SOUZA *et al.*, 1997).

A malária grave por *P. vivax* não é comum. Entretanto, em áreas de alta endemicidade podemos encontrar manifestações atípicas da doença, comprometendo o estado geral dos pacientes, que podem desenvolver hemólise, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia de até 1.000 plaquetas/mm³ (caso ocorrido em Manaus, Amazonas), malária cerebral e sangramentos diversos, todos com prognóstico reservado e alguns chegando ao óbito (TANABE & SHYMADA, 1990; HATI *et al.*, 1992; SHARMA *et al.*, 1993; YAMAGUCHI *et al.*, 1997; BIRCAN *et al.*, 1997; VICTORIA *et al.*, 1998; ALECRIM, 2000).

Em crianças, a malária muitas vezes não costuma se manifestar com a presença da tríade clássica, mas cursando em algumas situações com icterícia e/ou colúria, sendo muito comum nestas situações se fazer o

diagnóstico de hepatite, fato que só vai ser constatado como falho a quando da observação de que a febre é persistente e com o estado geral dos pacientes que não evolui de forma favorável (AMARAL *et al.*, 1998)

Estudos recentes têm demonstrado falha da imunidade celular em animais experimentais e humanos parasitados pelo *Plasmodium sp.* Observou-se que a ativação crônica de macrófagos induz a biosíntese de Óxido Nítrico (NO), o qual inibe a ribonucleotídeo-reductase linfocitária e consequentemente, a proliferação desse tipo de células. O aumento na produção de NO e a proliferação reduzida de linfócitos estão bem documentados em pacientes infectados pelo *Plasmodium*. Este parece ser em última análise, o provável mecanismo da imunossupressão associada à malária. O aumento da produção de NO nesta enfermidade, tende a constituir-se em fator protetor, uma vez que os indivíduos que apresentam as chamadas formas graves, onde há comprometimento do Sistema Nervoso Central, apresentam níveis de nitrato e nitrito plasmático significativamente inferiores em relação aos indivíduos que desenvolvem tolerância (BÖHLKE, 1999).

Ferreira (1996) estudou 86 pacientes com *P. vivax* em Uberlândia (MG), todos provenientes da região amazônica, encontrando febre (99%), calafrios (86%), sudorese (63%), cefaléia (24%), vômitos (30%), palidez cutâneo-mucosa (36%), icterícia (34%), hepatomegalia (53%) e esplenomegalia (58%) como os sinais e sintomas mais frequentes

1.10 QUADRO LABORATORIAL

Também pode apresentar comportamento diferenciado na dependência da espécie do plasmódio causador do agravo. Em termos diagnósticos, o exame da gota espessa continua sendo fundamental, por ser prático, de baixo custo, rápido, e com especificidade e sensibilidade de

95%. As alterações das células sanguíneas são observadas pela técnica do esfregaço. Outro exame com grande especificidade e sensibilidade é o QBC (Quantitative Buffy Coat), estando em estudo um novo teste específico que é o Optimal (SOUZA *et. al.*; FERREIRA, 1996; IGREJA, 2001).

O hemograma mostra redução do número de hemácias e queda do hematócrito e da hemoglobina, caracterizando o quadro clássico de anemia, em decorrência da ação patogênica do parasito. Os leucócitos podem estar em número normal ou até mesmo haver leucocitose, mas o mais comum é a presença de leucopenia com linfocitose. O achado de eosinofilia é freqüente e geralmente está relacionado à parasitoses intestinais associadas. Nos quadros mais graves ocorre plaquetopenia e quando a anemia é significativa pode haver aumento do número de reticulócitos (IGREJA, 2001).

A bilirrubina pode estar aumentada, quase sempre às custas da forma indireta e só nos casos graves esta elevação é acentuada. As transaminases habitualmente estão com seus níveis dentro da normalidade e se ocorrem pequenos aumentos, desaparecem rapidamente com o tratamento (SOUZA *et al.*, 1997).

A uréia e a creatinina, sobretudo esta última, raramente estão alteradas, mas suas elevações ocorrem em formas da malária causadas pelo *Plasmodium falciparum* complicada com Insuficiência Renal Aguda. Outros achados como por exemplo, a hipoglicemia, podem decorrer como conseqüência da enfermidade, mas têm a possibilidade de decorrer das drogas utilizadas no tratamento (IGREJA, 2001).

A gravidade do quadro, especialmente nos casos de malária por *P. falciparum*, guarda relação com a densidade parasitária. Pode, contudo, sofrer flutuações ao longo do ciclo biológico do plasmódio no organismo humano, de tal forma que pacientes gravemente enfermos podem, no momento do exame, apresentar baixa parasitemia, fato que como regra

geral, não ocorre com as disfunções dos órgãos afetados. Ressalte-se que, nas zonas não endêmicas, onde o treinamento dos técnicos de laboratório em malária não é o ideal, pacientes com baixa parasitemia não são diagnosticados: nestes casos, as alterações laboratoriais não específicas eventualmente encontradas, podem ser de grande valia para alertar o clínico no sentido de insistir na pesquisa do plasmódio (SOUZA *et al.*, 1997).

Severo e colaboradores (1994) realizaram estudo envolvendo 212 pacientes com malária, sendo 77 por *P. falciparum*, 112 por *P. vivax* e 23 de formas mistas mostrando que as alterações laboratoriais mais freqüentes foram encontradas com as transaminases (45%), fosfatase alcalina (24,9%), bilirrubina total (55%) e bilirrubina conjugada (50%). Os mesmos selecionaram os casos decorrentes da infecção apenas pelo *Plasmodium vivax*, com N variando de 87 a 107 e evidenciaram o seguinte perfil laboratorial nesses pacientes: Hematócrito: reduzido em até 30% dos valores normais em 8 casos, reduzido em 40% ou mais em 53 pacientes, enquanto que 40% dos enfermos tinham valores normais (N=101); Hemoglobina: valores iguais ou inferiores a 7,78% em 6 casos, valores iguais ou acima de 12,4g% em 69 pacientes, enquanto que em 25 enfermos os valores oscilaram entre 7,7 e 12,4g% (N =101); Leucócitos: leucopenia em 14,5% dos casos não havendo referência sobre os valores restantes e considerando como valor mínimo normal 4.500 leucócitos/ mm³ (N =104); Uréia: valores elevados em 17,1% dos casos (N =94); Creatinina: valores elevados em 5,9% dos casos (N=101); TGP: acima do normal em 47% dos casos (N =102); TGO: acima do normal em 42,2% dos casos (N =107) e Fosfatase alcalina: acima do normal em 25,3% dos casos (N = 87).

Os quadros com anemia mais acentuada estavam relacionados aos casos que evoluíram em decorrência da ação do *P. falciparum*. Os autores observaram ainda leucopenia com linfopenia, plaquetopenia e elevação da uréia e creatinina plasmáticas.

Com relação à plaquetopenia, estudos de microscopia eletrônica, na década de 70, evidenciaram que, mais especificamente em casos relacionados ao vivax, os parasitos foram encontrados dentro das plaquetas, até incluindo situações em que o paciente já estava clinicamente curado. Em trabalhos desenvolvidos em roedores infectados pelo *berghei*, foi observado o mesmo fenômeno em 50% dos roedores infectados. No entanto, o mecanismo de penetração do *Plasmodium* nas plaquetas não é ainda completamente claro, mas acredita-se que a trombocitopenia decorre da invasão celular pelos merozoítos do parasito (GALLO DA ROCHA, 2002). Estudo realizado no Instituto Evandro Chagas sobre a farmacovigilância da cloroquina, detectou também a presença de plaquetopenia acentuada nas infecções causadas pelo *Plasmodium vivax* (SILVA FILHO; SOUZA; COELHO DE MORAES, 1999).

Sobre a mesma ocorrência, ensaios realizados no Instituto Emílio Ribas, do Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da USP, corroboram a presença da plaquetopenia em pacientes infectados pelo *P. vivax*, e de 1986 a 2001, os prontuários analisados (237), evidenciaram este achado em 61,6% dos pacientes, sendo 38% em 1986 e 100% em 2001. A média também se modificou de 77.000 para 47.500 / mm³ e o declínio foi progressivo, sendo mais acentuado em mulheres, pacientes hospitalizados e em primo-infectados (PARK, 2002).

Mesmo sem ocorrência de casos de malária no Japão, alguns pesquisadores analisaram 2 casos de trombocitopenia em pacientes com malária por *Plasmodium vivax* (casos importados), e mesmo admitindo que o mecanismo deste achado não é ainda bem conhecido, trabalharam com a hipótese de gênese auto-imune, associando a queda do número de plaquetas, com a IgG (PAIgG). Anticorpos antimaláricos podem ser o fator causal, haja vista que, a substância antigênica já foi encontrada no interior das plaquetas (YAMAGUCHI *et.al.*, 1997).

1.11 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de malária passa obrigatoriamente pelo atendimento correto do paciente, da mesma forma que se deve proceder na suspeita de outras patologias, não esquecendo entretanto que, na região amazônica deve-se cada vez mais valorizar a procedência do paciente, apesar de se partir do pressuposto que os médicos que atuam nesta região, devem ser conhecedores das peculiaridades de cada município, principalmente nos aspectos relacionados às doenças endêmicas (FUNASA, 1998). A confirmação clínica de malária não é muito simples, em função de que os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, são também comuns a outros agravos, além da possibilidade de quadros atípicos, com pouca ou nenhuma sintomatologia. Os aspectos epidemiológicos são por conseguinte, muito importantes (FUNASA, 2000). Para que se faça um diagnóstico com maior precisão, devemos observar:

1.11.1 Exame clínico

Consiste basicamente na construção de anamnese e exame físico bem feitos, levando em consideração a presença da tríade clássica, mas conhecendo também da possibilidade da ausência da mesma. Chama a atenção durante o exame físico, o fato de que o paciente apesar de apresentar estado geral bastante comprometido na maioria das vezes, não se consegue identificar um sítio considerado como provável local do quadro infeccioso. Além da febre, cefaléia e dos calafrios, é comum a queixa de anorexia, dores generalizadas pelo corpo, adinamia, estado nauseoso e queixa de urina de coloração mais escura que o normal. A palpação abdominal pode ser dolorosa, mais no andar superior do abdômem, e com

manobras bem realizadas podemos observar hepatomegalia e até mesmo esplenomegalia (FERREIRA, 1996).

1.11.2 Exames Complementares

1.11.2.1 Específicos

Para Gomes e colaboradores (2001), os exames complementares considerados específicos para o diagnóstico de malária devemos considerar: o exame da gota espessa, o qual permite a identificação do parasito e a determinação da parasitemia, esta importante para o seguimento do paciente durante o seu tratamento. Por este método, onde a lâmina é corada pelo método de Giemsa, na malária *vivax*, não há infecção múltipla de hemácias, que se encontram aumentadas de volume, hipocrômicas, observando-se ainda a presença de trofozoítos, esquizontes e merozoítos, e as formas de gametócitos geralmente não têm formato característico; o exame do QBC e do PCR, ambos de alta especificidade e sensibilidade, porém de custo elevado e que não permitem determinar a densidade parasitária; o Optimal é um tipo de teste diagnóstico também referenciado, mas ainda em fase de observação.

1.11.2.2 Inespecíficos

Para Souza e colaboradores (1997), estes exames apesar de serem também importantes, pois corroboram os achados clínicos, são mais úteis em localidades onde os microscopistas não são muito experientes na leitura das lâminas de malária, mas também em casos onde haja baixa parasitemia, o que pode ser fator complicador até mesmo para técnicos mais qualificados. Dentre estes exames, cita-se o eritrograma (baixas dosagens

na série vermelha, mais precisamente de hemoglobina e de hematócrito), a contagem de plaquetas que costuma estar baixa, o leucograma que geralmente cursa com leucopenia e linfocitose, a dosagem sérica das transaminases que se encontram discretamente elevadas, o mesmo acontecendo com a dosagem das bilirrubinas, sendo que neste caso há o predomínio de elevação da fração indireta, além das dosagens séricas da uréia e da creatinina, eventualmente comprometidas, fosfatase alcalina e o uso criterioso da ultrassonografia, a qual pode detectar hepatoesplenomegalia, cujo valor passa a ser mais importante nos quadros de evolução arrastada e em crianças.

1.12 DIANÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico dos quadros maláricos em princípio, deve ter como fundamento básico uma história epidemiológica compatível em todos os pacientes com queixa de febre. Na sua fase prodrômica, a malária pode ser confundida com outras infecções como as arboviroses, amigdalites, infecções das vias aéreas superiores, infecção urinária ou mesmo infecção intestinal. A febre tifóide também deve ser afastada e isto se faz comumente pela diferença do quadro febril, que nesta última costuma ser com temperaturas muito elevadas, contínuas e em platô (a Hemocultura e a Reação de Widal são exames complementares importantes). Além do aspecto epidemiológico, a ausência de sinais para se localizar com precisão a sede do processo infeccioso é fundamental para que se pense em malária (SOUZA, *et. al.*1997).

Outras patologias podem constar do diagnóstico diferencial, mais especificamente quando ocorre icterícia, dor no hipocôndrio direito e hepatoesplenomegalia: hepatite, leptospirose, febre amarela e outros agravos abdominais (habitualmente ligados ao comprometimento do

sistema porta), mas em todas estas situações a diferenciação é relativamente simples (FERREIRA, 1996).

Segundo Souza, *et al* (1997), cabe ao clínico em observação continuada e criteriosa, perceber a persistência do quadro febril e o comprometimento do estado geral do paciente, que lhe obriga, tecnicamente, a pensar nas patologias referenciadas acima.

1.13 TRATAMENTO

O tratamento da malária por *P. vivax* ou mesmo em casos onde outras espécies de plasmódios estão envolvidas, é eficaz na medida em que o diagnóstico é mais rápido e preciso, sendo inclusive, a melhor forma de prevenção da doença. É necessário que se utilize um esquema que contenha drogas de ação eritrocitária (esquizonticida sanguíneo) e também ação exoeritrocitária, sendo portanto esquizonticida tecidual ou hipnozoiticida (SOUZA, *et al.*, 1997).

Antes de iniciarmos o tratamento específico é preciso observar com cuidado especial a idade do paciente, o peso corporal do mesmo, a condição de possível gestação em curso, a história de exposições prévias à doença e a susceptibilidade dos parasitos aos anti-maláricos convencionais (FUNASA, 1998).

O esquema terapêutico preconizado pelo MS, e adotado pelo PECM/IEC/FUNASA no caso da malária por *P. vivax* é o seguinte, em condições normais:

a) Cloroquina, durante 3 dias consecutivos e em doses únicas diárias, sendo utilizados 10 mg/kg de peso no primeiro dia e 7,5 mg/kg de peso nos dois dias seguintes. O fármaco é apresentado em comprimidos de 150 mg de substância ativa. A dose total é de 25 mg/kg de peso corporal.

b) Primaquina, durante 7 dias consecutivos, sendo utilizados 0,5 mg/kg de peso e por dia. A droga também é prescrita em dose única diária, e é apresentada em comprimidos contendo 5 e 15 mg de base, como difosfato.

Esquema alternativo para crianças que apresentam vômitos incoercíveis, consiste da associação do Artesunato em 4 dias e Primaquina em 7 dias, sendo esta última introduzida após o término do uso da primeira droga. Esta terapêutica está indicada para crianças de 1 à 12 anos de idade, e o artesunato é apresentado em cápsulas retais de 50 mg de artemisinina, que de acordo com a faixa etária do paciente pode ser feita a intervalos de 8 ou de 12 horas diárias. Pacientes gestantes, puérperas até mais ou menos 6 meses ou pacientes com deficiência da enzima Glicose – 6 – Fosfato – Desidrogenase (G6PD), utilizam apenas a Cloroquina (FUNASA, 2001a).

1.14 VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

Os objetivos da V.E. na malária são os de impedir a reintrodução da endemia nas regiões não malarígenas, pelo diagnóstico, tratamento dos casos e eliminação de novos focos. Na região amazônica as ações são voltadas para o acompanhamento dos dados dos exames laboratoriais de rotina e tratamento precoce dos casos. É agravo de notificação obrigatória nas áreas não endêmicas. A malária quando presente na região extra-amazônica, requer de parte das autoridades sanitárias, procedimentos imediatos de investigação, levantamento ou mesmo inquérito epidemiológico, mas essas condutas também podem ser realizadas em áreas endêmicas (FUNASA, 2001b; HETZEL *et. al.*, 2001).

Tecnicamente, os casos serão considerados como suspeitos, desde que o indivíduo proceda de área de transmissão malárica, ou que tenham história de transfusão sanguínea apresentando quadro febril,

especialmente se existirem outros sintomas e/ou sinais sugestivos; serão considerados confirmados, os suspeitos que apresentarem o parasito no sangue, sendo que em regiões não endêmicas os mesmos merecerão cuidadosa investigação epidemiológica no sentido de se identificar casos autóctones e casos importados (SUCEN,2000a).

1.14.1 Medidas Preventivas e de Controle

Por tratar-se de nosologia onde a participação vetorial é fundamental na transmissão e levando-se ainda em consideração as características ecológicas da região norte do Brasil, o controle da malária é extremamente difícil. A este aspecto ainda devemos somar as atividades laborais muito comuns nas microrregiões mais comprometidas, tais como o extrativismo vegetal e a atividade em garimpos, que são fatores que contribuem para o aumento da incidência e conseqüentemente trazendo sérias dificuldades em termos de declínio. Em função dos obstáculos encontrados para conseguir-se eliminar o vetor, são importantes os cuidados com a proteção individual, onde inclui-se o uso de vestes compridas ao entardecer, telas e mosquiteiros nas residências. A quimioprofilaxia é muito controversa e tende a favorecer a crescente resistência de cepas de plasmódios aos fármacos. O diagnóstico precoce e preciso e o tratamento imediato e eficaz são a melhor forma de combate à malária (FUNASA, 2001c).

1.14.2 Medidas Antivectoriais

Além do diagnóstico imediato e tratamento oportuno dos casos e da pronta detecção de epidemias, a Carta de Amsterdã (1992), apresenta também o planejamento e aplicação de medidas antivectoriais seletivas

como estratégia mundial de controle da malária. As atividades antimaláricas devem ser tecnicamente viáveis e financeiramente sustentáveis. Antes de se proceder a seleção é preciso compreender fatores como a incidência e a prevalência da doença, a mortalidade e os grupos de risco locais; obter informações a respeito das espécies de mosquitos prevalentes, sua densidade e infectividade, as condições ecológicas e sazonais além da resposta do mosquito e do parasito aos inseticidas e medicamentos, respectivamente. Assim sendo essas medidas são utilizadas nas áreas de “alto risco”, frente a epidemias e picos sazonais, em áreas livres e quando se conhecem casos de resistência do plasmodio aos tratamentos disponíveis (FUNASA, 1998).

1.14.3 Vacina

Segundo Werneck & Carvalho (1999), é necessário que sejam permanentemente revistos os princípios genéricos sobre imunobiológicos, para que se possa determinar a eficácia biológica de uma vacina. No caso específico da malária, podemos pensar em vacinas a serem desenvolvidas especificamente contra diferentes estágios evolutivos do parasito (antiesporozoíto, antimerozoíto e antigametócito), mas também os cenários epidemiológicos diferentes impõem desafios adicionais. De acordo com o mesmo autor a vacina antiesporozoítos visa o bloqueio da infecção, enquanto que a antimerozoítos tende a modificar o curso da doença e finalmente as vacinas antigametócitos objetivam impedir a transmissão do agravo. Somente esta condição poderá modificar de forma impactante a morbimortalidade da malária, e para isto é necessário que se conheça amplamente tudo o que acontece com o trinômio vetor x plasmódio x hospedeiro.

1.15 JUSTIFICATIVA

Segundo Tanabe & Shimada (1990), Hati *et. al.*, 1992, Sharma *et. al.* (1993), Yamaguchi *et. al.* (1997), Bircan *et. al.* (1997), Victória *et. al.* (1998), Alecrim (2000) e Park (2002) alguns casos de malária causada por *P. vivax*, têm apresentado no curso de seu quadro clínico evolução grave, inclusive com casos de óbitos.

Abdon *et. al.* (2001), ressalta a importância de complicações graves também em casos determinados pelo *P. vivax*, decorrentes principalmente da anemia, referindo ainda que na literatura mundial já há relatos de resistência do plasmódio à ação da cloroquina.

Embora a malária seja uma doença que ocasiona impacto econômico, pela sua extensão e frequência, sabemos que sua vigilância epidemiológica específica apresenta diferentes graus de fragilidade nos municípios que compõem o Estado do Pará, e como decorrência deste fato, o registro de sua incidência, mortalidade e letalidade não representam a verdadeira magnitude desta enfermidade. Este aspecto é pertinente tanto à malária causada pelo *P. vivax*, quanto pelo *P. falciparum*, ressaltando que para a população paraense, as formas determinadas pelo *vivax*, são consideradas como “malárias benígnas”.

Hetzel (2001) – informação pessoal – relata a ocorrência de um óbito por malária causada pelo *P. vivax*, em paciente jovem, do sexo feminino, ocorrido em Santa Rosa, Rio Grande do Sul, em decorrência de diagnóstico e instituição de tratamento adequado em tempo extremamente tardio, sendo que a paciente procedia de Cruzeiro do Sul no Estado do Acre, sabidamente reconhecida como área de alto potencial malarígeno.

O Estado do Pará é área endêmica de malária, e os pacientes apresentam infecções repetidas, em função da presença do vetor infectado e também por apresentar um ecossistema propício para a instalação do

agravo. Conseqüentemente, estes pacientes desenvolvem estado de semi-imunidade, possibilitando assim a exteriorização de diferentes quadros clínicos de malária por *vivax*. Como todo bioagente patogênico, os plasmódios podem sofrer mutações importantes, até como mecanismo de defesa, mas podendo com isto determinar alterações graves na homeostase orgânica do hospedeiro.

Como não existe estudo específico no PECM/IEC que demonstre o perfil atual desse quadro clínico grave, suscitou-nos o interesse em reestudar o quadro clínico e laboratorial dos casos de malária causada pelo *P. vivax*, a partir de estudo amostral com os pacientes oriundos da demanda espontânea do IEC, e dos pacientes referenciados da rede hospitalar de Belém e do Centro de Saúde Escola do bairro do Marco.

1.16 OBJETIVOS

1.16.1 Geral

Avaliar aspectos clínicos e laboratoriais da malária causada pelo *Plasmodium vivax* no Estado do Pará

1.16.2 Específicos

- a) Correlacionar os achados laboratoriais com os aspectos clínicos observados.
- b) Identificar os achados clínicos encontrados desde D0 até D7.
- c) Analisar a frequência da presença da tríade clássica e sua intensidade.
- d) Avaliar a redução e negatificação da parasitemia durante os dias de tratamento.

2 CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. PACIENTES

Participaram deste estudo, pacientes provenientes da demanda espontânea do IEC e do Centro de Saúde Escola do Marco (CSEM), assim como pacientes internados na rede hospitalar de Belém. Todos os pacientes extra-demanda espontânea foram referenciados ao IEC por solicitação de seus médicos assistentes. O ensaio clínico abrangeu 130 pacientes (N=130), todos com lâmina positiva para *P. vivax*.

2.2. LOCAL E PERÍODO DA PESQUISA

A pesquisa foi programada para ser realizada nas instalações do Programa de Ensaio Clínicos em Malária do Instituto Evandro Chagas, que compreende os setores de ambulatório e de exames de microscopia (parasitemia). Foram utilizadas também as dependências do Serviço de Hepatopatias (SH) do IEC e do Laboratório de Patologia Clínica (LPC), estando este último instalado no Campus do IEC, no município de Ananindeua (Região Metropolitana de Belém),

2.3. DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO

O método utilizado foi o de Walker (gota espessa), sendo o resultado expresso em número de parasitos por milímetro cúbico. Mesmo os pacientes que não faziam parte da demanda espontânea, e que já tinham resultados positivos de outro laboratório, tiveram sua parasitemia confirmada pelo serviço de microscopia de malária do PECM/IEC.

2.4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os pacientes foram todos avaliados clinicamente de D0 à D7, o mesmo ocorrendo com a verificação da parasitemia até que os mesmos apresentassem duas lâminas consecutivas com resultado negativo, quando então só realizavam nova verificação da parasitemia em D7. Nesta ocasião os pacientes terminavam a avaliação clínica anotando-se todos os sinais e/ou sintomas residuais que persistiram, além de outras informações pertinentes, em ficha própria (Anexo II).

Os sinais e sintomas de D0 à D7, foram avaliados de acordo com o modelo do PECM/IEC (Anexo II) e tinham o seguinte significado: ausente ou normal = 0; alteração discreta = 1; alteração moderada = 2; alteração severa = 3; alteração muito severa = 4 e alteração não especificada = IND.

O resultado dos exames de laboratório foram entregues aos pacientes, após serem registrados em ficha de controle (Anexo V). Casos especiais receberam as orientações adequadas e também neste momento, os pacientes tiveram seus controles aprazados (uma vez por mês, durante 6 meses).

2.5. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo os casos oriundos do Pará, independentemente das situações relacionadas a sexo, cor, naturalidade, peso, gestação e/ou altura, desde que os mesmos tivessem idade inferior a 70 anos.

Os pacientes que aceitaram participar do estudo e que preenchiam os critérios de inclusão, expressaram sua vontade assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após leitura prévia.

Foram excluídos do ensaio, os pacientes que apresentaram qualquer das situações abaixo:

- a) malária, cuja fonte de infecção estivesse fora da região geográfica do Pará;
- b) episódios da tríade clássica (febre, calafrios e cefaléia) que estivessem presentes há mais de 30 dias em relação ao dia do primeiro atendimento (D0);
- c) diagnóstico e tratamento para malária em período de tempo inferior a 6 meses, já que não poderíamos em princípio, saber se era um novo caso de malária ou uma recaída;
- d) pacientes portadores de outras patologias febris e/ou crônico-degenerativas.

2.6. PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Os pacientes com malária por *P. vivax* foram atendidos e participaram do ensaio, sob responsabilidade exclusiva do autor, sob a supervisão do orientador, e em alguns casos com o apoio dos demais médicos especialistas do PECM/IEC.

No exame clínico, utilizaram-se as técnicas acadêmicas formais de acordo com a propedêutica clínica. Além da história clínica clássica, foram abordados aspectos com ênfase epidemiológica, tais como: procedência, profissão e/ou ocupação, existência de processos patológicos associados, uso concomitante de outros fármacos, provável período de incubação e uso de medicação anti-malárica antes de D0.

Foi utilizada a ficha-padrão do PECM/IEC (Anexo II), para que os dados pudessem ser coletados e posteriormente compilados com maior praticidade. Os sinais e sintomas listados no documento protocolar podem ser encontrados nos pacientes com quadro clássico de malária, sendo

alguns no entanto, passíveis de serem observados como efeitos adversos das drogas empregadas no tratamento da enfermidade.

A anemia foi definida de acordo com a taxa de hemoglobina, com os valores de ponto de corte propostos por Demaeyer e colaboradores (1989) e pelo LPC do IEC (Anexo III).

A palidez foi avaliada pelo exame da pele, conjuntiva ocular e palma das mãos.

Na avaliação laboratorial, além da parasitemia determinada em milímetros cúbicos em D0, foram realizados pelo Serviço de Patologia Clínica do IEC, os seguintes exames:

- Hemograma completo
- Dosagem das transaminases séricas
- Dosagem das bilirrubinas séricas
- Dosagem da uréia sérica
- Dosagem da creatinina sérica
- Dosagem da fosfatase alcalina sérica
- Prova do Laço (PL), Tempo de Coagulação (TC), Tempo de Sangria (TS) e Retração do Coágulo (RC)

Os testes relacionados ao coagulograma, só foram realizados em 26 pacientes da amostra, correspondendo a 20% do total em razão das dificuldades técnicas operacionais e também por motivos de ordem financeira.

Todos os exames laboratoriais foram realizados no mesmo laboratório e coletados em D1, em função das dificuldades operacionais. A única exceção ocorreu com a Prova do Laço, a qual foi realizada no ambulatório do PECM/IEC, pelo método do esfignomanômetro em adultos e quando isto não foi possível utilizou-se a técnica do garrote. Os parâmetros para os exames laboratoriais utilizados encontram-se relacionados no anexo III.

2.10. C) A coleta de material foi feita pelo SH do IEC, em D1 e no mesmo dia remetido para o LPC em Ananindeua acompanhado da devida solicitação médica (Anexo IV) à exceção do exame da gota espessa que foi realizado no setor especializado do PECM/IEC de D0 até D7.

2.7. TRATAMENTO

Foi utilizado o esquema preconizado pelo MS e adotado pelo PECM/IEC, constando basicamente da associação da Cloroquina com a Primaquina, conforme já está explicitado no ítem 1.13.

2.8. CONTROLE DE CURA

A todos os pacientes foi informado que em virtude de possíveis recaídas, deveriam realizar Lâminas de Verificação de Cura (LVC), para verificação da parasitemia, uma vez por mês, durante 6 meses.

2.9. TESTES ESTATÍSTICOS

O trabalho estatístico teve como embasamento científico a aplicação de testes preconizados por Ayres (2000) e Arango (2001), sendo que para o nosso ensaio estavam recomendados testes não paramétricos, tais como o Qui-Quadrado, Kolmogorov-Smirnov (KS), de Mann-Whitney e o teste binomial para duas proporções.

O valor de p foi estabelecido em nível de significância de 0,05 (5%), com intervalo de confiança de 95%.

2.10. COMPILAÇÃO DOS DADOS

Os dados obtidos foram compilados, utilizando-se como recursos de informática o Programa EPI-INFO versão 6.04, além do Bio-Estat 2.0 e o Microsoft Excel, 97.

3 RESULTADOS

No período de novembro de 2001 a junho de 2002, foram objeto de estudo 130 pacientes (N=130), sendo que dentre estes, 3 abandonaram o ensaio, ficando assim nossa amostra composta de 127 casos (N=127).

Dos 127 pacientes atendidos, 107 (84,25%), procuraram o IEC espontaneamente, 11 (8,66%) foram fruto de atendimento hospitalar solicitado à Instituição e 9 (7,09%) chegaram ao PECM do IEC referenciados pelo Centro de Saúde do Marco.

Observamos na figura 03, que houve em nosso estudo acentuado predomínio do sexo masculino (67,72%), enquanto apenas 32,28% dos pacientes eram do sexo feminino.

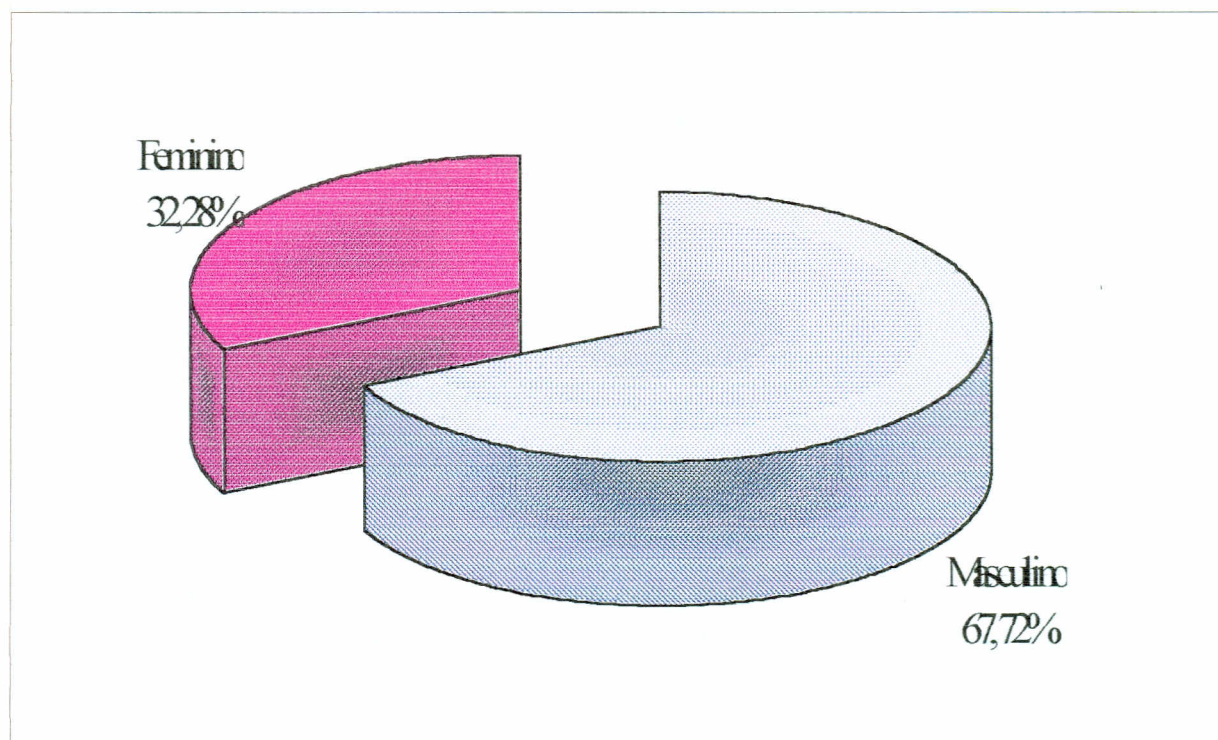


FIGURA 03: Distribuição de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o sexo, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Fonte: Protocolo de pesquisa

A tabela 01 mostra que a incidência da malária por *Plasmodium vivax* em nosso estudo ocorreu em pacientes com a faixa etária acima dos 20 anos de idade, representando 70,08% do amostral, o que corresponde a um total de 89 casos. Apenas em 25 casos a enfermidade foi observada abaixo dos 15 anos de idade (19,68%). A variável cor da pele é visualizada na tabela 02, havendo a participação de 70,08% de pacientes da cor branca, 26,77% da cor parda e apenas 3,15% da cor negra.

TABELA 01: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a idade, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

FAIXA ETÁRIA (ANOS)	Frequência	%
0 a 5	6	4.72
6 a 10	8	6.30
11 a 15	11	8.66
16 a 20	13	10.24
Acima de 20	89	70.08
TOTAL	127	100.00

Fonte: Protocolo de pesquisa

TABELA 02: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a cor da pele, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

COR DA PELE	Frequência	%
Parda	89	70.08
Branca	34	26.77
Negra	4	3.15
TOTAL	127	100.00

Fonte: Protocolo de pesquisa

A tabela 03 evidencia que houve maior incidência do agravo entre donas-de-casa e estudantes, mas também há casos em diversas outras categorias profissionais, sendo que a somatória das duas primeiras ocupações é de 40%. A categoria dos operários de serrarias ficou como a terceira mais frequente, equivalendo a 11,67 % da amostra.

TABELA 03: Frequência de pacientes adultos* com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC segundo a profissão/ocupação, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

PROFISSÃO/OCUPAÇÃO	Frequência	%
Estudante	31	25.83
Donas – de – casa (Do Lar)	17	14.17
Operário em serraria	14	11.67
Auxiliar de Serviços Gerais	9	7.50
Motorista	9	7.50
Marítimo	6	5.00
Agricultor	6	5.00
Pescador	6	5.00
Outros	22	18.33
TOTAL	120	100.00

Fonte: Protocolo de pesquisa

*Maiores de 15 anos em função do esquema de tratamento.

A tabela 04 mostra que em 49 casos (38,58%), não foi possível definir o provável período de incubação da doença, sendo que a média foi de 15 dias, o mesmo acontecendo com a moda, correspondendo a 30 casos (23,62%) e dentre os definidos como prováveis os extremos variaram de 10 a 21 dias.

TABELA 04: Frequência de pacientes com malária, por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o provável período de incubação, em dias, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Período de incubação (em dias)	Frequência	%
10	1	0.79
13	5	3.94
14	19	14.96
15	30	23.62
16	14	11.02
17	3	2.36
18	3	2.36
20	2	1.57
21	1	0.79
Indefinido	49	38.58
TOTAL	127	100.00

Fonte: Formulário de pesquisa

A figura 04 exhibe a ampla distribuição dos casos de malária em primo-infectados (81/127 casos) vindo logo a seguir a ocorrência em pacientes que já haviam tido a enfermidade de uma a três vezes (39/127 casos), enquanto que a figura 05 mostra a distribuição dos casos estudados, de acordo com o provável local da infecção, comparando a participação da Região Metropolitana de Belém, que foi de 40,95% dos casos, com os outros municípios que compuseram a amostra (50,95%).

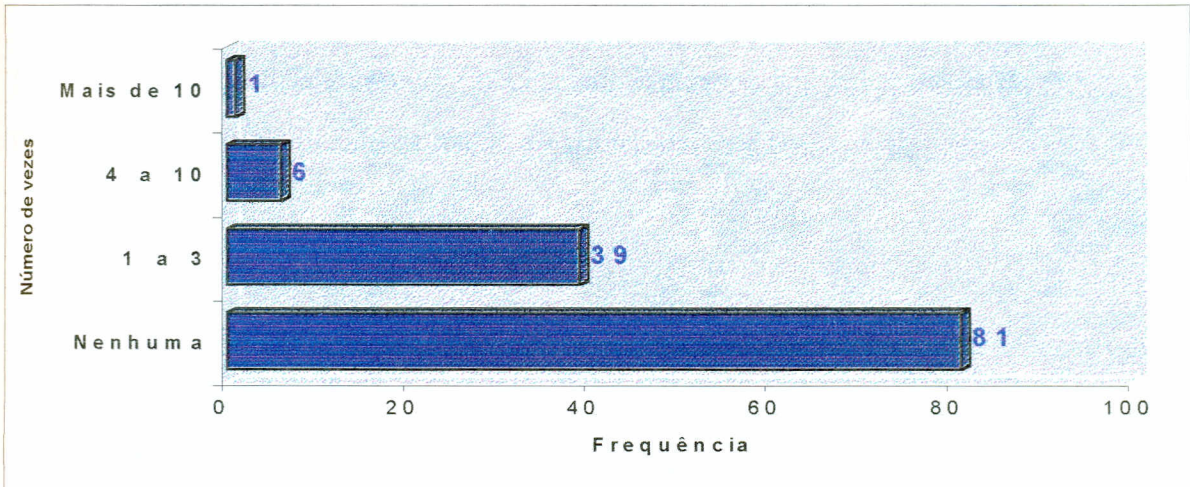


FIGURA 04: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o número de vezes da infecção malárica, antes da atual, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Fonte: Protocolo de pesquisa

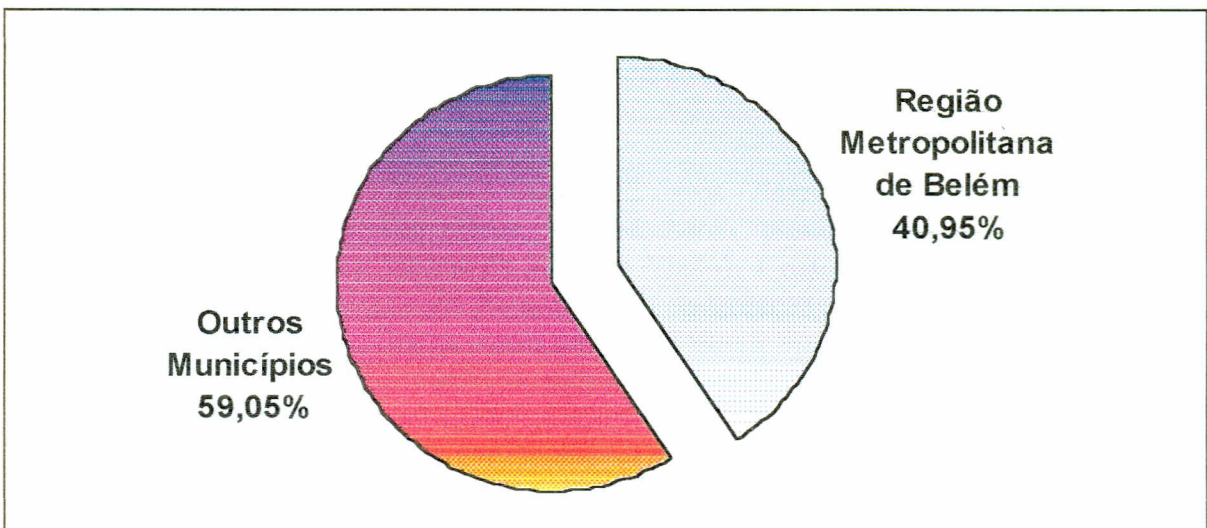


FIGURA 05: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o local da infecção, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Fonte: Protocolo de pesquisa

A tabela 05 mostra como os casos se distribuíram em termos do local provável da infecção, estando a Grande Belém com autoctonia de 32,28% dos casos quando relacionada ao total de municípios do nosso Estado.

TABELA 05: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o local da infecção, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

LOCAL DA INFECCÃO	FREQÜÊNCIA	%
Belém	41	32,28
Anajás	79	14,96
Ananindeua	10	7,88
Santa Isabel do Pará	5	3,94
Outros Municípios*	52	40,94
TOTAL	127	100,00

Fonte: Protocolo de pesquisa

* 4 casos (Pacajá); 3 casos (Augusto Corrêa); 2 casos (Acará, Altamira, Anapu, Aurora do Pará, Bragança, Chaves, Curralinho, Marabá, Moju, Novo Repartimento, Paragominas, Pirabas, Ponta de Pedras, Vitória do Xingu e Vizeu); 1 caso (Bagre, Baião, Cachoeira do Arari, Capitão Poço, Ipixuna do Pará, Itaituba, Jacareacanga, Marituba, Monte Dourado, Nova Esperança do Piriá, Oeiras, Porto de Moz, Salinas, Santana do Araguáia e Santarém).

A tabela 06 mostra como a presença ou ausência da tríade clássica (febre, calafrios e cefaléia) esteve distribuída entre os 127 pacientes da amostra, comparando este aspecto entre pacientes primo-infectados e pacientes com história anterior de malária (semi-ímmunes). Dentre os 81 primo-infectados, apenas um paciente não apresentou a tríade completa, enquanto que dentre os 46 pacientes semi-ímmunes, quatro pacientes também tiveram o mesmo comportamento clínico.

TABELA 06: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PEM/IEC, segundo a presença da tríade clássica em D0, comparando primo-infectados e semi-ímmunes, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Triade Clássica	Nº de vezes do agravo	Primo- Infectados		Semi-Ímmunes		TOTAL
		N	%	N	%	N
PRESENTE		80	98,77	42	91,31	122
AUSENTE		1	1,23	4	8,69	5
TOTAL		81	100,00	46	100,00	127

Fonte: Protocolo de pesquisa

$p^* < 0,05$ (Teste Binomial para 2 proporções); Razão: Primo-infectados = 1:81 Semi-ímmunes = 1:1,15; Proporção entre semi-ímmunes sintomáticos e primo-infectados sem a tríade = 7,06 (8,69/1,23).

O teste binomial para duas proporções resultou em um p (valor) = 0,0189 unilateral e 0,0377 bilateral. O Risco Relativo utilizado para avaliar a associação entre os caracteres estudados, considerando-se a tabela 06 como sendo de contigência tipo 2x2, conclui que a probabilidade da presença da tríade clássica entre primo-infectados é de 3,28 vezes mais que entre os semi-ímmunes. O teste do Qui-Quadrado, considerado de aderência, também resulta em um p (valor) $< 0,05$, com correção de Yates para 1 grau de liberdade.

A tabela 07 mostra de forma geral, os principais sinais e sintomas que os pacientes apresentavam no primeiro dia de atendimento, observando-se serem mais comuns a palidez, astenia, artralgias, lombalgias, anorexia, mialgias, tonteiras, colúria e náuseas. A palidez esteve presente em 97,63% dos casos, seguida de astenia (94,48%), artralgias e lombalgias (81,88%), colúria (80,31%), anorexia (79,52%), náuseas (73,22%), mialgias (71,65%) e tonteiras (66,92%).

TABELA 07: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo os sintomas apresentados em D0, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Sinais/Sintomas-D0*	Presença	%	Ausência	%	Intensidade**				
					1	2	3	4	Ind
Artralgias	104	81,88	23	18,12	25	35	37	01	06
Lombalgias	104	81,88	23	18,12	25	31	40	02	06
Astenia	120	94,48	07	5,52	20	50	45	02	03
Mialgias	91	71,65	36	28,35	31	36	17	02	05
Tonteiras	85	66,92	42	33,08	34	42	04	01	04
Zumbidos	17	13,38	110	86,62	07	04	00	00	06
Surdez	10	7,87	117	92,13	04	01	00	00	05
Insônia	69	54,33	58	45,66	39	21	03	00	06
Náuseas	93	73,22	34	26,78	65	19	05	01	03
Vômitos	49	38,58	78	61,42	44	03	01	00	01
Dor Abdominal	62	48,81	65	51,12	31	21	04	00	06
Eructação	09	7,69	118	92,31	02	02	02	00	03
Flatos	08	6,29	119	93,71	02	02	01	00	03
Diarréia	19	14,96	108	85,04	13	03	02	01	00
Colúria	102	80,31	25	19,69	33	55	10	04	00
Oligúria	05	3,93	122	96,07	03	02	00	00	00
Anúria	00	0,00	127	100,0	00	00	00	00	00
Palidez	124	97,63	03	2,37	22	58	40	04	00
Icterícia	19	14,96	108	85,04	13	05	01	00	00
Prurido	09	7,69	118	92,31	05	00	00	00	04
Alergia	02	1,57	125	98,45	03	00	00	00	00
Tosse	38	29,92	89	70,08	20	12	05	01	00
Dispneia	29	22,83	98	77,17	12	10	05	02	00
Anorexia	101	79,52	26	20,48	13	38	40	10	00

Fonte: Protocolo de pesquisa

* Não está incluída a tríade clássica. Houve 3 casos de hepatoesplenomalia, 2 casos de "boca seca", plenitude gástrica, dor nas pernas e depressão; ** Intensidade : 1 = alteração discreta ; 2 = alteração moderada ; 3 = alteração severa ; 4 = alteração muito severa ; IND = alteração não especificada

A tabela 08 resume os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes no estudo, ao final do tratamento (D7), mostrando quais os que permaneceram a partir de D0. Constata-se que a palidez foi o sinal que mais predominou em D7 (124/127 casos), enquanto que a figura 06 mostra que a negatificação da parasitemia ocorreu em 94,48% ($9+69+42=120/127$) dos casos já em D3, havendo apenas 1 caso de negatificação em D5, o que corresponde a 0,8%.

TABELA 08: Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos PECM/IEC, segundo sinais e sintomas residuais em D7, Pará, novembro/2001 a junho/2002

SINAIS E SINTOMAS RESIDUAIS	Frequência
PALIDEZ	124
ASTENIA	38
ANOREXIA	34
COLÚRIA	28
TONTURAS	25
CEFALÉIA	18
NENHUM	03
OUTROS*	41

Fonte: Protocolo de pesquisa

* Tosse, dispnéia, diarreia, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, náuseas e vômitos.

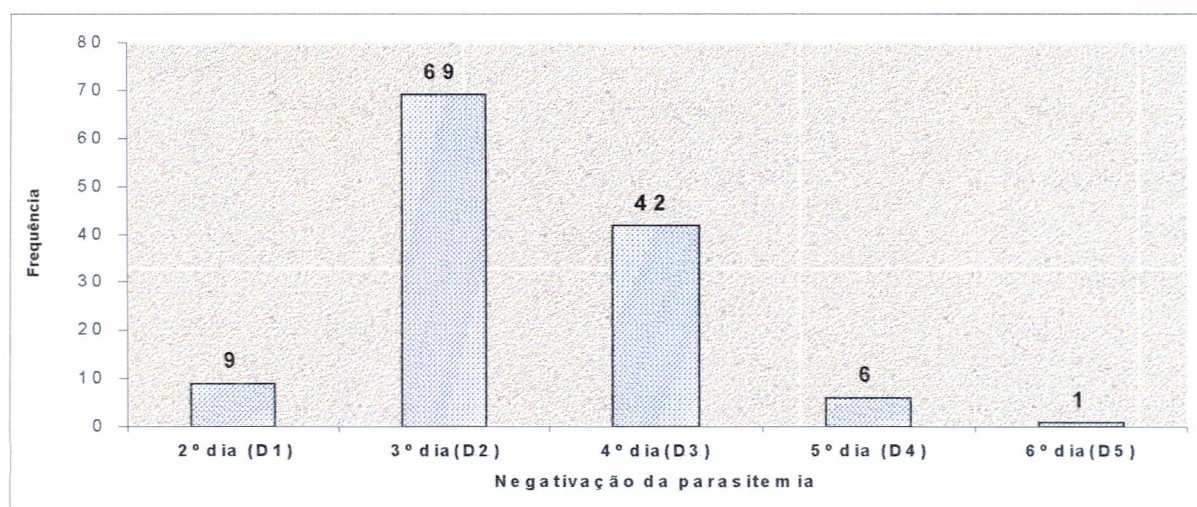


FIGURA 06: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo o dia de negatificação da parasitemia durante o tratamento, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Fonte: Protocolo de pesquisa

A tabela 09 mostra como se apresentava a densidade parasitária em D0, entre os primo-infectados e os semi-ímmunes, além de mostrar a plaquetometria média nos dois grupos de pacientes. A parasitemia foi mais elevada entre os primo-infectados na maioria das faixas, o mesmo acontecendo com os níveis mais baixos de plaquetometria

TABELA 09: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC segundo a parasitemia em D0, comparando primo-infectados e semi-ímmunes, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

PARASITEMIA /mm ³	FREQUÊNCIA EM D0					
	PI*	%	Plaquetometria média	SI**	%	Plaquetometria média
40 – 2000	18	22,22	134.944 (51000-266000)	14	30,44	134.000 (74000-421000)
2001 – 4000	16	19,76	89.000 (51000-147000)	08	17,40	133.428 (35000-204000)
4001 – 6000	09	11,11	130.222 (47000-218000)	05	10,87	115.200 (51000-245000)
6001 – 8000	07	8,15	80.666 (31000-130000)	06	13,05	146.500 (55000-273000)
8001 – 10.000	08	9,88	84.625 (42000-154000)	04	8,69	103.500 (82000-185000)
10.001 – 12.000	00	-	-	01	2,17	126.000
12.001 – 14.000	03	3,70	78.666 (47000-106000)	04	8,69	109.000 (83000-126000)
14.001 – 16.000	11	13,59	121.727 (52000-123000)	03	6,52	82.666 (59000-156000)
16.001 – 18.000	02	2,46	66.000 (55000-77000)	00	-	-
18.001 – 20.000	03	3,70	102.666 (82000-132000)	01	2,17	62.000
20.001 – 22.000	00	-	-	00	-	-
22.001 – 24.000	01	1,23	39.000	00	-	-
24.001 e mais	03	3,70	108.000 (99000-184000)	00	-	-
TOTAL	81	100		46	100	

Fonte: Protocolo de pesquisa

* PI = Primo-infectados; ** SI = Semi-ímmunes

A figura 07 mostra em complementação à tabela 09 a distribuição da densidade parasitária dos pacientes em D0, comparando os números encontrados entre primo-infectados e semi-ímmunes.

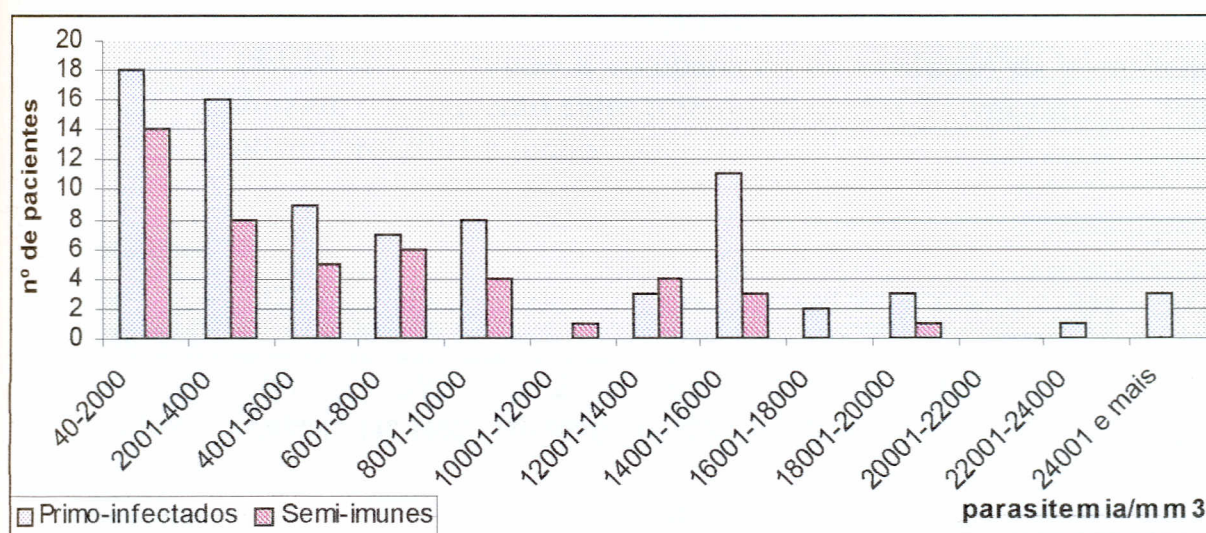


FIGURA 07 : Frequência dos pacientes com malária por *P. vivax* atendidos no PECM/IEC, segundo a parasitemia em D0, comparando primo-infectados e semi-ímmunes, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Fonte : Protocolo de pesquisa.

Na tabela 10, observa-se que entre os primo-infectados, a negatificação completa (100%) ocorre em D5, mas entre os semi-ímmunes este fato ocorre já em D3

TABELA 10: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a comparação da evolução da parasitemia durante o tratamento entre primo-infectados e semi-ímmunes, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Negatificação da Parasitemia	Frequência							TOTAL
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Primo-infectados	04 (4,93%)	39 (48,14%)	32 (39,50%)	05 (6,17%)	01 (1,26%)	00 -	00 -	81 (100%)
Semi-ímmunes	06 (13,04%)	30 (65,21%)	10 (11,75%)	00 -	00 -	00 -	00 -	46 (100%)
TOTAL	10	69	42	05	01	00	00	127

Fonte: Protocolo de pesquisa

A tabela 11 permite avaliar a redução da taxa de hemoglobina entre adultos e crianças (N=117) Em adultos houve predomínio da hemoglobina dentro da faixa de normalidade (61,54%), mas entre as crianças os percentuais foram iguais: 50% de casos com taxas de hemoglobina normais e 50% de casos com valores inferiores ao da normalidade.

TABELA 11: Frequência de pacientes adultos e crianças com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo resultado da taxa de hemoglobina, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

HEMOGLOBINA	ADULTOS		CRIANCAS		TOTAL	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Abaixo do normal	41	35.04	5	50.00	46	36.22
Normal	72	61.54	5	50.00	77	60.64
Acima do normal	2	1.71	0	0.00	2	1.57
Não realizados	2	1.71	0	0.00	2	1.57
TOTAL	117	100.00	10	100.00	127	100.00

Fonte: Protocolo de pesquisa

Nota: Taxa de hemoglobina baixa para crianças com parâmetro de valores inferiores a 11,0g% (até 6 anos de idade); entre 6 e 14 anos o parâmetro é de 12,0g% para o sexo feminino e 13,0g% para o sexo masculino. Em adultos o limite mínimo de normalidade é de 12,20g% no sexo masculino e 11,60g% para o sexo feminino.

A tabela 12 delinea a frequência dos leucócitos nos pacientes estudados. Em 72 casos (57,60%) a leucometria estava normal, e em 48 casos (38,40%) houve leucopenia, ocorrendo leucocitose em apenas 5 casos (4,00%).

TABELA 12: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a contagem de leucócitos/mm³, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

LEUCÓCITOS / mm ³	FREQUÊNCIA	%
Até 5.000	48	38,40
5.001 a 10.000	72	57,60
Acima de 10.000	05	4,00
TOTAL	125	100

Fonte: Protocolo de pesquisa;

Parâmetros: 0/5.000 = **leucopenia**; 5.001/10.000 = **normal**; Acima de 10.000 = **leucocitose**

Exames não realizados: 2

A figura 08 mostra o comportamento percentual de segmentados, linfócitos e eosinófilos. Houve elevação apenas entre os linfócitos (47,20%). A eosinofilia foi de 11,2% e entre os segmentados, 53,6% estavam com seus valores abaixo do normal.

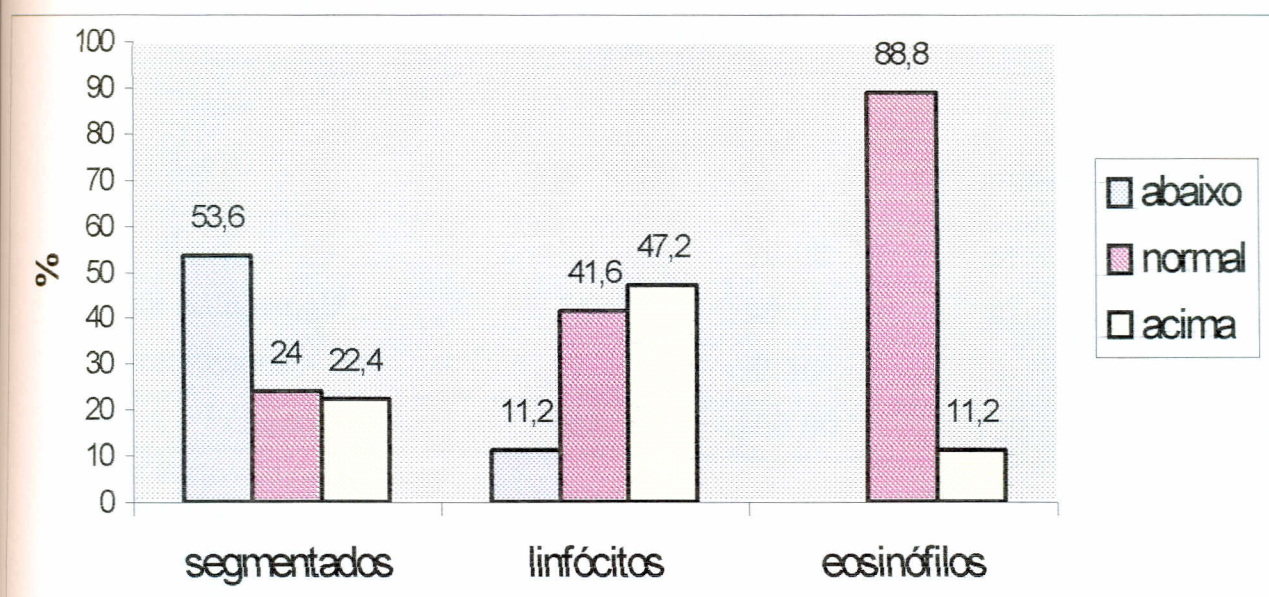


FIGURA 08: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a contagem de segmentados, linfócitos e eosinófilos, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Fonte: Protocolo de pesquisa

A tabela 13 mostra os resultados obtidos com relação às transaminases, caracterizando apenas 27,56% de elevação da TGP e 31,50% em se tratando de TGO. As faixas percentuais foram maiores para os valores dentro da normalidade.

TABELA 13: Frequência de Pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo resultados da TGP e TGO, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

RESULTADO	TGP		TGO	
	Frequência	%	Frequência	%
Normal	89	70.08	84	66.14
Acima do normal*	35	27.56	40	31.50
Não realizados	3	2.36	3	2.36
TOTAL	127	100.00	127	100.00

Fonte: Protocolo de pesquisa

* TGP = Média de 108U/l (44 a 647) e Mediana de 79U/l;

TGO = Média de 99U/l (41 a 720) e Mediana de 66U/l. Os valores normais são respectivamente de 8 a 40U/l e 5 a 32U/l.

A figura 09 mostra que 78 pacientes tinham bilirrubinemia normal, e nos casos em que houve elevação das dosagens, tivemos o predomínio da fração indireta (76 casos).

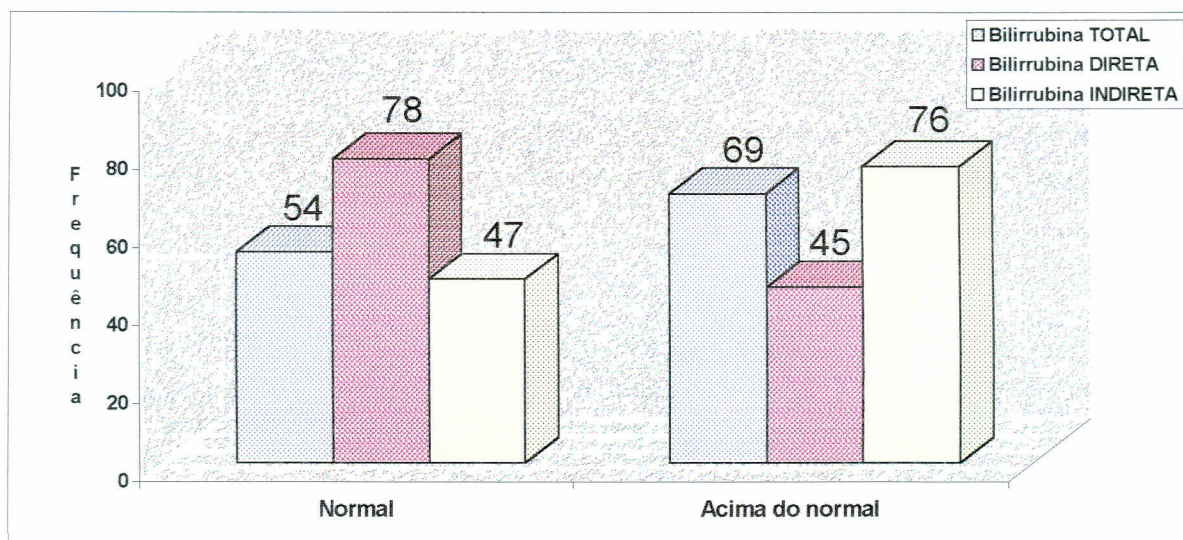


FIGURA 09: Frequência de pacientes adultos com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a bilirrubinemia, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Fonte: Protocolo de pesquisa

Com relação aos valores encontrados nas taxas de uréia e creatinina séricas (tabela 14), constatamos que houve normalidade em ambas as dosagens equivalendo a 93,70% da amostra. Em três casos (2,36%) a uréia estava elevada e em quatro casos (3,14%) o mesmo aconteceu com relação à creatinina. A tabela 15 mostra que em 85,41% dos casos (N=96) a dosagem da fosfatase alcalina manteve-se dentro dos valores normais.

TABELA 14: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax* atendidos no

A figura 10 permite a constatação de que a plaquetopenia esteve presente em 81,60% dos casos, contra apenas 18,40% de casos dentro da faixa de normalidade.

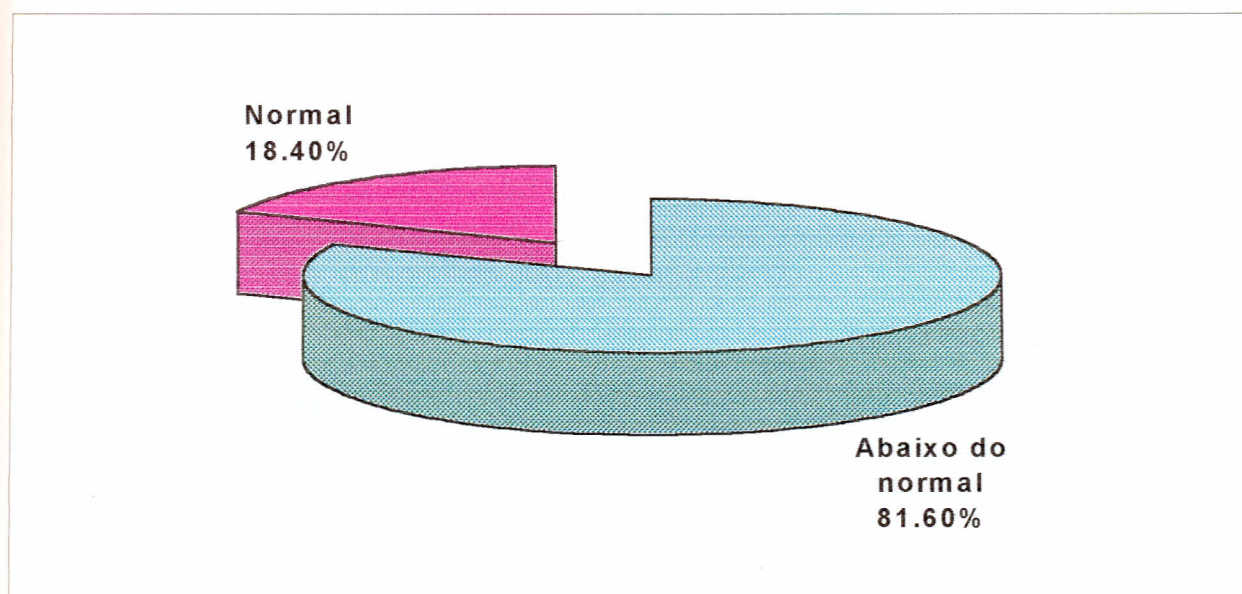


FIGURA 10: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PECM/IEC, segundo a contagem das plaquetas, Pará, novembro/2001 a junho/2002

Fonte: Protocolo de pesquisa

A tabela 16 é referente aos 26 pacientes que realizaram as provas de coagulograma, as quais são comparadas à plaquetopenia apresentada pelos mesmos. Em apenas três pacientes (11,53%), o TC esteve elevado, todos com plaquetas entre 80.000 e 110.000/mm³. Em apenas um caso tivemos elevação do TS (4,00%) e este paciente tinha plaquetopenia de 39.000/mm³ e era primo-infectado.

TABELA 16: Frequência de pacientes com malária por *P. vivax*, atendidos no PEM/IEC, segundo resultado dos testes de coagulação sanguínea, Pará, novembro/2001 a junho/2002.

Testes de Coagulação Sanguínea	N	Resultado	Frequência	Plaquetopenia*	
				PI	SI
PROVA DO LAÇO	26	Positivo	0	-	-
		Negativo	26	11	08
TEMPO DE COAGULAÇÃO	26	Abaixo de 4 min	7	03	02
		De 4 a 8 min	16	04	07
		Acima de 8 min	3	03	00
TEMPO DE SANGRIA	26	De 1 a 3 min	24	09	09
		Acima de 3 min	1	01	00
		Não realizado	1	00	00
RETRAÇÃO DO COÁGULO	26	Normal	26	11	08

Fonte: Protocolo de pesquisa

PI = Primo-Infectados; SI = Semi-Imunes

4 DISCUSSÃO

Acreditamos que muito provavelmente, o fato da malária ser mais freqüente no sexo masculino, está relacionado à responsabilidade maior do mesmo pelo sustento familiar, sendo então compelido a assumir profissões com comportamentos de risco, e geralmente próprias para pessoas que apresentem maior estrutura de massa muscular tais como: garimpeiros, operadores de extração de madeira e palmito, pescadores e particularmente no Pará, o extrativismo do açaí.

Os nossos resultados expressos, mostram que a maior frequência dos casos ocorreu na faixa etária de pacientes acima de 20 anos de idade, e na prática são os homens que mais cedo começam as atividades laborais (inclusive nas que apresentam um maior grau de risco de adquirir a infecção malárica). Em análise mais simplificada, o que se observa na prática, principalmente nas regiões interioranas da amazônia, é a utilização de menores do sexo masculino, que desde cedo acompanham seus pais em atividades de pesca, operadores-auxiliares em serrarias e retirada do açaí, dentre outras, as quais são executadas com maior dificuldade pelas pessoas do sexo feminino.

A incidência foi maior em pessoas de cor parda, e o número menor de casos foi registrado em pessoas de cor negra.

A incidência de acordo com a profissão (maior entre donas-de-casa, estudantes e operários em serraria), não coincidem com os achados obtidos por Hetzel (1995), à exceção dos operários de serrarias, tendo a mesma estudado 4.488 casos de 1976 a 1994 no Rio Grande do Sul, e publicado trabalho de série histórica de 1990 a 1994, que atendeu 1.125 pacientes. Eram pacientes que haviam contraído a doença na Amazônia, mas devemos considerar de que não podemos fazer comparações ou inferências em função de vários aspectos: os casos do Rio Grande do Sul eram todos importados, tinham aspecto amostral bem mais significativo e contemplaram todos os meses do ano (nosso estudo foi

de novembro de 2001 a junho de 2002, e portanto não atendemos os casos dos meses de julho, agosto e setembro, onde estatisticamente são meses de maior prevalência, por ser época de baixos índices pluviométricos e também em função do retorno das férias de paraenses que se dirigiram para áreas de maior risco para a doença). A alta incidência entre estudantes ocorreu a quando de seus retornos de férias escolares, e dentre as donas-de-casa constatou-se que os casos foram em mais de 90% decorrentes de casos autóctones de Belém.

Recentemente durante encontro de avaliação do PIACM e do Projeto RAVREDA (Rede Amazônica de Vigilância da Resistência às Drogas Anti maláricas) realizada em Macapá (AP) foi aprovada com formatação final, a ficha do SIVEP (Serviço de Informações e Vigilância Epidemiológica). Em nossa ótica, a variável **profissão** passa a ser substituída pela denominação **ocupação** fazendo com que os registros sejam mais fidedígnos, haja vista que, por exemplo, um estudante pode ter há 2 semanas aproximadamente, viajado em gozo de férias para zona endêmica, participado de pescarias e ter sido infectado pelo plasmódio, desenvolvendo a doença, só que para registros epidemiológicos ao perguntarmos sobre profissão rotularemos os casos como ocorridos na categoria dos estudantes, quando na realidade a ocorrência deverá ser notificada em outra categoria: pescadores, atividade de caça e pesca ou outra denominação mais coerente com o caso.

O provável período de incubação do agravo, em termos médios, na amostra estudada foi de 15 dias, corroborando todos os relatos referidos na literatura revisada, mais especificamente por Souza *et. al.* (1997) e Ferrari (1994). O achado mais significativo, corresponde ao fato de que não conseguimos definir com exatidão o provável período de incubação em 49 pacientes (38,55%), em função dos mesmos residirem no local da infecção, área endêmica e fonte da infecção, e tinham hábitos diários iguais e permanentes.

O fato da elevada incidência entre primo-infectados, confirma a necessidade de intensificação das medidas de controle, pois se trata de casos

novos (incidência). A maioria dos casos onde o agravo ocorreu pela primeira vez, teve Belém como local de infecção, mais precisamente com casos oriundos dos bairros de Icoaraci e Tapanã, dos distritos de Cotijuba e Outeiro, mas também houve a participação de bairro mais central (Sacramenta) na casuística amostral.

Com relação à situação da Região Metropolitana de Belém, a figura 05 mostra que os números representaram 40,95% da amostra, tendo sido aqui registrados além dos casos de Belém, apenas casos de Ananindeua e Marituba, não havendo nenhum registro de Benevides e Santa Bárbara que também fazem parte da região acima mencionada.

Nossa capital participou com 32,28% dos casos estudados (41 pacientes) em termos de autoctonia, e os valores informados pelo órgão governamental (FUNASA) se referem a Belém com prevalência variando entre 30 e 35%. Os demais casos foram oriundos de outros municípios do Estado, com ênfase maior para Anajás (19 casos = 14,96%), Ananindeua (10 casos = 7,87%) e Santa Isabel do Pará (5 casos = 3,93), mas este aspecto não permite inferência, em função das peculiaridades de cada município paraense, já que cada cidade possui ecossistema diferenciado, diferentes formas alternativas de trabalho para seus munícipes, além de maior ou menor poder de resolutividade quanto à diagnóstico rápido e eficaz além do conhecimento preciso para que seja instituída a terapêutica correta da enfermidade, a qual reafirmamos, é a melhor maneira de prevenção do agravo. Por esta razão, dentre outras, não podemos afirmar pelo estudo realizado, que a cidade de Anajás é no Estado do Pará, o município com maior incidência de malária por *Plasmodium vivax*.

Quando analisamos a presença da tríade clássica, os valores observados evidenciam que entre 81 primo-infectados, apenas 1 paciente não apresentou a mesma (1:81), enquanto que em 4 dos 46 pacientes semi-imunes a tríade clássica estava ausente (4:46=1:11,5). A relação entre estes valores obtidos resulta em 7,06, o que significa dizer em última análise, que nosso

ensaio corrobora dados da literatura consultada (OLIVEIRA & SOUZA, 1983; BOULOS, 1991; FERREIRA, 1996; SOUZA *et. al.*, 1997; IGREJA, 2001) ou seja, de que a presença da tríade clássica é mais frequente entre primoinfectados, e que a presença de infecções prévias atua como fator de proteção em relação à instalação da tríade clássica nos pacientes. Convém salientar que em nossa amostra, cerca de 21 pacientes dentre os 46 semi-imunes, só haviam adoecido de malária apenas 1 vez.

Todos os sintomas mostrados podem ser considerados em nosso estudo, como decorrentes do quadro malárico, já que foram observados em D0, muito provavelmente, relacionados à ação agressora que o plasmódio determina no organismo humano, modificando o equilíbrio da homeostase orgânica, com consequente presença de sinais e sintomas variados, mas que podem estar presentes em outras enfermidades, daí reforçarmos cada vez mais a importância dos aspectos epidemiológicos, para melhor consolidação diagnóstica de forma complementar. Mister salientar de que é muito provável que a presença de hepatoesplenomegalia estivesse com frequência maior do que a encontrada, mas é que não pudemos dispor de exame ultrasonográfico abdominal, o qual em nossa visão, seria procedimento com maior precisão do que a palpação do abdome, aspecto este também referido por Ventura (1997). Pode-se notar que os sintomas que se apresentavam com intensidade 3 eram a artralgia, lombalgia e anorexia, com intensidade 2 a astenia, a tontura, colúria, mialgia e palidez, enquanto que o estado nauseoso manteve maior frequência com intensidade igual a 1. Não houve nenhum caso em que o volume urinário estivesse ausente ou mesmo diminuído, fato este muito mais aguardado a quando das infecções causadas pelo *P. falciparum* (SOUZA *et. al.*, 1997).

A insônia também foi referida por mais de 50% dos pacientes, os quais a correlacionavam à febre e à cefaléia como regra geral, mas houve casos em que este achado ficou caracterizado pela mudança de residência e ausência de familiares, mais precisamente quando os enfermos eram oriundos do interior

do Estado, e que ficavam alojados em casas de parentes ou conhecidos: esta assertiva é embasada no próprio depoimento dos pacientes, de forma espontânea.

Observamos que os sinais e/ou sintomas que atingiram grau de intensidade igual a 4 (alteração muito severa), foram a anorexia (10 casos), a colúria e a palidez (4 casos), dispnéia, mialgia, astenia e lombalgia (2 casos), além de artralgia, tontura, náuseas, diarreia e tosse com apenas 1 caso cada.

O quadro clínico dos pacientes ao completaram o esquema de tratamento feito com a associação de cloroquina e primaquina durante 7 dias, evidenciaram os sinais e sintomas que persistiram nesta etapa da terapêutica. Houve predomínio da persistência da palidez, em quase 100% dos casos, vindo logo a seguir a adinamia, muito provavelmente em decorrência de processo anêmico, que conforme já citamos anteriormente é de recuperação lenta e gradativa. Ao completarem o tratamento em D7, apenas 3 pacientes não tinham nenhum sintoma residual.

Em função da grande anemia causada pela destruição das hemácias e ainda por serem alguns pacientes já previamente desnutridos, constata-se que quase 100% dos mesmos ao concluírem a fase preliminar do tratamento (D7), permanecem com palidez cutânea. Na infecção primária causada pelo *P. vivax* é geralmente de grau moderado, ao passo que nos casos onde o agravo é de repetição, há também anemia de severidade importante em função da redução das taxas de hemoglobina (ALCÂNTARA & MARCONDES, 1975). A palidez encontra-se na vigência de anemia e de outras situações patológicas ou não, mas não se pode avaliar o teor da hemoglobina no sangue apenas pela cor da pele e nos estados anêmicos profundos, o palor muito acentuado da pele, em particular das palmas das mãos, a translucidez do pavilhão da orelha e o descoramento das mucosas não deixam lugar à dúvidas (PERNETTA, 1980). Como do total amostral apenas 15 pacientes são menores de 15 anos, os achados obtidos não podem servir para que se faça qualquer tipo de inferência estatisticamente

significante, já que os autores tratam especificamente de situações encontradas em crianças.

Do ponto de vista do quadro laboratorial, observou-se que a parasitemia oscilou entre 2 valores extremos, 40 e 60.000 parasitos/mm³, encontrados, cada valor, em um caso. A média da densidade parasitária foi de 7.663 parasitos/mm³.

A distribuição da parasitemia por faixas e estabelece comparação entre a parasitemia e a plaquetometria média apresentada pelos pacientes. Nota-se que, na maioria das faixas, à medida que a parasitemia se eleva, a plaquetopenia torna-se mais importante entre os primo-infectados. Os números entre os parênteses exibem as plaquetometrias mínimas e máximas, para que se observe o viés produzido quando trabalhamos apenas com a média.

Observamos que os valores da parasitemia são maiores em D0 nos pacientes primo-infectados, nas cinco primeiras faixas (40-10.000/mm³), quando comparados aos valores dos pacientes semi-ímmunes, nas mesmas faixas, provavelmente em função da ausência de imunidade nos primo-infectados uma vez que os semi-ímmunes já possuem algum grau de imunidade naturalmente adquirida, conforme estudos realizados neste sentido, onde destaca-se o trabalho de Miller *et.al.*(1976). A ilustração desses dados complementa e permite melhor entendimento sobre as informações anteriores, evidenciando que a maioria dos pacientes com parasitemia acima de 14.000/mm³ é de primo-infectados. Sobre a plaquetometria média não podemos fazer inferência, pois os valores ora se encontram mais elevados entre os primo-infectados e ora entre os semi-ímmunes, não guardando proporção lógica com a densidade parasitária, muito provavelmente em função de que nosso estudo se constituiu de amostra pequena, não pareada e dentre os 46 pacientes semi-ímmunes, 21 haviam apresentado malária apenas uma vez antes do episódio atual.

Observamos, ainda, que os valores mais baixos de plaquetometria são encontrados nos primo-infectados, à exceção da segunda e da sexta faixa de parasitemia.

A negatificação da parasitemia durante o tratamento, evidenciou de forma patente que cerca de 94,49% dos casos já têm parasitemia negativa em D3, sendo que em D2, mais de 60% dos casos já também apresentam esta característica. Estes achados estão em consonância com os valores obtidos por Ventura (1997) e Abdon *et. al.* (2001).

Entre os primo-infectados, a negatificação da parasitemia foi de 4,94% em D1, 48,15% em D2, e 39,5% em D3, perfazendo um total de 92,59%. Já entre os semi-ímmunes, esta negatificação ocorreu em 13,05% em D1, 65,22% em D2 e 21,73% em D3, totalizando 100%, comprovando a eficácia da terapêutica instituída, e confirmando outros estudos realizados no IEC por diversos pesquisadores integrantes do PECM, mas convém ressaltar que neste estudo amostral os pacientes semi-ímmunes, em análise preliminar, responderam melhor ao tratamento instituído no aspecto relacionado à redução da densidade parasitária, e acreditamos que este fato esteja condicionado ao grau de imunidade adquirida dos mesmos, porém como nossa amostra é pequena e não pareada, esta premissa não pode ser inferida com segurança.

A ocorrência da palidez, não guardou íntima correlação com a anemia, mas sabe-se também que alguns pacientes apresentaram taxas de hemoglobina muito próximas dos valores mínimos normais. Nossos números amostrais não coincidem com os encontrados por Ventura (1997), a qual em estudo assemelhado neste sentido, observou a ocorrência de anemia em 89% das crianças examinadas, mas devemos ressaltar de que a mesma trabalhou com outro perfil amostral (exclusivamente crianças) e nosso estudo teve apenas pouco mais de 10% de crianças. Usando-se o referencial de hemoglobina igual ou inferior à 7,1g% (SOUZA *et. al.*, 1997) para considerarmos a anemia como grave ou severa, foram encontrados 4 casos apenas com esta caracterização,

sendo que em todos (100%) havia regular aumento no número de reticulócitos, situação esta citada por Ferreira (1996). As alterações hematológicas (diminuição das taxas de hemoglobina, do hematócrito, leucopenia com linfocitose e plaquetopenia entre outras) são relativamente frequentes nos casos de malária por *Plasmodium vivax*, e ainda mais quando se trata do *Plasmodium falciparum*, com graus de maior ou menor gravidade, sendo que a anemia é a mais temida em crianças com forma grave, razão pela qual a fisiopatologia desta como complicação tem sido estudada intensamente ao longo dos anos. No entanto, muito pouco se sabe a respeito dos mecanismos de produção da plaquetopenia, que acompanha ambos os tipos de malária (LACERDA, *et. al.*, 2002).

O perfil apresentado pela leucometria revela que os leucócitos estavam dentro dos valores normais em 57,60% dos casos. Para Ferreira (1996), são mais esperados nos quadros de infecção malárica por *P. vivax*, resultados com leucopenia e nossos números não vão ao encontro desta assertiva, pois esta situação é o segundo achado mais frequente (38,40%) Quanto ao nível de leucócitos periféricos, raramente os valores têm sido atribuídos à malária propriamente dita, mas quando ocorre leucocitose, deve-se suspeitar de infecção bacteriana concomitante (FERREIRA, 1996; LACERDA *et.al*,2002).

Estes valores também são compatíveis com os apresentados por Severo *et. al.*(1994), mas a contagem dos leucócitos não pode ser comparada com a do nosso trabalho, em função de que este autor utilizou parâmetro diferente para caracterizar leucopenia (4.500 leucócitos/mm³ – ou valores inferiores) e o padrão no IEC é de 5.000/mm³.

A figura 08 mostra o comportamento dos segmentados, linfócitos e eosinófilos. Houve predomínio de valores normais entre os eosinófilos (87,40%), elevação do percentual de segmentados e discreta linfocitose (47,20%). Como nenhum paciente que apresentou eosinofilia tinha antecedentes

ou mesmo apresentava estado de alergia, é provável que a mesma se deva à presença de parasitoses intestinais, corroborando o relatado por Igreja (2001).

As taxas das transaminases (TGP e TGO) estão mostradas na tabela 13, com alterações poucos significativos se comparados aos achados de Severo (1994), o qual referiu modificações mais significativas (47,0% e 42,2% de anormalidade, também respectivamente). A maior taxa de TGP observada foi de 647 U/l e de TGO, 720 U/l (ambas em apenas 1 caso e no mesmo paciente). Os números de nosso estudo amostral coincidem com os dados que são referenciados por Ferreira (1996), Souza *et. al.*(1997) e Igreja, (2001). Os valores mínimos e máximos acima da normalidade form de 44 a 647 e de 41 a 620 para TGP e TGO, respectivamente.

Em se tratando de bilirrubinemia, há 69 casos de níveis elevados de bilirrubina total, mas este aumento ocorre em função da fração indireta, com poucos casos de elevação da fração conjugada ou direta (45 casos). Segundo Souza, Póvoa e Fraiha Neto (1996) os resultados da bilirrubinemia na malária por *P. vivax* é exatamente o encontrado em nosso trabalho. Da mesma maneira, estudo realizado no IEC por Amaral e colaboradores (1998), os quais inclusive faziam estudo comparativo com a Hepatite A, chega à conclusão de que as alterações séricas das aminotransferases na malária por *P. vivax*, são na grande maioria dos casos de pouca intensidade, sendo no entanto importantes para diagnóstico diferencial com outras enfermidades.

No amostral estudado, os valores de Uréia e Creatinina séricas encontrados são também previstos por Souza, Póvoa e Fraiha Neto (1996), os quais referem que o sofrimento renal é mais observado em malárias graves causadas pelo *P. falciparum*. Em ambos os testes a normalidade esteve acima dos 96%. Na vigência de desidratação importante, também pode ocorrer aumento transitório nas dosagens da uréia e da creatinina (BOULOS, 1991; AMARAL *et. al.*, 1998).

A dosagem da fosfatase alcalina, praticamente não sofreu alterações relevantes, mantendo-se com seus níveis normais em 82 casos (64,57%), com apenas 14 casos (11,02%) evidenciando dosagens acima das normais. Neste procedimento houve 31 exames não realizados (24,41%), por falta de reagentes do laboratório de referência. As poucas informações de literatura não apresentam este exame, mesmo dentre as provas inespecíficas, como fundamental no diagnóstico e tratamento da malária causada por *P. vivax*. No trabalho de Severo *et. al.* (1994), o mesmo observou no entanto, elevação da fosfatase alcalina em 25,3% da sua amostra (N=87), mas não fez também alusão à importância maior em termos de significância para o diagnóstico da enfermidade.

Por ser ainda de gênese pouco definida, nos deparamos com preocupação, com o achado de importante plaquetopenia. Como não houve nenhum caso de sangramento relatado, a premissa de Rapaport (1990) de que esta complicação é mais frequente com trombócitos em números iguais ou inferiores a $20.000/\text{mm}^3$ se confirma, pois em nosso ensaio não houve nenhum caso nesta faixa. Aliás que o autor supra ao classificar as trombocitopenias, cita exemplos práticos onde esta situação está presente, mas não faz alusão à malária: o exemplo mais assemelhado é o da plaquetopenia imune secundária, em que há o desenvolvimento de anticorpos anti-plaquetas os quais se desenvolvem como complicação de doença conhecida pelo hospedeiro e que afeta a função imune.

Em nosso estudo como um todo (N=127), nenhum paciente chegou a ter o número de plaquetas em torno de $20.000/\text{mm}^3$ ou menos, parâmetro este que para Rapaport (1990), serve de "gatilho" para o surgimento de fenômenos hemorrágicos diversos (gengivorragias, epistaxes) e também clinicamente não houve nenhum caso onde houvesse história ou queixa de hemorragias. Sobre a plaquetopenia não podemos também fazer nenhuma inferência segura, haja vista

que apenas 19 pacientes dos 26 previstos realizaram os testes previstos e possíveis de serem realizados, tornando ainda mais insuficiente nossa amostra.

As três alterações encontradas com o TC acima do normal ocorreram em crianças, porém as plaquetas nestes casos tinham valores próximos de $120.000/\text{mm}^3$. Em um único caso houve aumento do TS, sendo em adulto, com plaquetas de $85.000/\text{mm}^3$. Em ambas as situações não temos explicações concretas para as ocorrências.

Os outros sinais e sintomas referidos em nossa ficha-padrão estavam presentes na maioria dos casos, principalmente as mialgias, artralgias, tonturas e transtornos dispépticos, porém apenas a tontura como já mencionamos anteriormente mostrou-se presente durante o seguimento dos enfermos. Não foi possível correlacionar relato de efeitos colaterais relacionados aos fármacos usados na terapêutica clássica, havendo portanto boa tolerância, inclusive em termos de sintomas digestivos, os quais quando presentes em D0 não se modificaram em intensidade com a medicação.

Conforme relatado por Souza *et. al.*(1997), observou-se em quase 100% dos casos, queixas de dores articulares e musculares, porém estes sintomas costumam desaparecer rapidamente, a medida que os pacientes não apresentam mais a tríade clássica. Em apenas dois pacientes houve comprometimento do estado geral, em função da presença de vômitos incoercíveis antes do atendimento prestado no ambulatório de malária, sendo que em nenhum caso tivemos a necessidade de introduzir hidratação parenteral.

Pacientes que apresentaram acentuada anorexia, acompanhada de sintomas dispépticos, como vômitos e diarreia, tinham desequilíbrio da homeostase orgânica, com sinais de desidratação, e em alguns casos detectamos também o achado de herpes labial, cuja remissão já se apresentava praticamente completa ao final do tratamento específico para a malária, não tendo havido de nossa parte nenhuma prescrição medicamentosa para o quadro viral acima mencionado.

Aspecto que no nosso entendimento merece destaque, está relacionado ao fato de que nossa população permanece muito pouco esclarecida sobre a transmissão da doença: por esta razão, não foi raro o questionamento por parte das pessoas que abrigavam enfermos em sua casa, sobre a possibilidade de se “contaminarem”, haja vista que, segundo as mesmas, suas residências tinham muitos mosquitos. Este fato é importante e merece, de parte dos profissionais de saúde, que devem sempre estar comprometidos com a qualidade de vida dos cidadãos, especial atenção no sentido de viabilizar politicamente para que a Educação em Saúde seja prioridade nos chamados países em desenvolvimento.

Nos parece aconselhável mencionar ainda, que à semelhança do que foi observado por Amaral *et. al.*(1998), em estudo realizado no IEC, foi muito comum em nosso ensaio a informação prestada por muitos pacientes que avaliamos e efetivamos o tratamento, que sua ida ao Instituto Evandro Chagas foi feita por indicação de familiares ou de vizinhos, no sentido de investigar a possibilidade diagnóstica de malária: estes enfermos já haviam sido atendidos por clínicos ou pediatras, os quais em princípio não pensaram nesta possibilidade, nem mesmo em termos de diagnóstico diferencial, fato este já relatado por Ventura (1997).

A mesma pesquisadora, apesar de não ter encontrado valores clínicos e laboratoriais em consonância com os do presente estudo, trabalhou apenas com crianças, faixa etária onde as manifestações clínicas principalmente, são via de regra pouco típicas se comparadas ao que acontece entre adultos, além do que os exames laboratoriais procedidos pela mesma, ocorreram em D0, que é o mais correto em termos científicos.

Além dos aspectos específicos relacionados ao estudo, nosso ensaio detectou a presença de 3 casos de hipertensão arterial, 1 caso de diabetes mellitus e 1 caso de carcinoma ginecológico, aspecto muito positivo em trabalhos de natureza prospectiva: estes pacientes tiveram o encaminhamento técnico que se fazia necessário para tratamento especializado.

5 CONCLUSÕES

Após a apresentação dos dados obtidos no presente estudo amostral, chegamos às seguintes conclusões:

1. Não foi detectado nenhum caso de malária grave por *P. vivax*, no amostral estudado. Nenhuma complicação como Insuficiência Renal Aguda, Coagulação Intravascular Disseminada ou alguma decorrente do processo anêmico e da plaquetopenia foi observada.

2. A tríade clássica da malária (febre, calafrios e cefaléia), continua sendo o referencial para que os pacientes pensem na possibilidade do agravo e se dirijam ao IEC.

3. A tríade clássica, bem como a intensidade dos demais sinais e/ou sintomas foi mais significativa entre os primo-infectados.

4. Na amostra estudada, observou-se importante plaquetopenia, mesmo sem a presença de sinais e/ou sintomas relacionados com a coagulação sanguínea.

5. A plaquetopenia foi mais acentuada entre os primo-infectados, assim como a contagem das plaquetas em número mais reduzido, mostrou valores mínimos mais significativos em 6 das 7 faixas de densidade parasitária onde houve casos de primo-infectados e semi-ímmunes.

6. A palidez foi o sinal clínico residual mais encontrado ao final do tratamento em D7.

7. A densidade parasitária média foi de 7.663 parasitos por mm^3 .

8. A aplicação do teste binomial para duas proporções, não paramétrico, indicado pelos profissionais da estatística, como de grande utilidade em ensaios como o que realizamos, foi significativa quando comparamos a presença da tríade clássica entre primo-infectados e semi-ímmunes, com p (valor) $< 0,05$ e força do teste em torno de 60%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDON, N.P.; PINTO, A.Y.N.; SILVA, R.S.U.; SOUZA, J.M.. Avaliação da resposta aos esquemas de tratamento reduzidos para malária *vivax*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2001; 33:343-8.
- ALCÂNTARA, P.; MARCONDES, E. **Malária**. In: _____ *Pediatria básica*, 5. ed. São Paulo: Sarvier, 1975. p. 1292-1304.
- ALECRIM, M.G.C. **Estudo Clínico, Resistência e Polimorfismo Parasitário na malária pelo *Plasmodium vivax*, em Manaus, AM**. 2000. 176 f. Tese de Doutorado. Núcleo de Medicina Tropical. Universidade de Brasília.
- AMARAL, C.P.N.; ALBUQUERQUE, Y.A.; PINTO, A.Y.N.; SOUZA, J.M.. **Determinação do perfil clínico e laboratorial de malária e hepatite aguda viral em crianças**, 1998. 87f. Monografia (TCC do Curso de Medicina, em fase de publicação). CCBS/UEPA/PSM/IEC/FUNASA.
- ARANGO, H.G. **Bioestatística teórica e computacional**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. 235p.
- AYRES, M.; AYRES, D.L.; AYRES JÚNIOR, M.; SANTOS, A.S.. **Bioestat 2.0: Aplicações estatísticas nas áreas de Ciências Biológicas e Médicas**. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; Brasília: Lithera Maciel Gráfica, 2000. 259p.
- BAIRD, J.K. Host age a determinant of naturally acquired immunity to *Plasmodium falciparum*. **Parasitology Today**, Cambridge, v.11, n.3, p.105-111, 1995
- BIRCAN, Z.; KERVANCIOGLU, M.; SORAN, M.; GONLUSEN, G.; TUNSER, I. Two cases of nephritic syndrome and tertian malaria in South-Eastern India. **Anatolia pediatric nephrology**, 11: 78-79, 1997.
- BÖHLKE, M. Malaria Induced Immunosuppression: Is there a role to nitric oxide ? **Revista Brasileira de Alergia e Imunologia**, v. 22, n. 6, p. 173-178, 1999.
- BOULOS, M. Malária. In: AMATO NETO, N.; BALDY, J.L.S. (Coord.). **Doenças Transmissíveis**. 3.ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 585-589.
- BURT, R. A. Genetics of Host response to malaria. **International Journal of Parasitology**, Australia, n.29, p. 937-979, 1999.

- CALVOSA, V.S.P. **Avaliação do papel de anticorpos maláricos (IgG) transferidos da mãe para o feto na ocorrência de malária neonatal – Outros fatores de importância**, 1995, 52 f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Pará & Museu Emílio Goeldi, Belém.
- CRANE, G.G. Malária e anemia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 24, n. 3, p. 131-136, jun./set. 1991.
- DEMAYER, E.M.; DALMANN, P.; GURNEY, J.M.; HALLBERG, L.; SOOD, S.K.; SRIKANTIA, S.G.. **Preventing and controlling iron deficiency anemia, through primary health care**. Genova, World Health Organization, 1989.
- DESPOMMIER, D.D.; GWADS, R. W.; HOTEZ, P.J. Malária. In: **Parasitic Diseases**. 3.ed. New York, Springer Verlaz, 1994. p. 174-189.
- DVORAK, J. A.; MILLER, L. H. Invasion of erithrocyles by malaria. **Science**, Washington, v.137, p. 748-750, 1975.
- FAJARDO; TALLENT. Malarial parasites. **JAMA**, v.229, n. 9, p. 1205-1207, aug. 1974.
- FERRARI, T.C. A. Malária. In: CASTRO, L.P.; CUNHA, A. S.; REZENDE, J. M. (Coord.). **Protozooses Humanas**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1994. p. 14-37.
- FERREIRA, M. S. Malária: Conceito, Etiologia, Ciclo Evolutivo, Patologia, Fisiopatologia, Quadro Clínico e Diagnóstico. In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. (Coord.). **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. v.2, p. 1260-1282.
- FERREIRA, M.S.; ALVARADO, C.A. Malária. In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. (Coord.). **Doenças Infeciosas e Parasitárias**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1991, p. 763-765.
- FUNASA. Malária. **Guia de Vigilância Epidemiológica**. 4.ed. Brasília, D.F.: Positiva, 1998, p. 1-12.
- FUNASA. **Controle da Malária**. Disponível em: <<http://www.FUNASA.com.br/not/not76.htm>>. Acesso em: 11 jul. 2000.
- FUNASA. Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM). **Manual de Terapêutica de Malária**. 6.ed.rev. Brasília, D.F., 2001a, 103p.

FUNASA. 1: **Malária: Diagnóstico, Tratamento, Prevenção e Estratégia de Controle**. Directions. Program for Appropriate Technology in Health, 2001b.

FUNASA. Ministério da Saúde. Gerência Técnica de Malária. ASCDE.CENEPI. **Dados para avaliação epidemiológica da malária segundo a variação de exames (%), positividade e *Plasmodium falciparum*, Região Amazônica**. Brasília, D.F., 2001c.

GALLO DA ROCHA, H.M.A. **Manuais de Exames de Hematologia**. Disponível em: <<http://www.lamina.com.br/p-manual-5.htm>>. Acesso em: 03 mai.2002.

GOMES, R.S.; IGREJA, R.P.; HUGGINS, D.W.; BATISTA, R.S. Malária. In: BATISTA, R.S. (Coord). **Abordagem Atual das Doenças Infecciosas e Parasitárias**, Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001, v.1, p.149-166.

GRAU, G.E.; BEHR, C. Cytokines and malaria: for better or for Worse. In: AGGARWAL, B.B.; PURI, R.K.(Coord). **Human Cytokines: their role in disease and therapy**, 1 ed., U.S.A: Blackweell Science Inc., 1995, p. 459-476.

HATI, K. A.; DE, K.M.; CHATTERJEE, S. P.; DAS, C. D.; MAITY, R.C.; MUKHERJEE, H. Envolvment of grastrintestinal tract in *Plasmodium vivax* malaria. **Indian Journal of Malariology**, 29 : 127-128, 1992.

HETZEL, L. **Malária no Rio Grande do Sul**. 1995. Monografia (Especialização em Epidemiologia) – Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá.

HETZEL, L.; MARDINI, L.B.L.F.; LISBOA, M.M.; SOUZA, J.M.. Controle Clínico – Epidemiológico da Malária em Rede Nacional. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.34, Supl. I, p. 345-346, 2001.

IGREJA, R.P. Malária. In: BATISTA, R.S. et. al. (Coord.) **Medicina Tropical: abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001. v. 1, p. 149-166.

KARANEWEERA, N.D.; GRAU, G.E.; GAMAGE, P.; CARTER, R.; MENDIS, K.N. Dynamics of fever and serum levels of tumour necrosis factor are closely associated during clinical paroxysms in *Plasmodium vivax* malaria. **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, Washington, v.89, n.8, p.3200-3203, april, 1992.

KWIATKOWSKI, D.; GREENWOOD, B.M. **Why is malaria fever periodic? A hypothesis**, **Parasitology Today**. Cambridge (EEUU), v.5, n.8, p.264-267, 1995.

LACERDA, M.V.G.; ARCANJO, A.R.L.; FARIAS, A.F.; ALECRIM, W.D.; ALECRIM, M.G.C.A.. **O papel das citocinas nas alterações hematológicas da malária por *P. vivax* e *P. falciparum***, 2002, f. poster (VIII Encontro de Pesquisadores de Malária). Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Universidade do Estado do Amazonas.

LADISLAU, J.L.B. Situação atual da malária na Região Amazônica: In **IX Avaliação do Plano de Intensificação das Ações de Controle da Amazônia Legal. Macapá (AP)**: Palestra de abertura do evento, 09 set 2002.

LESER, W.; BARBOSA, V.; BARUZZI, R.G.; RIBEIRO, M.B.D.; FRANCO, L.J.. **Elementos de Epidemiologia Geral**, São Paulo: Atheneu, 2002, p. 89-144.

MALETTA, C.H.M. **Bioestatística e Saúde Pública**. 3.ed. rev.ampl. Belo Horizonte, Independente, 2000. p. 121-133.

MARQUES, A.C.; GUTIERREZ, H.C. Combate à malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, supl. 3, p. 91-108, out./dez. 1994.

MARQUES, A.C. Migrations and disseminations of malaria in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro: v.31, Supl. I; 17-30 intern. Symp. on malaria, 1986.

McGREGOR, I. A. Nutritional implications. **Reviews of Infections Diseases**, Chicago(EEUU), v.4, n. 4, p. 798-804, jul./aug. 1982.

MILLER, L. H.; MASON, S. J.; CLY, D. F.; Mc GINISS, M. H.. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks – The duffy - blood group genotype FyFy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, V. 295. p. 302-304, 1976.

MUNIZ-JUNQUEIRA, M.I.; TOSTA, C.E. Imunopatologia da malária – mecanismos de imunidade. In: REUNIÃO NACIONAL DE PESQUISADORES EM MALÁRIA, 5; SIMPÓSIO BRASIL-COLÔMBIA SOBRE MALÁRIA, 1, Belém, 1996. **Programa**. Belém, Instituto Evandro Chagas/Fundação Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, 1996. 76p.

OLIVEIRA, R.M.G.; SOUZA, J.M. Revisão do Quadro Clínico em Pacientes Portadores de Malária por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**. SUCAM, Brasília: ISSN 0034-7256, v. 35, p. 57-63, 1983.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Organização Panamericana de Saúde. Divisão de Saúde e Ambiente. **Atenção Primária Ambiental (APA)**. Whashington, D.C., 2000. p. 11-59.

PARK, C.H.L. Plaquetopenia em pacientes com malária por *Plasmodium vivax*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Foz do Iguaçu, 24 a 28 de junho de 2002 (Resumo do Congresso de Medicina Tropical).

PERNETTA, C. **Semiologia Pediátrica**, 4. ed., Rio de Janeiro: Interamericana, 1980. p. 33-70.

RAPAPORT, S.I. **Introdução à Hematologia**. São Paulo: Ed.Roca, 1990. p. 371-376.

REY, L. Parasitologia. Os plasmódios e a malária: **I. Os Parasitos**. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1991. p. 286-297.

REY, L. Malária: **Bases da Parasitologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, p. 106-114.

ROBBINS, S. L.; KURMAR, V.; COTRAN, R.S. **Patologia estrutural e funcional**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1996. p. 321-322

SEVERO, V.; SEVERO, M.M.S.; BEHAR, P.R.; DOSSIN, T.J.. Perfil laboratorial do paciente malárico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 4, p. 141-154, 1994.

SHARMA, J.; BHARADAWA, K.; SHAH, K.; DAVE, S. *Plasmodium vivax* malaria presenting as hemolytic-uremic syndrome. **Indian Pediatrics**, 30: 369-371, 1993.

SILVA FILHO, M. G.; SOUZA, J. M.; COELHO DE MORAES, J. B. Farmacovigilância da cloroquina em pacientes com malária por *Plasmodium vivax* tratados com esquema clássico. **Atualização Científica**, n. 37, p. 98-102, 1999.

SIPAN, R. M. **Mecanismos de coagulação sanguínea**. São Paulo, Niccoliini, 1970. 79p.

SOUZA, J. M.; D'ALMEIDA COUTO, A.A.R.; SILVA, E.B.; ABDON, N.P.; SILVA, R.S.U.. Malária. In: LEÃO, R. N. Q. (Coord.). **Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico**. Belém: CEJUP, 1997. p. 645-669.

SOUZA, J.M.; POVOA, M.M.; FRAIHA NETO, H. Malária. In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. (Coord.). **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte XIII, p. 1498-1500.

SOUZA, J.M.; CALVOSA, V.S.P.; VENTURA, A.M.R.S.; LIBONATI, R.M.F.; PINTO, A.I.N.; SILVA, R.S.U.. Malária. In: **Doenças Infecciosas na Infância e na Adolescência**. EDWARD TONELLI & LINCOLN M.S.FREIRE (Coord). Rio de Janeiro: MEDSI, 2 ed., v.2. cap. 85, 2000, p. 1271-1296.

SUCEN. **Noções básicas sobre malária e informações epidemiológicas**. Disponível em: <<http://www.sucen.sp.gov.br/malaria>>. Acesso em: 10 jul.2000a.

SUCEN. **Histórico, situação atual e Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal**. Disponível em: <<http://www.sucen.sp.gov.br/malaria>>. Acesso em: 10 jul. 2000b.

TANABE, K.; SHIMADA, K.; Incidences of DIC complication in japanese patients with malaria. **Kansenshogaku zasshai**, **64**: 1019-1023, 1990.

TAUIL, P.L. **Epidemiologia e Transmissão da Malária**. In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. (Coord). **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996, v.2. p. 1264-1268.

TOSTA, C.E.; SANTOS NETO, L.L. Citocinas, Integrinas e Patogenia da Malária. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Brasília: v. 22, n. 4, p. 167-170, out-dec, 1989.

VENTURA, A.M.R.S. **Malária por *Plasmodium vivax* na infância e na adolescência: aspectos epidemiológicos clínicos e laboratoriais**. 1997. 139 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém.

VICTORIA, M.; M.B.; VICTORIA, F.; COELHO, A.H.V.; SANTOS, L.O.; ALECRIM, M.G.C. Púrpura Trombocitopênica em pacientes com malária por *Plasmodium vivax*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**, Supl. I: 55, 1998.

YAMAGUCHI, S.; KUBOTA, T.; IZUMI, T.; TAKADA M.; KANOV, S.; SUZUKI, M.; TSUCHIYA, J.; NARUSE, T. Severe thrombocytopenia suggesting immunological mechanisms in two cases of vivax malária. **American Journal of Hematology**, v.56, p. 183-186, 1997.

WEATHERALL, D.J.; The anemia of malaria In: WERNESDORFER, W.H., MCGREGOR, I. Sir. **Malaria Principles and Practice of Malariology**, London: Churchill Livingstone, 1988. v. 1, P. 735 - 751

WERNECK, L.G.; CARVALHO, D.M. **História, conceitos básicos e perspectivas**. In: MINAYO, M.C.S. (Coord.). *Vigilância Epidemiológica*. Rio de Janeiro: Escola Politécnica Joaquim Venâncio, FIOCRUZ, 1999.

WILKERSON, R.C.; GAFFIGAN, T.V.; LIMA, J.B. Identification of Species Related to *Anopheles* (Nyssorhynchus) albitarsis by Random Amplified Polimorphic DNA – Polymerase Chain Reaction (Díptera: *Culicidae*). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro: v. 90 (6): 721-732, nov/dec, 1995.

ANEXOS

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Informações prestadas ao paciente que vai participar do Protocolo de Pesquisa intitulado “**Malária no Pará: Estudo do Quadro Clínico e Laboratorial nas infecções causadas pelo *P. vivax*, na atualidade**” sob a coordenação do pesquisador José Joaquim de Oliveira Neves (médico) e tendo como orientador o Prof. Dr. José Maria de Souza.

I. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Você está sendo convidado a participar de um estudo que irá verificar o que está acontecendo com o seu organismo e quais serão as alterações encontradas em seu sangue, como consequência do quadro de **Malária**, para confrontá-las com o encontrado no estado do Pará. Trata-se de doença muito importante, já que ocorre com muita frequência em nosso Estado, e a cada dia que passa, aumenta o número de pessoas que morrem vítimas dessa enfermidade.

O objetivo deste trabalho é tentar correlacionar os achados obtidos, com os dados disponíveis no referencial teórico.

II. PROCEDIMENTOS

A partir de sua aceitação, todas as suas consultas (inicial e acompanhamento) serão feitas na minha presença, e nesta ocasião anotaremos as queixas que você vai relacionar, bem como lhe faremos exame clínico detalhado com a finalidade de melhor identificar a forma de como a doença se comporta no seu organismo.

Você fará exames de sangue, para que possamos avaliar corretamente se alguma alteração aconteceu no seu organismo como consequência da enfermidade

que você adquiriu. Serão colhidos mais ou menos 15cc de seu sangue, para ver se há anemia ou outras alterações relacionadas ao fígado ou ao seu rim.

Não tome nenhum remédio durante o seu tratamento sem antes avisar seu médico e lhe pedir orientação. Anote em um pedaço de papel qualquer sintoma que você venha a sentir, pois vai ajudar-nos muito nas consultas de controle.

III. POSSÍVEIS DESVANTAGENS

No nosso estudo você não terá nenhuma desvantagem, haja vista que, estamos apenas acompanhando como se comporta o seu organismo com as drogas que você vai utilizar.

IV. BENEFÍCIOS

Pessoalmente você vai ganhar apenas a sua recuperação, isto é, vai ficar curado (a) da malária. No entanto, as observações que iremos fazer com a sua colaboração, poderão se transformar em conhecimentos novos que vão ser úteis para todas as pessoas que tiverem a mesma doença que você.

V. EFEITOS COLATERAIS

Alguns efeitos já são comuns no tratamento de enfermidade. Nosso trabalho é apenas anota-los para estudos futuros. Desta maneira, não se preocupe pois não haverá nenhum problema.

VI. INCENTIVOS

São fornecidos vales-transportes para você, conforme sua necessidade para o comparecimento às consultas e aos exames de laboratório.

Todos terão acompanhamento rigoroso, tanto de modo clínico quanto laboratorial no decorrer da doença e poderão realizar alguns exames de rotina, caso haja necessidade, durante seu controle de cura. Estes exames serão todos grátis, assim como o seu tratamento. Ambos serão pagos pelo Governo Federal

VII. PARTICIPAÇÃO

Sua participação neste estudo é **VOLUNTÁRIA**. A seguir relacionamos alguns esclarecimentos:

1. Você pode se retirar do estudo a qualquer momento se desejar. Se isto ocorrer, pedimos que se for de sua vontade, explique os motivos ao médico responsável, mas não é obrigado.
2. Antes e durante todo o estudo que faremos, você terá o direito de esclarecer suas dúvidas, perguntando o que quiser ao seu médico assistente.
3. Se você quiser apenas fazer seu tratamento, não haverá nenhum problema. Você será tratado sem nenhuma discriminação. Fique tranqüilo.
4. As conversas com o seu médico e os resultados dos exames interessam apenas a vocês. Sendo assim, garantimos segredo absoluto dos mesmos.
5. Não haverá nenhuma forma de pagamento pelas informações, ou seja, nem você e nem outra pessoa envolvida no estudo, receberá algum tipo de recompensa.
6. Caso concorde em participar, você deverá seguir todas as instruções do seu médico assistente para facilitar as observações que serão feitas.

Se você decidir participar do estudo, após ter lido este termo e ser esclarecido em suas dúvidas, solicitamos que assine este documento.

Belém (PA), _____ / _____ / _____

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Pesquisador: José Joaquim de Oliveira Neves- CRM 1392

Endereço: Travessa do Chaco, 2155/201 – Fone: 226-8934

Celular: 9982-2224.

ANEXO II

FICHA DE EXAME CLÍNICO

GUARDA/PN _____ Lâmina nº _____ Data: ___/___/___ Diag: _____

Paciente: _____

Registro: _____ Sexo ___ Idade _____ Responsável _____

Parentesco _____ Fone: _____ Endereço: _____

Perímetro _____ Bairro _____ Peso _____ Cor _____

Ocupação principal _____ Ocup. Alternativa _____

Localidade da infecção _____ Município _____ UF _____

Período de permanência na área _____ Autoctonia () Sim () Não

Passado nosológico: _____ Nº de vezes que teve malária: _____

Última vez _____ Medicamento utilizado: _____

Por quantos dias _____

Outras doenças: _____

Alergia ? () Sim () Não A quê ? _____

Quando adoece usa remédio de farmácia, "caseiro" ou ambos ? _____

Movimentação nos últimos 12 meses _____

Teve febre nesse período ? () Sim () Não. Quantos dias após regressar ? _____

1. HDA: _____

4. RESUMO DOS SINAIS E SINTOMAS

Sinal / Sintoma / DIA	D0*	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	DX	DX
Febre										
Calafrio										
Cefaléia										
Artralgia / Lombalgia										
Astenia / mialgias										
Tonteira										
Zumbidos / Surdez										
Insônia										
Náuseas / vômitos										
Dor abdominal										
Eructação / Flatos										
Diarréia										
Colúria										
Oligúria / Anúria										
Palidez / Icterícia										
Prurido / Alergia										
Tosse / Dispneia										
Anorexia										
Esplenomegalia										
Hepatomegalia										
Pressão Arterial										
Frequência Respiratória										
Pulso										
Temperatura Axilar										

Ausente / normal = 0 – Alteração Discreta = 1 – Alteração Moderada = 2

Alteração Severa = 3 – Alteração Muito Severa = 4 – Indefinida = IND

*** DO = Dia do 1º atendimento com início de medicação específica**

5. TRATAMENTO EFETUADO

TRATAMENTO / CONTROLE				
Dias	Data	Parasitemia / mm ³	Medicamento (s)	Unidades Fornecidas
D0				
D1				
D2				
D3				
D4				
D5				
D6				
D7				
D14				
D21				
D28				
D35				
D60				
D90				
D120				
D150				
D180				

ANEXO III

PARÂMETROS LABORATORIAIS

A) COAGULOGRAMA

Os valores de referência adotados foram:

- a) TC: 5 a 10 minutos (método de Lee – White)
- b) TS: 1 a 3 minutos (método de Duke)
- c) RC: Completa em 1 hora (método observacional)
- d) PL: Entre 5 e 10 petéquias = Teste Positivo Fraco
 Entre 11 ou + petéquias = Teste Positivo Forte
 < de 5 petéquias = Teste Negativo

B) HEMOGRAMA

1- Hemoglobina

- a) Menores de 6 anos = Hemoglobina inferior à 11,0g %
- b) Entre 6 e 14 anos = Hemoglobina inferior à 12,0g %
 (sexo feminino), e 13,0g % (sexo masculino), de acordo com DeMaeyer et. al. 1989
- c) Acima de 14 anos = Hemoglobina inferior à 12,20g % (sexo masculino) e à 11,60g % (sexo feminino), padrões estes utilizados pelo Laboratório de Patologia Clínica do IEC

2 - Hematócrito

36,0 à 56,0 % (Sexo Masculino)

36,0 à 47,0 % (Sexo Feminino)

3 - Hemácias

4,10 à 5,90 milhões / mm³ (Sexo masculino)

3,80 à 5,10 milhões / mm³ (Sexo feminino)

4 - VCM: 86,00 à 95,00 μ³

5 - HCM: 28,00 à 33,00 pg

- 6 - CHCM: 30,00 à 35,00 %
- 7 - Plaquetas: 150.000 à 400.000 / mm³
- 8 - Leucócitos: 5.000 à 10.000 / mm³
- 9 - Basófilos: 0 à 1%
- 10 - Eosinófilos: 2 à 5%
- 11 - Mielócitos: 0%
- 12 - Metamielócitos: 0 à 1%
- 13 - Bastões: 0 à 5%
- 14 - Segmentados: 54 à 62%
- 15 - Linfócitos: 20 à 35%
- 16 - Monócitos: 3 à 8%

C) OUTRAS PROVAS LABORATORIAIS

- 1 - Uréia sérica*: 10,00 à 50,00 mg / dl
- 2 - Creatinina sérica: até 1,40 mg / dl
- 3 - Bilirrubina Total: até 1,0 mg / dl
- 4 - Bilirrubina Direta: até 0,3 mg / dl
- 5 - Bilirrubina Indireta: até 0,7 mg / dl
- 6 - TGO: 8 à 40 U / l
- 7 - TGP: 5 à 32 U / l
- 8 - Fosfatase alcalina **: 110 à 360 U / l (em crianças)
35 à 110 U / l (em adultos)

* Método urease colorimétrico

** Método Cinético

ANEXO IV

**INSTITUTO EVANDRO CHAGAS
PROGRAMA DE ENSAIOS EM MALÁRIA****SOLICITAÇÃO DE EXAMES**

Para o Sr(a): _____

1. HEMOGRAMA
2. TRANSAMINASES
3. BILIRRUBINAS
4. FOSFATASE ALCALINA
5. URÉIA PLASMÁTICA
6. CREATININA PLASMÁTICA
7. TEMPO DE COAGULAÇÃO
8. TEMPO DE SANGRIA
9. RETRAÇÃO DO COÁGULO
10. PROVA DO LAÇO

Belém, de de 200_

JOSÉ JOAQUIM DE OLIVEIRA NEVES
CRM 1392

ANEXO V

FICHA DE LANÇAMENTO DOS DADOS LABORATORIAIS

Nº do ensaio:

Data:

Paciente:

Registro:

Lâmina:

1. **HEMOGRAMA:** HEMÁCIAS:

HCM:

HEMOGLOBINA:

VCM:

HEMATÓCRITO:

CHCM:

2. **PLAQUETAS:**

3. **LEUCÓCITOS:**

Basófilos:

Bastões:

Eosinófilos:

Segmentados:

Mielócitos:

Linfócitos:

Metamielócitos:

Monócitos:

4. **TRANSAMINASES:**

4.1) TGP

4.2) TGO

5. **BILIRRUBINAS:**

Total:

Direta:

6. **FOSFATASE ALCALINA:**

7. **URÉIA PLASMÁTICA:**

8. **CREATININA PLASMÁTICA:**

9. **TEMPO DE COAGULAÇÃO:**

10. **TEMPO DE SANGRIA:**

11. **RETRAÇÃO DO COÁGULO:**

12. **PROVA DO LAÇO:**

