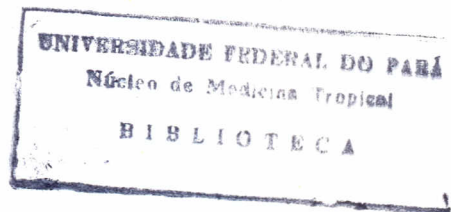


Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura

Malária por *Plasmodium vivax*
na Infância e na Adolescência
Aspectos Epidemiológicos,
Clínicos e Laboratoriais

Belém - Pará
1997



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
INSTITUTO EVANDRO CHAGAS

Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura

**MALÁRIA POR *Plasmodium vivax* NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA -
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS , CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

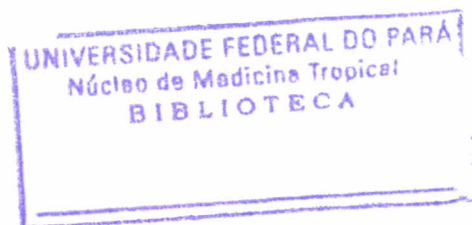
1997

ANA MARIA REVORÊDO DA SILVA VENTURA

**MALÁRIA POR *Plasmodium vivax* NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA -
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, com a colaboração do Instituto Evandro Chagas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical.

Orientador: Prof. Dr. José Maria de Souza.



Belém
1997

616.9362
V468m
D15

Ficha catalográfica preparada por Nazária Higashi, bibliotecária do Instituto Evandro Chagas, Fundação Nacional de Saúde.

Ventura, A.M.R.S.

Malária por *Plasmodium vivax* na infância e na adolescência - Aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. Belém, 1997.
139p.

Dissertação (Mestrado)

1. Malária - epidemiologia 2. Malária - diagnóstico clínico 3. Malária - diagnóstico laboratorial 4. *Plasmodium vivax* I. Título

CDD 614.532

616.9362

**MALÁRIA POR *Plasmodium vivax* NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA -
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

ANA MARIA REFORÉDO DA SILVA VENTURA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, com a colaboração do Instituto Evandro Chagas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Medicina Tropical, orientada pelo Prof. Dr. José Maria de Souza.

Banca Examinadora:

--Prof. Dr. José Maria de Souza

Coordenador do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas
(Belém - Pará)

--Prof. Dr. Antônio Rafael da Silva

Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias-
Universidade Federal do Maranhão

--Prof. Dr. Cláudio Sérgio Carvalho de Amorim

Departamento de Pediatria-Universidade Federal do Pará

--Prof.^a Dra. Eloísa Flora de Arruda Moura

Departamento de Pediatria-Universidade Federal do Pará

Conceito: EXCELENTE

Belém, 16 de dezembro de 1997.

“ A única coisa que a gente deve cuidar é de dar um passo à frente, um passo, por menor que seja.”

John Steinbeck

Ao meu pai, Rui da Silva Ventura, a
minha mãe Lucinda R. da S. Ventura (*in
memoriam*).

Aos meus filhos, Norton e Pedro.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. José Maria de Souza, pela gentil acolhida no Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas, pela orientação recebida durante a realização desta dissertação e sobretudo, pelo exemplo dado por palavras e atitudes de como conduzir-se em busca dos objetivos de um ideal.

Expresso meus agradecimentos às instituições e aos profissionais das diversas áreas do conhecimento, que contribuíram de modo direto ou indireto para a realização desta dissertação.

Ao Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

Aos professores e funcionários do Curso de Mestrado em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, em especial à sua coordenadora, Professora Dra. Ermelinda Moutinho da Cruz, pela sua determinação em manter este curso, bem como pelas palavras de estímulo muitas vezes proferidas.

À Universidade Estadual do Pará, pela dispensa das atividades profissionais e pela concessão de bolsa de estudos.

Ao Hospital Ofir Loyola, em particular aos Dr. Jorge Alberto Langbeck Ohana (ex-diretor), ao Dr. Arnaldo Gama da Rocha (diretor atual) e à Dra. Elza Maria Ferreira Oliveira (chefe da Clínica Pediátrica) pela compreensão e apoio no exercício das atividades profissionais durante a realização desta dissertação

Aos funcionários do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital Ofir Loyola, especialmente ao Dr. Ruy Dias Pinho Borborema, pela realização dos exames ultrassonográficos.

Ao Instituto Evandro Chagas, representado pelo seu diretor Dr. Jorge F.S. Travassos da Rosa, pelo apoio institucional recebido.

Aos integrantes do Ambulatório do Programa de Malária, que no exercício de suas atribuições contribuíram de forma decisiva para que esta

Aos funcionários do Laboratório de Patologia Clínica do Instituto Evandro Chagas, em particular ao chefe do serviço, Dr. Manoel Gomes da Silva Filho.

Ao Serviço de Parasitologia do Instituto Evandro Chagas, representado pela Dra. Marinete Martins Póvoa.

Às bibliotecárias Nazária Higashi e Glads Marins pelo auxílio na elaboração das referências bibliográficas e solicitação de artigos. A Raimundo Nonato Costa pela presteza na seleção e/ou reprodução dos artigos solicitados.

Ao Professor Dr. Manoel Ayres, pela paciência e boa vontade na orientação da interpretação dos dados estatísticos.

À Dra. Rita Uchôa da Silva, pela contribuição na área de informática.

À Professora Dra. Maria Conceição Oliveira Costa, hebeatra, pelo auxílio na interpretação dos dados relativos ao estado nutricional.

À Dra. Ana Virgínia Van Den Bergh, hematologista, pela colaboração prestada na avaliação dos parâmetros hematológicos.

Ao Dr. Alexandre da Costa Linhares, pela revisão do *Abstract*

À Sra. Ivete Noronha Tavares, pela presteza com que realizou a revisão ortográfica do texto.

Aos colegas de mestrado Ana Yecê, Eliete, Erika, Judith, Nagib, Paulo e Vânia, pelo constante companheirismo e solidariedade.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE TABELAS

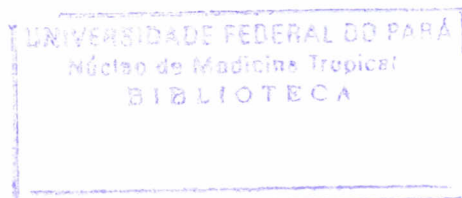
LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1. HISTÓRICO	16
1.2. CICLO EVOLUTIVO	19
1.3. TRANSMISSÃO	21
1.4. EPIDEMIOLOGIA	22
1.5. IMUNIDADE	26
1.6. PATOGENIA	33
1.7. QUADRO CLÍNICO	44
1.8. DIAGNÓSTICO	47
1.9. TRATAMENTO	51
1.10. JUSTIFICATIVA	57
1.11. OBJETIVOS	57
1.11.1. Geral	57
1.11.2. Específicos	58

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS	59
2.1. PROGRAMA DE MALÁRIA	59
2.2. PACIENTES	59
2.3. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO	59
2.4. PROTOCOLO "MALÁRIA NA INFÂNCIA"	60
2.5. AVALIAÇÃO DA FAIXA ETÁRIA	61
2.6. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL	62
2.7. AVALIAÇÃO DA ANEMIA	63
2.8. EVOLUÇÃO CLÍNICA	64
2.9. EXAMES LABORATORIAIS	65
2.10. ESQUEMA TERAPÊUTICO	66
2.11. CONTROLE DE CURA	67
2.12. DEFINIÇÕES UTILIZADAS	68
2.13. TESTES ESTATÍSTICOS	68
3. RESULTADOS	70
4. DISCUSSÃO	96
5. CONCLUSÕES	114
ABSTRACT	116
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
ANEXOS	134



LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Distribuição por faixa etária de crianças com malária por <i>P. vivax</i> atendidas no Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (A.P.M.I.E.C.). Belém-Pará (1995 -1996)	70
Figura 2	Distribuição percentual da procedência, por municípios, dos casos de malária por <i>P. vivax</i> , de crianças atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	71
Figura 3	Distribuição da febre como manifestação inicial da doença em 88 crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	74
Figura 4	Distribuição dos sintomas iniciais de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	75
Figura 5	Periodicidade da febre de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	76
Figura 6	Evolução da tríade malárica e da parasitemia assexuada de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	81
Figura 7	Evolução da palidez, da astenia, da colúria e da parasitemia assexuada de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	82
Figura 8	Esplenomegalia por palpação abdominal e por ultrassonografia abdominal (US) de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	85

LISTA DE TABELAS

	Página	
Tabela 1	História anterior de paludismo de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	72
Tabela 2	Estado nutricional de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	73
Tabela 3	Principais sinais e sintomas no primeiro dia de tratamento (D0) de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	78
Tabela 4	Evolução dos principais sinais e sintomas (com exceção da hepatoesplenomegalia) desde o 1º dia (D0) até o 8º dia de tratamento (D7), de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	80
Tabela 5	Avaliação da hepatomegalia de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , em D0 e D7, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	83
Tabela 6	Avaliação da esplenomegalia de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , em D0 e D7, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	84
Tabela 7	Avaliação do baço (palpação abdominal) e da anemia (taxa de hemoglobina) de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , em D0 e D7, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	86
Tabela 8	Relação palidez / anemia de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	87
Tabela 9	Resposta terapêutica ao esquema clássico com cloroquina (3 dias) e primaquina (14 dias) de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	88

Tabela 10	Parasitemia assexuada (gota espessa) durante os 8 primeiros dias de tratamento de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	89
Tabela 11	Distribuição de parasitas intestinais (%) nos exames coproscópicos de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	92
Tabela 12	Relação entre anemia e exame coproscópico (positivo ou negativo) de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	93
Tabela 13	Relação entre anemia e exame coproscópico (ancilostomídeos X outros helmintos e/ ou protozoários) de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	94
Tabela 14	Relação entre anemia e estado nutricional de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).	95

LISTA DE ABREVIATURAS

Ag7	Antígeno solúvel complexo
A.I.D.P.I.	Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância
Anti TNF	Anticorpo anti -fator de necrose tumoral
A.P.M.I.E.C.	Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas
CHCM	Concentração da hemoglobina corpuscular média
D0	Primeiro dia de tratamento
D7	Oitavo dia de tratamento
DNA	Ácido desoxiribonucleico
FNS	Fundação Nacional de Saúde
G-6-PD	Glicose 6 fosfato desidrogenase
IgG	Imunoglobulina G
IFN γ	Interferon γ
IL-1	Interleucina 1
IL-1 α	Interleucina 1 alfa
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
MSP1, MSP2	Proteínas de superfície do merozoíta

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
PCR	Reação da polimerase em cadeia
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>P. Yoelli</i>	<i>Plasmodium yoelli</i>
Q.B.C.	Quantitative Buffy Coat Analysis
RESA	Antígenos de superfície de eritrócitos infectados com formas em anéis
TNF	Fator de necrose tumoral
VCM	Volume corpuscular médio
WHO	World Health Organization

RESUMO

As crianças, assim como os adultos, são susceptíveis em adquirir malária, apresentando manifestações clínicas de intensidade variável na dependência do seu grau de imunidade e da espécie de plasmódio causadora da infecção. Com o objetivo de traçar o perfil epidemiológico, clínico e laboratorial da malária por *P. vivax* foram avaliadas 100 crianças entre 0 - 14 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico positivo para *P. vivax* (gota espessa), no Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas, Belém- Pará, no período de janeiro de 1995 a novembro de 1996. Em relação à faixa etária, os adolescentes foram os mais acometidos pela doença (37,0%). Os casos autóctones representaram 34,0% da casuística, evidenciando a presença do paludismo nos núcleos urbanos da Região Amazônica. A febre, em 88,0% das crianças se constituiu na principal manifestação clínica inicial da doença. No 1º dia de atendimento (D0), a febre, o calafrio e a cefaléia (tríade malárica) ocorreram respectivamente em 97,0%, 91,0% e 85,0%, enquanto que a hepatomegalia em 29,0% e a esplenomegalia em 46,0% das crianças. Entre palidez e anemia, avaliada pela taxa de hemoglobina, houve uma correlação significativa ($p < 0,05$), verificando-se que entre as crianças pálidas, 89,2% eram anêmicas. A hemólise parece ter sido a causa básica da anemia, tendo também contribuído para sua instalação o retardo no diagnóstico (média de 12,5 dias) e o parasitismo intestinal por ancilostomídeos. Neste estudo, a desnutrição parece não ter exercido qualquer influencia sobre a anemia. Com a terapêutica, observou-se um declínio tanto no percentual de crianças com tríade malárica como no percentual de crianças com parasitemia assexuada, sendo este declínio de maior intensidade na tríade malárica. Outros sinais e sintomas (palidez, astenia, artralgia, cefaléia, colúria) ocorreram por um período de tempo maior do que o da tríade malárica, em geral, persistindo até 14 dias. As complicações presentes durante ou imediatamente após o tratamento, em 5,0% das crianças, foram pneumonia, broncopneumonia, impetigo generalizado, gastroenterite e exantema de etiologia não definida. Em relação à metodologia empregada para avaliação da hepatoesplenomegalia, a ultrassonografia abdominal mostrou-se mais sensível do que a palpação abdominal. Com o tratamento instituído, as taxas de hemoglobina, os reticulócitos e o volume corpuscular médio (VCM) tiveram um aumento significativo de D0 (primeiro dia de terapêutica) para D7 (oitavo dia de terapêutica). Entretanto, em relação à concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) houve uma diminuição significativa nos valores encontrados em D7 quando comparados aos valores de D0, possivelmente às custas de uma menor oferta de ferro para a medula óssea.

1. INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa causada por protozoários pertencentes à classe *Sporozoa*, família *Plasmodiidae*, gênero *Plasmodium*. São várias as espécies de *Plasmodium* que infectam os mamíferos, as aves e os reptéis. No homem, destacam-se as espécies *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale* (Rey, 1992a; Neves, 1995).

O paludismo apresenta ampla distribuição geográfica. Acomete crianças e adultos na dependência de vários fatores, entre os quais, o grau de imunidade do hospedeiro, a adaptação do parasita ao vetor e deste às condições ambientais (Ferreira & Alvarado, 1991).

1.1. HISTÓRICO

A malária é conhecida desde a mais remota antiguidade. Antes da era Cristã, a doença era muito comum na Mesopotâmia, na Índia, na China e no Egito. Há evidência da presença de baços aumentados de provável etiologia malárica em múmias egípcias de cerca de 3000 anos de idade. Papiros provenientes de Ebers (1570 A.C.) também fazem menção de febre associada à esplenomegalia (Bruce- Chwatt, 1988).

No século V antes de Cristo (A.C.), Hipócrates em seus manuscritos mencionou alguns aspectos epidemiológicos (variação sazonal e procedência), descreveu em detalhes o quadro clínico e citou algumas complicações da malária. Por ter sido provavelmente o primeiro a abordar determinadas características da doença, é que Hipócrates, segundo Russel, deve ser

considerado como o primeiro malariologista (Bruce-Chwatt, 1986; 1988; Deane, 1992).

Outrora, a doença era conhecida sob diversas designações: febre perniciosa intermitente, febre severa intermitente, febre dos pântanos, paludismo (Boulos, 1991; Ferrari, 1994). Foi somente no século XVIII, em 1712, que o italiano Francesco Torti adotou o termo malária, que do ponto de vista etimológico significa "ar ruim" (em italiano mal'aria) para uma doença que parecia ter uma relação causal com o ar poluído dos pântanos e que caracterizava-se por febre periódica e esplenomegalia (Deane, 1992). Em 1880, no final do século XIX, o médico francês Laveran, logrou rejeitar a hipótese de transmissão desta doença pelo ar, ao identificar um parasita - o plasmódio - numa lâmina de sangue periférico de um paciente com malária (Schreiber & Mathis, 1987; Bruce-Chwatt, 1988).

Os estudos sobre o tema continuaram e, Golgi em 1885, descreveu 2 espécies de parasitas da malária, morfológicamente diferentes: um era um parasita quartã, que completava seu ciclo de vida no homem em 3 dias (*P. malariae*), e o outro, um parasita terçã, completando seu ciclo de vida em 2 dias (*P. vivax*). Coube também a esse pesquisador, demonstrar a relação existente entre os paroxismos febris que ocorrem na malária e a multiplicação periódica dos parasitas na corrente sangüínea. Marchiafava e Bignami, sete anos mais tarde (1892), observaram que além das duas (2) espécies de plasmódio descritas por Golgi, havia uma outra espécie (*P. falciparum*) determinando uma doença grave designada de Febre Estivo-outonal, por sua maior incidência no verão e no outono. Somente neste século, em 1922,

Stephens descreveu o *Plasmodium ovale*, a quarta espécie de plasmódio causadora de malária no homem, em um esfregaço de sangue de um paciente oriundo do leste da África (Pessoa, 1982; Bruce-Chwatt, 1988; Stephens *apud* McGregor, 1996).

Apesar da descoberta do agente etiológico, o modo de transmissão da malária ainda se constituía num desafio. Na segunda metade do século XIX, alguns cientistas, entre eles o próprio Laveran (*Traité des Fièvres Palustres*-1884), já apontavam para o possível papel dos artrópodes na transmissão da doença (Bruce-Chwatt, 1988). Porém, foi Manson, quem em 1887, estabeleceu as provas científicas de insetos como vetores, demonstrando que o parasita causador da filariíase presente no sangue humano, apresentava seu ciclo de vida em um inseto hematófago. Em 1897, sob incentivo de Manson, o médico inglês Ronald Ross ao viajar para as Índias, identificou oocistos em mosquitos do gênero *Anopheles*, os quais haviam feito repasto em pacientes com "formas em crescente" de plasmódio no sangue periférico. Mais tarde, ao identificar os diversos estágios que o plasmódio apresenta no inseto, Ross não deixou qualquer dúvida sobre a importância do mosquito como vetor da doença (Schreiber & Mathis, 1987; Bruce-Chwatt, 1988; Neves, 1995).

Na Itália, realizando pesquisas paralelas Grassi *et al.* (1899) descreveram o ciclo evolutivo completo do *Plasmodium falciparum* e do *Plasmodium vivax* no homem e no mosquito. Um ano mais tarde, 1900, Grassi ao escrever uma monografia clássica sobre o tema, concluiu que os mosquitos do gênero *Anopheles* eram os únicos vetores capazes de transmitir a malária humana (Bruce-Chwatt, 1988; Neves, 1995).

1.2. CICLO EVOLUTIVO

Os plasmódios tem um ciclo evolutivo complexo que se processa em 2 etapas: fase assexuada no homem (hospedeiro intermediário) e fase sexuada no mosquito (hospedeiro definitivo).

A fêmea do mosquito anofelino infectada ao picar o homem, inocula nos capilares subcutâneos as formas infectantes chamadas de ESPOROZOÍTAS. Cerca de 30 minutos após a inoculação, os esporozoítas não são mais observados na corrente circulatória; encontram-se no fígado, no interior dos hepatócitos e sofrerão um processo de multiplicação por divisão assexuada conhecido como ESQUIZOGONIA PRÉ-ERITROCÍTICA, em vista de preceder obrigatoriamente à fase de parasitismo intraeritrocitário. A duração da esquizogonia pré-eritrocítica varia segundo a espécie de plasmódio (8 dias para o *P. vivax*), originando os ESQUIZONTES, que por sua vez, se segmentam formando milhares de elementos filhos, os MEROZOÍTAS (10000 - 15000 para o *P. vivax*) (Pessoa, 1982; Rey, 1992a).

O hepatócito parasitado, distendido e alterado acaba por romper-se, liberando os merozoítas, muitos dos quais são fagocitados e destruídos pelas células de Kupffer, enquanto que outros sobrevivem, invadem as hemácias e iniciam o segundo ciclo de reprodução assexuada do plasmódio, o CICLO ERITROCÍTICO (Dvorak & Miller, 1975; Rey, 1991; Neves, 1995).

Alguns esporozoítas após a penetração nos hepatócitos, podem não se multiplicar por divisão esquizogônica, permanecendo quiescentes no fígado, como que adormecidos, sendo designados de HIPNOZOÍTAS e se constituem

nas formas responsáveis pelas recaídas, que na malária humana são apanágio do *P. vivax* e do *P. ovale*, podendo ocorrer num intervalo relativamente curto ou após um longo período de tempo (Krotoski, 1985; Despommier, Gwadz, Hotez, 1994).

Os milhares de merozoítas que foram liberados na circulação pela ruptura do hepatócito tem tropismo para os eritrócitos. Contudo, é necessário que os merozoítas reconheçam receptores específicos de superfície sobre a membrana da hemácia para que a invasão se processe. Uma vez ocorrido o reconhecimento, há fusão do merozoíta com a membrana da hemácia, esta invagina-se e o parasita torna-se vacuolado dentro da célula. Nesta fase do seu ciclo, cada merozoíta no interior do eritrócito, diferencia-se na forma em anel do protozoário denominada TROFOZOÍTA. Este, por sua vez se desenvolve, divide seu núcleo por esquizogonia e transforma-se no ESQUIZONTE ERITROCÍTICO (ou simplesmente ESQUIZONTE). O esquizonte por divisão múltipla origina segundo a espécie um número variável (8-32) de merozoítas. Ao conjunto de merozoítas no eritrócito, designa-se MERÓCITO ou ROSÁCEA. Num determinado momento, o eritrócito parasitado rompe-se e libera os merozoítas que irão parasitar outros eritrócitos, reiniciando-se o ciclo eritrocítico (Dvorak & Miller, 1975; Rey, 1992a; Despommier, Gwadz, Hotez, 1994; Neves, 1995).

Alguns merozoítas que penetraram nas hemácias iniciando a fase eritrocítica do ciclo assexuado, não se diferenciam em trofozoítas e evoluem para as formas sexuadas do parasita: GAMETÓCITOS MASCULINOS

(microgametócitos) e GAMETÓCITOS FEMININOS (Macrogametocócitos) (Despommier, Gwadz, Hotez, 1994; Neves, 1995).

O mosquito anofelino ao exercer a hematofagia ingere as formas sangüíneas do parasita. Porém, somente os gametócitos são capazes de evoluir no inseto, as demais formas degeneram. No estômago do mosquito, o gametócito feminino amadurece e transforma-se no MACROGAMETA; o gametócito masculino, por um processo de exflagelação, dá origem aos MICROGAMETAS (4 a 8). Estes, por serem dotados de flagelos movimentam-se ativamente em busca de um macrogameta. Somente um microgameta terá êxito em fecundar o macrogameta, havendo a formação do OVO ou ZIGOTO, que na luz do estômago do mosquito modifica sua forma e recebe a designação de OOCINETO. Este, pela sua mobilidade migra até a parede do estômago onde se encista, daí a designação de OOCISTO. No interior do oocisto, os parasitas multiplicam-se por esporogonia formando os ESPOROZOÍTAS, que serão liberados na cavidade geral do mosquito, em consequência da ruptura do oocisto. Os esporozoítas então, dirigem-se para as glândulas salivares e por ocasião do repasto da fêmea do mosquito anofelino serão inoculados no homem (Pessôa, 1982).

1.3. TRANSMISSÃO

A transmissão natural da malária humana envolve uma fonte de infecção, o homem com gametócitos na corrente circulatória; um vetor, mosquito do gênero *Anopheles* e indivíduos susceptíveis à infecção ou reinfecção. No Brasil, as espécies do vetor mais comumente envolvidas e que

melhor se adaptaram às condições ecológicas e climáticas do país são *Anopheles darlingi*, *Anopheles aquasalis*, *Anopheles albitarsis*, *Anopheles cruzii* e *Anopheles bellator* (Deane, 1986; Rey, 1992b; Neves, 1995).

Outras formas de transmissão bem menos freqüente são as transmissões induzidas, isto é, sem a presença do vetor, envolvendo transfusão acidental de sangue e hemoderivados contaminados pelo parasita do paludismo, partilha de seringas entre usuários de drogas portadores de malária e a transmissão materno-fetal (Fitch, 1992; Neves, 1995).

Muito antes da descoberta do parasita causador da malária, vem sendo discutida sua transmissão vertical. Na primeira metade do século XX, estudos realizados por diversos autores, citados em conjunto por Covell (1950), demonstraram ser a malária congênita um evento raro, com uma incidência de 0,03% em áreas endêmicas. Entretanto, pesquisadores como Larkin & Thuma (1991) encontraram malária congênita (causada por *P. falciparum*) em 29,0% dos recém-nascidos do Zaire, África, o que na ótica dos autores sugere que o problema possa estar sendo subestimado nos países do terceiro mundo.

1.4. EPIDEMIOLOGIA

No panorama mundial das doenças infecto-parasitárias, a malária ocupa posição de destaque, sendo encontrada em diversos países dos continentes Africano, Asiático, Oceania e das Américas. Observa-se uma alta incidência de paludismo, mesmo considerando-se o sub-registro no número de casos da doença, às custas da deficiência na infra-estrutura dos serviços de notificação em várias partes do mundo. Segundo a World Health Organization (WHO,

1995) devem haver, no globo, 300 a 500 milhões de casos clínicos de malária a cada ano, com cerca de 1,4 a 2,6 milhões de óbitos / ano.

Na África situa-se o maior foco da doença com alta morbidade e mortalidade, particularmente em crianças. Neste continente todas as quatro (4) espécies de plasmódio que infectam o homem podem causar malária, porém, há predomínio do *P. falciparum* (Ferreira & Alvarado, 1991).

Nas Américas, segundo a Organização Panamericana de Saúde (OPAS, 1996), 32,0% da população vive em zonas onde há condições ecológicas propícias à transmissão da malária.

No Brasil, a distribuição dos casos não é uniforme, registrando-se maior frequência de malária na Amazônia Legal, considerada área endêmica da doença. Os dados epidemiológicos da Fundação Nacional de Saúde (FNS) registraram um aumento no número percentual de casos de malária na Região de 98,0%, em 1992 para 99,1%, em 1993 (Marques, 1995).

Portanto, em 1993, foram registrados 479 133 casos de paludismo na Amazônia, dos quais 137 195 no Estado do Pará, correspondendo ao Estado com maior número de casos da doença, seguido por Mato Grosso (129 711 casos) e Rondônia (101 298 casos). Os demais Estados da Amazônia Legal notificaram em conjunto 110 929 casos da doença (Marques, 1995).

Nos anos subsequentes, o Pará se manteve na liderança em números absolutos de casos de malária, registrando-se 151 396 casos, em 1994 e 173 997 casos, em 1995 (Brasil / MS / FNS-Pa, 1997).

No Brasil, embora não conste dos dados estatísticos fornecidos pela FNS o número de crianças com malária, acredita-se que este percentual vem

umentando nos últimos anos, tendo em vista o perfil de atendimento no Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (Belém, Pará), quando o número de casos na infância representou menos de 10,0% do total do atendimento em 1987, comparados com cerca de 20,0% nos anos de 1993/1995.

No Brasil, em relação à fórmula parasitária, a malária é causada por *P. vivax*, *P. falciparum* e mais raramente por *P. malariae*. Segundo a casuística de 1993 (FNS), o *P. vivax* é a espécie predominante (63,46%), seguindo-se o *P. falciparum* (35,80%) e por último, o *P. malariae* (0,04%). A malária mista, isto é, a associação de infecções por *P. vivax* e *P. falciparum*, teve uma frequência de 0,04% (Marques, 1995).

Os fatores que contribuem para que a Amazônia detenha a quase totalidade dos casos de malária no Brasil incluem as características geográficas e ecológicas da região (áreas de floresta, chuvas abundantes, grande número de rios, temperatura e umidade do ar propícias à proliferação do vetor), abertura contínua de frentes de trabalho, sobretudo em extrativismo mineral (ouro) e em projetos agropecuários, construção de rodovias e hidroelétricas (Tauil, 1984; Deane, 1988; Marques & Gutierrez, 1994).

A exploração das riquezas na Amazônia intensificou-se a partir da década de 70, com a implantação de numerosos pólos de trabalho, trazendo em seu bojo um fluxo migratório de indivíduos procedentes dos mais diversos Estados (Tauil, 1984). Rondônia, por exemplo, em apenas uma década (1970-1980) registrou aumento superior a quatro (4) vezes no tamanho de sua

população. No Pará, houve aumento superior a 50,0% na densidade demográfica nos censos de 1970, 1980 e 1991 (Marques & Gutierrez, 1994).

Segundo Sawyer & Sawyer, *apud* Marques & Gutierrez (1994), os surtos de malária na região Amazônica não se devem somente a fatores demográficos ("migração") ou ecológicos ("floresta úmida"). Os aspectos sócio-culturais da população também contribuem de modo significativo para o desencadeamento dos surtos. Deste modo, nos acampamentos de construtoras, a malária costuma ter baixa incidência ou estar ausente, em função da rigorosa fiscalização no ingresso de trabalhadores, no controle da transmissão pelos vetores e pelo diagnóstico e tratamento precoce das fontes de infecção. Entretanto, nos garimpos abertos, os casos podem assumir proporções alarmantes, pela facilidade com que o homem se expõe ao anofelino infectado (os garimpeiros trabalham com pouca roupa e nos horários de maior atividade vetorial), pela multiplicidade de criadouros e pela existência de muitos portadores assintomáticos (Barata, 1995).

Os casos "importados" de malária, isto é, a introdução ou reintrodução da malária em uma comunidade na qual não havia a doença, é consequência de uma população flutuante de reduzido nível cultural e escassa capacidade econômica que em busca de melhores condições de vida, via de regra, migra de um local para o outro, às vezes até retornando a sua terra natal (Marques, 1987; Marques & Gutierrez, 1994; Barata, 1995).

Na Amazônia, as condições ambientais propícias à transmissão do paludismo expõem as crianças, à semelhança do que ocorre com os adultos, ao risco de adquirir a infecção, especialmente em viagens às zonas

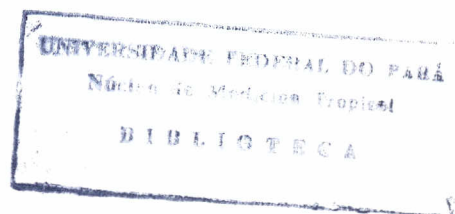
malarígenas, em frentes de trabalho (atividades agrícolas, garimpo) ou no domicílio.

No Brasil, para vencer o desafio de controlar a malária, segundo o que preconiza a Organização Mundial de Saúde (OMS), é de capital importância que haja uma parceria entre a FNS, a Comunidade, o Município e o Estado, haja vista a diversidade dos aspectos epidemiológicos que determinam o aparecimento e a manutenção dos casos da doença, especialmente na Amazônia (Marques & Gutierrez, 1994; Barata, 1995).

1.5. IMUNIDADE

As relações parasita x hospedeiro são reguladas por diversos fatores que envolvem a imunidade, natural ou adquirida, e que vão determinar a susceptibilidade do indivíduo à infecção malárica (Dupasquier, 1989; Høgh, 1996).

Para que os merozoítas possam infectar as hemácias, é necessária a presença de receptores específicos na superfície destas células. No caso do *P. vivax*, estes receptores são o grupo sanguíneo "Duffy"; o que explica a resistência da maioria da população negra da África à malária por *P. vivax*, por terem eritrócitos com genótipo "Duffy" negativo (Miller *et al.*, 1976). Por sua vez, estudos realizados na América do Sul por Montoya *et al.* (1994) em diferentes grupos étnicos da Colômbia evidenciaram uma possível resistência da população negra com genótipo "Duffy" negativo à infecção pelo *P. vivax*.



Do mesmo modo, observa-se a influência de determinantes genéticos sobre a patogenia da malária, nos casos de indivíduos portadores de hemoglobinopatias (anemia falciforme, hemoglobinopatia C, talassemia) ou de defeitos enzimáticos no ciclo oxidativo dos eritrócitos (deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase - G-6-PD). Nestes indivíduos, o quadro clínico determinado pelo plasmódio costuma ser mais brando, com tendência à cura em curto período de tempo, visto o parasita encontrar, nestas situações, condições desfavoráveis para o seu desenvolvimento (Nurse, 1979; Martin, 1994; Krogstad, 1995; Høgh, 1996).

A imunidade adquirida é espécie-específica, isto é, própria para cada tipo de plasmódio, com diversidade na resposta imune para os diferentes estágios evolutivos do parasita e até mesmo, para diferentes cepas de uma mesma espécie (Krogstad, 1995; Høgh, 1996; Muniz-Junqueira & Tosta, 1996). De fato, a imunidade antimalárica é complexa e envolve a participação de linfócitos T, linfócitos B e macrófagos que em conjunto produzem fatores específicos e inespecíficos com a finalidade precípua de restringir o crescimento e a proliferação do parasita (Grau & Behr, 1995; Høgh, 1996).

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 parasitas, pigmento malárico, restos celulares, hemácias parasitadas e não parasitadas (Ferreira & Alvarado, 1991; Tosta, 1992).

Precocemente, no curso da parasitemia há ativação da imunidade humoral, com produção de anticorpos cepa-específicos. A infecção malárica promove aumento nas concentrações séricas de Imunoglobulinas G e M (IgG, IgM) com a finalidade básica de atuar sobre o estágio eritrocítico do parasita, ao interferir na invasão do eritrócito pelo merozoíta ou por promover fagocitose de hemácias parasitadas e não parasitadas, em cujas membranas porém, se fixaram antígenos do parasita, ou ainda por participar da citotoxicidade celular. Uma vez cessada a parasitemia, os níveis séricos de IgM regridem, enquanto que as IgG persistem por meses após o término do estímulo antigênico (Almeida, 1993; Muniz-Junqueira, 1996).

Em relação à imunidade celular, esta necessita ser melhor compreendida. Sabe-se entretanto, que os linfócitos T têm participação efetiva na destruição de parasitas, atuando como células auxiliares de linfócitos B (aumentando a resposta humoral), ativando macrófagos, células NK ("natural killer cells") ou ainda produzindo citocinas, mediadores celulares de vários processos imunes (Clark, 1987; Tosta & Santos-Neto, 1989; Tosta, 1992; Høgh, 1996).

O interferon γ (IFN γ) que é produzido por uma sub-população de linfócitos T, TH1, ativa monócitos e macrófagos, os quais se constituem, como já mencionado, nas principais células efetoras para destruição intra ou extra celular do plasmódio (Clark, 1987; Høgh, 1996).

Estes monócitos e macrófagos uma vez ativados, secretam entre outros produtos, o fator de necrose tumoral (TNF), que possui uma atividade antiplasmódio quando em níveis normais, porém, quando produzido em

excesso, determina uma série de eventos fisiopatológicos, como por exemplo, comprometimento cerebral na malária por *P. falciparum* (Clark, 1981; 1989; Grau *et al.*, 1989; Kwiatkowski *et al.*, 1990).

Em áreas endêmicas de malária, o feto adquire imunidade passiva pela transferência de anticorpos IgG antimaláricos pela placenta, os quais são responsáveis por uma proteção parcial em crianças menores de 1 ano, pois em geral, estas crianças não adquirem a infecção, e quando o fazem, não desenvolvem as manifestações clínicas da doença (Randall & Seidel, 1985; Høgh, 1996).

Na Amazônia, Calvosa (1995) ao estudar pacientes grávidas com malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum*, utilizando testes de imunofluorescência indireta observou 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 dos 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), contudo, com hemoscopias sucessivamente negativas, sem que houvesse manifestações clínicas sugestivas de malária.

A malária pode ocorrer de forma endêmica ou epidêmica. O grau de endemicidade baseia-se no Índice Esplênico (OMS, 1951), definido pela proporção de crianças entre 2 - 9 anos com baço palpável em uma amostra numericamente significativa de crianças em uma determinada localidade.

Segundo este índice há regiões hipoendêmicas (índice menor que 10,0%), mesoendêmicas (índice entre 11,0% e 50,0 %), hiperendêmicas (índice superior a 50,0%) ou holoendêmicas (índice superior a 75,0%) (Ferreira & Alvarado, 1991; Ferrari, 1994).

Estudos epidemiológicos em populações de áreas de alta endemicidade para malária, nas zonas ditas hiperendêmicas ou holoendêmicas, demonstram que pelo menos dois fatores influenciam a susceptibilidade dos indivíduos à infecção: tempo de exposição e idade do hospedeiro (Tosta, 1992).

Os adultos residentes nestas áreas malarígenas, pela exposição contínua aos antígenos do plasmódio desenvolvem de modo lento e gradual, uma resposta imune à infecção. Porém, seria uma resposta parcial, uma vez que não os impede de adquiri-la, ocorrendo com o passar dos anos, um equilíbrio nas relações parasita x hospedeiro, determinando baixos níveis de parasitemia e manifestações clínicas escassas ou ausentes (Tosta, 1992; Baird, 1995; Høgh, 1996).

Ainda em relação a imunidade antimalárica, esta é transitória. O indivíduo afastando-se alguns anos da área endêmica, ao retornar torna-se tão susceptível à infecção quanto um indivíduo não imune, o que denota que a imunidade antipalúdica somente se mantém às custas de contínua exposição aos antígenos do plasmódio (Tosta, 1992).

Diferente do que ocorre com os adultos, as crianças residentes em áreas malarígenas de alta transmissão possuem susceptibilidade variável à infecção, segundo a faixa etária a que pertencem. Até o primeiro ano de vida, elas são pouco susceptíveis pela presença de anticorpos protetores (IgG) que

receberam passivamente durante a gestação. Há ainda outros fatores que contribuem para esta proteção, tais como o predomínio de hemoglobina F (Hb F) nas hemácias dos lactentes e a inexistência do ácido paraminobenzóico (essencial para o metabolismo do plasmódio) no leite materno (Randall & Seidel, 1985).

As crianças de 1-5 anos de idade, são as que pagam maior tributo à doença, com alto grau de morbidade e mortalidade. Segundo Brown & Brown citado por Baird (1995), isso ocorre pela provável incapacidade que estas crianças têm em desenvolver uma resposta imune generalizada eficaz contra as variantes do plasmódio, em conseqüência de uma exposição incompleta aos epítomos imunogênicamente disponíveis, ou por incapacidade constitucional de seus sistemas imunes. A partir dessa idade, na vigência de exposição prolongada aos antígenos do parasita (infecções repetidas), há um provável amadurecimento dos mecanismos imunológicos, desenvolvendo-se um estado gradual de imunidade em que as crianças costumam ter pouca ou nenhuma sintomatologia clínica com baixas parasitemias, semelhante ao que ocorre em adultos que vivem em áreas endêmicas de malária (Ferrari, 1994; Baird, 1995; Høgh, 1996).

Por outro lado, em zonas malarígenas de baixa e média endemicidade, a população como um todo pelo seu estado não imune, possui a priori risco igual em adquirir a infecção (Tosta, 1992).

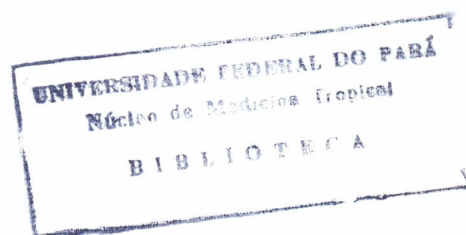
O estado de imunodepressão, a ativação policlonal de linfócitos com hipergamaglobulinemia e a formação de auto-anticorpos que podem ocorrer na

malária parecem ser conseqüência da desregulação da resposta imune induzida pela infecção (Weidanz *apud* Tosta, 1987).

É provável, segundo Tosta, Santos e Ávila, citados por Tosta (1987), que a imunodepressão esteja relacionada, entre outros fatores, a alterações na produção de mediadores pelas células mononucleares. Por exemplo, a interleucina 1 (IL-1), mediadora essencial para indução da resposta imune, está diminuída na vigência da infecção malárica. As custas de anticorpos linfocitotóxicos ou pela ausência de resposta à atividade imunomoduladora das prostaglandinas, há diminuição dos linfócitos circulantes T e B, podendo ocorrer linfopenia (Greenwood, Oduloju, Stratton, 1977; Wells *et al.*, 1980).

Especialmente na fase aguda da malária, a imunodepressão pode tornar o hospedeiro mais susceptível a certas infecções bacterianas e virais (Tosta, 1992). É conhecida a associação entre linfoma de Burkitt e malária (Greenwood, 1987). McGregor & Barr (1962) observaram resposta deficiente à vacina antitetânica em crianças de áreas endêmicas de malária, não submetidas à quimioprofilaxia. Houve também alterações na resposta vacinal nos trabalhos realizados por Greenwood *et al.* (1972) em crianças com malária aguda por *P. falciparum*, com relação ao toxóide tetânico e ao antígeno O da *Salmonella typhi*. Entretanto, o assunto é polêmico e merece estudos mais detalhados para avaliar a resposta imunogênica do hospedeiro às vacinas na vigência de um quadro de paludismo.

1.6. PATOGENIA



A malária é uma doença sistêmica cujas manifestações clínicas são variáveis em intensidade e gravidade, segundo a espécie do plasmódio e o grau de imunidade do hospedeiro (Ferreira & Alvarado, 1991; Greenwood, Marsh, Snow, 1991).

Na malária por *P. falciparum* a doença pode evoluir com complicações e até mesmo para o óbito, em decorrência de uma série de eventos patológicos, nem sempre bem compreendidos, entre os quais, hiperparasitemia, pela capacidade dos merozoítas dessa espécie invadir hemácias de qualquer idade; alterações na microcirculação, consequência dos fenômenos de citoaderência e formação de rosetas e eventos imunológicos (Randall & Seidel, 1985; Targett, 1992; Neves, 1995).

A citoaderência é o fenômeno pelo qual antígenos oriundos do interior do parasita são transportados para a superfície dos knobs (saliências existentes nos eritrócitos parasitados), permitindo a ligação dos glóbulos vermelhos parasitados a receptores específicos nas células endoteliais. Rosetas, por sua vez, são agregados celulares de hemácias não parasitadas e parasitadas na microcirculação. Em conjunto, ambos os fenômenos determinam lentidão do fluxo sanguíneo no endotélio de vênulas e capilares, propiciando a instalação de trombose, isquemia, anóxia e necrose tecidual em vários órgãos, especialmente no sistema nervoso central, rins e pulmões (Wahlgren *et al.*, 1994; Cooke & Coppel, 1995).

O TNF tem papel relevante nos eventos imunológicos da malária desempenhando funções biológicas e patológicas (Tosta & Santos Neto, 1989; Kwiatkowski, 1995). Sua produção é determinada por fatores ligados ao

parasita: expressão de toxina pelo plasmódio, variável entre as diversas cepas (Allan et al., 1993), dinâmica da população de parasitas (Kwiatkowski & Novak *apud* Kwiatkowski, 1995); e por fatores ligados ao hospedeiro: variação no polimorfismo genético quanto a produção de TNF (Kwiatkowski, 1995), aquisição de anticorpos antitóxicos e outras adaptações da resposta imune pelo hospedeiro (Bate & Kwiatkowski, 1994).

A interação destes fatores pode levar a produção excessiva de TNF determinando quadro de malária cerebral nos casos da doença causada por cepas de *P. falciparum* com propriedades de seqüestração, uma vez que somente uma pequena proporção de indivíduos portadores de malária por *P. falciparum* evolui com comprometimento cerebral (Clark *et al.*, 1989; Kwiatkowski, 1995).

Nos pacientes com malária por *P. vivax*, na vigência da febre, pode haver picos elevados de TNF comparáveis àqueles observados na malária maligna (Karunaweera *et al.*, 1992a). Entretanto, por não haver alterações microvasculares, não há comprometimento cerebral, assim como outros eventos patológicos (insuficiência renal, edema pulmonar) que se constituem nas complicações da malária por *P. falciparum* (Krogstad, 1995; Kwiatkowski, 1995).

A ruptura dos eritrócitos ao término da esquizogonia eritrocítica, promove a liberação de merozoítas que vão infectar novos eritrócitos 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 termorregulador do hipotálamo desencadeando febre (Pichyangkul, Saengkrai, Webster, 1994; Kwiatkowski, 1995).

Os pirógenos endógenos compreendem um grupo de citocinas: fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 alfa (IL-1 α), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), proteína inflamatória do macrófago, produzidas especialmente pelas séries monocíticas-macrofágicas; e linfotoxina alfa sintetizada principalmente pelos linfócitos. Neste grupo, o TNF α é o mais bem estudado, por estar em maior quantidade no sangue circulante de pacientes palúdicos, já tendo sido inclusive demonstrado sua efetiva participação na fisiopatogenia da febre. As demais citocinas, embora presentes na circulação terão suas funções melhor definidas no futuro, ao serem empregadas anticitocinas para fins terapêuticos (Kwiatkowski, 1995).

Há controvérsia quanto à natureza das substâncias tóxicas que estimulam a liberação dos pirógenos endógenos. A hemozoína, resultante da degradação da fração heme da hemoglobina pelo parasita, possui propriedades de induzir a produção de TNF (Pichyangkul, Saengkrai, Webster, 1994). Por sua vez, antígenos maláricos como *RESA* (antígenos de superfície de eritrócitos infectados com formas em anéis), *Ag 7* (antígeno solúvel complexo), *MSP 1* e *MSP 2* (proteínas de superfície do merozoíta) também tem sido incriminados como capazes de estimular a liberação de TNF pelo sistema monocítico-macrofágico do hospedeiro (Kwiatkowski, 1995).

Estudos realizados por Bate *et al.* (1992a,b), em roedores infectados com *P. yoelii* evidenciaram a presença de uma toxina principal liberada pelo parasita cuja estrutura fosfolipídica era possivelmente responsável pela

atividade indutora do TNF. Prosseguindo em suas pesquisas, esses autores observaram que antisoros contra lisados de *P. yoelii* foram capazes de inibir a liberação do TNF de *P. vivax* e de *P. falciparum*, o que levou os autores a concluir pela hipótese da atividade indutora do TNF depender de uma estrutura fosfolípídica comum a todas as espécies de plasmódio. Embora as evidências atuais demonstrem haver uma toxina principal sintetizada pelo parasita, estudos adicionais são necessários para verificar uma possível interferência do hospedeiro sobre esta toxina, modificando-a ou permitindo que a mesma se expresse com maior intensidade sobre o sistema imune (Kwiatkowski, 1995).

Na malária, a febre contribui para a defesa do hospedeiro. Trabalhos experimentais demonstram que o plasmódio tem seu crescimento inibido em temperaturas febris (Kwiatkowski, 1995). De modo similar, o TNF possui atividades antiparasitária, quer por ação direta ao atuar por sinergismo com fatores complementares, quer por ação indireta causando febre, promovendo liberação de radicais de oxigênio livre e óxido nítrico ou ainda por intensificar a fagocitose (Karunaweera *et al.*, 1992a,b; Kwiatkowski, 1995).

Segundo Kwiatkowski (1995) a febre e TNF são responsáveis pela manutenção da densidade parasitária em níveis aceitáveis aos mecanismos de defesa do hospedeiro. Na fase inicial da infecção malárica, a densidade de parasitas assexuados eritrocíticos cresce em proporção exponencial, e o paciente permanece assintomático até que esta densidade parasitária alcance um determinado nível, denominado limiar febril (Ross & Thomson *apud* Kwiatkowski, 1995).

O limiar febril varia entre as espécies parasitárias e em menor grau entre os indivíduos. Nas infecções pelo *P. vivax*, o limiar manifesta-se numa parasitemia de cerca de 100 parasitas/ul de sangue (Kitchen *apud* Kwiatkowski, 1995). A partir deste momento, o paciente apresenta febre e ocorre uma regulação na densidade parasitária, mais prolongada nos pacientes não imunes do que nos semi-imunes; até que outros mecanismos imunes do hospedeiro levem ao declínio da parasitemia e ao desaparecimento da febre.

A liberação das citocinas pelas células de defesa do hospedeiro, secundária à esquizogonia eritrocítica, também é responsável pelos sintomas que acompanham o quadro febril como calafrio, cefaléia, mialgias, insônia e anorexia (Kwiatkowski, 1995).

A hepatoesplenomegalia é resultante da hiperplasia e hipertrofia do sistema linforreticular. Nestes locais, os macrófagos ativados promovem a defesa do organismo fagocitando parasitas e produtos contidos no interior dos eritrócitos, que foram lançados na circulação no término de cada esquizogonia (Boulos, 1991).

Em relação à anemia, os mecanismos fisiopatológicos são complexos e multifatoriais, e incluem a lise da hemácia pela ação direta do parasita, mecanismos imunes, hiperfagocitose e diseritropoiese (Woodruff, Ansdell, Pettit, 1979; Burgmann *et al.*, 1996).

Segundo Crane (1991), a ruptura de eritrócitos parasitados que ocorre durante a esquizogonia se constitui no principal mecanismo envolvido na patogênese da anemia.

A participação de fenômenos imunológicos induzindo anemia nos pacientes palúdicos foi inicialmente cogitada por Zuckerman *apud* Crane (1991), na década de 60, ao notar que alguns pacientes com reação antiglobulina positiva (Coombs +) apresentavam hemólise desproporcional ao grau de parasitemia. Desde então, numerosos trabalhos nos quais há diversidade nas variáveis raça, idade, tempo de exposição e nível de endemicidade para malária tem surgido na literatura, favorável ou contrário a essa hipótese.

Woodruff e colaboradores (1979) observaram em um grupo de pacientes estudados, persistência da hemólise por 4 a 5 semanas após *clearance* da parasitemia, pela presença de imunocomplexos na superfície do eritrócito, sendo que a anemia desencadeada pelo processo foi mais intensa nos casos de malária por *P. falciparum* do que nos casos de malária por *P. vivax*.

Abdalla, Kasili, Weatherall (1983) encontraram alta incidência de reação antiglobulina direta positiva (evidência de anemia hemolítica adquirida) em crianças africanas com malária por *P. falciparum*. Do total, 2/3 destas crianças (especialmente na faixa etária de 18 meses a 5 anos) apresentavam no soro IgG (IgG₁, IgG₃) e Complemento (C₃, C₄) aderidos à superfície dos eritrócitos, em relação às crianças não infectadas, indicando haver relação direta entre o desenvolvimento de reação antiglobulina positiva e infecção malárica.

Por outro lado, ao estudar o soro de pacientes não imunes com malária por *P. falciparum*, Weatherall (1988) observou diminuição na meia vida de eritrócitos na fase de recuperação pós-tratamento da infecção, sem contudo

demonstrar evidências de comprometimento hemolítico auto-imune (reação antiglobulina direta positiva).

Portanto, são necessários estudos adicionais em diversas partes do globo, envolvendo crianças e adultos com malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum* para estabelecer o real papel dos imunocomplexos circulantes ou auto-ímmunes no componente hemolítico da anemia do paludismo, bem como sua possível interação com as diversas variáveis envolvidas (Weatherall, 1988).

O baço desempenha papel crucial na defesa contra a malária. A esplenectomia torna os indivíduos naturalmente resistentes, susceptíveis ao paludismo; e naqueles que apresentam a doença, a ausência do baço predispõe à exacerbação das manifestações clínicas, aumentando as chances de óbito (Fitch, 1992).

Para melhor exercer sua função de hemocaterese, o baço possui as chamadas "células de barreira" que nada mais são do que fibroblastos da polpa esplênica ativados por TNF, IL-1 e endotoxina, formando uma rede sincicial na qual as hemácias e os macrófagos estão em íntima associação antes da ocorrência da fagocitose. Estas células formam uma barreira perivascular, daí sua designação, ao redor dos seios esplênicos dificultando a saída de hemácias parasitadas e não parasitadas, sendo então fagocitadas (Weiss, 1991). Este mesmo mecanismo explica a menor sobrevivência das hemácias (não parasitadas) quando transfundidas em pacientes com malária (Rosenberg *et al.*, 1973; Crane, 1991).

Alterações morfológicas na medula óssea têm sido relatadas na fase do ataque agudo do paludismo. Pode haver hiperplasia, principalmente às custas de precursores de leucócitos do que de eritrócitos; hipoplasia da série vermelha e, o que se observa com mais frequência displasia eritróide (Abdalla *et al.*, 1980).

À microscopia óptica, nas medulas ósseas de um grupo de crianças africanas com infecção aguda pelo *P. falciparum*, foram observadas desde alterações pouco significativas com número normal ou reduzido de precursores eritróides e discreto aumento de linfócitos e células plasmáticas até alterações diseritropoiéticas marcantes (nos casos de crianças com anemia grave) com presença de eritroblastos multinucleados, cariorrexis, divisão amitótica nuclear incompleta e desproporcional e pontes citoplasmáticas (Abdalla *et al.*, 1980).

À luz de estudos microscópicos (microscopia óptica e eletrônica) a displasia eritróide não está relacionada à ação direta do parasita sobre as células precursoras dos eritrócitos (Weatherall, 1988). Sua causa é desconhecida (Burchard *et al.*, 1995). Todavia, parece resultar da ação do TNF produzido em resposta a liberação de endotoxinas ou antígenos maláricos sobre os precursores eritróides, podendo esse efeito perdurar por semanas após o tratamento antipalúdico (Miller *et al.*, 1989; Miller, Good, Milon, 1994).

Por outro lado, não está claro se as modificações diseritropoiéticas observadas na malária aguda são próprias desta condição ou se ocorrem em outras infecções. Sabe-se que achados similares podem ser encontrados nas

deficiências de vitamina B₁₂, folatos e na anemia sideroblástica (Weatherall, 1988).

A eritropoietina constitui-se no principal fator regulador da produção de eritrócitos. Sua concentração sérica aumenta exponencialmente à medida que os níveis de hemoglobina diminuem (Burgmann *et al.*, 1996).

Não há consenso entre os autores sobre o papel que a eritropoietina desempenha na anemia da malária. Para Burchard *et al.* (1995), há uma resposta adequada de eritropoietina nos quadros de anemia por *P. falciparum*, enquanto que para Burgmann *et al.* (1996), essa produção seria inadequada, havendo a necessidade de estudos adicionais para elucidar a função da eritropoietina nesta doença, considerando a existência de vários fatores que podem interferir na sua produção, como por exemplo, comprometimento renal (malária por *P. falciparum*) e possível ação inibitória "in vivo" / "in vitro" das citocinas e interleucinas que atuam na fisiopatogênese das diversas manifestações clínicas da malária.

A importância da malária em produzir anemia por deficiência de ferro depende do estado pré-existente deste mineral no organismo. Em consequência da ruptura do eritrócito, encontra-se hemoglobina livre na circulação e havendo saturação dos mecanismos disponíveis para retenção do ferro, o mesmo é eliminado na urina sob a forma de hemoglobinúria, hemossiderinúria (Oliveira, I. 1990). Entretanto, pode ocorrer diminuição de sua absorção ou sua imobilização por longos períodos em complexos hemozóinicos (McGregor, 1988). Considerando-se os ataques recorrentes de paludismo, parece que o grau de ferro perdido seja insuficiente para

exteriorizar clinicamente anemia ferropriva nos indivíduos com ferro adequado de reserva, a menos que os estoques de ferro estejam no seu limite ou deficientes (Crane, 1991).

Torna-se difícil estabelecer com exatidão a influência que a anemia secundária à infecção malárica possa ter sobre o hospedeiro, uma vez que nas áreas onde ocorre a doença, a população freqüentemente apresenta múltiplas condições mórbidas, entre as quais deficiência de ferro e outros nutrientes, parasitoses intestinais, infecções bacterianas, distúrbios genéticos dos eritrócitos; fatores que embora relevantes, não são em geral abordados com profundidade ao se realizarem estudos sobre a fisiopatogenia da anemia no paludismo (Weatherall, 1988).

A malária pode comprometer a nutrição da criança ao restringir sua ingesta alimentar em decorrência da anorexia e dos vômitos. Por sua vez, a febre, quase que invariavelmente presente no quadro clínico pode trazer conseqüências para o estado nutricional ao induzir aumento da excreção do nitrogênio urinário, predispondo a um balanço nitrogenado negativo (Beisel, 1977), o que provavelmente reflete a mobilização dos aminoácidos a partir dos tecidos do hospedeiro para a síntese de proteínas, as quais são utilizadas nos mecanismos específicos e inespecíficos de defesa (McGregor, 1988). Além do mais, a malária pelos seus efeitos imunossupressores pode aumentar a susceptibilidade a infecções de várias etiologias, contribuindo para agravar o estado nutricional pré-existente (McGregor, 1988).

Alterações nutricionais conseqüentes à malária foram evidenciadas por Shiff *et al.* (1996) na Tanzânia (África), área holoendêmica da doença, onde os

autores sugerem que infecções repetidas por *P. falciparum* foram responsáveis por menor ganho ponderal em crianças (especialmente, naquelas abaixo de 18 meses).

Por outro lado, o inverso, isto é, a influência que o estado nutricional possa exercer sobre a malária, parece incerto, além do que os resultados obtidos no modelo animal serem de difícil extrapolação para o homem, cujas deficiências nutricionais são mais complexas (McGregor, 1982; 1988).

Em áreas onde coexistem malária e desnutrição proteico-calórica, poder-se-ia supor que esta última por comprometer a imunidade celular e humoral (Meira, 1995) intensificasse as manifestações patogênicas da malária, haja vista que a resposta imune ao plasmódio envolve sub-populações de linfócitos T, linfócitos B, além de macrófagos, ativação de complemento e fagocitose (McGregor, 1988). Porém, segundo McGregor (1982; 1988) há poucas evidências que demonstrem a desnutrição como fator potencializador da malária no homem. Antes, as evidências disponíveis parecem indicar mais comumente que a desnutrição exerce sobre a malária um efeito antagônico, pois Murray *et al.* (1975) observaram que no período de fome que se seguiu à seca da África Central, a realimentação com grãos exacerbava quadros de malária até então latentes em adultos desnutridos e precipitava malária cerebral grave em lactentes com desnutrição.

Em relação a transmissão vertical da malária, o mecanismo exato e o momento da transmissão dos parasitas maláricos não estão ainda suficientemente esclarecidos (Randall & Seidel, 1985). Sabe-se contudo, que a infecção placentária é mais comum e mais grave nas primigestas, diminuindo

progressivamente à proporção que aumenta o número de gestações (McGregor, 1982).

Um grande número de parasitas pode ser encontrado tanto nas placentas de mães infectadas, sintomáticas ou não, quanto no sangue do cordão umbilical (Randall & Seidel, 1985). Baseando-se em estudos realizados nas ilhas Salomão, Marshall (1983) cita que entre as mulheres grávidas com parasitemia positiva para *P. vivax* ou *P. falciparum*, 91,0% tinham a placenta infectada. A transmissão transplacentária, isto é, a passagem de parasitas para o sangue do cordão umbilical ocorreu em 50,0% destas mulheres.

1.7. QUADRO CLÍNICO

As manifestações clínicas da malária se iniciam após um período de incubação variável segundo a espécie de plasmódio causadora da infecção. No caso da infecção por *P. vivax*, este período dura em média 14 dias, compreendendo o intervalo de tempo decorrido entre a inoculação dos esporozoítas (formas infectantes) e o aparecimento dos primeiros sintomas (Ferrari, 1994).

Sintomas prodrômicos como mal estar, inquietação, sonolência, recusa alimentar, cefaléia e náuseas podem ocorrer, antes que surja o paroxismo febril, característico da doença (Chongsuphajaisiddhi, 1988; Boulos, 1991; Ferrari, 1994).

O paroxismo febril ou acesso malárico compõe-se de calafrio, febre e sudorese. A sensação de calafrio, acompanhada de tremores, instala-se de modo súbito como consequência de um aumento rápido na temperatura

corporal, com duração variável de até 2 horas, sendo em geral de tal intensidade que o paciente solicita cobertores para proteger-se. A seguir, os tremores vão cessando gradualmente e a febre domina o quadro clínico, podendo o paciente também referir cefaléia, mialgia, náuseas, vômitos e sede. Após 2 a 4 horas de febre, sobrevem sudorese intensa a ponto de molhar as vestes e a roupa de cama do paciente. Entre os paroxismos febris, os pacientes costumam sentir-se bem. Entretanto, alguns queixam-se de astenia e anorexia (Boulos, 1991; Ferrari, 1994).

Na malária por *P. vivax*, a periodicidade dos acessos febris é de 48 horas (febre num determinado dia, apirexia nas 24 horas seguintes) daí a designação de terçã benigna para diferenciá-la da terçã maligna causada pelo *P. falciparum*, cujos acessos febris também podem ocorrer no mesmo intervalo de tempo (Martins, Santos, Ramos Filho, 1994). Contudo, pode não haver periodicidade nos acessos febris, desde que haja assincronismo na maturação de uma ou mais gerações de parasitas. De fato, a curva febril na malária por *P. vivax* consiste de períodos alternados de febre quotidiana e terçã, de modo que o médico não deve esperar por um padrão febril característico para suspeitar de paludismo em indivíduos procedentes de áreas endêmicas da doença (Ferreira & Alvarado, 1991; Fitch, 1992).

Nas crianças maiores, a sintomatologia clínica de malária assemelha-se àquela observada nos adultos. Em crianças menores, lactentes e pré-escolares, a expressão clínica da doença costuma ser incaracterística, podendo inexistir a tríade febre, calafrio e sudorese. Por tais razões, estas

crianças tem seu diagnóstico comumente confundido com gastroenterite, pneumonia, meningite, encefalite ou hepatite (Randall & Seidel, 1985).

Febre encontra-se presente na maioria das crianças infectadas com malária. No estudo realizado por Ghosh *et al.* (1978), 90,0% dos lactentes indianos apresentavam febre como manifestação clínica proeminente da doença; dados corroborados por Rooth & Björkman (1992) que observaram 98,0% de episódios febris nas crianças com paludismo (faixa etária de 0 - 9 anos), na Tanzânia. Durante o período febril, as crianças sentem frio, podendo ter episódios curtos de calafrio. Podem ocorrer convulsões na presença de febre, especialmente na faixa etária de 6 meses a 5 anos, além de outros sintomas tais como letargia, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaléia e sintomas respiratórios (tosse) (Randall & Seidel, 1985; Chongsuphajaisiddhi, 1988).

A anemia é um achado comum em crianças palúdicas, sendo menos intensa nos casos de infecção aguda com *P. vivax* do que nos infectados com *P. falciparum*, sendo um dado chamativo na história clínica, especialmente de pré-escolares e lactentes, na vigência de ataques repetidos da doença (Chongsuphajaisiddhi, 1988).

Na malária, o baço aumenta de tamanho, embora, seja palpável somente em 50,0 a 80,0% dos casos nas áreas endêmicas (Gautam *et al. apud* Randall & Seidel, 1985). Nas infecções pelo *P. vivax*, potencialmente na fase inicial da doença, o baço pode sofrer ruptura espontânea ou como conseqüência de trauma leve (Randall & Seidel, 1985; Ferrari, 1994). A hepatomegalia

acompanha a esplenomegalia em 25,0 a 40,0% dos casos (Gautam *et al.* *apud* Randall & Seidel, 1985).

As recaídas que podem ocorrer nos casos de malária por *P. vivax* constituem-se nos chamados ataques secundários da doença. Podem ser assintomáticas ou sintomáticas, sendo que quando sintomáticas, em geral os sintomas se caracterizam por ser de menor intensidade e de mais curta duração em relação ao episódio inicial (ataque primário) (Chongsuphajaisiddhi, 1988; Boulos, 1991).

1.8. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do paludismo fundamenta-se na correlação de dados epidemiológicos e clínicos, na identificação laboratorial do parasita ou na pesquisa de antígenos e anticorpos antimaláricos (Ferrari, 1994).

A demonstração do plasmódio em gota espessa ou em esfregaço de sangue periférico corados pelo Giemsa se constitui na prova irrefutável da infecção (Fitch 1992). A gota espessa possui sensibilidade superior a do esfregaço quanto á detecção do parasita por conter um volume 3 a 5 vezes maior de sangue. Entretanto, este método é menos sensível quanto a identificação da espécie, uma vez que nesta técnica as hemácias são lisadas, o que pode provocar a distorsão morfológica dos parasitas. O esfregaço é mais eficaz para a determinação da espécie parasitária (Boulos, 1991; Martins, Santos, Ramos Filho, 1994). Portanto, recomenda-se o emprego destes dois métodos na pesquisa diagnóstica, realizando-se a colheita do sangue e o

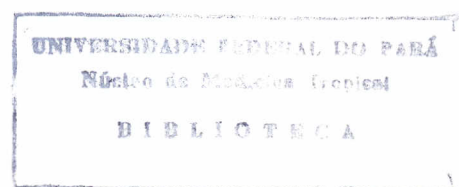
preparo da lâminas nos rigores da técnica, seguindo-se a leitura por técnico habilitado, para obtenção de resultados confiáveis.

Uma vez identificado o parasita e caracterizado a espécie, deve-se proceder a quantificação da parasitemia com objetivo de monitorar a resposta clínica ao tratamento. Nas infecções pelo *P. vivax*, a parasitemia raramente excede 1,0 a 2,0% dos eritrócitos circulantes, já que os merozoítas desta espécie possuem tropismo para eritrócitos jovens (reticulócitos) (Dupasquier, 1989; Ferreira & Alvarado, 1991; Fitch, 1992).

Ao microscópio óptico o parasita é usualmente visualizado nos reticulócitos como formas em anéis (trofozoítas), e por possuírem neste seu estágio de desenvolvimento rápidos movimentos amebóides, a espécie em questão recebeu a designação de *Plasmodium vivax* (do latim "vivus") (Antuñano, 1988a).

As lâminas com sangue para pesquisa de plasmódio devem ser realizadas em qualquer hora do dia, sem esperar pelo paroxismo febril, para que não haja retardo no diagnóstico e tratamento. Nas infecções palúdicas pode haver flutuações da parasitemia ou existir pequeno número de parasitas na corrente sanguínea, resultando num diagnóstico laboratorial negativo da infecção. À luz dos aspectos epidemiológicos e clínicos, este resultado deve ser preterido, e a confirmação diagnóstica deve ser buscada repetindo-se a gota espessa em diferentes ocasiões ou realizando-se o Q.B.C. teste (Martins, Santos, Ramos Filho, 1994).

A Análise Quantitativa do Creme Leucocitário (Quantitative Buffy Coat Analysis - Q.B.C.) foi inicialmente desenvolvida para permitir a contagem total



de células sanguíneas; tendo sido posteriormente empregada para detecção de bactérias e de parasitas, entre os quais, o plasmódio. O método baseia-se na detecção de hemácias parasitadas que por serem menos densas do que as não infectadas, são separadas por centrifugação, e os parasitas são detectados sob iluminação ultra-violeta. A sensibilidade deste método é superior ao da gota espessa, porém, não a substitui em condições rotineiras, pois além de utilizar aparelhagem relativamente sofisticada, necessita que haja no local energia elétrica (Spielman *et al.*, 1988; Rickman *et al.* 1989, Souza, 1996a).

Para o diagnóstico individual dos casos de malária, os exames laboratoriais de gota espessa e esfregaço são eletivos. Nos estudos que requerem um grande número de amostras de sangue, estes exames clássicos têm valor limitado, estando potencialmente sujeito a *bias* porque exigem muitas horas de trabalho de um microscopista, especialmente naqueles casos em que há necessidade de serem lidas várias lâminas num curto intervalo de tempo. Neste caso, empregam-se técnicas alternativas, tais como reação de imunofluorescência indireta, reação de hemoaglutinação indireta, radioimunoensaio, e ensaio imunoenzimático (ELISA), as quais tem por objetivo a detecção de anticorpos contra antígenos de vários estágios do plasmódio. Estas técnicas, por exemplo, são úteis em inquéritos soropidemiológicos, na seleção de doadores de sangue em áreas não endêmicas, na detecção de baixas parasitemias e em ensaios terapêuticos (Wirth *et al.*, 1986; Ferreira, 1988; Souza, 1996b).

A reação da polimerase em cadeia (PCR) se constitui numa técnica avançada de diagnóstico em que um trecho do ácido desoxiribonucléico (DNA) é amplificado milhões de vezes, num curto espaço de tempo, "in vitro". Esta técnica permite a detecção de uma quantidade de DNA do parasita menor do que a existente num único merozoíta, sendo de grande auxílio no diagnóstico da malária, pelo seu alto grau de sensibilidade e especificidade, especialmente nos casos de baixa parasitemia ou em infecções mistas. Entretanto, seu custo e as dificuldades operacionais não permitem que esta técnica seja utilizada de rotina no diagnóstico da malária (Souza, 1996b).

Na fase aguda da malária, exames complementares de diagnóstico podem ser solicitados para avaliação global do paciente. Via de regra, as alterações laboratoriais são inespecíficas. Contudo, em conformidade com o quadro clínico, estes exames podem alertar o médico para a presença de complicações, no caso das infecções pelo *P. falciparum*, que exigem tratamento imediato por colocarem em risco a vida do paciente (Boulos, 1991; Ferrari, 1994).

Nas infecções pelo *P. vivax* pode haver anemia normocrômica e normocítica, pela redução da concentração sérica de hemoglobina. A contagem total de leucócitos pode estar normal, aumentada ou diminuída. Quanto à contagem diferencial dos leucócitos, embora não haja um padrão característico, é comum desvio à esquerda e monocitose. As enzimas hepáticas (Alaninoaminotransferase, aspartatoaminotransferase) encontram-se normais ou pouco aumentadas. Segundo a intensidade da hemólise, pode haver aumento dos níveis de bilirrubina, especialmente às custas da fração não

conjugada. Na vigência de sinais clínicos de desidratação, conseqüentes à sudorese profusa e vômitos, podem estar presentes além de distúrbios hidroeletrólíticos, elevação transitória da uréia e da creatinina (Boulos, 1991; Ferreira & Alvarado, 1991).

1.9. TRATAMENTO

O tratamento do paludismo tem a finalidade de eliminar as formas eritrocíticas do plasmódio da circulação e dos órgãos internos, responsáveis pela sintomatologia clínica do paciente, e de prevenir a disseminação da infecção ao destruir as formas infectantes para o mosquito (Black *et al.*, 1984b).

A cura radical, isto é, a eliminação completa dos parasitas que se encontram no organismo, é obtida com a administração de antimaláricos, que no caso da malária por *P. vivax* inclui drogas que atuem nas fases eritrocíticas assexuadas do parasita (esquizonticida sanguíneo ou eritrocítico) e nas fases exoeritrocíticas (esquizonticida tecidual) (Manual de Terapêutica de Malária, 1992).

A cloroquina, principal droga no grupo das 4-aminoquinoleínas, é um esquizonticida sanguíneo por excelência, com ação gametocitocida (destruição de gametócitos) para *P. vivax* (Manual de Terapêutica de Malária, 1992). Seu mecanismo de ação é controverso. Segundo Slater & Cerami (1992) a cloroquina age inibindo a atividade da enzima hemepolimerase do plasmódio. Por sua vez, esta enzima é essencial à sobrevivência do parasita sendo responsável pela polimerização e detoxificação da ferriprotoporfirina IX,

composto tóxico resultante da quebra da hemoglobina no interior do vacúolo do parasita (Wellems, 1992).

Nas doses antimaláricas usuais, a cloroquina quando administrada por via oral (via eletiva) pode determinar efeitos colaterais leves, como por exemplo, náuseas e vômitos, se ingerida longe das refeições, além de cefaléia e dificuldades de acomodação visual. São freqüentemente observados, mais em adultos do que em crianças, e especialmente na população negra, prurido na palma das mãos, planta dos pés e couro cabeludo, parecendo ter relação com uma maior deposição da droga (não metabolizada) no tegumento (Desjardins, Doberstyn, Wernsdorfer, 1988). Há um risco maior de toxicidade da droga quando administrada em altas doses e por tempo prolongado, como nas afecções reumáticas, ou quando se utiliza a via parenteral. Para evitar a ocorrência de hipotensão e choque circulatório, a cloroquina por via endovenosa, deve ser injetada diluída em soluções cristalóides, gota a gota, sob monitorização contínua. A via intramuscular também requer cuidados e sempre que possível, deve ser evitada. Em lactentes e crianças pequenas, as injeções de cloroquina podem causar convulsões epileptiformes ou lesões irreversíveis no sistema nervoso central (Black *et al.*, 1984b; Chongsuphajaisiddhi, 1988).

Wharton & McChesney, citados por Desjardins, Doberstyn, Wernsdorfer, (1988), observaram que a desnutrição grave pode afetar o metabolismo da cloroquina. Esses autores verificaram que crianças nas fases pré e pós tratamento do Kwashiorkor apresentavam quando tratadas com cloroquina, diferenças na excreção do metabólito disetilcloroquina, e sugeriram

que o nível metabólico da droga estaria diminuído devido a esteatose hepática presente neste tipo de desnutrição.

A primaquina, composto sintético do grupo das 8- aminoquinoleínas, atua sobre as formas tissulares hepáticas primárias (esquizontes pré-eritrocíticos) e secundárias (hipnozoítas). Além de atuar como esquizonticida tecidual, a primaquina destrói as formas sexuadas (gametócitos) de todas as espécies de plasmódios humanos. Sua ação gametocitocida é eficaz, inclusive sobre os gametócitos do *P. falciparum*. A primaquina possui também atividade contra as formas eritrocíticas do plasmódio, porém, somente em doses elevadas e por tempo prolongado, o que torna seu uso rotineiro com esta finalidade desaconselhável, pelo risco de seus possíveis efeitos colaterais (Manual de Terapêutica de Malária, 1992).

O mecanismo de ação da primaquina não é bem compreendido. Segundo estudos em modelos experimentais (roedores e símios), parece que a droga atua inibindo a respiração mitocondrial do plasmódio (Black *et al.*, 1984a; Panisko & Keystone, 1990).

São raros os sintomas tóxicos quando a primaquina é administrada em doses terapêuticas. Em doses elevadas, podem surgir distúrbios hematológicos (granulocitopenia, anemia, metahemoglobinemia), gastrointestinais (náuseas, vômitos, cólicas, dor epigástrica, anorexia) e sintomas vagos como inquietação e astenia. Sua ação oxidante pode determinar metahemoglobinemia (conversão da hemoglobina em metahemoglobina), produzindo cianose, se a concentração de metahemoglobina ultrapassar 15 a 20 g/litro de sangue. Este efeito é

reversível e desaparece usualmente em 24 a 72 horas após a interrupção da droga (Desjardins, Doberstyn, Wernsdorfer, 1988; Panisko & Keystone, 1990).

A primaquina pode induzir hemólise em indivíduos com hemoglobinopatias ou com deficiências enzimáticas em eritrócitos, especialmente àqueles portadores de deficiência de G-6-PD. Nestes casos, a susceptibilidade à hemólise relaciona-se com a variante genética envolvida neste tipo de distúrbio enzimático. Há desde casos leves que não necessitam de monitorização, até casos graves de hemólise que exigem vigilância contínua e tratamento (Desjardins, Doberstyn, Wernsdorfer, 1988; Panisko & Keystone, 1990).

A terapêutica com primaquina está formalmente contra-indicada em gestantes com malária (pelo risco de causar reações adversas ao feto), em crianças palúdicas menores de 6 meses, devido uma maior susceptibilidade à hemólise, pela relativa deficiência de G-6-PD; e em nutrizes, pela possibilidade de passagem da droga pelo leite materno. A primaquina não é utilizada no tratamento dos casos induzidos de malária por *P. vivax*, já que não há formas latentes do parasita (Manual de Terapêutica de Malária, 1992; White, 1996).

O Manual de Terapêutica de Malária da Fundação Nacional de Saúde (1992) preconiza o seguinte esquema terapêutico para a cura radical das infecções por *P. vivax* :

-Cloroquina - dose total 25/mg/kg/3 dias ou 10 mg/kg/dia no primeiro dia, 7,5 mg/kg/dia no segundo e no terceiro dia.

-Primaquina - 0,25 mg/kg/ dia (14 dias)

Na edição atualizada deste manual (1996), observa-se a mesma posologia para a cloroquina, porém, se preconiza o emprego da primaquina (0,25 mg/kg/dia) por 7 dias. Com esta modificação, a FNS tenciona operacionalizar a terapêutica do paludismo, objetivando a manutenção da eficácia, redução de custos e melhor aderência ao tratamento.

Seguindo-se à risca o esquema terapêutico, na maioria das vezes obtém-se a cura radical da doença. Entretanto, podem ocorrer até 10,0% de falhas com a primaquina, ocasionado as recaídas (Boulos, 1991); as quais devem ser tratadas com os esquemas habituais de cloroquina e primaquina, nas doses preconizadas para crianças, por kg/peso corpóreo, por um período não inferior a 14 dias (Manual de Terapêutica de Malária, 1996).

A experiência bem sucedida do Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (Belém, Pará) com diversos esquemas posológicos para tratamento de malária em adultos, levou Pinto *et al.* (1997) a pesquisarem a eficácia clínica e terapêutica de 4 esquemas alternativos para tratamento de malária por *P. vivax* em crianças. Os autores, empregaram de modo sistemático, cloroquina na dose única de 10 mg/kg e primaquina nas doses de 0,25mg/kg/dia ou 0,50mg/kg/dia, durante 5 ou 7 dias, segundo os esquemas alternativos propostos. Nesse estudo, ratificou-se a eficácia da cloroquina na dose única mencionada. Por sua vez, os resultados foram significativamente melhores nos esquemas em que foram empregados a primaquina em dose dupla (0,50 mg/Kg/dia), não tendo havido diferenças significativas em relação à duração do tratamento.

Medidas inespecíficas, caso sejam necessárias, podem ser empregadas no tratamento da malária por *P. vivax*, tais como hidratação oral ou venosa, para correção de distúrbios hidroeletrólíticos, drogas sintomáticas (antieméticos) e medidas físicas (compressas) para combater a febre (Chongsuphajaisiddhi, 1988).

Os autores possuem opiniões divergentes quanto à abordagem da anemia que acompanha a malária, no que diz respeito ao uso terapêutico do ferro após o tratamento antimalárico. Estudos na África (Tanzânia) e na Ásia (Papua Nova Guiné) envolvendo crianças de baixa idade e mulheres grávidas, grupos de maior susceptibilidade à anemia, concluem pela ineficácia da suplementação de ferro na elevação das taxas de hemoglobina, com possíveis efeitos deletérios sobre o reaparecimento da parasitemia e aumento no risco de infecções bacterianas (Oppenheimer *et al.*, 1986a,b; Hombergh *et al.*, 1996).

O modo pelo qual se daria a interação entre o plasmódio e o ferro permanece em bases hipotéticas: a administração de ferro estimularia o aparecimento de células jovens e reticulócitos; a saturação de transferrina pelo ferro facilitaria o crescimento de bactérias e outros microorganismos; por induzir a microcitose, a deficiência de ferro dificultaria a multiplicação do parasita no interior do eritrócito (Oppenheimer, 1989).

Por outro lado, o trabalho de Harvey *et al.* (1989), na Ásia (Papua Nova Guiné), sugere que em áreas endêmicas de malária, a administração de ferro em crianças com deficiência deste elemento não influencia na taxa e na densidade parasitária, e nem no número de casos de malária. Snow *et al.* (1991) compartilham da mesma opinião, pois ao avaliarem os níveis de ferro e

ferritina sérica num grupo de crianças da Gâmbia (África), num período de maior transmissibilidade do paludismo, também não evidenciaram qualquer proteção contra infecção malárica naquelas com deficiência de ferro.

Na Amazônia, ao lado da anemia, a malária permanece como um importante problema de Saúde Pública. Cardoso *et al.* (1994), estudando diversos grupos etários na localidade de Urupá (Rondônia, Brasil), área endêmica de malária, encontraram anemia em 10,0 a 29,7% dos casos, sem contudo, estabelecer uma relação causal entre a resposta terapêutica com ferro oral para a correção da anemia e o curso da infecção malárica.

1.10. JUSTIFICATIVA

A malária é uma das cinco doenças incluídas no Programa de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância (A.I.D.P.I.) nos países em desenvolvimento. A operacionalização desse programa na rede primária de saúde, nos locais onde a malária é endêmica, como na Região Amazônica, requer a obtenção de dados que expressem o comportamento da doença na criança, o que motivou a realização deste trabalho.

1.11. OBJETIVOS

1.11.1. Geral

- Avaliar aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da malária na criança.

1.11.2. Específicos

- Verificar a procedência dos casos de malária a fim de estabelecer os casos autóctones da doença.
- Determinar o nível dos cuidados primários de saúde (estado nutricional, vacinação, aleitamento natural) encontrados em crianças com malária.
- Identificar as manifestações clínicas iniciais e os demais sinais e sintomas que compõem o quadro clínico, com a finalidade do diagnóstico precoce e preciso da malária em crianças.
- Analisar a evolução da tríade malárica (febre, calafrio e cefaléia) entre outros sinais e sintomas, em relação à parasitemia assexuada.
- Correlacionar dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.
- Avaliar a resposta terapêutica

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. Programa de Malária:

Desde os primórdios de sua fundação, o Instituto Evandro Chagas (na época denominado Instituto de Patologia Experimental do Norte) dedica-se às pesquisas em malária, reconhecendo-a como uma das principais endemias da Amazônia.

Nos anos subsequentes, estas pesquisas continuaram no âmbito do estudo do parasita, do vetor e de drogas antipalúdicas, culminando em 1992 com a criação do Ambulatório do Programa de Malária, que desde então se constitui em unidade de referência para atendimento dos casos de paludismo oriundos da Amazônia.

2.2. Pacientes:

No Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (A.P.M.I.E.C), Fundação Nacional de Saúde, em Belém - Pará, no período de janeiro de 1995 a novembro de 1996, foram estudadas 100 crianças com malária causada por *P. vivax* na faixa etária de 0 -14 anos, de ambos os sexos, procedentes da capital, Belém, e de várias outras localidades da Região Amazônica.

2.3. Critérios de Seleção e Exclusão:

Foram incluídas no estudo as crianças cujos pais ou responsáveis assumiram o compromisso de trazê-las ao Ambulatório do Programa de Malária para seguimento clínico diário, até que a pesquisa do plasmódio em gota espessa resultasse negativa por 2 dias consecutivos, bem como para os controles de cura. Obteve-se consentimento escrito de seus responsáveis (modelo em anexo), após as finalidades do estudo terem sido explicadas em linguagem apropriada e de modo claro.

Os seguintes critérios de exclusão foram utilizados:

--Recusa por parte dos pais ou responsáveis da criança em permitir a participação nas diversas etapas do estudo.

--Indisponibilidade de tempo ou de recursos materiais, alegada pelos pais ou responsáveis da criança em trazê-las ao ambulatório para os controles de cura da doença.

--Presença de patologias associadas

2.4. Protocolo "Malária na Infância":

Elaborou-se um protocolo "Malária na Infância" (modelo em anexo) constituído dos seguintes tópicos:

--Dados de Identificação

--Local da infecção

--História anterior de malária

--Estado nutricional

--Aleitamento natural

- Imunização (calendário básico do Programa Nacional de Imunização)
- História da doença atual
- Evolução clínica (sinais e sintomas)
- Densidade parasitária
- Esquema terapêutico
- Resposta terapêutica
- Exames laboratoriais (hemograma, contagem de reticulócitos, morfologia do sangue periférico, exame parasitológico de fezes, ultrassonografia abdominal).

2.5. Avaliação da faixa etária:

Para avaliação da faixa etária, utilizou-se a classificação adotada no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Marcondes, Machado, Setian, 1985) com exceção das divisões relacionadas à adolescência, a saber:

- Período neonatal: 0 a 28 dias.
- Infância:
 - lactente - 29 dias a 2 anos exclusive
 - pré - escolar - 2 anos a 7 anos exclusive
 - escolar - 7 a 10 anos exclusive
- Adolescência:
 - pré-puberal - 10 anos a 12-14 anos
 - puberal - 12-14 anos a 14-16 anos
 - pós-puberal - 14-16 anos a 18-20 anos

2.6. Avaliação do estado nutricional:

Para avaliação do estado nutricional, foram utilizados os parâmetros Peso e Estatura (comprimento no caso de recém-nascidos e lactentes), adotando-se os seguintes critérios:

A mensuração do peso foi realizada estando a criança com o mínimo de roupa possível, os braços estendidos ao longo do corpo e os 2 pés apoiados na superfície de uma balança antropométrica.

Em lactentes, o peso foi obtido em balança antropométrica "pesa-bebê", com a criança despida ou usando fralda leve (de tecido).

A mensuração da altura foi realizada com a criança em posição ereta, pés juntos, joelhos estendidos, braço ao longo do corpo, olhando para a frente.

Nos lactentes, a avaliação da altura foi obtida com régua antropométrica, com a criança deitada em decúbito dorsal, com os membros inferiores juntos e estendidos.

No diagnóstico nutricional foram utilizadas as tabelas do National Center for Health Statistics (OMS, 1983) como padrão de referência. Em crianças menores de 10 anos de idade, empregou-se o Critério de Waterlow, citado por Loch (1994), no qual as correlações entre peso / altura (P/A) e altura / idade (A/I) oferecem oito (8) tipos de diagnóstico nutricional:

--- Eutrofia ($P/A > 90,0\%$ $< 110,0\%$; $A/I > 95,0\%$) - criança com crescimento normal.

--- Desnutrição atual ($P/A < 90,0\%$; $A/I > 95,0\%$) - criança com altura preservada para a idade, porém o peso atual está abaixo do esperado para sua altura real.

--- Desnutrição pregressa ($P/A > 90,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) - criança com altura comprometida para a idade.

--- Desnutrição crônica ($P/A < \text{ou} = 90,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) - criança com altura e peso comprometidos para a idade.

--- Sobrepeso ($P/A > \text{ou} = 110,0\% < 120,0\%$; $A/I > 95,0\%$) - criança com peso atual acima do padrão.

--- Sobrepeso com comprometimento da estatura ($P/A > \text{ou} = 110,0\% < 120,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) - criança com peso atual acima do padrão com comprometimento da altura.

--- Obesidade ($P/A > 120,0\%$; $A/I > 95,0\%$) - criança com peso atual muito acima do padrão.

--- Obesidade com comprometimento da estatura ($P/A > \text{ou} = 120,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) - criança com peso atual muito acima do padrão e com comprometimento da altura.

Em relação aos adolescentes, utilizou-se o Critério de Waterlow Modificado, proposto por Veiga *et al.* (1992) com o qual se obtém os oito (8) tipos de diagnóstico nutricional já mencionados.

2.7. Avaliação da anemia:

Definiu-se anemia, utilizando-se como padrão a taxa de hemoglobina, com os valores de ponto de corte propostos pela World Health Organization

(WHO): Para crianças menores de 6 anos - valores de hemoglobina inferiores a 11,0 g%; entre 6 a 14 anos, incluindo-se as adolescentes (sexo feminino) - valores de hemoglobina inferiores a 12,0 g%, e para os adolescentes (sexo masculino) - valores inferiores a 13,0 g% (DeMaeyer *et al.*, 1989).

2.8. Evolução Clínica:

A avaliação clínica (anamnese e exame físico) foi realizada pelo pediatra, sendo registrada em ficha padronizada (modelo em anexo). Iniciou-se em D0 (primeiro dia de consulta ou de tratamento) e continuou nos dias subsequentes (D1, D2, D3, ... Dn) até que a criança apresentasse parasitemia negativa em dois (2) exames sucessivos de sangue (gota espessa), quando então era dispensada para retornar no oitavo dia (D7). Nessa ocasião, repetia-se o exame clínico, fazia-se nova pesquisa de plasmódio no sangue periférico e entregava-se a medicação aos responsáveis pela criança para dar continuidade à terapêutica de 14 dias. Ao término do tratamento (D14), a criança ou somente seus familiares retornavam ao ambulatório para que houvesse a confirmação do seguimento correto da terapêutica, aprazando-se então, os controles de cura.

A palidez foi avaliada pelo exame da pele, da conjuntiva e da palma da mão.

Diariamente, por meio de métodos propedêuticos realizou-se a palpação do fígado e do baço. Na presença de hepatoesplenomegalia, estabeleceu-se um critério para seu desaparecimento: final da primeira semana ou persistência na segunda semana de doença.

2.9. Exames laboratoriais:

O diagnóstico de malária baseou-se no encontro do plasmódio em gota espessa, de sangue obtido por punção digital. Após assepsia com algodão embebido em álcool da face lateral do dedo, realizou-se a punção com auxílio de uma lanceta descartável, desprezando-se a primeira gota de sangue e aproveitando-se a gota seguinte para ser estendida sobre a lâmina. Procedeu-se a identificação da mesma (nome completo do paciente) com posterior secagem para realização das etapas subsequentes: coloração (técnica de Walker) e leitura.

Na técnica de Walker, a deshemoglobinação (procedimento realizado para melhor visualização do plasmódio) é obtida pela imersão da lâmina em solução de azul de metileno fosfatada. Em seguida, esta deve ser lavada com uma solução tamponada para retirada do excesso da solução anterior.

Num segundo tempo da técnica, o corante de Giemsa é colocado em contacto com as lâminas cujas faces encontram-se voltadas para uma placa côncava; aguardando-se um intervalo de tempo de 7 a 10 minutos para a próxima etapa, que consiste na imersão das lâminas em solução tamponada, seguida de secagem, quando são então levadas ao microscópio óptico para serem lidas com objetivas de imersão por microscopistas experientes.

Os microscopistas fizeram a leitura de cada lâmina percorrendo 100 campos microscópicos (correspondente $0,2 \text{ mm}^3$ de sangue). O resultado fornecido expressa a média de parasitas / mm^3 de sangue, ao multiplicar-se o

número de parasitas visualizados nos referidos campos microscópicos por um valor numérico constante, cinco (5) (Antuñano, 1988b)

Além do exame específico, gota espessa, para o diagnóstico de malária, as crianças realizaram os seguintes exames laboratoriais:

- Hemograma (contador eletrônico da marca AVR, modelo 816)
- Contagem de reticulócitos (coloração supravital)
- Parasitológico de fezes (exame direto, Faust e Baermann).

Os exames de sangue foram realizados no dia inicial do tratamento ou imediatamente após, na dependência da disponibilidade de horário na coleta pelos técnicos do laboratório de Patologia Clínica do Instituto Evandro Chagas, sendo repetidos no 8º dia de tratamento (D7) para comparação de parâmetros laboratoriais.

Em uma única amostra de fezes, realizou-se exame parasitológico, no Serviço de Parasitologia do Instituto Evandro Chagas

Realizou-se ultrassonografia abdominal na primeira semana da doença, segundo a disponibilidade do médico do Serviço de Diagnóstico por Imagens do Hospital Ofir Loiola. A avaliação do tamanho do baço foi feita pelo seu maior diâmetro, e sempre pelo mesmo profissional capacitado.

2.10. Esquema terapêutico:

a) Específico:

As crianças acompanhadas de seus pais ou responsáveis compareciam diariamente ao Ambulatório do Programa de Malária para realização da gota espessa (quantificação da parasitemia assexuada e sexuada), avaliação das

manifestações clínicas e recebimento de cloroquina e primaquina, cujas doses foram calculadas por quilograma de peso, com aproximação das doses para os limites superiores, sempre que o cálculo fornecia resultados de difícil ajuste posológico.

Foram utilizados os seguintes esquemas posológicos (Manual de Terapêutica de Malária, 1992):

--- Cloroquina - 25 mg /kg/ dose total (dividida em 3 dias) ou 10 mg / kg dia no 1º dia e 7,5 mg / kg / dia nos 2 dias subsequentes (2º e 3º dia) e

--- Primaquina - 0,25 mg/kg/dia por 14 dias, exceto nas crianças menores de 1 ano.

b) Inespecífico:

As crianças com exame parasitológico de fezes positivo para helmintos e/ou protozoários intestinais receberam respectivamente, mebendazol/albendazol, metronidazol/ secnidazol nas doses pediátricas usuais, após término do esquema anti-malárico. As complicações foram tratadas, quando necessário, com antibioticoterapia.

2.11. Controle de cura:

Os controles de cura foram realizados por um período de seis (6) meses a partir da data do início da terapêutica, com retorno do paciente a cada 30 dias, ocasião em que eram realizadas pesquisa de plasmódio em gota espessa e consulta pediátrica para avaliação das condições clínicas do paciente.

Os pacientes que apresentaram recaídas da doença foram tratados segundo o protocolo terapêutico do A. P.M.I.E.C, isto é, com:

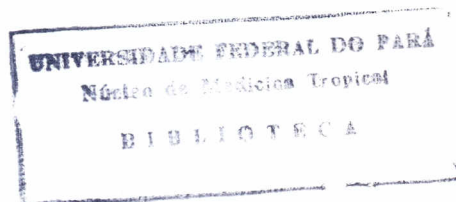
- Cloroquina - 25 mg / kg / dia, dose total, dividida em 3 dias ou 10 mg/ kg/ dia no 1º dia, 7,5 mg / kg/ dia nos dias subsequentes (2º, 3º dia) e
- Primaquina - 0,50 mg / kg /dia por 7 dias (dose dobrada), exceto nas crianças menores de 1 ano.

2.12. Definições utilizadas:

- Criança = compreende a faixa etária de 0-14 anos.
- Febre terçã = acessos febris que ocorrem de 2 em 2 dias, com intervalo de apirexia de 24 horas.
- Tríade malárica = febre, calafrio e cefaléia.
- Recaída = reaparecimento da parasitemia, associada ou não a manifestações clínicas, pela sobrevivência dos hipnozoítas, num período em geral inferior a 180 dias, desde que o paciente não resida ou não tenha retornado á área malarígena.
- Recaída/Reinfecção = reaparecimento da parasitemia, associada ou não a manifestações clínicas, num paciente que residia ou retornou á área malarígena, durante o período de controle de cura.

2.13. Testes estatísticos:

- Teste exato de Fisher
- Coeficiente de Spearman



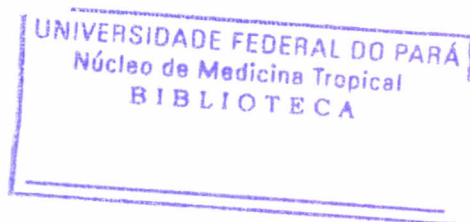
--- Teste t de Student (amostras pareadas, dados independentes)

--- Teste de Mc Nemar

--- Teste do Qui quadrado

--- Odds ratio

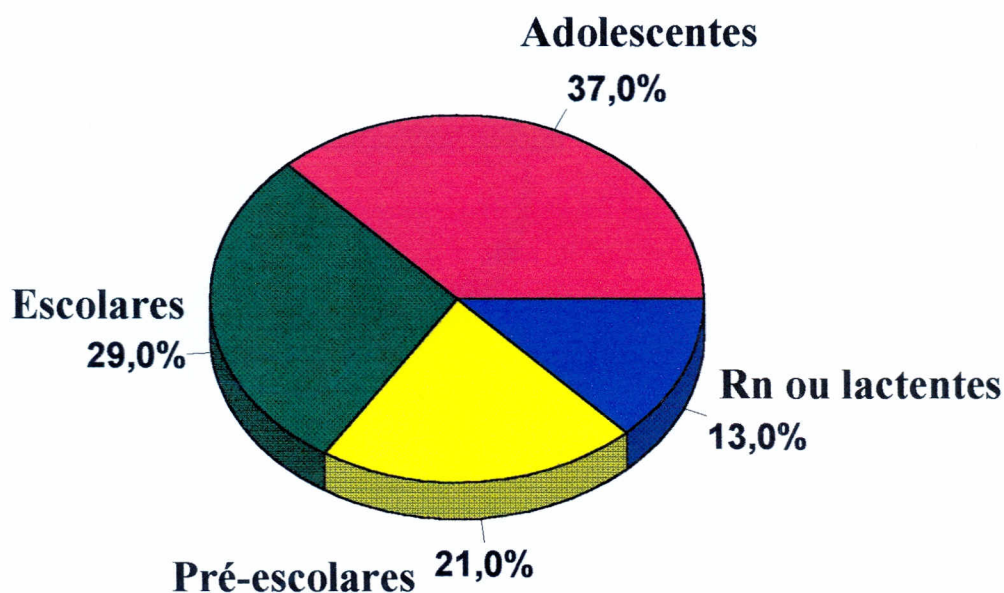
Em todos os testes utilizados fixou-se em 0,05 (5,0%) o nível de rejeição da hipótese de nulidade, empregando-se o programa estatístico "Statistica for windows" da statsoft, Inc 1994.



3. RESULTADOS

Na amostra estudada evidenciou-se 52,0% (52/100) de crianças do sexo feminino e 48,0% (48/100) do sexo masculino. Quanto à cor, 86,0% (86/100) das crianças eram pardas. Em relação à faixa etária, houve um predomínio dos adolescentes (37,0%) sobre os demais grupos, conforme se verifica na Figura 1.

Figura 1 - Distribuição por faixa etária de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (A.P.M.I.E.C). Belém - Pará (1995-1996).

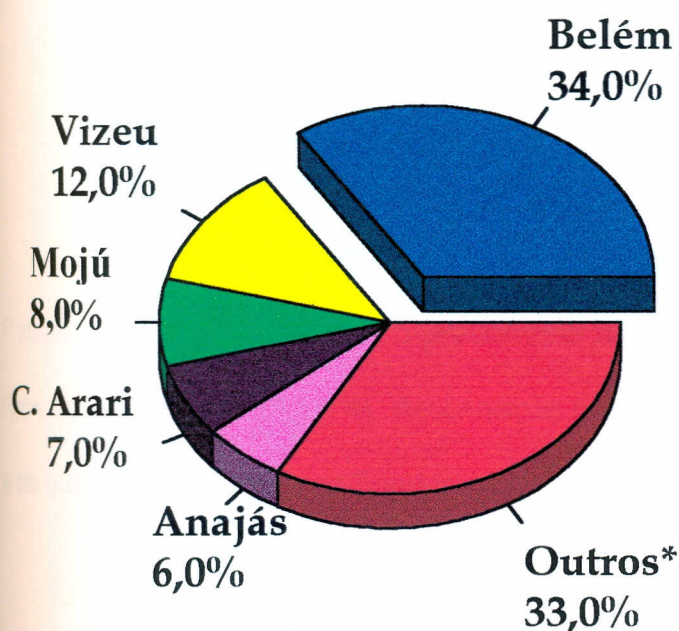


Fonte: dados primários

Todos os casos registrados foram oriundos da Região Amazônica, tendo o Pará sido responsável por 92,0% da casuística, seguindo-se o Maranhão (6,0%) e

o Amapá (2,0%). Na Figura 2 observa-se a distribuição dos casos de malária por municípios, em que os casos autóctones, procedentes da área metropolitana de Belém, representaram 34,0% (34/100) da amostra.

Figura 2 - Distribuição percentual da procedência, por municípios dos casos de malária por *P. vivax*, de crianças atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).



*Outros municípios do Pará, Maranhão e Amapá

Fonte: dados primários

Em relação a história anterior de malária, para a grande maioria das crianças (80,0%), tratava-se do primeiro episódio da infecção, enquanto que 16,0% delas já tinham tido contato prévio com a doença. Em 4 crianças (4%), não

foi possível definir se havia antecedentes de paludismo, pela impossibilidade dos responsáveis em fornecer esta informação (Tabela 1).

Tabela 1 - História anterior de paludismo de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 -1996).

Episódios anteriores de paludismo	fi	%
0	80	(80,0)
1	12	(12,0)
2 - 3	3	(3,0)
4 ou mais	1	(1,0)
Indefinido*	4	(4,0)
Total	100	(100,0)

*Indefinido: familiares/responsáveis não souberam informar.

Fonte: dados primários

A Tabela 2 demonstra o estado nutricional das crianças com malária por *P. vivax*, na qual se evidencia o predomínio da eutrofia (50,0%) sobre os diversos tipos de desnutrição (33,0%). As crianças que não tiveram avaliação de seu peso e de sua altura foram classificadas como tendo um grau de nutrição "indefinido".

Tabela 2 - Estado nutricional (Peso/altura) de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Estado nutricional	fi	%
Eutrofia	50	(50,0)
Desnutrição Atual	16	(16,0)
Desnutrição Pgressa	14	(14,0)
Desnutrição Crônica	3	(3,0)
Sobrepeso	7	(7,0)
Sobrepeso com comprometimento da estatura	2	(2,0)
Obesidade	2	(2,0)
Obesidade com comprometimento da estatura	1	(1,0)
Indefinido*	5	(5,0)
Total	100	(100,0)

*Indefinido: crianças cujo peso/altura não foram aferidos

Fonte: dados primários

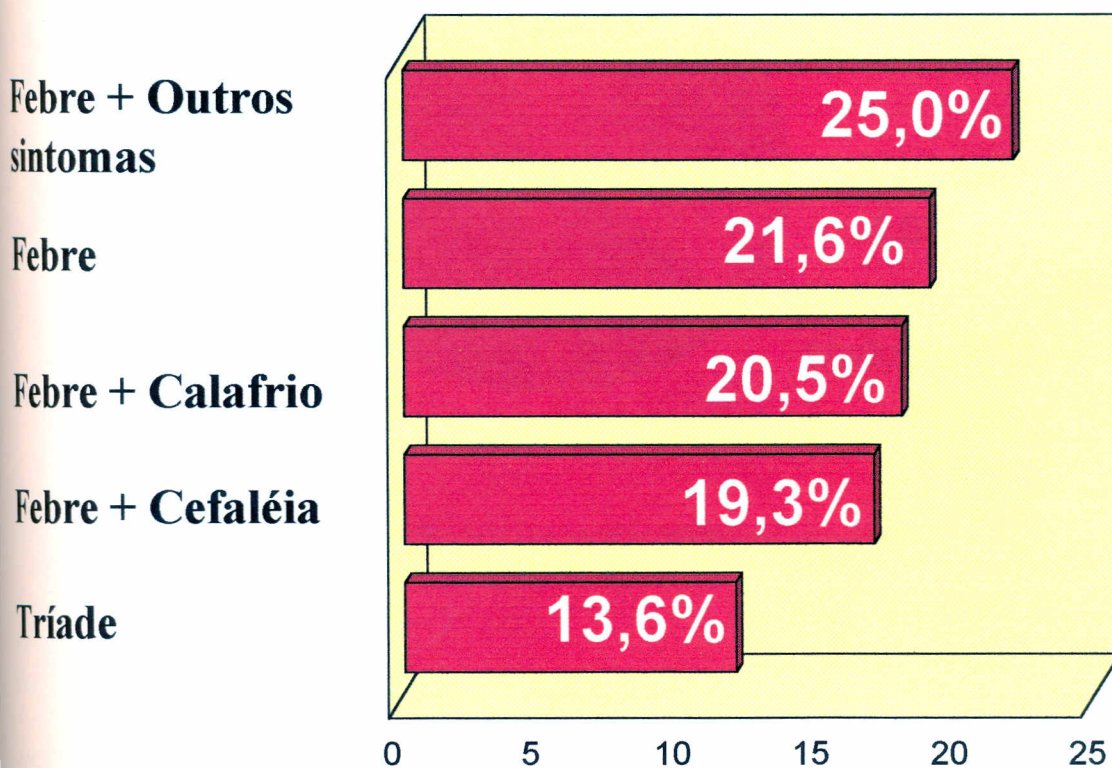
Quanto ao esquema de imunização básica (segundo o Programa Nacional de Imunização) realizado pelas crianças até o momento da ocorrência da malária, obteve-se vacinação completa ou incompleta, respectivamente em 29,0% e 60,0% da casuística. Em 11,0% dos casos, não foi possível definir quais as vacinas realizadas pela criança, devido a inexistência dessa informação por parte dos pais ou responsáveis.

Em 83,0% das crianças havia história de aleitamento natural, com duração em média de um (1) ano e quatro (4) meses.

Dentre os sintomas que iniciaram o quadro clínico, referidos pelos familiares ou responsáveis da criança, a febre foi o elemento cardinal para o diagnóstico em 88,0% (88/100) dos casos, tendo-se apresentado como manifestação única ou em associação com outros sintomas, como se observa na

Figura 3. Nesta figura, 21,6% das crianças tiveram somente febre, iniciando a sintomatologia, enquanto que 13,6% apresentaram a tríade malárica (febre, calafrio e cefaléia).

Figura 3 - Distribuição da febre como manifestação inicial da doença em 88 crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).



Fonte: dados primários

Entretanto, em 11,0% dos casos, a febre não foi a primeira queixa relatada.

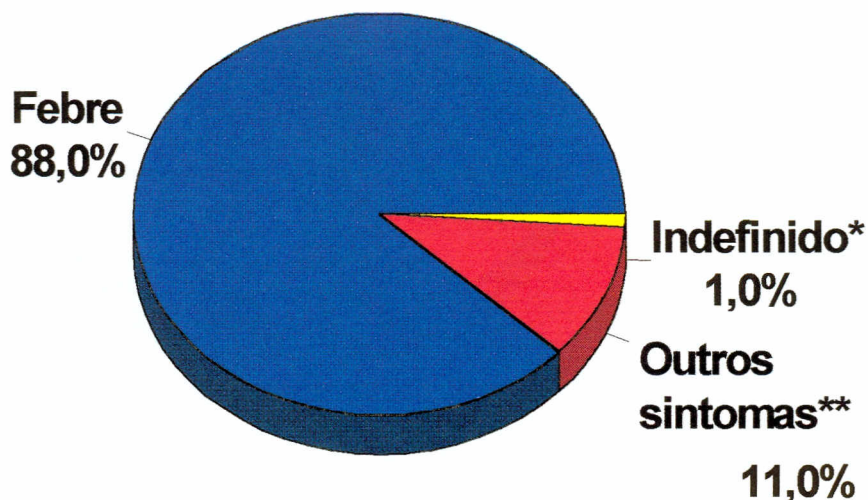
Outros sintomas foram mencionados, tais como calafrio, cefaléia, tontura e tosse.

Em 1 criança (1,0%) não foi possível estabelecer qual foi a manifestação inicial da

malária, pela ausência dessa informação, ignorada pelos responsáveis da criança

(Figura 4).

Figura 4 - Distribuição dos sintomas iniciais de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).



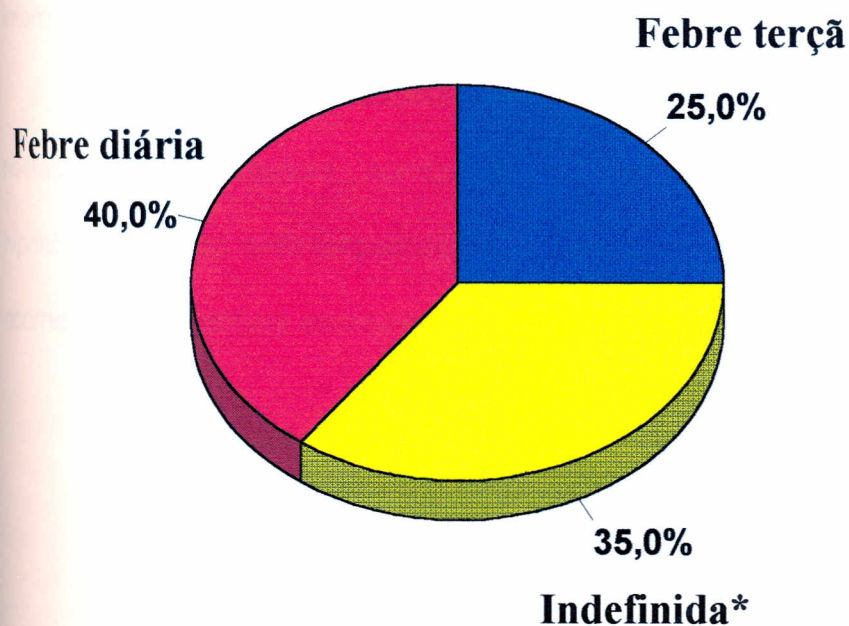
* Ausência da informação por parte dos pais/responsáveis

** Tontura, tosse, calafrio, cefaléia

Fonte: dados primários

A Figura 5 evidencia a periodicidade da febre, obtida a partir das informações referidas pelos responsáveis das crianças, quando solicitados a descrever quais eram as características da febre que seus filhos apresentaram. Ela ocorreu diariamente em 40,0% das crianças, enquanto que 25,0% tiveram febre a cada 2 dias, isto é, febre do tipo terçã. Em 35,0% da amostra, a febre foi registrada como "indefinida", uma vez que os pais das crianças não souberam descrever os episódios febris.

Figura 5 - Periodicidade da febre de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).



* Impossibilidade dos pais /responsáveis em caracterizar os episódios febris

Fonte: dados primários

Na Tabela 3 observam-se os principais sinais e sintomas no primeiro dia de tratamento (D0), em crianças com malária por *P. vivax*, dos quais os mais freqüentes foram a febre, o calafrio e a palidez, presentes respectivamente em 97,0%, 91,0% e 85,0% da casuística. À palpação abdominal verificou-se a ocorrência de 46,0% de esplenomegalia e 29,0% de hepatomegalia. O termo "indefinido" refere-se aos sinais e sintomas que não foram definidos pela ausência da criança no ambulatório, ou aqueles subjetivos de difícil avaliação em

crianças de tenra idade, tais como astenia, cefaléia, tontura, mialgia e epigastralgia. Verifica-se também que alguns casos de colúria foram considerados como "indefinidos", pela dificuldade dos pais em fornecer com precisão esta informação.

Ainda em relação a Tabela 3, outros sinais e sintomas foram pesquisados nestas crianças: icterícia, zumbido, diminuição da acuidade auditiva, dor no hipocôndrio direito e/ou esquerdo, os quais não encontram-se listados por terem ocorrido em percentual abaixo de 10,0%, ponto de corte estabelecido na amostra.

Tabela 3 - Principais sinais e sintomas no primeiro dia de tratamento (D0) de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Sinais e Sintomas * (n = 100)	Presença		Ausência		Indefinido**	
	fi	%	fi	%	fi	%
Febre	97	(97,0)	3	(3,0)	0	(0,0)
Calafrio	91	(91,0)	9	(9,0)	0	(0,0)
Palidez	85	(85,0)	15	(15,0)	0	(0,0)
Astenia	82	(82,0)	15	(15,0)	3	(3,0)
Anorexia	77	(77,0)	23	(23,0)	0	(0,0)
Cefaléia	76	(76,0)	11	(11,0)	13	(13,0)
Colúria	65	(65,0)	31	(31,0)	4	(4,0)
Tontura	54	(54,0)	29	(29,0)	17	(17,0)
Tosse	50	(50,0)	50	(50,0)	0	(0,0)
Epigastralgia	48	(48,0)	38	(38,0)	14	(14,0)
Esplenomegalia	46	(46,0)	54	(54,0)	0	(0,0)
Náuseas	41	(41,0)	58	(58,0)	1	(1,0)
Vômitos	41	(41,0)	58	(58,0)	1	(1,0)
Artralgia	37	(37,0)	41	(41,0)	22	(22,0)
Hepatomegalia	29	(29,0)	71	(71,0)	0	(0,0)
Mialgia	25	(25,0)	50	(50,0)	25	(25,0)
Dispneia	25	(25,0)	75	(75,0)	0	(0,0)
Diarréia	13	(13,0)	87	(87,0)	0	(0,0)

*Icterícia, zumbido, diminuição da acuidade auditiva e dor (hipocôndrio direito ou esquerdo) ocorreram em percentual abaixo de 10,0%, ponto de corte estabelecido na amostra.

**Refere-se aos sinais e sintomas que não foram definidos pela ausência da criança no ambulatório, aos subjetivos de difícil avaliação em crianças de tenra idade; ou alguns casos de colúria, pela dificuldade dos pais em fornecer com precisão esta informação.

Fonte: dados primários

Na Tabela 4 observa-se a presença dos principais sinais e sintomas (com exceção da hepatoesplenomegalia) nas crianças com malária por *P. vivax* a partir do 1º (D0) até o 8º dia de tratamento (D7). Estão excluídos desta tabela, para efeito de simplificação, os sinais e sintomas negativos ou indefinidos. Em geral,

houve um declínio gradual da sintomatologia (especialmente a partir de D3), sendo que a partir do 6º dia de terapêutica (D5) alguns sinais e sintomas, como por exemplo, febre, calafrio e tontura encontram-se ausentes.

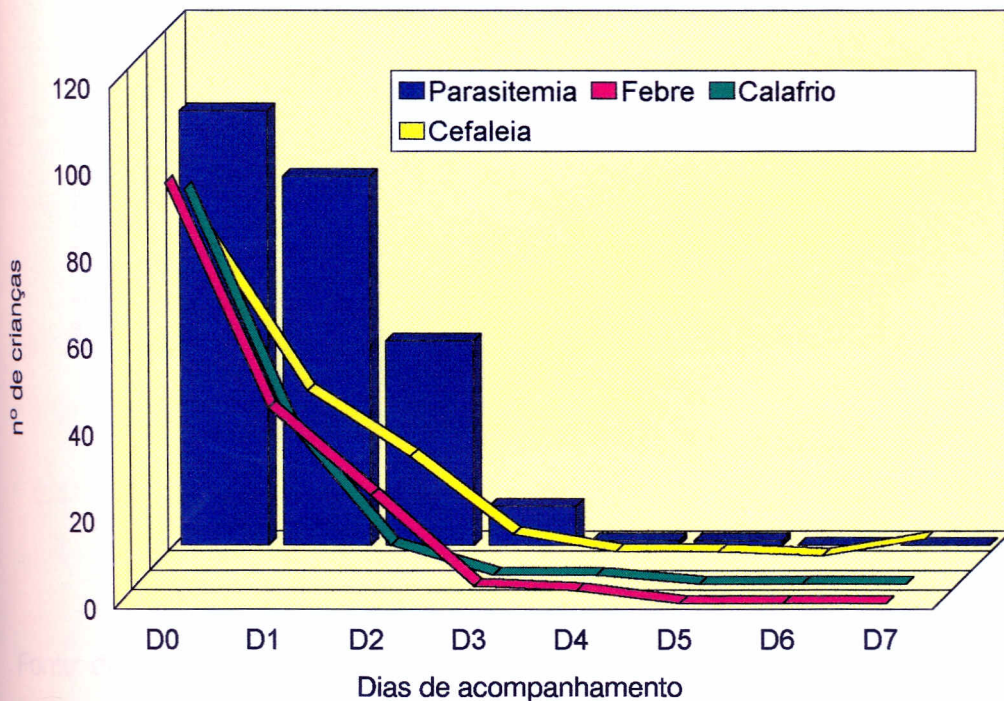
Tabela 4 - Evolução dos principais sinais e sintomas (com exceção da hepatoesplenomegalia) desde o 1º dia (D0) até o 8º dia de tratamento (D7), de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Sinais e Sintomas	D0 fi / %	D1 fi / %	D2 fi / %	D3 fi / %	D4 fi / %	D5 fi / %	D6 fi / %	D7 fi / %
Febre	97 (97,0)	45 (45,0)	25 (25,0)	4 (4,0)	3 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Calafrio	91 (91,0)	37 (37,0)	9 (9,0)	2 (2,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Palidez	85 (85,0)	85 (85,0)	83 (83,0)	69 (69,0)	48 (48,0)	38 (38,0)	37 (37,0)	37 (37,0)
Astenia	82 (82,0)	66 (66,0)	50 (50,0)	25 (25,0)	13 (13,0)	7 (7,0)	6 (6,0)	8 (8,0)
Anorexia	77 (77,0)	67 (67,0)	56 (56,0)	34 (34,0)	22 (22,0)	12 (12,0)	10 (10,0)	10 (10,0)
Cefaléia	76 (76,0)	40 (40,0)	25 (25,0)	7 (7,0)	3 (3,0)	3 (3,0)	2 (2,0)	6 (6,0)
Colúria	65 (65,0)	65 (65,0)	56 (56,0)	28 (28,0)	14 (14,0)	10 (10,0)	7 (7,0)	7 (7,0)
Tontura	54 (54,0)	31 (31,0)	16 (16,0)	5 (5,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tosse	50 (50,0)	30 (30,0)	36 (36,0)	27 (27,0)	20 (20,0)	13 (13,0)	10 (10,0)	10 (10,0)
Epigastralgia	48 (48,0)	37 (37,0)	27 (27,0)	16 (16,0)	7 (7,0)	6 (6,0)	4 (4,0)	4 (4,0)
Naúseas	41 (41,0)	16 (16,0)	7 (7,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vômitos	41 (41,0)	16 (16,0)	7 (7,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Artralgia	37 (37,0)	14 (14,0)	7 (7,0)	4 (4,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Mialgia	25 (25,0)	8 (8,0)	7 (7,0)	5 (5,0)	4 (4,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Dispneia	25 (25,0)	11 (11,0)	7 (7,0)	4 (4,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Diarréia	13 (13,0)	13 (13,0)	14 (14,0)	8 (8,0)	2 (2,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Fonte: dados primários

Na Figura 6, observa-se que o declínio da tríade malárica (representado por linhas) foi mais acentuado do que o da parasitemia assexuada (representado por barras) até D3, sendo que a partir de D6 as crianças já se encontravam com parasitemia negativa, sem febre e sem calafrio, embora ainda um pequeno número de crianças referisse cefaleia.

Figura 6 - Evolução da tríade malárica e da parasitemia assexuada de crianças com malária por *P. vivax*, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

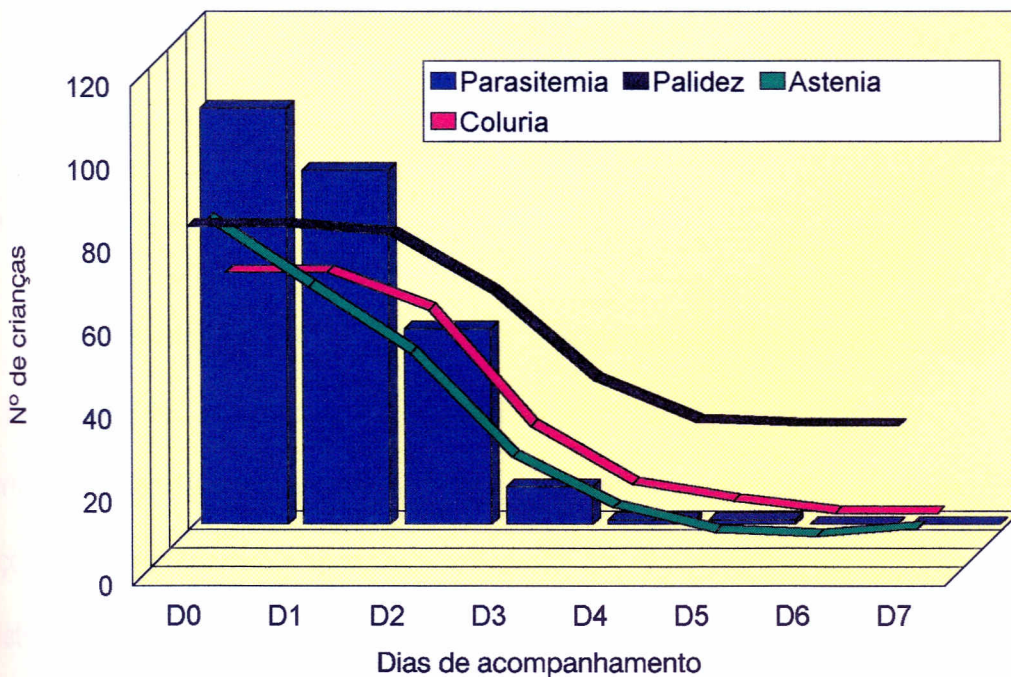


Fonte: dados primários

Na Figura 7 observa-se uma queda mais ou menos paralela da palidez, da astenia, da colúria (representada por linhas) e da parasitemia assexuada

(representada por barras) até D2/D3. A partir de D4, esta tendência já não foi tão evidente, pois a parasitemia assexuada foi diminuindo cada vez mais até tornar-se negativa (D6), enquanto que a astenia, a colúria e especialmente a palidez permaneceram.

Figura 7 - Evolução da palidez, da astenia, da colúria e da parasitemia assexuada de crianças com malária por *P. vivax*, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).



Fonte: dados primários

Nestas crianças valorizou-se a palpação abdominal realizada no dia inicial da consulta (D0) e no 8º dia de acompanhamento clínico (D7) para caracterização da hepatoesplenomegalia. Em D0, palpou-se o fígado em 29,0% (29/100) das crianças. Por outro lado, em D7, 97,0% (97/100) das crianças possuíam fígado

impalpável, enquanto que em 3,0% (3/100) estava palpável. (Tabela 5). Na análise estatística desses resultados (Odds ratio) houve uma probabilidade 13 vezes maior de encontrar-se hepatomegalia previamente ao tratamento do que no curso da terapêutica.

Tabela 5 - Avaliação da hepatomegalia de crianças com malária por *P. vivax*, em D0 e D7, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Dia do atendimento	Fígado		Total
	Palpável fi / %	Não palpável fi / %	fi / %
D0	29 (29,0)	71 (71,0)	100 (100,0)
D7	3 (3,0)	97 (97,0)	100 (100,0)

Fonte: dados primários.

Quanto à esplenomegalia, em D0, evidenciou-se 46,0% de crianças com baço palpável (46/100) e 54,0% com baço impalpável (54/100). Em D7, 94,0% das crianças (94/100) possuíam baço impalpável, enquanto que em 6,0% (6/100) o baço ainda permanecia palpável (Tabela 6). À semelhança dos resultados estatísticos obtidos para a hepatomegalia, o Odds ratio também mostrou uma probabilidade 13 vezes maior de palpar-se o baço no início do quadro clínico, previamente à terapêutica do que por ocasião da metade do tratamento (D7).

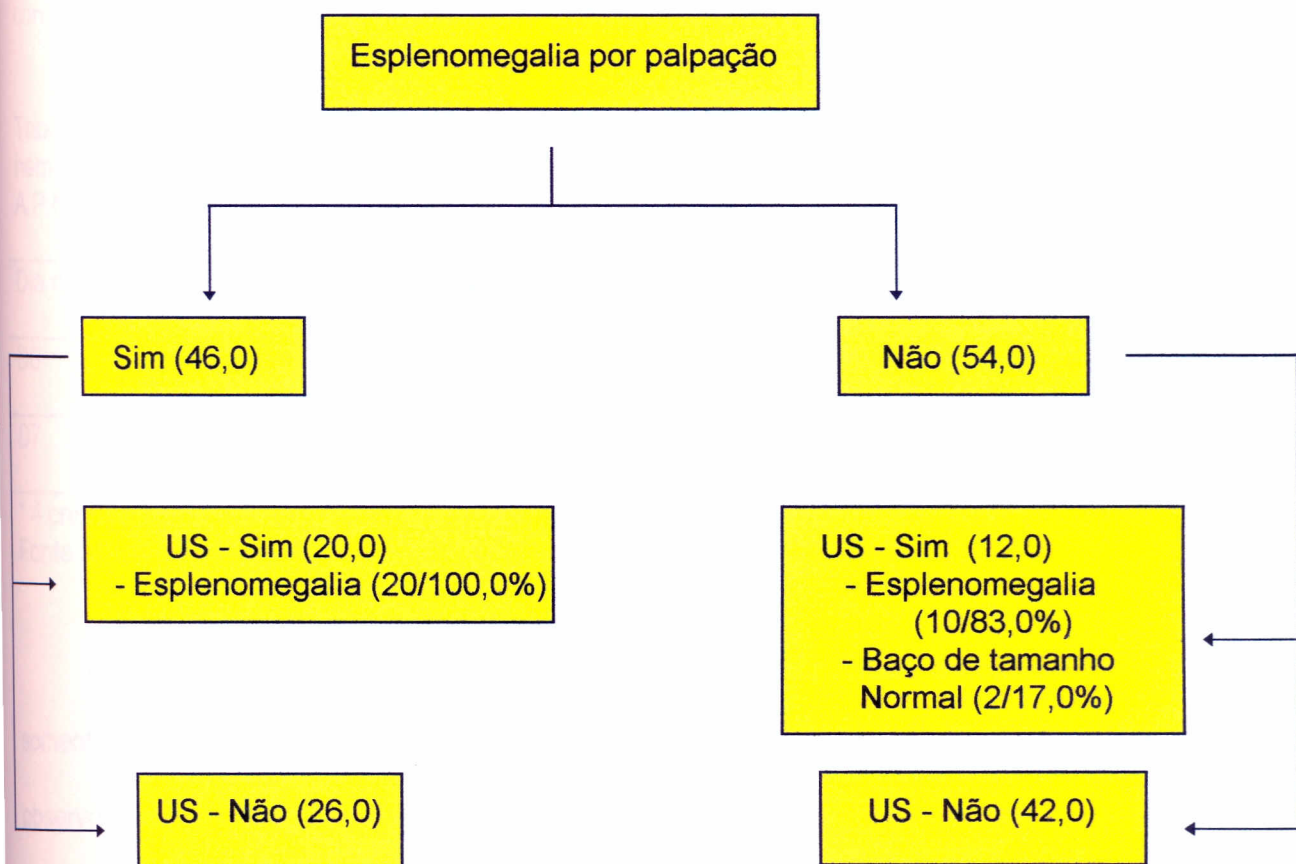
Tabela 6 - Avaliação da esplenomegalia de crianças com malária por *P. vivax*, em D0 e D7, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Dia do atendimento	Baço		Total
	Palpável	Não Palpável	
	fi / %	fi / %	
D0	46 (46,0)	54 (54,0)	100 (100,0)
D7	6 (6,0)	94 (94,0)	100 (100,0)

Fonte: dados primários.

Ultrassonografia abdominal foi realizada em 43,0% das crianças com baço palpável (20/46). Em todas estas crianças houve concordância quanto a presença da esplenomegalia, na avaliação das duas metodologias. Nas crianças com baço impalpável, somente 12 (12/54) realizaram ultrassonografia (22,0%), com resultados discordantes. Em 83,0% destas crianças (10/12) o exame por imagem revelou esplenomegalia, embora tivessem baço não palpável. Nas 2 outras crianças com baço impalpável, a ultrassonografia não revelou aumento do tamanho do órgão. A análise estatística destas diferenças foram significativas ($p < 0,05$), conforme se observa na Figura 8.

Figura 8 - Esplenomegalia por palpação abdominal e por ultrassonografia abdominal (US) de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).



$p < 0,05$ (Teste de Mc Nemar)

Fonte: dados primários

Quando se realizou a dosagem da hemoglobina e definiu-se anemia segundo os padrões da WHO, observou-se que em D0, sua ocorrência foi de 98,0% entre as crianças com baço palpável (45/46) e de 68,5% naquelas com baço impalpável (37/54). Em D7, todas as crianças (6/6) que mantiveram baço

palpável, permaneceram também anêmicas (100,0%). Por outro lado, ainda considerando D7, das 94 crianças com baço impalpável (94/100), somente 90 repetiram a dosagem da hemoglobina, com anemia em 81,0% delas (73/90), conforme se verifica na Tabela 7.

Tabela 7 - Avaliação do baço (palpação abdominal) e da anemia (taxa de hemoglobina) de crianças com malária por *P. vivax*, em D0 e D7, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Dia de tratamento	Baço	Anemia	
		fi	%
D0	Palpável (n = 46)	45	(98,0)
	Não palpável (n = 54)	37	(68,5)
D7	Palpável (n = 6)	6	(100,0)
	Não palpável (n = 94)*	73	(81,0)

* 4 crianças não realizaram dosagem de Hemoglobina em D7

Fonte: dados primários

Das 85 crianças (85/100) que foram consideradas pálidas ao exame físico, somente 83 realizaram dosagem de hemoglobina. Segundo os critérios da WHO, observou-se anemia em 89,2% delas (74/83), enquanto que 10,8% embora fossem pálidas, não tinham anemia (9/83). Entretanto, das 15 crianças (15/100) sem palidez, 47,0% eram anêmicas (7/15) sendo que nas demais (8/15), tanto a palidez quanto a anemia estavam ausentes (53,0%). Estes resultados foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$), demonstrando que as crianças que foram consideradas pálidas ao exame físico, eram anêmicas, conforme se observa na Tabela 8.

Tabela 8 - Relação palidez / anemia de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Palidez	Anemia				Total	
	Sim		Não		fi	%
	fi	%	fi	%		
Sim (n = 85)*	74	(89,2)	9	(10,8)	83	(100,0)
Não (n = 15)	7	(47,0)	8	(53,0)	15	(100,0)

* 2 crianças não realizaram dosagem de hemoglobina em D0.

p < 0,05 (Teste exato de Fisher).

Fonte: dados primários

O intervalo de tempo para que o diagnóstico de malária fosse obtido através da pesquisa de plasmódio em gota espessa, variou de 1 a 97 dias (Média = 12,5; Desvio Padrão = 17,0) em 99,0% das crianças (99/100). Houve 1 caso (1,0%) em que os familiares não souberam informar quando os sintomas se iniciaram. Com a análise estatística empregando-se o coeficiente de Spearman observou-se uma correlação negativa significativa ($p < 0,05$) entre o retardo diagnóstico e os valores da hemoglobina, ou seja, quanto maior foi a demora no diagnóstico, menores foram os níveis de hemoglobina encontrados.

Durante ou imediatamente após o tratamento, 5 crianças (5/100) apresentaram as seguintes complicações: pneumonia, broncopneumonia, impetigo generalizado, gastroenterite e quadro exantemático. Todas eram lactentes, do sexo feminino, sendo que para 80,0% (4/5) delas foi o primeiro episódio de malária. Numa criança (1/5) não foi possível definir com os dados

fornecidos pelos seus responsáveis, se foi um caso de recaída ou de reinfecção. Em relação ao estado nutricional, 60,0% (3/5) eram desnutridas (desnutrição atual), enquanto que as demais eram eutróficas. Quanto á parasitemia assexuada de DO, houve uma variação entre 2 000 a 25 000 parasitas / mm³ de sangue. A resolução das complicações, nestas crianças, foi satisfatória, tendo sido utilizado, quando indicado, antibioticoterapia.

Na Tabela 9 evidencia-se a resposta terapêutica ao esquema clássico com cloroquina (3 dias) e primaquina (14 dias) em crianças com malária por *P. vivax*. Houve cura em 66,0% (66/100) dos casos, com 7,0% (7/100) de recaída. Em 5,0% (5/100) não foi possível saber se houve recaída ou reinfecção, sendo que em 22,0% das crianças (22/100) a resposta terapêutica foi considerada "indefinida", pois estas crianças não retornaram ao Ambulatório do Programa de Malária para os controles de cura, não tendo sido possível localizá-las, mediante o serviço de busca ativa de casos.

Tabela 9 - Resposta terapêutica ao esquema clássico com cloroquina (3 dias) e primaquina (14 dias) de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Resposta terapêutica	fi	%
Cura	66	(66,0)
Recaída	7	(7,0)
Recaída / Reinfecção ?	5	(5,0)
Indefinida*	22	(22,0)
Total	100	(100,0)

*Por abandono do controle de cura.

Fonte: dados primários

No primeiro dia de tratamento (D0) as crianças apresentaram uma parasitemia assexuada que variou entre 15 a 40 000 parasitas / mm³ de sangue (Média geométrica = 5 343, Desvio padrão geométrico = 6 572). A Tabela 10 mostra o número de crianças com parasitemia assexuada (gota espessa) durante os 8 primeiros dias de terapêutica (D0 até D7), onde se observa que em D3, das 94 crianças que permaneciam no acompanhamento clínico, 90,4% já se encontravam negativas, sendo que em D4 este percentual aumentou para 99,0%.

Tabela 10 - Parasitemia assexuada (gota espessa) durante os 8 primeiros dias de tratamento de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Dias de tratamento	Parasitemia assexuada (gota espessa)			
	Positiva		Negativa	
	fi	%	fi	%
D0 (n = 100)	100	(100,0)	0	(0,0)
D1 (n = 97)	85	(87,6)	12	(12,4)
D2 (n = 96)	47	(49,0)	49	(51,0)
D3 (n = 94)	9	(9,6)	85	(90,4)
D4 (n = 94)	1	(1,0)	93	(99,0)
D5 (n = 94)	1	(1,0)	93	(99,0)
D6 (n = 94)	0	(0,0)	94	(100,0)
D7 (n = 94)	0	(0,0)	94	(100,0)

Fonte: dados primários.

Nas crianças com malária por *P. vivax* estabeleceu-se uma análise comparativa das taxas de hemoglobina, do volume corpuscular médio (VCM), da concentração da hemoglobina corpuscular média (CHCM) e dos reticulócitos de D0 com os valores encontrados em D7. Analisou-se também o esfregaço do sangue periférico, em D0.

As taxas de hemoglobina foram analisadas de modo pareado em 94 crianças (94/100) com resultados estatisticamente significativos (Teste t de Student, $p < 0,05$) ou seja, os valores da hemoglobina no 8º dia de seguimento (na metade da terapêutica) eram maiores do que os valores observados no início do quadro clínico. Nestas crianças, a hemoglobina de D0 variou entre 5,6 g% a 15,5 g% (Média = 9,89, Desvio Padrão = 2,11), enquanto que em D7 esta variação ficou entre 7,0 g% a 12,0 g% (Média = 10,29, Desvio Padrão = 1,48).

De modo similar, foram analisados os índices hematimétricos, VCM e CHCM, de 94 crianças (94/100). Para o VCM, em D0, a variação nos valores observados foi de $60,3 \mu\text{mm}^3$ a $94,9 \mu\text{mm}^3$ (Média = 83,17, Desvio padrão = 7,97), enquanto que em D7, esta variação foi de $63,8 \mu\text{mm}^3$ a $97,5 \mu\text{mm}^3$ (Média = 84,22, Desvio Padrão = 7,35). Houve um aumento significativo do VCM de D7 em relação ao VCM de D0 ($p < 0,05$, Teste de Wilcoxon, Teste t de Student). Para o CHCM, empregando-se os mesmos testes estatísticos, os resultados foram também significativos ($p < 0,05$), isto é, os valores do CHCM de D0, que variaram entre 28,3 % a 36,2 % (Média = 32,27, Desvio Padrão = 1,69), foram menores do

que os valores de CHCM de D7, os quais por sua vez tiveram uma variação entre 25,9 % a 34,8 % (Média = 31,54, Desvio Padrão = 1,61).

Para fins de análise estatística, os resultados dos reticulócitos de 59 pacientes (59/100) foram pareados. No momento de analisá-los, 2 pares foram excluídos por apresentarem valores extremos ("outliers"), provavelmente, devido a erros de técnica ou na escrita dos resultados. Nos 57 pares restantes, observou-se em D0 uma variação na taxa de reticulócitos de 0,3% a 2,2%, (Média = 0,86, Desvio Padrão = 0,37). Em D7, esta variação foi de 0,2% a 4,9% (Média = 1,14, Desvio Padrão = 0,77), com resultados que demonstraram um aumento significativo ($p < 0,05$, Teste t de Student) nas taxas de reticulócitos de D7 em relação às taxas de D0, em resposta à agressão parasitária.

Houve alterações no esfregaço do sangue periférico em 10,2% das crianças com malária por *P. vivax* (10/98). As alterações observadas nos eritrócitos foram anisopoiquilocitose, hipocromia, microcitose e eritroblastos ortocromáticos. Todas estas crianças apresentaram valores de hemoglobina iguais ou inferiores a 9,6 g%.

Nas 95 crianças (95/100) que realizaram exame coproscópico, 32,6% delas eram poliparasitadas (2 - 5 parasitas), enquanto que 33,7% albergavam uma única espécie de parasita. Na Tabela 11 encontram-se listados em ordem de frequência os parasitas intestinais encontrados.

Tabela 11 - Distribuição de parasitas intestinais (%) nos exames coproscópicos de crianças com malária por *P. vivax*, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Parasitas intestinais *	%
<i>A. lumbricoides</i>	32,0
<i>T. trichiurus</i>	28,0
<i>Ancilostomideos</i>	19,0
<i>E. histolytica</i>	15,0
<i>G. lamblia</i>	11,0
<i>S. stercoralis</i>	5,0
Negativo **	32,0
Não realizado	5,0

*Presença de uma ou mais espécies parasitárias associadas.

** Para parasitas reconhecidamente patogênicos.

Fonte: dados primários

Das 95 crianças que fizeram exame parasitológico de fezes, 93 também realizaram dosagem da hemoglobina (93/95), e nestas não houve diferença significativa ($p > 0,05$) em relação aos valores da hemoglobina (para caracterização de anemia segundo os critérios da WHO) e o exame coproscópico, positivo ou negativo, para helmintos e/ou protozoários, conforme se observa na

Tabela 12.

Tabela 12 - Relação entre anemia e exame coproscópico (positivo ou negativo) de crianças com malária por *P. vivax*, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

	Anemia				Total	
	Presença		Ausência		fi	%
	fi	%	fi	%		
Exame Coproscópico						
Positivo (n = 62)	53	(85,0)	9	(15,0)	62	(100,0)
Negativo (n = 31)	22	(71,0)	9	(29,0)	31	(100,0)

$p > 0,05$ (Teste do Qui quadrado)

$p > 0,05$ (Teste t de Student)

Fonte: dados primários

No entanto, quando as crianças com exame coproscópico positivo para ancilostomídeos foram comparadas com as crianças com exame coproscópico positivo para outros helmintos e/ou protozoários (excetuando-se os ancilostomídeos), encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). As crianças que eram portadoras de ancilostomídeos possuíam valores de hemoglobina menores do que aquelas com outras parasitoses intestinais, conforme se observa na Tabela 13, sendo que 100,0% das crianças com ancilostomídeos eram anêmicas, enquanto que apenas 79,0% das crianças parasitadas por outros tipos de helmintos e /ou protozoários tinham anemia.

Tabela 13 - Relação entre anemia e exame coproscópico (ancilostomídeos x outros helmintos e/ ou protozoários) de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Exame coproscópico positivo	Anemia				Total	
	Presença		Ausência		fi	%
	fi	%	fi	%		
Ancilostomídeos (n = 19)	19	(100,0)	0	(0,0)	19	(100,0)
Outros helmintos e/ou protozoários (n = 43)	34	(79,0)	9	(21,0)	43	(100,0)

p < 0,05 (Teste exato de Fisher)

p < 0,05 (Teste t de Student)

Fonte: dados primários.

Nas crianças com malária por *P. vivax*, um outro parâmetro estudado foi a taxa de hemoglobina em relação ao estado nutricional. Em D0, realizou-se a avaliação da anemia somente em 49 das 50 crianças eutróficas, pois 1 criança não realizou colheita de sangue para dosagem de hemoglobina. Nos resultados expressos na Tabela 14 não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre a anemia das crianças desnutridas (33/100), englobando-se os diferentes tipos de desnutrição) em relação as crianças eutróficas.

Tabela 14 - Relação entre anemia e estado nutricional de crianças com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996).

Estado nutricional	Anemia				Total	
	Presença		Ausência		fi	%
	fi	%	fi	%		
Eutróficos (n = 49)	40	(81,6)	9	(18,4)	49	(100,0)
Desnutridos (n = 33)	27	(85,0)	6	(15,0)	33	(100,0)

p > 0,05 (Teste do Qui Quadrado)

p > 0,05 (Teste t de Student, dados independentes)

Fonte: dados primários.

4. DISCUSSÃO

Em diversos locais do globo, a malária é um problema de saúde pública, e a criança em geral com pouca ou nenhuma imunidade específica ao parasita, é freqüentemente atingida pela doença, pagando maior ou menor tributo na dependência da espécie de plasmódio causadora da infecção.

Nesta casuística, os casos de malária ocorreram tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino, do recém-nascido ao adolescente, evidenciando a susceptibilidade da criança em adquirir a doença.

Quando se analisa o acometimento por faixa etária na Figura 1, observa-se que houve um predomínio da malária entre os adolescentes (37,0%), provavelmente porque nessa idade muitos já contribuem para a subsistência da família, trabalhando na lavoura e no garimpo, profissões implicadas num grande número de casos de paludismo na Região Amazônica, segundo Marques & Gutierrez (1994).

Todas as crianças com malária por *P. vivax* procederam da Região Amazônica, uma vez que nesta região estão concentrados a quase totalidade dos casos de paludismo no Brasil (Marques, 1995). O Pará foi responsável por 92,0% da casuística, prova cabal da importância deste Estado nos casos de malária, conforme atestam os dados epidemiológicos citados pela FNS (Marques, 1995; Brasil/MS/FNS-Pa, 1997).

Casos autóctones de paludismo são detectados em vários centros urbanos da Amazônia, estando presente principalmente na periferia das cidades (Barata, 1995). Em Belém (Figura 2), eles representaram um pouco mais de 1/3 da amostra (34,0%), quase todos originados das chamadas "áreas

de invasão”, onde as pessoas se aglomeram em habitações precárias, construídas próximas de criadouros do mosquito vetor ou em áreas vizinhas de mata virgem, proporcionando condições favoráveis para a formação do elo epidemiológico de transmissão: homem susceptível, vetor e meio ambiente (Tauil, 1984; Marques & Gutierrez, 1994; Barata, 1995).

Neste estudo, incluiu-se para melhor traçar o perfil da criança com malária na Região Amazônica, alguns dados de interesse pediátrico como aleitamento natural, vacinação e estado nutricional.

O aleitamento natural esteve presente em 83,0% das crianças, em média durante 1 ano e 4 meses, sendo uma das prováveis causas de eutrofia encontrada em 50,0% desta amostra.

Por outro lado, foi elevado o índice de esquema vacinal “incompleto” (60,0%). Este fato pode ser conseqüência da dificuldade de acesso aos centros de saúde, já que muitas destas crianças residiam no interior ou em locais distantes, pode ainda ser decorrente de oportunidades perdidas de imunização (a criança vai ao Centro de Saúde para consulta médica e perde a chance de ser imunizada); ou pode não expressar a real situação vacinal destas crianças, pois considerou-se como imunização “completa” somente as informações prestadas pelos pais ou responsáveis da criança que puderam ser comprovadas com a carteira de vacinação.

Nesta amostra, 33,0% das crianças tinham algum grau de desnutrição (Tabela 2). No processo infeccioso, o *deficit* de peso pode ser atribuído à anorexia, às perdas gastrointestinais e a uma maior demanda metabólica devido à febre, sendo esta diminuição tanto mais significativa quanto maior o

tempo de evolução da doença (Meira, 1995). Nestas crianças, houve um intervalo médio de 12 dias para que o diagnóstico de malária fosse estabelecido, o que certamente contribuiu para que algumas tivessem seu peso comprometido (desnutrição atual). Contudo, quando trata-se das possíveis repercussões da malária nos desnutridos progressos ou crônicos, torna-se difícil fazer especulações, pois não se realizou acompanhamento antropométrico das crianças durante os controles de cura do paludismo. Pode-se apenas inferir que em algum momento de suas vidas, estas crianças sofreram um agravo nutricional prolongado, que deve ter ocorrido após o primeiro ano de vida, na época do desmame.

Para 80,0% das crianças, este foi o 1º episódio de malária e, provavelmente em consequência da falta de imunidade específica ao *P. vivax*, observa-se um quadro clínico rico em sinais e sintomas (Tabela 3). Neste aspecto, estes resultados foram semelhantes àqueles relatados por Oliveira & Souza (1983), em pacientes com malária por *P. falciparum* adquirida na Amazônia, nos quais uma maior freqüência de casos polissintomáticos também ocorreu nos indivíduos sem exposição prévia ou com relato de apenas 1 ou 2 episódios anteriores da doença.

Os sinais e sintomas da malária causada pelo *P. vivax* são semelhantes àqueles causados pelas demais espécies de plasmódio patogênicas para o homem, excetuando-se as complicações, de maior freqüência e gravidade na terçã maligna (*P. falciparum*). Nas casuísticas de Bégué *et al.* (1991) e de Carme *et al.* (1991) observa-se que febre, calafrio, sudorese, palidez, cefaléia, tosse, dispnéia, manifestações gastrointestinais (vômitos, diarréia), artralgia,

mialgia, convulsões e hepatoesplenomegalia ocorreram em crianças com malária por *P. falciparum*. Excetuando-se as convulsões, que como já nos referimos são comuns nos casos de terçã maligna, houve coincidência entre as manifestações apresentadas pelos autores anteriormente citados e o quadro clínico destas crianças com malária por *P. vivax*, atendidas no A. P. M. I. E. C.

A febre, quase que invariavelmente presente na evolução do paludismo, parece também ser a principal manifestação clínica inicial da doença, como observado nesta casuística, na qual seu aparecimento isolado ou associado a outros sintomas ocorreu em 88,0% dos casos (Figura 3). Este resultado corrobora o relato de Grau *et al.* (1989) que identificaram febre, como a queixa inicial mais importante da doença em 89,0% de crianças com malária por *P. falciparum*, em Malauí (África).

Além da febre, o quadro clínico da malária pode iniciar-se com outros sintomas, como foi observado neste estudo, em que 11,0% das queixas referidas pelas crianças e/ou seus responsáveis foram calafrio, cefaléia, tontura e tosse (Figura 4). Neste caso, para que a malária possa ser incluída entre as hipóteses diagnósticas, faz-se necessário a valorização de dados epidemiológicos, tais como procedência (zona endêmica), história anterior da doença e pesquisa laboratorial do parasita.

Considerando-se as características da febre, segundo as informações registradas, 25,0% das crianças com malária por *P. vivax* tiveram febre do tipo terçã, enquanto que em 40,0% a febre foi diária (Figura 5). Como explicar tal diferença ?

Segundo Kwiatkowski & Greenwood (1989), a febre terçã resulta da tendência dos parasitas em se desenvolverem sincronicamente no eritrócito, de sorte que a maior parte dos esquizontes rompem-se mais ou menos simultaneamente, desencadeando uma resposta do hospedeiro, que embora lhe seja favorável, também beneficia o plasmódio. Suas observações "in vitro" e posteriormente "in vivo" mostraram que há uma relação de dependência entre temperatura e a sobrevivência do parasita no interior dos eritrócitos, levando-os a concluir que a febre restringe o crescimento do parasita e estabiliza a parasitemia para que o hospedeiro tenha tempo de requisitar mecanismos imunológicos específicos para combater a infecção. Neste ínterim, o parasita pode modificar-se antigenicamente, criando mecanismos de escape visando sua sobrevivência.

A febre diária pode ser conseqüência de uma infecção malárica produzida por várias gerações de parasitas inoculadas pelo mosquito vetor, em diferentes ocasiões, ou o que parece ser mais provável resultar de uma falha parcial na sincronização do plasmódio (Kwiatkowski & Greenwood, 1989).

Portanto, a febre é um sinal cardinal na malária, e embora sua presença indique fortemente o diagnóstico da doença em área endêmica, sempre há necessidade da confirmação diagnóstica do plasmódio, por exemplo pela gota espessa, já que outras doenças infecciosas e não infecciosas também podem ter evolução febril (Bassett *et al.*, 1991; Rooth & Björkman, 1992). Nesta casuística, a febre foi observada em 97,0% das crianças no primeiro dia de atendimento (D0). Moura, Silva Júnior, Reis (1988), também encontraram febre

como manifestação clínica importante no quadro clínico da malária, juntamente com palidez, em 100,0% das crianças internadas na Santa Casa de Misericórdia do Pará. Do mesmo modo, Rooth & Björkman (1992) evidenciaram 98,0% de febre, de caráter intermitente, em crianças de 0 a 9 anos, com parasitemia positiva para *P. falciparum*, na Tanzânia (África).

São complexas e ainda parcialmente compreendidas as respostas imunes inespecíficas e específicas do hospedeiro à infecção produzida pelo plasmódio. Na patogenia de um ataque agudo de malária, várias citocinas, entre as quais o TNF, são secretadas em excesso por monócitos e macrófagos, em consequência da presença de produtos do parasita no sangue (Clark, 1987; Tosta & Santos - Neto, 1989; Kwiatkowski, 1995). De fato, Butcher *et al.* (1990) detectaram níveis elevados de TNF no soro de pacientes com malária por *P. vivax* na vigência do paroxismo febril, concluindo ser esta substância responsável pelo aparecimento da febre, dos tremores e do calafrio no ataque agudo da doença. Do mesmo modo, Mshana *et al.* (1991), estudando o papel das citocinas na patogênese da malária, também observaram elevação significativa do TNF no soro de crianças com quadro clínico sintomático de malária por *P. falciparum*, em relação ao grupo controle. Muito embora não tenha sido realizado dosagem de citocinas nos pacientes deste estudo, acredita-se que a febre, o calafrio, além dos demais sintomas apresentados (Tabela 3) possam ter sido produzidos por mediadores secretados pelas células imunocompetentes, à semelhança dos trabalhos citados.

Nesta casuística, a febre, o calafrio e a cefaléia (tríade malárica) estiveram presentes no primeiro dia de atendimento respectivamente em 97,0%, 91,0% e 85,0% das crianças (Tabela 3). O declínio da tríade malárica foi mais acentuado do que o da parasitemia assexuada até D3, conforme se observa na Figura 6. Há referência na literatura (Kwiatkowski & Greenwood, 1989; Kwiatkowski, 1995) de que em consequência da ruptura dos eritrócitos parasitados, há liberação do parasita e de seus produtos na corrente circulatória, induzindo algumas citocinas (TNF, IL-1, IL-6) a atuarem como pirógenos endógenos, os quais por sua vez estimulam o centro termorregulador do hipotálamo, surgindo então a febre, responsável pela regulação da densidade parasitária na fase inicial do ataque agudo de malária. Entretanto, é necessário que essas citocinas se mantenham num determinado limiar para continuarem a expressar-se clinicamente? A resposta parece ser afirmativa, pois Mshana *et al.* (1991), estudando o papel das citocinas (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α e IFN γ) na patogênese da malária por *P. falciparum* numa população (incluindo crianças) do Gabão, África, área holoendêmica de malária, encontraram, entre outros achados, que as concentrações plasmáticas do TNF α , da IL-6 e do IFN γ eram significativamente maiores nos indivíduos parasitêmicos febris do que naqueles parasitêmicos afebris.

Ainda em relação a Figura 6, observa-se que muito embora a partir de D6, as crianças já se encontrassem com parasitemia assexuada negativa, sem febre e sem calafrio, um pequeno número ainda persistia com cefaléia, provavelmente às custas de níveis biologicamente ativos de TNF? Ringwald *et al.* (1991) estudando uma população de indivíduos (não imunes ou semi-

imunes) com malária por *P. falciparum* detectaram taxas elevadas de TNF α e de outros mediadores pelo menos por uma semana após o desaparecimento da parasitemia.

Na Figura 7, na metade do tratamento (D7), algumas crianças permaneceram com astenia, colúria e especialmente palidez a despeito da queda da parasitemia assexuada, aparentemente devido as mesmas razões pela qual se mantiveram com cefaléia. Por outro lado, baseando-se nos trabalhos de alguns autores (Larrick, 1989; James, 1990) poder-se-ia supor que inibidores naturais de citocinas, inclusive anticorpos naturais anti-TNF não foram produzidos em quantidades suficientes para bloquear esta sintomatologia ?

Ao lado dos mecanismos imunológicos envolvidos na fisiopatogênese da malária e que certamente contribuíram para o quadro clínico apresentado por estas crianças, outros fatores devem ser lembrados. Considerando-se que houve uma correlação positiva significativa entre palidez e anemia, como observado por outros autores (Luby *et al.*, 1995) e que esta última instalou-se sobretudo em consequência da hemólise, um período de 8 dias (D7) seria insuficiente para que houvesse a recuperação fisiológica da hemoglobina para níveis normais (apesar de ter havido um aumento significativo nas taxas de hemoglobina de D0 para D7) a ponto destas crianças apresentarem mucosas normocoradas. Por outro lado, aventando-se a hipótese de que possa ter persistido um certo grau de hemólise mesmo com parasitemia assexuada negativa nestas crianças com malária por *P. vivax*, às custas de imunocomplexos, como aliás já foi descrito em crianças com malária por

P. falciparum, (Woodruff, Ansdell, Pettit, 1979), pode-se compreender porque a palidez e mesmo a colúria ainda estavam presentes em algumas destas crianças no 8º dia de tratamento.

A palidez foi o 3º dado clínico de maior freqüência nesta casuística (Tabela 3). Quando se procurou relacioná-la com anemia, avaliada pela taxa de hemoglobina, verificou-se significativamente que entre as crianças pálidas, 89,2% eram anêmicas (Tabela 8), diferente de Moura, Silva Júnior, Reis. (1988) que observaram uma correlação de 100,0% entre anemia (taxa de hemoglobina) e palidez em crianças com malária (a maioria por *P. vivax*) atendidas na Santa Casa de Misericórdia do Pará.

Nos ataques agudos de malária, como mecanismo de defesa do hospedeiro, o sistema fagocítico mononuclear hipertrofia-se e hiperplasia-se, podendo ocorrer hepatoesplenomegalia. Nesta casuística, o fígado estava aumentado de volume em 29,0% das crianças (Tabela 5), percentual abaixo do referido por outros autores como Gosh *et al.* (1978); Moura, Silva Júnior, Reis (1988); e Bégué *et al.* (1991) em estudos realizados em crianças com malária (*P. vivax* e/ou *P. falciparum*, ou *P. malariae*), os quais encontraram hepatomegalia respectivamente em 42,5%, 66,6% e 44,3%.

O aumento do baço foi clinicamente detectada em 46,0% das crianças (Tabela 6), semelhante aos resultados obtidos por Adedoyin & Fagbule (1992) ao estudarem uma população infantil da Nigéria (África), quando detectaram baço palpável em 49,4% das crianças com parasitemia positiva para *P. falciparum*, porém diferente dos achados de Moura, Silva Júnior, Reis

(1988) que encontraram 88,9% de esplenomegalia nas crianças com malária por *P. vivax* e/ou *P. falciparum*.

Em D7, 94,0% das crianças não mais possuíam baço palpável, e naquelas (6,0%) cujo baço permaneceu palpável no final da 1ª semana, houve uma involução posterior do órgão para seu tamanho normal, uma vez que no 1º controle de cura (D30) nenhuma criança se encontrava com baço palpável (Tabela 6). De fato, a instituição da terapêutica na malária possibilita dentro de alguns dias ou semanas, a regressão do baço às suas dimensões normais (Zingman & Viner, 1993).

Na criança, nem sempre é possível realizar palpação do abdome com sucesso, pois além da habilidade, o examinador tem que ter paciência e contar com a colaboração da mesma. Muitas vezes, o choro, a inquietação e o enrijecimento da parede abdominal dificultam a avaliação do tamanho do baço pela palpação, especialmente em crianças de baixa idade, podendo então se empregar a ultrassonografia - método complementar simples, prático, confiável e não invasivo que tem sido rotineiramente usada para avaliação de diversos órgãos, entre eles, o baço.

A maior sensibilidade da ultrassonografia quando comparada à palpação abdominal para detecção de esplenomegalia foi observada tanto nos estudos realizados por Ishibashi *et al.* (1991) num grupo de pacientes adultos com doenças das mais diversas etiologias, quanto no trabalho de Ohmae *et al.* (1991) envolvendo crianças e adultos residentes numa área endêmica de malária, nas Ilhas Salomão, no Pacífico, quando evidenciaram esplenomegalia pela ultrassonografia em todas as crianças com malária atual ou com passado

recente da doença, ao passo que pela palpação abdominal foi pequeno o percentual de baços palpáveis. Na presente casuística, obteve-se resultados similares nas crianças que realizaram ultrassonografia abdominal (32,0%). Todas aquelas com baço palpável tinham esplenomegalia, porém, o inverso não foi verdadeiro: das 12 crianças com baço impalpável, 83,0% (10/12) apresentaram esplenomegalia quando realizaram exame ultrassonográfico. Estes resultados foram estatisticamente significativos ($p > 0,05$), conforme se observa na Figura 8. Portanto, no confronto entre palpação abdominal e ultrassonografia, a realização deste último procedimento pode ser útil, especialmente para dirimir dúvidas quando o baço encontra-se impalpável ou para avaliação da resposta esplênica (esplenometria), numa área endêmica de malária.

O intervalo de tempo decorrido para que se estabelecesse a suspeita diagnóstica de malária foi em média de 12 dias, o que sugere que os profissionais de saúde, inclusive os pediatras, tem pouca familiaridade com a malária, numa região onde a doença é endêmica. Ratifica-se esta assertiva, quando se observa na anamnese das crianças estudadas que um grande número delas foi diagnosticada e tratada para outras doenças, como pneumonia, gastroenterite e hepatite, sem que a hipótese de malária fosse sequer cogitada. Por outro lado, quando os responsáveis foram indagados sobre o porquê de terem levado seus filhos ao A.P.M.I.E.C., alguns responderam que o fizeram por iniciativa própria, antes do que por orientação médica.

Em relação ao diagnóstico diferencial, a malária, pela inespecificidade de seus sinais e sintomas, os quais são ainda mais incharacterísticos nas crianças de baixa idade, pode ser confundida com outras doenças infecciosas (Hendrickse *et al.*, *apud* Ghosh *et al.*, 1978). Por exemplo, febre, tosse e dispnéia podem induzir ao diagnóstico de pneumonia; manifestações gastrointestinais podem simular quadros de gastroenterite ou de toxiinfecção alimentar; nas hepatites virais, além das alterações das transferases, são comuns a colúria e a icterícia, as quais também podem ser observadas no paludismo. (Bégué *et al.*, 1991; Redd *et al.*, 1994; WHO/UNICEF approach ..., 1995). Face a estas possibilidades diagnósticas, para evitar um diagnóstico errôneo e deste modo retardar o início do tratamento específico como ocorreu neste estudo em que os pacientes não tiveram de pronto seu diagnóstico estabelecido, se faz necessário na suspeita de malária, indagar sobre procedência e/ou viagens recentes às áreas malarígenas. Em caso afirmativo, onde? Por quanto tempo? Quando? Estas perguntas geram respostas que permitem o diagnóstico da doença quando associadas à pesquisa do plasmódio em gota espessa.

Nesta casuística, em 5,0% das crianças houve algum tipo de complicação: pneumonia, broncopneumonia, gastroenterite, impetigo generalizado e quadro exantemático de provável etiologia viral, durante ou imediatamente após o quadro clínico de paludismo, com boa resolução por antibioticoterapia, quando indicado. Além da malária, que por si só pode associar-se a outras patologias, como consequência da desregulação do sistema imune induzida pelo plasmódio (Tosta, 1987), outros fatores podem ter

contribuído para a ocorrência destas complicações, entre os quais, nível sócio econômico baixo, faixa etária (lactentes), estado nutricional (60,0% eram desnutridas do tipo atual) e ausência de imunidade prévia à doença (para 80,0% destas crianças, era o 1º episódio da doença). Infelizmente, não foi possível comparar estas observações com as referidas na literatura consultada, pois os trabalhos encontrados enfocando malária por *P. vivax* em crianças foram escassos, e sem menção de complicações ou intercorrências.

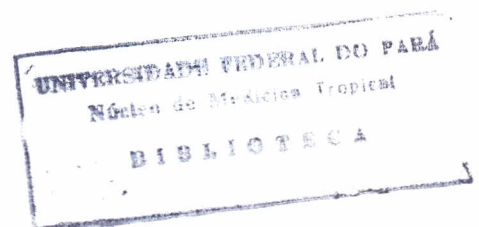
Em condições fisiológicas, ocorre a destruição das hemácias senescentes pelo sistema fagocítico mononuclear, com liberação da hemoglobina, cujo ferro da porção heme é em sua maioria reabsorvido para ser posteriormente reaproveitado na síntese de outras hemoglobinas, na medula óssea (Oliveira, H.P., 1990a,b).

Na malária, ocorre anemia em conseqüência da hemólise, onde se observa destruição de hemácias parasitadas e não parasitadas, porém com antígenos maláricos adsorvidos em suas superfícies. Em geral, nas infecções pelo *P. vivax* o grau de hemólise não é muito intenso, uma vez que o parasitismo intra-eritrocitário é exercido preferencialmente sobre os reticulócitos, o que limita a parasitemia para cerca de 2,0% das hemácias circulantes (Dupasquier, 1989; Ferreira & Alvarado, 1991; Fitch, 1992.). Não obstante, a anemia (englobando-se as crianças pálidas e não pálidas) foi observada em 82,6% das crianças deste estudo, sendo que 2 (dois) fatores podem ter contribuído para torná-la mais expressiva: o parasitismo por ancilostomídeos e o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença.

Baseando-se em dados de literatura (Maspes *et al.*, 1991), verifica-se que nas carências discretas de ferro ocorre anemia hipocrômica e que nas deficiências mais graves deste mineral, a anemia é do tipo hipocrômica e microcítica. Neste estudo, os valores de VCM e CHCM obtidos em D0 estavam dentro dos limites da normalidade, quando foram comparados com os índices hematimétricos para as diversas idades (Wintrobe *apud* Maspes *et al.*, 1991), sugerindo portanto, ausência de anemia ferropriva nestas crianças.

Os aumentos significativos nas taxas de hemoglobina, de reticulócitos e do VCM de D7 em relação a D0 denotam um provável mecanismo compensatório da eritropoiese na medula óssea, sendo que em 10,2% dos esfregaços sanguíneos foi possível a visualização deste processo de maturação eritrocitária, caracterizado pela presença, entre outros achados, de eritroblastos ortocromáticos, formas jovens, na corrente circulatória.

Em relação ao CHCM, que evidencia a concentração de ferro na hemoglobina, os valores encontrados em D0, como já mencionados, estavam dentro dos limites normais, porém, com redução significativa em D7, provavelmente às custas de uma menor oferta de ferro para a medula óssea, considerando-se que o plasmódio utilizou a hemoglobina no seu metabolismo e que houve um intervalo de tempo relativamente longo (12 dias, em média) entre o início dos sintomas e a instituição da terapêutica, tempo este em que o plasmódio continuou em seu processo de multiplicação, utilizando-se do ferro para sua sobrevivência. No esfregaço do sangue periférico, também se observaram reflexos desta possível deficiência de ferro, pelo encontro de hemácias hipocrômicas.



É interessante ressaltar que houve semelhança entre as alterações nas taxas de hemoglobina, nos reticulócitos e no sangue periférico, bem como numa possível redução na utilização do ferro pela medula óssea observadas nestas crianças com malária por *P. vivax* e os resultados encontrados por outros autores, quer em crianças com malária por *P. vivax* (Gosh *et al.*, 1978), quer com malária por *P. falciparum* (Sen *et al.*, 1994).

Nesta amostra, o percentual elevado de exames coproparasitológicos positivos (65,6%), provavelmente está relacionado ao baixo nível sócio-econômico da maioria destas crianças, residentes no interior do Estado ou na periferia de Belém em más condições de higiene e saneamento. Apesar disto, não houve influência significativa dos parasitas intestinais sobre a anemia (Tabela 12). De modo similar, Cardoso *et al.* (1992) estudando a prevalência da anemia numa população residente em área endêmica de malária (Rondônia), não encontraram evidências que sugerissem uma relação entre estas duas variáveis.

Por outro lado, na comparação entre as crianças com malária por *P. vivax* que tiveram exame de fezes positivo para helmintos e protozoários (excetuando-se ancilostomídeos) com aquelas com exame de fezes positivo para ancilostomídeos, verificou-se que a anemia foi significativamente maior no último grupo (Tabela 13), uma vez que, como é sabido, a infestação por este tipo de helminto encontra-se fortemente correlacionada com anemia (Oliveira, H.P., 1990c). Este resultado difere daquele obtido por Adedoyin & Fagbule (1992) em crianças residentes em área malarígena, na Nigéria (África), cujas condições de higiene e saneamento são precárias. Esses

autores ao analisarem a relação entre anemia e infestação por ancilostomídeos, observaram que nem sempre esta acompanhava-se de anemia, levando-os a concluir que estes helmintos aparentemente não foram causa importante de anemia para a população alvo.

É controverso o impacto causado pela desnutrição global proteico-calórica ou pela deficiência específica de nutrientes (ferro, ácido fólico) em indivíduos com malária. Para McGregor (1982) e Greenwood, Marsh, Snow (1991) são pouco convincentes os dados existentes sobre a interação do estado nutricional com o paludismo, para apoiar a hipótese de que a desnutrição possa significativamente aumentar a gravidade da infecção malárica no homem. Neste contexto, os resultados obtidos no presente estudo estão em conformidade com as idéias desses autores, já que não foram observadas diferenças significativas na anemia das crianças eutróficas em relação à anemia das crianças desnutridas (Tabela 14); entretanto, são discordantes dos achados relatados por Hedberg *et al.* (1993) que obtiveram uma associação significativa entre malária (*P. falciparum*) e desnutrição em crianças do Zaire.

Quando se avalia a evolução da sintomatologia destas crianças até D7, observa-se que a terapêutica parece ter sido decisiva para o desaparecimento de alguns sinais e sintomas, como por exemplo, a febre, o calafrio, a tontura e as manifestações gastrointestinais, conforme se verifica na Tabela 4. Do mesmo modo, ocorreu em relação ao tamanho do fígado e do baço, em que houve uma probabilidade 13 vezes maior (Odds ratio) de encontrar-se

hepatoesplenomegalia no início do quadro clínico do que no curso do tratamento (Tabelas 5 e 6).

Quanto aos resultados do tratamento com o esquema clássico, a cura ocorreu em 66,0% das crianças, sendo que a recaída, isto é, a recidiva da infecção (uma vez que a criança não retornou a área malarígena) foi de apenas 7,0%. Em 5,0% das crianças, não foi possível determinar se houve recaída ou reinfecção, pois estas crianças ao voltarem para o local da infecção, expuseram-se ao risco de serem novamente acometidas pela doença, com reaparecimento da parasitemia durante os 180 dias do controle de cura. Por outro lado, em 22,0% da amostra foi impossível identificar o tipo de resposta terapêutica, às custas do desconhecimento do paradeiro das crianças, mesmo tendo-se realizado buscas para encontrá-las, o que é plenamente justificável, considerando-se que quase 2/3 das crianças residiam em locais distantes (no interior do Estado), nem sempre fáceis de serem encontrados, tanto pela dificuldade de acesso quanto pelas informações inadequadas sobre a localização do domicílio (Tabela 9).

Este índice de cura de 66,0% parece discrepante quando comparado com 94,4% de cura na malária por *P. vivax* de crianças e adultos tratados com cloroquina e primaquina, conforme o relato de Silva, Carneiro, Santos (1984). Contudo, se nesta casuística forem excluídas 22,0% das crianças, nas quais foi impossível avaliar a resposta terapêutica, eleva-se a cura para 84,6%, percentual mais próximo ao obtido pelos autores referidos, ainda com probabilidade de serem alcançados valores mais expressivos, considerando-se que dentre estas crianças que foram excluídas, algumas foram curadas.

Os trabalhos de Silva, Carneiro, Santos, (1984), Boulos *et al.*, (1991) e Jelinek *et al.*, (1995) referem respectivamente 5,6%, 7,5-24,5% e 12,5% de recaída na malária por *P. vivax* com a primaquina nas doses convencionais. Portanto, com resultados semelhantes ao percentual de recaídas (7,0%) observado neste grupo de crianças com malária por *P. vivax*.

Nos domínios da pediatria, a malária é uma doença que necessita ser melhor estudada e compreendida, especialmente em relação ao *P. vivax*, uma vez que os estudos sobre o tema abordam principalmente a malária por *P. falciparum* em populações e áreas geográficas (África e/ou Ásia), diferentes da Região Amazônica.

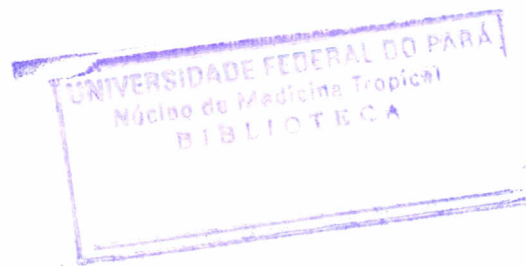
5. CONCLUSÕES

1. Crianças amazônidas, desta amostra, de ambos os sexos e de todas as faixas etárias foram susceptíveis à malária, em especial na adolescência;
2. Os casos autóctones representaram 34,0% da amostra, evidenciando a presença da malária no núcleo urbano, particularmente nas áreas de invasão;
3. Numa área endêmica da malária, além da febre, outros sinais e sintomas devem ser valorizados como manifestações iniciais da doença na criança;
4. Os sinais e sintomas do quadro clínico da malária por *P. vivax* foram inespecíficos, podendo persistir por algum tempo após o desaparecimento da parasitemia assexuada;
5. Houve um declínio mais acentuado da tríade malárica (febre, calafrio e cefaléia) do que o da parasitemia assexuada, no início do tratamento;
6. A hemólise foi a principal causa de anemia na malária por *P. vivax*;
7. O parasitismo por ancilostomídeos e a demora no diagnóstico da doença contribuíram para agravar a anemia nas crianças com malária por *P. vivax*;
8. Complicações podem ocorrer durante ou após o quadro clínico da malária por *P. vivax*, relacionadas ao próprio plasmódio, às vezes com a participação de outros fatores, entre os quais faixa etária, estado nutricional, ausência de imunidade prévia à doença;
9. Houve resposta satisfatória com a terapêutica instituída;

10. Os profissionais de saúde, inclusive os pediatras parecem ter pouca familiaridade com os aspectos epidemiológicos e clínicos da malária, haja vista a demora para a suspeita do diagnóstico numa região onde a doença é endêmica;

11. A ultrassonografia abdominal mostrou-se mais sensível do que a palpação abdominal na detecção da hepatoesplenomegalia, em crianças com malária por *P. vivax* ;

12. Os exames da série vermelha, com exceção do CHCM, evidenciaram uma resposta favorável em D7 quando comparada a D0, denotando uma atividade compensatória da medula óssea, na recuperação dos eventos fisiopatológicos desencadeados pelo *P. vivax* .



ABSTRACT

Worldwide malaria affects both children and adults, and it is known that clinical picture varies considerably in severity depending upon the immune status (particularly among children) and the infecting *Plasmodium* species. In the present investigation it was attempted to assess epidemiological, clinical, and laboratorial parameters of *Plasmodium vivax* malaria during childhood and adolescence. In this study, between January, 1995 and November, 1996, it was enrolled 100 patients (both sexes), aged 0 to 14 years, who sought for medical treatment in the attendance outpatient unit of the Malaria Program of Evandro Chagas Institute, in Belem, Pará State. All patients had a *P. vivax*-positive thick blood film. Regarding age, malaria were more frequently seen in adolescents, accounting for 37.0% of them. The fact that 34.0% of patients were identified as autochthonous cases of malaria indicates that disease is progressing in urban settings of the Amazon Region. Fever was found to be the earliest more frequent symptom in the course of illness, being recorded in 88.0% of children. At the first patients's attendance (Day 0, D0), fever, chill and headache (malarial triad) were noted in 97.0%, 91.0% and 85.0% of cases, respectively; while, hepatomegaly and splenomegaly were recorded in 29.0% and 46.0% of them, respectively. Pallor was found to be significantly associated with anaemia ($p < 0.05$), in that 89.2% of pale children had low haemoglobin values. It is likely that anaemia has developed mainly as a result of haemolysis; although the delay in making the malaria diagnosis (an average of 12.5 days after onset of clinical symptoms) and concurrent hookworm intestinal parasitism may also have played a role in its pathogenesis. An additional finding from this study was that malnutrition seemed not to be associated with anaemia. Once treatment had initiated, the malarial triad began to subside and asexual parasitaemia levels tended to decrease. The former parameter, however, was shown to be more evident than the latter one. Other clinical symptoms such as pallor, weakness, arthralgia, headache and dark urine lasted longer than did malarial triad, usually persisting for up to 14 days. During or soon after finishing treatment, complications were noted in 5.0% of children including: pneumonia, bronchopneumonia, impetigo, gastroenteritis and a rash of unknown etiology. A finding of practical interest is that ultrasonography was shown to be more sensitive than abdominal palpation in the detection of hepatoesplenomegaly. The start of drug therapy was followed by a progressive increase in haemoglobin levels, reticulocyte count and mean corpuscular haemoglobin concentration (MCHC) from D0 (first day of treatment) to D7 (eighth day of treatment). Conversely, the mean corpuscular haemoglobin concentration values decreased significantly from D0 to D7, probably because iron was present in bone marrow in decreased amounts.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
Núcleo de Medicina Tropical
BIBLIOTECA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALLA, S., WEATHERALL, D.J., WICKRAMASINGHE, S.N., HUGHES, M.
The anaemia of *P. falciparum* malaria. **British Journal of Haematology**,
Oxford, v. 46, n. 2, p. 171-183, October, 1980.
- ABDALLA, S.H., KASILI, F.G., WEATHERALL, D.J. The Coombs direct
antiglobulin test in Kenyans. **Transactions of the Royal Society of
Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 77, n. 1, p. 99-102, 1983.
- ADEDOYN, M.A., FAGBULE, D. Splenomegaly, malarial parasitaemia and
anaemia in two Nigerian Villages. **Central African Journal of Medicine**,
Harare, v. 38, n. 9, p. 371-375, September, 1992.
- ALLAN, R.J., ROWE, A., KWIATKOWSKI, D. *Plasmodium falciparum* varies in
its ability to induce tumour necrosis factor. **Infection and Immunity**, v. 62,
n. 8, p. 3086-3091, November, 1994.
- ALMEIDA, C. Malária. In: FARHAT, C.K., CARVALHO, E.S., CARVALHO,
L.H.F.R., SUCCI, R.C.M. **Infectologia Pediátrica**, Rio de Janeiro: Atheneu,
1993. p. 465- 474.
- ANTUÑANO, F.J.L. Diagnostico microscopico de los parasitos de la malaria en
la sangre. In: ANTUÑANO, F. J. L., SCHUMUNIS, G. **Diagnostico de
Malaria**, Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1988,
p. 39-50a.
- ANTUÑANO, F.J.L. Diagnostico microscopico en la sangre - preparacion de
muestras en gota gruesa. In: ANTUÑANO, F. J. L., SCHUMUNIS, G.
Diagnostico de Malaria, Washington: Organización Panamericana de la
Salud, 1988, p. 78-86b.
- BAIRD, J.K. Host age as a determinant of naturally acquired immunity to
Plasmodium falciparum. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 11, n. 3,
p. 105-111, 1995.

- BARATA, R.C.B. Malária no Brasil. Panorama Epidemiológico na Última Década. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 128-136, 1995.
- BASSETT, M.T., TAYLOR, P., BVIRAKARE, J., CHITEKA, F., GOVERE, E. Clinical diagnosis of malaria: can we improve ? **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford, n. 94, p. 65-69, 1991.
- BATE, C. A., TAVERNE, J., ROMAN, E., MORENO, C., PLAYFAIR, J.H. Tumour necrosis factor induction by malaria exoantigens depends upon phospholipid. **Immunology**, Oxford, v. 75, n. 1, p. 129-135, January, 1992a.
- BATE, C.A.W., TAVERNE, J., KARUNAWEEERA, N.D., MENDIS, K.N., KWIATKOWSKI, D., PLAYFAIR, J.H.L. Serological relationship of tumour necrosis factor inducing exoantigens of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. **Infection and Immunity**, Washington, v. 60, n. 3, p.1241-1243, March, 1992b.
- BATE, C.A.W., KWIATKOWSKI, D. Inhibitory immunoglobulin M antibodies to tumour necrosis factor - inducing toxins in patients with malaria. **Infection and Immunity**, Washington, v. 62, n. 8, p. 3086-3091, November, 1994.
- BÉGUÉ, P., AYIVI, B., QUINET, B., SAKARIAN, M.Ter. Le paludisme d'importation chez l'enfant: analyse épidémiologique, clinique et thérapeutique. **Bulletin de la Société de Pathologie Exotique**, Paris, n. 2, p. 154-163, 1991.
- BEISEL, W.R. Magnitude of the host nutritional responses to infection. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 30, n. 8, p. 1236-1247, August, 1977.
- BLACK, R.H., CANFIELD, C.J., CLYDE, D.F., PETERS, W., WERNESDORFER, W.H. Pharmacologie des composés d'usage courant. In: _____. **Chimiothérapie du paludisme**. 2.ed., Gênéve: Organisation Mondiale de la Santé, 1984. p. 60-96a.

BLACK, R.H., CANFIELD, C.J., CLYDE, D.F. PETERS, W., WERNSDORFER, W.H. Utilisation clinique des antipaludiques. *In: _____*. **Chimiothérapie du paludisme**. 2.ed., Génève: Organisation Mondiale de la Santé, 1984. p. 125-129b.

BOULOS, M. Malária. *In: AMATO NETO, V., BALDY, J.L.S. Doenças Transmissíveis*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 1991, p. 585-589.

BOULOS, M., AMATO NETO, V., DUTRA, A.P., DI SANTI, S.M., SHIROMA, M. Análise da frequência de recaídas de malária por *Plasmodium vivax* em região não endêmica (São Paulo, Brasil). **Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo**, v. 33, n. 2, p. 143-146, março-abril, 1991.

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenadoria Regional do Pará. **Malária - resumo anual de casos notificados e alguns indicadores. Pará - 1984 a 1996**. Belém: Fundação Nacional de Saúde, Coordenadoria Regional do Pará, 1997.

BRUCE-CHWATT, L.J. Historical outline. *In: _____*. **Essential Malariology**. 2. ed. London: William Heinemann Medical Books, 1986. p. 1-11.

BRUCE-CHWATT, L.J. History of malaria from prehistory to eradication. *In: WERNSDORFER, W.H., MCGREGOR, I. Sir. Malaria Principles and Practice of Malariology*. London: Churchill Livingstone, 1988. v. 1, p. 2-59.

BURCHARD, G.D., RADLOFF, P., PHILIPPS, J., NKEYI, M., KNOBLOCH, J., KREMSNER, P.G. Increased erythropoietin production in children with severe malarial anemia. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 55, n. 5, p. 547-551, 1995.

BURGMANN, H., LOOAREESUWAN, S., KAPIOTIS, C., VIRAVAN, C., VANIJANONTA, S., HOLLENSTEIN, U., WEISINGER, E., PRESTERL, E., WINKLER, S., GRANINGER, W. Serum levels of erythropoietin in acute *Plasmodium falciparum* malaria. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 54, n. 3, p. 280-283, 1996.

- BUTCHER, G.A., GARLAND, T., AJDUKIEWICZ, A.B., CLARK, I.A. Serum tumor necrosis factor associated with malaria in patients in the Solomon Islands. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 84, n. 5, p. 658-661, 1990.
- 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. Dissertação de Mestrado. Belém, Universidade Federal do Pará & Museu Emílio Goeldi, 1995, p. 52.
- CARDOSO, M.A., FERREIRA, M.U., CAMARGO, L.M.A., SZARFARÉ, S.C. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 3, n. 26, p. 161-166, 1992.
- CARDOSO, M.A., FERREIRA, M.U., CAMARGO, L.M.A., SZARFARÉ, S.C. Anaemia, iron deficiency and malaria in a rural community in Brazilian Amazon. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 48, p. 326-332, 1994.
- CARME, B., DHELLOT, H., SENGA, J., NZINGOULA, S., PLASSARD, H., OBENGUI, EKOUNDZOLA, J.R., MBLAWA, G. Présentation clinique des accès palustres non perniciose hospitalisés a Brazzaville (Congo) en 1989. **Bulletin de la Société de Pathologie Exotique**, Paris, v. 84, p. 266-272, 1991.
- CHONGSUPHAJASIDDHI, T. Malaria in paediatric practice. *In*: WERNSDORFER, W.H., MCGREGOR, I. Sir. **Malaria Principles and Practice of Malariology**. London: Churchill Livingstone, 1988. v.1, p. 889 - 902.
- CLARK, I. A. Cell-mediated immunity in protection and pathology of malaria. **Parasitology today**, Cambridge, v. 3, n. 10, p. 300-305, 1987.
- CLARK, I.A., CHAUDRI, G., COWDEN, W.B. Roles of tumour necrosis factor in the illness and pathology of malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 83, n. 4, p. 436-440, 1989.

- CLARK, I. A., VIRELIZIER, J.L., CARSWELL, E. A., WOOD, P.R. Possible importance of macrophage-derived mediators in acute malaria. **Infections and Immunity**, Washington, v. 32, n. 3, p. 1058-1066, June, 1981.
- COOKE, B. M., COPPEL, R.L. Cytoadhesion and Falciparum Malaria: going with the flow. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 11, n. 8, p. 282-287, 1995.
- CRANE, G.G. Malária e anemia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 24, n. 3, p. 131-136, julho - setembro, 1991.
- COVELL, G. Congenital malaria. **Tropical diseases Bulletin**, London, v. 47, n. 12, p. 1147-1167, 1950.
- DEANE, L.M. Malaria Vectors in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 81, sup. 2, p. 5-14, 1986.
- DEANE, L.M. Malaria studies and control in Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 2, n. 38, p. 223-230, 1988.
- DEANE, L.M. Os grandes marcos na história do controle da malária. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, n. 25, sup. 2, p. 12-22, 1992.
- DESPOMMIER, D.D., GWADZ, R.W., HOTEZ, P.J. Malaria: *Plasmodium falciparum* (Welch 1898), *Plasmodium vivax* (Grassi and Filetti 1889), *Plasmodium ovale* (Stephens 1922), *Plasmodium malariae* (Laveran, 1881). In: **Parasitic Diseases**. 3.ed. New York: Springer Verlag, 1994. p. 174-189.
- DeMAEYER, E.M., DALLMAN, P., GURNEY, J.M., HALLBERG, L., SOOD, S.K., SRIKANTIA, S.G. **Preventing and controlling iron deficiency anemia, through primary health care**. Geneva, World Health Organization, 1989.

- DESJARDINS, R.E., DOBERSTYN, E.B., WERNSDORFER, W.H. The treatment and prophylaxis of malaria. *In*: WERNSDORFER, W.H., MCGREGOR, I. **Malaria Principles and Practice of Malariology**. London: Churchill Livingstone, 1988. v. 1, p. 827-864.
- DUPASQUIER, I. Malaria. **Children in the tropics**. Paris, n. 178, p. 6-18, 1989.
- DVORAK, J. A., MILLER, L. H. Invasion of erythrocytes by malaria merozoites. **Science**, Washinton, v. 137, p. 748-750, 1975.
- FERRARI, T.C.A. Malária. *In*: CASTRO, L.P., CUNHA, A.S., REZENDE, J. M. **Protozooses Humanas**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1994. p.14-37.
- FERREIRA, A.W. Inmunodiagnostico de la malaria. *In*: ANTUÑANO, F. J. L., SCHUMUNIS, G. **Diagnostico de Malaria**, Washington: Organização Panamericana de la Salud, 1988. p. 65-75.
- FERREIRA, M.S., ALVARADO, C.A. Malária. *In*: VERONESI, R. **Doenças Infeciosas e Parasitárias**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 763-765.
- FITCH, C.D. Malaria. *In*: FEIGIN, R.D., CHERRY, J.D. **Textbook of Pediatric Infections Diseases**. 3. ed., U.S.A: W.B. Saunders Company, 1992. v. 2, p. 2042-2057.
- GHOSH, S., PATWARI, A., MOHAN, M., BERRY, A.M. Clinical and hematologic peculiarities of malaria in infancy. **Clinical Pediatrics**, Cleveland, v. 17, n. 4, p. 369-371, April, 1978.
- GRAU, G. E., BEHR, C. Cytokines and malaria: for better or for worse. *In*: AGGARWAL, B.B., PURI, R.K. **Human Cytokines: their role in disease and therapy**. 1.ed., U.S.A: Blackweell Science Inc., 1995. p. 459-476.
- GRAU, G.E., TAYLOR, T.E., MOLYNEUX, M.E., WIRIMA, J.J., VASSALLI, P., HOMMEL, M., LAMBERT, P.H. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 320, n. 24, p. 1586-1591, 1989.

- GREENWOOD, B., MARSH, K., SNOW, R. Why do some African children develop severe malaria ? **Parasitology Today**, Cambridge, v. 7, n. 10, p. 277-281, 1991.
- GREENWOOD, B.M., MOORE-BRADLEY, A. M., PALIT, A., BRYCESON, A.D.M. Immunosuppression in children with malaria. **The Lancet**, London, v. 1, n. 7743, p. 169-172, January, 1972.
- GREENWOOD, B.M., ODULOJU, A. J., STRATTON, D. Lymphocyte changes in acute malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 71, n. 5, p. 408-410, 1977.
- HARVEY, P.W.J., HEYWOOD, P.F., NESHEIM, M.C., GALME, K., ZEGANS, M., HABICHT, J.P., STEPHENSON, L.S., RADIMER, K.L., BRABIN, B., FORSYTH, K., ALPERS, M.P. The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean school children. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 40, n. 1, p. 12-18, 1989.
- HEDBERG, K., SHAFFER, N., DAVACHI, F., HIGHTOWER, A., LYAMBA, B., PALUKU, K.M., NGUYEN-DINH, P., BREMAN, J.G. *Plasmodium falciparum* - associated anaemia in children at a large urban hospital in Zaire. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 48, n. 3, p. 365-371, 1993.
- HØGH, B. Clinical and parasitological studies on immunity to *Plasmodium falciparum* malaria in children. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases**, Oslo, sup. 102, p. 1-53, 1996.
- HOMBERGH, V.D.J., DALDEROP, E., SMIT, Y. Does iron therapy benefit children with severe malaria - associated anaemia ? A clinical trial with 12 weeks supplementation of oral iron in young children from the Turiani division, Tanzania. **Journal of Tropical Pediatrics**, London, v. 42, p. 220-226, August, 1996.
- ISHIBASHI, H., HIGUCHI, N., SHIMAMURA, R., HIRATA, Y., KUDO, J., NIHO, Y. Sonographic assessment and grading of spleen size. **Journal of Clinical Ultrasound**, v. 19, n. 1, p. 21-25, January, 1991.

- JAMES, K. Interactions between cytokines and α_2 macroglobulin. **Immunology Today**, Oxford, v. 11, n. 5, p. 163-166, 1990.
- JELINEK, T., NOTHDURFT, H.D., SONNENBURG, F.V., LOSCHER, T. Long-term efficacy of primaquine in the treatment of vivax malaria in nonimmune travelers. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 52, n. 4, p. 322-324, 1995.
- KARUNAWEERA, 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, 1992a.
- KARUNAWEERA, N.D., CARTER, R., GRAU, G.E. KWIATKOWSKI, D., DEL GIUDICE, G., MENDIS, K.N. Tumour necrosis factor dependent parasite killing effects during paroxysms in non-immune *Plasmodium vivax* malaria patients. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 88, n. 3, p. 499-505, 1992b.
- KROGSTAD, D. J. *Plasmodium* Species (Malaria). In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. **Principles and Practices of Infectious Disease**. 4. ed., New York: Churchill Livingstone, 1995. v. 2, p. 2415- 2427.
- KROTOSKI, W. A. Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, n. 79, p. 1-11, 1985.
- KWIATKOWSKI, D. Malarial toxins and the regulation of parasite density (reviews). **Parasitology Today**, Cambridge, v. 11, n. 6, p. 206-212, 1995.
- KWIATKOWSKI, D., GREENWOOD, B.M. Why is malaria fever periodic ? A hypothesis. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 5, n. 8, p. 264-267, 1989.
- KWIATKOWSKI, D., HILL, A. V. S., SAMBOU, I., TWUMASI, P., CASTRACANE, J., MANOGUE, K.R., CERAMI, A., BREWSTER, D.R., GREENWOOD, B.M. TNF concentration in fatal cerebral, non-fatal cerebral and uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. **The Lancet**, London, v.336, n. 8725, p. 1201-1204, November, 1990.

- LARKIN, G.L., THUMA, P.E. Congenital malaria in a hyperendemic area. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 45, n. 5, p. 587-592, 1991.
- LARRICK, J.W. Native interleukin inhibitors. **Immunology Today**, Oxford, v. 10, n. 2, p. 61-66, 1989.
- LOCH, J. A. Monitorização do crescimento físico na criança e adolescente em idade escolar. *In*: RAMOS, B.E.O., LOCH, J. A. (Coords). **Manual de Saúde Escolar II**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 1994. p. 26-34.
- LUBY, S.P., KAZEMBE, P.N., REDD, S.C., ZIBA, C., NWANYANWU, O.C., HIGHTOWER, A.W., FRANCO, C., CHITSULO, L., WIRIMA, J.J., OLIVAR, M. A. Using clinical signs to diagnose anaemia in African children. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 73, n. 4, p. 477-482, 1995.
- MANUAL DE TERAPÊUTICA DE MALÁRIA, Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Gerência Técnica de Malária, 2. ed., 1992. 110 p.
- MANUAL DE TERAPÊUTICA DE MALÁRIA, Brasília: Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Gerência Técnica de Malária, 5. ed., 1996, 98 p.
- MARCONDES, E., MACHADO, D.V.M., SETIAN, N. Crescimento e desenvolvimento. *In*: MARCONDES, E. **Pediatria Básica**. 7. ed. São Paulo: Sarvier, 1985. v. 1, p. 40-68.
- MARQUES, A.C. Human migration and the spread of malaria in Brazil. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 3, n. 6, p. 166-170, 1987.
- MARQUES, A.C. Carta ao Editor: Dados Epidemiológicos de Malária em todo o Brasil, referentes a 1993. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 8, n. 2, p. 141-155, abril.-junho, 1995.

MARQUES, A., GUTIERREZ, H.C. Combate á Malária no Brasil: Evolução, Situação Atual e Perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 27, sup. 2, p. 91-108, outubro-dezembro, 1994.

MARTIN, S.K. The malaria / G₆PD hypothesis revisited. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 10, n. 7, p. 251-252, 1994.

MARTINS, F.S.V., SANTOS, G.C., RAMOS FILHO, C.F. Malária. *In*: SCHECHTER, M. & MARANGONI, D.V. **Doenças Infecciosas: Conduta diagnóstica e terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 87 - 98.

MARSHALL, D.E. The transplacental passage of malaria parasites in the Solomon Islands. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v.77, n. 4, p. 470-473, 1983.

MASPES, V.E., BARRETO, O.C.O., GUALANDRO, S.F.M., SILVEIRA, P.A.A. Eritrócitos. *In*: CARRAZA, F.R. (Coord.). **Laboratório em Pediatria - Interpretação clínica**. 1. ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 297-309 (Monografias médicas, série pediatria, v. 31).

McGREGOR, I.A. Malaria and nutrition. *In*: WERNSDORFER, W.H., McGREGOR, I. Sir. **Malaria Principles and Practice of Malariology**, London: Churchill Livingstone, 1988. v. 1, p. 754-767.

McGREGOR, I.A. Malaria. *In*: _____ **The Wellcome Trust Illustrated History of Tropical Diseases**. London: The Wellcome Trust, 1996. p. 231 - 247.

McGREGOR, I.A. Nutritional implications. **Reviews of Infectious Diseases**, Chicago, v. 4, n. 4, p. 798-804, July-August, 1982.

McGREGOR, I., BARR, M. Antibody responses to tetanus toxoid inoculation in malarious and non malarious Gambian children. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 56, n. 5, p. 364-367, September, 1962.

- MEIRA, D.A. Interação infecção, nutrição e imunidade. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 28, n. 4, p. 315-319, outubro-dezembro, 1995.
- MILLER, K.L., SILVERMAN, P.H., KULLGREN, B., MAHLMANN, L.J. Tumour necrosis factor α and the anemia associated with murine malaria. **Infection and Immunity**, Washington, v. 57, n. 5, p. 1542-1546, May, 1989.
- MILLER, L.H. Malaria. *In*: CECIL. **Tratado de Medicina Interna**. 18. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 1622 - 1626.
- MILLER, L.H., GOOD, M.F., MILON, G. Malaria pathogenesis. **Science**, Washington, v. 264, p. 1878-1883, June, 1994.
- MILLER, L.H., MASON, S.J., CLYDE, D.F., MCGINISS, 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, n. 6, P. 302-304, 1976.
- MONTOYA, F., RESTREPO, M., MONTOYA, A., ROJAS, W. Blood group and malaria. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. v. 36, n. 1, p. 33-38, janeiro-fevereiro, 1994.
- MOURA, E.F.A., SILVA JUNIOR, J.P.T., REIS, A.M. Malária na infância - estudo de nove casos. *Clínica Pediátrica*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 34-38, julho-agosto, 1988.
- MSHANA, R.N., BOULANDI, J., MSHANA, N.M., MAYOMBO, J., MENDOME, G. Cytokines in the pathogenesis of malaria: levels of IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF α and IFN γ in plasma of healthy individuals and malaria patients in a holoendemic area. **Journal of Clinical and Laboratory Immunology**, Edinburgh, v. 34, p. 131-139, 1991.
- MUNIZ-JUNQUEIRA, M.I., TOSTA, C.E. Imunopatologia da malária - mecanismos de imunidade. *In*: REUNIÃO NACIONAL DE PESQUISADORES EM MALÁRIA, 5., SIMPÓSIO BRASIL-COLOMBIA SOBRE MALÁRIA, 1., Belém, 1996. **Programa**. Belém: Instituto Evandro Chagas, Fundação Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, 1996. p. 76.

MURRAY, M.J., MURRAY, A.B., MURRAY, N.J., MURRAY, M.B. Refeeding - malaria and hyperferræmia. **The Lancet**, London, v.1, n. 7908, p. 653-654, 1975.

NEVES, D.P. *Plasmodium* - Malária. In: _____ **Parasitologia Humana**. 9. ed. São Paulo: Atheneu, 1995. p. 151-173.

NURSE, G.T. Iron, the thalassaemias, and malaria. **The Lancet**, London, v.2, n. 8149, p. 938-940, 1979.

OHMAE, H., KAWAMOTO, F., ISHII, A., LEAFASIA, J., KERE, N. Detecting splenomegaly by ultrasound. **The Lancet**, London, v. 338, n. 28, 826-827, 1991.

OLIVEIRA, H.P. Fisiologia do eritrócito, a hemoglobina, as porfírias eritropoiéticas. In: _____ **Hematologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1990. p. 61-77a.

OLIVEIRA, H.P. O metabolismo do ferro e as anemias hipocrômicas. In: _____ **Hematologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1990. p. 105-122b.

OLIVEIRA, H.P. Anemias hemolíticas I- introdução, defeitos da membrana e do metabolismo do eritrócito. In: _____ **Hematologia Clínica**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1990. p. 145-147c.

OLIVEIRA, I. Anemia por deficiência de ferro. In: FIGUEIRA, F., FERREIRA, O.S., ALVES, J.G.B. **Pediatria - Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP)**, Rio de Janeiro: Medsi, 1990. p. 543-548.

OLIVEIRA, R.M.G., SOUZA, J.M. Revisão do quadro clínico em pacientes portadores de malária por *P. falciparum*. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, Brasília, v. 35, p. 57-63, 1983.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE LA SALUD. **Medicion del cambio del estado nutricional**. Organizacion Mundial de la salud, Ginebra, 1983. p. 66-105.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE LA SALUD - **Situacion de los programas de malaria en las Americas**. Washington, XLIV Informe, Septiembre, 1996. p. 23.

OPPENHEIMER, S.J., MACFARLANE, B.J., MOODY, J. B., HARRISON, C. Total dose iron infusion, malaria and pregnancy in Papua New Guinea. **Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 80, n. 5, p. 818 - 822, 1986a.

OPPENHEIMER, S.J., GIBSON, D.F., MACFARLANE, S.B., MOODY, J.B., HARRISON, C., SPENCER, A., BUNARI, O. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 80, n. 4, p. 603- 612, 1986b.

OPPENHEIMER, S.J. Iron and Malaria. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 5, n. 3, p. 77-79, 1989.

PANISKO, D.M., KEYSTONE, J.S. Treatment of malaria. **Drugs**, New York, v. 39, n. 2, p. 160-189, 1990.

PESSÔA, S.B., MARTINS, A.V. Gênero *Plasmodium* - Parasitas da malária. In : **Parasitologia Médica**. 11.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982, p.280-291.

PINTO, A.Y., VENTURA, A.M., CALVOSA, V., SILVA FILHO, M., SANTOS, M. A., UCHÔA, R., SOUZA, J.M. Eficácia clínica e terapêutica de 4 esquemas para malária vivax em crianças. Belém - Pará. 1994 - 1995. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 1997 (no prelo)

PYCHYANGKUL, S., SAENGKRAI, P., WEBSTER, H.K. *Plasmodium falciparum* pigment induces monocytes to release high levels of tumor necrosis factor α and interleukin - 1 β . **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 51, n. 4, p. 430-435, 1994.

RANDALL, G., SEIDEL, J.S. Malaria. In: **Clínicas Pediátricas da América do Norte**. Rio de Janeiro: Interamericana, 1985. v. 4, p. 927-938 (Simpósio sobre infestações parasitárias).

- REDD, S.C., WIRIMA, J.J., STEKETEE, R.W. Risk factors for anaemia in young children in rural Malawi. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 51, n.2, p.170-174, 1994.
- REY, L. Os Plasmódios e a Malária: I. Os Parasitos. *In*: _____. **Parasitologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 286-297
- REY, L. Malária: Os Plasmódios Humanos. *In*: _____. **Bases da Parasitologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 106-114a.
- REY, L. Malária: Epidemiologia e Controle. *In*: _____. **Bases da Parasitologia Médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992, p. 126-136b.
- RICKMAN, L.S., OBERST, R., SANGALANG, R., CHULAY, J.D., LONG, G.W., CABABBAN, A., SMITH, J.I., HOFFMAN, S.L. Rapid diagnosis of malaria by acridine orange staining of centrifuged parasites. **The Lancet**, London, v.1, n. 8629, p. 68-71, 1989.
- RINGWALD, P., PEYRON, F., VUILLEZ, J.P., TOUZE, J.E., LE BRAS, J., DELORON, P. Levels of cytokines in plasma during *Plasmodium falciparum* malaria attacks. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 29, n. 9, p. 2076-2078, September, 1991.
- ROOTH, I., BJÖRKMAN, A. Fever episodes in a holoendemic malaria area of Tanzania: parasitological and clinical findings and diagnostic aspects related to malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 86, p. 479-482, 1992.
- ROSENBERG, E.B., STRICKLAND, G.T., YANG, S.L., WHALEN, G.E. IgM antibodies to red cells and autoimmune anaemia in patients with malaria. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 22, n. 2, p. 146-151, 1973.
- SCHREIBER, W., MATHIS, F.K. Malaria. *In*: _____ **Infection**. Switzerland: Editiones 'Roche', 1987. p. 213-223.

- SEN, R., TEWARI, A.D., SEHGAL, P.K., SINGH, U., SIKKA, R., SEN, J. Clinico-haematological profile in acute and chronic *Plasmodium falciparum* malaria in children. **Journal of Communicable Diseases**, Delhi, n. 26, v. 1, p. 31-38, 1994.
- SHIFF, C., CHECKLEY, W., WINCH, P., PREMJI, Z., MINJAS, J., LUBEGA, P. Changes in weight gain and anaemia attributable to malaria in Tanzanian children living under holoendemic condition. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, n. 90, p. 262-265, 1996.
- SILVA, A.R., CARNEIRO, E.W.B., SANTOS, H.J. Resposta dos plasmódios humanos aos anti-maláricos na ilha de São Luís, Estado do Maranhão. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, n. 26, p. 139-146, 1984.
- SLATER, A.F., CERAMI, A. Inhibition by chloroquine of a novel haem polymerase enzyme activity in malaria trophozoites. **Nature**, London, v. 355, n. 6356, p. 167-169, January, 1992.
- SNOW, R.W., BYASS, P., SHENTON, F.C., GREENWOOD, B.M. The relationship between anthropometric measurements and measurements of iron status and susceptibility to malaria in Gambian children, **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 85, n. 5, p. 584-589, 1991.
- SOUZA, J.M. Malária e exames laboratoriais. **O Plasmódio**, Instituto Evandro Chagas/ Fundação Nacional de Saúde/ Universidade Federal do Pará/ Universidade Estadual do Pará, Belém, v. 3, n. 3, p.1-2, junho, 1996a.
- SOUZA, J.M. Malária e exames laboratoriais. **O Plasmódio**, Instituto Evandro Chagas/ Fundação Nacional de Saúde/ Universidade Federal do Pará/ Universidade Estadual do Pará Belém, v. 3, n. 4, p. 1-2, agosto, 1996b.
- SPIELMAN, A., PERRONE, J.B., TEKLEHAIMANOT, A., BALCHA, F., WARDLAW, S.C., LEVINE, R.A. Malaria diagnosis by direct observation of centrifuged samples of blood. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 39, n. 4, p. 337 -342, 1988.

- TARGETT, G.A .T. Virulence and the immune response in malaria. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v.87, sup. 5, p. 137-144,1992.
- TAUIL, P.L. Agrava-se o quadro da doença no Brasil. **Ciência Hoje**, Rio de Janeiro, v. 2 , n. 12, p. 59-64, 1984.
- TOSTA, C.E. Imunodeficiência associada à malária. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 20, n. 1, p. 1-5, janeiro-março, 1987.
- TOSTA, C.E. Imunologia da Malária. In: _____. **Imunologia das Infecções**. Uberaba: Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba, 1992. p. 95-126.
- 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, outubro-dezembro,1989.
- VEIGA, G.V., SAMPEI, M.A., SAWAYA, A.L., SIGULEM, D.M. Adaptação do critério antropométrico para avaliação do estado nutricional de adolescentes em dois níveis sócio-econômicos no município de São Paulo. **Jornal de Pediatria**, Rio de janeiro, v. 68, n. 1/2, p. 26-33, 1992.
- WEATHERAL, D. J. The anaemia of malaria. In: WERNESDORFER, W.H., MCGREGOR, I. Sir. **Malaria Principles and Practice of Malariology**, London: Churchill Livingstone, 1988. v. 1, p. 735-751.
- WEISS, L. Barrier cells in the spleen. **Immunology Today**, Oxford, v. 12, n. 1, p. 24-29, 1991.
- WELLEMS, T.E. How chloroquine works. **Nature**, London, v. 355, n. 6356, p. 108-109, January, 1992.
- WELLS, R. A., PAVANAND, K., ZOLYOMI, S., PERMPANICH, B., MACDERMOTT, R.P. Anti - lymphocytotoxic antibodies in sera of Thai adults infected with *Plasmodium falciparum* or *Plasmodium vivax*. **Clinical and Experimental Immunology**, Oxford, v. 39, n. 3, p. 663-667, 1980.

WHALGREN, M., FERNANDEZ, V., SCHOLANDER, C., CARLSON, J. Rosetting. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 10, n. 2, p. 73-79, 1994.

WHITE, N.J. The treatment of malaria. **The New England Journal of Medicine**, Boston, n.12, p. 800-806, September, 1996.

WHO/UNICEF Approach to integrated management of the sick child. **TDR news**, Geneva, n. 48, p. 1-8, December, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of a WHO study group. **Vector control for malaria and other mosquito-borne diseases**. Geneva: WHO, 1995. p.2. (WHO technical report series, 857)

WIRTH, D.F., BARKER JR. R., ALECRIM, G., DOURADO, H., SUESEBANG, L., ALBUQUERQUE, B. Malaria - New tools for epidemiological analysis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 81, p. 231 - 234, sup. 2, 1986.

WOODRUFF, A.W., ANSDELL, V.E., PETTIT, L.E. Cause of anaemia in malaria. **The Lancet**, London, v.1, n. 38125, p. 1055-1057, May, 1979.

ZINGMAN, B.S., VINER, B.L. Splenic complications in malaria: case report and review. **Clinical Infectious Disease**, Chicago, v. 16, p. 223-232, February, 1993.

ANEXO 1**TERMO DE CONSENTIMENTO**

Dou pleno consentimento para que o(a) menor, _____
_____sob minha guarda, seja incluso no Projeto de pesquisa
MALINFA.

Estou devidamente ciente de que o referido projeto inclui o tratamento para malária, além da coleta de sangue (hemograma, contagem de reticulocitos), de fezes (exame parasitológico), e realização de ultrassonografia abdominal, cujos resultados serão utilizados para a dissertação de mestrado da Dra. Ana Maria Revorêdo da Silva Ventura. Outrossim, estou ciente de que o (a) menor, de acordo com minha decisão, pode a qualquer momento desistir de estar incluso(a) no projeto, sem que isto venha a acarretar para o(a) mesmo(a) qualquer prejuízo no tratamento e controle da malária.

Belém, ____/____/____

Assinatura do Responsável

ANEXO 2**PROTOCOLO "MALÁRIA NA INFÂNCIA"**

1. REGISTRO:

2. DATA:

3. NOME DO PACIENTE _____

4. NOME DO RESPONSÁVEL _____

5. ENDERÊÇO _____

6. SEXO a. Masculino b. Feminino

7. COR: a. Branco b. Pardo
c. Negro d. Amarelo

8. DATA DO NASCIMENTO _____

9. IDADE: a. Recém-nascido b. Lactente
c. Pré-escolar d. Escolar
e. adolescente

10. PROCEDÊNCIA _____

11. ANTECEDENTES PESSOAIS:

a. Doenças anteriores _____

b. Esquema vacinal básico: completo incompleto

Quais vacinas utilizadas ? Quantas doses ? _____

c. Leite materno: exclusivo (até quando ? _____)

misto

não

d. Portador de outra patologia ? sim não

Caso afirmativo. Qual ? _____

12. TIPO DE MALÁRIA: a. *P. vivax*
 b. *P. falciparum*
 c. *P. malariae*
 d. Mista

- Episódios anteriores: a. nenhum
 b. uma vez
 c. dois a três
 d. quatro ou mais
 e. indefinido

13. HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL: data do início dos sintomas. Sintoma inicial. Tempo de doença, ordem cronológica dos sintomas, evolução dos sintomas, complicações. Viagem ou pernoite fora do local onde reside ? Quando ? Por quanto tempo ? Febre no local onde pernoitou ? Outras pessoas com malária no local ?

4. SINTOMAS E SINAIS CLÍNICOS (evolução da doença):

Sinais e Sintomas	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Febre								
Calafrio								
Palidez								
Astenia								
Anorexia								
Cefaléia								
Colúria								
Icterícia								
Tosse								
Dispneia								
Dor Hipocôndrio Direito/Esquerdo								
Epigastralgia								
Hepatomegalia								
Esplenomegalia								
Náuseas								
Vômitos								
Diarréia								
Artralgia								
Mialgia								
Diminuição da acuidade auditiva								
Tontura								
Zumbido								

15. ESTADO NUTRICIONAL: _____

PESO _____ Estatura _____

16. DIAGNÓSTICO (mm³) / ESQUEMA TERAPÊUTICO:

Dia do atendimento	Parasitemia	Esquema terapêutico
D0		
D1		
D2		
D3		
D4		
D5		
D6		
D7		
D8		
D9		
D10		
D11		
D12		
D13		
D14		
D30		
D60		
D90		
D120		
D150		
D180		

17. RESPOSTA TERAPÊUTICA:

- a. cura
- b. recaída
- c. reinfecção
- d. recaída/ reinfecção (?).

18. EXAMES REALIZADOS

EXAMES	D0	D7
Hemácias		
Hemoglobina		
Hematócrito		
VCM		
HCM		
CHCM		
Leucócitos		
Bastões		
Basófilos		
Eosinófilos		
Segmentados		
Linfócitos		
Reticulócitos		
OBS:		
Parasitológico (fezes)		

19. ULTRASSONOGRAFIA ABDOMINAL

