



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
CENTRO DE PESQUISA LEÔNIDAS & MARIA DEANE –
FUNDAÇÃO OSVALDO CRUZ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, SOCIEDADE
E ENDEMIAS DA AMAZÔNIA**

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE UMA POPULAÇÃO DE REGIÃO
ENDÊMICA DE MALÁRIA DA AMAZÔNIA BRASILEIRA
(ANAJÁS –PA)**

VALÉRIA REGINA CAVALCANTE DOS SANTOS

**BELÉM-PA
2010**

VALÉRIA REGINA CAVALCANTE DOS SANTOS

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE UMA POPULAÇÃO DE REGIÃO
ENDÊMICA DE MALÁRIA DA AMAZÔNIA BRASILEIRA (ANAJÁS –PA)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde, Sociedade e Endemias da Amazônia.

Área de Concentração: Determinantes Bio-sociais do Processo Saúde e Doença na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. João Farias Guerreiro

Co-Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cassia Mousinho Ribeiro

**BELÉM-PA
2010**

VALÉRIA REGINA CAVALCANTE DOS SANTOS

**PERFIL HEMATOLÓGICO DE UMA POPULAÇÃO DE REGIÃO
ENDÊMICA DE MALÁRIA DA AMAZÔNIA BRASILEIRA (ANAJÁS –PA)**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde, Sociedade e Endemias da Amazônia.

Área de Concentração: Determinantes Bio-sociais do Processo Saúde e Doença na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. João Farias Guerreiro

Co-Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cassia Mousinho Ribeiro

Aprovada em 12 de novembro de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Evander de Jesus Oliveira Batista
Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

Prof. Dr. José Ricardo dos Santos Vieira
Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

Profa. Dra. Greice de Lemos Cardoso
Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

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

*"A luta contra o erro tipográfico tem algo de homérico. Durante a
revisão os erros se escondem. Fazem-se positivamente invisíveis.
Mas, assim que o livro sai, tornam-se visibilíssimos. Verdadeiros
sacis a nos botar a língua em todas as páginas. Trata-se de um
mistério que a ciência ainda não conseguiu decifrar."*

Monteiro Lobato

A todos os profissionais que trabalham com malária, seja na pesquisa, na assistência, nas secretarias de saúde ou nas comunidades. Com um olhar direcionado na tentativa de resolver impactos imensuráveis na vida da população.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por sua infinita misericórdia em minha vida, que mesmo com todas as dificuldades no decorrer do mestrado, deu-me a opção de poder escolher caminhos...
- Ao meu orientador Dr. João Farias Guerreiro, pela paciência e colaboração na realização deste trabalho.
- A minha amiga colaboradora e co-orientadora Profa. Dra. Rita Mousinho, pela orientação no momento inicial e lições de perseverança em cada etapa deste estudo.
- Ao meu grande amigo e colaborador Prof. Dr. José Ricardo Vieira que no momento mais difícil dessa caminhada, pude contar com total apoio, mesmo sem saber a dimensão dos problemas. Pelos momentos de discussão científica, de descontração, pela paciência, pelas revisões, orientações e horas dedicadas, que sem dúvida, foram essenciais, sem o qual não teria conquistado essa vitória.
- A professora Dilma Neves pela rica contribuição na realização deste trabalho.
- Ao professor Eder Martins da Rocha que proporcionou o cálculo estatístico deste trabalho.
- Ao prof. Dr. Júlio Cezar Schweickardt pelo envio de referências bibliográficas importantes para finalização deste trabalho.
- À Universidade Federal do Pará pela oportunidade concedida.
- Aos professores das disciplinas do mestrado pela sabedoria na abordagem dos problemas científicos.
- A minha amada família, meu porto seguro, meus pais pela educação dada, que me permitiu chegar até aqui. Aos meus irmãos Vanessa e Vitor pelo apoio e carinho.
- Ao meu esposo Fabio pelo amor, compreensão e incentivo nos momentos mais difíceis.
- A minha avó a quem serei sempre grata pelas orações e torcida por mim.
- A memória de meu avô que com certeza teria o maior orgulho desta conquista.
- Aos meus sobrinhos: Amanda e Gabriel pelo carinho e alegria incondicional destas crianças.
- À equipe do Laboratório de Genética que nos acompanhou na viagem a Anajás e muito contribuíram fazendo deste trabalho uma realidade.
- À prefeitura de Anajás, em especial ao Farmacêutico-bioquímico Bruno e o coordenador do setor de Endemias Eduardo sempre disponível para ajudar e ainda fornecer dados.

- Aos pacientes anônimos, que contribuíram para o conhecimento da malária por meio de suas próprias mazelas.
- Aos colegas de mestrado pelas amizades conquistadas, companheirismo e solidariedade durante a fase de obtenção dos créditos.
- A nossa secretária da pós- graduação Ana Monteiro pelo apoio e anjo da guarda para que eu não me perdesse em meio aos prazos vencidos do curso de pós-graduação.
- Aos amigos de vida e de jornada de trabalho por todo apoio e torcida.
- A SESPA, especialmente Dra. Ana Helfer e Dra. Ruth Cardoso pela liberação das minhas atividades e credibilidade na execução deste trabalho.
- Ao Chefe da Divisão de Estudos Epidemiológicos do Estado do Pará, Jorge Andrade pela colaboração no fornecimento de dados.
- A Biblioteca de saúde da SESPA, especialmente a bibliotecária Raquel Santos pela busca de referências sobre malária em Anajás- Pará.
- E a todos que direta ou indiretamente colaboraram com esta jornada: obrigada!

RESUMO

A malária é uma doença infecciosa causada por parasito unicelular do gênero *Plasmodium* e transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles* onde anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia são os achados hematológicos mais frequentes. O município de Anajás, no Estado do Pará da Amazônia brasileira, foi o município de maior índice parasitário anual de malária em 2008, com 951 casos em cada 1.000 habitantes (95%). Com objetivo de traçar o perfil hematológico nesta comunidade de área endêmica de malária, foram analisados dados hematológicos de 548 indivíduos classificados na faixa etária abaixo e acima de 12 anos de idade, com subdivisão por gênero masculino e feminino nesta última faixa etária. Na amostra total, foi identificada a frequência de 20,3% de malária (7,1% de *P. falciparum* e 13,2% de *P. vivax*) com maior concentração na zona rural com 61,5% de malária na localidade de Luciana (46,2% de *P. vivax* e 15,3% de *P. falciparum*) e 34% de malária na localidade de Vencedora (28,3% de *P. vivax* e 5,7% de *P. falciparum*), contra 17,9% de malária na zona urbana (10,9% de *P. vivax* e 7,0% de *P. falciparum*). Crianças abaixo de 12 anos de idade não portadores de malária apresentaram valores médios de hemoglobina mais baixos do que os indivíduos portadores de malária e os valores de referência, o que pode indicar que outros fatores causais de anemia podem estar associados à população e que a malária não é fator determinante da anemia na população infantil ou, ainda, que o padrão de distribuição da anemia pode indicar imunidade parasitária. Leucopenia foi um achado frequente, porém observada mais frequente em crianças abaixo de 12 anos portadoras de malária (30,4%) em relação aos indivíduos acima de 12 anos de idade (10,2%), o que, no entanto, pode não estar relacionada à malária uma vez que os indivíduos negativos possuem, também, alta frequência (26,1%). Linfopenia entre as crianças abaixo de 12 anos de idade foi verificada somente em portadoras de malária por *P. falciparum* (8,7%), em frequência baixa próxima à de indivíduos negativos para malária (9,0%). Na faixa etária acima de 12 anos de idade a frequência de linfopenia foi maior nos portadores de malária (21,5%). O aumento do valor MED (média de basófilos, eosinófilos e monócitos) encontrados em crianças menores de 12 anos de idade portadoras de malária, sugere eosinofilia e/ou monocitose relacionada à malária. Plaquetopenia ocorreu em baixa frequência (11,7%) entre os indivíduos com malária, provavelmente em virtude dos baixos índices de anemia detectados ou a baixas concentrações de anticorpos anti-plasmódio circulantes na população. O perfil hematológico atípico observado, principalmente na população infantil abaixo de 12 anos, sugere que uma investigação mais profunda deva ser realizada na população de Anajás para esclarecer o verdadeiro papel da malária e de outros fatores biológicos e sócio-econômicos no perfil hematológico desta população.

ABSTRACT

Malaria is an infectious disease caused by single-celled parasite *Plasmodium* genus and transmitted by *Anopheles* mosquitoes and anemia, leukopenia, lymphopenia and thrombocytopenia are the most common hematologic findings. The municipality of Anajás, State of Pará in the Brazilian Amazon, had the highest annual parasite incidence of malaria in 2008, with 951 cases per 1,000 inhabitants (95%). Aiming to establish the hematologic profile in that endemic area of malaria, we have analyzed hematologic data from 548 subjects classified into aged below and above 12 years old, with subdivision by gender in the last group. In total sample, we have identified 20.3% frequency of malaria (7.1% of *P. falciparum* and 13.2% of *P. vivax*) with higher frequencies in rural areas with 61.5% of malaria in Luciana locality (46.2% of *P. vivax* and 15.3% of *P. falciparum*) and 34% of malaria in Vencedora locality (28.3% of *P. vivax* and 5.7% of *P. falciparum*) against 17.9% of malaria in urban areas (10.9% of *P. vivax* and 7.0% of *P. falciparum*). Children under 12 years old negative from malaria have shown mean values of hemoglobin lower than individuals with malaria and the reference values, which may indicate that other causes of anemia could be associated and malaria is not a determinant cause of anemia in children, or could have parasitic immunity in the population. Leukopenia was a common finding, but observed more frequently in children below 12 years old with malaria (30.4%) compared to subjects over 12 years old (10.2%), which, however, can not be related to malaria since the negative subjects have shown also high frequency (26.1%). Lymphopenia among children below 12 years old was found only in carriers of malaria by *P. falciparum* (8.7%), near the low frequency of subjects negative for malaria (9.0%) while in group above 12 years old the frequency of lymphopenia was higher in patients with malaria (21.5%). Increase in MED value (mean of basophils, eosinophils and monocytes) found in children under 12 years old with malaria, suggests that eosinophilia and/or monocytosis could be related to malaria. Thrombocytopenia has occurred in low frequency (11.7%) among subjects with malaria, probably because the low rates of anemia or low concentrations of anti-plasmodium antibodies circulating in the population. The atypical hematologic profile observed mainly in children below 12 years old, suggests that further research should be conducted in Anajás population to clarify the true role of malaria and other biological and socio-economic factors in hematological profile of that population.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 – Ciclo evolutivo do parasito da malária	22
Figura 2 – Fórmula do cálculo do número amostral mínimo	40
Figura 3 – Distribuição dos casos de malária na população de estudo das zonas urbana e rural	45
Figura 4 – Valores médios do número total de leucócitos dos 548 indivíduos estudados	47
Figura 5 – Valores médios do número total de linfócitos dos 548 indivíduos estudados	48
Figura 6 – Valores médios do percentual de linfócitos dos 548 indivíduos estudados	48
Figura 7 – Variação das variáveis hematológicas médios da contagem (hemácias, hematócrito e hemoglobina) em crianças abaixo de 12 anos de idade	52
Figura 8 – Variação dos índices hematimétricos em hemogramas de crianças abaixo de 12 anos de idade	53
Figura 9 – Valores médios de hemoglobina (g/dL) em crianças abaixo de 12 anos	54
Figura 10 – Variação de valores médios da contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina (Fig. 10A) e índices hematimétricos e RDW (Fig. 10B) em homens e mulheres acima de 12 anos de idade	56
Figura 11 – Distribuição dos casos de plaquetopenia entre os indivíduos portadores de malária em uma amostra de 111 indivíduos	61
Figura 12 – Índice de Precipitação de chuvas trimestral no ano de 2009	63

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 – Distribuição da malária na região Amazônica	27
Tabela 2 – Valores de referência das variáveis hematológicas estudadas	42
Tabela 3 – Distribuição dos 458 indivíduos estudados por gênero, faixa etária e presença de malária	44
Tabela 4 – Análise de variância (ANOVA) entre os parâmetros hematológicos da população de estudo	46
Tabela 5 – Análise de variância (ANOVA) entre os parâmetros hematológicos na população abaixo de 12 anos de idade	49
Tabela 6 – Valores p entre os valores dos parâmetros hematológicos em relação aos valores de referência da população de estudo	51
Tabela 7 – Análise de variância (ANOVA) entre os parâmetros hematológicos na população acima de 12 anos de idade	55
Tabela 8 – Distribuição, por gênero e faixa etária, dos indivíduos com hemoglobina abaixo dos valores mínimos referência em uma amostra de 548 indivíduos	58
Tabela 9 – Distribuição, por faixa etária, dos indivíduos com valores de leucócitos totais abaixo dos valores mínimos referência na amostra de 548 indivíduos	59
Tabela 10 – Distribuição, por faixa etária, dos indivíduos com valores de linfócitos relativos abaixo dos valores mínimos referência na amostra de 548 indivíduos	60
Tabela 11 – Distribuição, por faixa etária, dos indivíduos com valores de plaquetas abaixo dos valores mínimos referência na amostra de 548 indivíduos	61

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Aspectos Gerais da Malária	14
1.2 Justificativa	16
1.3 Objetivos	17
1.3.1 GERAL	17
1.3.2 ESPECÍFICOS	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Histórico da Malária	18
2.2 As Principais Espécies de Parasitas da Malária	20
2.3 Ciclo de vida do parasito da malária	21
2.4 Aspectos Epidemiológicos	24
2.5 A Malária no Brasil e na Amazônia Brasileira	26
2.6 Manifestações Clínicas na Malária	27
2.7 Manifestações Hematológicas na Malária	31
2.7.1 ERITRÓCITOS	31
2.7.2 LEUCÓCITOS	34
2.7.3 ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS	35
2.7.4 PLAQUETAS	36
2.8 Diagnóstico Laboratorial da Malária	35
2.8.1 TESTES RÁPIDOS	37
IMUNOCROMATOGRÁFICOS	38
2.8.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR	
3 METODOLOGIA	39
3.1 Caracterização do Estudo	39
3.2 Caracterização da Área de Estudo	39
3.3 População de Estudo	39
3.4 Protocolo de Estudo	41

3.5	Avaliação Hematológica	41
3.6	Exame parasitológico	41
3.7	Aspectos éticos	42
3.8	Riscos e benefícios da pesquisa	43
3.9	Análise estatística	43
4	RESULTADOS	44
4.1	Estudo de Campo em Anajás	44
4.2	Parâmetros Hematológicos	46
4.2.1	ANÁLISE DOS DADOS NÃO-ESTRATIFICADOS	46
4.2.2	CRIANÇAS ABAIXO DE 12 ANOS DE IDADE	49
4.2.3	HOMENS E MULHERES ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE	50
4.2.4	FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES TÍPICAS DE PORTADORES DE MALÁRIA	57
5	DISCUSSÃO	62
5.1	Frequência dos casos de malária	62
5.2	Anemia x malária	62
5.3	Alterações da série branca	66
5.4	Plaquetopenia	67
6	Conclusões	69
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos gerais da malária

A malária é uma das doenças mais antigas da humanidade. Nossos antepassados, de uma forma ou de outra já padeciam deste mal. Durante a recente evolução humana, os parasitas da malária exerceram uma influência provavelmente, maior do que qualquer outro agente infeccioso (FARIA, 2000).

Trata-se de uma doença infecciosa febril aguda, causada por parasito unicelular, caracterizada por febre alta acompanhada de calafrios, suores e cefaléia, que ocorrem em padrões cíclicos, dependendo da espécie do *Plasmodium* infectante. O *Plasmodium sp* é um parasita, que vive às custas de um outro organismo, causando-lhe prejuízo – expresso pela malária. É transmitida de homem a homem por vetores invertebrados do gênero *Anopheles*. Os ataques paroxísticos característicos da doença ocorrem em quatro estágios sucessivos: o primeiro é caracterizado por frio intenso, acompanhado de calafrios e tremores; o segundo, por calor, febre alta, face hiperêmica, taquipinéia, seguida de suores e apirexia, com duração total de 6 a 12 horas. A malária, também tem muitas manifestações comuns a outras doenças infecciosas, inclusive dores pelo corpo todo, dor de cabeça, náusea, fraqueza geral, prostração e hepatoesplenomegalia. As formas brandas da doença são causadas pelo *P. malarie* e *P. vivax* e apresentam febre, calafrios e suores em dias alternados ou a cada três dias (FERREIRA & ALVARADO, 1991).

Na malária causada por *P. falciparum* podem ocorrer quadros graves, geralmente, colocando em risco a vida do paciente. Estes parasitas causam deficiência orgânica de órgãos vitais, como pulmões, rins, fígado e cérebro (malária cerebral). Seu quadro clínico pode evoluir para distúrbios da coagulação sanguínea, choque, insuficiência renal ou hepática, encefalopatia aguda, edema pulmonar, que podem levar ao óbito. Na malária podem ser observadas anemia muito severa, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia (FARIA, 2000; MILLER *et al*, 1994).

No Brasil, a luta contra a malária começou no início do século XX. Havia necessidade de se estudar a malária para estabelecer os procedimentos de combate à doença e definir mecanismos de proteção das populações residentes em áreas de risco. O instituto de Patologia Experimental de Manguinhos teve papel importante nesta história. Coube aos cientistas, Oswaldo Cruz e Carlos Chagas a árdua missão de elaborar estratégias de combate à doença. Ambos estiveram na Amazônia, conhecendo *in loco* a realidade desta extensa área do território brasileiro, onde ocorrem todas as condições favoráveis para a perpetuação dos agentes causadores e da transmissão da

malária. Oswaldo Cruz estabeleceu as bases para a profilaxia da malária para a região, enquanto Carlos Chagas demonstrou, por meio de estudos epidemiológicos, os altos riscos da transmissão da doença e a extrema gravidade da malária nas populações rurais (MARQUES & GUTIERREZ, 1994).

Na região amazônica, há vastas áreas endêmicas da doença e também a ocorrência da doença não é homogênea, havendo diferentes situações epidemiológicas, em função das diferentes formas de ocupação do solo e das diversas modalidades de exploração econômica dos recursos naturais (BARATA, 1995). A partir de 1987 aumentaram os casos de malária do Brasil, registrando-se anualmente, mais de 500.000 [a grande maioria (98%) na região Amazônica]. Este aumento pode ser devido, em parte, ao desinteresse do poder público a insuficiência de recursos para um eficaz combate ao mosquito e a precariedade das casas, o que dificultava o trabalho tradicional de borrifação doméstica. Em suma, a malária retornou a ser grande problema de saúde pública. O registro de 405.051 casos de malária em 1997, dos quais 99.7% ocorreram em nove estados da região Amazônica, bem ilustra a gravidade da questão (MARQUES & GUTIERREZ, 1994; BARROSO, 1999, SANTOS *et al.*, 2005).

O Estado do Pará possui 143 municípios e, para efeito das atividades de combate e controle da malária, está dividido em nove Distritos Sanitários, sediados nos seguintes municípios: Altamira, Ananindeua, Breves, Cametá, Capanema, Conceição do Araguaia, Itaituba, Marabá e Santarém. No Distrito de Breves, o município de Anajás se destaca com cerca de 80% dos casos do Estado do Pará (SESPA, 2007; BRASIL, 2008).

No ano de 2008, os dez municípios do Pará com maior registro de casos foram: Anajás, Itaituba, Pacajá, Jacareacanga, Altamira, Novo Progresso, Goianésia do Pará, Ipixuna do Pará, Paragominas e Moju. A proporção de malária por *P. falciparum*, forma mais grave da doença, foi de 16,5%. A Incidência Parasitária Anual (IPA) no Estado do Pará foi 13,9 casos de malária a cada mil habitantes (BRASIL, 2009, SESPA, 2009).

O desenvolvimento do presente estudo, com o intuito de investigar as alterações no perfil hematológico, torna-se extremamente relevante pelo fato da anemia ser um dos principais agravos na malária, sendo decorrente de processos multifatoriais, como a destruição mecânica das hemácias parasitadas e não parasitadas, associada ao comportamento imunológico, diseritropoese, alteração na forma da hemácia e estase esplênica (EKVALL, 2003; GHOSH, 2007). Na infecção malárica em pacientes com carência alimentar e/ou outros fatores que propiciam anemia, este quadro pode

agravar-se. Não há dúvidas de que a abordagem desse tipo de estudo, com a obtenção de resultados e interpretações aplicadas, pode servir como base científica potencialmente útil ao planejamento e formulação de políticas públicas preventivas de saúde (ALECRIM, 2000; NOGUEIRA, 2003).

1.2 Justificativa

A malária é uma doença endêmica na Amazônia e a implantação de atividades econômicas e o crescimento populacional tem alterado, ao longo dos anos, o padrão da endemia, expressando aumento do número de casos, principalmente pela associação deste processo com deslocamento populacional e a ausência de investimentos em infra-estrutura sanitária e em serviços de controle de malária. Apesar de sua importância clínica, ainda é praticamente ausente o estudo e a discussão do perfil hematológico de populações de infectados pelas diversas espécies de plasmódios (BEALES, 1997; REGO, 2001; NEVES, 2003).

A experiência do profissional da seção de hematologia dos laboratórios que atuam em regiões endêmicas de malária é fundamental no diagnóstico desta afecção, pois alterações para menos na dosagem de hemoglobina, no número de hemácias, leucopenia associada com desvio à esquerda e a presença de plaquetopenia, despertam a atenção do técnico experiente para a pesquisa, na lâmina do paciente para a presença do parasita (HENRY, 2008). Contudo, como estes achados hematológicos não são exclusivos da malária, há a necessidade do achado do *Plasmodium sp*, por meio da gota espessa e do próprio filme sanguíneo do sangue do paciente suspeito, para confirmar o diagnóstico (SEVERO *et al.*, 1994).

O Estado do Pará com uma população de 7.243.532 habitantes, em 2009 apresentou 100.333 casos positivos de malária e Índice Parasitário Anual (IPA) de 13,9/1.000 habitantes. O município de Anajás com população uma de 27.385 habitantes, em 2009 teve 26.043 casos positivos de malária, com Índice Parasitário Anual (IPA) de 951/1.000 habitantes (SESPA, 2009)

Em função disso e, considerando a elevada incidência de malária no município de Anajás (Pará), o presente estudo foi concebido visando traçar o perfil hematológico da população em estudo e preencher uma lacuna existente na literatura (BRASIL, 2008; OLIVEIRA-FILHO & MARTINELLI, 2009).

1.3 Objetivo

1.3.1 Geral

- Caracterizar o perfil hematológico de uma população de uma área endêmica de malária na Amazônia Brasileira (Anajás – PA).

1.3.2 Específicos

- Avaliar a variação dos resultados de análises hematológicas entre indivíduos portadores e não-portadores de malária em relação à concentração de hemoglobina, hematócrito, índices hematimétricos e contagem de hemácias, leucócitos e plaquetas.
- Comparar o perfil hematológico de indivíduos portadores e não-portadores de malária com os valores de referência preconizados pela literatura.
- Estabelecer a frequência de malária nas amostras coletadas.
- Averiguar a possível relação das variações nos resultados com a presença de malária na população em estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico da malária

A história da malária remonta desde a antiguidade. As pesquisas levam a acreditar que a malária teve origem, provavelmente, no continente africano e com a migração e o tráfico dos negros espalhou-se pelas regiões tropicais e subtropicais de todo o planeta. No Egito, foram encontradas múmias milenares com esplenomegalia o que faz supor que esta parasitose existiu naquela região, em épocas remotas. Também o papiro de Ebers, datado de 1750 a.C., menciona pacientes esplenomegálicos com febre. Na antiga Grécia, a malária teria sido bem caracterizada pelos médicos gregos que descrevem os tipos febris: cotidiano, terção e quartão da doença; isto aconteceu 100 anos a.C. Hipócrates (314-370 a.C.), o pai da medicina, descreveu clinicamente a moléstia, chamando a atenção não só para a esplenomegalia nela observadas, como também para correção da cura do doente com a redução do tamanho daqueles órgãos. Em 1874, Meckel mostrou que a cor escura dos órgãos dos indivíduos mortos de malária era devida a um pigmento, que Virchow no ano seguinte comprovou ser intracelular (PESSOA & MARTINS, 1977 SCHWARZER, *et al.* 2008).

Coube & Laveran, em 06 de novembro de 1880, interessados em elucidar a origem e a natureza do pigmento que Virchow demonstrara em 1875, perceberam não só corpos esféricos pigmentados, mas também formas crescentes. Marco importante da história da malária tratava-se da descoberta do *Plasmodium malariae* (DEANE, 1988; COLLINS & BESANSKY, 1994).

Segundo Ferreira & Alvarado (1991), Golgi e colaboradores (1985), que a princípio colocaram em dúvida os achados de Coube e Laveran, descreveram o ciclo assexuado do parasita e as várias formas que aparecem no sangue, correlacionando-as com as manifestações clínicas da malária, hoje bem conhecidas. Além dos importantes trabalhos de Golgi, muitas informações foram dadas por outros pesquisadores italianos, como Marchiafava, Celli, Grassi, Feletti, Bignami, Bastianeli e outros. Em 1890 o *P. vivax* foi demonstrado por Grassi e Feletti; em 1897 o *P. falciparum* foi identificado por Welch.

Segundo Pessoa & Martins (1977), em 1894, Manson em seu trabalho publicado sobre *Wuchereria bancrofti* expressa sua opinião de que a malária seria transmitida de forma semelhante, ou seja, pelo mosquito. A teoria da transmissão da malária pelos mosquitos foi de tal modo convincente para Ross que este investigou o problema na Índia, demonstrando, primeiramente, a evolução completa da malária em pássaros e sua transmissão de pássaro a

pássaro, por intermédio de mosquitos. Em 1898, Ross observou os primeiros estágios do desenvolvimento dos parasitas da malária humana em mosquitos, porém não descreveu o ciclo completo nem chegou a transmitir a moléstia por este meio; os pesquisadores italianos, Grassi, Bastianelli e Birgnami, tiveram a glória de conseguir, pela primeira vez, o desenvolvimento completo das três espécies de parasitas da malária nos anofelinos (DE SOUZA, *et al.* 1997).

De 1898 a 1899 Grassi, Bastianelli e Birgnami conseguiram demonstrar o ciclo sexuado das três formas de malária nos anofelinos. Enfim, uma experiência organizada por Manson, 1899 e executada por Sambon & Low, na *Campagna Romana*, demonstrou que as condições climáticas tinham apenas ação indireta no desenvolvimento do impaludismo e que só as picadas dos insetos podiam determinar a infecção. O italiano Angelo Celli achava impossível acabar com os anofelinos utilizando larvicidas e empreendeu combate na *Campagna Romana*, tentando uma reforma agrária, com melhores salários, melhor alimentação e trabalho. Os camponeses dormiriam em casas teladas e tomariam quinino obrigatoriamente. Esta medida reduziu a mortalidade por malária. (DEANE, 1992). Estes pesquisadores saíam durante o dia para se entregarem a vários trabalhos, mas tinham o cuidado de entrar antes do por do sol. Os resultados foram interessantes, pois, enquanto os camponeses das redondezas eram atingidos pela febre do impaludismo, o grupo de estudiosos permaneceu saudável (DEANE, 1992; DE SOUZA, *et al.* 1997).

Em 1923, foram regulamentadas medidas profiláticas e de controle da malária, pelo Departamento Nacional de Saúde Pública (DNS), abrangendo o diagnóstico parasitológico, a determinação do índice endêmico, o combate as larvas dos mosquitos, a telagem das casas, o tratamento dos infectados e a realização do inquérito epidemiológico (TAUIL, 1986).

Na década de 30, chegou ao Brasil, pelo do litoral nordestino, por meio das lanchas rápidas entre Dakar e Natal, o *Anopheles gambiae* que no nordeste brasileiro adaptou-se facilmente e provocou uma terrível epidemia nas áreas rurais, com cerca de 14 mil mortes nos anos de 1938 e 1939 (DEANNE, 1988, 1989 e 1992).

Em 1939, foi criado o Serviço de Malária do Nordeste (SMN) pelo DNS com o apoio da Fundação Rockefeller. Registra-se o fato de que a campanha contra o *A. gambiae*, comandada pelo entomologista americano Fred Soper, da Fundação Rockefeller, conseguiu, em apenas 14 meses, a façanha de erradicar esse anofelino da região nordestina (SOPER & WILSON, 1943).

Em 1941 a malária afetava milhões de brasileiros, o que levou a criação do Serviço Nacional de Malária (SNM) dando início ao uso do diclorodifeniltricloroetano (DDT) no combate aos anofelinos, em áreas urbanas. Este programa foi mantido até a criação do Departamento Nacional de Endemias Rurais (DNERu) que absorveu também outros serviços de combate a doenças infecciosas (MARQUES & GUTIERREZ, 1994).

Em 1958 foi criada a Campanha de Erradicação e Controle da Malária (CCEM) que encabeçou um programa nacional de combate a malária. Em 1959, enfatizou-se a capacitação dos recursos humanos e o fortalecimento da estrutura administrativa para apoiar as missões de campo (MARQUES & GUTIERREZ, 1994).

Em 1970 foi criada a Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAN), que absorveu a CCEM e o DNERu e manteve o programa de combate a malária entre suas atividades prioritárias durante os vinte anos de sua existência (MARQUES & GUTIERREZ, 1994).

Em 1991 foi instituída a Fundação Nacional de Saúde (FNS), agrupando a SUCAN, a Fundação SESP e outros programas do Ministério da Saúde, com jurisdição em todo território nacional. Na década de 90 acontece a assinatura do Acordo de Empréstimo do Governo Brasileiro com o Banco Mundial, para execução do Projeto de Controle da Malária na Bacia Amazônica (PCMAM), com o objetivo de fortalecer institucionalmente as ações de controle da doença. Concomitantemente, foi criado um grupo de trabalho, a pedido do governo Brasileiro, junto à Organização Pan-Americana-OPAS/OMS para cooperação técnica junto a Fundação Nacional de Saúde (MARQUES & GUTIERREZ, 1994; TAUILL, 2002). A Conferência Interministerial, realizada em Amsterdã, em 1992, lançou novas bases para erradicação da malária. Ela estabeleceu uma “Estratégia Global”, que tem como uma das metas a redução dos índices de mortalidade (LOIOLA *et al.*, 2002).

O Ministério da Saúde, diante da grave situação epidemiológica apresentada no ano de 1999, lançou em 20 de julho de 2000 o Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal – PIACM (LOIOLA *et al.*, 2002; TAUILL, 2002).

2.2 As principais espécies de parasitas da malária humana

São quatro as espécies reconhecidas de plasmódios que infectam naturalmente o homem:

- *Plasmodium falciparum*, que possui um ciclo eritrocítico de 48 horas no homem e produz a malária terçã maligna. O termo “terçã” refere-se ao fato de que a febre sofre recidiva de

três em três dias, enquanto “maligna” indica que se trata da forma mais grave de malária, que pode ser fatal. O parasita induz, sobre a membrana do eritrócito infectado, receptores para as moléculas de adesão nas células endoteliais vasculares. A seguir, esses eritrócitos parasitados aderem a eritrócitos não infectados, formando agregados (rosetas). Aderem também aos vasos da microcirculação, preenchendo-os e interferindo no fluxo sanguíneo tecidual, com conseqüente disfunção orgânica, como, por exemplo, insuficiência renal e encefalopatia (malária cerebral). *P.falciparum* não possui estágio exoeritrocítico secundário, de modo que, se o estágio eritrocítico for erradicado, não irão ocorrer recidivas (REY, 1991).

- *Plasmodium vivax*, que produz a malária terçã benigna, considerada “benigna” por ser menos grave do que a malária por *P. falciparum* e raramente fatal. As formas exoeritrocíticas podem persistir por vários anos, causando recidivas (REY, 1991).
- *Plasmodium ovale*, cujo ciclo é de 48 horas e possui um estágio exoeritrocítico, sendo a causa de uma forma rara de malária, a terçã benigna, com distribuição geográfica muito restrita e pouco frequente, ocorrendo na África tropical, Filipinas, Nova Guiné e Vietnã (DE SOUZA *et al.*,1997).
- *Plasmodium malariae*, cujo ciclo é de 72 horas e provoca malária quartã, cosmopolita, com distribuição variável, porém não uniforme. Não apresenta ciclo exoeritrocítico secundário (DE SOUZA *et al.*,1997).

2.3 Ciclo de vida do parasita da malária

Esta abordagem refere-se ao ciclo sexuado, que ocorre na fêmea do mosquito anófeles, e ao ciclo assexuado, que ocorre no homem (Figura 1). Com a picada de um mosquito fêmea infectado, são injetados esporozoítas, geralmente em pequeno número, que alcançam a corrente sanguínea. Até 30 minutos, desaparecem do sangue e penetram nas células parenquimatosas do fígado, onde sofrem um estágio pré-eritrocítico de desenvolvimento e multiplicação no decorrer dos 10 a 14 dias. Ao final desse estágio, as células hepáticas parasitadas sofrem ruptura, com liberação de numerosos merozoítas, que se fixam aos eritrócitos da circulação e neles penetram, formando parasitas intracelulares móveis, denominados trofozoítas (RANG *et al.*, 2005; REY, 1991)

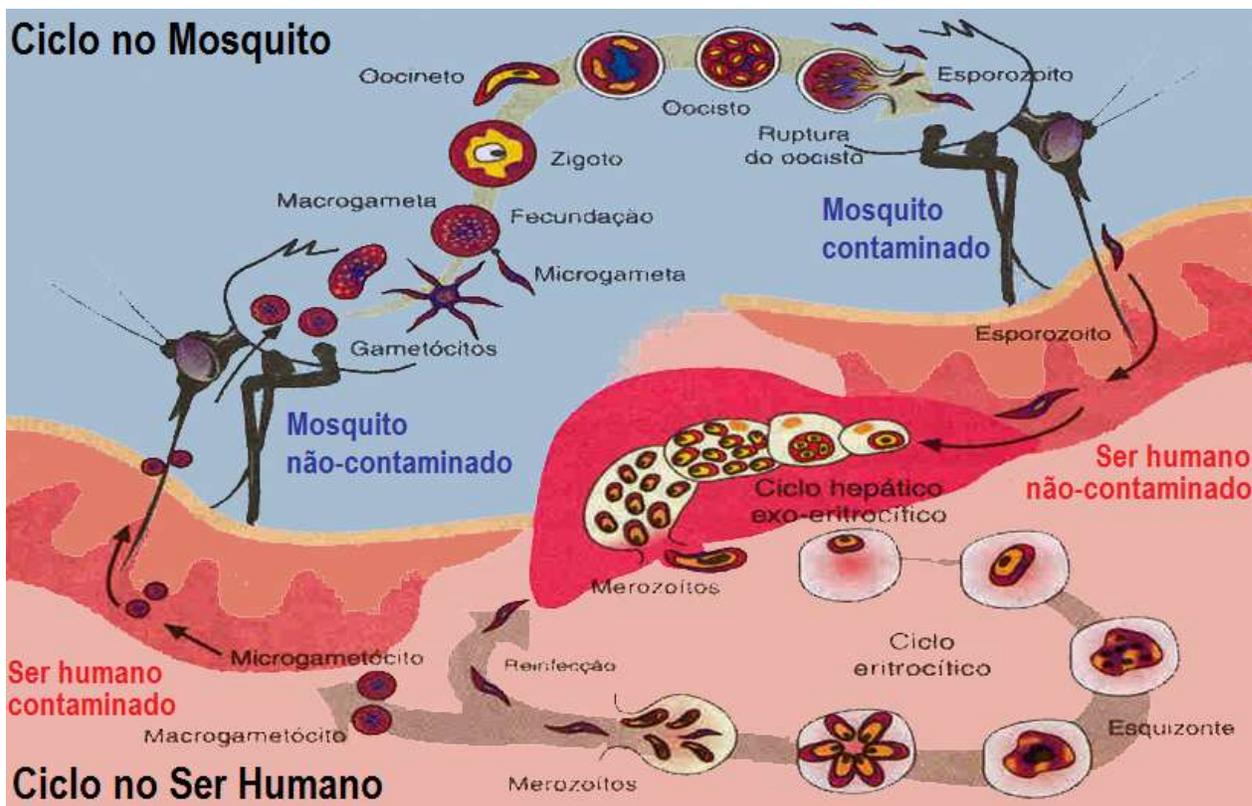


Figura 1 – Ciclo evolutivo dos plasmódios da malária humana (Imagem disponível em <<http://cienciaecultura.bvs.br>> Acesso em 10.09.2010).

O desenvolvimento e a multiplicação dos plasmódios no interior dessas células constituem o estágio eritrocítico. Durante o processo de maturação no interior do eritrócito, o parasita remodela as células hospedeiras, inserindo proteínas e fosfolipídios seus na membrana eritrocítica. A hemoglobina do hospedeiro é digerida e transportada até o vacúolo alimentar do parasita, onde fornece uma fonte de aminoácidos. Os grupos heme livres, que seriam tóxicos para o plasmódio, tornam-se inócuos pela polimerização da hemozoína, proteína produzida pelo plasmódio capaz, também, de inibir a produção de eritrócitos (SCHWARZER *et al.*, 2008; SKOROKHOD *et al.*, 2010). Alguns agentes antimaláricos atuam ao inibir a heme polimerase (RANG *et al.*, 2005)

Após a replicação mitótica de seu núcleo, o parasita no interior do eritrócito é denominado esquizonte e seu rápido crescimento e divisão (esquizogonia), que constitui outra fase de multiplicação, resulta na produção de maior número de merozoítas, que são liberados quando o eritrócito sofre ruptura. Após ruptura dos eritrócitos, esses merozoítas fixam-se a novos eritrócitos e neles penetram, reiniciando o ciclo eritrocítico (DE SOUZA *et al.*, 1997).

Em certas formas de malária, alguns esporozoítas, ao penetrarem nas células hepáticas, formam hipnozoítas ou formas do parasita em repouso, que podem ser reativadas para prosseguir o ciclo exoeritrocítico de multiplicação. O estado de dormência pode persistir por vários meses ou anos (REY, 1991).

Para malária por *P. vivax*, uma vez no sangue, os esporozoítas rumam para o fígado, onde penetram as células hepáticas para se multiplicarem, dando origem a outra fase evolutiva, chamada merozoíta. Uma parte dos merozoítas permanece no fígado e continua a se reproduzir em suas células, a outra cai novamente na corrente sanguínea e adentra as hemácias para seguir com o processo reprodutivo. A fase que permanece no fígado e que fica de forma latente, é a fase hipnozoítica, responsável pelas recaídas da malária por *P. vivax*. Esta fase pode demorar anos para se manifestar novamente. Os parasitas da malária podem multiplicar-se no organismo numa taxa fenomenal, de forma que um único parasita da espécie *P. vivax* é capaz de originar 250 milhões de merozoítas em 14 dias. Para entender a ação necessária de um fármaco antimalárico, é preciso observar que a destruição de 94% dos parasitas, a cada 48 horas, só irá manter o equilíbrio e não irá reduzir seu número nem sua propensão a proliferar (RANG *et al.*, 2005).

Ao penetrarem nos eritrócitos, alguns merozoítas diferenciam-se nas formas masculina e feminina do parasita, denominadas gametócitos. Esses gametócitos só podem completar seu ciclo quando forem capturados por um mosquito ao sugar o sangue de um hospedeiro infectado (REY, 1991).

O ciclo no mosquito envolve a fertilização do gametócito feminino pelo masculino, com formação de um zigoto, que se desenvolve em oocisto (esporocisto). Ocorre outro estágio de multiplicação, levando a ruptura do esporocisto, com liberação de esporozoítas, que migram então para glândulas salivares do mosquito e penetram no hospedeiro humano com a picada do inseto (REY, 1991).

Os episódios periódicos de febre que caracterizam a malária são devidos a ruptura periódica sincronizada dos eritrócitos, com liberação de merozoítas e restos celulares. A elevação da temperatura está associada a um aumento na concentração plasmática do fator de necrose tumoral (TNF) e linfocinas (DE SOUZA *et al.*, 1997). Segundo Perlmann & Troye-Blomberg (2000) a malária produz anticorpo IgE o que induz a superprodução de TNF pelos monócitos.

As recidivas da malária tendem a ocorrer nas formas da doença que possuem um ciclo exoeritrocítico secundário, visto que a forma em repouso de hipnozoíta no fígado pode recomeçar a infecção depois de um intervalo de semanas ou meses (RANG *et al.*, 2005).

2.4 Aspectos epidemiológicos

A malária humana é transmitida por mosquito da tribo *Anophelini* (Díptera, Culicidae), gênero *Anopheles* (BUSTAMANTE, 1957, DANIEL-RIBEIRO *et al.*, 2008). Segundo Collins & Besankyn (1994) o *Anopheles gambiae*, o *Anopheles arabiensis* e o *Anopheles funestus* são considerados os vetores mais eficientes do mundo.

Na América do Sul, o *Anopheles darlingi* é considerado o principal vetor (SOAREZ *et al.*, 1990; ARRUDA *et al.*, 1996). Arruda *et al.* (1996) detectou nove espécies de anofelinos no Norte do Brasil: *A. darlingi*, *A. nuneztovari*, *A. albitarsis*, *A. braziliensis*, *A. peryassui*, *A. galvaoi*, *A. intermedius*, *A. minor* e *A. mediopunctatus*, e encontraram infecção natural nas seguintes espécies: *A. darlingi*, *A. albitarsis*, *A. nuneztovari*, *A. triannulatus* e *A. oswaldoi*. Esses achados sugerem que tais espécies têm papel importante na transmissão de malária. Trabalhos posteriores comprovam os resultados acima citados (KLEIN *et al.*, 1991; PÓVOA, 1993). Apesar de ser considerado um transmissor de menos importância que o *A. darlingi*, o *A. aquasalis* é considerado vetor primário da malária ao longo da costa do Nordeste do Brasil e em Belém, sendo o *A. darlingi* o vetor mais encontrado na zona urbana de Anajás (SANTOS *et al.*, 2005). O *A. aquasalis* é uma espécie cuja densidade populacional decresce na estação menos chuvosa e aumenta na estação chuvosa, sendo seus exemplares mais encontrados nesta estação fora dos domicílios (DEANE, 1988). É um vetor crepuscular e seus criadouros preferenciais são coleções de águas paradas e salobras. Esta espécie tem sido responsabilizada pela transmissão da malária por *P. vivax* na Área Metropolitana de Belém (DE SOUZA *et al.*, 1997).

Fatores geológicos, climáticos e ecológicos determinam a distribuição dos vetores da malária no mundo. Tais fatores influenciam diretamente a atividade do vetor (TAUIL, 1986; FARIA, 2000). Estudos relacionados a essa atividade são de suma importância para que se estabeleça o real papel de espécies como vetores da malária e, com isso, se possam implementar estratégias apropriadas de controle em cada região (NOGUEIRA, 2003).

A prevalência e a periodicidade da malária são influenciadas por fatores climáticos, como chuva, temperatura e umidade do ar. A curva de incidência da malária apresenta elevações

cíclicas anuais e este fenômeno é denominado de periodicidade estacional (ou sazonal) da malária (FARIA, 2000, LOIOLA *et al.*, 2002). No Brasil o *A. darlingi* é encontrado picando o homem durante todo o ano, diminuindo sua intensidade no fim da estação seca e aumentando no fim da estação das chuvas, mais propriamente na transição entre a época de maior e menor pluviosidade (ROCHA *et al.*, 2005, DANIEL-RIBEIRO *et al.*, 2008)

A migração de vetores (mosquitos, anofelinos) infectados em meios de transportes representa uma outra possibilidade de pressão ou disseminação da doença, sendo que algumas condições são necessárias para que isto aconteça, pois o *Plasmodium sp.* só viaja com o homem doente ou com o mosquito infectado, levando malária para outras regiões (NOGUEIRA, 2003).

O *P. vivax*, nos últimos dez anos, tornou-se responsável pelo maior número de casos de malária no Brasil e atinge 35 milhões de pessoas por ano no mundo. No Brasil, nesse mesmo período, o número de infectados por esse protozoário passou de 30.000 para 480.000 (SIVEP, 2003).

Cordeiro *et al.* (2002) em estudo do perfil epidemiológico da malária no Estado do Pará demonstraram a predominância do *P.falciparum* no período de 1989 a 1990. Entretanto, a partir de 1991 ocorreu um aumento dos casos de *P. vivax* em relação ao *P. falciparum*, chegando em 1998 a atingir o patamar de 76,3%. Em 1999, essa proporção aumentou para 79,7%. Em 1989 ocorreram 69.311 casos de *P. falciparum* e 57.475 casos de *P. vivax*. Entretanto, já no ano de 1999 foram observados 47.963 casos de malária causada por *P.falciparum* e 197.820 casos da doença atribuída ao *P.vivax*. Atribui-se esse crescimento a três fatores: 1º) O protozoário possuir um estágio dormente no fígado no qual causa novos ataques clínicos após o paciente ter sido curado clinicamente; 2º) Surgimento no Brasil de casos de *P. vivax* supostamente resistentes as drogas usadas para combatê-lo; 3º) Pacientes, mesmo já recuperados, voltam a apresentar a doença, pois o parasita consegue desenvolver recursos de defesa contra os anticorpos adquiridos pela imunização após vários acometimentos. Segundo, Daniel-Ribeiro *et al.* (2008) o parasita seria capaz de silenciar os genes que expressam os antígenos reconhecidos pelo sistema imunológico do infectado e apresentariam outros antígenos. Em outras palavras, quando o sistema imunológico de uma pessoa infectada está prestes a vencer a batalha, o parasita desativa a ação de determinado gene e liga outro, ficando livre da ação dos mecanismos de defesa do organismo e mantém a possibilidade de nova infecção. Com essa estratégia o parasita consegue provocar infecções periódicas de malária.

2.5 A malária no Brasil e na Amazônia brasileira

Desde os primórdios da formação da população brasileira, na época da colonização, já era observada uma diversidade de doenças, dentre elas, a malária, a varíola, o sarampo, a ancilostomíase, a disenteria e a febre amarela que acometiam grande parcela da população livre e escrava no nosso país. Gilberto Freyre lembra-nos de que essas doenças atingiam tanto as “casas-grandes” como as “senzalas” (FARIA, 2000).

Em meados de outubro de 1912 até março de 1913 o pesquisador e higienista Carlos Chagas realizou uma expedição científica se aventurando pela Amazônia brasileira. Este momento temporal na vida do eminente pesquisador o colocou direto em contato com a realidade da Amazônia. A miséria, as precárias condições sanitárias dos povos da mata brasileira, em particular os seringueiros, contribuía decisivamente para a péssima qualidade de vida destes habitantes amazônidas. No entanto, já se passou quase um século do “alerta” de higienistas como Carlos Chagas e as condições de saúde da população continuam a desafiar os poderes públicos, atingindo as camadas mais pobres da sociedade brasileira (MARQUES & GUTIERREZ, 1994).

A penetração de grandes espaços da Amazônia foi intensificada nos anos 70 e 80, acelerando o processo migratório de indivíduos procedentes de diferentes estados das outras macro-regiões brasileiras. Atraídos por projetos de colonização agrícola, abertura de estradas, descoberta de minérios, construção agrícola e construção de hidroelétricas, milhares de pessoas, vindas de todas as partes do país, entre as quais havia vários portadores de malária, migraram para a região Amazônica (MARQUES & GUTIERREZ, 1994). Obviamente, a abertura de estradas, a exploração mineral e a construção de hidroelétricas foram processos que se fizeram acompanhar por grande desmatamento na região, área que, em função de sua grande umidade, favorece em muito a evolução do mosquito transmissor da doença, pelo fato de que a variável climática é um dos fatores que interferem sensivelmente na presença e na densidade da população de anofelinos (NOGUEIRA, 2003). Quando da ocupação territorial, as pessoas construíram suas casas perto dos rios ou às margens de igarapés, interrompendo, muitas vezes, o fluxo normal de água. Essa característica, acrescida pela falta de água canalizada, rede de esgotos e coleta de lixo adequada, possibilitou a formação de poços d’água perto das habitações (BARATA, 1995).

Na região amazônica, há vastas áreas endêmicas da doença. Com base em dados do Ministério da Saúde (Tabela 1) dos nove estados que compõe a Amazônia Legal o problema maior com relação ao número de casos de malária se concentra no Amazonas e em Rondônia,

Estados que, juntamente com o Pará, apresentam 77% de todos os casos da Amazônia Legal. Segundo a mesma fonte, até dezembro de 2005, estes Estados que são focos da doença apresentam a seguinte situação relativa aos casos de malária, em comparação ao mesmo período em 2004:

- a) Aumento de casos: Amazonas (50,3%), Rondônia (11%), Pará (11%), Acre (79,9%), Amapá (35,7%), Roraima (21,5%) e Mato Grosso (29,6%).
- b) Redução de casos: Maranhão (44%) e Tocantins (16,7%).

Os números de 2005 remontam à situação de 1999, quando a gravidade da situação mobilizou as autoridades federais, estaduais e municipais em torno da luta antimalárica, utilizando o Plano de Intensificação das Ações de controle da Malária na Amazônia Legal (SIVEP, 2005).

Tabela 1 – A transmissão de malária na região Amazônica. Número de casos, por Estado, no período de 2000 a 2009.

ESTADOS	ANOS									
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Acre	21.560	7.774	9.216	12.247	31.720	57.105	93.537	51.227	27.704	27.491
Amazonas	96.026	48.385	70.223	140.642	147.482	222.545	180.290	197.141	133.660	98.551
Amapá	35.278	24.487	16.257	16.650	20.671	28.052	29.123	21.975	15.132	14.559
Maranhão	78.818	39.507	16.000	11.017	14.470	11.159	9.400	6.621	4.757	5.685
Mato Grosso	11.767	6.832	7.085	5.022	6.484	8.436	6.577	6.760	4.081	3.273
Pará	278.204	186.367	149.088	115.605	109.829	122.442	100.436	76.207	69.213	98.756
Rondônia	54.074	57.679	71.224	93.786	106.166	118.534	100.273	81.929	49.807	41.355
Roraima	35.874	16.028	8.036	11.819	26.201	31.961	20.036	15.236	10.235	14.425
Tocantins	1.640	1.244	1.130	1.207	850	718	375	288	165	126
Total	613.241	388.303	348.259	407.995	464.863	600.952	540.047	457.384	314.754	304.221

Fonte: Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde, 2008. (Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tab_casos_confirmados_malaria_bra_gr_e_ufs_90a09.pdf> Acesso em 04 de outubro de 2010)

2.6 Manifestações clínicas na malária

O quadro clínico da malária costuma variar de um paciente a outro e está na dependência da espécie de plasmódio infectante e da capacidade da resposta imune do hospedeiro (NEVES, 2003). Classicamente, as manifestações clínicas mais proeminentes são decorrentes de calafrios e febre com temperatura de até 40°C associados a mal-estar, cefaléia e outros sintomas sistêmicos. O paciente está bem e começa a sentir frio, que vai aumentando rapidamente até apresentar tremores generalizados tipo calafrios. A temperatura do corpo sobe, podendo atingir até 40°C, e se instala a cefaléia. Após certo tempo, a febre cede e o paciente apresenta sudorese profusa (DE

SOUZA *et al.*, 1997). Após a crise, quando infectado pelo *P. vivax* ou *P. malariae*, o paciente se sente bem, enquanto na malária por *P. falciparum*, sobretudo nas primeiras infecções, costuma ficar abatido (DE SOUZA *et al.*, 1997).

Via de regra, as infecções causadas pelo *P. vivax* e *P. malariae* são benignas com baixos índices de mortalidades, situação oposta quando se trata das infecções causadas pelo *P. falciparum* (NEVES, 2003). No estágio agudo, a malária por *P. falciparum* pode estar associada à parasitemia crescente, hipotensão, hipertermia, complicações renal, pulmonar e cerebral (FITZGERALD, 1982). A demora no diagnóstico e na instituição de terapia eficaz constitui importante razão de mortalidade (NEVES, 2003).

O *P. vivax* é a espécie com maior prevalência na Amazônia e representa, territorialmente, a malária mais distribuída em todo o mundo, apresentando formas hepáticas quiescentes, os hipnozoítos, que fazem parte do ciclo tecidual, como foi demonstrado experimentalmente por Short & Garnham em 1948, confirmando a hipótese de Grassi. Os hipnozoítos em humanos foram descritos por Krotoski (1980), que demonstrou o seu desenvolvimento diretamente dos esquizontes pré-eritocitários, sendo os responsáveis pelas recaídas (ALECRIM, 2000).

Existem variações quanto ao período de reaparecimento dos parasitas no sangue periférico, provavelmente relacionado com as cepas, que determinam diferentes padrões de recidiva. Quando comparadas as zonas tropicais e temperadas, nestas últimas, o tempo de reaparecimento da parasitemia é mais longo, pois a recaída depende diretamente da cepa, por estar diretamente ligada ao hipnozoíto (ALECRIM, 2000; KROTOSKI, 1985).

Na malária causada pelo *P. vivax* o período de incubação da infecção varia de 12 a 17 dias, podendo se prolongar de oito a nove meses, como tem sido observado com as cepas das zonas temperadas e frias (ALECRIM, 2000). A anemia hemolítica é uma das complicações mais graves, dentre outras; quando causada por *P. vivax* em indivíduos com deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) tratados com primaquina, interferindo diretamente na sobrevivência dos eritrócitos podendo levar a um quadro de necessidade de transfusão (RAMOS *et al.*, 2010).

As manifestações clínicas na malária pelo *P. vivax* varia de paciente para paciente e está na dependência de seu estado imune. Na primeira infecção, em pacientes não imunes, a febre pode alcançar 40°C e os sintomas e sinais podem ser mais acentuados, como artralgia, fadiga, calafrio, náuseas, vômitos e icterícia (WARRELL, 1993). Nas recidivas, esses sintomas geralmente são mais brandos, o que demonstra o papel do estado imune do infectado na

sintomatologia da doença. Foi relatado em estudo que nativos do Estado de Rondônia infectados pelo *P. vivax* apresentaram-se assintomáticos, demonstrando que esse quadro, apesar de não ser comum na Amazônia, entretanto, pode ser encontrado (CAMARGO *et al.*, 1999).

Na literatura há relatos de malária grave associada ao *P. vivax*, principalmente nas áreas de alta endemicidade onde pode ocorrer manifestação atípica da doença (WARRELL, 1993; GROBUSCH & KREMSNER, 2005). Um caso clínico de malária pelo *P. vivax*, chamou atenção para alterações gastrointestinais com diarreia intensa e dor abdominal, sintomas verificados principalmente na malária por *P. falciparum* (HATI *et al.*, 1992). Foram relatados dois casos de síndrome nefrótica associados à malária por *P. vivax* onde um evoluiu para óbito. Uma criança de quatro anos, portadora de malária por *P. vivax*, desenvolveu hemólise com insuficiência renal aguda (BIRCAN *et al.*, 1997). Foram descritos, na Índia, casos de malária cerebral causada pelo *P. vivax* em crianças (CHAVAN, 1996; RASHEED *et al.*, 2009).

Alterações hematológicas são comuns em malária na forma de anemia, leucopenia e plaquetopenia (SEVERO *et al.*, 1994; GHOSH, 2007). No entanto, plaquetopenia profunda é comum em malária por *P. falciparum*, mas é rara em malária por *P. vivax* com alguns relatos de casos (SHUDOWITZ *et al.*, 1973; KELTON *et al.*, 1983; VICTORIA *et al.*, 1998; KAKAR *et al.*, 1999; MAKKAR *et al.*, 2002).

A anemia é um dos achados mais frequentes no paciente com malária. Pode ser bastante acentuada, principalmente nos pacientes graves, em crianças e gestantes (ALECRIM, 2000). Em áreas endêmicas, particularmente em crianças a presença de hepatoesplenomegalia, plaquetopenia e anemia é bastante associado a malária (GROBUSCH & KREMSNER, 2005). Segundo Roca *et al.* (2010), as manifestações clínicas na malária revelam uma maior gravidade nas formas pediátricas em crianças abaixo de 5 anos.

Níveis de hemoglobina inferiores a 7,1 g/dL (hematócrito abaixo de 20%) são considerados graves (FAILACE, 2009). É preciso considerar que, na região Amazônica, devido às condições de alimentação e parasitoses intestinais, já encontramos certo grau de anemia na população. Este fato, associado à infecção pelo *P. falciparum* com elevada densidade parasitária, levando a uma hemólise maciça, torna o quadro dramático. Um estudo de 170 casos de malária por *P. falciparum* em crianças na Amazônia ocidental mostrou que 83,3% tinham hematócrito abaixo de 30% e, em 34,4% delas, o hematócrito estava abaixo de 20%, havendo casos com hematócrito abaixo de 10% (DE SOUZA *et al.*, 1997).

Foi encontrado anemia em 75,5% dos pacientes parasitados pelo *P. vivax*, em estudo no Estado do Amazonas. Mas, anemia grave foi demonstrada, principalmente, nas crianças e nas gestantes, mostrando que esses pacientes infectados pelo *P. vivax* podem apresentar quadro grave de anemia (ALECRIM, 2000).

Foram descritos casos de malária pelo *P. vivax*, que desenvolveu com pancitopenia no sangue periférico, confirmado pelo achado de hipoplasia de eritroblastos, granulócitos e megacariócitos no aspirado da medula óssea (YAMAKAWA *et al.*, 1989; McKENZIE *et al.*, 2005).

Na malária grave causada pelo *P. falciparum*, ocorrem complicações potencialmente fatais. Na literatura encontra-se descrita uma quantidade de formas clínicas de malária grave causada por esta espécie de plasmódio. Sendo assim descritas malária cerebral, malária pulmonar, insuficiência renal aguda (IRA), malária álgida, coagulação intravascular disseminada, forma colérica, hiperperexia, forma biliosa, esplenomegalia tropical e outras (DE SOUZA *et al.*, 1997).

Islam & Qamruddin (1995) descreveram o caso clínico de uma paciente com 34 anos de idade que apresentou sonolência, icterícia com 7,5 de bilirrubina direta, plaquetopenia de 80.000 e hepatomegalia, chamando a atenção para possibilidade de malária cerebral. Concluíram que frequentemente a malária pelo *P. vivax* não apresenta complicações, mas é possível que estas aconteçam.

Na malária a icterícia só é observada nos casos em que a demora em iniciar a terapêutica permite que se instale uma hemólise contínua e progressiva. O fígado, inicialmente normal, conjuga toda a bilirrubina indireta produzida. Com a hipóxia tecidual que se instala e com a hiperplasia das células de Kupffer, a bilirrubina conjugada passa a ter dificuldade de excreção e seus níveis séricos elevam-se (DE SOUZA *et al.*, 1997).

Nas grávidas, a imunodepressão, associada ao período gestacional, e aquela decorrente da multiplicação do plasmódio na placenta concorrem, juntamente com outros fatores (anemia ferropriva, deficiências dos serviços de pré-natal etc.), para a exacerbação das manifestações das complicações clínicas, bem como dos efeitos sobre o concepto (JARUDE *et al.*, 2003).

É frequente a associação da malária durante o período gestacional com amplo espectro de complicações, como hipoglicemia grave, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, malária cerebral, entre outras, ou como causa de abortamento, prematuridade ou de

recém-nascido de baixo peso. Em consequência, a malária na grávida deve ser considerada potencialmente grave, especialmente se a mulher for primigesta, o agente etiológico for o *P. falciparum* e/ou quando a mulher não tiver história de malária prévia (JARUDE *et al.*, 2003).

2.7 Manifestações hematológicas na malária

2.7.1 Eritrócitos

A maioria das manifestações hematológicas da malária está relacionada à invasão de eritrócitos pelo organismo infectante. A capacidade de vários plasmódios infectarem espécies específicas de mamíferos, provavelmente, está relacionada à sua ligação a locais ou receptores específicos da membrana das hemácias. Das espécies que infectam o homem, o *P. vivax* e o *P. ovale* invadem apenas reticulócitos; o *P. malariae* invade somente células velhas e o *P. falciparum* invade eritrócitos de todas as idades. Como resultado, a proporção de células parasitadas na malária por *P. vivax* geralmente é inferior ao número de células parasitadas por *P. falciparum*. Esses padrões de invasão sugerem que as várias espécies de plasmódios utilizam diferentes receptores (LEE, 1998; BRASIL, 2009a).

O processo de invasão, que dura apenas 20 segundos, ocorre em vários passos bem definidos (PERRIN *et al.*, 1982; MILLER *et al.*, 1983). Primeiro, o merozoíto liga-se a hemácia em qualquer ponto do organismo; depois, ele se reorienta de modo que o local da ligação está na sua extremidade apical. Depois, forma-se uma ligação entre o parasita e o eritrócito. Toda a hemácia torna-se deformada e desenvolve-se uma invaginação no local da ligação à medida que o parasita se move profundamente para dentro da célula. Finalmente, a membrana fecha-se novamente na base da invaginação, deixando o agente invasor dentro de um vacúolo revestido pela membrana do eritrócito (AIKAWA *et al.*, 1978).

O antígeno do grupo Duffy e a proteína 3 da membrana são requeridos para a invasão por *Plasmodium knowlesi* (MILLER *et al.*, 1976;1983; GOEL *et al.*, 2003) que infecta macacos rhesus e a evidência clínica no homem sugere necessidades semelhantes para *P. vivax*. O *P. falciparum* aparentemente tem dois receptores: um que se liga aos grupos do ácido siálico na proteína da membrana do eritrócito, glicoforina e outro que se liga a um ligante não sialatado sensível a tripsina (HADLEY *et al.*, 1987; MITCHEL, 1986).

Dentro do glóbulo vermelho, as formas maláricas infectantes dividem-se assexuadamente para produzir um esquizonte que contém 6 a 32 merozoítos. No processo, eles utilizam 25% a 75% da

hemoglobina da célula. A fase intraeritrocítica dura 24 a 72 horas, dependendo da espécie de plasmódio. Depois, os esquizontes sofrem lise, a célula rompe-se e os merozoítos são liberados para invadir outras células (NEVES, 2004).

Os eritrócitos parasitados por certas cepas de *P. falciparum* desenvolvem “protuberâncias” eletrodensas que mediam a ligação das hemácias infectadas às vênulas (GRITZMACHER & REESE, 1984; SCHMIDT *et al.*, 1982). As protuberâncias desenvolvem-se apenas durante os estágios de trofozoíta e esquizonte e a formação das protuberâncias pode explicar a ausência desses estágios no sangue circulante de pacientes com infecção por *P. falciparum*. O sequestro nas vênulas evita também que as células entrem na circulação esplênica, desviando a destruição e intensificando o desenvolvimento do merozoíto. As protuberâncias ligam-se às células endoteliais e células de melanoma amelanócito em cultura, possivelmente pela interação específica receptor/ligante. As células sequestradas são removidas eficazmente da circulação e esse fenômeno pode ser um fator no rápido desenvolvimento da anemia em infecções graves (LEE, 1998).

A anemia na malária se explica parcialmente, pelo parasitismo intraeritrocítico e a resultante lise mecânica dos eritrócitos promovida pelo plasmódio durante a esquizogonia, podendo ser relacionada, inclusive, ao tipo sanguíneo, onde indivíduos do grupo O tendem a ter anemia menos grave devido a menor formação de rosetas eritrocitárias (TEKESTE *et al.*, 2010). De fato, como a anemia não costuma ter uma relação direta com a parasitemia, podendo persistir ou até mesmo aparecer na ausência desta, outros mecanismos de natureza imune e hormonal podem ser desencadeados e atuar sobre os eritrócitos ou sobre a medula óssea. Na realidade, a anemia da malária possui etiologia complexa e multifatorial, transformando em desafio sua elucidação fisiopatológica (MENENDEZ *et al.*, 2000; EKVALL, 2003; CHANG & STEVENSON, 2004).

Mesmo assim, a excessiva destruição das hemácias é o fator mais importante na patogênese da anemia (PERRIN *et al.*, 1982; LEE, 1998). A vida dos eritrócitos é reduzida, a haptoglobina desaparece do soro e a fragilidade osmótica está aumentada. A digestão e a ruptura da célula pelo parasita são causas óbvias de hemólise. Além disso, a parasitose do glóbulo vermelho, aparentemente, altera os lipídios da membrana do eritrócito, possivelmente levando a aumento da permeabilidade (SCWARTZ *et al.*, 1987). O baço desempenha também um importante papel na destruição do eritrócito, tanto pela remoção como pela destruição das células invadidas, retirando o parasita do eritrócito com consequente lise da célula (SCHNITZER *et al.*, 1973; NASH, 1989; BUFFET *et al.*, 2010). As células parasitadas são menos deformáveis do que as células normais, contribuindo,

portanto, para o sequestro esplênico, além do que, em crianças não imunes, a retirada esplênica aumentada de eritrócitos reduz o risco de malária cerebral, mas aumenta o risco de anemia severa (BUFFET *et al.*, 2009). A perda da deformabilidade do eritrócito é leve em células que contém formas anelares, e mais acentuada naquelas que contem trofozoítas e esquizontes (NASH, 1989). No entanto, surpreendentemente, os eritrócitos não parasitados também são destruídos a taxas aumentadas (FITZGERALD, 1982). Mesmo após completa depuração dos parasitas, a hemólise pode persistir por 4 a 5 semanas (LEE, 1998). Um processo imune mediado por complemento pode ser responsável em parte e às vezes pelo resultado do teste antiglobulina humana positivo. Os antígenos maláricos podem ligar-se a superfície da hemácia, quer a célula abrigue parasitas ou não. Subsequentemente, os anticorpos e complemento ligam-se aos antígenos ligados às células e levam a fagocitose esplênica das células revestidas (VERONESI & FOCACCIA, 2005; HADLEY *et al.*, 1987; SHMIDT *et al.*, 1982).

A anemia associada com malária resulta também, em parte, da relativa insuficiência da medula, como ocorre em associação com outras formas de infecção (REGO, 2001; GHOSH, 2007). O fator de necrose tumoral (TNF), um possível mediador da citocina da anemia de distúrbios crônicos, tende a estar aumentado em pacientes com malária grave por *P. falciparum*. A porcentagem de reticulócitos tende a ser baixa durante a fase aguda e a aumentar transitoriamente após o tratamento eficaz. Contudo, na malária por *P. vivax*, a baixa contagem de reticulócitos pode ser também explicada pela afinidade desta espécie de plasmódio pelos reticulócitos (VRYONIS, 1939).

Uma importante variação qualitativa na morfologia dos eritrócitos é a anisocitose, comum em casos de anemia (FAILACE, 2009) que pode ser avaliada no eritrograma pelo coeficiente de variação de volume do glóbulo vermelho ao redor da média (RDW = *Red Cell Distribution Width*), que é um índice que corresponde à variabilidade do tamanho dos eritrócitos e é obtido na análise automatizada do sangue por meio de citometria de fluxo ou medida da impedância (MONTEIRO, 2010).

Alecrim (2000) descreve a anemia na malária decorrente de processos multifatoriais como a destruição mecânica das hemácias parasitadas e não parasitadas, associada ao comprometimento imunológico, diseritropoese, alteração na forma da hemácia e estase esplênica.

HALDAR & MOHANDAS (2009) atribuem a gravidade da anemia na malária ao aumento de citocinas que interferem na eritropoese. Aggarwal *et al.* (2010) descrevem alguns casos de anemia megaloblástica e pancitopenia associado a infecção por *P. falciparum*.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a anemia é definida como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal (13g/dL para homens, 12 g/dL para mulheres e 11 g/dL para gestantes e crianças entre 6 meses e 6 anos), utilizando a análise da hemoglobina como padrão ouro para o diagnóstico de anemia (OMS, 2000)

Em um modelo experimental de malária em camundongos, a secreção de eritropoetina estava aumentada, mas a celularidade da medula e seu conteúdo de células-tronco pluripotentes (CFU-S) diminuía a medida que a parasitemia aumentava. Com base nessas observações, a depleção de células-tronco pode ser uma explicação parcial para a relativa insuficiência da medula na malária (SILVERMAN *et al.*, 1987).

Certas doenças que atingem hemácias e têm caráter hereditário parecem conferir resistência ao desenvolvimento do parasita no eritrócito seja pela inibição do processo da invasão, seja pela redução do crescimento intracelular. Esses fenômenos podem contribuir para intensificar a prevalência de tais doenças herdadas devido aos efeitos sobre a sobrevivência do hospedeiro (polimorfismo balanceado). A mais estudada, a mais bem estabelecida dessas doenças é o da hemoglobinopatia HbA/HbS, chamada de traço falcêmico (LORENZI, 2006).

Outras incluem deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) (LUZATO, 1979), Ovalocitose Asiática do Sudeste, observada na Malásia (MOHANDAS *et al.*, 1984), deficiência de difosfoglicerato mutase (DPGM) (LEE, 1998) e, como anteriormente discutido, a falta do antígeno do grupo sanguíneo Duffy (MILLER *et al.*, 1976). Altos níveis de hemoglobina fetal podem ser responsáveis pela resistência a doença em lactentes (MILLER *et al.*, 1994; SCHWARZER *et al.*, 2008).

2.7.2 Índices hematimétricos

A variação dos valores de contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina e determinação do hematócrito permite a determinação dos índices hematimétricos volume corpuscular médio (VCM) que corresponde ao tamanho médio dos eritrócitos, hemoglobina corpuscular média (HCM) e a concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) que avaliam a concentração de hemoglobina no eritrócito. Desta forma, tais índices variam conforme os parâmetros hematológicos e indicam mudanças morfológicas e de coloração das hemácias. As variações nos valores dos índices hematimétricos podem indicar hipocromia, hiperchromia, micro e macrocitose (FAILACE, 2009).

2.7.3 Leucócitos

O número de leucócitos pode ser normal, mas frequentemente, os pacientes de malária têm leucopenia associada com desvio a esquerda, ou seja aumento do número das formas de bastonetes e metamielócitos neutrófilos no sangue periférico (SEVERO *et al.*, 1994; REGO, 2001; ECHEVERRI *et al.*, 2003).

Kumaresan & Selvan (1991) demonstraram, em pacientes infectados pelo *P. vivax*, uma diminuição de linfócitos, alterações insignificantes no número global dos leucócitos, neutrófilos e plaquetas. Foi observado um incremento de monócitos e eosinófilos, estando estes achados relacionados com a parasitemia. Severo *et al.* (1994) em seu estudo do perfil laboratorial de pacientes com malária, encontraram leucopenia em 22,8%, desvio a esquerda em 56,8%, linfopenia em 37,2%, plaquetopenia em 57,1%. Neves (2003) demonstrou em 125 pacientes infectados pelo *P. vivax* 72 casos de leucometria normal (57,6%), 48 casos de leucopenia (38,4%) e dois casos de leucocitose (4,0%). Nas análises automatizadas por citometria de fluxo e impedância, os valores de basófilos, eosinófilos e monócitos são expressos conjuntamente em um índice (MED), sendo que eosinofilia e monocitose, achados relacionados à parasitemia, promovem o aumento desse valor (FAILACE, 2009).

Segundo Rodriguez-Morales *et al.* (2005) sugerem que a relação entre anormalidades de contagem de leucócitos (glóbulos brancos) e a determinação de densidades do plasmódio necessita especificamente ser avaliado de acordo com cada região particular ou cenário epidemiológico. Além do mais, a patogênese e a importância clínica destas anormalidades hematológicas também merecem mais avaliação. Esses pesquisadores descreveram experiência em zona endêmica de malária na Venezuela nordestina (Estado de Sucre), nesta população foi observada que a leucopenia era mais comum entre pacientes com infecção por *P. vivax* que entre portadores de *P. falciparum*.

Segundo Mackenzie *et al.* (2005) e Riccio (2008), observaram percentuais elevados de apoptose nos linfócitos de pacientes infectados tanto pelo *P. falciparum* como pelo *P. vivax* o que poderia contribuir para a linfopenia associada à malária.

2.7.4 Plaquetas

A plaquetopenia tem sido observada em cerca de dois terços de pacientes com malária por *P. falciparum* (FITZGERALD, 1982; PERRIN *et al.*, 1982). A plaquetopenia é encontrada também na malária por *P. vivax* (KAKAR *et al.*, 1999; NEVES, 2003). O mecanismo de diminuição das plaquetas ainda não é bem conhecido, mas acredita-se que esteja envolvido neste processo algum mecanismo imunológico (BEALE *et al.*, 1972). Geralmente, o número de plaquetas retoma a normalidade com o uso de drogas antimaláricas (KAKAR *et al.*, 1999).

Outra sugestão é a coagulação intravascular que já foi relatada na malária por *P. vivax* por Tanabe & Shimada, em 1990. Lakhkar *et al.*, (1996) relataram, o caso de uma criança que desenvolveu coagulação intravascular disseminada com malária por *P. vivax*, chamando a atenção para a raridade da complicação. Yamaguchi *et al.*, em 1997, descreveram dois casos de plaquetopenia grave na malária por *P. vivax*, associando a plaquetopenia ao aumento do anticorpo anti-plasmódio.

Desde o início da década de 70, há registro de que a plaquetopenia observada na malária é semelhante entre pacientes com *P. vivax* e *P. falciparum* (BEALE, 1972). A malária acomete praticamente todas as linhagens do sangue, sendo uma verdadeira doença infecciosa hematológica. A plaquetopenia é uma complicação na malária que pode ser explicada por vários mecanismos como, por exemplo: 1) pela liberação de megaplaquetas compensatórias, pelos megacariócitos; 2) pela maior ativação das plaquetas por formas sanguíneas de *Plasmodium*; 3) por destruição via anticorpos anti-plasmódio ligados às plaquetas; e 4) aumento do consume de plaquetas pelas ações de hemólise associadas (YAMAGUCHI *et al.*; 1997; KARANIKAS *et al.*, 2004; PRECHEL *et al.*, 2005; RAUOVA *et al.*, 2006; COX & McCONKEY, 2009)

A associação de alta parasitemia e de primoinfecção com a plaquetopenia sugere que a patogênese desta complicação é multifatorial. Os imunocomplexos circulantes parecem não contribuir para queda da contagem de plaquetas na malária, e não se demonstrou a presença de auto-anticorpos plaquetários nos casos estudados por Lacerda, em 2007. Em pacientes com malária, demonstrou-se que o aumento do fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF) estava associado à plaquetopenia, sugerindo que macrófagos teriam papel fundamental na destruição destas partículas (RASHEED, 2009). Casals-Pascual *et al* (2006) observaram em estudos com crianças quenianas com malária grave uma relação entre plaquetopenia e citocinas, mostrando que a plaquetopenia está associada a presença de altos níveis de interleucina -10 (IL-10).

2.8 Diagnóstico laboratorial da malária

Baseia-se no encontro de parasitos no sangue. O método mais utilizado é o da microscopia da gota espessa de sangue, colhida por punção digital e corada pelo método de Walker ou Giemsa. O exame cuidadoso da lâmina é considerado o padrão-ouro para a detecção e identificação dos parasitos da malária. É possível detectar densidades baixas de parasitos (5-10 parasitos por μl de sangue), quando o exame é feito por profissional experiente. Contudo, nas condições de campo, só é possível detectar parasitos pelo teste em questão, quando a densidade desses é de 100 parasitos/ μl de sangue. O exame da gota espessa permite diferenciação das espécies de *Plasmodium* e do estágio de evolução do parasito circulante.

Pode-se, ainda, calcular a densidade da parasitemia em relação aos campos microscópicos examinados. Um aspecto importante é que a lâmina corada pode ser armazenada por tempo indeterminado, possibilitando o futuro controle de qualidade do exame. A técnica demanda cerca de 60 minutos, entre a coleta do sangue e o fornecimento do resultado. Sua eficácia diagnóstica depende da qualidade dos reagentes, de pessoal bem treinado e experiente na leitura das lâminas e de permanente supervisão (FUNASA, 2001; BRASIL, 2003 e 2009b).

A realização do hemograma completo permite a avaliação de alterações quantitativas (hematimetria, hematócrito e hemoglobinometria) e qualitativas (volume corpuscular médio, concentração média de hemoglobina e hematoscopia), sendo um exame complementar de apoio ao acompanhamento do diagnóstico e tratamento do paciente de malária, fornecendo parâmetros para a determinação do perfil hematológico dos pacientes (HALDAR & MOHANDAS, 2009).

2.8.1 Testes rápidos imunocromatográficos

Baseiam-se na detecção de antígenos dos parasitos por anticorpos monoclonais, que são revelados por método imunocromatográfico. Comercialmente estão disponíveis em *kits* que permitem diagnósticos rápidos, em cerca de 15 a 20 minutos. A sensibilidade para *P. falciparum* é maior que 90%, comparando-se com a da gota espessa, para densidades maiores que 100 parasitos por μL de sangue. Os testes são de fácil execução e interpretação de resultados, dispensam o uso de microscópio e de treinamento prolongado de pessoal. Entre suas desvantagens estão: (i) não distinguem *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*; (ii) não medem o nível de parasitemia; (iii) não detectam infecções mistas que incluem o *P. falciparum*. Além disso, seus custos são ainda mais elevados que o da gota espessa e podem apresentar perda de qualidade quando armazenado por muitos meses em condições de campo.

No Brasil, as indicações para o uso dos testes rápidos vêm sendo definidas pelo Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM), que prioriza localidades onde o acesso ao diagnóstico microscópico é dificultado por distância geográfica ou incapacidade local do serviço de saúde (BRASIL, 2009a).

2.8.2 Diagnóstico molecular

A reação em cadeia da polimerase (*polymerase-chain reaction* – PCR) vem sendo cada vez mais utilizada para a detecção molecular e identificação das espécies de plasmódio, nos inquéritos epidemiológicos, no rastreamento de doadores infectados em bancos de sangue, na determinação do portador assintomático de plasmódio e no monitoramento da resposta terapêutica, por apresentar maior sensibilidade e especificidade que o exame microscópico (LASERSON *et al.*, 1994; LORENZETTI *et al.*, 2008).

No Brasil, em área hiperendêmica para malária, na Amazônia brasileira, comparando uma das mais reconhecidas técnicas de detecção de DNA genômico plasmodial com o tradicional diagnóstico pela gota espessa recomendado pela Organização Mundial da Saúde, observou-se que a positividade global para infecção malárica à gota espessa foi 35,7% e pela PCR, esta positividade foi 68,3%, apresentando maior sensibilidade em áreas onde a densidade parasitária é muito baixa como ocorre em locais de infecção assintomática (COSTA *et al.*, 2008).

3 METODOLOGIA

3.1 Caracterização do estudo

O presente estudo é parte integrante de um projeto intitulado “Estudos Genético-Epidemiológicos visando Estratégias de Controle e Prevenção da Malária no Estado do Pará: Município de Anajás”.

A pesquisa foi desenvolvida mediante um estudo ecológico transversal em que foram coletadas amostras de sangue de indivíduos com ou sem a presença de sinais e sintomas clínicos da malária (febre, cefaléia, sudorese, calafrios, hepatomegalia e/ou esplenomegalia) e na análise dos dados foi realizada a comparação entre o perfil hematológico dos participantes da pesquisa e os valores de referência preconizados na literatura. A investigação foi realizada na área urbana de Anajás e nas comunidades rurais de Luciana e Vencedora.

3.2 Caracterização da área de estudo

O Estado do Pará está localizado na região Norte do Brasil, abrangendo uma área total de 1.253.164,5km², sendo formado por 143 municípios (CORDEIRO *et al.*, 2002; IBGE, 2009). Anajás é um município que pertence a Microrregião do Furo de Breves, Mesorregião do Baixo Amazonas. Foi fundado em 25 de novembro de 1886. Compreende uma área 6.922 km², representando 0,55% da área do Estado, sua densidade demográfica é de 2,62 habitantes por km², sendo aproximadamente 25% dos habitantes na zona urbana e 75% dos habitantes na zona rural, com uma população de 27.386 habitantes. Tem uma economia baseada na extração do palmito. Apresenta um clima do tipo tropical chuvoso (ou superúmido) e condições ambientais propícias à malária (IBGE, 2009; MUNINET, 2009). De acordo com cenário climático associado à incidência de malária observa-se, ao longo do ano, dois meses principais de incidência de malária, em agosto e fevereiro (GUIMARÃES, 2004).

As atividades de campo realizaram-se no mês de agosto de 2009, antes do início da estação chuvosa, uma vez que há um aumento sazonal esperado no número de casos de malária após o período chuvoso.

3.3 População de Estudo

A população estudada consistiu de 548 indivíduos residentes na zona urbana de Anajás e nas localidades de Vencedora e Luciana, independentemente do gênero, com idade variando de

um até 98 anos (média $22,4 \pm 19,0$ anos) oriundos de livre demanda. Foram excluídos os indivíduos em tratamento para malária e gestantes. Os indivíduos foram atendidos pela equipe de saúde do Laboratório de Genética Humana e Médica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará e submetidos à avaliação clínica geral, exames hematológicos e ao diagnóstico laboratorial da malária pelo método da gota espessa. A equipe de saúde foi composta pela pesquisadora executora, cinco médicos, quatro técnicos de laboratório, uma hematologista, um doutorando e uma estudante de graduação.

O número mínimo de indivíduos com malária significativos para a análise estatística foi calculado a partir dos dados referentes da população no município de Anajás, número de casos positivos de malária e índice parasitário anual (IPA) do ano de 2008, informados pelos dados epidemiológicos oficiais (SIVEP, 2009), considerando-se um intervalo de confiança de 95% e estimativa de erro de 5%, conforme descrito na Figura 2, segundo descrito por Hulley & Grady, (2008). O IPA corresponde ao número de exames positivos de malária, por mil habitantes, em determinado espaço geográfico, no ano considerado, de forma que expressa o número de exames positivos e não os casos de malária, o que pode resultar em duplicidade de registro, quando o mesmo paciente é submetido a mais de um exame (BRASIL, 2009a).

População estimada de Anajás (2008)= 27385
Casos positivos de malária em Anajás = 26043
Índice Parasitário Anual (IPA) de Anajás = 951/1.000 habitantes

Cálculo da amostra :

Z = Valor tabelado para pesquisa com 95% de confiabilidade (1,96)
e = Erro amostral (estipulado pelo pesquisador) (5% = 0,005)

P = Prevalência = $26043/27385 \times 100 = 95\%$ (0,95)

$n = Z^2 \times P(1-P)/e^2 = 1,96^2 \times 0,95 \times 0,05/0,005^2 = 3,84 \times 0,048 = 0,1824/0,0025 = 72,96$

n= 73 Indivíduos (número mínimo de indivíduos com malária a serem investigados)

Figura 2 – Fórmula do cálculo do número amostral mínimo

3.4 Protocolo de estudo

Foi procedida entrevista com os indivíduos com a finalidade de estabelecer dados clínicos e epidemiológicos de relevância, como local de residência, número de vezes que já contraiu malária, se há mais alguém morando na mesma residência que contraiu malária ou que esteja com os mesmos sinais clínicos do paciente (febre, cefaléia, sudorese, calafrios, hepatomegalia e/ou esplenomegalia) (Anexo II). Em seguida, o paciente foi encaminhado para atendimento médico ambulatorial.

3.5 Avaliação hematológica

Foi realizada a contagem de hemácias; dosagem de hemoglobina, determinação do hematócrito, determinação dos índices hematimétricos (VCM, HCM e CHCM), contagem global e diferencial dos leucócitos e contagem de plaquetas.

As amostras de sangue foram coletadas no período da manhã, mediante punção venosa, usando-se agulha 25 x 8 e seringas descartáveis de 10 mL para determinação dos diversos parâmetros do hemograma, sendo utilizado como anticoagulante o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA K3) obedecendo-se a relação de 2 gotas da solução a 10% para cada 5 mL de sangue. Estes parâmetros hematológicos foram determinados em contador eletrônico de células BC-2300 (MINDRAY®) – Analisador de hematologia (sistema automatizado) devidamente calibrado conforme recomendado pelo fabricante. Este equipamento utiliza o método de impedância na quantificação das diferentes células sanguíneas gerando 19 parâmetros máximos e três histogramas nas amostras de sangue.

Neste trabalho foram considerados os valores de referência de acordo com a faixa etária e gênero, conforme descrito na Tabela 2. Em virtude dos diferentes valores de referência citados na literatura e para adequar a discussão dos resultados ao *n* amostral evitando uma superestratificação dos dados, a faixa etária foi dividida em grupos abaixo e acima de 12 anos de idade e, somente neste último, a amostra foi dividida por gênero.

3.6 Exame parasitológico (gota espessa)

Uma pequena gota de sangue obtida por punção venosa da polpa digital, antes do contato com o anticoagulante, foi colocada no centro de uma lâmina de vidro e espalhada em um quadrado com área aproximada de 1 cm². O sangue foi deixado secar por duas horas a temperatura ambiente. Após secagem, foi feita a desemoglobinação e posterior coloração pelo Giemsa. A seguir foi realizado o

exame do preparado em microscópio de luz com objetiva de imersão com aumento de 750 a 1000 vezes. Os resultados foram expressos em cruzes, conforme a rotina dos técnicos do laboratório (FUNASA, 2001.)

Tabela 2 – Valores de referência por faixa etária e idade para parâmetros hematológicos (adaptado de BAIN, 2004; VERRASTRO, 2005; FONSECA, 2007e HENRY, 2008)

Parâmetro	Valores de referência (valor médio)		
	Crianças < 12 anos	Mulheres > 12 anos	Homens > 12 anos
	SÉRIE VERMELHA		
Hemácias (x 10 ⁶ /μL)	4,0 - 4,7 (4,35)	4,0 - 5,6 (4,8)	4,5 - 6,5 (5,5)
Hemoglobina (g/dL)	9,5 - 14,8 (12,2)	12 - 16,5 (14,3)	13,5 - 18,0 (15,8)
Hematócrito (%)	32 - 44 (38)	35 - 47 (41)	40 - 54 (47)
VCM (fL)	77 - 101 (89)	81 - 101 (91)	82 - 101 (91)
HCM (pg)	23 - 31 (27)	27 - 34 (30,5)	27 - 34 (30,5)
CHCM (%)	28 - 33 (30,5)	31,5 - 36 (33,8)	31,5 - 36 (33,8)
RDW (%)	11 - 14 (12,5)	11 - 14 (12,5)	11 - 14 (12,5)
	SÉRIE BRANCA ⁽¹⁾		
Leucócitos totais (x 10 ³ /μL)	6,0 - 17,5 (11,8)	4,4 - 11,0 (7,7)	
Linfócitos relativos (%)	22,9 - 66,7 (44,8)	22,7 - 46,6 (33,2)	
Linfócitos totais (x 10 ³ /μL)	4,0 - 10,5 (7,3)	1,0 - 4,8 (2,9)	
Neutrófilos relativos (%)	30 - 48,6 (39,3)	40,9 - 70,9 (55,9)	
Neutrófilos totais (x 10 ³ /μL)	1,8 - 8,5 (5,2)	1,8 - 7,8 (4,8)	
MED relativos (%)	3,3 - 29,7 (16,5)	6,4 - 15,4 (10,9)	
MED absolutos (x 10 ³ /μL)	0,2 - 5,2 (2,7)	1,6 - 4,4 (3,0)	
Plaquetas totais (x 10 ³ /μL) ⁽²⁾	150 - 450 (300)		

(1) Não há variação significativa de leucócitos entre os gêneros masculinos e femininos.

(2) Não há variação significativa entre idade e gênero.

3.7 Aspectos éticos

O presente estudo faz parte de um projeto do Laboratório de Genética Humana e Médica que realiza estudos moleculares e epidemiológicos em áreas endêmicas de malária no Estado do Pará, aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto sob nº 3686, de acordo com a resolução no 196/96 do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde. Para os entrevistados com menos de 18 anos de idade foi obtida a assinatura do responsável no termo de consentimento pós-informado. Somente foram incluídos os participantes que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido pós-informado (ANEXO I).

3.8 Riscos e benefícios da pesquisa

Os riscos que os participantes do presente estudo foram submetidos são os mesmos de uma coleta de sangue habitual. Em função disso, foram tomadas todas as medidas de biossegurança de modo a tornar a coleta de sangue bastante segura para quem coleta e para os pacientes. O principal benefício da pesquisa aos pacientes está na detecção do diagnóstico de malária para tratamento adequado e realização de hemograma para verificar possíveis alterações hematológicas.

3.9 Análise estatística

Considerando que as determinações hematológicas devem apresentar distribuição normal e variâncias iguais na população em estudo, os testes estatísticos empregados para comparação das médias foram o teste *T-Student* e análise da variância (ANOVA), sendo feita a correção de Bonferroni quando necessária.

Em virtude da alta incidência de malária na população em estudo (95%), a utilização dos casos negativos para malária como controle para os casos positivos ficou comprometida por não ter como estratificar, nos dados coletados, os indivíduos negativos de acordo com o número de vezes que foram acometidos de malária bem como o tipo de parasito e, adicionalmente, a presença ou não de alterações hematológicas proveniente da malária antiga no grupo de indivíduos negativos para malária. Desta forma, foi realizado um estudo analítico comparativo entre as medidas de tendência central dos parâmetros hematológicos de indivíduos portadores e não-portadores de malária para detectar as tendências de aumento e queda sem, todavia, indicar relação de causa e efeito.

Para detectar as possíveis variações dos parâmetros hematológicos com a presença ou não de malária, foi realizada uma análise analítica descritiva da distribuição das frequências dos casos de malária e das alterações típicas da malária detectadas na análise laboratorial (anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia), realizadas por contagem direta dos indivíduos da população estratificada por faixa etária, gênero e portadores ou não de malária.

Os testes estatísticos foram realizados com auxílio do programa BIOESTAT versão 5.0 ® (AYRES, 2007) em os dados plotados em planilhas eletrônicas do MS EXCEL 2007® gerando os gráficos utilizados na discussão dos resultados.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo de campo em Anajás

Foram analisados os dados do hemograma de 548 indivíduos obtidos no atendimento pela equipe de saúde durante a expedição ao município de Anajás em agosto de 2009 e de dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde de Anajás de indivíduos atendidos posteriormente até o período de dezembro de 2009.

Destes indivíduos, 111 apresentaram malária (20,3%), com 39 portadores de *Plasmodium falciparum* (7,1%), 72 por *P. vivax* (13,2%) e 437 negativos para malária (79,7%). Um total de 211 indivíduos (38,5%) eram crianças abaixo de 12 anos de idade e 337 indivíduos (61,5%) estavam na faixa etária acima de 12 anos de idade, sendo 190 homens (34,7%) e 147 mulheres (26,8%). A Tabela 3 e a Figura 3 descrevem a distribuição da amostra, de acordo com a presença de malária, gênero e faixa etária utilizados neste trabalho para a discussão dos resultados.

Tabela 3 – Distribuição dos 548 indivíduos estudados de acordo com o gênero, faixa etária e presença de malária.

Casos	< de 12 anos	> de 12 anos (masculino)	> de 12 anos (feminino)	Total
<i>P. falciparum</i>	19 (9,0%)	8 (4,2%)	12 (8,2%)	39 (7,1%)
<i>P. vivax</i>	4 (1,9%)	50 (26,3%)	18 (12,2%)	72 (13,2%)
Negativos	188 (89,1%)	132 (69,5%)	117 (79,6%)	437 (79,7%)
TOTAL	211 (100%)	190 (100%)	147 (100%)	548 (100%)

Do total de indivíduos atendidos, 469 (85,6%) eram da zona urbana de Anajás, com 51 portadores de malária por *P. vivax* (10,9%) e 33 por *P. falciparum* (7,0%), totalizando 84 indivíduos com malária (17,9%) e 385 negativos (82,1%).

Dos 79 indivíduos da zona rural (14,4%), na localidade de Luciana, foram atendidos 26 (4,7%) indivíduos, destes 12 foram identificados como portadores de malária por *P. vivax* (46,2%) e 4 por *P. falciparum* (15,3%), somando um total de 16 indivíduos com malária (61,5%) e 10 negativos (38,5%). Na localidade de Vencedora, foram atendidos 53 indivíduos (9,7%), destes 15 foram registrados com malária por *P. vivax* (28,3%) e 03 por *P. falciparum* (5,7%), somando um total 18 indivíduos com malária (34%) e 35 negativos (66%).

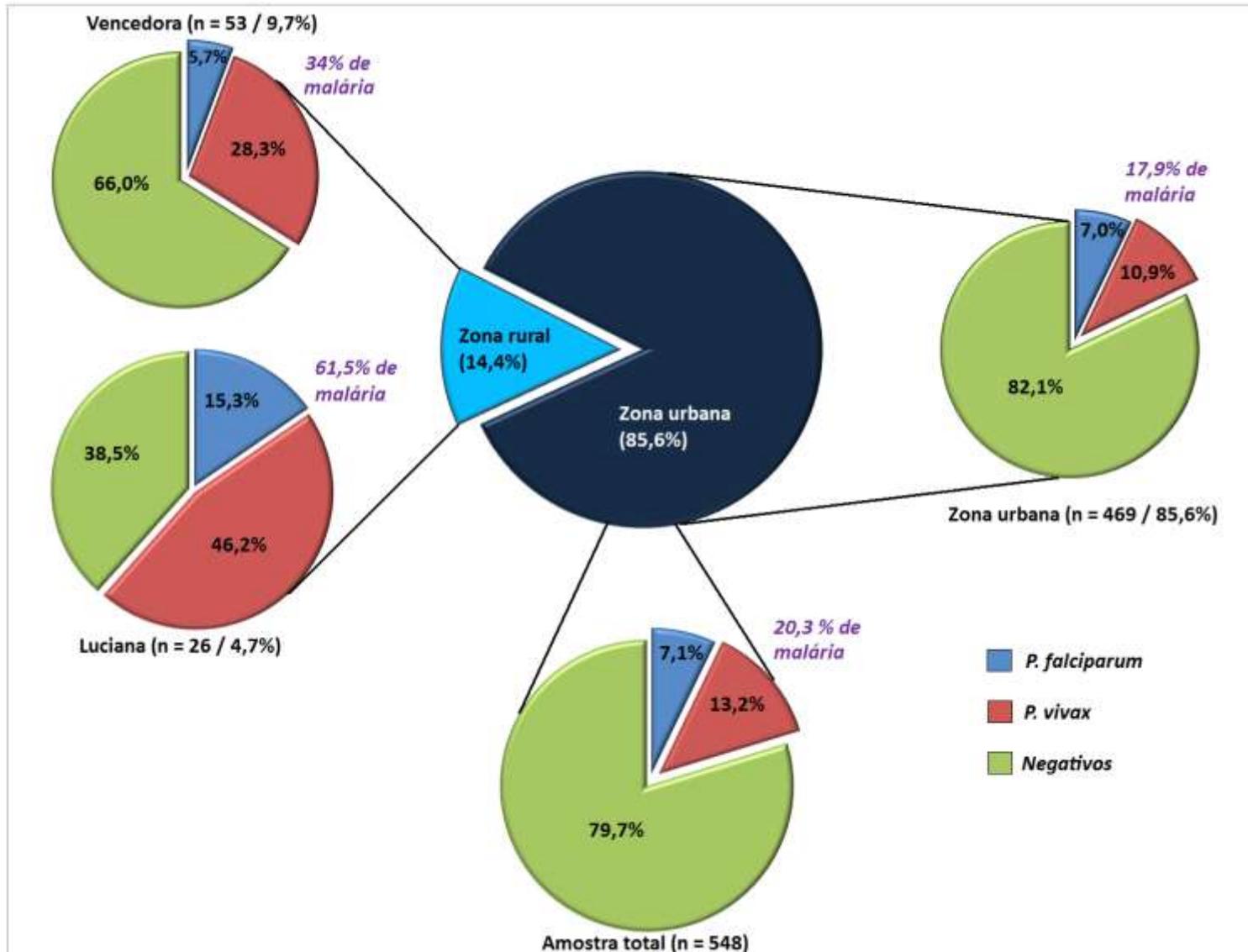


Figura 3 – Distribuição dos casos de malária de 548 moradores das zonas urbana e rural de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

4.2 Parâmetros Hematológicos

A análise conjunta de todos os dados, sem diferenciar por gênero e faixa etária, permite uma visão geral do perfil hematológico na população. Todavia, em virtude da variação fisiológica entre as diversas faixas etárias e entre gêneros, os dados também foram estratificados para melhor caracterizar a variação dos parâmetros hematológicos e correlacioná-los com os valores de referência.

4.2.1 Análise dos dados não-estratificados

Analisando os dados conjuntamente, sem estratificar a amostra por faixa etária e gênero (Tabela 4), observou-se que as determinações hematológicas em relação à presença ou ausência de malária não mostram variação significativa ($p < 0,0500$) na maioria dos parâmetros laboratoriais em relação aos casos negativos e aos casos positivos (*P. falciparum* e *P. vivax*), com exceção aos número de leucócitos totais ($p = 0,0020$); linfócitos totais ($p = 0,0002$) e percentuais de linfócitos ($p = 0,0124$); e contagem de plaquetas ($p = 0,0002$) que mostram valores mais baixos nos indivíduos portadores de malária. O parâmetro MED percentual, ao contrário, mostra um aumento significativo observado nos portadores de malária ($p = 0,0001$).

Tabela 4 – Análise de variância (ANOVA) entre os parâmetros hematológicos de 548 indivíduos de uma área endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

Parâmetro	Média (\pm desvio padrão)			Valor p^*
	Negativos (n= 446)	<i>P. falciparum</i> (n=22)	<i>P. vivax</i> (n=80)	
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,73 ($\pm 0,56$)	4,61 ($\pm 0,53$)	4,70 ($\pm 0,54$)	0,6402
Hematócrito (%)	41,3 ($\pm 5,5$)	40,1 ($\pm 5,5$)	40,7 ($\pm 6,1$)	0,5533
Hemoglobina (g/dL)	13,0 ($\pm 1,8$)	12,7 ($\pm 1,9$)	12,7 ($\pm 1,7$)	0,3638
VCM (μ^3)	87,4 ($\pm 6,8$)	87,0 ($\pm 8,2$)	86,6 ($\pm 7,5$)	0,7525
HCM (pg)	27,6 ($\pm 2,3$)	27,5 ($\pm 2,9$)	27,0 ($\pm 2,2$)	0,2912
CHCM (%)	31,6 ($\pm 1,2$)	31,5 ($\pm 1,4$)	31,2 ($\pm 1,2$)	0,2475
RDW (%)	13,7 ($\pm 3,1$)	13,9 ($\pm 1,6$)	13,7 ($\pm 1,4$)	0,9279
Leucócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	8,58 ($\pm 3,04$)	7,53 ($\pm 2,04$)	7,02 ($\pm 2,09$)	0,0020
Linfócitos (%)	37,6 ($\pm 10,7$)	31,9 ($\pm 10,0$)	33,6 ($\pm 11,6$)	0,0124
Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,15 ($\pm 1,25$)	2,37 ($\pm 1,05$)	2,38 ($\pm 1,18$)	0,0002
Neutrófilos (%)	49,5 ($\pm 10,7$)	54,4 (10,0)	51,0 ($\pm 12,9$)	0,1434
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,34 ($\pm 2,23$)	4,00 ($\pm 1,12$)	3,54 ($\pm 1,52$)	0,0631
MED (%)	12,9 ($\pm 5,1$)	13,7 ($\pm 3,9$)	15,4 ($\pm 12,9$)	0,0001
MED ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,10 ($\pm 0,56$)	1,05 ($\pm 0,52$)	1,07 ($\pm 0,49$)	0,0963
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	283 (± 83)	233 (± 72)	230 (± 97)	0,0002

* Os valores p considerados significativos ($<0,050$) estão destacados em negrito.

A Figura 4 relaciona a contagem de leucócitos com a presença e ausência do parasito. A análise da variação (ANOVA) entre esses resultados mostra que há uma queda significativa do número de leucócitos totais nos casos de *P. vivax* em relação aos casos negativos ($p = 0,0014$), mas não em relação aos casos de *P. falciparum* ($p = 0,1106$).

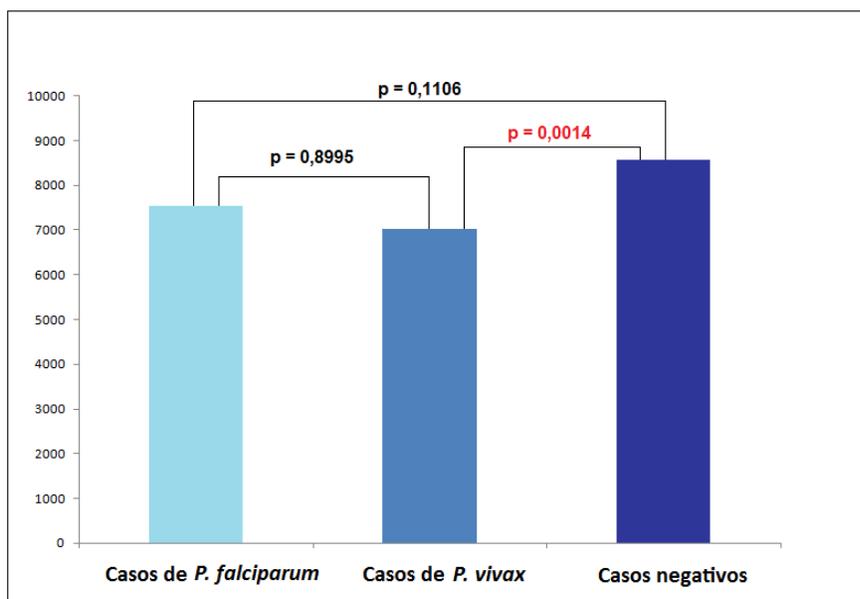


Figura 4 – Valores médios do número total de leucócitos de 548 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

A Figura 5 relaciona a contagem de linfócitos nos casos de malária e os negativos. A análise da variação (ANOVA) entre esses resultados mostra que há uma queda significativa no número de linfócitos nos portadores de malária por de *P. vivax* ($p = 0,0005$), sugestivo de tendência à linfopenia mais significativa do que nos casos de *P. falciparum* ($p = 0,0991$). Não foi observada variação significativa entre os valores dos casos de malária ($p = 0,9928$), apesar de ambos estarem abaixo dos valores médios dos casos negativos. A Figura 6 mostra que há uma clara queda dos valores médios de linfócitos percentuais nos portadores de malária ($p = 0,0245$ para *P. falciparum* e $p = 0,0262$ para *P. vivax*), porém sem distinção entre os casos de malária ($p = 0,2957$).

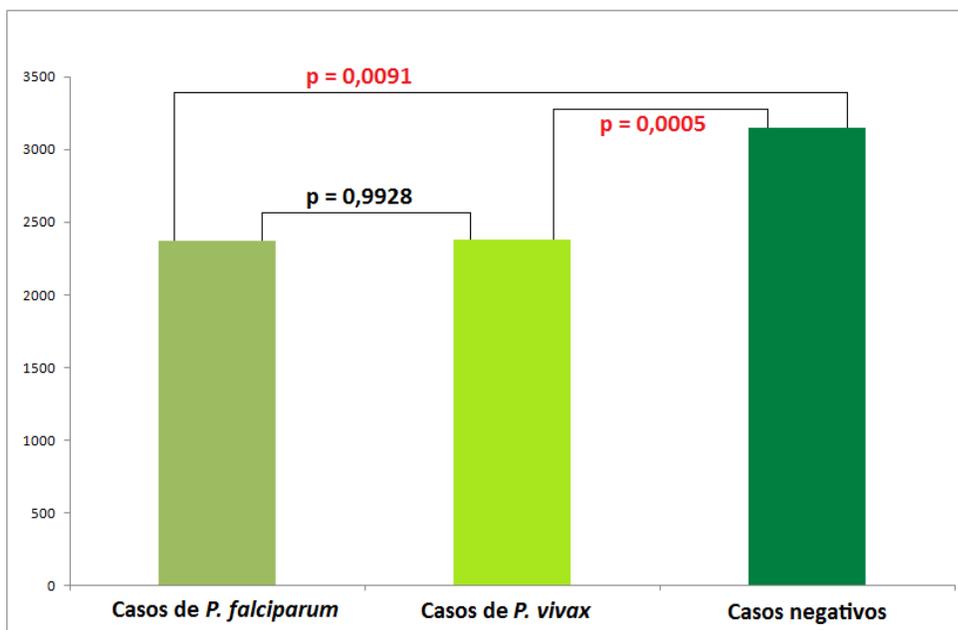


Figura 5 – Valores médios do número total de linfócitos de 548 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

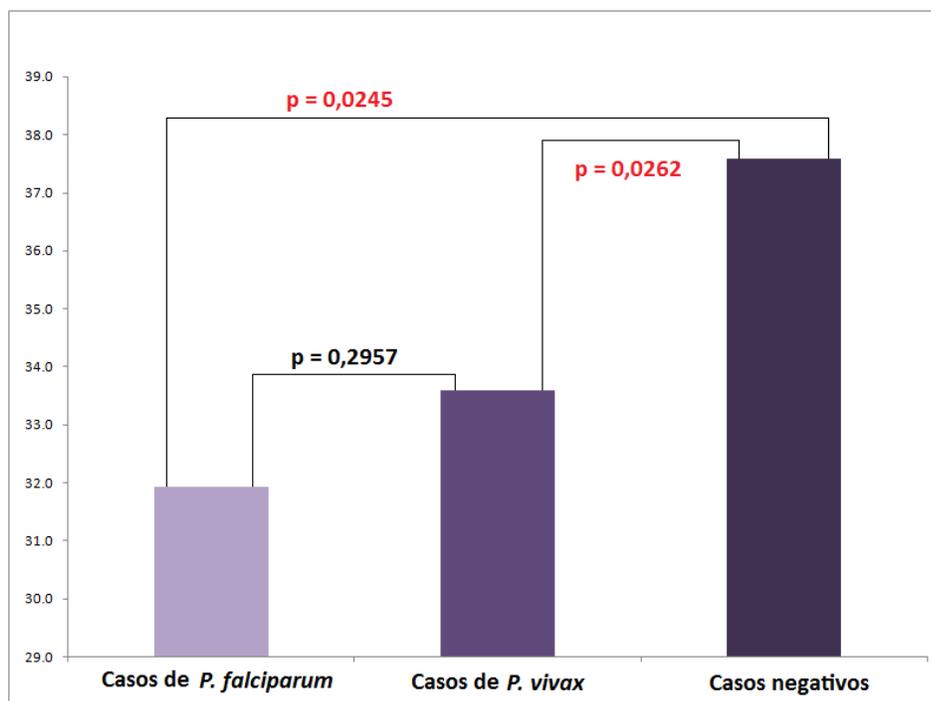


Figura 6 – Valores médios do percentual de linfócitos de 548 indivíduos de uma região de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

Ainda nas Figuras 5 e 6, a análise de variação dos valores absolutos e relativos de linfócitos, mostra uma diminuição significativa dos valores nos casos de malária em relação valores dos casos negativos.

Os resultados da Tabela 4 indicam, ainda, uma contagem média de plaquetas menor nos casos de malária em relação aos negativos ($p = 0,0002$).

4.2.2 Crianças abaixo de 12 anos de idade

Ao avaliar as variáveis hematológicas hemácias, hematócrito e hemoglobina, observa-se na Tabela 5 que, em crianças abaixo de 12 anos de idade, os valores médios encontram-se menores nos casos negativos do que nos casos com malária. Os valores mais significativos são observados no hematócrito ($p = 0,0063$) e dosagem de hemoglobina ($p = 0,0064$) com portadores de malária por *P. falciparum* apresentando os maiores valores em relação aos negativos.

Tabela 5 – Análise de variância (ANOVA) entre os parâmetros hematológicos de 211 indivíduos abaixo de 12 anos de idade de uma área endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

Parâmetro	Média (\pm desvio padrão)			Valor p^*
	Negativos (n=188)	<i>P. falciparum</i> (n= 19)	<i>P. vivax</i> (n= 4)	
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,42 (0,44)	4,64 (0,61)	4,52 (0,37)	0,1076
Hematócrito (%)	37,7 (3,2)	40,3 (5,1)	37,7 (1,6)	0,0063
Hemoglobina (g/dL)	12,0 (1,1)	12,9 (1,7)	12,6 (0,6)	0,0064
VCM (μ^3)	85,6 (5,6)	87,2 (6,6)	83,5 (3,3)	0,2165
HCM (pg)	27,1 (1,9)	27,9 (2,0)	28,0 (1,1)	0,1927
CHCM (%)	31,7 (0,7)	32,1 (1,1)	33,5 (0,1)	0,6484
RDW (%)	13,8 (3,5)	13,2 (0,8)	13,4 (0,8)	0,5941
Leucócitos Totais ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9,0 (3,6)	7,7 (1,9)	8,1 (1,8)	0,2307
Linfócitos (%)	38,1 (11,3)	30,2 (8,2)	23,9 (9,9)	0,0361
Linfócitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,29 (1,26)	2,28 (0,62)	1,94 (0,82)	0,0121
Neutrófilos (%)	49,1 (11,0)	56,3 (7,4)	59,8 (8,6)	0,0434
Neutrófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4,6 (2,7)	4,4 (1,1)	4,6 (1,3)	0,7398
MED (%)	12,8 (4,5)	13,5 (3,9)	16,3 (4,6)	0,0396
MED ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,2 (0,6)	1,1 (0,5)	1,3 (0,6)	0,0412
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	300 (85)	239 (72)	178 (68)	0,0352

* Os valores p considerados significativos ($<0,0500$) estão destacados em negrito.

No entanto, ao comparar os resultados obtidos com os valores de referência (Tabela 6), observa-se que, em crianças abaixo de 12 anos de idade, somente os indivíduos negativos para

malária apresentam queda significativa de hemoglobina ($p = 0,0264$), bem mais que os indivíduos portadores de malária (Figura 7). Da mesma forma, na Figura 8, observa-se que somente os valores de CHCM e RDW demonstraram queda significativa em relação aos valores de referência ($p < 0,0001$). Os demais valores mostraram valores não significativos ($p < 0,0500$).

Como a hemoglobina é o padrão-ouro estabelecido pela OMS, foi realizada a análise de variância (ANOVA) entre os casos negativos e os de malária (Figura 9), mostrando a inversão dos valores citados na literatura, com os casos negativos ($n = 188$) apresentando valores significativamente diminuídos ($p < 0,0500$) em relação aos casos de malária ($n=23$) e aos valores de referência.

A Tabela 5 mostra, também, a sugestão de um número menor de linfócitos ($p= 0,0361$ e $p = 0,0121$ para valores relativos e absolutos, respectivamente) e um número maior no percentual de neutrófilos ($p = 0,0434$) em crianças abaixo de 12 anos portadoras de malária por *P. vivax*, apesar de não haver variação significativa em relação aos valores dos neutrófilos totais.

Ainda na Tabela 5, há a evidência de alterações leucocitárias típicas da parasitemia com os valores significativamente aumentados de MED percentual ($p= 0,0396$) e para MED em número absoluto considerando os portadores de malária por *P. vivax* ($p = 0,0412$), bem como a queda dos valores médios de plaqueta ($p = 0,0352$).

As mesmas observações são válidas quando se compara, na Tabela 6, os valores médios dos resultados do hemograma com os valores de referência onde a maioria dos resultados mostrou variação significativa ($p < 0,0500$), excetuando-se os valores de hemácias, hematócrito, VCM, HCM, neutrófilos totais e plaquetas que mostraram valor $p > 0,005$.

4.2.3 Homens e mulheres acima de 12 anos de idade

Ao avaliar as variáveis contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina em relação à idade e gênero, observa-se na Tabela 7 e Figura 10A que, em indivíduos acima de 12 anos de idade, os valores médios encontram-se menores nos casos de malária em relação aos casos negativos. Os valores de queda mais significativos são observados na dosagem de hemoglobina tanto em homens ($p = 0,0453$) quanto em mulheres ($p = 0,0083$) entre os indivíduos com malária e os negativos.

Tabela 6 – Valores *p* (teste T-Student) entre os valores dos parâmetros hematológicos em relação aos valores de referência para 548 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009, discriminados por gênero e faixa etária.

Parâmetro	Média (\pm desvio padrão)								
	Negativos (n=437)			<i>P. falciparum</i> (n= 39)			<i>P. vivax</i> (n= 72)		
	< de 12 anos (n= 188)	Homens > de 12 anos (n= 132)	Mulheres > de 12 anos (n= 117)	< de 12 anos (n= 19)	Homens > de 12 anos (n= 8)	Mulheres > de 12 anos (n= 12)	< de 12 anos (n= 4)	Homens > de 12 anos (n=50)	Mulheres > de 12 anos (n=18)
Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	0,0874	< 0,0001	0,5262	0,1516	< 0,0001	0,0783	0,6454	< 0,0001	0,5096
Hematócrito (%)	0,3911	0,0060	0,0057	0,1200	0,3082	0,1887	0,8119	0,0016	0,2698
Hemoglobina (g/dL)	0,0264	< 0,0001	0,0013	0,1799	0,1579	0,0156	0,5000	< 0,0001	0,0063
VCM (μ^3)	0,2591	< 0,0001	0,0985	0,5997	0,5974	0,2586	< 0,0001	< 0,0001	0,0224
HCM (pg)	0,2808	< 0,0001	< 0,0001	0,1790	0,2324	0,0473	0,4254	< 0,0001	
CHCM (%)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0015	0,0116	0,0032	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
RDW (%)	< 0,0001	0,0081	< 0,0001	0,0161	0,0766	0,0252	0,3743	< 0,0001	0,0719
Leucócitos totais ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	< 0,0001	0,1870	0,0680	< 0,0001	0,5579	0,8679	0,1100	0,0070	0,6295
Linfócitos relativos (%)	< 0,0001	0,0096	< 0,0001	< 0,0001	0,0845	0,0799	< 0,0001	0,7891	0,8535
Linfócitos totais ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	< 0,0001	0,7820	0,0681	< 0,0001	0,6505	0,7611	< 0,0001	0,6505	0,7870
Neutrófilos relativos (%)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,1993	0,8299	< 0,0001	0,0889	0,3638
Neutrófilos totais ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,5976	0,0015	< 0,0001	0,0338	0,0211	0,0549	0,0542	< 0,0001	0,4016
MED relativo (%)	< 0,0001	< 0,0001	0,0439	0,0212	0,6274	0,1352	0,2577	0,0012	0,0169
MED total ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0006	< 0,0001	0,0116	0,0446	< 0,0001	< 0,0001
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,9796	< 0,0001	0,0226	0,0294	0,2918	0,0226	0,2539	< 0,0001	0,1255

(1) Os valores *p* considerados significativos (<0,0500) estão destacados em negrito.

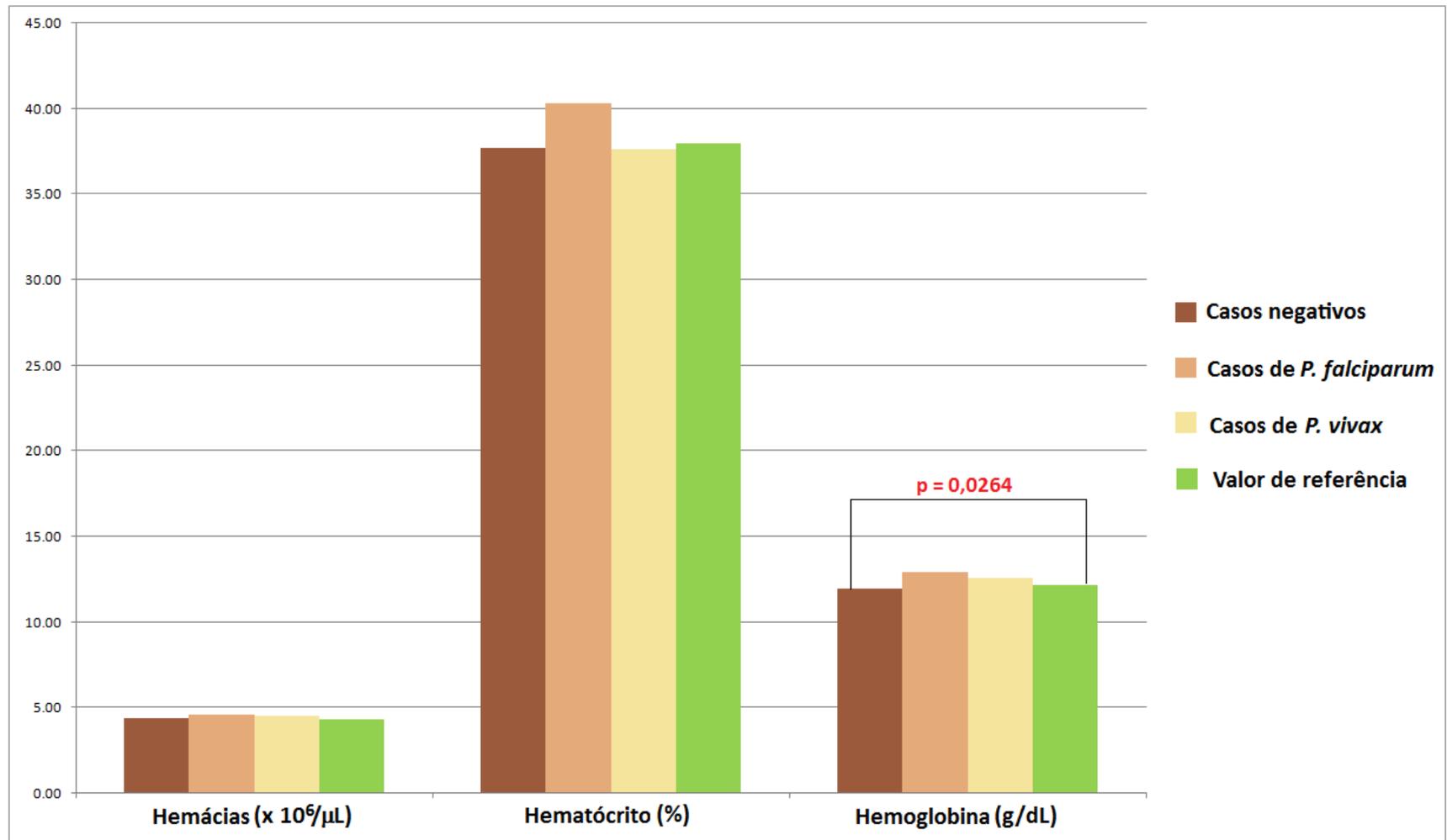


Figura 7 – Variação das variáveis hematológicas médias da contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina em uma amostra de 211 indivíduos abaixo de 12 anos de idade de uma região endêmica da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no período de janeiro a junho de 2009.

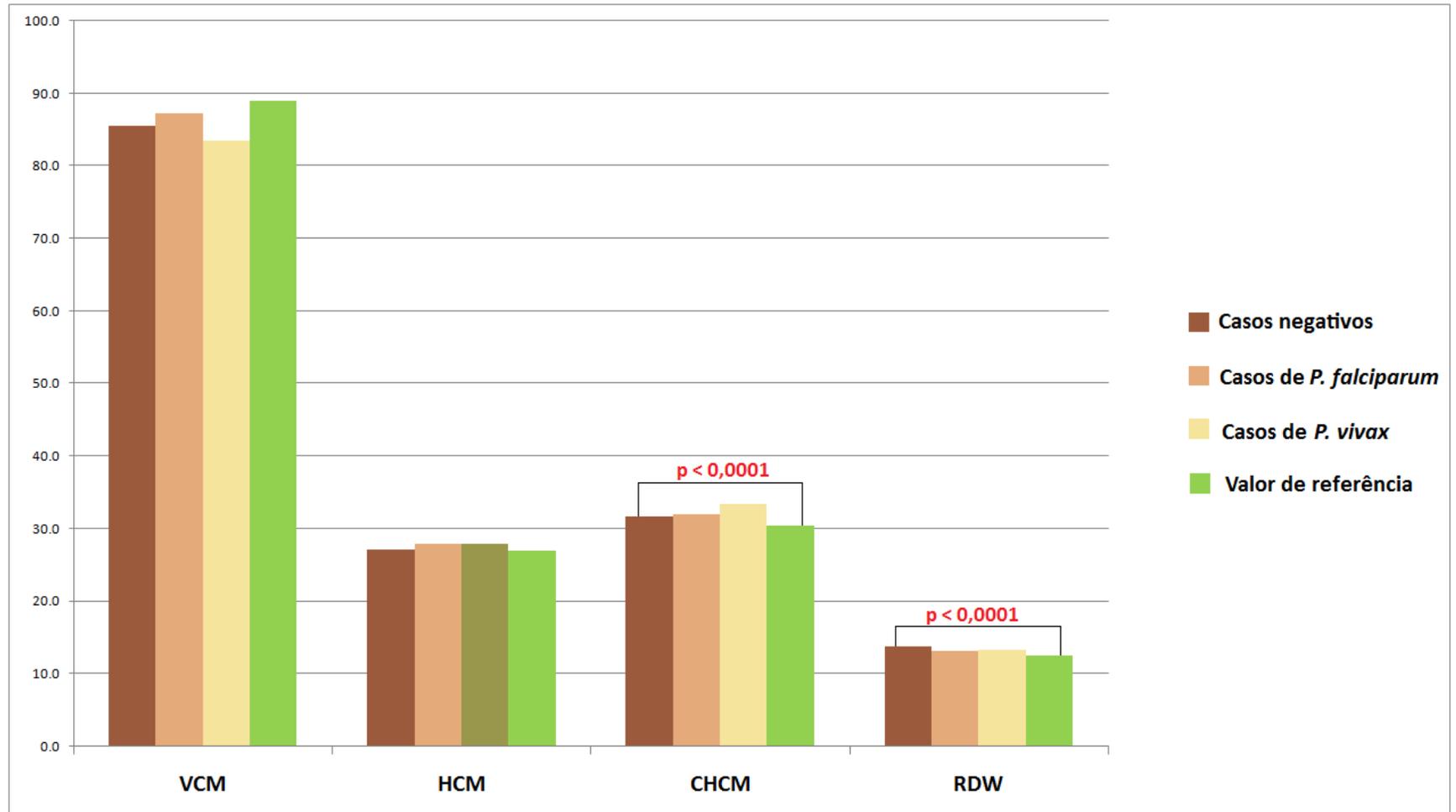


Figura 8 – Variação dos índices hematimétricos em hemogramas de 211 crianças abaixo de 12 anos de idade de uma população endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no período de janeiro a junho de 2010.

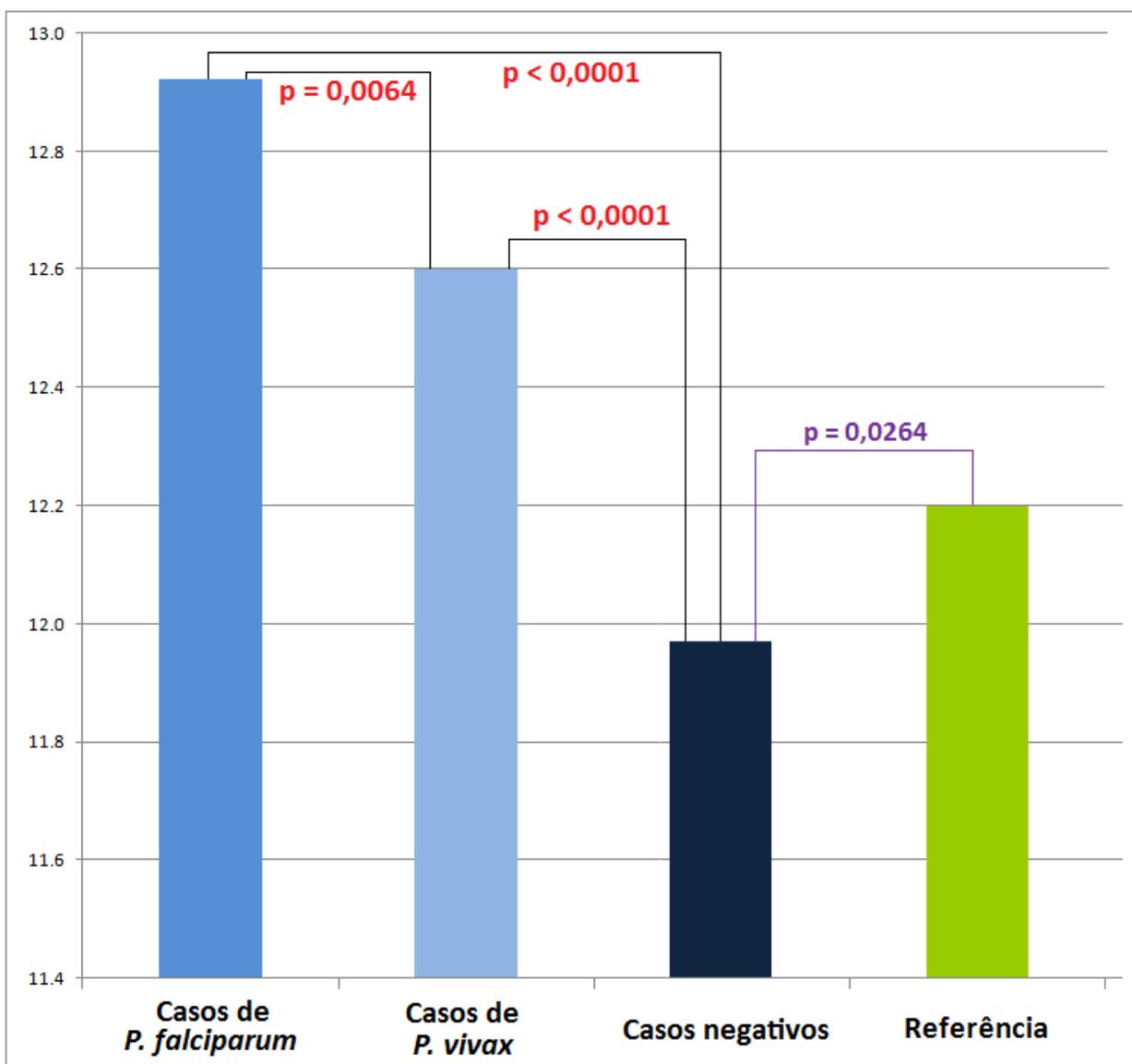


Figura 9 – Valores médios de hemoglobina (g/dL) em 211 indivíduos abaixo de 12 anos de idade de uma área endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

Na Figura 10B, segundo a faixa etária e o gênero, nota-se que os valores dos índices hematimétricos VCM e HCM mantêm o mesmo padrão de queda, em comparação aos valores de referência somente para *P. vivax* (homens e mulheres) e para mulheres portadoras de *P. falciparum* ($p = 0,0473$). Porém, a Tabela 7 mostra queda significativa para ambos índices apenas em homens ($p < 0,0001$) e não em mulheres (VCM: $p = 0,2671$ e HCM: $p = 0,1871$, respectivamente). Os índices CHCM e RDW mostram variação não significativa entre os indivíduos com malária e os negativos.

Tabela 7 – Análise de variância (ANOVA) entre os parâmetros hematológicos de 337 indivíduos com idade acima de 12 anos de idade de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009, discriminados por gênero.

Parâmetro	Média (\pm desvio padrão)						Valor <i>p</i> ⁽¹⁾	
	Negativos (n=249)		<i>P. falciparum</i> (n= 20)		<i>P. vivax</i> (n=68)		Homens (n=190)	Mulheres (n=147)
	Homens (n= 132)	Mulheres (n= 117)	Homens (n= 8)	Mulheres (n= 12)	Homens (n=50)	Mulheres (n=18)		
Hemácias (x 10 ⁶ /μL)	5,10 (0,58)	4,84 (0,49)	4,82 (0,41)	4,42 (0,42)	4,86 (0,51)	4,65 (0,67)	0,1447	0,1132
Hematócrito (%)	45,0 (5,8)	43,0 (13,5)	42,4 (7,6)	38,0 (4,8)	42,2 (6,7)	38,8 (5,5)	0,1344	0,0165
Hemoglobina (g/dL)	14,1 (1,9)	13,5 (1,8)	13,5 (2,5)	11,5 (1,9)	13,0 (1,8)	12,2 (1,7)	0,0453	0,0083
VCM (μ ³)	88,2 (5,4)	89,0 (9,2)	87,6 (11,5)	86,2 (10,4)	86,6 (8,0)	83,9 (7,5)	<0,0001	0,2671
HCM (pg)	27,7 (1,8)	28,0 (3,1)	27,9 (3,5)	26,1 (4,1)	26,8 (2,0)	26,4 (2,8)	<0,0001	0,1871
CHCM (%)	31,5 (1,2)	31,5 (1,9)	31,8 (0,7)	30,2 (1,7)	31,0 (1,3)	31,4 (1,0)	0,2313	0,2564
RDW (%)	13,7 (3,1)	13,6 (1,8)	13,8 (1,0)	15,4 (2,2)	13,6 (1,2)	13,9 (2,0)	0,9880	0,0932
Leucócitos Totais (x10 ³ /μL)	8,12 (2,57)	8,24 (2,23)	6,90 (2,43)	7,53 (2,33)	6,58 (1,91)	8,10 (2,39)	0,0222	0,7668
Linfócitos (%)	36,5 (9,7)	39,0 (10,4)	40,3 (11,6)	30,8 (13,4)	32,7 (9,2)	34,2 (16,4)	0,1889	<0,0001
Linfócitos (x10 ³ /μL)	2,94 (1,24)	3,23 (1,3)	2,48 (1,39)	2,57 (1,95)	2,20 (1,06)	2,75 (1,65)	0,0417	0,0009
Neutrófilos (%)	50,0 (9,5)	48,3 (11,1)	47,5 (7,7)	53,9 (17,3)	51,5 (11,8)	50,8 (16,0)	0,7310	<0,0001
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	4,08 (1,70)	3,99 (1,47)	2,73 (0,53)	3,86 (0,62)	3,32 (1,09)	4,13 (2,28)	0,0660	0,0001
MED (%)	13,5 (4,6)	12,7 (6,5)	12,2 (4,0)	15,3 (4,3)	15,8 (6,3)	15,0 (4,1)	0,1567	0,3103
MED (x10 ³ /μL)	1,09 (0,47)	1,02 (0,47)	0,69 (0,20)	1,22 (0,64)	1,03 (0,51)	1,23 (0,50)	0,3446	0,0003
Plaquetas (x10 ³ /μL)	255 (852)	278 (715)	248 (81)	212 (76)	217 (78)	231 (111)	0,1568	0,0629

(1) Os valores *p* (teste T-Student) considerados significativos (<0,0500) estão destacados em negrito.

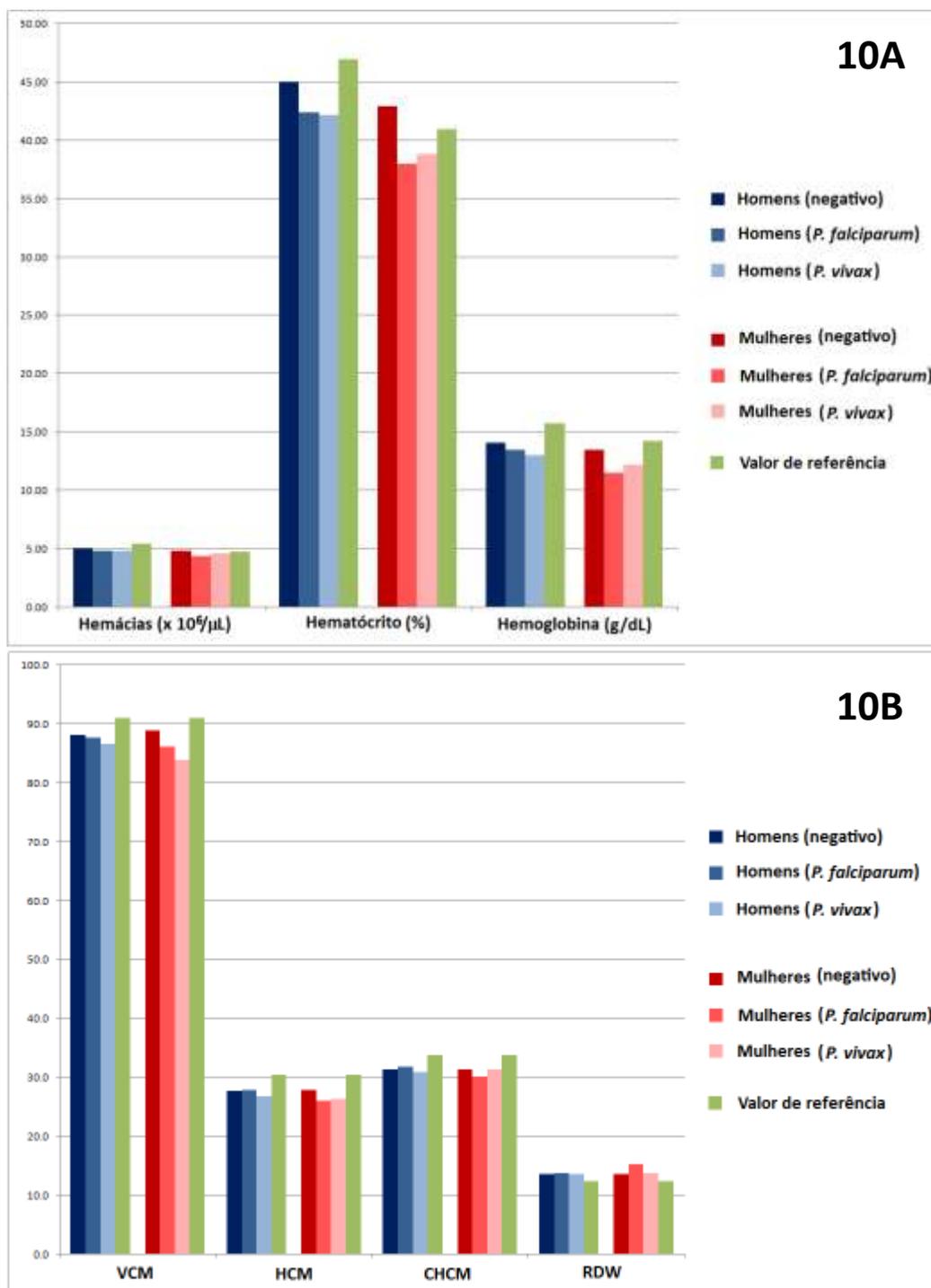


Figura 10 – Variação de valores médios da contagem de hemácias, hematócrito e hemoglobina (Figura 10A) e índices hematimétricos e RDW (Figura 10B) em homens e mulheres acima de 12 anos de idade em uma amostra de 337 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

A análise da variação dos resultados dos leucócitos, na Tabela 7, demonstrou que, de uma maneira geral, nos casos de malária, há a sugestão de aumento do número de neutrófilos mais significativa em homens ($p = 0,0222$ para valores absolutos) e um menor número de linfócitos em ambos gêneros ($p = 0,0417$ e $p = 0,0009$ para homens e mulheres, respectivamente). Contudo, não é observada variação significativa nos leucócitos totais em relação aos valores de referência ($p > 0,0500$). Não foi observada variação significativa na média de linfócitos relativos em homens ($p = 0,1889$).

Na Tabela 7 observa-se, ainda, uma diminuição não significativa dos valores de plaquetas nos casos positivos em relação aos negativos ($p > 0,0500$) sem distinção de gênero, apesar de a Tabela 6 evidenciar um menor número de plaquetas apenas em homens quando comparados aos valores de referência ($p < 0,0001$).

4.2.4 Frequência das alterações típicas de portadores de malária

Como neste estudo, em virtude das características peculiares dos indivíduos negativos para malária, a análise de medidas de tendência central entre os casos negativos e positivos não indicam a queda ou aumento real nos parâmetros hematológicos, foi realizada uma análise relacionando a frequência dos casos de malária com a presença de alterações laboratoriais citadas na literatura como tipicamente identificadas em portadores de malária (anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia).

Para avaliar a variação desses parâmetros hematológicos, foram analisados os dados dos indivíduos portadores ou não de malária, considerando os valores de referência mínimos descritos na Tabela 2 (hemoglobina para anemia, leucócitos totais para leucopenia, linfócitos percentuais para linfopenia e contagem de plaquetas para plaquetopenia) de acordo com a faixa etária e gênero.

Observando a distribuição da frequência de indivíduos com anemia na Tabela 8, observa-se claramente que, entre homens e mulheres acima de 12 anos de idade portadores de malária, há uma alta incidência de anemia (40,0% e 41,3% para mulheres e homens, respectivamente) em relação aos indivíduos negativos para malária (12,8% e 23,5% para mulheres e homens, respectivamente). Das mulheres desta faixa etária portadoras de malária por *P. vivax*, 55,5% eram anêmicas contra somente 16,6% das portadores de malária por *P. falciparum*. Dos homens acima

de 12 anos de idade, há uma inversão dos resultados observados em mulheres, com 50% dos portadores de *P. falciparum* apresentando-se anêmicos contra 40% dos portadores de *P. vivax*.

Todavia, a Tabela 8 mostra que entre as crianças menores de 12 anos de idade, negativas para malária, somente 3,7 % apresentam-se anêmicas, enquanto que apenas as portadoras de malária por *P. falciparum* apresentam anemia, correspondendo a 8,7% dos casos de malária e a 10,1% dos casos de malária por *P. falciparum*.

Tabela 8 – Distribuição, por gênero e faixa etária, dos indivíduos com hemoglobina abaixo dos valores mínimos referência em uma amostra de 548 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA), no segundo semestre de 2009.

Indivíduos com Anemia ⁽¹⁾			
		Portadores de malária (n = 30)	Negativos (n = 117)
		12 (40,0%)	
Mulheres > 12 anos de idade (n = 147)	<i>P. vivax</i> (n = 18)	<i>P. falciparum</i> (n = 12)	15 (12,8%)
	10 (55,5%)	2 (16,6%)	
		Portadores de malária (n = 58)	Negativos (n = 132)
		24 (41,3%)	
Homens > 12 anos de idade (n = 190)	<i>P. vivax</i> (n = 50)	<i>P. falciparum</i> (n = 8)	31 (23,5%)
	20 (40,0%)	4 (50,0%)	
		Portadores de malária (n = 23)	Negativos (n = 188)
		2 (8,7%)	
Crianças < 12 anos de idade (n = 211)	<i>P. vivax</i> (n = 4)	<i>P. falciparum</i> (n = 19)	7 (3,7%)
	-	2 (10,1%)	

(1) Indivíduos abaixo dos valores mínimos de referência para hemoglobina: 12g/dL para mulheres acima de 12 anos de idade; 13,5 g/dL para homens acima de 12 anos de idade; e 9,5g/dL para crianças abaixo de 12 anos de idade.

Em pacientes anêmicos, é esperado que o valor do RDW esteja aumentado em virtude da variação do volume dos eritrócitos. De fato, na amostra em estudo, foram identificados 231 indivíduos com RDW acima de 14% (valor de referência máximo) o que corresponde a 42,1% da amostra total de 548 indivíduos. Desses indivíduos, 146 eram crianças (63,2%), 51 mulheres acima de 12 anos de idade (22,1%) e 34 homens acima de 12 anos de idade (14,7%). Entre os homens e mulheres acima de 12 anos de idade, observou-se que 58,8% dos homens (20/34) eram anêmicos (hemoglobina abaixo de 13,5g/dL) e somente 19,6% das mulheres (10/51) eram anêmicas (hemoglobina abaixo de 12 g/dL). Entre as 146 crianças abaixo de 12 anos de idade

com RDW elevado acima dos níveis de referências (61/146) 41,8% eram anêmicas (hemoglobina abaixo de 9,5g/dL).

Ao avaliar a distribuição da frequência do RDW entre os portadores de malária e os negativos, observa-se que entre homens (n= 20) e mulheres (n = 10) acima de 12 anos de idade anêmicos, a frequência de homens com anemia e RDW elevado ficou em 60% (12/20) e as mulheres em 70% (7/10). No entanto, entre as crianças abaixo de 12 anos de idade portadoras de malária, anêmicas e com RDW elevado (n=61) a frequência ficou em somente 11,5% (7/61).

Na Tabela 9 estão apresentadas as frequências de indivíduos com leucopenia distribuídos de acordo com a faixa etária, onde se observa que há mais indivíduos leucopênicos entre as crianças menores de 12 anos negativos para malária (26,1%) do que entre os indivíduos acima de 12 anos de idade (3,6%).

Dentre as crianças abaixo de 12 anos de idade, portadoras de malária, igualmente aos casos de anemia, somente aquelas com malária causada por *P. falciparum* apresentaram leucopenia (30,4%) correspondendo a 58,3% dos casos de malária por *P. falciparum*.

Já entre os indivíduos acima de 12 anos de idade portadores de malária, a frequência de leucopenia foi bem menor (10,2%) com distribuição semelhante entre os casos de *P. vivax* (10,3%) e *P. falciparum* (10,0%).

Tabela 9 – Distribuição, por faixa etária, dos indivíduos com valores de leucócitos totais abaixo dos valores mínimos referência em uma amostra de 548 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA), no segundo semestre de 2009.

	Indivíduos com Leucopenia ⁽¹⁾		
	Portadores de malária (n = 23)		Negativos (n = 188)
	7 (30,4%)		
Crianças < 12 anos de idade (n = 211)	<i>P. vivax</i> (n = 18)	<i>P. falciparum</i> (n = 12)	49 (26,1%)
	-	7 (58,3%)	
	Portadores de malária (n = 88)		Negativos (n = 249)
	9 (10,2%)		
Homens e mulheres > 12 anos de idade (n = 337)	<i>P. vivax</i> (n = 68)	<i>P. falciparum</i> (n = 20)	9 (3,6%)
	7 (10,3%)	2 (10,0%)	

(1) Abaixo de 4.400/ μ L de leucócitos totais para indivíduos acima de 12 anos de idade e abaixo de 6.000/ μ L para crianças abaixo de 12 anos

A Tabela 10 demonstra que, igualmente às análises anteriores, linfopenia entre as crianças abaixo de 12 anos de idade está presente somente em portadoras de malária por *P. falciparum* (8,7%), muito próxima, entretanto, à frequência de linfopênicos observada entre os indivíduos negativos para malária (9,0%).

Os casos de linfopenia nesta faixa etária correspondem à 16,6% dos casos de portadores de malária por *P. falciparum*. Nenhuma criança abaixo de 12 anos de idade portadora de *P. vivax* (n=18) apresentou linfopenia.

Ainda na Tabela 10, pode-se notar que, na faixa etária acima de 12 anos de idade, o baixo percentual de indivíduos linfopênicos entre os negativos para malária (4,8%), contrasta com os valores de 21,5% observado dentre os portadores de malária. Observa-se, também, que os portadores de malária por *P. vivax* mostram maior percentual de linfopenia (23,5%) em relação aos portadores de malária por *P. falciparum* (15,0%).

Tabela 10 – Distribuição, por faixa etária, dos indivíduos com valores de linfócitos relativos abaixo dos valores mínimos referência em uma amostra de 548 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA), no segundo semestre de 2009.

	Indivíduos com Linfopenia ⁽¹⁾		Negativos (n = 188)
	Portadores de malária (n = 23)		
	2 (8,7%)		
Crianças < 12 anos de idade (n = 211)	<i>P. vivax</i> (n = 18)	<i>P. falciparum</i> (n = 12)	17 (9,0%)
	-	2 (16,6%)	
Homens e mulheres > 12 anos de idade (n = 337)	Portadores de malária (n = 88)		Negativos (n = 249)
	19 (21,5%)		
	<i>P. vivax</i> (n = 68)	<i>P. falciparum</i> (n = 20)	12 (4,8%)
	16 (23,5%)	3 (15,0%)	

(1) Abaixo de 22,7% de linfócitos relativos para indivíduos acima de 12 anos de idade e abaixo de 22,9% para crianças abaixo de 12 anos de idade

Nos indivíduos portadores de malária, foi evidenciada plaquetopenia somente em 11,7% dos indivíduos, sendo que os portadores de *P. vivax* apresentaram nível de 12,5% de plaquetopenia próximo aos 10,2% observados em portadores de *P. falciparum*.

Na Figura 11 estão representadas as variações percentuais dos casos de plaquetopenia na amostra em estudo.

Tabela 11 – Distribuição, por faixa etária, dos indivíduos com valores de plaquetas abaixo dos valores mínimos referência em uma amostra de 548 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA), no segundo semestre de 2009.

Amostra total (n = 548)	Indivíduos com Plaquetopenia ⁽¹⁾		
	Portadores de malária (n =111)		Negativos (n =437)
		13 (11,7%)	
	<i>P. vivax</i> (n =72)	<i>P. falciparum</i> (n =39)	6 (1,4%)
	9 (12,5%)	4 (10,2%)	

(1) Abaixo de 150.000/ μ L de plaquetas para indivíduos de todas as faixas etárias e ambos os gêneros.

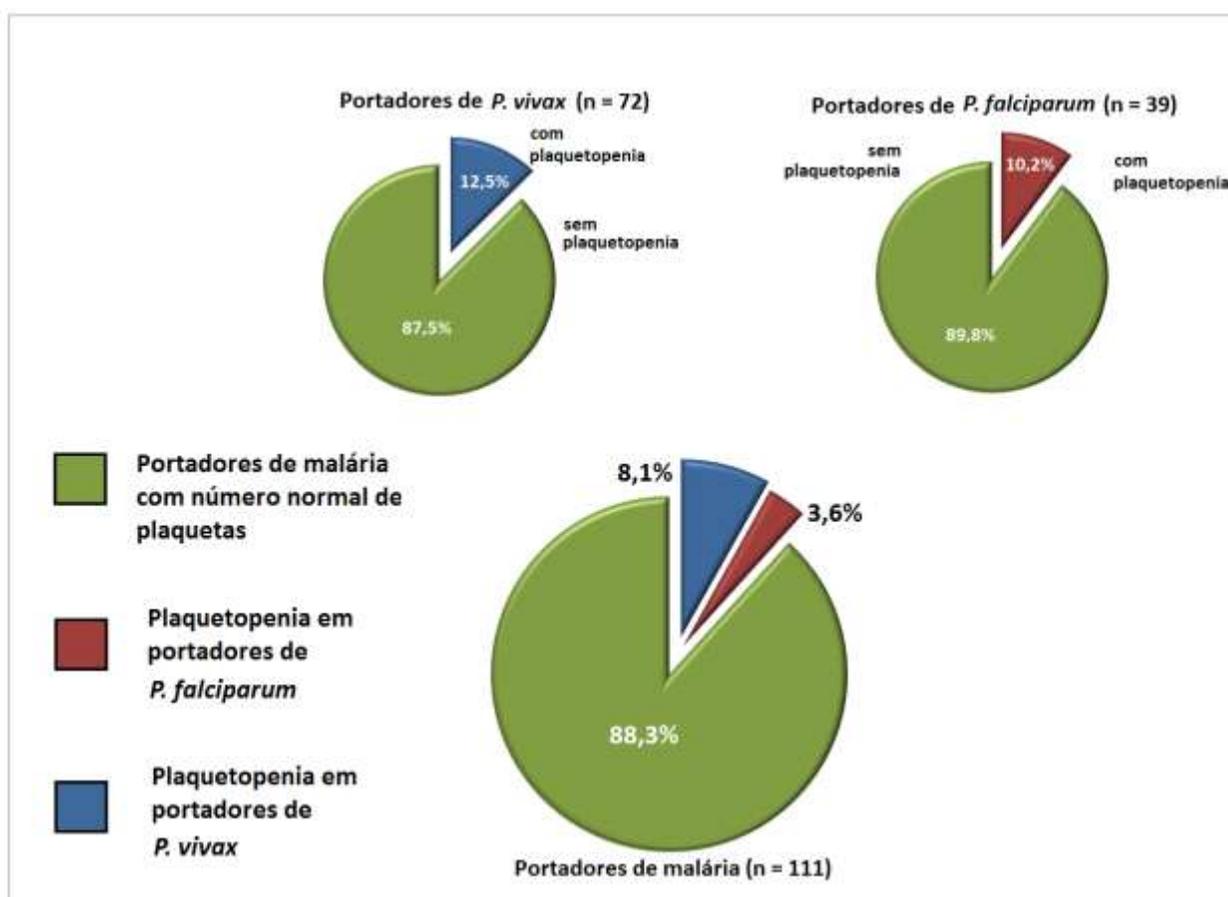


Figura 11 – Distribuição dos casos de plaquetopenia entre os indivíduos portadores de malária em uma amostra de 111 indivíduos de uma região endêmica de malária da Amazônia brasileira (Anajás-PA) no segundo semestre de 2009.

5 DISCUSSÃO

5.1 Frequência dos casos de malária

A população de Anajás, segundo os dados oficiais do Ministério da Saúde, apresentou o mais alto índice de malária do Estado do Pará em 2009 (95%). Entretanto, no presente estudo, foi observada uma frequência máxima de 61,5% de malária na Localidade de Luciana, contra 34% em Vencedora e 17,9% na zona urbana. Estes dados podem estar relacionados ao fato de que já tinha havido o pico de malária na região, uma vez que em 2009 não houve o alto índice pluviométrico esperado no segundo trimestre (Figura 12), onde haveria a maior probabilidade de casos de malária em virtude dos hábitos do vetor, conforme descrito por Guimarães *et al.* (2004).

Nesta situação, o número de amostras positivas para malária (n = 111) identificadas neste estudo, também pode embutir um viés importante em relação ao número amostral mínimo calculado para a frequência de 95% (n = 73). De qualquer forma, as causas da divergência dos dados precisam ser investigadas posteriormente para melhor precisão das análises futuras.

Em consonância com a literatura, os resultados apontam uma maior frequência de malária na zona rural que pode estar associada a diferentes características geográficas (p.ex.: proximidade de áreas florestais), condições socio-econômicas (p.ex.: condições de saneamento) e dados ecológicos do vetor (p.ex.: espécie do mosquito presente em cada localidade).

5.2 Anemia x malária

A anemia é uma alteração hematológica comumente encontrada na malária, que ocorre em consequência da hemólise, onde se observa destruição de hemácias parasitadas e não parasitadas, porém com antígenos maláricos absorvidos em sua superfície. Muitos fatores causais estão envolvidos na sua gênese, contribuindo para gravidade da doença, tendo como fatores de confusão, a deficiência de ferro e parasitoses intestinais. 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 (STOLTZFUS *et al.*, 2000; LORENZI, 2006).

Apesar de o diagnóstico clínico ser fundamental para a caracterização das anemias, o diagnóstico laboratorial é indispensável para a confirmação do tipo de anemia, bem como a gravidade, principalmente pela avaliação dos parâmetros da série vermelha do hemograma, em especial a concentração de hemoglobina.

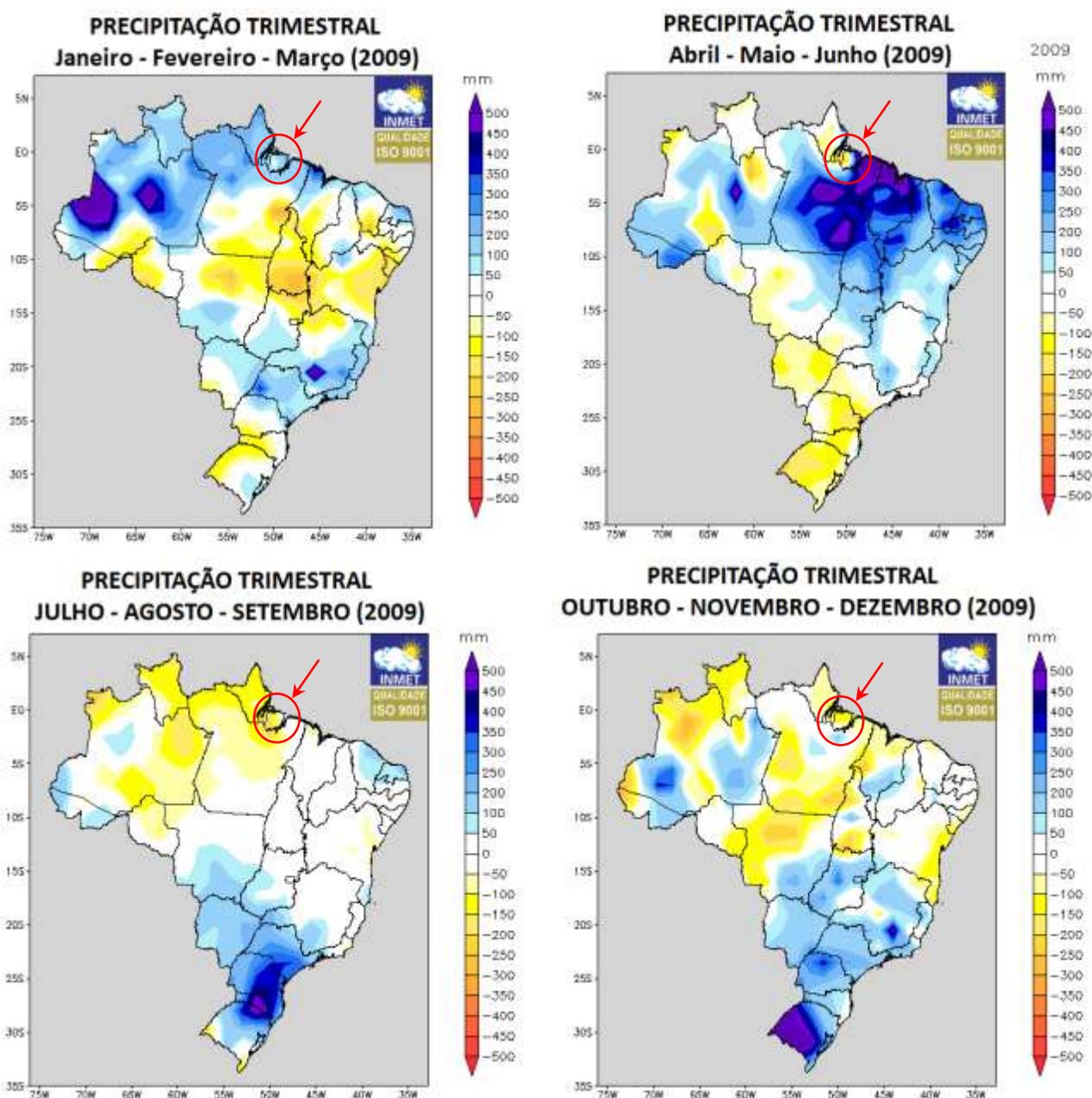


Figura 12 – Índice de Precipitação de chuvas trimestral no ano de 2009. Em destaque, a região de Anajás (PA). (Fonte: Instituto Nacional de Meteorologia disponível em <<http://www.inmet.gov.br>> Acesso em 18 de outubro de 2010).

Em Anajás, apesar da liderança dos casos de malária no Estado do Pará, a análise total dos indivíduos positivos para malária não apresentou a esperada queda significativa dos valores médios dos parâmetros da série vermelha (ver Tabela 4), o que pode sugerir imunidade parasitária, favorecendo a presença de indivíduos assintomáticos com baixa parasitemia não detectável no exame de gota espessa. Nas Américas, os relatórios de infecção assintomática são

relativamente recentes. No Brasil, Andrade *et al.* (1995) demonstraram que 70% dos casos entre os garimpeiros em Mato Grosso eram assintomáticos, e Suárez-Mutis *et al.* (2004) demonstraram que 20,4% dos casos entre a população envolvida em atividade de extração no trecho médio e superior do Rio negro eram assintomáticos. Roshanravan *et al.* (2003), estudando populações na parte peruana da bacia do Amazonas, encontraram uma prevalência de imunidade parasitária em 17,6% dos casos de malária e Suárez-Mutis *et al.* (2000a,b) encontraram uma taxa de 21,6% entre as populações indígenas, na parte colombiana da Amazônia (COURA *et al.*, 2006).

Além da possibilidade da presença de imunidade parasitária, a baixa prevalência de anemia em portadores de malária nesta população, pode estar associada a uma possível intervenção clínica realizada de maneira rápida, o que levaria à manutenção dos valores de avaliação de anemia dentro dos padrões esperados em outras populações de áreas não endêmicas.

No presente trabalho, observou-se que a infecção por malária não foi plenamente associada a uma baixa concentração de hemoglobina em crianças abaixo de 12 anos de idade, com apenas 8,7% das portadoras de malária apresentando concentração de hemoglobina abaixo dos valores mínimos de referência. Além disso, observou-se o aumento significativo dos valores médios da contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina e hematócrito dos portadores de malária em relação aos indivíduos negativos e valores de referência (ver Figura 9). Estes dados surpreendentes podem estar relacionados a fatores múltiplos (p.ex.: alimentação, deficiência de ferro, condição sócio-econômica, parasitoses etc.) que fazem com que os valores médios de hemoglobina na população infantil não afetada pela malária seja mais severa do que a observada entre os pacientes com malária. Alguns estudos, entretanto, demonstram que a anemia em pacientes portadores de malária é mais evidente nesta faixa etária (SPENCER *et al.*, 1996; STOLTZFUS *et al.*, 2000). Estas observações impediram o uso da população negativa como controle para os casos positivos, uma vez que não havia como controlar os demais fatores que podem causar a diminuição desses parâmetros hematológicos.

Existe a possibilidade, todavia, de um viés amostral em virtude do reduzido número de crianças abaixo de 12 anos com malária estudadas ($n = 23$) em relação ao número de indivíduos negativos ($n = 188$), porém é evidente que os valores significativamente diminuídos dos parâmetros hematimétricos revelam a fragilidade da população infantil em relação à incidência de anemia. Semelhantes resultados ocorreram na Colômbia, em estudo clínico e laboratorial do *P. vivax* (ECHEVERRI *et al.*, 2003) onde foi observada uma correlação negativa entre a presença de

malária e a ocorrência de anemia. Correlação dessa natureza, entretanto, ainda é controversa na literatura.

Desta maneira, o perfil hematológico de Anajás tende a não seguir o perfil esperado de alta prevalência de anemia e variações significativas nos índices hematológicos. Provavelmente, este perfil está sujeito à interferência de vários fatores sociais e biológicos. Na África, em regiões holoendêmicas (onde o nível elevado de prevalência começa precocemente na vida e afeta a maioria das crianças de uma população) de malária, estudos relatam que a anemia não está altamente associada à malária, mas que os valores de hemoglobina são influenciados por fatores independentes, como efeito cumulativo por contínuas parasitemias assintomáticas e efeito agudo do episódio clínico, especialmente em falha terapêutica (KATSURAGAWA *et al.*, 2009). No presente trabalho não se pôde relacionar a gravidade da anemia com a malária, pois não foram determinados outros parâmetros clínicos/laboratoriais como, por exemplo, contagem de reticulócitos, dosagem sérica de transferrina e níveis de ferritina sérica. Inicialmente, realizou-se a contagem de reticulócitos em lâmina com coloração supravital, porém, devido à dificuldade em repetir as contagens, por cansaço do observador e/ou pela limitação do método, abandonou-se esse procedimento.

Em outros trabalhos, Cardoso *et al.* (1992 e 1994), observaram que a malária e a deficiência de ferro podem ser consideradas importantes fatores que contribuem para aumentar o grau da anemia na população. De acordo Snow *et al.* (1998) o tempo necessário para que uma criança adquira imunidade clínica depende da intensidade da transmissão e da diversidade genética da população do parasita na localidade. A maturidade do sistema imunológico também parece ser importante, uma vez que as crianças que migraram de áreas não-endêmicas para áreas endêmicas desenvolvem proteção mais lentamente do que os adultos, conforme demonstra estudo realizado por Baird *et al.* (1991).

Quando se analisa as variáveis número de hemácias, hematócrito e concentração de hemoglobina em indivíduos acima de 12 anos de idade, os valores médios encontram-se menores nos casos de malária em relação aos casos negativos e de referência, destacando-se a dosagem de hemoglobina tanto em homens, quanto em mulheres. Resultados semelhantes foram descritos por Ventura (2010) e Rodriguez-Morales *et al.* (2005) que encontraram nesta faixa etária maiores índices de positividade para malária provavelmente por contribuírem para subsistência da família, trabalhando na lavoura. Neste estudo, a infecção por malária em adultos foi associada a uma

baixa concentração de hemoglobina, confirmando as observações de Ventura *et al.* (1999) e Rodriguez-Morales *et al.* (2005)

Geralmente, nas infecções por *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% das hemácias circulantes (ECHEVERRI *et al.*, 2003; HALDAR & MOHANDAS, 2009). No presente estudo, quando se analisa o acometimento da anemia pelo tipo de plasmódio observa-se que o *P. falciparum*, que invade eritrócitos de todas as idades, registra o maior percentual de baixa concentração de hemoglobina em homens com idade acima de 12 anos e crianças abaixo de 12 anos de idade, ao contrário do *P. vivax*, que invade apenas reticulócitos.

Os resultados de RDW revelam um aumento significativo em relação aos valores de referência em todos os pacientes negativos (ver Tabela 6) e também em crianças abaixo de 12 anos de idade e homens acima de 12 anos de idade portadores de *P. vivax* e mulheres acima de 12 anos de idade portadoras de *P. falciparum*. O RDW é um dado que compõe o hemograma para melhor caracterização da anemia, o que fica evidente no presente estudo onde se observou altas taxas de pacientes portadores de malária, anêmicos e com RDW elevado (70% em mulheres acima de 12 anos de idade e 60% em homens desta faixa etária). A exceção fica entre as crianças abaixo de 12 anos de idade onde somente 11,5% (7 em 61) dos anêmicos e com RDW elevado são portadores de malária, o que pode estar relacionado ao fato de que a anemia causada por malária nessa faixa etária não é tão severa.

5.3 Alterações da série branca

Na malária, é esperado um número de leucócitos com valores normais ou diminuídos, embora também possa haver leucocitose (DE FREITAS, 2004). A leucopenia, como postulam McKenzie *et al.* (2005), pode ser consequência do deslocamento dos leucócitos da circulação periférica para o baço e outros órgãos hematopoiéticos, ao invés de estase ou depleção.

No presente trabalho, em relação à contagem global e diferencial dos leucócitos das crianças menores de 12 anos de idade, evidenciou-se um quadro em que há uma queda significativa entre os valores médios de linfócitos totais dos indivíduos portadores de malária em relação aos casos negativos e de referência, enquanto que se observa um aumento do valor MED (média de basófilos, eosinófilos e monócitos), sugestivo de que a eosinofilia e/ou monocitose

achados estejam relacionadas à parasitemia. Resultados semelhantes foram descritos por Kumaresan & Selvan (1991) na Índia; Severo *et al.*, (1994) no Brasil e Echeverri *et al.*, (2003) na Colômbia. A significativa leucopenia observada nos indivíduos do presente estudo é um achado esperado para casos de malária (ECHEVERRI *et al.*, 2003; REGO, 2001; SEVERO *et al.*, 1994;). Ficou demonstrado que há uma queda significativa entre os valores de linfócitos totais dos indivíduos portadores de malária em relação aos casos negativos, resultados semelhantes a os encontrados por McKenzie *et al.* (2005).

Os resultados revelam que a leucopenia e linfopenia é mais frequente em crianças abaixo de 12 anos de idade portadoras de *P. falciparum* (ver Tabelas 9 e 10). Estes dados sugerem que, apesar de baixa frequência (8,7%) muito próxima à frequência dos negativos (9,0%), nesta faixa etária, a infecção por *P. falciparum* é mais severa do que a observada por *P. vivax*. Apesar de não haver uma razão aparente por essa variação ser especificamente para a malária por *P. falciparum*, os resultados reforçam a atenção que se deve dar à esta faixa etária em virtude da evidente fragilidade frente à agressão fornecida pela malária nesta população.

De uma maneira geral, leucopenia foi um achado frequente em toda a amostra, no entanto foi observada em frequência maior em crianças abaixo de 12 anos portadoras de malária (30,4%) em relação aos indivíduos acima de 12 anos de idade (10,2%), o que, no entanto, pode não denotar uma característica própria da malária uma vez que os indivíduos negativos possuem, também, alta frequência (26,1%).

Em indivíduos acima de 12 anos de idade, foi observada um aumento significativo nos valores médios de neutrófilos em portadores de malária em relação aos indivíduos negativos e aos valores de referência, especificamente em homens. Esse achado pode estar relacionado a uma maior mobilidade de macrófagos nesses indivíduos ou à presença de outros fatores que podem causar neutrofilia não detectados no presente estudo ou, ainda, a variação amostral.

5.4 Plaquetopenia

O achado da diminuição do número de plaquetas em portadores de malária é um achado frequentemente relacionado ao aumento do anticorpo anti-plasmódio, que aumenta o risco de o risco de processos tromboembólicos.

Na população em estudo, foram observados valores médios de plaquetas significativamente menores nos indivíduos portadores de malária em relação aos negativos (ver

Tabela 5), sendo observado que a queda significativa em relação aos valores de referência estava presente em crianças abaixo de 12 anos de idade e mulheres acima de 12 anos de idade portadoras de malária por *P. falciparum* e em homens acima de 12 anos de idade portadores de *P. vivax*.

Quando analisada a frequência de indivíduos com contagem de plaquetas abaixo dos valores mínimos de referência (ver Tabela 11), observou-se apenas o percentual de 11,7% dos indivíduos portadores de malária com plaquetopenia, sem diferença entre os portadores de *P. vivax* e *P. falciparum*. Esses resultados contrastam com outros trabalhos, onde foram verificadas frequências maiores (KUMARESAN & SELVAN, 1991; SEVERO *et al.*, 1994; PATEL *et al.*, 2004; KUMAR & SHASHIREKHA, 2006; ARAÚJO *et al.*, 2008; RODRIGUEZ-MORALES *et al.* (2005).

Provavelmente, não há razão específica pela variação observada de maneira diferenciada nos tipos de malária e nas faixas etárias e nos gêneros masculino e feminino. Entretanto, o baixo índice de plaquetopenia encontrado pode ser um dos indicadores de menor gravidade do casos nesta população endêmica de malária resultante, possivelmente, a um baixo nível de anticorpos anti-malária nesses indivíduos.

Uma observação importante evidenciada no baixo índice de plaquetopenia é que, talvez, não haja um alto nível de anticorpos anti-plasmódio causando a destruição das plaquetas, como postulado por Yamaguchi *et al.*, em 1997, o que não apoiaria a hipótese de que as observações da série vermelha estariam associadas à presença de alta imunidade parasitária na população estudada.

6. CONCLUSÕES

- Na amostra de 548 indivíduos do município de Anajás (PA) foi identificada a frequência de 20,3% de malária com 7,1% referente a *P. falciparum* e 13,2% a *P. vivax*, valores contrastantes aos dados oficiais de 95% de malária nesta região de alta incidência de malária da Amazônia brasileira.
- Na zona rural foi detectada maior incidência de malária quando comparada a zona urbana, com 61,5% de malária (46,2% de *P.vivax* e 15,3% de *P. falciparum*) na localidade de Luciana e 34% de malária (28,3% de *P. vivax* e 5,7% de *P.falciparum*) na localidade de Vencedora, contra 17,9% de malária na zona urbana (10,9% de *P. vivax* e 7,0% de *P. falciparum*).
- As crianças abaixo de 12 anos de idade apresentaram valores médios de hemoglobina mais baixos que os indivíduos negativos e os valores de referência, um achado surpreendente que indica a malária não é o fator mais importante de anemia na população infantil e que outros fatores causais de anemia devem ser melhores investigados nesta população.
- O padrão anômalo de distribuição da anemia da população infantil (< 12 anos) em estudo pode indicar imunidade parasitária ou, então, o efeito positivo de uma rápida intervenção clínica nos casos de malária.
- Leucopenia foi um achado frequente, observado com maior frequência em crianças abaixo de 12 anos portadoras de malária (30,4%), podendo não significar uma característica própria da malária, uma vez que os indivíduos negativos possuem, também, alta frequência (26,1%).
- Linfopenia entre as crianças abaixo de 12 anos de idade foi detectada somente em portadoras de malária por *P. falciparum* (8,7%), em frequência baixa muito próxima à observada entre os indivíduos negativos para malária (9,0%).

- Na faixa etária acima de 12 anos de idade, a frequência de linfopenia foi maior (21,5%) nos portadores de malária, onde malária por *P. vivax* mostrou maior percentual de linfopenia (23,5%) em relação aos portadores de malária por *P. falciparum* (15,0%).
- O achado do valor MED correspondente a média de basófilos, eosinófilos e monócitos encontrados em crianças menores de 12 anos de idade portadoras de malária sugerem que pode haver eosinofilia e/ou monocitose relacionada à malária.
- A plaquetopenia não foi um evento frequente, como o esperado, entre os indivíduos com malária, o que parece estar relacionado com os baixos índices de anemia detectados ou pode indicar, ainda, que não há altas concentrações de anticorpos anti-plasmódio circulantes na população.
- O perfil hematológico atípico observado, principalmente na população infantil abaixo de 12 anos sugere que uma investigação mais profunda deva ser realizada nesta população para esclarecer o verdadeiro papel da malária e de outros fatores biológicos e sócio-econômicos na caracterização da população de Anajás, bem como eliminar os vieses amostrais possivelmente embutidos nas análises estatísticas.
- Os resultados revelam que a análise dos parâmetros hematológicos fornecidos pelo hemograma pode ser utilizada de maneira efetiva em levantamentos epidemiológicos que caracterizam o perfil hematológico de populações de áreas endêmicas de malária.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL V, MAHESHWARI A, RATH B, KUMAR P, BASU S. Refractory Pancytopenia and Megaloblastic Anemia due to Falciparum Malaria. **Journal Tropical Pediatric**, 2010
- AIKAWA M, MILLER LH, JOHNSON J, RABBEGE J. Erythrocyte entry by malarial parasites. A moving junction between erythrocyte and parasite. **The Journal of Cell Biology**, **77**, p. 72-81, 1978.
- ALECRIM MGC. **Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo *Plasmodium vivax*, em Manaus – AM**. Tese de Doutorado. Brasília –DF, Universidade de Brasília, núcleo de Medicina Tropical, 177p, 2000.
- ANDRADE ALSS, MARTELLI CMT, OLIVEIRA RM, ARIAS JR, ZICKER F, PANG L. High prevalence of asymptomatic malaria in Gold Mining areas in Brazil. **Clin Infec Dis** **20**: 475, 1995.
- ARAÚJO A, LACERDA MVG, ABDALLA DSP, LIMA ES. The role of platelets and plasma markers of anti-oxidants status and oxidative stress in thrombocytopenia among patients with *vivax* malaria. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 103 (6):517-521, 2008.
- ARRUDA M *et al*. Potencial vectors of malaria and their the susceptibility to *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in Northern Brazil identified by immunoassay. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, **35** (5): p.873-881, 1996.
- AYRES AM, AYRES-JR AM, AYRES DL, SANTOS AS. **BioEstat 5.0**: aplicações estatísticas nas áreas de ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 2007.
- BAIN BJ. **Valores de Referência**. In: Células Sanguíneas: Um Guia Prático. 3a Edição. Porto Alegre. Editora Artes Médicas. 2004.
- BAIRD JK, JONES TR, DANUDIRGO EW, ANNIS BA, BANGS MJ, BASRI H, PURNOMO, MASBAR S. Age-dependent acquired protection against *Plasmodium falciparum* in people having two years exposure to hyperendemic malaria. **Am J Trop Med Hyg**. **45**(1):65-76, 1991.
- BARATA RCB. Malária no Brasil: Panorama Epidemiológico na Última Década. **Caderno Saúde Pública**, **11** (1): p.128-136, Rio de Janeiro, 1995.
- BARROSO WJ. Malária: a informação como estratégia de controle da doença. **XVI Congresso Brasileiro de Parasitologia**, Poços de Caldas/MG, 1999.
- BEALE PJ, CORMACK JD, OLDREY, TBN. Thrombocytopenia in Malaria with Immunoglobulin (IgM) Changes. **British Medical Journal**, p. 345-349, 1972.
- BEALES PF. Anaemia in malaria control: a practical approach. **Annals of tropical medicine and parasitology**, **91**, p. 713-718, 1997.

BIRCAN Z, KERVANCIOĞLU M, SORAN M, GÖNLÜŞEN G, TUNCER I. Two cases of nephrotic syndrome and tertian malaria in South-Eastern India. **Anatolia Pediatric Nephrology**, **11**, n.1, p.78-79, 1997.

BUFFET PA, SAFEUKUI I, DEPLAINE G, BROUSSE V, PRENDKI V, THELLIER M, TURNER GD, MERCEREAU-PUJALON O. The pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria in humans: insights from splenic physiology. **Blood**. Sep 17, 2010.

BUFFET PA, SAFEUKUI I, MILON G, MERCEREAU-PUJALON O, DAVID PH. Retention of erythrocytes in the spleen: a double-edged process in human malaria. **Curr Opin Hematol**. May;16(3):157-64, 2009.

BUSTAMENTE FM. Distribuição geográfica e periodicidade estacional da malária no Brasil e sua relação com os fatores climáticos. Situação atual do problema. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, 9(1): 181-189, 1957.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Plano de Intensificação das Ações de Controle da Malária na Amazônia Legal – PIACEM**. Período de Julho de 2000 a dezembro de 2002: relatório de gestão/Ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Vigilância em Saúde. **Situação Epidemiológica da Malária no Brasil**. 10 p, Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

_____.MINISTÉRIO AS SAÚDE (MS). **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária**, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2ª edição, p. 47 a 49. Brasília-DF, 2009a.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). **Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil**, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica da Gestão. Brasília-DF, 2009b.

CAMARGO EP, ALVES F, PEREIRA DA SILVA LH. Symptomless *Plasmodium vivax* infection in native amazonians. **The Lancet**, p. 353: 1415, 1999.

CARDOSO MA, FERREIRA MU, CAMARGO LM, SZARFARC SC. Anemia in a population from an endemic area of malaria, Rondonia (Brazil). **Revista Saúde Pública**; n.26(3), p.6-161, 1992.

CARDOSO MA, FERREIRA MU, CAMARGO LM, SZARFARC SC. Anemia, iron deficiency and malaria in a rural community in Brazilian Amazon. **Eur J Clin Nutr**; 48:326-32, 1994.

CHAVAN SY. Can *Plasmodium vivax* cause cerebral malaria? **Indian Pediatrics**, **33** n.11, p.791-794, 1996.

CHANG K-H & STEVENSON MM. Malarial anaemia: mechanisms and implications of insufficient erythropoiesis during blood-stage malaria. **International Journal for Parasitology**. 34: 1501-1516, 2004.

COLLINS, F. H. & BESANSKY, N. J. **Vector biology and the control of malaria in Africa.** *Science*, **264** (5167), p. 1874-1875, 1994.

COSTA MRF, VIEIRA PPR, FERREIRA CO, LACERDA MVG, ALECRIM WD, ALECRIM MGC. Diagnóstico molecular da malária em uma unidade de atenção terciária na Amazônia Brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 41(4):381-385, 2008.

CORDEIRO CES, FILOMENO CRM, Costa CMA, D'ALMEIDA COUTO AAR. Perfil epidemiológico da malária no Estado do Pará em 1999 com base numa série histórica de dez anos (1989-1999). **Informativo Epidemiológico do SUS**, 11(2), p.69-77, 2002.

COURA JR, SUÁREZ-MUTIS M, LADEIA-ANDRADE S. A new challenge for malaria control in Brazil: asymptomatic Plasmodium infection--a review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**. 101(3):229-37, 2006.

COX D & MCCONKEY S. The role of platelets in the pathogenesis of cerebral malaria. **Cell Mol Life Sci**. 2010 Feb;67(4):557-68, 2009.

CASALS-PASCUAL C, KAI O, NEWTON CRJC, PESHU N, ROBERTS DJ. Short Report: Thrombocytopenia. In Falciparum Malaria Is Associated With High Concentrations Of IL-10. *Am. Journal. Medicina Tropical Hyg.*, 75(3), pp. 434-436, by The American Society of Tropical, 2006.

DANIEL-RIBEIRO CT, LACERDA MV, OLIVEIRA-FERREIRA J. [Plasmodium vivax malaria in the Brazilian Amazon: some aspects of its epidemiology, clinical spectrum and naturally induced immune responses] **Bull Soc Pathol Exot**. Jun;101(3):243-8, 2008.

DEANNE LM. Malaria studies and control in Brazil. **American journal of Tropical Medicine**, **38**(2):223-230, 1988.

_____. A cronologia da descoberta dos transmissores da malária na Amazônia brasileira. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **84**: 149-56, 1989.

_____. Os grandes marcos na história do controle da malária. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **25** (supl. II): 12-22, 1992.

DE FREITAS AAMF. **Estudo do perfil de citocinas e de auto-anticorpos na anemia de indivíduos com infecção aguda por Plasmodium vivax e/ou por Plasmodium falciparum em duas localidades do Estado do Pará.** [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2004.

DE SOUZA JM, D' ALMEIDA COUTO, AAR, SILVA EB, ABDON NP, SILVA RSU. Malária. In: LEÃO, R. N. Q. **Doenças Infecciosas e Parasitárias: enfoque Amazônico.** Belém, Cejup, p.645-669, 1997.

ECHEVERRI, M.; TOBÓN, A.; ALVAREZ, G.; CARMONA, J.; BLAIR, S. Clinical and laboratory findings of *Plasmodium vivax* malaria in Colombia, 2001. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 45(1):29-34, 2003.

- EKVALL H. Malaria and anemia. **Curr Opin Hematol**. 10: 108-114, 2003.
- FAILACE R. **Hemograma**: Manual de interpretação. 5ª Edição, São Paulo, Editora Artmed, 2009.
- FARIA LR. **Malária em dois tempos**. **História, Ciência e Saúde-Manguinhos**, 7, nº 1, p.205-208, 2000.
- FERREIRA MS & ALVARADO CA. Malária. In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8ª Edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, p. 763-785, 1991.
- FITZGERALD, F. T. Malaria: A Modern Dilemma. **Western Journal of Medicine**, 136 (3), p.220-226, 1982.
- FONSECA PBB. **Interpretação do Hemograma**. In: Hematologia para o Pediatra. Sociedade de Pediatria de São Paulo, São Paulo, 2007.
- FUNASA. Ministério da Saúde. **Manual de Terapêutica da Malária**. Brasília: 105 p, 2001.
- GHOSH K. Pathogenesis of anemia in malaria: a concise review. **Journal Parasitology Research**, 101, Number 6, p.1463-1469, 2007.
- GOEL VK, LI X, CHEN H, LIU SC, CHISHTI AH, S. OH SS. Band 3 is a host receptor binding merozoite surface protein 1 during the *Plasmodium falciparum* invasion of erythrocytes. **PNAS**, 100 (9), p. 5164-5169, 2003.
- GRITZMACHER CA & REESE RT. Reversal of knob formation on Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. **Science**, 226 (4670), p. 65-67, 1984.
- GROBUSCH MP & KREMSNER PG. Unicomplcated malaria. **Current Topics in Microbiology and Immunology**; 295:83-104, 2005.
- GUIMARÃES AE, GENTILE C, ALENCAR G, LOPES CM, MELLO RP. Ecology of Anopheline (Diptera, Culicidae), malaria vectors around the Serra da Mesa Reservoir, State of Goiás, Brazil. Frequency and climatic factors. **Cadernos de Saúde Pública**, (20):291-302, 2004.
- HALDAR K & MOHANDAS N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. **Journal American Society of Hematology**, p.87-93, 2009.
- HATI AK, DE MK, CHATTERJEE PS, DAS DC, MAITY CR, MUKHERJEE H. Involvement of gastrointestinal tract in *Plasmodium vivax* malaria. **Indian journal of Malariology**, 29: 127-128, 1992.
- HENRY JB. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20ª ed. São Paulo: Ed. Manole, 2008.

HADLEY TJ, KLOTZ FW, PASVOL G, HAYNES JD, MCGINNISS MH, OKUBO Y, MILLER LH. *Falciparum* malaria parasites invade erythrocytes that lack glycophorin A and B. **Journal Clinical in Investigation**, **80**, p.1190-1193, 1987.

HULLEY BS & GRADY D. **Delineamento a Pesquisa Clínica**. Ed. Artmed, S. Paulo, 2008.

MUNINET - Informações das cidades – Rede Brasileira para o Desenvolvimento Municipal. Disponível em: <http://www.muninet.org.br/banco>. Acesso em 14/07/09.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em 18/01/2009.

ISLAM N. & QAMRUDDIN K. Unusual complications in benign tertian malaria. **Tropical and Geographical Medicine** **47**, p.141-143, 1995.

JARUDE, R.; TRINDADE R.; TAVARES, NETO, J. Malária em grávidas de uma maternidade pública de Rio Branco (Acre, Brazil). **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetícia**, **25** (3) p. 149-154, 2003.

KAKAR, A.; BHOL, S.; PRAKSH, V.; KAKAR, S. Profound Thrombocytopenia in *Plasmodium vivax* malaria. **Diagnosis Microbiology of Infectious Diseases**, **35**: p. 243-244, 1999.

KARANIKAS G, ZEDWITZ-LIEBENSTEIN K, EIDHERR H, SCHUETZ M, SAUERMAN R, DUDCZAK R, WINKLER S, PABINGER I, KLETTER K. **Platelet kinetics and cintigraphic imaging in thrombocytopenic malaria patients**. *Thromb Haemost* 91:553–557, 2004

KATSURAGAWA TH, CUNHA RPA, Souza DCA, Gil LHS, CRUZ RB, SILVA AA, TADA MS, LUIZ SILVA HP. Malária e aspectos hematológicos em moradores da área de influência dos futuros reservatórios das hidrelétricas de Santo Antônio e Jirau, Rondônia, Brasil. **Caderno Saúde Pública**, **25**(7):1486-1492, Rio de Janeiro, jul, 2009.

KELTON JG, KEYSTONE J, MOORE J, DENOMME G, TOZMAN E, GLYNN M, NEAME PB, GAULDIE J, JENSEN J. Immune mediated thrombocytopenia of malaria. **Journal of Clinical Investigation**, **71**: 832-836, 1983.

KLEIN TA, LIMA JBP, TADA MS. Comparative susceptibility of anophefine mosquitoes to *Plasmodium falciparum* in Rondônia, Brazil. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, **44**(6): 598-603, 1991.

KROTOSKI WA. Frequency of relapse and primaquine of resistance in Southeast Asian vivax malaria. **New England Journal of Medicine**, 303:587, 1980.

_____. Discovery of the hipnozoite and a new theory of malarial relapse. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, **79**:p. 1-11, 1985.

KUMARESAN PR, SELVAM R. The haematology of *Plasmodium vivax* before and after chloroquine and primaquine treatment in north Madras area. **Indian J Malariol**. Jun;28(2):115-20, 1991.

KUMAR A, SHASHIREKHA. Thrombocytopenia - an indicator of acute *vivax* malaria. **Indian J Pathology Microbiol.** 2006 Oct; 49(4):505-508.

LACERDA, MG. **Manifestações clínicas e patogênese da plaquetopenia na malária.** Tese de doutorado, universidade de Brasília, DF, 2007.

LASERSON KF, PETRALANDA I, HAMLIN DM, ALMERA R, FUENTES M, CARRASQUEL A, BARKER Jr RH. Use of the polymerase chain reaction to directly detect malaria parasites in blood samples from the Venezuelan Amazon. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** 50:169-180, 1994.

LAKHKAR BB, BABU S, SHENOY V. DIC in *vivax* malaria. **Indian Pediatrics**, 33 (11) p. 972-973, 1996.

LEE GR. Anemias hemolíticas adquiridas resultantes dos efeitos diretos de agentes infecciosos, químicos ou físicos. In: WINTROBE, M. M. **Hematologia clínica.** São Paulo, Editora Manole, 1998, 3ª edição, p.1314-1328,1998.

LOIOLA CCP, MANGABEIRA DA SILVA CJ, TAUIL PL. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. **Revista Panamericana de la Salud Publica/Pan American Journal Public Health** 11(4), 2002.

LORENZETTI A, FORNAZARI PA, BONINI-DOMINGOS AC, SOUZA RPR, FUGIKAHA E, BONINI-DOMINGOS CR, FRAGA VD, CONCEIÇÃO LM, ROSSIT AR, CAVASINI CE, Couto VS, Machado RL. Mixed *Plasmodium falciparum* infections and its clinical implications in four areas of the Brazilian Amazon region. **Acta Tropica** 107:8-12, 2008.

LORENZI, TF. **Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica.** Rio de Janeiro, Editora Medsi, 4ª edição, p. 655, 2006.

MAKKAR RPS, MONGA SMA, GUPTA AKR. *Plasmodium vivax* Malaria Presenting With Severe Thrombocytopenia. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**,6 (5): p. 263-265,2002.

MARQUES AC. & GUTIERREZ HC. Combate à malária no Brasil: Evolução, situação atual e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 27 (supl. III): p. 91-108, out/dez. 1994.

McKENZIE FE, PRUDHOMME WA, MAGILLI AJ, FORNEY JR, PERMPANICH B, LUCAS C, GASSER RA JR, WONGSRICHANALAI C. White blood cell counts and malaria. **J Infect Dis.**192(2):323-30, 2005.

MENENDEZ C, FLEMING AF, ALONSO PL. Malaria related-anemia. **Parasitol Today.** Nov;16(11):469-476, 2000.

MILLER LH, MASON SJ, CLYDE DF, MCGINNISS MH. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in blacks. The Duffy-blood-group genotype, FyFy. **The New England Journal of Medicine**, 6 (295), p. 302-304, 1976.

MILLER LH, HUDSON D, RENER J, TAYLOR D, HADLEY TJ, ZILBERSTEIN D. A monoclonal antibody to rhesus erythrocyte band 3 inhibits invasion by malaria (*Plasmodium knowlesi*) merozoites. **Journal Clinical in Investigation**, **72** (4) p. 1357-1364, 1983.

MILLER LH, GOOD MF, MILON G. **Malaria pathogenesis**. Science. Jun 24;264(5167):1878-83, 1994

MITCHELL GH, HADLEY TJ, MCGINNISS MH, KLOTZ FW, MILLER LH. Invasion of erythrocytes by *Plasmodium falciparum* malaria parasites: Evidence for receptor heterogeneity and two receptors. **Blood Journal**, **67**(5), p. 1519-1521, 1986.

MONTEIRO L. Valores de referência do RDW-CV e do RDW-SD e sua relação com o VCM entre os pacientes atendidos no ambulatório do Hospital Universitário Oswaldo Cruz - Recife, PE. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 32:1, 2010.

NASH GB, O'BRIEN E, GORDON-SMITH EC, DORMANDY JA. Abnormalities in the mechanical properties of red blood cells caused by *Plasmodium falciparum*. **Blood Journal**, **74** (2), p. 855-861, 1989.

NEVES DP. **Parasitologia Humana**. 11 ed. SP: Atheneu, p. 128-146, 2004.

NEVES JJO. **Malária no Pará: Estudos do quadro clínico e laboratorial nas infecções causadas pelo *Plasmodium vivax*, na atualidade**. 102p. Tese de mestrado, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. 2003.

NOGUEIRA DS. Variabilidade espacial da precipitação no Pará associada a alguns eventos do ENOS, Belém-Pa. In: **XIII Congresso Brasileiro de Agrometeorologia: Situação Atual e Perspectivas da Agrometeorologia**, Santa Maria: v.2, p.1003-4. Anais do evento, 2003.

OLIVEIRA-FILHO BA & MARTINELLI MJ. **Casos notificados de malária no Estado do Pará, Amazônia Brasileira, de 1998 a 2006**. Serviço Epidemiologia Saúde, Brasília, 18(3) p.277-284, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. **Tratamento da Malária Grave e Complicada – condutas práticas, 2**. Ed. Genebra, 59 p., 2000.

PATEL U, GANDHO G, FRIEDMAN S, NIRANIAN S. Thrombocytopenia in malaria. **J Natl Med Assoc.** 96(9):1212-1214, 2004.

PERLMANN P & TROYE-BLOMBERG M. Malaria blood-stage infection and its control by the immune system. **Folia Biol (Praha)**.46(6):210-8, 2000.

PERRIN LH, MACKAY LJ, MIESCHER PA. The hematology of malaria in man. **Seminars in Hematology**, **19** (2) p.70-82, 1982.

PESSOA SB & MARTINS A. V **Parasitologia Médica**. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1977.

POVOA MM. **Studies on malaria in Serra do Navio Region, Amapá State, Brazil**. 288 fl. Tese de Doutorado. London, University of London, 1993

PRECHEL MM, MCDONALD MK, JESKE WP, MESSMORE HL, WALENGA JM. Activation of platelets by heparin-induced thrombocytopenia antibodies in the serotonin release assay is not dependent on the presence of heparin. **J Thromb Haemost** 3:2168–2175, 2005.

RAMOS JWM, SARDINHA JF, COSTA MR, SANTANA MS, ALECRIM MG, LACERDA MV. Clinical aspects of hemolysis in patients with *P. vivax* malaria treated with primaquine, in the Brazilian Amazon. **J Infect Dis.** Aug 14(4): 410-2, 2010.

RANG H P, DALE MM & RITTER JM. **Farmacologia.** Rio de Janeiro, Editora Elsevier, 5ª Edição, 2005.

RAUOVA L, ZHAI L, KOWALSKA MA, AREPALLY GM, CINES DB, PONCZ M. Role of platelet surface PF4 antigenic complexes in heparin-induced thrombocytopenia pathogenesis: diagnostic and therapeutic implications. **Journal Blood**, 107:2346–2353, 2006.

RASHEED A, SAEED S, KHAN SA. Clinical and laboratory findings in acute malaria caused by various plasmodium species. **Journal of the Pakistan Medical Association.** Vol. 59, No. 4, 2009.

REGO EM. Hematopoese. Regulação e microambiente. In: ZAGO MA, FALCÃO RP, PASQUINI R. **Hematologia: fundamentos e práticas.** São Paulo, Editora Atheneu, 2001.

REY L. Os **Plasmódios e a Malária: Ecologia e epidemiologia.** In: Parasitologia. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, p. 315-327, 1991.

RICCIO, EKP. **Apoptose linfocitária na malária humana por *P. Falciparum* e *P. Vivax* relação com a resposta imunitária ao parasito.** Tese de Doutorado. Instituto Oswaldo Cruz, RJ, 2008.

ROCA FA, CARNEIRO I, SMITH L, ARMSTRONG SJR, GREENWOOD B, SCHELLENBERG D. The age patterns of severe malaria syndromes in sub-Saharan Africa across a range of transmission intensities and seasonality settings. **Malaria Journal.** Oct 9(1):282, 2010.

ROCHA MNA, FERREIRA EAP & SOUZA JM. Uma proposta de prevenção e controle da malária em pequenas comunidades. **Revista Paraense de Medicina.** Belém, 19 (4), p. 47-51, 2005.

RODRIGUEZ-MORALES AJ, SÁNCHEZ E, ARIA M, VARGAS M, PICCOLO C, COLINA R, FRANCO-PAREDES C. White blood cell counts in *Plasmodium vivax* malaria. **J Infect Dis.** 192:1675-1676, 2005.

SANTOS RLC, SUCUPIRA IMC, LACERDA RNL, FAYAL AS, PÓVOA M. Inquérito entomológico e infectividade durante epidemia de malária no município de Anajás, Estado do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 38 (2): 202-204, mar-abr, 2005.

SCHNITZER B, SODEMAN TM, MEAD ML, CONTACOS PG. An ultrastructural study of the red pulp of the spleen in malaria. **Journal Blood**, 41(2) p. 207-218, 1973.

SCHWARTZ RS, OLSON JA, RAVENTOS-SUAREZ C, YEE M, HEATH RH, LUBIN B, NAGEL RL. Altered plasma membrane phospholipid organization in *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes. **Journal Blood**, 69 (2) p. 401-407, 1987.

SCHWARZER E, SKOROKHOD OA, BARRERA V, ARESE P. Hemozoin and the human monocyte- a brief review of their interactions. **Parasitologia**. Jun;50(1-2):143-5, 2008.

SKOROKHOD OA, CAIONE L, MARROCCO T, MIGLIARDI G, BARRERA V, ARESE P, PIACIBELLO W, SCHWARZER E. Inhibition of erythropoiesis in malaria anemia: role of hemozoin and hemozoin-generated 4-hydroxynonenal. **Journal Blood**. 2010

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARÁ –SESPA. **Dados positivos da incidência de malária no estado do Pará**. 2007.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PARÁ –SESPA. **Dados positivos da incidência de malária no estado do Pará**. 2009.

SEVERO V, SEVERO, MM, BEHAR PR, DOSSIN TJ. Perfil laboratorial do paciente malárico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 4, p. 141-154, 1994.

SCHMIDT JA, UDEINYA IJ, LEECH JH, HAY RJ, AIKAWA M, BARNWELL J, GREEN I, MILLER LH. *Plasmodium falciparum* malaria. An amelanotic melanoma cell line bears receptors for the knob ligand on infected erythrocytes. **The Journal of Clinical Investigation**, p. 379-386, 1982.

SKUDOWITZ RB, KATZ J, LURIE A, LEVIN J, METZ J. Mechanisms of thrombocytopenia in malignant tertian malaria. **British Medical Journal**, 2, p. 515-518, 1973.

SILVERMAN PH, SCHOOLEY JC, MAHLMANN LJ. Murine malaria decreases hematopoietic stem cells. **Journal Blood**, p.408-413, 1987.

SIVEP – Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica – MALÁRIA. Notificação de casos, 2003.

SIVEP – Sistema de Informações de Vigilância Epidemiológica. In: www.saude.gov.br/sivep_malaria, Acesso em 02 de fevereiro de 2009.

SOAREZ MF, QUINONES ML, PALACIOS JD, CARRILO A. First Record of the resistance in *Anopheles darlingi*. **Journal of the American Mosquito Control Association**, 6 (1): 72-74, 1990.

SOPER EL & WILSON DB. *Anopheles gambiae* in Brazil, 1930-1940. Rockefeller Foundation, Nova York, 261p. 1943.

STOLTZFUS R.J, CHWAYA H.M, MONTRESOR A, ALBONICO M, SAVIOLI L, TIELSCH J.M. Malaria, hookworms and recent fever are related to anemia and iron status indicators in 0- to 5-y old Zanzibari children and these relationships change with age. **Journal of Nutrition**; 130:1724-33, 2000.

TANABE K. & SHIMADA K. Incidences of DIC complication in Japanese patients with malaria. **Kansenshogaku Zasshi**, **64** (8), p.1019-1023, 1990.

TAUIL PL. Comments on the epidemiology and control of Malaria in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** **81** (Suppl.II):p.39-41,1986.

_____. **Avaliação de uma nova estratégia de controle da malária na Amazônia Brasileira**. 95f. Tese de doutorado, Medicina tropical, Universidade de Brasília, 2002.

TEKESTE Z & PETROS B. The ABO blood group and *Plasmodium falciparum* malaria in Awash, Metehara and Ziway areas, Ethiopia. **Malaria Journal** 9(1):280, 2010.

VENTURA AMR, PINTO AYN, UCHÔA R, SANTOS JM., Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes - aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. **Jornal de Pediatria**, 75:187-194, 1999.

VENTURA AMR. **Malária por *Plasmodium vivax* e Anemia: Estudo Clínico e Laboratorial em Crianças e Adolescentes**. Tese de Doutorado, Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, 2010.

VERRASTRO T. **Hematologia e hemoterapia**. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

VERONESI R. & FOCCACIA R. **Tratado de infectologia**. 3ª Edição – 2 vols., São Paulo, Editora Atheneu, p. 763-785, 2005.

VICTORIA MB, VICTORIA F, COELHO AHV, SANTOS LO, ALECRIM MGC. Púrpura trombocitopênica em paciente com malária por *Plasmodium vivax*. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, **31**(Supl I): 55, 1998.

VIVES JL & AGUILAR JL **Manual de técnicas de laboratório em hematologia**. Madrid, Masson, 653p. 2001.

VRYONIS G. Observations on the parasitization of erythrocytes in *Plasmodium vivax*, with special reference to reticulocytes. **The American Journal of hygiene** 30:41, 1939.

WARRELL AD. **Clinical features of malaria**. In Buce-Chawatt, L.J. Essential Malariology. Third edition , London Boston Melbourne Auckland, p. 35-49, 1993.

YAMAGUCHI S, KUBOTA T, YAMAGISHI T, OKAMOTO K, IZUMI T, TAKADA M, KANOU S, SUZUKI M, TSUCHIYA J, NARUSE T. Severe thrombocytopenia suggesting immunological mechanisms in two cases of vivax malaria. **American Journal of Hematology**, 56, p. 183-186, 1997.

YAMAKAWA H, KIYOTAKI M, HATTORI Y, OBANA M, MATSUOKA Y, IRIMAJIRI S. A case of *Plasmodium vivax* malaria complicated with pancytopenia due to hypoplasia of the bone marrow. **Kansenshogaku Zasshi**, 63(9) p.1043-1046, 1989.

ANEXO I - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO PROJETO:

PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM MALÁRIA NO MUNICÍPIO DE ANAJÁS.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Por meio desse estudo trabalho almejamos conhecer o perfil hematológico dos pacientes com malária e compara com o perfil hematológico dos pacientes sem malária no município de Anajás.

Eu, _____, em pleno gozo das minhas faculdades mentais, faço-me voluntário para participar no estudo denominado **Perfil Hematológico de Pacientes com Malária no Município de Anajás**. Por meio deste instrumento estou sendo informado (a), com detalhes, sobre o estudo acima e resolvi dele participar. Eu concordo voluntariamente participar deste estudo. Como minha participação é voluntária, posso abandonar o estudo a qualquer momento sem que isso resulte em qualquer penalidade ou perda de meus direitos.

Declaro que li atentamente as informações contidas neste documento “TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO” e aceito participar deste estudo.

Belém, ____/ ____/ _____

ASSINATURA DO SUJEITO OU RESPONSÁVEL

ANEXO II- FICHA CLÍNICA: MALÁRIA

Universidade Federal do Pará

PROJETO DE PESQUISA

Perfil Hematológico de Pacientes com Malária no Município de Anajás

Nº do registro: _____ Data de atendimento: ____/____/____

Município que reside:

1. Identificação

Nome do paciente: _____

Sexo: ___ 1= feminino 2=masculino DN: __/__/__

Endereço atual: _____ Localidade _____ Estado _____

Profissão: _____

2. Dados Epidemiológicos

Nº de vezes que teve malária: ____ 1= 0X 2=1X 3=2X 4=3X 5=4X 6=+ 4X

Local de provável infecção _____ Município _____ Estado _____

Origem do Caso: autóctone () importado ()

3. História da Doença Atual

Data do início dos sintomas: ____/____/____

Tempo de doença atual: _____ dias

Sinais e sintomas:

Febre: ____ vômito: ____ cefaléia: ____ calafrios: ____ Mialgia: ____ colúria: ____

Artralgia: ____ Oligúria: ____ sudorese: ____ Tosse: ____ Melena: ____

Epistaxe: ____ Hemorragia conjuntiva: ____ Petéquias: ____ Diarréia: ____

Fígado palpável: ____ 1=sim 2=não baço palpável: ____ 1=sim 2= não

4. Diagnóstico Parasitológico (Gota espessa)

--

5. Exames Laboratoriais Complementares

Exames	Resultados
Hemograma	
Hemácias	
Hemoglobina	
Hematócrito	
Leucócitos	
Linfócitos	
Monócitos	
Eosinófilos	
Reticulócitos	
Plaquetas	