

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

ANIELLE DE PINA COSTA

**VIGILÂNCIA DA MALÁRIA NA REGIÃO
EXTRA-AMAZÔNICA:
DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICO-
LABORATORIAL DOS CASOS ATENDIDOS EM
UMA UNIDADE SENTINELA**

Rio de Janeiro

2009

Vigilância da Malária na Região Extra-Amazônica:
Descrição epidemiológica e clínico-laboratorial dos casos
atendidos em uma unidade sentinela.

ANIELLE DE PINA COSTA

Dissertação apresentada no Curso de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências, área de concentração Doenças Infecciosas.

Orientadoras: Dr^a. Patrícia Brasil e Dr^a. Maria de Fátima Ferreira da Cruz

Rio de Janeiro

2009

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

C827

Costa, Anielle de Pina

Vigilância da malária na região extra-amazônica : descrição epidemiológica e clínico-laboratorial dos casos atendidos em uma unidade sentinela / Anielle de Pina Costa. – Rio de Janeiro, 2009. xviii, 87 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, 2009.
Bibliografia: f. 70-78

1. Malária. 2. Vigilância. 3. Área não-endêmica. I. Título.

CDD 616 936

ANIELLE DE PINA COSTA

**VIGILÂNCIA DA MALÁRIA NA REGIÃO
EXTRA-AMAZÔNICA:
DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICO-
LABORATORIAL DOS CASOS ATENDIDOS EM UMA
UNIDADE SENTINELA**

Dissertação apresentada no Curso de Pós-graduação
Stricto Sensu em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do
grau de Mestre em Ciências, área de concentração Doenças
Infecciosas.

Orientadoras: Dr^a. Patrícia Brasil e Dr^a. Maria de Fátima Ferreira da Cruz.

Aprovada em 09 de dezembro de 2009.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro (Pós Doutor)

Instituto Oswaldo Cruz - Fundação Oswaldo Cruz

Dr^a. Keyla Belizia Feldman Marzochi (Doutora)

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz

Dr^a. Luziele Guaraldo (Doutora)

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz

Dr. Rogério Valls de Souza (Doutor)

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz

*Ao meu Pai, que eternamente será meu Lindo, meu Coronel, meu Querido, meu
Príncipe, meu Peão, meu Amor.*

Saudade é uma palavra insuficiente...

Te amo pra sempre, te encontro no céu!

AGRADECIMENTOS

Encerro o ano de 2009, o pior e mais triste de toda minha vida, concluindo mais uma etapa e concretizando mais um sonho.

Agradeço a Deus, por me tornar forte no momento em que eu estava mais fraca. E que me fez perceber que, mesmo se minha mãe se esquecesse de mim (impossível), se todos os meus planos fracassassem, se meus amigos me abandonassem, Ele não me deixaria, nem me abandonaria, pois é um Deus comigo, que me escolheu!

À Nossa Senhora por ter me apoiado, me protegido e por estar presente ao meu lado em todos os momentos, em especial nas manhãs enquanto eu rezava o terço indo para a Fiocruz.

À minha Mamãe que em meio à tristeza sem fim e incontáveis preocupações, em nenhum momento deixou de ser a melhor mãe do mundo.

Ao meu Papai, que mesmo nas dificuldades proporcionou sempre o melhor para nós.

Ao Alexandre pelo exemplo, Laurinha pelos sorrisos, Mozarth, Leonardo, Kátia e Irlane pelo incentivo.

À minha Avó por ser sempre uma fortaleza.

À Maria Carolina, prima-irmã com quem divido sonhos.

À tia Fátima por ser presente mesmo na ausência.

Ao meu Padrinho por concretizar sonhos distantes e distribuir generosidade.

À Dr^a Maria de Fátima Ferreira-da-Cruz, à Clarisse Bressan, amiga, dona das melhores evoluções e dos melhores conselhos afetivos, à Renata Saraiva Pedro, companheira e anjo presente em todas as horas, a Dayvison Freitas, o mais inteligente colega de turma que eu poderia ter, Dr. Armando Schubach, Marcelo Eduardo, Suzi, Priscilla e demais funcionários e colegas do Ensino, à Sidnei Silva e demais profissionais do Laboratório de Parasitologia do IPEC, à Liliane Alves Reis, Margarete Tavares, Raquel Vasconcellos, Carolina Romero, à Vanessa Tosta e profissionais do Laboratório de Pesquisas em Malária do IOC, e aos demais colegas por toda colaboração.

À minha orientadora querida, que me acolheu em sua casa e cuidou de mim como mãe, Dr^a Patrícia Brasil! Desde o primeiro dia de aula de um curso de Atualização em Doenças Infecciosas, Dr^a Patrícia mudou os rumos e transformou a vida de uma jovem enfermeira desacreditada de sua escolha profissional, com ensinamentos e orientações que extrapolam os limites acadêmicos e que proporcionaram o tão sonhado ingresso ao Doutorado. À Maria, por dividir sua mãe comigo por longos momentos.

Ao III Seminário Laveran & Deane sobre malária, em 2008, e seus idealizadores Dr. Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro e Maria de Fátima Ferreira da Cruz, da Fundação Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz), ao Dr. Willy Rozembaum e Martha Suárez-Mutis pelas valiosas contribuições ao meu então projeto e a todos os participantes por todo incentivo e colaboração.

A Fiocruz e Fiotec pelo apoio estrutural e financeiro.

Aos pacientes e funcionários da Fiocruz pela presteza, confiança e carinho.

E a todos que de alguma forma ficaram felizes com o meu progresso, o meu muito obrigado.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu Avô, que também foi Pai, e que me mostrou que a melhor e maior qualidade que existe é a generosidade.

Até hoje não houve um só dia em que eu não me lembrasse daqueles nossos dias, até hoje não houve um só dia em que eu não me lembrasse de “você”!

O meu maior e mais verdadeiro obrigado é seu!

Costa, AP. **Vigilância da Malária na Região Extra-Amazônica: Descrição Epidemiológica e Clínico-Laboratorial dos casos atendidos em uma Unidade Sentinela.** Rio de Janeiro; 2009. 105 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A malária, doença febril aguda não contagiosa e de evolução potencialmente grave quando não tratada precocemente, tem ampla distribuição geográfica. Este estudo teve o objetivo de descrever a ocorrência, os dados sócio-demográficos, os deslocamentos geográficos e o perfil clínico-laboratorial, dos casos de malária atendidos no Serviço de Doenças Febris Agudas/IPEC/FIOCRUZ no período de 2005 a 2009. Além disso, foi determinada a concordância entre a cura parasitológica e a cura molecular da malária, através da PCR. Foram incluídos 69 pacientes, dos quais 61% com infecção por *P.vivax*, 26% com infecção por *P.falciparum*, 10% com infecção mista e 3% com infecção por *P.malariae*. Observou-se uma frequência três vezes maior de malária em homens do que em mulheres, sendo a grande parte de viajantes com nível superior de escolaridade que se deslocavam a trabalho. A maioria das infecções foi adquirida no Brasil, em região endêmica e as demais adquiridas em países do continente africano, outros países do continente americano e o continente asiático. Cerca de 45% dos indivíduos procedentes do Brasil eram de quatro cidades: Manaus-AM, Itaituba-PA, Oriximiná-PA e Cruzeiro do Sul-AC. Segundo os dados nacionais, dois (Manaus-AM e Cruzeiro do Sul-AC) desses quatro municípios correspondem a dois dos três que concentram 20% da totalidade dos casos registrados na Amazônia Brasileira. O tempo médio estimado de incubação foi de 32 dias, e cinco indivíduos apresentaram um período de incubação \geq 90 dias. A queixa principal motivante da procura de atendimento médico foi febre alta (70%). A tríade clássica da malária esteve presente em 80% dos casos. Os sintomas mais frequentes foram febre (99%), cefaléia (94%), prostração (94%) e mialgia (91%). Vinte e dois indivíduos foram internados no IPEC no período. Do total de pacientes, 13 apresentaram mais de um critério de definição de malária complicada segundo a OMS, desses, 10 tinham infecção por *P.falciparum*, dois por *P.vivax* e uma infecção mista. Além desses 13, outros cinco pacientes com malária por *P.vivax* apresentaram os seguintes sinais clínicos: hipotensão, desidratação, oligúria, lipotímia associada a hipotensão postural, icterícia detectável clinicamente, considerados como preditivos de

gravidade, embora não considerados pela classificação da OMS, totalizando 18 casos graves. O tempo médio decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico de malária foi: dez dias, com máximo de 88 dias. A trombocitopenia grave foi observada em treze pacientes (22%), que não apresentaram sangramento ativo. A anemia ocorreu em 51% dos pacientes, sem correlação com o número de parasitos por mm³. A concordância entre o resultado do exame parasitológico direto e do teste molecular para o gênero *Plasmodium* foi 89.7%, a sensibilidade 97% e a especificidade 84%. Conclui-se que a Unidade se presta ao papel de sentinela de malária; que mais estudos clínico-epidemiológicos com número maior de pacientes na região extra-Amazônica devem ser realizados a fim de confirmar a emergência de gravidade por *P.vivax* no Brasil, validar os sinais preditivos de gravidade para infecções por *P.vivax*, avaliar a associação entre trombocitopenia e sangramentos ativos, e observar períodos prolongados de infecção em regiões não endêmicas onde a possibilidade de re-infecção por *Plasmodium* é inexpressiva.

Palavras-chave: 1. Malária; 2. Vigilância; 3. Área não-endêmica

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Mosquito <i>Anopheles darlingi</i>	4
Mapa 1 -	Situação da malária no mundo	5
Mapa 2 -	Situação da malária no Brasil em 2007	6
Quadro 1 -	Critérios de definição de malária complicada	10
Fluxograma 1-	Pacientes incluídos no estudo	16
Quadro 2 -	Avaliação semi-quantitativa da densidade parasitária de <i>Plasmodium</i> pela microscopia em gota espessa de sangue	19
Fluxograma 2-	Protocolo de acompanhamento dos pacientes	22
Gráfico 1-	Proporção de casos de malária, por espécie de <i>Plasmodium</i> . IPEC, 2005-2009	25
Fluxograma 3-	Motivo de deslocamento dos indivíduos com malária.....	28
Fluxograma 4-	Origem provável da infecção.....	28
Mapa 3-	Distribuição de casos de malária atendidos no IPEC de acordo com o local provável de infecção.....	29
Mapa 4-	Distribuição de casos adquiridos na região Amazônica brasileira.....	31
Gráfico 2-	Freqüência dos casos de malária de acordo com os meses do ano atendidos no período de janeiro de 2005 até novembro de 2009	32
Gráfico 3-	Intervalo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico dos casos de malária atendidos no IPEC no período de janeiro de 2005 a novembro de 2009.....	42
Gráfico 4-	Contagem de plaquetas no primeiro atendimento X primo ou não- primo (multi) infecção.....	43
Gráfico 5-	Contagem de plaquetas no primeiro atendimento X manifestação hemorrágica.....	45
Gráfico 6-	Acompanhamento dos pacientes com malária.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Número de casos de malária atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC comparados com os notificados ao município do Rio de Janeiro no período de janeiro de 2005 até novembro de 2009.....	24
Tabela 2-	Ano da infecção e espécie visualizada no exame parasitológico.....	26
Tabela 3-	Características dos pacientes incluídos no estudo.....	26
Tabela 4-	Frequência de casos de malária por faixa etária atendidos no IPEC 2005-2009.....	27
Tabela 5-	Distribuição de casos de acordo com o local provável de infecção e espécie de <i>Plasmodium</i>	30
Tabela 6-	Tempo estimado* de incubação de acordo com a espécie que causou a infecção.....	33
Tabela 7-	Caracterização dos pacientes que apresentaram período de incubação ≥ 90 dias.....	33
Tabela 8-	Frequência da queixa principal dos pacientes atendidos no IPEC/FIOCRUZ de acordo com a espécie que causou a infecção.....	34
Tabela 9-	Frequência dos sinais e sintomas mais comuns encontrados nos pacientes com malária por <i>P.vivax</i> e <i>P.falciparum</i> incluídos no estudo.....	35
Tabela 10-	Manifestação hemorrágica e contagem de plaquetas.....	36
Tabela 11-	Frequência de internação de acordo com a espécie que causou a infecção.....	37
Tabela 12-	Características clínicas e laboratoriais dos casos graves (OMS) atendidos no IPEC	38
Tabela 13-	Casos complicados que não preencheram critérios de gravidade da OMS...	39
Tabela 14-	Casos complicados de malária por <i>P.vivax</i>	40
Tabela 15-	Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico clínico/laboratorial de malária, de acordo com a espécie que causou a infecção.....	41
Tabela 16-	Contagem de plaquetas no primeiro atendimento	43
Tabela 17-	Contagem de plaquetas de acordo com a espécie que causou a infecção	44

Tabela 18-	Freqüência da anemia de acordo com a espécie que causou a infecção	46
Tabela 19-	Comparação do diagnóstico microscópico pela gota espessa com o diagnóstico molecular pela PCR no momento do diagnóstico e verificação de cura.....	48
Tabela 20-	Comparação do diagnóstico microscópico pela gota espessa com o diagnóstico molecular pela PCR no momento do diagnóstico.....	49
Tabela 21-	Comparação do diagnóstico microscópico pela gota espessa (GE) com o diagnóstico molecular pela PCR de acordo com o período de coleta.....	50
Tabela 22-	Comparação entre o resultado do exame microscópico pela gota espessa e o exame molecular por PCR durante o acompanhamento para verificação de cura.....	51

DEFINIÇÃO DE TERMOS

Anemia - Para o diagnóstico da anemia, foi considerado como marcador fundamental o valor de hemoglobina (g/dL) para homens: hemoglobina ≤ 13.0 g/dL, e para mulheres: hemoglobina ≤ 11.0 g/dL).

Anemia Grave - Valor de hemoglobina (Hg) g/dL: ≤ 7 g/dL.

Choque - Pressão sistólica ≤ 80 mm/Hg ou sinais de hipoperfusão tecidual.

Cura clínica - Considera-se como cura clínica a data do desaparecimento/regressão do último sintoma, usualmente febre.

Cura molecular - Exame molecular (PCR) negativo em indivíduo com diagnóstico prévio de infecção plasmodial.

Cura parasitológica - Exames parasitológicos (gota espessa e distensão sanguínea) negativos em um indivíduo com diagnóstico prévio de infecção plasmodial.

Exame padrão ouro para o diagnóstico de malária - Gota espessa.

Falha Terapêutica - Presença de parasitos após o tratamento específico. Este pode ser consequência de recrudescência, recaída ou reinfeção. A recrudescência é a persistência de formas sanguíneas do *Plasmodium*, resultante de falhas em sua eliminação. A recaída é definida como o reinício das manifestações clínicas da infecção devido à sobrevivência de hipnozoítas, forma hepática latente das espécies de *P.vivax* e *P. ovale*. A falha terapêutica também pode ocorrer em decorrência do uso incorreto dos medicamentos, que pode estar relacionada a fatores associados ao hospedeiro (adesão ao tratamento), ao medicamento (qualidade, interação e dose) e ao parasito (resistência). Como estamos em área não endêmica é praticamente impossível a reinfeção por *Plasmodium*, portanto a falha terapêutica nesta região é caracterizada como recrudescência, recaída ou uso incorreto do medicamento, ou alteração de sua qualidade.

Infecção assintomática - Indivíduo que após a detecção de parasitemia não teve nenhum sintoma ou sinal trinta dias antes e até 30 dias depois a coleta da amostra sem ter sido tratado com medicamentos antimaláricos no período.

Insuficiência Renal Aguda - Diurese < 400 ml/dia ou 12ml/kg/dia segundo critérios da OMS.

IPA - Incidência Parasitária Anual (IPA – casos/ 1000 habitantes). No Brasil, os graus de risco de contrair malária são classificados de acordo com o IPA (Brasil MS, 2007).

- Áreas de alto risco para malária (IPA > 49,9 casos/1.000 habitantes): áreas de transmissão intensa favorecida pelo tipo de ocupação e exposição das pessoas.
- Áreas de médio risco (IPA de 10 a 49,9): áreas de transmissão bem delimitadas, melhores condições para o desenvolvimento de medidas de controle, melhor infra-estrutura dos serviços de saúde e maiores facilidades de comunicação.
- Áreas de baixo risco (IPA de 0,1 a 9,9): áreas com baixa transmissão da malária, porém, continuam sendo receptivas e vulneráveis, considerando o potencial malarígeno, o que eventualmente pode dar origem a focos restritos.
- Áreas não-endêmicas (IPA = zero): áreas onde a transmissão de malária foi interrompida ou nunca existiu.

Malária cerebral - Caracterizada por diminuição do nível de consciência, convulsões ou coma em paciente com diagnóstico clínico-laboratorial de malária.

Manifestação hemorrágica - Presença de petéquias ou relato de epistaxe, hematúria, melena ou qualquer sangramento referido pelo paciente com diagnóstico clínico-laboratorial de malária.

Período provável de incubação - Tempo decorrido entre a saída da área endêmica e o início dos sintomas

PCR - Reação em Cadeia da Polimerase ou *Polymerase Chain Reaction* em inglês

Sangramento ativo - Sangramento espontâneo não vaginal.

Sinais de hipovolemia - Hipotensão arterial (pressão sistólica ≤ 90 mm/Hg), desidratação, oligúria e lipotímia associada à hipotensão postural.

Triade Clássica da Malária - Febre, calafrios e cefaléia.

Trombocitopenia ou Plaquetopenia - Redução do número de plaquetas no sangue, contagem inferior a 150.000/mm³.

Trombocitopenia/Plaquetopenia grave - Redução do número de plaquetas no sangue, contagem inferior a 50.000/mm³.

LISTA DE ABREVIATURAS

% - Porcento.

µl – Microlitro.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention.

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa.

CPD-Mal - Centro de Pesquisa Diagnóstico e Treinamento em Malária da Fundação Oswaldo Cruz/Fiocruz. Unidade de Referência da Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde para o diagnóstico de malária na Região Extra-Amazônica.

DFA - Doença Febril Aguda.

DNA - Ácido desoxirribonucléico/Deoxyribonucleic acid.

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz.

FHD - Febre Hemorrágica do Dengue.

INFECÇÃO MISTA - Infecção concomitante de duas espécies, por exemplo: *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*, associação mais freqüente no Brasil.

IPA - Incidência Parasitária Anual. Razão entre o número de casos de malária e a população da localidade X 1.000.

IOC - Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz.

IPEC - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz.

PCR - Reação em cadeia de polimerase/*Polymerase Chain Reaction*.

P.falciparum - *Plasmodium falciparum*.

P.falciparum + P.vivax - Infecção mista: Associação de duas espécies: *Plasmodium falciparum e Plasmodium vivax*.

P.malariae - *Plasmodium malariae*.

P.vivax - *Plasmodium vivax*.

OMS - Organização Mundial da Saúde - *World Health Organization*.

RAVREDA - Rede Amazônica de Vigilância da Resistência aos Antimaláricos.

SERVIÇO DE DFA - Serviço de Doenças Febris Agudas/Ipec/Fiocruz.

SPSS - Statistical Package for Social Sciences.

TGO - Transaminase oxalacética.

TGP - Transaminase pirúvica.

QPX – Quimioprofilaxia.

WHO - World Health Organization – Organização Mundial da Saúde.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 MARCO TEÓRICO.....	2
2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	2
2.2 ASPECTOS CLÍNICOS.....	8
2.3 DIAGNÓSTICO.....	12
3 JUSTIFICATIVA.....	14
4 OBJETIVO GERAL.....	15
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
5 METODOLOGIA.....	16
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	16
5.1.1 Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	17
5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	17
5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	17
5.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA E COLETA DE DADOS E REGISTRO.....	17
5.5 EXAMES LABORATORIAIS.....	18
5.6 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....	19
5.6.1 Método laboratorial.....	19
5.6.2 Gota Espessa.....	20
5.6.3 Distensão Sanguínea.....	20
5.6.4 Exame molecular.....	21
5.7 ACOMPANHAMENTO.....	22
5.8 LOCAL DA PESQUISA.....	23
5.9 ANÁLISE DE DADOS.....	23
6 RESULTADOS.....	24
6.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	24
6.1.1 Representação do IPEC no atendimento dos casos de malária no Rio de Janeiro...	24
6.1.2 Características sócio demográficas.....	26
6.1.3 Distribuição geográfica.....	28
6.2 DADOS CLÍNICOS.....	32
6.3 DIAGNÓSTICO.....	41
6.3.1 Exames laboratoriais.....	43

6.3.2 Trombocitopenia.....	44
6.3.3 Trombocitopenia grave.....	45
6.3.4 Anemia.....	46
6.4 ACOMPANHAMENTO.....	47
6.4.1 Gota Espessa X PCR.....	48
7 DISCUSSÃO.....	52
7.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	52
7.1.1 Características sócio demográficas.....	53
7.1.2 Distribuição geográfica.....	54
7.1.3 Sazonalidade.....	56
7.2 ASPECTOS CLÍNICOS.....	57
7.2.1 Período de incubação.....	57
7.2.2 Sinais e sintomas clínicos.....	58
7.2.3 Sinais clínicos de gravidade.....	60
7.2.4 Malária complicada por <i>P.vivax</i>	61
7.2.5 Diagnóstico.....	62
7.2.6 Comparação entre exames parasitológicos e molecular.....	63
7.2.7 Acompanhamento.....	64
8 CONCLUSÕES.....	66
9 ORÇAMENTO.....	67
10 INTEGRAÇÃO COM OUTRAS UNIDADES E INSTITUIÇÕES.....	68
11 ASPECTOS ÉTICOS.....	69
11.1 ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	69
11.2 COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA.....	69
11.3 PROPRIEDADE INTELECTUAL.....	69
11.4 REMUNERAÇÃO AOS PESQUISADORES.....	69
REFERÊNCIAS.....	70
ANEXOS.....	79
ANEXO 1.....	79
ANEXO 2.....	81
ANEXO 3.....	82

1 INTRODUÇÃO

A malária é a parasitose de maior impacto no mundo. Ela é caracterizada como doença febril aguda não contagiosa de evolução potencialmente grave quando não tratada precocemente. Distribui-se por extensas regiões tropicais e subtropicais, acometendo expressivo contingente da população, sobretudo em áreas mais pobres. Trata-se de uma doença complexa que para ocorrer necessita da interação de três elementos: o protozoário parasito do gênero *Plasmodium*; o vetor anofelino (mosquito do gênero *Anopheles*) e o hospedeiro humano.

No Brasil a quase totalidade dos casos (99,9%) se concentra na Região Amazônica, área endêmica do país (Daniel-Ribeiro et al 2008), porém não é rara a ocorrência de indivíduos com malária em regiões não endêmicas. Isso ocorre primordialmente em decorrência do fluxo transitório de pessoas que se deslocam para áreas endêmicas e retornam ao seu local de origem, doentes. Assim a malária deve sempre fazer parte da investigação do paciente com febre e história de deslocamento para área onde é endêmica. A febre alta contínua ou em paroxismos é habitualmente acompanhada por calafrios, intensa queda do estado geral, astenia e mialgia. Usualmente, ocorre também prostração, cefaléia e alterações laboratoriais como anemia e distúrbios da coagulação. A decisão de tratar o paciente deve ser baseada na confirmação laboratorial da doença. A identificação precisa da espécie que causou a infecção é fundamental para a instituição do tratamento adequado para o indivíduo doente, pois o diagnóstico precoce e tratamento eficaz da malária associados à vigilância da eficácia terapêutica ao longo do tempo são componentes essenciais de controle e de redução de morbiletalidade, resultando em encurtamento da duração da doença e impedindo o surgimento de complicações (OMS, 2008). A literatura tem poucos estudos clínicos sobre a malária em área não endêmica.

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil clínico-epidemiológico e laboratorial dos pacientes diagnosticados com malária atendidos no Serviço de Doenças Febris Agudas/IPEC/Fiocruz integrante do CPD-Mal, Centro de Referência da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde para o atendimento, diagnóstico e tratamento da Malária na região Extra-Amazônica, área sem transmissão ativa da doença.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A malária é um grave problema de Saúde Pública no mundo, atingindo 41% da população em 109 países. Esses países estão divididos em quatro etapas no processo de eliminação da doença: 82 deles se encontram em etapa de controle; 11 na fase de pré-eliminação; 10 na de eliminação; e seis na de prevenção da re-introdução. A América Central, a região andina e o Brasil estão na etapa de controle; El Salvador e Cuba avançaram na etapa de eliminação; e o México encontra-se na de prevenção da re-introdução. Em 2008 ocorreram aproximadamente 243 milhões de casos e mais de oitocentos e sessenta mil mortes em todo o mundo. Globalmente, mais de dois bilhões de pessoas estão em risco de contrair malária, sendo que a maioria dos casos ocorre entre os 20% mais pobres da população mundial. A cada 30 segundos, uma criança morre em decorrência da malária (Organização Mundial de Saúde – OMS, 2008).

O Brasil é o país que concentra o maior número de casos no Continente Americano, em 2008 foram 313,922 mil notificações (Brasil, MS, 2009). A malária é doença de notificação obrigatória e conhecida também como: paludismo, febre intermitente, febre terçã (benigna ou maligna) febre quartã, tremedeira, batedeira, mãe das febres ou, simplesmente, febre. Apesar de todas essas designações, o nome mais difundido, é **malária**, proveniente da expressão italiana *mal aire*, que significa *mal* ar ou ar insalubre, que pode trazer doença (Krogstad, 2005). Isto se deve ao fato de os antigos acreditarem que a doença era causada pelas emanações e miasmas dos pântanos. As demais expressões se relacionam com os sinais e sintomas, condições climáticas e áreas mais acometidas pela doença.

Os agentes etiológicos da malária humana são protozoários da classe Sporozoa, família *Plasmodiidae* e gênero *Plasmodium*. As espécies presentes no Brasil são *Plasmodium vivax* (Grassi & Feletti, 1890, Labbé, 1889) - que representa cerca de 85% dos casos registrados, *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897; Schaudinn, 1902) -

aproximadamente de 15% dos casos, e *Plasmodium malariae* (Laveran, 1881; Grassi & Feletti, 1890) - uma pequena percentagem dos casos, podendo raramente ocorrer casos por *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922) que, neste caso, são importados de países africanos (não há registros de transmissão autóctone dessa espécie no Brasil).

Existem ainda diversas outras espécies de plasmódios que causam infecção em símios, e que também em condições especiais podem ser capazes de infectar o homem, como: *P.brasilianum*, *P.cynomolgi*, *P.inui*, *P.simum* e *P.schwetzi* (Warrel, 2002). A transmissão natural já foi descrita para *P.cynomolgi* e *P.simum* (Cerutti, et al 2007), porém não são consideradas importantes na transmissão da infecção ao homem (Warrel, 2002). Diversos plasmódios parasitam outros hospedeiros animais como répteis e roedores, e até o momento não representam nenhuma importância na epidemiologia da malária humana.

Recentemente, confirmou-se infecção com transmissão humana, localizada especialmente na Malásia e sudoeste da Ásia, do *P. knowlesi*, que, na forma de trofozoíta, é similar morfológicamente ao *P. falciparum* e apresenta esquizontes e gametócitos indiferenciáveis do *P. malariae* através do exame microscópico, com diferenciação apenas através de exames moleculares (Singh et al, 2008). O *P. knowlesi* atualmente já é considerado por muitos como a quinta espécie de plasmódio capaz de infectar o homem. Até o momento não há registro de casos autóctones ou importados diagnosticados no Brasil.

A malária naturalmente adquirida é transmitida por mosquitos fêmeas infectadas e infectantes da ordem dos dípteros, da família Culicidae e do gênero *Anopheles*. Na região Amazônica o principal vetor é o *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi* que é reconhecidamente antropofílico e endofílico e tem como criadouro grandes coleções de água limpa e parada (Deane, 1986, Cerutti, 2007). Principalmente em área endêmica, a incidência da malária sofre variações com as estações do ano. A propagação da doença é maior de acordo com as chuvas, já a estiagem, diminui a proliferação de mosquitos, contribuindo assim para o decréscimo do número de casos da doença (Wyse et al, 2006). Essa sazonalidade está relacionada ao nível das águas dos rios e aos períodos de chuvas e secas. O aumento das chuvas resulta em elevação da quantidade de mosquitos, e conseqüente aumento do número de casos. Por outro lado, as fortes chuvas podem arrastar mosquitos para locais inadequados, destruindo criadouros, o que causa um declínio no número de casos (Tadei et al, 1997).

Na região extra-amazônica são considerados vetores da malária: *Anopheles (Kerteszia) bellator* e *Anopheles (Kerteszia) cruzi*, vetores incriminados na transmissão da malária de bromélia (Ueno et al, 2007), *Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis* encontrado em coleções de água salobra (Cerutti et al, 2007) e *Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis*.



Figura 1- Mosquito *Anopheles darlingi* - Fonte: Organização Mundial da Saúde- OMS

Também pode ocorrer transmissão da malária por transfusão de sangue (Saez-Alquizar et al, 1998), de plasma fresco, de concentrados de hemácias (Wells & Ala, 1985), de leucócitos (Dover & Guinee, 1971) e de plaquetas (Garfield et al, 1978). Esse tipo de transmissão, por sangue ou hemoderivados, ocorre geralmente através de doadores assintomáticos ou com baixas parasitemias (Martins, 1993 apud Torres-Silva, 1999).

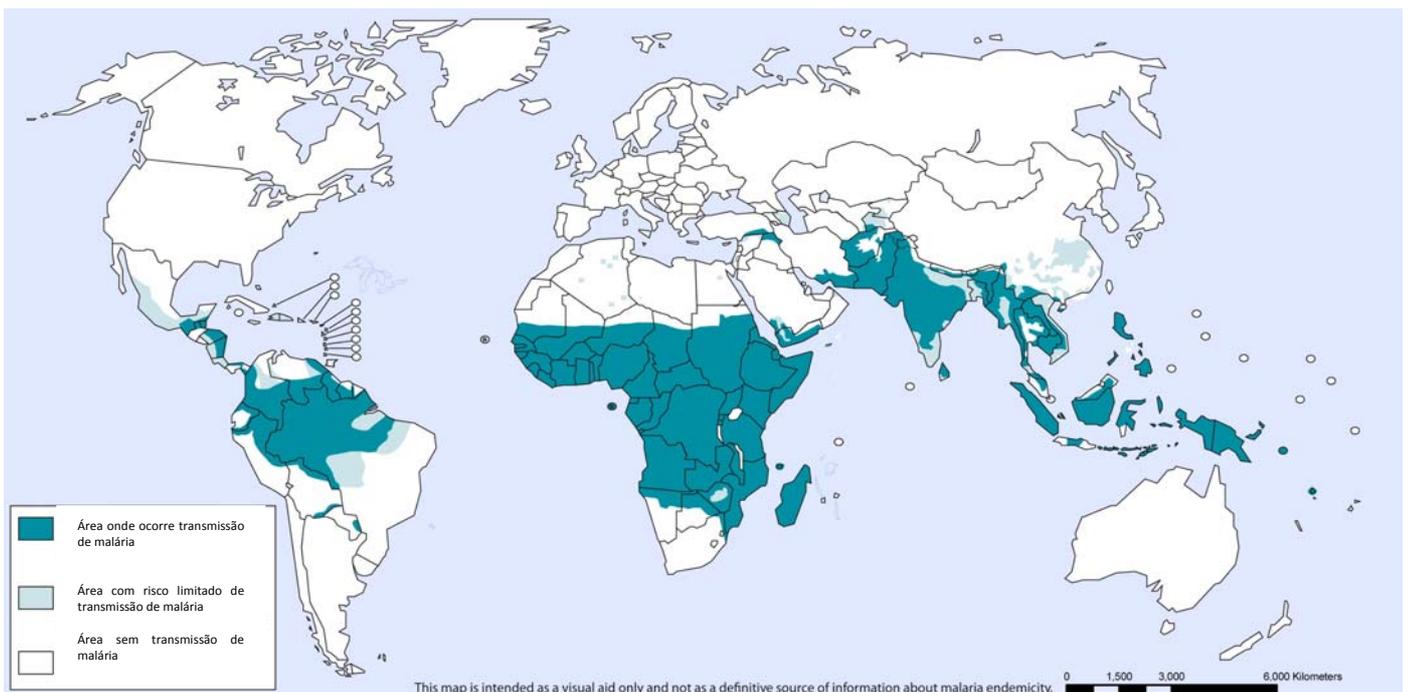
Pouco freqüente, mas bem documentados são surtos de malária com transmissão por uso compartilhado de seringas (Shin Shiang et al, 1991) e por acidente com materiais perfuro-cortantes (Kow-Tong et al, 1999), o que caracteriza uma transmissão induzida, além de transmissão congênita (McDermott et al, 1996), que se efetiva pela mistura do sangue materno com o fetal (Suárez-Mutis et al, 2005).

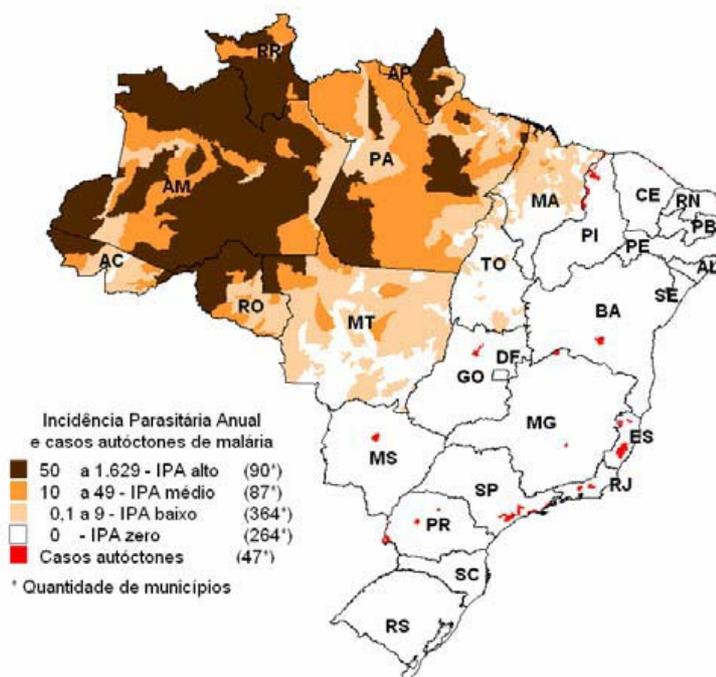
Os turistas provenientes de regiões livres de malária indo para áreas onde existe transmissão da infecção são altamente vulneráveis - eles têm pouca ou nenhuma imunidade - e são muitas vezes expostos a malária e acabam por ter um diagnóstico tardio ou errado quando regressam ao seu país de origem. A malária é a causa mais comum de morte prevenível entre as doenças infecciosas em viajantes, e também a causa mais freqüente de febre pós viagem (Hill et al, 2006). Todo indivíduo ao viajar para área de transmissão de malária deve receber orientações sobre métodos de prevenção, que incluem: consciência do risco, evasão a picadas de mosquito e alerta aos sintomas. Ao aparecimento de febre, o viajante deve urgentemente procurar atendimento médico informando sua história de viagem e o profissional de saúde deve indicar pesquisa de plasmódio independente do período entre a exposição e o início dos sintomas (Hill et al, 2006).

Daniel-Ribeiro et al, 2008, salientam que a letalidade da malária é mais de setenta vezes superior na área não-endêmica (região Extra-Amazônica) em comparação com a área endêmica (Região Amazônica). De um modo geral, indivíduos não residentes em área endêmica são suscetíveis à infecção, excetuando-se situações particulares como indivíduos portadores de anemia falciforme, devido ao ambiente pouco propício oferecido pela hemoglobina de seus portadores.

No mapa 1 é possível observar as áreas onde ocorre transmissão de malária no mundo.

Mapa 1-Situação da malária no mundo 2008. Fonte: Organização Mundial da Saúde - OMS





Mapa 2- Situação da Malária no Brasil em 2007. Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/ MS

Aproximadamente 99,9% dos casos de malária notificados no Brasil se concentram na Amazônia Legal (Brasil MS, 2009) composta pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins (Mapa 2); a maioria dos casos ocorre em áreas rurais e semi-rurais, mas podem ocorrer também em áreas urbanas, principalmente na periferia das grandes cidades (Brasil MS, 2007).

Dos casos registrados fora da área amazônica, a maioria é importada dos estados pertencentes à Amazônia Legal. Em relação a outros países, destacam-se os vizinhos da América do Sul (Guiana Francesa, Suriname e Paraguai) e os países do continente africano (Brasil MS, 2006).

A região extra-amazônica apresenta também casos autóctones, de difícil diagnóstico, em decorrência de um espectro variado de manifestações clínicas e pela escassa divulgação do problema nessa área. Casos esporádicos de malária autóctone têm sido registrados no Estado de São Paulo, sendo que a malária nessa área é de curso benigno, baixa parasitemia e sintomatologia muito leve (Branquinho et al, 1997). No ano 2006 foram notificados 57 casos de autóctones de malária no Estado de São Paulo (Marques et al, 2008). A transmissão natural, no Estado de São Paulo, ocorre em duas regiões geográficas distintas. A primeira, representada pela região oeste do estado, em

especial nas áreas de influência das bacias hidrográficas dos rios Paraná, Paranapanema e São José dos Dourados; a segunda, representada pela região da Serra do Mar, ecossistema ainda em boa parte preservado (Marques et al, 2008). Em recente estudo de Cerutti et al (2007) foram encontrados pacientes com malária autóctone com evolução de curso benigno, assim como infecção assintomática, na região da Mata Atlântica do Estado de Espírito Santo. No Estado de Rio de Janeiro de 1990 até o ano 2008 foram notificados 1505 casos (média de 79 casos por ano), a maior parte deles importados. De acordo com dados da Secretaria Estadual de Vigilância Epidemiológica do Rio de Janeiro, no período entre 2001 a 2008, 29 casos foram notificados no estado como malária autóctone, a maioria proveniente da região de Mata Atlântica da Serra dos Órgãos. Os casos apresentavam características semelhantes, infecção por *P. vivax* com baixa contagem de parasitos, aliada a sintomatologia pouco exuberante e febre baixa (<38°C) (Costa AP et al, 2009).

O período médio de incubação da malária é de 12 dias para o *P. falciparum*, 14 dias para o *P. vivax* e 30 dias para o *P. malariae*. Algumas cepas de *P. vivax*, em zonas temperadas ou subtropicais, podem apresentar um período de incubação prolongado, acima de oito meses (Brasil MS, 2007). Nas infecções por *P. falciparum* não há predileção por eritrócitos jovens, maduros ou velhos, enquanto que nas infecções por *P. vivax* há predileção por reticulócitos, e nas infecções por *P. malariae* a predileção é por hemácias velhas (Bruce-Chwatt, 1985).

Nas infecções por *P. vivax*, o mosquito vetor inocula populações geneticamente distintas de esporozoítos: algumas se desenvolvem rapidamente, enquanto outras ficam em estado de latência no hepatócito, sendo, por isso, denominadas hipnozoítos (do grego *hypnos*, sono). Estes hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação, em geral dentro de seis meses para a maioria das cepas de *P. vivax* (Brasil MS, 2001).

Os mosquitos do gênero *Anopheles* se infectam quando picam o homem portador gametócitos circulantes no sangue em número suficiente para que o mosquito, ao sugá-lo, possa ingerir gametócitos de ambos os sexos. O mosquito permanece infectante durante toda a sua vida. A transmissão por hemoderivados pode ocorrer se houver formas assexuadas no sangue.

2.2 ASPECTOS CLÍNICOS

Os sintomas da malária envolvem a tríade clássica calafrio, febre e cefaléia. A fase sintomática inicial é caracterizada por mal estar, náuseas, tonturas, cansaço, mialgia, sudorese; sintomas relativamente comuns à maioria das doenças febris agudas (DFA). Essa fase inicial geralmente precede a clássica febre da malária. O ataque paroxístico inicia-se com calafrio que dura de 15 minutos à uma hora, sendo seguida por fase febril com temperatura corpórea podendo atingir 40°C ou mais. Após um período de duas a seis horas, ocorre redução da febre e o paciente apresenta sudorese profusa e fraqueza intensa. Segue-se um período de ausência dos sintomas com sensação indefinida de bem estar e certo grau de prostração. Após essa fase inicial, a febre assume caráter intermitente, dependendo do tempo de duração dos ciclos eritrocíticos de cada espécie de plasmódio. A cada 48 horas para *P. falciparum* e *P. vivax*, o que caracteriza a chamada malária terçã, e a cada 72 horas para *P. malariae* o que caracteriza a malária quartã. A febre está relacionada com a liberação de merozoítos no sangue pelas hemácias rompidas, ao final da esquizogonia. Nem sempre o quadro febril se apresenta com padrão regular classicamente descrito, inicialmente porque são necessários vários ciclos para alcançar a sincronia, e posteriormente a sincronia se perde quando ocorre o seqüestro eritrocitário. Além disso, em alguns casos, o indivíduo recebe mais de uma picada infectante com inoculação de esporozoítos em diferentes oportunidades, o que pode descaracterizar a intermitência dos sintomas, pois o indivíduo pode ter parasitos em diferentes etapas evolutivas.

Contudo, este quadro clássico pode ser alterado pelo uso de medicamentos profiláticos ou aquisição de imunidade, e alguns sintomas podem ou não estar presentes. Em geral os acessos maláricos são acompanhados de debilidade física e ao exame físico o paciente apresenta-se freqüentemente com o baço palpável.

O agravamento do quadro clínico usualmente ocorre entre três a sete dias após o aparecimento da febre (Trampuz et al, 2003). A maioria das formas graves e mortes em decorrência da malária descritas na literatura são causadas por *P.falciparum*. Raramente, *P. vivax* produz casos graves com complicações, talvez em virtude disso não existam critérios clínicos estabelecidos para definição de casos graves por esta espécie. Em 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu critérios para a

malária grave por *P.falciparum*. Em 2000, esses critérios foram revistos pela OMS sendo incluídos: hiperparasitemia, hiperpirexia e comprometimento hepático como sinais preditivos de mau prognóstico. As manifestações clínicas da malária grave e complicada causada por *P. falciparum* estabelecidas pela OMS são: prostração, alteração da consciência, dispnéia ou hiperventilação, convulsões, hipotensão arterial ou choque, edema pulmonar ao RX de tórax, hemorragias, icterícia, hemoglobinúria, hiperpirexia (> 41°C) e oligúria (Trampuz et al, 2003). As alterações laboratoriais: anemia grave, insuficiência renal, hiperlactatemia e hiperparasitemia (Brasil MS, 2009). Acidose e hipoglicemia são as complicações metabólicas mais comuns. São indicativos de pior prognóstico e podem preceder as formas clínicas mais graves e complicadas da infecção: hipoglicemia, convulsão, vômitos repetidos, dor abdominal forte, hiperpirexia, icterícia, sonolência e distúrbios da consciência. Há de se destacar: malária cerebral, insuficiência renal aguda, edema agudo de pulmão e hipoglicemia, disfunção hepática e hemoglobinúria (Quadro 1). Na prática clínica, os pacientes devem ser avaliados para qualquer um desses sinais ou sintomas que sugerem um risco aumentado de desenvolver complicações e o tratamento nesses casos deve ser preferencialmente em unidade hospitalar por via parenteral. Fatores de risco associados a pior prognóstico incluem primoinfecção, atraso no tratamento e gravidade da doença na admissão (coma, insuficiência renal aguda, choque e edema pulmonar). Em regiões com alta transmissão, a malária grave ocorre predominantemente em crianças pequenas (entre um mês e cinco anos). Para indivíduos que residem fora de área endêmica, a malária rotineiramente se apresenta de forma mais grave em viajantes não imunes que retornam de áreas endêmicas, independente da idade e estado imunológico (Trampuz et al, 2003).

O critério de anemia grave estabelecido pela OMS considera a concentração de hemoglobina < 7 g/dL, sendo não apropriado para definição de anemia grave em áreas com condição de transmissão diferente das africanas. Para essas áreas não hiperendêmicas, a anemia da malária é definida como redução da hemoglobina ou do hematócrito abaixo dos níveis esperados por idade, sexo e condição, na presença de plasmódio de qualquer espécie com qualquer densidade parasitaria (Alecrim 2000 apud Suárez-Mutis et al 2005). No Brasil critérios de gravidade utilizados são os mesmos estabelecidos pela OMS.

Quadro 1- Critérios de definição de malária complicada, segundo a Organização Mundial de Saúde

Evento	Malária Grave
Malária Cerebral	Alteração de nível de consciência, convulsões ou coma
Anemia Grave	
Hemoglobina g/dL	< 7
Hematócrito %	< 20
Insuficiência Renal Aguda	Diurese < 400 ml/dia ou < 12ml/kg/dia
Creatinina mg/dL	≥3,0
Edema Pulmonar	
Hipoglicemia grave	
Glicose mg/dL	< 40
Choque	Pressão arterial sistólica < 80 mm/Hg
Coagulação intravascular disseminada	Sangramento espontâneo não-vaginal
Outras manifestações	
Comprometimento hepático	
Bilirrubina total mg/dL	≥ 3,0
Transaminase/TGO UI/l	≥ 144
Transaminase/TGP UI/l	≥ 150
Disfunção metabólica	
Acidose (pH)	< 7,25
Concentração de bicarbonato plasmático mmol/l	< 22
Acidose láctica mmol/l	≥ 5

Adaptado de Suárez-Mutis et al, 2005.

A malária causada por *P. falciparum* é classicamente descrita como mais grave devido à capacidade de multiplicação deste parasito: para cada esporozoíto de *P. falciparum* que penetra em um hepatócito, formam-se cerca de 40.000 novos merozoítos, enquanto na infecção por *P. vivax*, formam-se apenas 10.000. Além disso, existe a predileção de *P. falciparum* por hemácias de qualquer idade e sua capacidade de promover adesão das hemácias parasitadas ao endotélio microvascular.

A infecção por *P. vivax* é usualmente reconhecida na literatura como uma doença benigna, que cursa com sintomas brandos e baixa parasitemia, em comparação com o *P. falciparum* (Daniel-Ribeiro et al, 2008), porém nos últimos anos casos graves de malária por *P. vivax* têm sido relatados em várias partes do mundo, incluindo a Região Amazônica Brasileira, sem que os mecanismos fisiopatogênicos desses casos complicados/graves por *P. vivax* sejam conhecidos. Pouco se sabe sobre a capacidade de *P. vivax* induzir formas clínicas graves, contudo, já se demonstrou *in vitro*, sua capacidade de formação de rosetas a partir de hemácias parasitadas e não parasitadas, o que já é classicamente descrito para *P. falciparum* (Udomsanpetch, 1995 apud Guimarães de Lacerda, 2007). Além das formas graves e não graves, há formas intermediárias de infecção por *P. vivax*, que não se caracterizam rigorosamente como formas graves, pela ausência de citoaderência, mas que fogem ao comportamento habitual das formas clínicas não graves classicamente observados no Brasil (Guimarães de Lacerda, 2007).

Os casos de malária complicada por *P. vivax* até o momento descritos estão especialmente associados à primo infecção (Alecrim, 2000 apud Suárez-Mutis et al, 2005). Uma dos eventos de malária complicada mais frequentes na infecção por *P. vivax* é a anemia, bem como trombocitopenia intensa (contagem de plaquetas inferior a 50.000/ μ L), e mais raramente ruptura esplênica, malária cerebral e edema pulmonar (Suárez-Mutis et al, 2005).

A trombocitopenia é descrita como usual em pacientes com malária por *P.falciparum*, sendo também considerado um evento hematológico comum em infecções por *P.vivax*, sem que haja relação deste achado laboratorial com sangramentos e manifestações hemorrágicas. Normalmente após o início do tratamento específico a contagem de plaquetas sobe rapidamente, sem que haja necessidade de transfusão de plaquetas (Antinori et al, 2005).

Cabe salientar que a descrição de um caso grave de malária por *P. vivax* exige, como condição primordial, a confirmação da espécie envolvida utilizando uma abordagem diagnóstica altamente sensível, por exemplo, PCR, para exclusão de uma infecção mista (*P. falciparum* / *P. vivax*), além de se excluir a presença simultânea de outras doenças infecciosas agudas (por exemplo, dengue), e também outras doenças crônicas que podem simplesmente se descompensar na infecção pelo *P. vivax*, tal como a anemia falciforme (Daniel-Ribeiro et al, 2008).

2.3 DIAGNÓSTICO

O elemento fundamental no diagnóstico clínico da malária, tanto nas áreas endêmicas como não endêmicas, é sempre pensar na possibilidade da doença. A epidemiologia e sinais e sintomas devem ser conhecidos, uma vez que o diagnóstico de malária requer um alto índice de suspeita clínica. Como a distribuição geográfica da malária não é homogênea, torna-se importante durante a anamnese resgatar informações sobre a área de residência ou relato de viagens ou exposição à área de mata. Além disso, é importante colher informações sobre hemotransfusões, compartilhamento de agulhas em usuários de drogas injetáveis e transplante de órgãos pensando na possibilidade de malária induzida.

O diagnóstico de certeza da infecção malárica só é possível através da demonstração do parasito por microscopia ou de moléculas parasitárias, no sangue periférico do paciente.

A identificação precisa da espécie de *Plasmodium* infectante é fundamental para o tratamento adequado da pessoa doente. Falhas no diagnóstico podem levar a um tratamento quimioterápico inadequado ou a administração de um determinado fármaco quando ele não é necessário (McKenzie et al, 2003). O diagnóstico correto, portanto, se faz importante tanto na identificação inicial da doença como no acompanhamento clínico, durante e após o tratamento com antimaláricos, e é fator determinante para o sucesso do mesmo. O acerto no diagnóstico etiológico e na escolha do tratamento implica em assegurar a cada paciente uma cura clínica rápida que evite a progressão da infecção para formas mais graves e complicações que podem evoluir até mesmo com a morte. Também tem como objetivo reduzir a ocorrência de anemia associada à malária e impedir o desenvolvimento de resistência aos medicamentos antimaláricos (Suárez-Mutis, comunicação pessoal).

A técnica padrão utilizada há mais de 100 anos para o diagnóstico da malária é baseada na detecção microscópica dos parasitos no sangue através de lâminas coradas de gota espessa. Esse procedimento permite a quantificação, é barato, rápido e simples, mas requer uma considerável habilidade técnica na leitura das lâminas para um diagnóstico correto, especialmente nos casos de baixa parasitemia (Speers et al, 2003) e

nas infecções mistas (Farcas et al, 2004). Já a distensão sanguínea possui baixa sensibilidade uma vez que a gota espessa é cerca de 30 vezes mais eficiente que a distensão sanguínea na detecção da infecção malárica (Brasil MS, 2005). Mas é o único método que permite, com facilidade e segurança, a diferenciação específica dos parasitos, a partir da análise de sua morfologia e das alterações provocadas no eritrócito infectado. A distensão sanguínea é especialmente importante no diagnóstico de infecções mistas (*P.v* + *P.f*) e infecções por *P. malariae*, que pode ser confundido com *P. vivax* quando se utiliza apenas a gota espessa como técnica diagnóstica (Brasil MS, 2005).

Devido às limitações da microscopia, nos últimos anos foram criadas várias técnicas alternativas, como os testes rápidos com base na detecção de antígenos parasitários, e os métodos baseados na PCR - *polymerase chain reaction* ou reação da polimerase em cadeia (Hänscheid, 1999). O diagnóstico molecular (PCR) é útil nos casos em que a parasitemia encontra-se abaixo do nível de detecção microscópica (Zalis et al, 1996; Torres et al, 2006), podendo ser uma ferramenta para o diagnóstico precoce de recaída ou resistência do *Plasmodium* às terapias atualmente disponíveis.

O controle da malária deve contemplar outras medidas além das relacionadas apenas ao parasito, como a participação da população e das equipes de saúde, por meio de informação sobre a doença, mecanismos de transmissão e estratégias de controle. Tais medidas objetivam evitar o restabelecimento da endemia nas áreas onde a transmissão foi interrompida, controlar a ocorrência da doença e evitar o seu estabelecimento em novas localidades (Tauil et al, 1985). A Vigilância Epidemiológica é responsável por realizar a notificação dos casos (que deve ser imediata em todo país, exceto na região amazônica em decorrência do elevado número de casos) e estar sempre atenta para impedir a reintrodução da endemia em regiões descritas como não-malarígenas. De acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica, publicado em 2005 pelo Ministério da Saúde, é definido como caso suspeito de malária para notificação todo indivíduo procedente de área de transmissão malárica, ou com história de transfusão sanguínea, que apresenta quadro febril com início de 8 a 30 dias desse retorno, especialmente se acompanhado por outros sintomas sugestivos. Caso confirmado de malária é todo caso suspeito que apresente parasitas em exame de sangue. Casos de malária em área não endêmica devem ser classificados como autóctones ou importados. Os casos autóctones em regiões não endêmicas devem ser

cuidadosamente investigados e medidas de controle que contemplem a pronta detecção de surtos devem ser instituídas, com o principal objetivo de eliminar novos focos da doença e diminuir risco para a população local. A suspeita de casos importados ou induzidos deve ser o mais sensível possível, buscando-se descartar malária em todos os pacientes febris e com antecedentes clínicos e epidemiológicos compatíveis, tais quais: transplantes de órgãos, hemotransfusões e uso compartilhado de seringas.

3 JUSTIFICATIVA

A vigilância da malária possibilita a detecção precoce dos casos que, junto com o tratamento eficaz e imediato, é um elemento básico do controle da enfermidade por possibilitar o encurtamento da duração da doença diminuindo tanto a morbiletalidade quanto a transmissão da doença (OMS, 2008). O quadro clínico da malária pode ser leve, moderado ou grave, na dependência da espécie, da quantidade de parasitos circulantes, do tempo da doença e do nível de imunidade adquirida pelo paciente. A gota espessa continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico da malária. Os resultados da microscopia dependem não somente da qualidade da coloração, da microscopia e da técnica de preparação das lâminas, mas também da concentração, experiência, motivação, treinamento e habilidade do microscopista. Os métodos microscópicos podem não ser suficientemente sensíveis para detectar níveis muito baixos de parasitemia. Além disso, em região não endêmica, como a região extra-amazônica, onde não ocorrem rotineiramente casos de malária, casos com baixa parasitemia são de difícil detecção. Uma ferramenta alternativa importante de auxílio no diagnóstico das infecções é o diagnóstico molecular.

Com a globalização e constante trânsito de indivíduos entre áreas com e sem transmissão de malária, as Unidades sentinelas para vigilância das espécies de plasmódio circulantes e monitorização dos espectros clínicos da doença são importantes recursos.

Até o momento não há estudos clínicos realizados por centros localizados fora da área endêmica, onde é alta a prevalência de malária grave e de óbitos, freqüentemente associados ao retardo diagnóstico e à falta de suspeição clínica da doença.

Aqui, pretendemos traçar o perfil clínico-epidemiológico e laboratorial dos pacientes com malária, diagnosticados em uma unidade de excelência, o Serviço de Doenças Febris Agudas/IPEC/FIOCRUZ integrante do CPD-Mal, Centro de Referência da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde para a Malária na Extra-Amazonia no Rio de Janeiro.

4 OBJETIVO GERAL

Descrever a ocorrência e o perfil de evolução clínico-laboratorial dos casos de malária atendidos em área não endêmica numa Unidade Sentinela no estado do Rio de Janeiro.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever os dados sócio-demográficos e deslocamentos geográficos assim como as manifestações clínico-laboratoriais segundo espécie plasmodial dos casos de malária atendidos no IPEC.

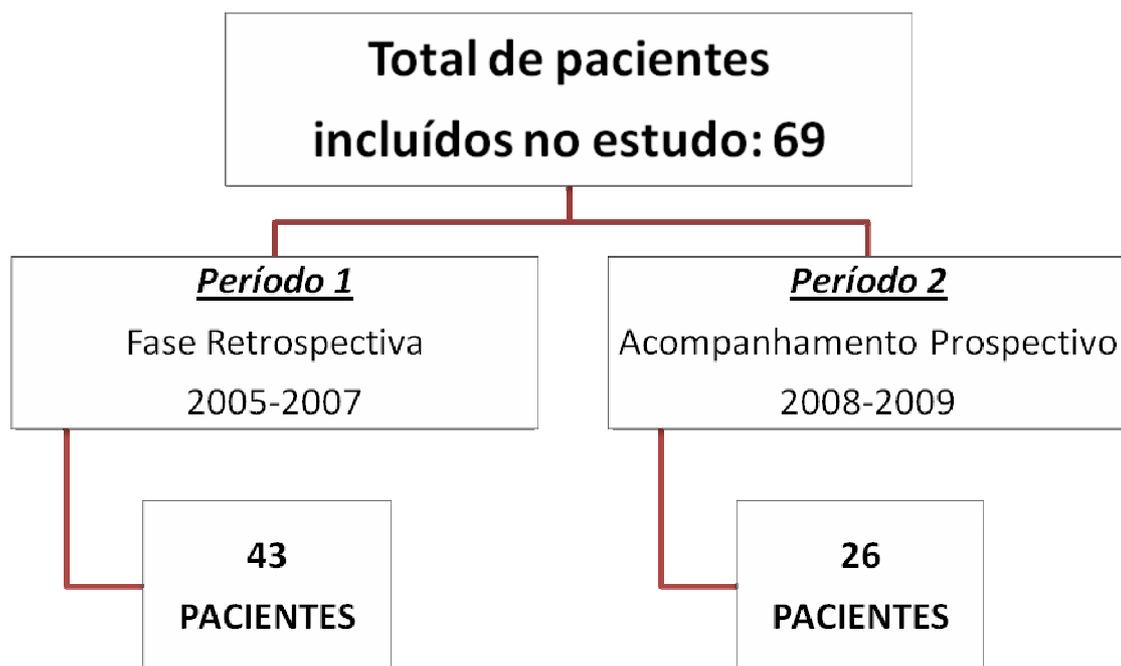
Determinar a concordância entre os métodos de pesquisa direta (gota espessa e distensão sanguínea) e molecular através da PCR.

5 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DE ESTUDO

Estudo observacional descritivo de pacientes atendidos no serviço sentinela de doenças febris agudas do IPEC (serviço de referência para o atendimento ao viajante febril) com diagnóstico de malária no período de 01 de janeiro de 2005 a 10 de novembro de 2009 (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 – Pacientes incluídos no estudo



5.1.1 SUBMISSÃO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP)

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz, sob o número de processo 0045.0.009.000-9.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, maiores de 12 anos de idade com diagnóstico parasitológico de malária, atendidos no Serviço de DFA do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) e que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Para os indivíduos menores de 18 anos foi necessário que um responsável legal concordasse em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Por não se adequar ao perfil atendido pela Instituição foram excluídos indivíduos menores de 12 anos e todos os que não aceitaram participar do estudo.

5.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA E COLETA DE DADOS E REGISTRO

Todos os indivíduos foram avaliados por médicos infectologistas por meio de anamnese (entrevista para coleta de dados demográficos, história de exposição, sintomas e sinais clínicos em formulário padronizado) e exame físico completo, conforme a rotina do serviço. Alguns dos indivíduos atendidos durante os plantões não foram submetidos à entrevista padronizada para coleta de dados, entretanto como tinham o diagnóstico laboratorial de malária foram incluídos no estudo e contactados posteriormente, via telefone, para preenchimento do instrumento de coleta de dados e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O exame molecular (PCR) foi realizado somente para amostras de pacientes atendidos a partir de 01 de janeiro de 2007. Do total de pacientes incluídos no estudo a partir de 2007 (n=33), apenas dois não realizaram PCR.

Indivíduos atendidos durante finais de semana e plantão noturno não realizaram PCR.

O mesmo protocolo de atendimento foi seguido durante os dois períodos do estudo (Protocolo de atendimento - Anexo 3).

As variáveis de interesse foram:

Variáveis Epidemiológicas: gênero, idade, nacionalidade, raça, escolaridade, profissão/ocupação, deslocamentos, motivo de viagem, país de procedência, cidade de procedência, história pregressa de malária e mês do diagnóstico.

Variáveis clínicas: período provável de incubação, febre, cefaléia, calafrios, sudorese, fotofobia, prostração, dor retro-orbitária, mialgia, artralgia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, icterícia, desidratação, exantema, hepatomegalia, esplenomegalia e qualquer manifestação hemorrágica em algum momento após o aparecimento da infecção, antes ou após o diagnóstico e início do tratamento e tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico de malária.

Variáveis de interesse diagnóstico: tempo de suspeição diagnóstica (início dos sintomas e diagnóstico de malária), hemograma, exames parasitológicos (gota espessa e distensão sanguínea) e exame molecular (PCR).

5.5 EXAMES LABORATORIAIS

Foram coletados 9 mL de sangue por punção venosa sem anticoagulante para realização de bioquímica (transaminases, bilirrubinas, uréia e creatinina), e 8 mL de sangue com EDTA para exame parasitológico (pesquisa direta de *Plasmodium*), PCR para diagnóstico de *Plasmodium* e hemograma completo. Os resultados destes exames foram registrados em formulário próprio (Anexo 3).

5.6 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

5.6.1 Método laboratorial

Os métodos laboratoriais utilizados para a detecção de plasmódio nesse estudo permitiram a confirmação da infecção e a identificação da espécie plasmodial - exames microscópicos do sangue - distensão sanguínea (esfregaço delgado distendido) ou por gota espessa (esfregaço delgado espesso). São métodos que possibilitam quantificar a intensidade do parasitismo, mediante a determinação da parasitemia por volume (μL ou mm^3) de sangue. (Brasil MS, 2005). A estimativa da quantidade de parasitos no sangue foi realizada a partir da inspeção em 500 campos microscópicos. A leitura de 500 campos microscópicos equivale a 5,0 microlitos (μL) de sangue. A parasitemia pode ser registrada em cruces ou em quantidade de parasitos por mm^3 ou μL (Quadro 2). Também foi utilizado como ferramenta auxiliar no diagnóstico da infecção e confirmação da espécie o exame molecular, PCR.

Quadro 2 - Avaliação semi-quantitativa da densidade parasitária de *Plasmodium* pela microscopia em gota espessa de sangue

Número de parasitos contados/campo	Parasitemia qualitativa	Parasitemia quantitativa (por mm^3)
40 a 60 por 100 campos	$1/2 +$	200-300
1 por campo	+	301-500
2-20 por campo	++	501-10.000
21-200 por campo	+++	10.001-100.000
200 ou mais por campo	++++	> 100.000

Adaptado de Brasil, 2005.

5.6.2 Gota Espessa

A gota espessa é uma técnica de pesquisa direta com visualização do plasmódio em microscópio corado pela técnica de Giemsa ou de Walker, após fixação com álcool metílico. Preferencialmente confeccionado com sangue capilar ou venoso coletado sem anticoagulante com volume aproximado de 5µL de sangue. O sangue colhido com anticoagulante não é o ideal para o preparo da gota espessa, devido ao fato de não apresentar boa fixação na lâmina, podendo desprender-se no ato da coloração ou durante a lavagem. Após a coleta do sangue a lâmina deve ser mantida em temperatura ambiente para secagem da gota de sangue. O resultado do exame microscópico é obtido no mesmo dia.

A grande vantagem da gota espessa é a concentração de maior quantidade de sangue desmembrado numa área relativamente pequena, o que aumenta a possibilidade de se encontrar parasitos, sendo por isso escolhido como o diagnóstico padrão ouro para o diagnóstico de malária. A desvantagem do esfregaço espesso é a alteração da morfologia do parasito durante o processo de desmembramento, o que acaba requerendo uma atenção maior na identificação das diferentes espécies de plasmódio.

5.6.3 Distensão Sanguínea

A distensão sanguínea é uma técnica que permite a visualização do plasmódio em microscópio. São utilizadas duas lâminas: uma para receber a gota de sangue e outra para fazer a distensão do sangue. Coloca-se a extremidade da lâmina que contém o sangue em contato com a extremidade da lâmina que receberá a distensão; então se faz um deslocamento rápido realizando um movimento uniforme de forma que a distensão deixe uma fina camada de sangue em toda a superfície da lâmina. Fixa-se a lâmina com álcool metílico e cora-se pelo método Giemsa. A secagem ocorre em temperatura ambiente na posição horizontal. O resultado do exame é obtido horas após a sua realização. A vantagem da distensão sanguínea é permitir a melhor visualização da morfologia do parasito e das alterações características do eritrócito parasitado, viabilizando conferir o diagnóstico da gota espessa em situações de dúvida sobre a

espécie do parasito. Além disso, por ser fixado e não submetido à desmembramento, a perda de parasitos é bem menor que na gota espessa.

A desvantagem é a dificuldade de encontro de hemácias parasitadas, devido ao fato da pequena quantidade de sangue espalhada em uma única camada, o que não a torna indicada para o diagnóstico inicial, principalmente em casos de baixa parasitemia.

5.6.4 Exame molecular

Foi realizada a PCR (Reação em cadeia de polimerase/*Polymerase Chain Reaction*) convencional espécie - específica para diagnóstico da malária. Os procedimentos de PCR foram realizados no Laboratório de Pesquisas em Malária do Instituto Oswaldo Cruz (LPM/IOC) segundo metodologia previamente padronizada para o diagnóstico da malária por *P. vivax* (Torres et al, 2006) e para *P. falciparum* (Zalis et al, 1996).

5.7 ACOMPANHAMENTO

O protocolo para acompanhamento dos pacientes com malária atendidos no serviço de DFA do IPEC foi dividido em sete consultas: a primeira (dia zero), na ocasião a suspeição clínica e confirmação laboratorial da infecção, quando foi iniciado o tratamento de acordo com a espécie que causou a infecção; e as consultas seguintes, conforme fluxograma 2.

Fluxograma 2 – Protocolo de acompanhamento dos pacientes



A segunda consulta, no período de 24 a 96 horas após o diagnóstico e início do tratamento, foi instituída para avaliação de intolerância ao antimalárico (caracterizada por sintomas gastrointestinais) e da evolução clínica e laboratorial dos pacientes. A terceira consulta, após sete dias do início do tratamento corresponde à data do término do tratamento farmacológico preconizado pelo Ministério da Saúde para *Plasmodium vivax* (Cloroquina por três dias associada à Primaquina por sete dias), nessa consulta também foi avaliada a adesão do paciente, sua evolução clínica e laboratorial, assim como o sucesso terapêutico, e, em caso de não remissão dos sintomas ou da parasitemia, um ajuste de dose ou troca do medicamento poderia ser efetuado.

As consultas na terceira e sexta semana foram instituídas para avaliação de aspectos clínicos, como retorno de baço e fígado as dimensões normais e controle de recrudescência parasitária. Já as consultas de terceiro e sexto mês são realizadas no protocolo do Serviço de Doenças Febris Agudas para avaliar as condições clínicas do indivíduo e identificar uma possível recaída da infecção. Em casos especiais, após avaliação do médico assistente, foi estabelecido para alguns pacientes intervalos menores entre as consultas.

5.8 LOCAL DE PESQUISA

O trabalho foi desenvolvido no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), no Rio de Janeiro, situado dentro do *campus* da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. É uma parceira do serviço de Doenças Febris Agudas (DFA), Laboratório de Parasitologia, Serviço de Vigilância em Saúde (SVS) e Serviço de Farmácia, ambos do IPEC e Laboratório de Pesquisas em Malária do Instituto Oswaldo Cruz (IOC).

O serviço de DFA realiza o atendimento e tratamento dos casos, o Laboratório de Parasitologia é responsável pelo diagnóstico parasitológico da doença, o SVS notifica os casos ao Serviço de Vigilância em Saúde do município do RJ, o Serviço de Farmácia armazena e dispensa os medicamentos, realiza atenção farmacêutica, e a seção de Farmacovigilância monitoriza reações adversas a medicamentos, e o Laboratório de Pesquisas em Malária executa as técnicas de diagnóstico molecular, PCR.

Todos esses Serviços e Laboratórios integram o Centro de Pesquisa, Diagnóstico e Treinamento em Malária da Fiocruz (CPD - Mal), referência da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde para o diagnóstico da malária na região extra-amazônica.

5.9 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram digitados em banco de dados no programa SPSS *Statistical Package for the Social Sciences* SPSS-WIN 11.0 e posteriormente analisados.

Em muitas observações clínicas realizadas, a análise foi meramente descritiva, sem aplicação de testes de inferência estatística.

Para a apresentação de algumas variáveis não categóricas, utilizou-se gráfico do tipo *boxplot*, onde se evidenciam a mediana, os *quartis* 25% e 75% e os valores mínimo e máximo da amostra. O nível de significância considerado foi de 5%.

6 RESULTADOS

6.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

6.1.1 Representação do IPEC no atendimento dos casos de malária no Rio de Janeiro

No período de janeiro de 2005 a 15 de novembro de 2009 o IPEC recebeu 346 indivíduos com suspeição clínico - epidemiológica de malária, dos quais 69 (20%) tiveram confirmação clínico - laboratorial da infecção.

Tabela 1 - Número de casos de malária atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - IPEC comparados com os notificados ao município do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2005 até novembro de 2009.

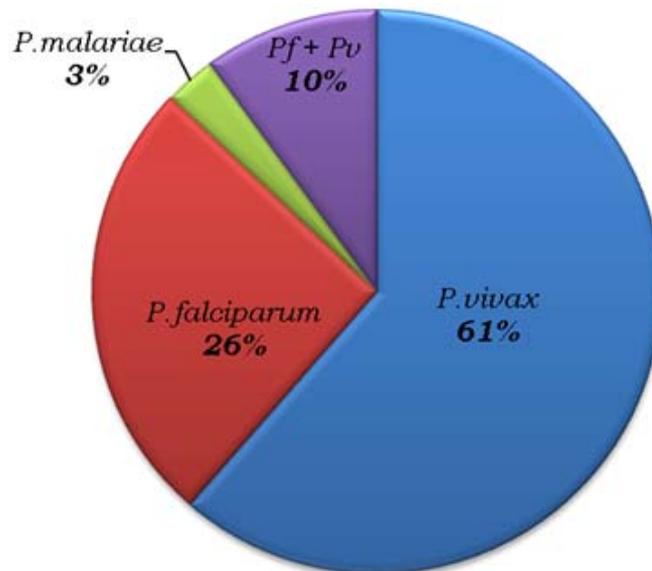
Ano	Nº de casos notificados no município do RJ	Nº de casos atendidos no IPEC	Frequência relativa de atendimentos do IPEC em relação ao município
2005	88	17	19,3
2006	89	19	21,3
2007	74	09	12,2
2008	69	12	17,4
2009**	39	12	30,7
Total	359	69	19,2

**casos de janeiro-novembro

Os dados (ainda não publicados) referentes aos casos notificados pelo município do Rio de Janeiro foram gentilmente cedidos pelo Serviço de Vigilância em Saúde do Rio da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro (SMS-RJ).

As espécies de plasmódio diagnosticadas no IPEC por ordem de frequência foram: *P. vivax* 42 casos (61%); *P. falciparum* 18 casos (26%); infecção mista (*Pv* + *Pf*) 07 casos (10%) e *P. malariae* 2 casos (3%) (Gráfico 1 e Tabela 2).

Gráfico 1 - Proporção de casos de malária, por espécie de *Plasmodium*. IPEC, 2005-2009



Dos 69 indivíduos com malária atendidos no período, uma paciente com diagnóstico de primo infecção por *P. falciparum*, > 100 000 parasitos/ μ L com mais de 48% das hemácias parasitadas foi a óbito, o que representa uma letalidade local de 1,44%. Se fossem consideradas apenas as infecções por *P. falciparum* (n=18) diagnosticadas no IPEC no período já descrito, a letalidade seria de 5,55%.

Tabela 2- Ano da infecção e espécie visualizada no exame parasitológico

Ano da infecção	Mista (<i>Pv+Pf</i>)*		<i>P. falciparum</i>		<i>P. malariae</i> *		<i>P. vivax</i>	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2005 (n=17)	04	23,5	07	41,1	-	-	06	35,3
2006 (n=19)	02	10,5	03	15,8	-	-	14	73,7
2007 (n=9)	-	-	02	22,2	01	11,1	06	66,7
2008 (n=12)	01	8,3	01	8,3	-	-	10	83,3
2009 (n=12)	-	-	05	41,6	01	8,3	06	50
Total	07		18		02		42	

* Espécies confirmadas por PCR.

6.1.2 Características sócio-demográficas

Na tabela 3 estão listadas as características dos pacientes incluídos no estudo, onde se observa uma frequência três vezes maior em homens do que em mulheres.

Tabela 3 - Características dos pacientes incluídos no estudo

Característica		N	%
Gênero	Masculino	54	78
	Feminino	15	22
Cor	Branca	48	70
	Parda	12	17
	Negro	7	10
	Desconhecido	2	3
Nacionalidade	Brasileiro	63	92
	Angolano	4	6
	Nigeriano	1	1
	Francês	1	1

A média de idade dos casos foi 34 anos, mediana 31, os extremos 13 e 63 anos e desvio padrão 12,2. A frequência dos casos de malária por faixa etária está apresentada na tabela 4.

Tabela 4 - Frequência de casos de malária por faixa etária atendidos no IPEC 2005-2009.

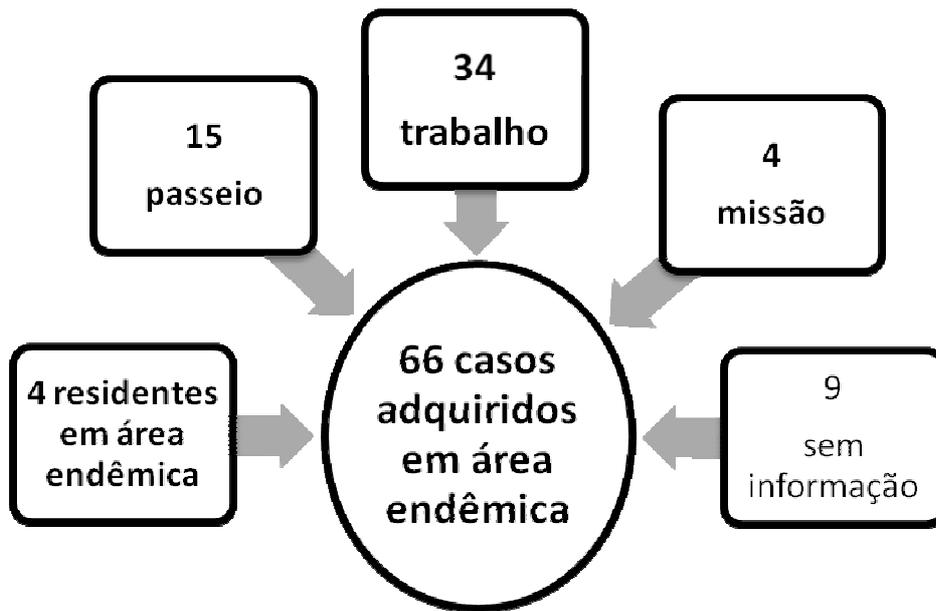
Faixa etária do indivíduo no momento do diagnóstico		
	Frequência Absoluta (n)	Frequência Relativa (%)
10-19 anos	4	6
20-29 anos	21	31
30-39 anos	25	36
40-49 anos	8	12
50-59 anos	9	13
60-69 anos	1	1
>70anos	1	1
Total	69	100

Aproximadamente 46% dos pacientes declarou ter nível superior e nenhum dos pacientes se auto-declarou analfabeto.

Foram informadas mais de 40 profissões/ocupações diferentes pelos pacientes incluídos no estudo. A ocupação mais declarada foi a de garimpeiro (n=8) seguida de engenheiros (n=5), estudantes (n=5), motoristas de ônibus e caminhão (n=3), comerciantes (n=3) e geógrafos (n=3). Também foram citados por mais de um indivíduo as seguintes profissões: militar, empresário, vendedor, farmacêutico, cinegrafista e jornalista.

O motivo de deslocamento dos indivíduos encontra-se no fluxograma 3.

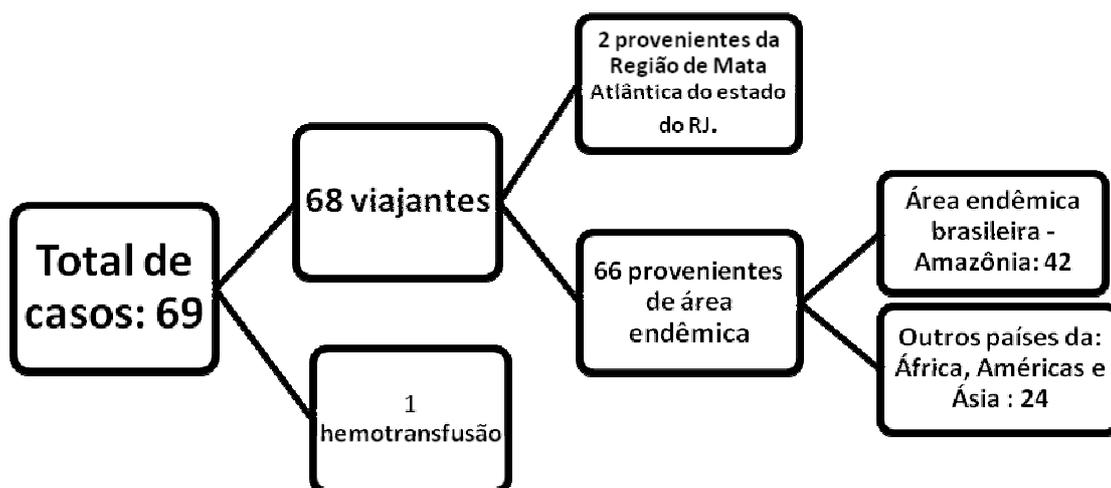
Fluxograma 3 - Motivo de deslocamento dos indivíduos com malária.



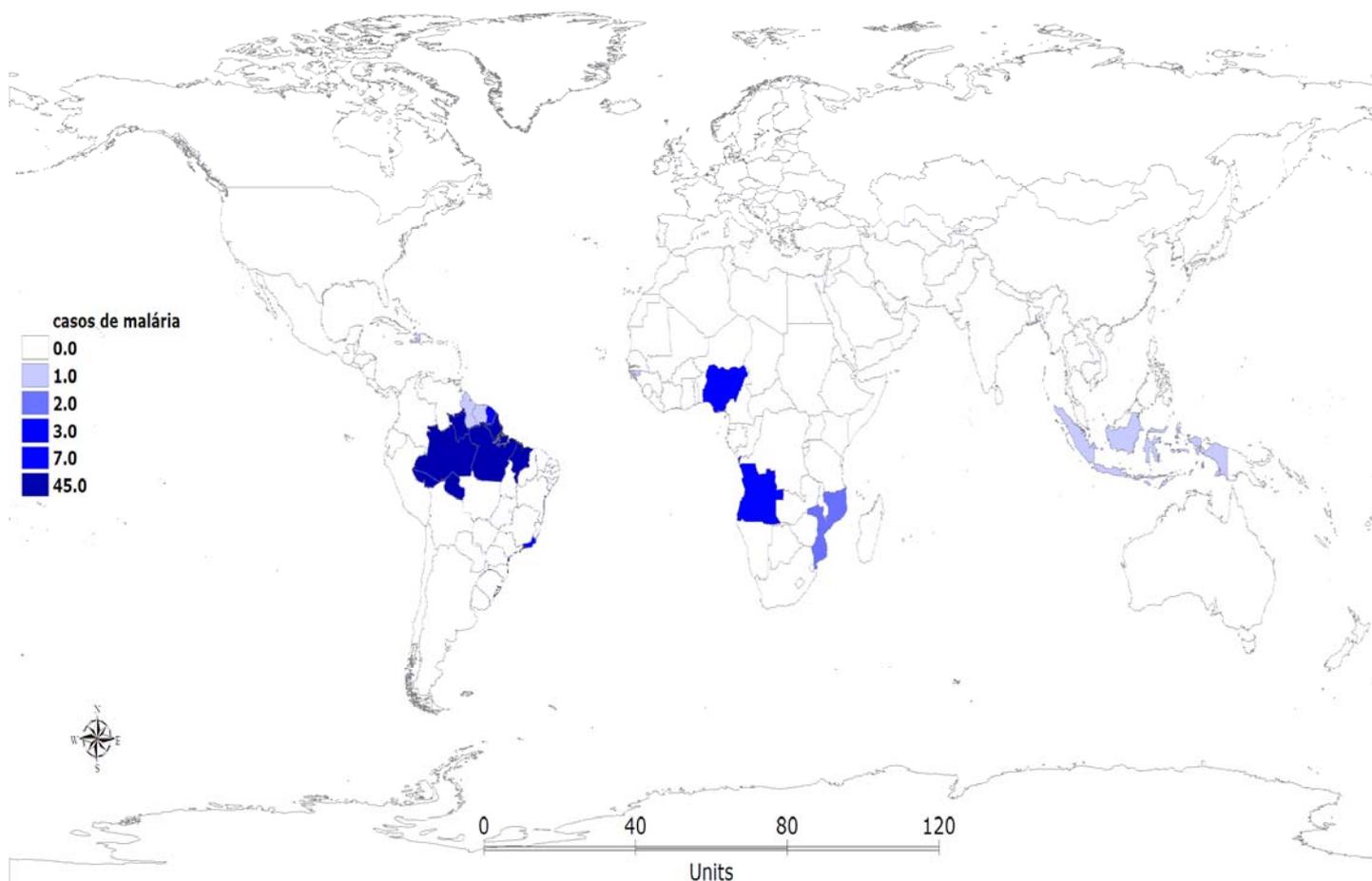
6.1.3 Distribuição geográfica

A quase totalidade dos casos (n=68) foi identificada em viajantes conforme demonstrado no fluxograma 4.

Fluxograma 4 - Origem provável da infecção



A maioria (n=42) das infecções foi adquirida no Brasil, em região de transmissão ativa de casos. Os demais (n=24) foram adquiridos em de países do Continente Africano (n=13), Continente Americano (n=10) e Continente Asiático (n=1) (Mapa 3 e Tabela 5).



Mapa 3 - Distribuição de casos de malária atendidos no IPEC de acordo com o local provável de infecção.

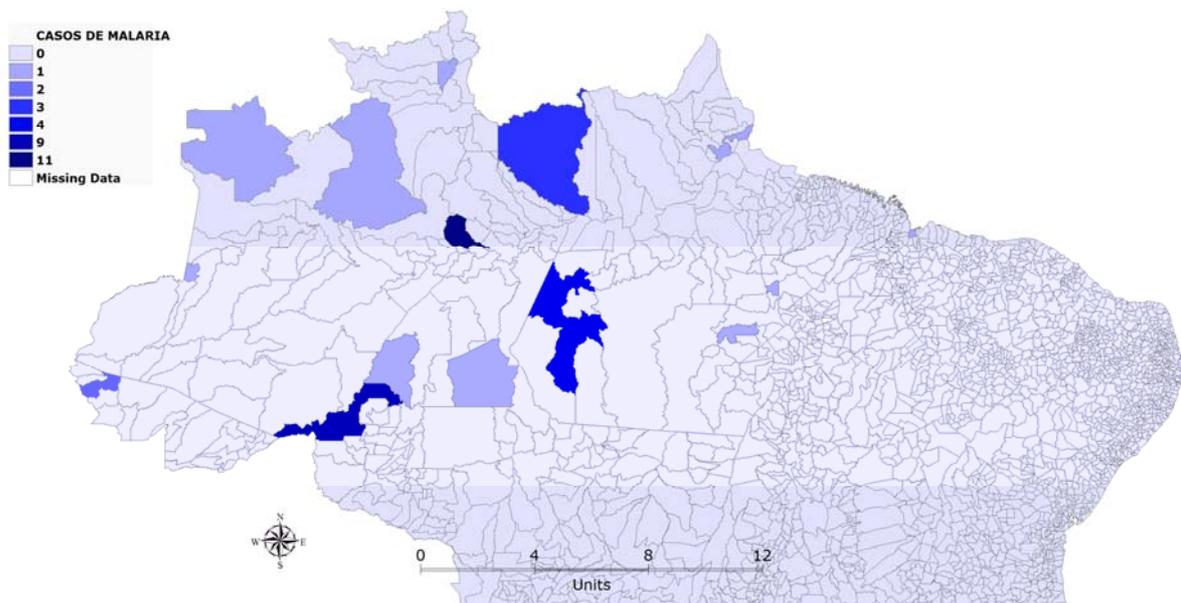
Tabela 5 - Distribuição de casos de acordo com o local provável de infecção e espécie de *Plasmodium*

Local Provável	Local Provável	N	%		Espécie			
		N	%		<i>P.vivax</i> N=42	<i>P.falciparum</i> N=18	Mista N=7	<i>P.malariae</i> N=2
África (N= 13)	Angola	7	10	DISTRIBUIÇÃO DE CASOS	-	6	1	-
	Nigéria	3	4,5		-	3	-	-
	Moçambique	2	3,5		-	2	-	-
	Guiné Bissau	1	1,4		-	1	-	-
Ásia (N=1)	Indonésia	1	1,4		1	-	-	-
América (N= 55)	Guiana Inglesa	1	1,4		1	-	-	-
	Guiana Francesa	7	10		6	-	1	-
	Haiti	1	1,4		-	1	-	-
	Suriname	1	1,4		1	-	-	-
	Brasil	45	65		33	5	5	2*
	Total	69	100		42	18	7	2*
Estados brasileiros (N=45)	Amazonas – AM	19	42,2		12	3	3	1
	Rondônia – RO	9	20		7	-	2	-
	Pará – PA	8	17,7	7	1	-	-	
	Acre – AC	3	6,7	2	1	-	-	
	Amapá – AP	1	2,2	1	-	-	-	
	Roraima – RR	1	2,2	1	-	-	-	
	Maranhão – MA	1	2,2	1	-	-	-	
	Rio de Janeiro – RJ**	3	6,7	2	-	-	1*	
	Total	45	100	33	5	5	2	

*Um dos casos de *P.malariae* provavelmente foi transfusional e adquirido em hemonúcleo no estado do RJ.

** Além dos dois casos autóctones o IPEC também atendeu uma suspeita de malária transfusional, todos provenientes do estado do RJ.

Dos 42 indivíduos procedentes da Região Amazônica, 20 (45%) pacientes retornavam de quatro cidades: Manaus, AM (n=11), Itaituba, PA (n=4), Oriximiná, PA (n=3) e Cruzeiro do Sul, AC (n=2). As demais cidades descritas foram: Apuí (AM), Barcelos (AM), Humaitá (AM), São Gabriel da Cachoeira (AM), Tabatinga (AM), Macapá (AP), Jacundá (PA), Paraupébas (PA), Porto Velho (RO). No mapa 4 é possível visualizar a distribuição de casos adquiridos na região Amazônica brasileira.

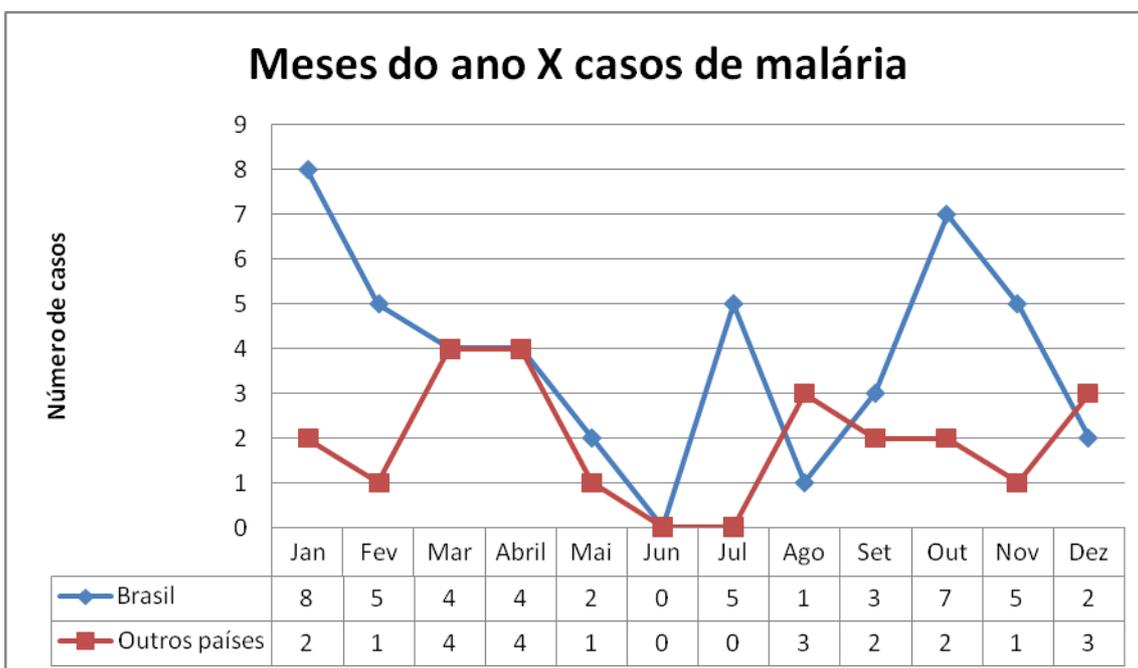


Mapa 4 - Distribuição de casos de malária adquiridos na região Amazônica brasileira atendidos no IPEC.

Um dos casos provenientes da Mata Atlântica do Estado do Rio de Janeiro era da área de Lumiar, distrito de Nova Friburgo e foi diagnosticado no mês de maio de 2006; o outro paciente era proveniente de Guapimirim na região da Serra dos Órgãos e foi diagnosticado em fevereiro de 2008. Ambos apresentavam relato de sucessivas entradas e pernoite em área de mata.

No gráfico 2, encontra-se a relação dos meses do ano e a frequência de casos diagnosticados. Não foi observado nenhum caso de malária no mês de junho durante o período do estudo (2005-2009).

Gráfico 2 - Frequência dos casos de malária de acordo com os meses do ano atendidos no período de janeiro de 2005 até novembro de 2009.



6.2 DADOS CLÍNICOS

A maioria dos indivíduos, n=39 (57%) tinha história de malária anterior, 25 (36%) nunca tiveram malária antes e cinco pacientes (7%) não souberam ou não quiseram informar.

Dos pacientes com história de malária, dois (7%) referiram uma infecção prévia, 17 (63%) de duas a quatro infecções prévias e oito indivíduos (30%) referiram mais de cinco episódios, os demais apenas referiram malária prévia, porém sem contabilizar o número de infecções anteriores.

O tempo estimado de incubação foi: média 32 dias, mediana 12 dias, desvio padrão 44 dias, o mínimo inferior a 24 horas em infecção por *P. falciparum* e máximo 201 dias (aproximadamente sete meses) em uma infecção por *P. malariae*.

O tempo entre a saída da área endêmica e o início dos sintomas foi inferior a 48 horas em 13% dos casos. Alguns pacientes relataram que ainda durante a viagem já tinham sintomas da malária. A paciente que provavelmente se infectou através de uma

hemotransfusão iniciou a sintomatologia menos de 24 horas após a transfusão (Tabela 6).

Tabela 6- Tempo estimado* de incubação de acordo com a espécie que causou a infecção

Espécie	Tempo máximo (dias)	Média (dias)	Mediana (dias)	Mínimo (horas)	Desvio Padrão (dias)
<i>P. vivax</i>	131	40	24	24	40
<i>P. falciparum</i>	60	12	4	< 24	17
<i>P. malariae</i>	201	-	-	456 (19 dias)	-
Infecção mista	18	15	15	72 (3 dias)	4

* Não foi possível afirmar com exatidão quando o indivíduo recebeu a picada infectante do anofelino. O tempo decorrido entre a exposição ao *Plasmodium* e a manifestação dos primeiros sinais e sintomas da doença foi estimado de acordo com a data de retorno da área endêmica conforme relato do paciente.

Cinco indivíduos (7%) apresentaram os sintomas 90 ou mais dias após a saída da área de transmissão. A caracterização das malárias com período prolongado de incubação esta descrita na tabela 7.

Tabela 7 – Caracterização das malárias que apresentaram período de incubação ≥ 90 dias.

Período de incubação (dias)	Espécie	Parasitemia / μ L	Ano da infecção	Provável local de infecção	Primoinfecção	Ano da infecção anterior
201	<i>P. malariae</i>	1040	2007	Amazonas (Barcelos)	Sim	Não se aplica
131	<i>P. vivax</i>	554	2006	Rondônia	Não	2001
130	<i>P. vivax</i>	1240	2008	Amazonas (São Gabriel da Cachoeira)	Sim	Não se aplica
120	<i>P. vivax</i>	4280	2005	Roraima	Não	2000
90	<i>P. vivax</i>	3600	2005	Pará (Itaituba)	Sem informação	Sem informação

A queixa principal que motivou o indivíduo a procurar o serviço foi febre alta (70%), seguido de cefaléia (20%), prostração (8%) e mialgia (2%). A tríade clássica da malária esteve presente em 80% dos casos (n=55) e foi desconhecida em 7% (n=5). Onze indivíduos (15%) não apresentaram em conjunto os três sintomas clássicos (Tabela 8).

Tabela 8 - Frequência da queixa principal dos pacientes atendidos no IPEC/FIOCRUZ de acordo com a espécie que causou a infecção

<i>Queixa Principal</i>	<i>P. vivax</i>		<i>P. falciparum</i>		<i>Infecção Mista</i>		<i>P. malariae</i>	
	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>
Febre	60	31	56	9	60	3	-	-
Cefaléia	27	5	25	4	40	2	50	1
Prostração	13	3	19	3	-	-	-	-
Mialgia	-	1	-	-	-	-	50	1
Total	100	40	100	16	100	5	100	2
Tríade Clássica	81	34	81	13	86	5	100	2

Os sintomas mais frequentes foram febre (99%), cefaléia (94%), prostração (94%) e mialgia (91%). A frequência dos sinais e sintomas clínicos de acordo com a espécie que causou a infecção está descrita na tabela 9.

Tabela 9 - Frequência dos sinais e sintomas mais comuns encontrados nos pacientes com malária por *P. vivax* e *P. falciparum* incluídos no estudo

Sintoma clínico	Total (<i>P. vivax</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i> e infecção mista) N*=69			<i>P. vivax</i> N*= 42			<i>P. falciparum</i> N*=18		
	N**	n	Sim (%)	N**	n	Sim (%)	N**	n	Sim (%)
Febre	69	68	(99)	42	42	(100)	18	17	(95)
Cefaléia	67	63	(94)	41	40	(98)	18	16	(90)
Prostração	62	58	(94)	37	35	(95)	18	16	(89)
Mialgia	63	57	(91)	38	37	(97)	17	13	(76)
Sudorese	35	31	(89)	21	19	(90)	10	8	(80)
Calafrio	65	56	(86)	40	33	(82)	17	15	(88)
Artralgia	61	36	(59)	37	24	(65)	17	8	(47)
Náuseas	61	36	(59)	36	23	(64)	18	9	(50)
Dor retro-orbitária	59	25	(42)	36	17	(47)	17	6	(35)
Fotofobia	57	22	(39)	35	14	(40)	17	6	(35)
Vômitos	61	22	(36)	36	13	(36)	18	6	(33)
Dor abdominal	58	19	(33)	35	12	(35)	16	4	(25)
Alteração no paladar	31	10	(32)	19	7	(37)	9	2	(22)
Diarréia	61	16	(26)	36	10	(28)	18	5	(28)
Exantema	60	13	(22)	37	5	(13)	15	5	(29)
Palidez cutâneo mucosa	60	37	(62)	37	21	(57)	18	12	(67)
Esplenomegalia	63	30	(52)	38	18	(47)	17	12	(71)
Icterícia	61	30	(49)	37	17	(46)	17	10	(60)
Hepatomegalia	64	28	(44)	39	16	(41)	17	8	(47)
Desidratação	61	22	(36)	37	8	(22)	17	10	(59)
Hipotensão arterial	61	7	(11)	40	3	(8)	17	3	(18)
Manifestação Hemorrágica	60	9	(15)	37	5	(14)	17	2	(9)
Petéquias	60	07	(12)	37	3	(8)	17	2	(12)
Sangramento ativo	60	02	(3)	37	2	(5)	17	0	-

N*= número de casos de acordo com a espécie incluído no estudo

N**= número total de casos analisados

A palidez cutâneo–mucosa observada no exame físico foi confirmada laboratorialmente em 57% dos casos. A sensibilidade do exame físico (palidez cutâneo–mucosa) para identificação de anemia no paciente com malária foi 80% e a especificidade 48%, quando o padrão-ouro para diagnóstico da anemia foi a concentração de hemoglobina (Hb/dl) e/ou o hematócrito.

Dos sete pacientes que tiveram hipotensão postural, cinco tinham desidratação. Todos evoluíram de forma satisfatória, após hidratação.

A descrição da manifestação hemorrágica, contagem de plaquetas e espécie de plasmódio encontra-se na tabela 10.

Tabela 10 - Manifestação hemorrágica e contagem de plaquetas

Manifestação Hemorrágica	Contagem de plaquetas	Espécie
Petéquias	30 000	<i>P.v</i>
Petéquias	35 000	<i>P.v</i>
Petéquias	36 000	<i>P.m</i>
Petéquias	68 000	<i>Mista</i>
Petéquias	74 000	<i>P.v</i>
Petéquias	86 000	<i>P.f</i>
Melena	89 000	<i>P.v</i>
Petéquias	118 000	<i>P.f</i>
Gengivorragia	-	<i>P.v</i>

Vinte e dois pacientes (32%) foram internados no IPEC no período (Tabela 11):

Tabela 11 - Frequência de internação de acordo com a espécie que causou a infecção

Espécie	Internação	
	n	%
<i>P. vivax</i> (n=42)	9	21
<i>P. falciparum</i> (n=18)	10	56
<i>P. malariae</i> * (n=2)	-	-
Infecção mista (n=7)	4	57
Total (N= 69)	22	31

*Os dois casos diagnosticados com malária por *P. malariae* foram internados em outra Instituição antes de terem a confirmação da espécie de *Plasmodium*, mas após re-avaliação pelo grupo de DFA do IPEC foram acompanhados ambulatorialmente.

Os critérios de internação foram: **1-** parasitemia *P. falciparum* > 100.000p/μL, **2-** presença de sinais clínico-laboratoriais de gravidade, **3-** impossibilidade de ingestão de medicamento por via oral, **4-** supervisão de dose administrada.

A mediana de parasitos na corrente sanguínea no ato da internação foi 15.441p/μL (infecção por *P. falciparum*), a contagem mínima 45p/μL (infecção por *P. vivax*) e a máxima >100.000p/μL (infecção por *P. falciparum*).

As características clínicas e laboratoriais que indicam malária grave por *P. falciparum* (OMS, 2008 – vide marco teórico) foram utilizadas neste estudo também para definir os casos de malária grave por *P. vivax*, em função da inexistência de critérios bem definidos para a infecção por esta espécie até o presente momento.

Do total de pacientes atendidos no IPEC, 13 (19%) apresentaram mais de um critério de definição de malária complicada segundo a OMS. Desses, 10 tinham infecção por *P. falciparum*, dois por *P. vivax* e uma infecção mista (Tabela 12).

Tabela 12 - Características clínicas e laboratoriais dos casos graves (OMS) atendidos no IPEC.

Evento	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10	Caso 11	Caso 12	Caso 13
Espécie	<i>Mista</i>	<i>P.f*</i>	<i>P.v**</i>	<i>P.v**</i>	<i>P.v**</i>								
Primo infecção	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não
Idade	31	41	27	31	31	40	14	28	32	32	23	35	58
Sexo	F	F	F	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M
Internação CTI	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
Malária Cerebral ¹	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Anemia Grave ²	Sim	Sim	Não	Sim	-	Não							
Insuficiência Renal Aguda ³	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não						
Edema Pulmonar	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Choque ⁴	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Acidose (pH < 7,25)	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Sangramento ativo ⁵	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Hiperparasitemia ⁶	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
TGO ⁷ aumentada	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
TGP ⁸ aumentada	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
Bilirrubina aumentada ⁹	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não
Óbito	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

1. Malária cerebral – diminuição do nível de consciência, convulsões ou coma
2. Anemia Grave – Valor de hemoglobina (Hb g/dl) < 7g/dl
3. Insuficiência Renal Aguda – diurese < 400 ml/dia ou Creatinina > 3,0
4. Choque: Pressão arterial sistólica < 80mm/Hg ou sinais de hipoperfusão tecidual
5. Sangramento espontâneo não vaginal ou CID
6. Parasitemia ≥ 100 000 p/μL
7. Transaminase/TGO UI/l > 144 UI/l
8. Transaminase/TGP Ui/l > 150 UI/l
9. Bilirrubina Total mg/dL > 3,0 mg/dL

**P.f* = *Plasmodium falciparum*

***P.v* = *Plasmodium vivax*

Todos os pacientes que apresentaram algum critério de definição para malária grave/OMS foram diagnosticados em período ≥ 48 horas do início dos sintomas.

Infecções associadas a malária como salmoneloses, arboviroses, hepatites e parvovírus B19 foram descartados em todos os pacientes, após hemocultura, teste de Widal, marcadores de hepatites, PCR para febre amarela e PCR e sorologia para dengue e parvovírus B19, todos com resultado negativo.

Dos pacientes com algum critério de definição para malária grave/OMS, sete (64%) eram primoinfectados. Nenhum paciente incluído no estudo apresentou hipoglicemia.

Também foram considerados no estudo como casos graves/complicados todos os indivíduos que apresentaram um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: hipotensão, desidratação, oligúria, lipotímia associada a hipotensão postural, presença de icterícia detectável clinicamente, anemia e trombocitopenia grave, independente dos critérios de gravidade da OMS, conforme ilustra a tabela 12 (casos de 1 a 8) e tabela 13:

Tabela 13 - Casos complicados que não preencheram critérios de gravidade da OMS

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Primo infecção	Sim	Não	Sim	Não	Não
Espécie de plasmódio	<i>P.v</i>	<i>P.v</i>	<i>P.v</i>	<i>P.v</i>	<i>P.v</i>
Hipotensão arterial ¹	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Desidratação	Não	Sim	Sim	Não	Sim
Lipotímia	Não	Sim	Não	Não	Não
Icterícia	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Critério de Gravidade /OMS	Não	Não	Não	Não	Não

1. Hipotensão arterial: Pressão arterial sistólica ≤ 90 mm/Hg ou hipotensão postural

Do total de casos de malária por *P. falciparum*, nove (50%) tiveram algum critério de gravidade estabelecido pela OMS, três pacientes (7%) com infecção por *P.*

vivax, assim como um indivíduo com infecção mista. Nenhum caso por *P. malariae* se encaixou nos critérios de gravidade estabelecidos pela OMS.

Além dos treze pacientes que preenchem os critérios da OMS, outros cinco preencheram os critérios de gravidade do IPEC totalizando 18 casos graves. A diferença entre os critérios de gravidade da OMS e do IPEC é que os critérios do IPEC foram essencialmente clínicos incluindo hipotensão, hipotensão postural, sangramento ativo, icterícia detectável clinicamente, sem consideração exclusiva aos os exames laboratoriais.

Dos 42 casos de malária por *P. vivax*, oito (19%) apresentaram algum sinal de complicação e/ou gravidade (Tabela 14).

Tabela 14 – Casos complicados de malária por *P. vivax*

<i>Critérios OMS</i>	Caso 1	Anemia grave e bilirrubina aumentada
	Caso 2	Sangramento ativo e Transaminase/TGO aumentada
	Caso 3	Sangramento ativo e Transaminase/TGO aumentada
<i>Critérios Clínicos</i>	Caso 4	Hipotensão postural
	Caso 5	Lipotímia associada à hipotensão, desidratação, icterícia.
	Caso 6	Hipotensão postural e desidratação
	Caso 7	Hipotensão arterial e icterícia
	Caso 8	Desidratação e icterícia

Cinco brasileiros com infecção por *P. falciparum* e parasitemia acima de 100 000p/μL, provenientes da África, foram internados no Centro de Terapia Intensiva (CTI) com média de internação de 1,3 dia. Desses, 80% (n=4) evoluíram com cura da infecção sem seqüelas e um morreu; um paciente de 14 anos, natural do RJ, morando há seis meses em Maputo (Moçambique), primoinfectado por *P. falciparum* com quadro grave com choque e insuficiência respiratória aguda e necessidade de cuidados intensivos, apesar de parasitemia < 1 000 parasitos (800 parasitos/μL no momento do diagnóstico) também evoluiu de forma satisfatória com cura da infecção.

Dos quatro indivíduos com infecção por *P. falciparum* e malária cerebral, um evoluiu para coma profundo (Score < 9, na Escala de coma de Glasgow).

A média de internação de todos os pacientes hospitalizados foi 3,6, dias, mediana 3,0, variância 2,98, desvio padrão 1,7 e os extremos de um e sete dias.

Os dois casos de malária provenientes da região de Mata Atlântica do estado do RJ tinham características semelhantes. Os indivíduos entraram em área de mata e apresentaram infecção por *Plasmodium vivax* com baixa contagem de parasitos, aliada a sintomatologia pouco exuberante, febre baixa (<38°C) e esplenomegalia. Ambos não necessitaram de internação. Um caso foi diagnosticado no mês de março de 2006 e o outro em maio 2008.

A suspeita de malária transfusional ocorreu após uma cirurgia ortopédica realizada em clínica privada no mês de janeiro de 2009. Na ocasião foi transfundido papa de hemácias proveniente de um Banco de Sangue da região serrana do estado do Rio de Janeiro (Petrópolis, RJ). No dia seguinte após a transfusão, a paciente iniciou quadro de cefaléia e três semanas após apresentou febre, mialgia e artralgia. Os exames laboratoriais evidenciavam trombocitopenia grave (36 000 plaquetas). O diagnóstico de malária por *P. malariae* foi suscitado e confirmado 50 dias após a hemotransfusão, quando, na ocasião, foi instituído o tratamento.

6.3 DIAGNÓSTICO

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico de malária independente da espécie que causou a infecção foi: média de dez dias, mediana de cinco dias, desvio padrão de 15 dias, mínimo de ≤ 24 horas e máximo de 88 dias, conforme tabela 15.

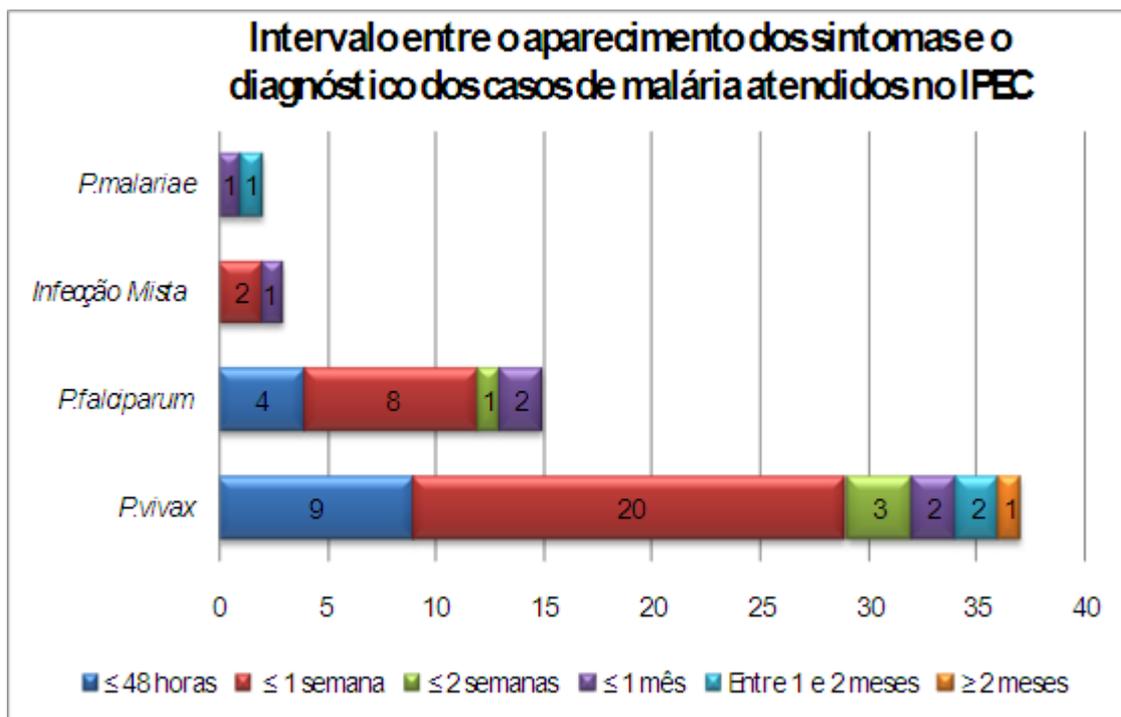
Tabela 15 - Tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico clínico/laboratorial de malária, de acordo com a espécie que causou a infecção.

	<i>P. vivax</i>	<i>P. falciparum</i>	Infecção Mista
Média/dias	10	8	12
Mediana/dias	3	5	11
Máximo/dias	88	30	19
Mínimo/horas	24h	$\leq 24h$	72h

Os dois casos de malária por *P. malariae* levaram 19 e 50 dias entre o início dos sintomas e o diagnóstico clínico/laboratorial de malária.

Aproximadamente 25% dos casos atendidos foram diagnosticados e tratados em até 48 horas do início após sintomas da doença (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Intervalo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico dos casos de malária atendidos no IPEC no período de janeiro de 2005 a novembro de 2009.



Dos vinte e sete indivíduos provenientes de outras instituições de saúde 15 (55%) receberam diagnóstico clínico de dengue antes de chegarem ao IPEC.

6.3.1 Exames laboratoriais

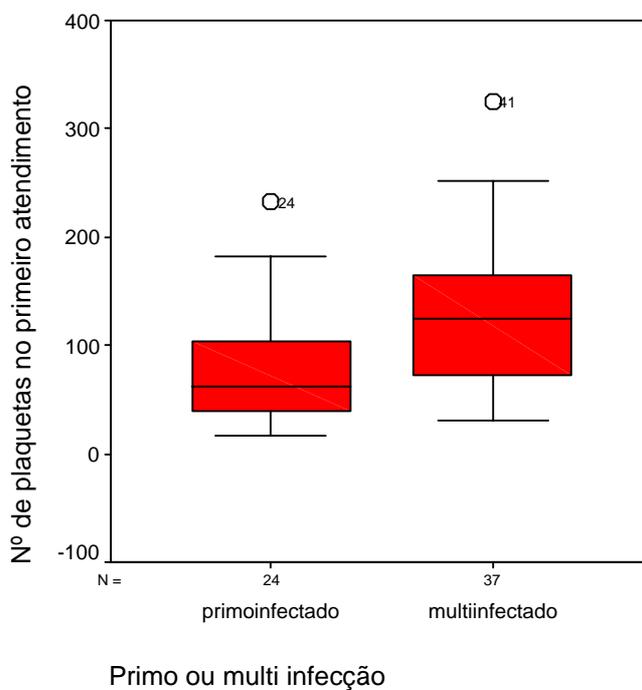
Foram analisados 65 hemogramas referentes a 65 pacientes distintos.

A relação entre a contagem de plaquetas e primoinfecção pode ser visualizada tabela 16.

Tabela 16 - Contagem de plaquetas no primeiro atendimento

	<i>Primoinfectado</i> (n=26)	<i>Não primoinfectado</i> (n=39)	Total (n=65)
Média	79, 000	127, 000	108, 000
Mediana	61, 500	125, 000	98, 000
Desvio Padrão	56, 000	66, 000	64, 000
Mínima	16, 000	30, 000	16, 000
Máxima	232, 000	325, 000	325,000

Gráfico 4 – Contagem de plaquetas no primeiro atendimento de pacientes primo ou não-primo (multi) infecção.



O número de plaquetas nos pacientes primoinfectados foi menor do que o número de plaquetas nos pacientes que já tiveram malária anteriormente (Teste Mann Whitney = 0,006, $p = 0,005$).

6.3.2 Trombocitopenia

A trombocitopenia foi observada em 51 (78%) pacientes. Sua distribuição conforme a espécie pode ser observada na tabela 17.

Tabela 17 - Contagem de plaquetas de acordo com a espécie que causou a infecção.

Contagem de plaquetas	Espécie que causou a infecção							
	<i>P. vivax</i> N= 42		<i>P. falciparum</i> N=18		<i>P. malariae</i> N= 2		Infecção mista N=7	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Trombocitopenia (entre 150 e 50 mil) (n= 51)	30	59	14	27	2	4	5	10
Trombocitopenia Grave (≤ 50 mil) (n=13)	4	31	6	46	1	8	2	15

A trombocitopenia ocorreu em 14 pacientes com infecção por *P. falciparum* (78%), 30 pacientes com *P. vivax* (71%), em cinco pacientes com infecção mista (71%) e nos dois pacientes com *P. malariae*.

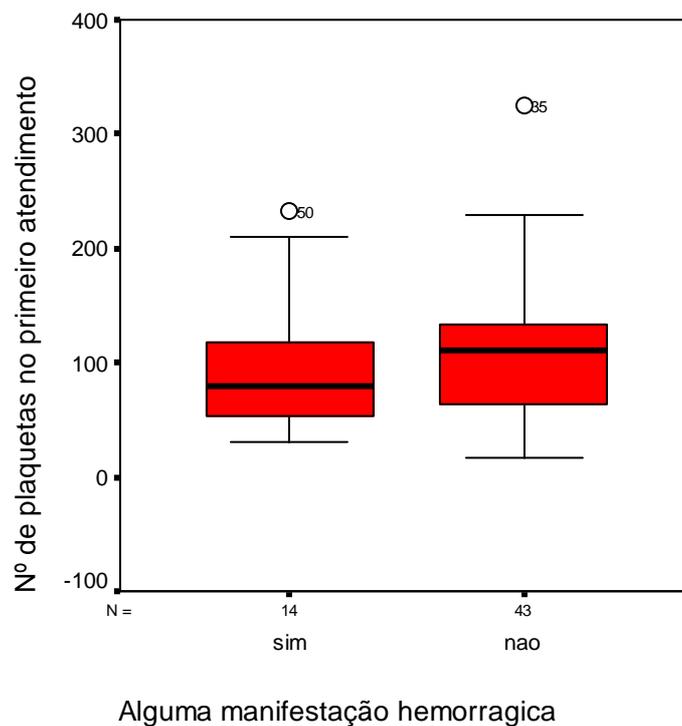
6.3.3 Trombocitopenia Grave

A trombocitopenia grave foi observada em treze pacientes (22%), seis infecções por *P. falciparum* (33%), duas infecções mistas (29%), quatro infecções por *P. vivax* (11%) e em um paciente com infecção por *P. malariae*.

Dos pacientes com trombocitopenia grave, três (23%) apresentaram manifestações hemorrágicas, todos petéquias em membros inferiores e/ou região axilar.

A maioria dos indivíduos com trombocitopenia grave (61,5%) eram primoinfectados.

Gráfico 5 - Contagem de plaquetas no primeiro atendimento X manifestação hemorrágica



6.3.4 Anemia

A anemia (n=62) ocorreu em 32 (51%) pacientes, dos quais 17 primoinfectados (53%) (tabela 18). O aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico/início do tratamento específico para malária em 23 pacientes (72%) foi: média 16 dias, mediana seis dias, mínimo um dia e máximo de 88 dias. Em cinco pacientes com anemia, o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico e tratamento da malária foi inferior a cinco dias.

Tabela 18 - Frequência da anemia de acordo com a espécie que causou a infecção

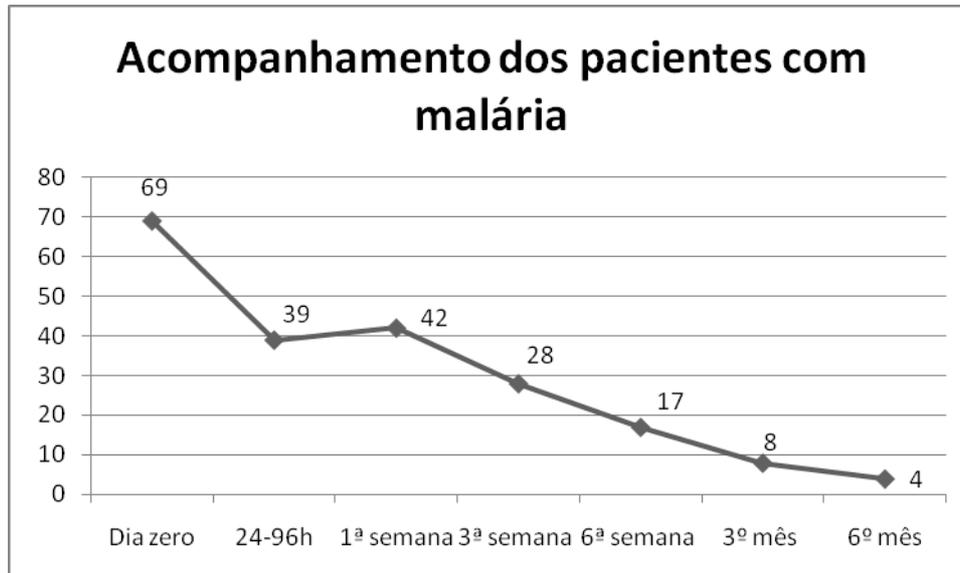
	<i>P. vivax</i> N= 42		<i>P. falciparum</i> N= 18		<i>Infecção mista</i> N=7		<i>P. malariae</i> N=2		<i>Total</i> N=69	
Anemia	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hg ≤11mg/dL	14	33	10	56	6	86	2	100	32	46
Anemia Grave Hg ≤ 7 mg/dL	1	2	1	6	1	14	0	-	3	4

Não houve correlação entre o número de parasitos por μL e a presença de anemia. Dos 32 indivíduos com anemia, três tinham parasitemia superior a 100.000p/ μL e os demais parasitemia inferior a 30.000p/ μL .

6.4 ACOMPANHAMENTO

O acompanhamento dos pacientes atendidos pode ser observado no gráfico 6.

Gráfico 6 - Acompanhamento dos pacientes com malária.



Quarenta e dois indivíduos (61%) compareceram na primeira semana após o início do tratamento. Alguns desses indivíduos (n= 39), não compareceram a consulta no período de 24-96 horas após o início do tratamento e vieram apenas na consulta da primeira semana (57%).

6.4.1 Gota Espessa x PCR

Foram comparados 102 exames microscópicos (gota espessa) com os exames moleculares (PCR) de amostras de sangue indivíduos atendidos a partir de 01 de janeiro de 2007. Dessa maneira, foram analisados os resultados dos testes de 31 (94%) dos 33 indivíduos incluídos no estudo a partir desta data. Para 22 (67%) pacientes as amostras foram comparadas no momento do diagnóstico e nos controles de cura.

A comparação entre os resultados de gota espessa e PCR estão discriminados na tabela 19.

Tabela 19 - Comparação do diagnóstico microscópico pela gota espessa com o diagnóstico molecular pela PCR no momento do diagnóstico e na verificação de cura.

GOTA ESPESSA										
PCR	<i>P.f</i>		<i>P.v</i>		<i>P.f + P.v</i>		Negativa		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>P.f</i>	15	100	-	-	-	-	5	9	20	20
<i>P.v</i>	-	-	29	91	-	-	3	5	32	31
<i>P.f+P.v</i>	-	-	3	9	-	-	-	-	3	3
Negativa			-	-	-	-	47	86	47	46
Total	15	100	32	100	-	-	55	100	102	100

Diagnóstico

A PCR para espécie foi testada no ato do diagnóstico em 22 pacientes, todos com diagnóstico de infecção por plasmódio pela gota espessa.

Em 91% das amostras (n=20), houve concordância entre o resultado das duas metodologias.

Das 2 amostras com resultado discordante, a espécie identificada por exame microscópico foi *P. vivax*, enquanto que o exame molecular detectou infecção mista, por *P. vivax* e *P. falciparum*, conforme demonstra a tabela 20.

Tabela 20 – Comparação do diagnóstico microscópico pela gota espessa com o diagnóstico molecular pela PCR no momento do diagnóstico.

GOTA ESPESSA										
	<i>P.f</i>		<i>P.v</i>		<i>P.f + P.v</i>		Negativa		Total	
PCR	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>P.f</i>	6	100	-	-	-	-	-	-	6	27
<i>P.v</i>	-	-	14	87.5	-	-	-	-	14	64
<i>P.f+P.v</i>	-	-	2	12.5	-	-	-	-	2	9
Negativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	6	100	16	100	-	-	-	-	22	100

Acompanhamento

A PCR para espécie foi testada em 80 amostras de sangue de 31 pacientes para verificação de cura.

O tempo de coleta dessas amostras variou de 24 horas a seis meses (180 dias) após a instituição do tratamento. Os resultados da comparação da PCR com o exame microscópico por gota espessa estão descritos na tabela 21.

Tabela 21 – Comparação do diagnóstico microscópico pela gota espessa (GE) com o diagnóstico molecular pela PCR, de acordo com o período da coleta.

	PCR +		PCR –		PCR +		PCR mista		Total	
	e GE +		e GE –		e GE –		e GE <i>P.vivax</i>			
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
<i>24-96h</i>	20	74	3	11	3	11	1	4	27	100
<i>1 semana</i>	1	6	15	83	2	11	-	-	18	100
<i>2-3 semanas</i>	-	-	13	81	3	19	-	-	16	100
<i>4-6 semanas</i>	2	17	10	83	-	-	-	-	12	100
<i>3 meses</i>	-	-	5	100	-	-	-	-	5	100
<i>6 meses</i>	1	50	1	50	-	-	-	-	2	100
Total	24	30	47	59	8	10	1	1	80	100

Das 80 amostras, em 71 (89%) houve concordância entre os resultados dos dois métodos e nove amostras tiveram resultados discordantes.

Em uma dessas amostras discordantes, correspondente ao controle de cura de 24h e cujos resultados foram concordantes no momento do diagnóstico, a PCR diagnosticou infecção mista (*P. falciparum* e *P. vivax*) enquanto que a gota espessa identificou somente parasitos de *P. vivax*. O paciente foi tratado somente para infecção por *P. vivax* e evoluiu com cura clínica e laboratorial com controle de cura de sete dias negativo para ambos os métodos.

Nas demais amostras (n=8), a discordância apresentada foi gota espessa negativa e PCR positiva nos controles de cura realizados em período superior a 48h após o início do tratamento. Em uma dessas amostras, a PCR foi positiva antes do exame microscópico e identificou precocemente uma recaída por *P. vivax*. Já nas outras amostras, a PCR manteve resultado positivo após a negatificação da lâmina, provavelmente em decorrência de um número reduzido de parasitos indetectáveis pelo exame microscópico, visto que o resultado da PCR foi negativo no controle de cura seguinte.

Na amostra analisada, não houve nenhum caso de PCR negativo e gota espessa positiva (Tabela 22).

Tabela 22 – Comparação entre o resultado do exame microscópico por gota espessa e o exame molecular por PCR durante o acompanhamento para verificação de cura.

GOTA ESPESSA										
PCR	<i>P.f</i>		<i>P.v</i>		<i>P.f + P.v</i>		Negativa		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>P.f</i>	9	100	-	-	-	-	5	10	14	17.5
<i>P.v</i>	-	-	15	94	-	-	3	5	18	22.5
<i>P.f+P.v</i>	-	-	1	6	-	-	-	-	1	1
Negativa			-	-	-	-	47	85	47	59
Total	9	100	16	100	-	-	55	100	80	100

7 DISCUSSÃO

7.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Aproximadamente 99% dos casos de malária atendidos no IPEC foram identificados em viajantes. A malária é a causa mais comum de morte prevenível entre as doenças infecciosas em viajantes, e também a causa mais freqüente de febre pós viagem (Hill et al, 2006).

O número de casos de malária por *P. vivax* diagnosticado no IPEC/Fiocruz foi superior ao de outras espécies, já que a maioria dos pacientes era proveniente da região Amazônica, onde a espécie predomina; cerca de 85% dos casos aí registrados são causados por essa espécie. A frequência de detecção de *P. malariae* e de infecções mistas foi maior do que a registrada pela SVS/MS. A utilização apenas da gota espessa como método diagnóstico pode ser responsável pela prevalência subestimada de *P. malariae* e de infecções mistas no Brasil, já que a distensão sangüínea e a PCR para confirmação da espécie não podem evidentemente ser utilizadas de forma sistemática na rotina de diagnóstico dos casos. O *P. falciparum*, também foi encontrado com frequência maior à encontrada na área endêmica brasileira (Brasil MS, 2008), em função das infecções adquiridas fora do Brasil, sobretudo na África, área onde esta espécie de plasmódio predomina (CDC, 2009). Nenhum paciente proveniente do exterior foi diagnosticado com infecção por *P. malariae*. A distribuição de infecção por *P. malariae* é freqüentemente relatada como irregular nas principais regiões endêmicas do mundo, sendo mais prevalente na África Subsaariana e na região do Pacífico onde em estudos de massa a prevalência atinge 15-30% (Mueller et al, 2007).

Apesar da utilização de *primers* para o diagnóstico molecular de *Plasmodium* e do diagnóstico de exclusão das espécies *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*, nenhum caso de *P. ovale* ou *P. knowlesi* foi diagnosticado durante o período do estudo. A transmissão de *P. ovale* é limitada a áreas tropicais da África, Papua Nova Guiné, Indonésia e Filipinas. Na maioria das regiões onde o *P. ovale* é observado, a sua prevalência raramente excede os 3-5% (Mueller et al, 2007). A transmissão de *P. knowlesi* restrita ao Sudeste Asiático (Cox-Singh J et al, 2008) também não foi diagnosticada.

7.1.1 Características sócio demográficas

A maioria dos pacientes com malária atendidos no IPEC era do gênero masculino, padrão semelhante ao descrito em estudos epidemiológicos conduzidos na Região Amazônica brasileira (Suárez-Mutis et al, 2008). Essa proporção masculina reflete uma maior exposição dos homens em locais de risco potencializado por profissões/ocupações consideradas com um risco maior para a aquisição da malária, assim como nas demais doenças infecciosas.

A mediana de idade dos pacientes foi de 31 anos e a faixa etária de 30 a 39 anos, seguido de 20 a 29 anos foi a que concentrou o maior número de casos, padrão diferente da Amazônia Legal cujas faixas etárias mais afetadas são respectivamente: 0 a 9 anos e 10 a 19 anos (Brasil MS, 2008). Essa diferença pode ser explicada pelo tipo de exposição casual das pessoas atendidas em nosso serviço, adultos em constante deslocamento, diferente da maioria dos moradores de áreas endêmicas, submetidos, aparentemente, à transmissão domiciliar.

O perfil sócio-cultural dos pacientes atendidos no IPEC também difere do padrão encontrado em áreas endêmicas. A maior parte dos indivíduos era da cor branca, com nível superior de escolaridade e a quase totalidade (n=66) adquiriu a infecção em viagem à área endêmica. A maioria dos pacientes (n=63) era de nacionalidade brasileira, sendo que os que viajaram para o exterior eram procedentes de Luanda, Angola, onde estiveram pelas várias oportunidades de emprego que têm surgido naquele país, sobretudo para trabalhadores de construção civil e profissionais de nível superior como engenheiros. Apesar de representarem uma classe de maior acesso à informação não procuraram serviço de aconselhamento de viagem antes do deslocamento para a África.

Uma significativa proporção de pacientes era proveniente da Guiana Francesa, para onde brasileiros se deslocam para ocupar diretamente do garimpo ou de atividades afins, vivendo em condições precárias de subsistência. Essas ocupações são caracterizadas como profissões de risco, já que, imigrantes, com pouca ou nenhuma informação sobre a epidemiologia da malária, com tempo de exposição prolongado ao risco de infecção e sem conhecimento sobre a doença, não tomam as medidas simples de prevenção da infecção.

A segunda nacionalidade mais atendida na Unidade foi de angolanos, talvez pela imigração dessa população, marcada no Rio de Janeiro, em moradias próximas ao *Campus* da Fiocruz, nos últimos anos.

7.1.2 Distribuição Geográfica

Dentre os prováveis locais de infecção no Brasil, o estado do Amazonas, considerado área de alto risco para a aquisição de malária, foi responsável por 42 % dos casos. Manaus, Itaituba, Oriximiná e Cruzeiro do Sul, juntos, concentraram 45% do total de casos atendidos, similarmente, Manaus, Cruzeiro do Sul e Porto Velho concentram aproximadamente 20% de todos os casos de malária da região Amazônica (Brasil MS, 2009). Essa similaridade de dados sugere a capacidade de uma Unidade Sentinela na região Extra-Amazônica, que recebe viajantes de todo o Brasil, de reproduzir a distribuição e a concentração geográfica dos casos de malária da área endêmica do país.

Na nossa amostragem, a cidade de Manaus foi responsável por 25% de todos os casos adquiridos no Brasil. A capital amazonense é, de fato, uma das poucas que apresenta transmissão de malária em área urbana, especialmente em sua periferia (IPA de 81,3 a cada 1.000 habitantes). Alguns dos indivíduos praticavam eco-turismo em chamados "Hotéis de Selva ou Hotéis de Floresta" que têm suas acomodações muito próximas a áreas densas de florestas. O alto nível de transmissão de malária em Manaus pode ser explicado pelas condições climáticas, representadas pela variação de temperatura no estado que oscila entre 18°C a 34°C, com uma umidade relativa de 80% regulada pela floresta tropical, favoráveis ao desenvolvimento e longevidade dos anófeles; pelas variações ambientais, como as alterações no ciclo das chuvas, com reflexos na enchente e vazante dos rios e igarapés; e por fatores sociais, verificados principalmente pela ocupação desordenada da terra (SUSAM, DEVIS, 2002).

Itaituba, onde ocorreram quatro dos nove casos procedentes do Pará, é a quarta cidade no *ranking* de número de casos de malária no estado e está situada às margens do Rio Tapajós onde é alto o risco de adquirir malária (IPA de 73,6 a cada 1.000 habitantes). A seguir, Oriximiná, com três casos, em *cluster*, se localiza na bacia do rio Trombetas e apresentou risco aumentado de adquirir malária em 2009, quando sofreu com chuvas e inundações. Paraupebas, conhecida por sua intensa atividade mineradora - (Mina de Ferro de Carajás, da Companhia Vale do Rio Doce)-, emprega profissionais, de nível superior, que dividem seu tempo entre o Rio de Janeiro e Paraupebas, onde se hospedam por longos períodos de trabalho. Esses casos ilustram o trânsito e a exposição constante de indivíduos não-imunes ao risco de infecção nas minas de ouro da região.

A detecção de um caso de *P. malariae* da cidade de Barcelos (AM), onde predomina a infecção por *P. vivax* (Suárez-Mutis et al, 2008) e os casos de infecção por *P. falciparum* adquiridos recentemente no município de Oriximiná no Pará podem ser indicadores da utilidade da Unidade também para a detecção de surtos nas áreas onde essas espécies não são predominantes.

O estado de Rondônia, em sua fronteira com o estado do AM, apresenta área considerada de alto risco para a aquisição da doença e representa aproximadamente 20% das infecções adquiridas na Amazônia. Porto Velho, uma das cidades com o IPA mais elevado da região noroeste, esteve representada pela quase totalidade dos casos do estado.

Os pacientes provenientes do Acre, em sua maioria do município de Cruzeiro do Sul, um dos três municípios que concentram 20% dos casos na estatística nacional, foram possivelmente infectados em uma comunidade do Santo Daime amplamente frequentada por seguidores da doutrina, e que resulta no fluxo constante de pessoas entre os templos localizados nas cidades do Rio de Janeiro-RJ e Lumiar-RJ, dentre outras.

Pouco se sabe sobre os fatores envolvidos na cadeia de transmissão da malária autóctone na região de Mata Atlântica no estado do Rio de Janeiro. Um dos pacientes adquiriu malária em Guapimirim na região da Serra dos Órgãos e, o outro, adquiriu no distrito de Lumiar pertencente à cidade de Nova Friburgo. A presença de grupos de seitas religiosas que vêm da Amazônia poderia ser responsável pela introdução da malária no distrito de Lumiar. No entanto, inquéritos sorológicos realizados há cerca de 10 anos não evidenciaram a presença de indivíduos infectados por ocasião da detecção do caso de malária em visitante da região (Lourenço, comunicação pessoal). A instalação de madeiras em Friburgo, abastecidas com produtos de árvores trazidas da região amazônica, associada à possibilidade de transporte de mosquitos infectados também poderiam funcionar como focos de infecção. Embora não haja relato de casos de malária entre os profissionais que trabalham nesses locais, eles nunca foram submetidos à investigação de infecção assintomática. Finalmente, a presença de macacos *bugios* da espécie *Alouatta guariba*; de *Anopheles Kertessia cruzi* na região de Mata Atlântica do Rio de Janeiro e dos casos de malária em indivíduos que entraram em área de mata fechada são fortes indícios de que pode haver casos de infecção assintomática na região. A falta de investigação dos casos de malária autóctones no estado do Rio de Janeiro não nos permite ter uma dimensão do que realmente acontece

na região. Estudos realizados em estados vizinhos confirmaram, por inquérito sorológico ou métodos moleculares, a infecção assintomática por *Plasmodium* nos estados de São Paulo (Marques Gram et al, 2008) e Espírito Santo (Cerutti, 2007). Nos últimos anos, tem sido observada a ocorrência de surtos de transmissão de malária em diversos estados fora da Região Amazônica. O estado do Ceará apresentou, em 2002, 402 casos autóctones de malária por *P. vivax*. No ano de 2004, surtos importantes ocorreram especialmente no estado do Piauí com o registro de 89 casos (Brasil MS, 2006). Os estados do Sudeste apresentam uma média anual de casos consideravelmente maior do que registrados no estado do RJ. Nesse estudo o que se pode concluir é que, em ambos os casos estabelecidos como autóctones, os pacientes entraram em área de mata ou estiveram muito próximos a ela, apresentaram infecção por *P. vivax* com baixa parasitemia, sintomatologia moderada e tiveram inicialmente o diagnóstico de dengue. Um inquérito sorológico na região poderá esclarecer se há ou não infecção assintomática e, portanto transmissão de *Plasmodium* na região de mata Atlântica do estado do Rio de Janeiro.

Todo indivíduo ao viajar para área de transmissão de malária deve receber orientações sobre métodos de prevenção que incluem: consciência do risco, evasão a picadas de mosquito e alerta aos sintomas. Ao aparecimento de febre, o viajante deve urgentemente procurar atendimento médico informando sua história de viagem e o profissional de saúde deve indicar pesquisa de plasmódio imediatamente (Hill et al, 2006).

7.1.3 Sazonalidade

Janeiro e fevereiro foram os meses com maior número de infecções diagnosticadas no IPEC em indivíduos provenientes da região Amazônica, cujo pico de transmissão nos últimos anos tem ocorrido no mês de agosto, seguido dos meses de janeiro a maio, com certa variação de acordo com o estado da região (Brasil MS, 2008). Julho, outubro e novembro, outros meses com maior número de casos detectados na nossa Unidade, coincide com o período de férias escolares e feriados, e conseqüente maior deslocamento populacional.

Março, abril, agosto e dezembro foram os meses com maior número de infecções diagnosticadas em indivíduos provenientes do exterior. Durante o período do estudo (2005-2009) não foi diagnosticado nenhum caso de malária no mês de junho.

O atraso na suspeita e diagnóstico dos casos pode ter contribuído para um número de casos maior em meses que normalmente não apresentariam tantos casos na área endêmica. Embora saiba-se que a incidência da malária tem variado de mês para mês e de ano para ano (Suárez-Mutis in Coura, 2007) uma casuística maior é necessária para uma análise mais fidedigna da sazonalidade da malária observada a partir da nossa unidade.

A Fiocruz pode ser considerada um serviço sentinela de malária no município do Rio de Janeiro, pela sua capacidade de diagnosticar, tratar, notificar e investigar os casos. A instituição abriga o Centro de Pesquisa, Diagnóstico e Treinamento em Malária, CPD-Mal, unidade de Referência da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde para o diagnóstico de malária na Região Extra-Amazônica, e dispõe de equipe de infectologistas, enfermeiros, epidemiologistas, imunologistas, parasitologistas, farmacêuticos e biólogos moleculares estudiosos de malária. O CPD-Mal corresponde, portanto, a uma estrutura capaz de detectar casos importados de malária e executar a vigilância de malária na região de Mata Atlântica no estado, já que todo paciente febril com história de deslocamento para áreas de transmissão estável e de mata Atlântica é submetido ao exame clínico e parasitológico direto e molecular para diagnóstico de malária. A estrutura é competente também no monitoramento de complicações e de falhas terapêuticas. Responsável por 20% dos diagnósticos de infecção no município, a instituição está apta a realizar atendimento de excelência a um número maior de pacientes.

7.2 ASPECTOS CLÍNICOS

7.2.1 Período de Incubação

O período médio de incubação observado no estudo foi de 40 dias para as infecções por *P. vivax*, 15 para as infecções mistas (*P.f+P.v*), e 12 dias para as infecções por *P. falciparum*. O período máximo observado para infecção por *P. malariae* foi de aproximadamente seis meses (201 dias), quatro meses (131 dias) para *P. vivax*, e dois

meses (60 dias) para *P. falciparum*, com média de 32 dias para todas as espécies. Os casos de malária por *P. vivax* diagnosticados no IPEC apresentaram um período de incubação aproximadamente duas vezes e meia maior do que o período clássico (14 dias) descrito na literatura (Suárez-Mutis, 2005, Brasil MS, 2001, Krogstad DJ, 1995).

Cinco indivíduos apresentaram um período de incubação ≥ 90 dias: em quatro casos a infecção foi causada por *P. vivax* e no outro a infecção foi por *P. malariae*. Todos os indivíduos eram provenientes da região amazônica brasileira e negavam retorno à região de transmissão de malária nos últimos anos.

Esse tempo se estendeu em primo-infectados e não primo-infectados, de modo que nesses últimos, a possibilidade de recaída não pode ser afastada. Contudo o período entre a última infecção e a infecção atual desses pacientes foi superior a cinco anos, excedendo o período de recaída máximo para infecção por *P. vivax* descrito na literatura (Fairhurst & Wellems, 2009). Tempos de incubação prolongados tem sido descritos em infecções por *P. malariae* (Chadee DD et al, 2000) e em infecções causadas por algumas cepas de *P. vivax* em regiões temperadas (Garnham PCBR et al 1975), porém até o momento não há relato de períodos semelhantes no Brasil.

Classicamente, os períodos de incubação prolongados estão associados ao uso de quimioprofilaxia (QPX), o que não é o caso dos indivíduos incluídos nesse trabalho. A indicação adequada de medicamentos para a QPX contra malária em viajantes permanece controverso, e é afetado por diversas questões, incluindo a eficácia da droga, tolerância, conveniência e custo, além de questões inerentes ao indivíduo, como adesão, efeitos adversos, e a falsa sensação de proteção conferida pelo medicamento. Diversos estudos indicam que o uso de quimioprofilaxia pode retardar o aparecimento dos sintomas da malária (Schwartz E et al, 2003).

A emergência de uma mudança no tempo de incubação evidenciada em nosso estudo mostra que a malária deve ser considerada no diagnóstico diferencial de febre em qualquer indivíduo procedente de área de transmissão ativa da doença independente do tempo após exposição e do uso de quimioprofilaxia, sobretudo em áreas onde atrasos no diagnóstico, devido a suspeita clínica reduzida do profissional de saúde é responsável pelo aumento na gravidade dos casos. Essa mudança no tempo de incubação também evidencia a necessidade de reformulação das recomendações oficiais (Brasil MS, 2005b) de considerar suspeito somente o indivíduo exposto no período de 8 a 30 dias após o retorno da área endêmica de malária; bem como revisão da literatura, que

também considera a possibilidade de malária no máximo três meses após a saída da área de transmissão (Suárez-Mutis, 2005, Krogstad DJ, 1995).

7.2.2 Sinais e Sintomas Clínicos

A queixa principal que motivou o indivíduo a procurar o atendimento foi a febre em 70% (n= 43/63) dos pacientes com malária. A cefaléia foi o segundo sintoma mais referido (20%), como responsável pela procura do serviço médico.

A tríade clássica da malária - febre, calafrio e cefaléia - esteve presente em 80% (n= 54/66) do total de pacientes com malária. Ocorrendo em 81% das infecções por *P. falciparum*, em 86% dos casos de malária mista, em 81% das infecções por *P. vivax* e nos dois pacientes com infecção por *P. malariae*. Até o momento não encontramos na literatura estudo semelhante que descreva a frequência da tríade clássica nas diferentes espécies de plasmódio.

A febre ocorreu em 99% dos pacientes. Apenas um indivíduo com infecção por *P. falciparum* não apresentou febre, queixando-se apenas de prostração e cefaléia intensa. A cefaléia foi referida por mais de 90% dos casos de malária, do mesmo modo que em um estudo clínico realizado no Amazonas (Guimarães de Lacerda, 2007). A prostração e a mialgia, sintomas inespecíficos, foram mais frequentes do que a sudorese e os calafrios, sintomas classicamente associados à malária. Sintomas não descritos usualmente na literatura em casos de malária como dor retro-orbital, fotofobia, dor abdominal, alteração no paladar e exantema foram relatados pelos pacientes com malária.

A sensibilidade do exame físico para a descrição de anemia neste estudo foi de 80%, superior à especificidade de 48%. Em alguns casos os indivíduos estavam desidratados e com conseqüente hemoconcentração, que pode gerar valores superiores de hematócrito ou hemoglobina, subestimando o diagnóstico de anemia. Por outro lado, a especificidade reduzida pode ser atribuída à ocorrência de fenômenos paralelos, como a vasoconstrição periférica ou a própria palidez étnica ou constitucional do indivíduo. Em estudo conduzido no Pará (Neves, 2002) a palidez cutâneo-mucosa foi observada em 98% dos pacientes estudados (124/127), sem necessariamente correlação com o achado de anemia, do mesmo modo que ocorreu nesse estudo.

A inespecificidade do quadro clínico inicial da malária chama a atenção, sobretudo na região Extra-Amazônica, onde 55% dos casos foram confundidos com

dengue no primeiro atendimento realizado pelos serviços de emergência médica da cidade do Rio de Janeiro, atrasando o diagnóstico e tratamento das malárias e complicando os desfechos das infecções por *P. falciparum*. O relato e a discussão de alguns desses casos podem ser encontrados em Costa AP, Brasil P, Bressan CS, Valls R, Pedro RS, Silva S, Guaraldo L, Souza PR, Daniel-Ribeiro CT. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na Extra-Amazônia brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no Rio de Janeiro. Artigo submetido à Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.

Dos dezesseis sintomas pesquisados, onze (cefaléia, prostração, mialgia, sudorese, artralgia, náuseas, dor retroorbital, fotofobia, vômitos, dor abdominal e alteração no paladar) foram mais frequentes nas infecções causadas por *P. vivax*. Somente um sintoma, calafrio, e dois sinais, exantema e petéquias, foram mais frequentes nas infecções causadas por *P. falciparum*, mostrando como a apresentação clínica da malária por *P. vivax* de fato é mais florida e pode dar a sensação de mais debilitante para o paciente.

7.2.3 Sinais Clínicos de Gravidade

A classificação de gravidade utilizada no nosso estudo foi mais abrangente do que a utilizada nas áreas endêmicas. Foram incluídos os critérios da OMS (OMS 2008, tab.12 pag.51), e outros sinais clínicos preditivos de gravidade como hipotensão arterial, hipotensão postural e icterícia detectável clinicamente, já que na nossa região os casos são potencialmente mais graves porque são tardiamente diagnosticados.

Hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, palidez cutâneo-mucosa e desidratação foram mais frequentes nas infecções causadas por *P. falciparum*, fato esperado em decorrência da maior gravidade da infecção falcipara quando comparado com as demais espécies. A maior proporção desses sinais, quando comparados aos estudos conduzidos na região Amazônica (Guimarães de Lacerda, 2007) podem ser resultantes da cronificação das formas benignas e da maior gravidade da malária, devido ao atraso no diagnóstico dos casos atendidos na região não-endêmica.

A hipotensão arterial/hipotensão postural ocorreu em sete indivíduos, sendo dois com malária por *P. falciparum* e cinco com malária por *P. vivax*.

Quatro indivíduos com infecção por *P. falciparum* apresentaram redução do nível de consciência, malária cerebral, e um paciente evoluiu para coma profundo (Escore < 9, na escala de Glasgow). Não se observou sinal semelhante nas infecções por outras espécies, o que já era esperado. Das espécies que infectam o homem, *P. falciparum* é a única que sabidamente afeta o cérebro, e pode fazer isso com tanta velocidade que um indivíduo sadio pela manhã pode morrer à noite, como no caso por nós relatado. A malária cerebral é uma complicação muito descrita na literatura, associada a mau prognóstico e evolução para óbito em cerca de 20% dos casos (Krogstad 1999, apud Suárez-Mutis et al, 2005).

Apesar de alguns autores considerarem a trombocitopenia como sinal de complicação ou gravidade da malária (Alecrim 2000, apud Suárez-Mutis et al, 2005, Guimarães de Lacerda, 2007), nesse estudo não houve associação entre a presença de manifestações hemorrágicas e plaquetopenia em nenhuma das espécies. Os únicos pacientes com sangramento ativo não tinham trombocitopenia grave (≤ 50 mil). Entretanto, os pacientes com trombocitopenia grave apresentaram apenas petéquias como forma de manifestação hemorrágica, do mesmo modo como observado na Febre Hemorrágica do Dengue (FHD) (Brasil P, 2008).

Do total de pacientes do estudo, 18 (26%) apresentaram malária grave. Desses, 10 (56%) tinham infecção por *P. falciparum* e eram, na sua maioria, primo-infectados.

A prevalência de internações por critério clínico registrada no período foi de cerca de 30% (n=18) e acima de 50% para os casos de *P. falciparum*. A maior proporção de hospitalizações nesse estudo, quando comparada às internações em unidades de área endêmica nos últimos anos está relacionada à maior gravidade dos casos nessas áreas, onde a letalidade pode ser 100 vezes maior (Brasil MS, 2008). A média e a mediana de dias de hospitalização foi 3-4 dias, com período mínimo igual a 24h e máximo de sete dias, o que demonstra que, uma vez tratada de forma correta e no tempo adequado, a malária se mostra rapidamente curável. Somente pacientes com infecção por *P. falciparum* (33% dos casos por essa espécie) necessitaram de internação no CTI. Desses, 83% tinham parasitemia ≥ 100.000 parasitos/ μ L.

7.2.4 Malária complicada por *P.vivax*

Grande parte da literatura dedica-se à malária causada por *P. falciparum*, provavelmente em função da sua maior letalidade, em especial no Continente Africano. A escassez de dados sobre malária por *P. vivax*, espécie plasmodial mais incidente no Brasil compromete não apenas o manejo clínico, mas o próprio controle da doença que nos últimos anos vem apresentando formas clínicas com gravidade emergente (Guimarães de Lacerda, 2007).

Apesar da malária por *P. vivax* ser geralmente reconhecida na literatura como uma doença benigna, com febre e parasitemia baixa, casos por *P. vivax* com complicação também foram observados, mesmo com um pequeno número de casos incluídos nesse estudo. Detectamos oito casos de malária complicada por *P. vivax*; três classificados com os critérios da OMS (OMS 2008) e cinco com critérios clínicos, que necessitaram de internação hospitalar para reposição de volume por via endovenosa. Todos os casos apresentaram trombocitopenia, sendo dois com trombocitopenia grave (35 e 45 mil plaquetas, respectivamente), porém sem manifestações hemorrágicas, motivo pelo qual a alteração exclusivamente laboratorial não foi considerada como critério de gravidade nesse estudo, diferente da classificação utilizada por outros autores (Guimarães de Lacerda 2007 & Alecrim 2005). Trombocitopenia é um achado freqüente em infecções por *P.vivax* em todo o mundo e usualmente se apresenta sem associação a manifestações hemorrágicas, não sendo necessária transfusão de plaquetas, visto que após o início do tratamento específico a contagem de plaquetas sobe rapidamente (Antinori et al, 2005).

O diagnóstico da espécie dos casos graves por *P. vivax* foi feito após exclusão da possibilidade de infecção mista (*P. falciparum* + *P. vivax*) por PCR. Outras infecções associadas, tais como, salmoneloses, leptospirose, arboviroses, hepatites, parvovírus B19, também foram excluídas pela investigação laboratorial específica e sistemática realizada em todos os casos graves.

Apesar da evidência de uma possível mudança do perfil de gravidade relacionada ao *P. vivax* pelo padrão incomum de complicações clínicas (Daniel-Ribeiro et al, 2008), a utilização dos critérios de gravidade da OMS, que utiliza essencialmente dados laboratoriais para definição de complicação, deveria ser validado antes de aplicado às classificações dos casos de malária por *P. vivax*. A nossa sugestão é que

sejam utilizados mais parâmetros clínicos como sangramento ativo, hipotensão arterial, hipotensão postural e icterícia, como sinais preditivos de gravidade.

7.2.5 Diagnóstico

Na Amazônia Legal no ano de 2007, 56% dos casos de malária foram diagnosticados e tratados em até 48 horas do início dos sintomas da doença, com aproximadamente 40 % dos casos diagnosticados e tratados nas primeiras 24 horas do início dos sintomas. No nosso estudo, apenas 23% dos casos foram diagnosticados e tratados em período \leq 48 horas do início dos sintomas. A média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 10 dias, a mediana de cinco, mínimo de 24 e período máximo de 88 dias. Se por um lado na área endêmica espera-se que a suspeição e o diagnóstico da malária sejam precoces, pois a equipe médica está acostumada a atender e diagnosticar os casos, a rede laboratorial é frequentemente treinada para tal e os próprios moradores têm uma percepção maior da doença ao apresentarem febre, por outro lado, na região Extra-Amazônica a malária é muitas vezes esquecida entre os diagnósticos diferenciais de febre e a história de deslocamento não considerada pelos não especialistas em geral. Vários estudos apontam o atraso no diagnóstico como fator de agravamento dos casos de malária (CDC 2009, EV 2009, OMS 2008, Alves A 2007). Atividades de educação continuada devem ser realizadas rotineiramente no sentido de conscientizar os profissionais de saúde e viajantes que a malária é uma emergência médica. Os estudantes da área de saúde, os profissionais de pronto-atendimento e de emergências, devem ser treinados para refinamento da suspeição clínica da malária baseada essencialmente, em uma boa anamnese clínico-epidemiológica. Com os técnicos de laboratório treinados para aprimoramento do diagnóstico parasitológico, em conjunto com os serviços de aconselhamento ao viajante com orientações referentes aos riscos de exposição nas áreas de transmissão de malária, tais como, medidas de profilaxia e recomendação de busca rápida de atendimento preferencialmente especializado, ao primeiro sinal de febre quando regressarem ao local de origem poderemos contribuir para a realização do diagnóstico e tratamento precoce da malária na nossa região.

7.2.6 Comparação entre exames parasitológico e molecular

O exame de rotina considerado o padrão-ouro e, portanto, recomendado pelo Ministério da Saúde para o diagnóstico da malária continua sendo a gota espessa. É um exame simples, rápido e de baixo custo que, entretanto, apresenta comprovada limitação da sensibilidade em situações de densidade parasitária baixa e infecções mistas (Costa MRF et al 2008, Andrade B et al 2010). Nos últimos anos, vários estudos têm utilizado a Reação de Polimerização em Cadeia (PCR) como método de detecção de DNA de plasmódio circulante (Speers DJ, 2003, Torres KL et al, 2006, Andrade B et al, 2010). Como este trabalho foi realizado em um Centro de Pesquisa, referência para o atendimento, diagnóstico e tratamento da malária em área não endêmica, utilizamos como ferramenta diagnóstica além do exame direto, a PCR, por sua comprovada maior sensibilidade e especificidade (Andrade B et al 2010, Coleman et al, 2006).

A comparação entre as metodologias (exames direto e molecular) foi realizada em 102 amostras, com concordância de 91% naquelas coletadas no momento do diagnóstico e em 89% nas analisadas para controle de cura.

Nas amostras de sangue em que houve discordância de resultados, PCR positiva e pesquisa direta negativa, os exames eram referentes a verificações de cura com no mínimo dois dias de início do tratamento, com frequência maior nos controles realizados entre duas a três semanas pós início do tratamento, o que se justifica provavelmente pela baixíssima parasitemia dos casos (Suárez-Mutis, 2006, Andrade B et al, 2010, Costa MRF et al, 2008) e pelo limiar de detecção dos métodos microscópicos, que varia em condições ideais entre dez a vinte parasitos por microlitro de sangue (Suárez-Mutis, 2006). O limite inferior de parasitas detectado na microscopia direta nos pacientes incluídos nesse estudo foi de 16 parasitos/ μ L. Há de salientar que em todos os controles de cura subsequentes (em média uma semana após o último exame) ocorreu negatificação da PCR. Em um paciente com infecção por *P. vivax*, a PCR antecedeu uma recaída clínico-parasitológica que ocorreu 42 dias após a PCR positiva. Considerando que na técnica de PCR uma única cópia de DNA do parasita pode ser detectada, a maior positividade do método molecular não pode ser considerada surpreendente.

Nas duas amostras com resultado discordante, no ato do diagnóstico, a espécie identificada por exame microscópico foi *P. vivax*, enquanto que o exame molecular detectou a presença de duas espécies, infecção mista por *P. vivax* e *P. falciparum*.

Contudo esses pacientes foram tratados de acordo com o esquema do MS para malária por *P.vivax* (Cloroquina e Primaquina) e evoluíram com cura.

Durante um controle de cura 24 horas pós início de tratamento, um paciente, previamente, no ato do diagnóstico, com exame microscópico e PCR positivos para *P.vivax*, apresentou a PCR infecção mista ao exame microscópico; no controle seguinte houve negatificação em ambas as metodologias. A discordância de diagnóstico de malária mista por gota espessa e por PCR nesse estudo se assemelha a registrada em estudos em região endêmica, nos quais mais casos de infecção mista foram diagnosticados pela PCR em comparação a gota espessa (Costa MRF et al, 2008, Andrade B et al, 2010).

Tal achado enfatiza a importância da PCR na identificação da espécie quando se atribui ao *P. vivax* quadros de gravidade de malária (Daniel-Ribeiro et al, 2008), além de ser útil na detecção precoce das recaídas fora da região endêmica, contudo, a sistematização do método molecular na rotina do diagnóstico da malária não é evidente pelo custo da sua execução.

7.2.7 Acompanhamento

Grande parte dos pacientes não realizou o acompanhamento até o sexto mês conforme preconizado no estudo. Isso pode se dever a malária ser uma doença febril aguda com evolução favorável após tratamento adequado. Além disso, fatores não associados à doença, tais como gastos com transporte e deslocamento, tempo disponível para as consultas e também o perfil de pacientes atendidos na Unidade, viajantes em deslocamento constante, podem ter contribuído para esse resultado. Outras ferramentas, diferentes do contato telefônico, aparentemente pouco eficaz, devem ser utilizadas para busca ativa e acompanhamento dos casos tratados.

8 CONCLUSÕES

Este trabalho confirma a importância de Unidades de Referência para Malária na região Extra-Amazônica no sentido de monitorar permanentemente a circulação das espécies de *Plasmodium* e a possível re-introdução da doença em área não endêmica.

O IPEC desempenha o papel de Unidade Sentinela no Rio de Janeiro porque é capaz de notificar, diagnosticar, tratar precocemente e monitorar a cura dos casos de malária, especialmente, em uma região onde médicos não especialistas não estão habituados a incluir a malária como diagnóstico diferencial do indivíduo com febre, o que eleva drasticamente a letalidade da doença na região.

A região Extra-Amazônica se presta à condução de estudos clínico-epidemiológicos para detecção de novos espectros clínicos de doença e monitoramento tanto de casos graves quanto de cura para a avaliação de falha terapêutica sem a interferência de uma nova infecção.

Embora haja alguns relatos de casos de malária grave por *P. vivax*, não existe ainda uma análise crítica das razões para a mudança do perfil clínico das infecções por *P. vivax* nem dos critérios de classificação de gravidade da malária por esta espécie. A sistematização do atendimento clínico da malária através de instrumentos padronizados de coleta e observação de dados pode ajudar ao reconhecimento de padrões diferentes de doença, a identificação de sinais preditivos de gravidade e a intervenção precoce com monitoramento e tratamento de suporte, além da terapia específica.

Há também de se atentar para a emergência de uma mudança no tempo de incubação nos casos de malária por *P.vivax*, fenômeno este, pouco descrito nas Américas. É evidente também a importância da genotipagem para identificação da origem das cepas e sua circulação no país, a fim de identificar se há circulação de cepas de origem asiáticas no país ou se essas cepas com período de incubação prolongado são cepas sabidamente de circulação em território nacional.

9 ORÇAMENTO

Os exames laboratoriais de diagnóstico e acompanhamento dos pacientes inseridos no projeto fizeram parte da rotina de atendimento ambulatorial do IPEC, bem como o trabalho feito pelos profissionais envolvidos no atendimento clínico e realização dos exames, não constituindo impacto nos gastos habituais do Instituto.

O projeto: “*Vigilância da Malária em uma Unidade Sentinela na região Extra Amazônica: monitoramento e correlação da cura clínica com a cura laboratorial após quimioterapia específica*” foi um subprojeto vinculado ao Projeto Principal: “Monitoramento da ocorrência e cura clínico laboratorial da malária por *P. falciparum* e *P. vivax* em uma região extra amazônica e sua correlação com a cura parasitológica após quimioterapia específica”. Tratou-se de uma parceria entre o Serviço de Doenças Febris Agudas, o Serviço de Vigilância em Saúde, o Serviço de Parasitologia e o Serviço de Farmacovigilância Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e o Laboratório de Malária do Instituto Oswaldo Cruz.

Os gastos referentes à realização das técnicas moleculares (PCR) não estabelecidas na rotina do Instituto e desenvolvidas no mesmo foram de total responsabilidade do Laboratório de Pesquisas em Malária do Instituto Oswaldo Cruz, com recursos próprios alocados para este fim. Não foi necessário comprar qualquer bem durável para o desenvolvimento do estudo.

O projeto foi desenvolvido em parceria e sob a responsabilidade das pesquisadoras Dr^a Patrícia Brasil (IPEC) e Dr^a Maria de Fátima Ferreira da Cruz (IOC).

10 INTEGRAÇÃO COM OUTRAS UNIDADES OU INSTITUIÇÕES

Serviço de Farmacovigilância IPEC/FIOCRUZ

**Serviço de Vigilância em Saúde IPEC/FIOCRUZ

**Serviço de Parasitologia IPEC/FIOCRUZ

**Laboratório de Pesquisas em Malária IOC/FIOCRUZ

**Centro de Pesquisa em Malária do Instituto Oswaldo Cruz – CPDMAL-IOC/FIOCRUZ.

Equipe:

Nome	Qualificação	Posição	Lotação
Dra Patrícia Brasil	Médica, doutora, staff.	Pesquisadora assistente	Chefe do Serviço de Vigilância em Saúde e do Laboratório de Doenças Febris Agudas/ IPEC
Dr. Cláudio Tadeu Daniel Ribeiro	Médico, doutor, staff.	Pesquisador titular	Coordenador de Centro de Pesquisa, Diagnóstico e treinamento em Malária CPD-MAL/IOC
Dra Maria de Fátima Ferreira da Cruz	Bióloga, doutor, staff	Pesquisadora titular	Vice-coordenador de Centro de Pesquisa, Diagnóstico e treinamento em Malária CPD-MAL/IOC
Dra Lusiele Guaraldo	Farmacêutica, doutora, staff.	Pesquisadora assistente	Chefe do Serviço de Farmacovigilância
Sidnei da Silva	Farmacêutico, mestre, staff,	Tecnologista	Chefe do Serviço de Parasitologia
Clarisse da Silveira Bressan	Medica especialista.	Aluna de Mestrado	Laboratório de Doenças Febris Agudas/ IPEC
Anielle de Pina Costa	Enfermeira	Aluna de Mestrado	Serviço de Vigilância em Saúde e do Laboratório de Doenças Febris Agudas/ IPEC
Renata Saraiva Pedro	Farmacêutica, especialista.	Aluna de Mestrado	Serviço de Farmacovigilância/ Serviço de Vigilância em Saúde.
Liliane Alves Reis	Nível técnico	Secretaria	Serviço de Vigilância em Saúde.

11 ASPECTOS ÉTICOS

Tratou-se de um subprojeto vinculado ao Projeto Principal: “Monitoramento da ocorrência e cura clínico laboratorial da malária por *P. falciparum* e *P. vivax* em uma região extra amazônica e sua correlação com a cura parasitológica após quimioterapia específica” APROVADO pelo CEP em 16 de abril de 2007 – sob nº 0020.0.009.000-07 Tendo como pesquisador responsável: Dra. Patrícia Brasil.

Este projeto respeitou os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos conforme resolução da lei 196/96, sendo adequada aos princípios científicos que a justificam.

11.1 ARMAZENAMENTO DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS

O sangue utilizado neste projeto foi aliquotado e estocado a - 20° ou em nitrogênio líquido nas seguintes formas: hemácias (1 ml); soro (1 ml) e plasma (1 ml) que poderão vir a ser utilizados em pesquisas futuras, após aprovação por CEP's em julgamentos posteriores. As amostras biológicas estão sob a responsabilidade da Dra. Maria de Fátima Ferreira da Cruz – Laboratório de Pesquisas em Malária do Instituto Oswaldo Cruz – IOC/FIOCRUZ. Não haverá remessa de material biológico ao exterior.

11.2 COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA

Não se aplica.

11.3 PROPRIEDADE INTELECTUAL

Não se aplica.

11.4 REMUNERAÇÃO DOS PESQUISADORES

Não se aplica.

Orçamento: vide declaração em anexo 2, página

REFERÊNCIAS

Alves A, Martins A, Adolphsson S, Bockorny B, Carleti G, Cabral G, et al. Severe Imported Malária. Case Report. Revista Brasileira de Terapia Intensiva 2007, Vol 19 N° 2.

Andrade BB, Reis Filho A, Barros AM, Souza Neto SM, Nogueira LL, Fukutani FK et al. Towards a precise test for malaria diagnosis in the Brazilian Amazon: comparison among field microscopy, a rapid diagnostic test, nested PCR, and a computational expert system based on artificial neural networks. Malaria Journal 2010, 9:117.

Antinori S, Galimberti L, Gianelli E, Morelli P, Radice A, Acquaviva V, et al. Thrombocytopenia and *Plasmodium vivax* Malaria. Clinical Infectious Diseases 2005, 41:1210–1.

Barata R de C.B. Malária no Brasil: Panorama Epidemiológico na Última Década. Cad. Saúde Publica 1995, jan/mar. Rio de Janeiro, v.11, n.1 p.128-136.

Barroso WJ. A Malária brasileira fora da Amazônia. X Reunião de Pesquisa em malária. São Luiz-MA, 2006.

Branquinho MS, Marrelli MT, Curado I, Natal D, Barata JM, Tubaki R, et al. Infecção de *Anopheles (Kerteszia) cruzii* por *Plasmodium vivax* e *Plasmodium vivax* variante VK247 nos municípios de São Vicente e Juquitibá, São Paulo. Rev Panam Salud Pública, 1997, 2: 189-193.

Brasil. Ministério da Saúde, Fundação Nacional da Saúde. Colaboração de Agostinho Cruz Marques. Manual de Terapêutica da Malária. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional da Saúde. 2001. 104p.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária PNCM / Brasília: Ministério da Saúde, 2003. 132p. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios).

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. - Brasília DF: Ministério da Saúde, 2005 a. 112p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 85-334-0974-5.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 6. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2005b. 816 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 85-334-1047-6.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica da Malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Situação Epidemiológica da Malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

Brasil P, Guaraldo L. Boletim de Farmacovigilância. Unidade de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde e Defesa Civil do Rio de Janeiro. Nº4. Julho de 2007.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil. Diretoria Técnica de Gestão. - Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 36p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

Brasil. Ministério da Saúde, Secretária de Vigilância em Saúde. Malária no Brasil. Coordenação Geral do Programa Nacional de Controle da Malária. - Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

Brasil P, Bressan CS, Silva MBT, Almeida GF, Georg I, Perez MA, Marzochi KBF. Preliminary data of the last epidemic dengue in Rio de Janeiro from a unit of fever surveillance. In: First pan American Dengue Research Network Meeting, 2008, Recife - Brasil. VIRUS - Reviews & Research, 2008. v. 13. p. 83-83.

Bruce-Chwatt LJ. Essential Malariology, 2nd edition. London, William Heinemann Medical Books, 1985.

Cardoso AM, Ferreira UM, Aranha Camargo LM, Szarfarc SC. Anaemia in a population sample from an endemic malária area of Rondônia State, Brazil. *Revista de Saúde Pública* 1992, vol.26 no.3 São Paulo.

Chadee DD, Tilluckdharry CC, Maharaj P, Sinanan C. Reactivation of Plasmodium maláriae Infection in a Trinidadian Man after Neurosurgery. *The New England Journal of Medicine* 2000 Jun 22; 342(25):1924.

CDC. Do you travel outside the United States to visit friends and relatives? Be aware of ways to prevent travel-related diseases like malária. *Malária surveillance, United States, 2007*. [Acesso em 22 de abril de 2009.] Disponível em: <http://www.cdc.gov/features/dsMaláriaSurveillance/>

Cerutti Junior, C. Caracterização epidemiológica da malária autóctone do Espírito Santo. São Paulo. Tese de doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2007.

Cerutti Junior C, Boulos M, Coutinho AF, Hatab MCLD, Falqueto A, Rezende HR et al. Epidemiologic aspects of the malária transmission cycle in an area of very low incidence in Brazil. *Malária Journal* 2007, 6:33. [Acesso em 29 de abril de 2009.] Disponível em: <http://www.maláriajournal.com/content/6/1/33>

Coleman RE, Maneechai N, Rachaphaew N, Kumpitak C, Miller RS, Soyseng V et al. Comparison of field and expert laboratory microscopy for active surveillance for asymptomatic *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* in western Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2002, 67:141-144.

Costa MRF, Vieira PPR, Ferreira CO, Guimarães de Lacerda MV, Alecrim WD, Alecrim MGC. Molecular diagnosing of malaria in a tertiary care center in the Brazilian Amazon region. *Rev da Soc Bras Med Trop* 2008, 41 (4): 381-385.

Costa AP, Ferreira-da-Cruz MF, Bressan, CS, Pedro RS, Valls R, Daniel-Ribeiro CT, Brasil, P. Malária de Mata Atlântica no Estado do Rio de Janeiro. In 45º Congresso Brasileiro de Medicina Tropical, 2009, Recife-PE. Rev da Soc Bras Med Trop 2009, v.42. p.477.

Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, Shamsul SS, Matusop A, Conway DJ, Singh B. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15; 46(2):165-71.

Daniel-Ribeiro CT, Guimarães de Lacerda MV, Oliveira-Ferreira J. Paludisme dû à *Plasmodium vivax* en Amazonie brésilienne: quelques aspects de son épidémiologie, de ses manifestations cliniques et des réactions immunitaires naturellement acquises. Bull Soc Pathol Exot, 2008, 101, 243-248.

Deane Leônidas de Mello. Malária vectors in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1986; 81 (Suppl II):5-14.

Dias JCP. Community participation and control of endemic diseases in Brazil: problems and possibilities. Cadernos de Saúde Pública 1998, vol.14. ISSN 0102-311X.

Dover AS & Guinee VF. Malaria transmission by leukocyte component therapy. Journal of the American Medical Association 1971, 217:1701-1702.

Duarte EC, Pang L, Fontes JF. Validade interna de ensaios terapêuticos em malária: análise de estudos de avaliação da emergência de resistência in vivo do *Plasmodium vivax* a doses padronizadas de primaquina. Rev da Soc Bras Med Trop 2003, 36 (3): 383-386.

Fabre R, Berry A, Morassin B, Magnaval JF. Comparative assessment of conventional PCR with multiplex real-time PCR using SYBR Green I detection for the molecular diagnosis of imported malária. Parasitology 2004, 128 (pt 1): 15-21.

Farcas GA, Zhong KJ, Mazzulli T, Kain KC. Evaluation of Real Art Malaria LC real-time PCR assay for malaria diagnosis. J Clin Microbiol 2004, 42(2): 636-638.

Forte FD. Vale do Javari agoniza com malária e hepatite. O Globo 2008 maio 25; p.11.
Fairhurst RM & Wellems TE. *Plasmodium species* (Malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone 2009.

Garnham PCBR, Bruce-Chwatt LJ, Draper CC, Killick-Kendrick R, Sergiev PG, Tiburskaja NA, Shute PG, Maryon M. : A strain of *Plasmodium vivax* characterized by prolonged incubation: morphological and biological characteristics. Bulletin of the World Health Organization 1975, 52(1): 21-32.

Garfield MD, Ershler WB, Maki DG. Malaria transmission by plaquet concentrate transfusion. Journal of the American Medical Association 1978, 240 (21) 2285-2286.

Guimarães de Lacerda MV, Gomes Mourão MP, Santos PJT, Alecrim MGC. Algid malária : a syndromic diagnosis. Rev da Soc Bras Med Trop 2009, 42 (1) : 79-81.

Guimarães de Lacerda MV. Manifestações clínicas e patogênses da plaquetopenia na malária. Brasília. Tese [Doutorado em Medicina Tropical] - Universidade de Brasília; 2007.

Hänscheid T. Diagnosis of malaria: a review of alternatives to conventional microscopy. Clin Lab Haematol 1999, 21(4): 235-245.

Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, et al. The Practice of Travel Medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Inf Dis 2006, 43: 1499–539.

Kow-Tong C, Chein-Jen C, Po-Ya C, Dale LM. A Nosocomial Outbreak Of Malaria Associated with Contaminated Catheters and Contrast Medium of a Computed Tomographic Scanner. Infect Control Hosp Epidemiol 1999, 20:22-25.

Krugstad DJ. Malária. In: Goldman L, Ausiello D. Cecil Tratado de Medicina Interna. 22ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005 p. 2421-26.

Krogstad DJ. Plasmodium species (malaria). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 4th ed. Vol. 2. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2415-27.

McDermott JM, Wirima JJ, Steketee RW. The effect of placental malaria infection on perinatal mortality in rural Malawi. *Am J Trop Med Hyg* 1996, 55 (1) 161-65.

Mckenzie F, Sirichaisinthop J, Miller RS, Gasser JR RA, Wongsrichanalai C. Dependence of malaria detection and species diagnosis by microscopy on parasite density. *Am J Trop Med Hyg* 2003, 69 (4): 372-76.

Machado RLD, Couto A, AR D'Almeida, Cavasini CE, Calvosa VSP. Malaria outside the Brazilian Amazonian region: the situation in Santa Catarina State. *Rev da Soc Bras Med Trop* 2003, vol.36, n. 5.

Manson DP, Pattarapotikul J, Chindanond D, Supavej S, Wongcharoenyong S, Naing, et al. Malaria in the southern Thailand: relationship between parasitemia and disease. *Trabs R Soc Trop Med Hyg* 2001, 95:418-9.

Marques AC & Gutierrez HC. Combate à Malária no Brasil: Evolução, situação atual e perspectiva. *Rev da Soc Bras Med Trop* 1994, 27 (supl II): 91-108.

Marques GRSM, Condino MLF, Serpa LLN, Cursino TVM. Aspectos epidemiológicos de malária autóctone na mata atlântica, litoral norte, Estado de São Paulo, 1985-2006. *Rev da Soc Bras Med Trop* 2008, 41 (4): 386-389.

Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature* 2002, 415:673-679.

Moraes S & Escobar AL. Perfil Epidemiológico e Distribuição espacial da Malária em Rondônia de 1998 a 2006. [acesso em 15 de outubro de 2009.] Disponível em: <http://www.pibic.unir.br/pdf/VIDA%20E%20SAUDE/Sabrina%20Moraes%20REs.pdf>

Neves JJO. Malária no Pará: estudo das infecções causadas pelo *Plasmodium vivax*, na atualidade. 2002. 102 pag. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Doenças Tropicais, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2002.

Organização Mundial de Saúde – (OMS) – Malária [acesso em 15 de junho de 2008.] Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.html>

Parise EV. Malária grave em Palmas, Estado do Tocantins: relato de caso. Rev da Soc Bras Med Trop 2009, 42 (4):463-468.

Peiter PC. Geografia da Saúde na Faixa de Fronteira Continental do Brasil na passagem do Milênio. Rio de Janeiro. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2005.

Pinelli LL, Schoepfer ACA, Santos ER, Almeida Netto JR. Resposta terapêutica na malária por *P. falciparum* ao quinino relacionada à antecedentes de doença prévia. Rev da Soc Bras Med Trop 1996, 29 (supl. I): 165.

Santana Filho FS, Arcanjo ARL, Chehuan YM, Costa MR, Martinez-Espinosa FE, Vieira JL, et al. Chloroquine-Resistant *Plasmodium vivax*, Brazilian Amazon. Emerg Infect Dis 2007, 13(7):1125-1126.

Saez-Alquézar A, Ramos AMSV, Di Santi SM, Branquinho MS, Kirchgatter K, Cordeiro IAC, et al. Controle da malária transfusional em região endêmica e não endêmica do Brasil. Rev da Soc Bras Med Trop 1998, 31(1): 27-34.

Schwartz E, Parise M, Kozarsky P, Cetron M. Delayed Onset of Malaria — Implications for Chemoprophylaxis in Travelers. N Engl J Med 2003, 349:1510-6.

Shin Shiang LO, Andrade JCR, Condino MLF, Alves MJCP, Semeghini MG, Galvão EC. Malária em usuários de drogas de administração endovenosa associada à soropositividade para HIV. Rev. Saúde Pública 1991, vol.25, n.1, pp. 17-22.

Silveira AC, Rezende, DF de. Avaliação da Estratégia Global de Controle Integrado da Malária no Brasil. Brasília DF: Organização Pan-Americana da Saúde, 2001.

Singh B, Cox-Singh J. Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? Trends in Parasitology 2008, vol 24, nº9, 406-410.

Snow RW, Gouws E, Omumbo J, Rapuoda B, Craig MH, Tanser FC, et al. Models to predict the intensity of *Plasmodium falciparum* transmission: applications to the burden of disease in Kenya. Trans R Soc Trop Med Hyg 92: 601-606.

Speers DJ, Ryan S, Harnett G, Childlow G. Diagnosis of malária aided by polymerase chain reaction in two cases with low parasitemia. Int Med J 2003, 33: 613-615.

Suárez-Mutis MC, Martinez-Espinosa FE, Albuquerque BC. Malária. In Coura, José Rodrigues. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005 2v.p. 833-58.

Suárez-Mutis MC & Coura JR. Mudanças no padrão epidemiológico da malária em área rural do médio Rio Negro, Amazônia brasileira: análise retrospectiva. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, abr, 2007, 23 (4): 795-804.

Tadei W. Entomologia da Malária em Áreas de Colonização da Amazônia, Programa de Pesquisa Dirigida – PPD, 1997, MCT.

Tauil P, Deane L, Sabroza P, Daniel-Ribeiro CT. A malária no Brasil. Cad. Saúde Pública vol.1 nº1. Rio de Janeiro Jan/Mar 1985, 1(1): 71-111.

Torres-Silva KL. Padronização de uma reação de polimerização em cadeia (PCR) para o diagnóstico da malária por *Plasmodium vivax*. Rio de Janeiro. Dissertação de Mestrado

(Mestrado em Biologia Parasitaria - Área de Concentração: Imunologia) – Instituto Oswaldo Cruz; 1999.

Torres KL, Figueiredo DV, Zalis MG, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim W, Ferreira-da-Cruz MF. Standardization of a very specific and sensitive single PCR for detection of *Plasmodium vivax* in low parasitized individuals and its usefulness for screening blood donors. Parasitol Res. 2006, 98: 519-524.

Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu MR. Clinical Review: Severe malária. Critical Care 2003, 7:315-323.

Ueno MH, Forattini OP, Kakitani I. Distribuição vertical e sazonal de *Anopheles (Kertessia)* em Ilha Comprida, SP. Rev Saúde Pública 2007, 41(2): 269-75.

Vaz AKMG & Gonçalves MJF. Prevalência da Malária e perfil epidemiológico em Manaus no período de 2003 a 2008. XVIII Congresso de Iniciação Científica da UFAM. 24 a 28 de agosto de 2009. Pró- Reitoria de Pesquisa e Graduação.

Zalis MG, Ferreira-Da-Cruz MF, Balthazar-Guedes HC, Banic DM, Alecrim W, Souza JM et al. Malária diagnosis: standardization of a polymerase chain reaction for the detection of *Plasmodium falciparum* parasites in individuals with low-grade parasitemia. Parasitol Res 1996, 82: 612.

Wells S & Ala FA. Malaria and blood transfusion. Lancet 1985, 8: 1317-1318.

Wyse APP, Bevilacqua L, Rafikov M. Modelo Matemático Sazonal para Malária. TEMA Tend. Mat.Apl.Comput., 7 n° 2 (2006), 391-400.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – MALÁRIA

Instituição: Fundação Oswaldo Cruz – *FIOCRUZ*

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/ *IPEC*

Instituto Oswaldo Cruz/*IOC*

Título do Projeto de Pesquisa para a população: Estudo para acompanhar o meu tratamento para malária.

Título oficial do Projeto: **VIGILÂNCIA DA MALÁRIA NA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA: DESCRIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E CLÍNICO-LABORATORIAL DOS CASOS ATENDIDOS EM UMA UNIDADE SENTINELA.**

Investigador principal: Dr^a. Patrícia Brasil (*IPEC*)

Co-investigador: Dr^a. Maria de Fátima Ferreira da Cruz (*IOC*)

Estudante de Mestrado: Anielle de Pina Costa (*IPEC*)

Colaboradores: Dr. Cláudio Tadeu Daniel Ribeiro – CPD-MAL (Centro de Pesquisa, Diagnóstico e Treinamento em Malária), Sidnei da Silva, Laboratório de Parasitologia do *IPEC*, Lusiele Guaraldo, Serviço de Farmacovigilância/*IPEC*, Clarisse da Silveira Bressan, Serviço de Doenças Febris Agudas/*IPEC*.

Endereço: Serviço de Vigilância em Saúde

Av. Brasil nº 4365, Manguinhos – Rio de Janeiro – RJ CEP 21.045-900

Telefones: 21-3865 8145 / 3865 8185 Fax: 21-3865-8145

Eu, _____
fui informado de que o objetivo deste estudo é obter mais conhecimento sobre minha doença, que se chama **malária**. A minha participação será apenas para doar meu sangue antes, durante e após o meu tratamento. O tratamento será igual ao normalmente usado para casos deste tipo. Os resultados desse estudo não me beneficiarão diretamente, mas poderão, no futuro, beneficiar outras pessoas com malária.

O procedimento será o seguinte: um volume de 10 ml de sangue será retirado de uma veia do braço, podendo em algum outro momento da pesquisa ser solicitado uma nova coleta de sangue. A retirada do meu sangue poderá ser feita por um enfermeiro, biólogo, médico, farmacêutico ou qualquer outro membro da equipe de investigadores. Os possíveis desconfortos e riscos, se ocorrerem, são aqueles relacionados com a retirada de sangue, como dor local e/ou hematoma (rouxidão) no local da retirada com duração de 3 a 4 dias. Todos os cuidados apropriados serão tomados, como o uso de seringa, agulha e gaze descartável assim como álcool para a limpeza local, entre outros. Quanto aos procedimentos de coleta não foram identificados riscos até o momento. Todo o material coletado é estocado (sangue parasitado, soro e plasma) e os dados pessoais e epidemiológicos serão utilizados neste projeto podendo vir a ser utilizados também em pesquisas futuras, desde que seja aprovado por Comitê de Ética, porém sempre resguardando minha privacidade. As amostras biológicas e os dados do questionário ficarão sob responsabilidade do Laboratório de Pesquisas em Malária do Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ e do Serviço de Doenças Febris Agudas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. O resultado desse e de estudos futuros, se por mim solicitados, serão relatados à minha pessoa e considerados confidenciais, podendo ser divulgados na forma de comunicação científica. Entretanto não será permitida minha identificação, o que garante a minha privacidade. O pesquisador responsável ou alguém de sua equipe colocou-me a par dessas informações estando a disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver novas dúvidas. Também tenho total liberdade para contactar os demais pesquisadores envolvidos neste estudo.

Minha participação neste estudo é inteiramente voluntária e eu sou livre para recusar a participar ou me retirar em qualquer fase da pesquisa sem que isso afete ou prejudique o cuidado médico que devo receber. Estou ciente que será aplicado um questionário para obter informações e dados pessoais e epidemiológicos.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento, e pelo presente consinto voluntariamente em participar no estudo, permitindo que os procedimentos descritos acima sejam realizados em minha presença.

Assinatura: _____ RG _____
Testemunha: _____ RG _____
Pesquisador: _____ Data: _____

ANEXO 2



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz
Laboratório de Pesquisas em Malária

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que a realização das técnicas moleculares referentes ao desenvolvimento do projeto da mestranda **Anielle de Pina Costa** intitulado “*Vigilância da Malária em uma Unidade Sentinela na região Extra Amazônica: monitoramento e correlação da cura clínica com a cura laboratorial após quimioterapia específica*” (PCR) é de responsabilidade do Laboratório de Pesquisas em Malária (IOC), que já possui recursos alocados para este fim. Informo ainda que o referido projeto está sendo desenvolvido sob a responsabilidade das pesquisadoras Dr^a Patrícia Brasil e Dr^a Maria de Fátima Ferreira da Cruz.

Maria de Fátima Ferreira da Cruz, PhD
Vice-chefe Laboratório de Pesquisas em Malária
Instituto Oswaldo Cruz

ANEXO 3

Questionário padrão utilizado no atendimento aos indivíduos com febre

2797030031



FIOCRUZ

Código/BE

Ambulatório Sentinela de Doenças
Febris Agudas / Dengue (IPEC-Fiocruz)

Cod

Nome

Observador

1 Patricia 4 Rodrigo 1 A

2 Clarisse 5 Edwiges 2 B

3 Carolina 6 outro

Data de Atendimento

Data de Nascimento

Cor

1 Branca 3 Amarelo

2 Preta 4 Parda 5 Índio

Grau de Instrução

1 Analfabeto 5 2° Grau Completo

2 1° Grau Incompleto 6 3° Grau Incompleto

3 1° Grau Completo 7 3° Grau Completo

4 2° Grau Incompleto 9 SD

Sexo

1 M 2 F

Nome da Mãe

Endereço Residência

Bairro

Tempo de residência (em anos)

Cidade

Estado

Localidade

1 Rural 2 Urbana

Telefone

 -

Telefone contato

 -

Ocupação

Bairro de Trabalho

Dados epidemiológicos (últimos 30 dias)

Viagem Recente

1 Sim 2 Não

Data da viagem

Local / / a / /

Casos semelhantes

1 Sim 2 Não

Casa

1 Sim 2 Não

Vizinho

1 Sim 2 Não

Trabalho

1 Sim 2 Não

Exposição Enchente

1 Sim 2 Não

Limpeza de locais c/ ratos

1 Sim 2 Não

Contato com aves

1 Sim 2 Não

Entrada em vala negra

1 Sim 2 Não

Área de Malária Último 3 meses

1 Sim 2 Não

Ingestão de peixe cru

1 Sim 2 Não

Entrada em cavernas

1 Sim 2 Não

Contato c/carrapatos

1 Sim 2 Não

Ingestão de leite cru

1 Sim 2 Não

Limpeza de Esgotos/Fossa

1 Sim 2 Não

Contato com animais doentes

1 Sim 2 Não

Ingestão de Açai

1 Sim 2 Não

Limpeza de caixa D'água

1 Sim 2 Não

Contato com Caramujo

1 Sim 2 Não

Abastecimento de água:

1 Rede geral 2 Poço/Nascente 3 Outra

Hemotransusão

1 Sim 2 Não

Tratamento da água de beber:

1 não 2 clora/filtra/ferve 3 água mineral

0404030034

Contato c/ carcaça 1 Sim 2 Não

placenta de animais 1 Sim 2 Não

Picada de Inseto 1 Sim 2 Não

Gestante 1 Sim 2 Não

Inseto

Histórico de Dengue anterior 1 Sim 2 Não Ano

Vacina febre amarela (Ultimos 10 anos) 1 Sim 2 Não

Vacina rubéola 1 Sim 2 Não

Cod

Comorbidades:

Diabetes Mellitus 1 Sim 2 Não

DPOC 1 Sim 2 Não

Hipertensão Arterial 1 Sim 2 Não

Asma Bronquica 1 Sim 2 Não

Dç imunossupressoras 1 Sim 2 Não

Rinite 1 Sim 2 Não

Uso de alcool 1 Sim 2 Não

Uso de tabaco 1 Sim 2 Não

Anemia falciforme 1 Sim 2 Não

Tx de órgãos/MO 1 Sim 2 Não

Uso de medicamentos 1 sim 2 nao

Qual medicamento?

1 Analgesicos / antitermicos

2 Anti-inflamatorios nao esteroides

3 Anti-hipertensivos

4 Hipoglicemiantes orais

5 Corticosteroides (sistemicos)

6 Antimicrobianos

7 outros

Drogas ilícitas 1 Sim 2 Não

Uso de drogas injetáveis 1 Sim 2 Não

Qual droga

1 depressores

2 estimulantes

3 alucinogenos

4 multiplas

Tabela I (Dados Clínicos)

Queixa Principal

Data dos Primeiros Sintomas

Data do aparecimento da febre

Data do desaparecimento da febre

Maior temperatura aferida

Início

Evolucao

1 contínua

2 Intermitente, irregular

3 Intermitente, vespertina

4 Intermitente, terça

5 Intermitente, quarta

0 ausente ausente

(1) 37,1 -37,5 37,1 -37,5

(2) 37,6 - 38,5 37,6 - 38,5

(3) > 38,5 > 38,5

(4) nao aferida nao aferida

Data do primeiro

Data exame

<p>Calafrios</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>Cefaléia</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>Fotofobia</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>Dor retroorbital</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>Dor em orofaringe</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>
<p>Rouquidão</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>Alteração de Paladar</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não</p> <p>Qual:</p>	<p>Dor de Ouvido</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>Coriza</p> <p><input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1</p> <p><input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2</p> <p><input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3</p>	<p>Congestão Nasal</p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não</p> <p>Sudorese</p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não</p>

5323030039

Cod

--	--	--	--

Prostração <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Mialgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Lombalgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Artralgia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Anorexia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3				
Náuseas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Vômitos <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Dor Abdominal <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Colúria <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> Não	Disúria <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> Não				
Diarréia <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Nº de evacuações / Dia <table border="1"> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>					Sangue <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Muco <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Dispnéia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Tosse <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Tosse Produtiva <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hemorragias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Epistaxe <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Gengivorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3				
Metrorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hematúria <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Hematêmese <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Melena <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Prurido <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3				
Hemoptóicos / Hemoptise <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3		Lipotímia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Exantema <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Convulsões <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3				

7663030038

Exame Físico :

Cod

--	--	--	--

Data do primeiro atendimento

Data 2º Atendimento

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Assinale 0 - Ausente / 1 - Leve / 2 - Moderado / 3 - Grave ou Sim Não, exceto quando a resposta for numérica (Temp ax, PA, etc)

Temp Ax(°c) <input type="text"/> <input type="text"/> ,	Temp Ax(°c) <input type="text"/> <input type="text"/> ,	PA sentada <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	PA <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Freq. cardíaca <input type="text"/> <input type="text"/>	Freq. cardíaca <input type="text"/> <input type="text"/>	PA deitada <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	PA <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Freq. Respiratória <input type="text"/> <input type="text"/>	Freq. Respiratória <input type="text"/> <input type="text"/>	Enchimento capilar lentificado <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Pulso filiforme <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não

Extremidades frias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Hipotensão/Choque <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Dispnéia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Desidratação <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Palidez cutânea mucosa <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Edemas <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Congestão ocular <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Icterícia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Exantema <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Macular <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Maculo-papular <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Vesiculososo <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não
Enantema <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Hiper orofaringe <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Adenomegalias <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Cadeias ganglionares <input type="checkbox"/> 1 cervical <input type="checkbox"/> 2 occipital <input type="checkbox"/> 3 supraclavicular <input type="checkbox"/> 4 axilar <input type="checkbox"/> 5 epitrocLEAR <input type="checkbox"/> 6 inguinal <input type="checkbox"/> 9 NSA
Hemorragias <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Petéquias <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Púrpura <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Gengivorragia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3

2629030035

Cod

--	--	--	--

Hepatomegalia <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Dor percussão lombar unilateral <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 1 Sim <input type="checkbox"/> 2 Não <input type="checkbox"/> 2 Não	Esplenomegalia <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Ascite <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3
Dor abdominal à palpação <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Rigidez de nuca <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Estertores <input type="checkbox"/> 0 Ausente <input type="checkbox"/> 1 Unilateral <input type="checkbox"/> 2 Unilateral difuso <input type="checkbox"/> 3 Bilateral	Roncos <input type="checkbox"/> 0 Ausente <input type="checkbox"/> 1 Unilateral <input type="checkbox"/> 2 Unilateral difuso <input type="checkbox"/> 3 Bilateral
Sibilos <input type="checkbox"/> 1 Ausente <input type="checkbox"/> 2 Unilateral <input type="checkbox"/> 3 Unilateral difuso <input type="checkbox"/> 4 Bilateral	Sopro Cardíaco <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3	Alterações Radiológicas <input type="checkbox"/> 1 Condensação alveolar <input type="checkbox"/> 2 Infiltrado intersticial <input type="checkbox"/> 3 Derrame pleural <input type="checkbox"/> 4 Outros <input type="checkbox"/> 5 aumento de área cardíaca	

Diagnóstico

Diagnóstico Clínico

- 1 Dengue
- 2 Rubéola
- 3 Sarampo
- 4 Parvovirus B19
- 5 Mononucleose
- 6 Infec. aguda HIV
- 7 Varicela
- 8 Citomegalovírus
- 9 Enterovírus
- 10 Meningococemia
- 11 Rickettsioses
- 12 Leptospirose
- 13 Febre amarela
- 14 Hepatites
- 15 Malária
- 16 Adenovírus
- 17 Rinovírus
- 18 meningites
- 19 Influenza
- 20 para-Influenza
- 21 USR
- 22 Outros

Diagnóstico por Síndromes

- 1 Exantemática
- 2 Linfadenogálica
- 3 Hemorrágica
- 4 Ictérica
- 5 Respiratória
- 6 Neurológica
- 7 Febril
- 8 Diarreica
- 9 Missing

IGM

- 1 Positivo
- 2 Negativo

IGM-2

- 1 Positivo
- 2 Negativo

Isolamento

- 1 Positivo
- 2 Negativo

9390030037

Cod

--	--	--	--

Tabela II-Exame

Laboratório										Laboratório														
Data Exame					Data Exame					Data Exame					Data Exame									
Htc%		Pla. (x10 ³)			Htc%		Pla. (x10 ³)			Htc%		Pla. (x10 ³)			Htc%		Pla. (x10 ³)							
Hb		Leucócitos			Hb		Leucócitos			Hb		Leucócitos			Hb		Leucócitos							
Bas		Eos		Jovens		Bas		Eos		Jovens		Bas		Eos		Jovens		Bas		Eos		Jovens		
Bast		Seg			Bast		Seg			Bast		Seg			Bast		Seg			Bast		Seg		
Linf		Monócito		Atípico		Linf		Monócito		Atípico		Linf		Monócito		Atípico		Linf		Monócito		Atípico		
Tgo					Tgp					Tgo					Tgp									
Albumina					FA					Albumina					FA									
TAP (%)					BbD					TAP (%)					BbD									
BbT					Gama GT					BbT					Gama GT									
Ureia					Sódio					Ureia					Sódio									
Creat					Creat					Creat					Creat									
VHS					Amilase					VHS					Amilase									
Glicose					K+					Glicose					K+									