

# Malária no Município de Cruzeiro do Sul, Estado do Acre, Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais\*

Malaria in the Municipality of Cruzeiro do Sul, Acre State, Brazil: epidemiological, clinical and laboratory aspects

Malaria en el Municipio de Cruzeiro do Sul, Estado de Acre, Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio

Rita do Socorro Uchôa da Silva

Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

Secretaria de Estado de Saúde do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

Programa de Pós-graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Fabiana Teixeira de Carvalho

Secretaria de Estado de Saúde do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

Programa de Pós-graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Aline Barreto dos Santos

Secretaria de Estado de Saúde do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

Programa de Pós-graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Emanuele da Silva Ribeiro

Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto,

Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

Kárita de Melo Cordeiro

Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto,

Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

Guilherme Inácio Bertoldo de Melo e Patriarca da Silva Neiva

Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto,

Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil

Giselle Maria Rachid Viana

Programa de Pós-graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e

Parasitários, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

Nathália Nogueira Chamma

Programa de Pós-graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e

Parasitários, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Marinete Marins Póvoa

Programa de Pós-graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e

Parasitários, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil

Instituto Evandro Chagas/SVS/MS, Ananindeua, Pará, Brasil

## RESUMO

A malária é um sério problema de saúde pública na Região Amazônica brasileira, onde se situa o Estado do Acre. O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos casos de malária atendidos no Município de Cruzeiro do Sul. Estudo descritivo, transversal, incluiu amostra de conveniência formada por pacientes com malária atendidos em três postos de notificação da doença localizados em Cruzeiro do Sul, que aceitaram participar do estudo, responderam a um questionário, passaram pelo exame físico e tiveram coletado sangue periférico para exame pela gota espessa. Amostras sanguíneas coletadas por punção venosa foram submetidas à Nested-PCR (reação em cadeia da polimerase) para *Plasmodium malariae*. Foram incluídos 136 pacientes (15,7% do total de casos de malária notificados em Cruzeiro do Sul durante o período do estudo), dos quais 52,6% do gênero masculino; a idade variou de 12 a 72 anos (média: 30,2 anos). Aproximadamente 95% referiram exposição prévia à malária. Os sintomas mais frequentes foram cefaleia (90,4%), febre (85,2%) e lombalgia (81,5%). Principais achados ao exame físico: taquipneia (59,3%), dor à palpação abdominal (50,7%), palidez cutâneo-mucosa (44,9%), taquicardia (40%), febre (39,3%) e icterícia (22,1%). O Nested-PCR identificou um caso (0,7%) de malária pelo *P. malariae* cujo resultado pela gota espessa fora de *Plasmodium vivax*. Concluiu-se que o *P. vivax* foi o agente etiológico mais encontrado, atingindo principalmente pessoas do gênero masculino, em fase produtiva da vida, havendo grande exposição prévia à doença, evidenciando a cefaleia e a febre como as manifestações mais comuns da doença nessa amostra.

**Palavras-chave:** *Plasmodium malariae*; Malária; Reação em Cadeia da Polimerase.

\* Pesquisa publicada originalmente na seção "Resumo de Dissertação ou Tese" da Revista Pan-Amazônica de Saúde 1(4):105-6, de out./dez. 2010.

## Correspondência / Correspondence / Correspondencia:

Rita do Socorro Uchôa da Silva

Rua Vênus, 478. Bairro: Morada do Sol

CEP: 69901-100 Rio Branco-Acre-Brasil

Tel.: +55 (68) 9971-8028 / 3223-8353

E-mail: uchoarita@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

O Brasil é o país que mais notifica casos de malária e mortes pela doença no continente americano<sup>1,2,3</sup>, tendo como agente etiológico mais prevalente o *Plasmodium vivax* (cerca de 84%), seguido pelo *Plasmodium falciparum* (aproximadamente 14%). O *Plasmodium malariae* tem sido notificado apenas nos Estados do Amazonas, Amapá, Maranhão, Pará e Rondônia, não havendo registro no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica – Malária (Sivep-Malária) desta espécie de *Plasmodium* no Estado do Acre<sup>4</sup>.

No Estado do Acre, a mesorregião denominada Vale do Juruá concentra o maior número de casos de malária, sendo os municípios mais acometidos os de Cruzeiro do Sul, Mâncio Lima e Rodrigues Alves<sup>4</sup>. A partir do ano de 2004, Cruzeiro do Sul passou a ser o responsável por mais de 50% dos casos de malária notificados no Estado do Acre, após grande incentivo, por parte do governo acreano, para implantação de tanques de piscicultura sem ter havido o planejamento adequado sobre o impacto epidemiológico que tal ação poderia causar<sup>5</sup>.

Febre, calafrios e cefaleia habitualmente são os sintomas mais frequentes da malária, porém há poucos trabalhos que enfocam os aspectos clínicos dessa doença no Estado do Acre e alguns deles apontaram a detecção de *Plasmodium* em pessoas assintomáticas<sup>6,7</sup>.

O diagnóstico laboratorial da malária é realizado preferencialmente usando o exame parasitológico do sangue periférico. No entanto, por vários fatores, esse exame nem sempre detecta infecções pelo *P. malariae* ou infecções mistas<sup>8</sup>. A reação em cadeia da polimerase (PCR) tem revelado frequência elevada de infecções mistas pelos plasmódios<sup>9</sup>, muitas das quais com envolvimento do *P. malariae*, nos continentes Africano<sup>10,11</sup>, Asiático<sup>12,13</sup>, Americano<sup>14,15,16</sup> e na Oceania<sup>17</sup>. No Brasil, estudos mostraram que a frequência do *P. malariae* em determinadas localidades é superior aos percentuais detectados pelo exame da gota espessa (GE)<sup>15,16,18,19</sup>.

Apesar de não haver dados de malária por *P. malariae* no Estado do Acre, Branquinho et al<sup>20</sup> mostraram que vetores da espécie *Anopheles oswaldoi*, capturados no Acre, avaliados pelo método de ELISA, apresentaram 0,42% de reatividade à infecção por esta espécie de *Plasmodium*, concluindo que há parasitismo por essa espécie entre vetores de malária no referido Estado amazônico.

O objetivo desse estudo foi produzir conhecimentos sobre a realidade do Município de Cruzeiro do Sul quanto à epidemiologia e os aspectos clínico e laboratorial dos pacientes ali acometidos pela malária, avaliando também a presença do *P. malariae*.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo, transversal, realizado no período de 12 de agosto a 10 de setembro de 2008, com amostra de conveniência, limitada devido aos recursos

financeiros, sendo composta por 136 pacientes que procuraram espontaneamente um dos três laboratórios da rede pública de Cruzeiro do Sul, em busca da realização da pesquisa de *Plasmodium*. Esse Município é o segundo mais populoso e desenvolvido da mesorregião do Vale do Juruá, no Estado do Acre.

O estudo foi desenvolvido em três unidades de saúde: Hospital do Juruá, Maternidade Pública e Igarapé Preto. Esses postos de notificação foram escolhidos devido à associação de dois fatores: facilidade de acesso por via terrestre e maior demanda de pacientes.

A partir do diagnóstico laboratorial positivo pela técnica de GE corada pelo método de Walker, de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde<sup>21</sup>, os pacientes foram abordados pelos pesquisadores e aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Em seguida foram submetidos a um questionário clínico-epidemiológico, ao exame físico e à punção venosa para coleta de 5 mL de sangue total com anticoagulante EDTA, usados para confecção de lâminas GE e esfregaço sanguíneo, preparados segundo preconiza o Ministério da Saúde<sup>21</sup>. As lâminas foram enviadas ao Instituto Evandro Chagas, em Belém, no Estado do Pará, a fim de serem submetidas à técnica molecular para detecção e identificação de plasmódios humanos. A extração de DNA foi realizada pelo método de saponina/Chelex-100 para lâminas de GE coradas conforme metodologia desenvolvida por Alger et al<sup>22</sup>. Os DNAs extraídos foram armazenados a -20° C até serem submetidos à PCR<sup>22</sup>. A reação de Nested-PCR foi realizada de acordo com o descrito por Kimura et al<sup>23</sup>. Duas etapas de amplificação foram desenvolvidas com iniciadores direcionados para a região 18S do RNA ribossomal do *Plasmodium* (ssurRNA). No primeiro ciclo de amplificação, os iniciadores universais (gênero-específico) utilizados foram: P1 (ACG ATC AGA TAC CGT CGT AAT CTT) e P2 (GAA CCC AAA GAC TTT GAT TTC TCA T) usando o seguintes perfil térmico: desnaturação inicial 92° C/2', amplificação 35 ciclos a 92° C/30" e 60° C/90" e a etapa de extensão final a 60° C/5". No segundo ciclo de amplificação foram usados os seguintes iniciadores reversos espécies-específicos (V1 - CAA TCT AAG AAT AAA CTC CGA AGA GAA A; F2 - CAA TCT AAA AGT CAC CTC GAA AGA TG; M1 - GGA AGC TAT CTA AAA GAA ACA CTC ATA T). O perfil térmico usado no segundo ciclo de amplificação foi: etapa de desnaturação inicial 92° C/2', etapa de amplificação 18 ciclos a 92° C/30" e 60° C/1" e a etapa de extensão final 60° C/5". Os produtos do Nested-PCR foram fracionados eletroforicamente em gel de agarose a 2% (UltraPure™ Agarose, BRL 155517-014), a 100 volts por 1 h, visualizados sob luz ultravioleta (Fluo-Link, Flowgen) e fotografados em sistema de fotodocumentação (Kodak® Edas 290).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Estadual do Acre (FUNDHACRE) sob o nº 117/2008, no dia 14 de maio de 2008, assim como também foi autorizada a realização do mesmo pela Secretaria de Saúde do Estado do Acre (SESACRE).

## RESULTADOS

De acordo com o Sivep-Malária, dentre os 865 casos de malária notificados em Cruzeiro do Sul durante o período do estudo, 431 (49,8%) ocorreram em menores de 15 anos de idade. A amostra de 136 pacientes incluída nesse estudo correspondeu a 15,7% do total de casos de malária notificados em Cruzeiro do Sul durante o mesmo período.

Dentre os 136 pacientes da amostra, os achados obtidos pela GE mostraram 107 (78,7%) monoinfecções por *P. vivax*, 28 (20,6%) monoinfecções por *P. falciparum* e um (0,7%) paciente com malária mista (*P. falciparum* + *P. vivax*).

A idade dos 136 pacientes que apresentaram malária e foram incluídos neste estudo variou de 12 a 72 anos ( $\mu = 30,2$  anos e  $\sigma = 13,7$  anos), dos quais 33 (24,3%) eram adolescentes (12 a 19 anos), e, entre estes, 19 (14,0%) menores de 15 anos de idade. Cerca de 55% dos pacientes tinham menos de 30 anos de idade. Não houve diferenças estatisticamente significativas ( $\chi^2$ ;  $p = 0,33$ ) entre os gêneros masculino (52,6%) e feminino (47,1%). Entre as mulheres predominou a faixa etária de 12 a 18 anos e nos homens, de 19 a 29 anos.

A maioria (55,6%) dos pacientes declarou-se casada, 10,3% não eram alfabetizados e 44,1% referiram ter cursado no máximo oito anos de estudo. As profissões mais frequentemente relatadas foram: estudante (22,1%), do lar (19,1%) e agricultor (10,3%). O município mais incriminado como local provável de infecção foi Cruzeiro do Sul (86,7% dos casos).

O intervalo entre o surgimento do primeiro sintoma e a busca de atendimento variou de poucas horas a mais de sete dias, sendo que 22,2% (30/135) dos pacientes procuraram atendimento com menos de 48 h e 73,3% (99/135) deles buscaram a unidade de saúde com até

quatro dias de evolução da doença. A quase totalidade dos pacientes (94,8%) relatou episódios prévios de malária, variando entre um a 40 vezes (média: 6,7) (Tabela 1).

As principais queixas foram: cefaleia (90,4%), febre (85,2%), lombalgia (81,5%) e calafrios (78,5%) (Tabela 2). Houve um paciente com infecção pelo *P. falciparum* que negou qualquer sintoma. Não se detectou diferenças estatísticas quanto à frequência dos sinais e sintomas da malária entre os pacientes com espécies diferentes de *Plasmodium*.

Cerca de 40% dos pacientes apresentavam-se febris durante o atendimento inicial, com temperatura axilar variando entre 37,6° C a mais de 40° C. Mais de 80% dos pacientes encontrava-se com pressão arterial dentro dos limites de normalidade, porém hipertensão arterial sistólica foi evidenciada em 15 (11,1%) e diastólica em oito pacientes (5,9%). Taquicardia (frequência cardíaca > 100 batimentos por minuto) foi descrita em 40% dos pacientes e aproximadamente 60% apresentavam taquipneia (frequência respiratória acima de 20 ipm) (Tabela 3).

O principal achado ao exame físico foi dor à palpação abdominal, porém hepatomegalia e esplenomegalia foram pouco significativas. As demais alterações podem ser observadas na tabela 4.

As parasitemias detectadas no campo por meio da GE, foram em sua maioria de baixa densidade (até 500 parasitos em 100 campos microscópicos), pois nos 28 pacientes diagnosticados como portadores de malária por *P. falciparum*, 60,7% apresentavam tais níveis parasitêmicos e em 82,2% dos portadores de malária por *P. vivax* evidenciou-se tal grau de parasitemia (Tabela 5).

**Tabela 1** – Distribuição dos 135 casos\* de malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum* detectados pela GE segundo variáveis epidemiológicas relativas ao passado malárico dos pacientes atendidos, Cruzeiro do Sul, Estado do Acre, 2008

Características	<i>P. vivax</i> (n = 107)		<i>P. falciparum</i> (n = 28)		Total (n = 135)	
	N	%	N	%	N	%
<b>Passado malárico</b>						
Exposição prévia à doença	100	93,5	28	100,0	128	94,8
Primoinfecção	7	6,5	–	–	7	5,2
<b>Episódios prévios de malária</b>						
Nenhum	7	6,5	–	–	7	5,2
1 vez	11	10,3	4	14,3	15	11,1
2 a 3 vezes	25	23,5	6	21,4	31	23,0
4 a 5 vezes	18	16,8	7	25,0	25	18,5
6 a 7 vezes	9	8,4	1	3,6	10	7,4
8 a 9 vezes	9	8,4	2	7,1	11	8,1
10 vezes	7	6,5	3	10,7	10	7,4
> 10 vezes	20	18,7	4	14,3	24	17,8
Sem informação	1	0,9	1	3,6	2	1,5

Fonte: Dados primários.

\* Um paciente com malária mista (*P. vivax* + *P. falciparum*) não foi incluído na tabela.

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

**Tabela 2** – Distribuição dos 135 casos\* de malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum* detectados pela GE segundo sintomatologia referida pelos pacientes atendidos, Cruzeiro do Sul, Estado do Acre, 2008

Sintomas	<i>P. vivax</i> (n = 107)		<i>P. falciparum</i> (n = 28)		Total (n = 135)	
	N	%	N	%	N	%
Cefaleia	96	89,7	26	92,9	122	90,4
Febre	91	85,0	24	85,7	115	85,2
Lombalgia	88	82,2	22	78,6	110	81,5
Calafrios	82	76,6	24	85,7	106	78,5
Artralgia	84	78,5	20	71,4	104	77,0
Astenia	82	76,6	16	57,1	98	72,6
Mialgia	75	70,1	17	60,7	92	68,1
Sudorese	74	69,2	17	60,7	91	67,4
Hiporexia	66	61,7	21	75,0	87	64,4
Náuseas	58	54,2	15	53,6	73	54,1
Dor abdominal	49	45,8	15	53,6	64	47,4
Tosse	27	25,2	8	28,6	35	25,9
Vômitos	20	18,7	6	21,4	26	19,3
Colúria	13	12,1	4	14,3	17	12,6
Redução volume urinário	9	8,4	3	10,7	12	8,9
Tonturas	9	8,4	3	10,7	12	8,9
Hemorragia	2	1,9	1	3,6	3	2,2

Fonte: Dados primários.

\* Um paciente com malária mista (*P. vivax* + *P. falciparum*) não foi incluído na tabela; GE: gota espessa.**Tabela 3** – Distribuição dos 135 casos\* de malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum* detectados pela GE segundo a aferição dos sinais vitais no primeiro dia de atendimento, Cruzeiro do Sul, Estado do Acre, 2008

Características	<i>P. vivax</i> (n=107)		<i>P. falciparum</i> (n = 28)		Total (n = 135)	
	N	%	N	%	N	%
Temperatura axilar						
35,0 a 37,5° C	66	61,7	14	50,0	80	59,3
37,6 a 39,0° C	25	23,4	11	39,3	36	26,7
39,1 a 40,0° C	10	9,3	2	7,1	12	8,9
> 40° C	5	4,7	–	–	5	3,7
Sem informação	1	0,9	1	3,6	2	1,4
Pressão arterial sistólica						
< 90 mmHg	4	3,7	–	–	4	3,0
90 a 139 mmHg	87	81,3	26	92,8	113	83,7
140 a 159 mmHg	10	9,3	1	3,6	11	8,1
160 a 179 mmHg	4	3,7	–	–	4	3,0
Sem informação	2	2,0	1	3,6	3	2,2
Pressão arterial diastólica						
< 60 mmHg	6	5,6	2	7,1	8	5,9
60 a 90 mmHg*	93	86,9	23	82,2	116	85,9
91 a 100 mmHg	2	1,9	2	7,1	4	3,0
> 100 mmHg	4	3,7	–	–	4	3,0
Sem informação	2	1,9	1	3,6	3	2,2
Pulso						
< 60 bpm	1	0,9	1	3,6	2	1,5
60 a 100 bpm*	62	58,0	17	60,7	79	58,5
> 100 bpm	44	41,1	10	35,7	54	40,0
Frequência respiratória						
< 16 ipm*	5	4,7	3	10,7	8	5,9
16 a 20 ipm	36	33,6	6	21,4	42	31,1
21 a 40 ipm	61	57,1	18	64,3	79	58,6
> 40 ipm	1	0,9	–	–	1	0,7
Sem informação	4	3,7	1	3,6	5	3,7

Fonte: Dados primários.

\* Um paciente apresentava malária mista (*P. vivax* + *P. falciparum*) não foi incluído na tabela; GE: gota espessa.

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

**Tabela 4** – Principais achados ao exame físico dos 135 pacientes\* com malária por *P. vivax* ou por *P. falciparum* detectados pela GE atendidos em Cruzeiro do Sul, Estado do Acre, 2008

Achados ao exame físico	<i>P. vivax</i> (n = 107)		<i>P. falciparum</i> (n = 28)		Total (n = 135)	
	N	%	N	%	N	%
Dor à palpação abdominal	53	49,5	16	57,1	69	50,7
Palidez cutâneo-mucosa	46	43,0	15	53,6	61	44,9
Icterícia	24	22,4	6	21,4	30	22,1
Fígado palpável <sup>†</sup>	7	6,9	1	3,7	8	6,3
Ausculta pulmonar anormal	4	3,7	–	–	4	2,9
Baço palpável <sup>†</sup>	2	2,0	–	–	2	1,6
Petéquias ou equimoses	1	0,9	1	3,6	2	1,5
Hemorragia conjuntival	1	0,9	–	–	1	0,7
Gengivorragia	1	0,9	–	–	1	0,7

Fonte: Dados primários.

\* Um paciente apresentava malária mista (*P. vivax* + *P. falciparum*) não foi incluído na tabela. <sup>†</sup>Em sete pacientes o resultado da palpação do abdome não foi anotado; GE: gota espessa.

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

**Tabela 5** – Distribuição dos 136 casos de malária de acordo com a espécie de *Plasmodium* e nível de parasitemia detectados pela GE, Cruzeiro do Sul, Estado do Acre, 2008

Espécie(s) de <i>Plasmodium</i>	Nível de parasitemia <sup>21</sup>	N	%	% cumulativo
<i>P. falciparum</i>	< 40	8	28,6	28,6
	40-60	7	25,0	53,6
	500	2	7,1	60,7
	1.000-10.000	6	21,4	82,1
	10.500-100.000	1	3,6	85,7
	> 100.000	–	–	85,7
	Sem informação	4	14,3	100,0
	Subtotal	28	100,0	–
<i>P. vivax</i> + <i>P. falciparum</i>	< 40	–	–	–
	40-60	1	100,0	100,0
	500	–	–	–
	1.000-10.000	–	–	–
	10.500-100.000	–	–	–
	> 100.000	–	–	–
	Subtotal	1	100,0	–
<i>P. vivax</i>	< 40	26	24,3	24,3
	40-60	36	33,6	57,9
	500	26	24,3	82,2
	1.000-10.000	14	13,1	95,3
	10.500-100.000	–	–	–
	> 100.000	–	–	–
	Subtotal	107	100,0	–

Fonte: Dados primários.

GE: gota espessa.

Sinal convencional utilizado: – Dado numérico igual a zero não resultante de arredondamento.

Dos 136 pacientes em cujas amostras foi realizada a Nested-PCR para diagnóstico de *P. malariae*, um (0,73%) foi positivo. Tal amostra foi testada mais duas vezes além da primeira, por técnicos diferentes, e o resultado se manteve. Este caso foi o de uma mulher de 51 anos de idade, diagnosticada inicialmente pela GE como portadora de *P. vivax*, agricultora, residente em Cruzeiro do Sul, não alfabetizada, casada, doente entre cinco e sete dias, que provavelmente adquiriu a infecção malárica na localidade Santa Terezinha, dentro do Município de Cruzeiro do Sul e apresentou cefaleia como primeiro sintoma. A paciente referiu três episódios prévios de malária e se dizia hipertensa. Como sintomas, ela referiu febre, cefaleia, calafrios, sudorese, artralgia, mialgia, lombalgia, náuseas, vômitos, hiporexia, astenia, dor abdominal e tosse. Ao exame físico: afebril, normocorada, anictérica, pressão arterial 150 x 90 mmHg, pulso 94 bpm e eupneica. No hemograma não foi detectada anemia, leucopenia ou plaquetopenia. Foi tratada com cloroquina com primaquina e não retornou no dia seguinte para acompanhamento médico.

Não houve nenhum óbito nos pacientes que compuseram essa amostra.

## DISCUSSÃO

A malária passou a constituir um dos principais problemas de saúde pública no Município de Cruzeiro do Sul desde 2002 e talvez o maior de todos eles, preocupando os órgãos governamentais responsáveis pelo controle da doença, as famílias que ali residem e até mesmo os visitantes eventuais. Acredita-se que um dos fatores responsáveis pela elevação no número de casos de malária foi o aumento do número de criadouros artificiais, na forma de tanques para piscicultura, cuja criação foi incentivada pelo governo estadual no intuito de permitir aos moradores locais a execução de uma atividade rentável, mas que propiciou o desequilíbrio ambiental<sup>5</sup>. O incremento do número de casos de malária em algumas cidades amazônicas vem sendo correlacionado com o abandono de tanques usados para piscicultura<sup>24</sup>.

O Governo do Estado do Acre, com o decorrer do tempo, investiu bastante na tentativa de controlar a transmissão da doença, tratar precocemente os acometidos e assim evitar óbitos. Com esse intuito, contratou e treinou pessoal de campo visando o controle entomológico, as atividades de diagnóstico e tratamento, além de implantar o uso de mosquiteiros impregnados com inseticidas e implementar o controle ambiental dos criadouros<sup>5</sup>. Por todos esses motivos, a malária naquele Município encontrava-se em franca redução durante a realização desse estudo, em 2008.

A distribuição percentual dos casos de malária, de acordo com a espécie de plasmódio, foi bem semelhante aos casos notificados nas Américas<sup>1</sup> e no Brasil<sup>4</sup>, isto é, aproximadamente 80% tendo como único agente detectado pela GE o *P. vivax*. Houve um percentual considerável de menores de 15 anos de idade acometidos

pela doença compondo a amostra do estudo (14,0%), refletindo os achados do total de casos de malária notificados em Cruzeiro do Sul durante o período da pesquisa, dos quais 46,5% ocorreram em menores de 15 anos de idade<sup>4</sup>, divergindo dos achados no Amazonas relatados por Braga et al<sup>25</sup> que, avaliando a soroprevalência da malária na população de Lábrea, detectaram baixa prevalência da infecção entre menores de 15 anos de idade, afirmando que os mesmos estavam menos expostos.

Houve uma distribuição semelhante da doença entre os gêneros masculino e feminino, o que corrobora a ideia de que a malária na região estudada não pode ser considerada uma doença profissional, visto que acomete grande número de estudantes e sua incidência não difere entre os gêneros. A malária em Cruzeiro do Sul ocorreu em todas as faixas etárias estabelecidas no estudo, porém, como um dos critérios de exclusão do estudo era idade menor que 12 anos, os resultados obtidos não permitiram avaliar o grau de acometimento de crianças menores.

O número de episódios prévios de malária relatados pelos pacientes incluídos no estudo foi elevado (média: 6,7), especialmente devido à epidemia da doença ocorrida na região em 2002<sup>4</sup>, correspondendo a um período de apenas seis anos entre o início da epidemia e a coleta das amostras para esta pesquisa. Braga et al<sup>25</sup> identificaram que em Coari, no Estado do Amazonas, 78,5% dos indivíduos estudados referiram passado malárico, enquanto que em Cruzeiro do Sul esse percentual atingiu cerca de 95%, evidenciando mais ainda o elevado índice de transmissão e re-exposição à doença na região estudada.

Em algumas áreas de transmissão ativa de malária há relatos de pacientes totalmente assintomáticos<sup>6,26,27,28</sup>, porém com parasitos circulantes no sangue periférico e que procuram atendimento para realização do exame confirmatório simplesmente por rotina, fato que aconteceu com um paciente (0,7%) com *P. falciparum*, incluído nesta pesquisa.

Normalmente a febre é o sintoma mais frequentemente descrito em pacientes com malária em diversos trabalhos publicados<sup>6,27,28</sup>, porém, nessa amostra de Cruzeiro do Sul, a manifestação mais comum foi a cefaleia, à semelhança dos achados no trabalho conduzido por Silva-Nunes e Ferreira<sup>6</sup> em Acrelândia, outro município acreano. Fato interessante foi que cerca de 15% dos pacientes negaram febre, o que pode ter ocorrido devido ao fato de que muitas pessoas que já experimentaram anteriormente a doença conhecem sua sintomatologia e buscam atendimento mesmo antes do surgimento de tal sintoma ou ainda a um possível estado de imunidade clínica em indivíduos que já apresentaram vários episódios prévios da doença.

Fato curioso é o relato de lombalgia como o terceiro sintoma mais frequentemente apresentado pelos indivíduos que compuseram a amostra, pois

habitualmente essa manifestação não está incluída nas estatísticas de autores que se dispuseram a descrever o quadro clínico dos pacientes com essa doença. Apesar disso, artralgia sem especificação da localização exata foi relatada por Braga et al<sup>25</sup> como o terceiro sintoma mais frequente na amostra que estudou, composta por pacientes de Coari, no Estado do Amazonas, sendo possível que a lombalgia esteja integrando o relato de "artralgia". Além disso, outra explicação perfeitamente cabível é que a dor lombar é uma das manifestações da hemólise<sup>29</sup>, processo que sabidamente ocorre nos quadros de malária.

Geralmente a gravidade dos casos de malária está associada à demora do diagnóstico e do tratamento<sup>30,31</sup>, porém, como em zonas epidêmicas ou endêmicas da doença no Brasil as pessoas estão atentas aos sintomas da malária, buscando normalmente atendimento logo no início das manifestações clínicas, isso torna infrequente os quadros graves. Como cerca de 22% dos pacientes procurou atendimento com menos de 48 h; mais de 70% das pessoas incluídas nessa amostra procuraram atendimento com menos de quatro dias a partir do início dos sintomas; e a maioria dos pacientes cursava com malária pelo *P. vivax*, provavelmente essas são as explicações para o encontro apenas de casos não graves nessa casuística. Essa busca precoce pelo diagnóstico e tratamento é importante também para evitar que pessoas que possuem o protozoário na circulação periférica fiquem agindo como fonte de infecção para o transmissor da doença, visto que o tratamento adequado elimina o parasito do sangue em poucos dias.

Os achados no exame físico de um paciente com malária podem ser diversos, dentre os quais o mais frequente, nessa amostra, foi dor à palpação abdominal, seguido de palidez cutâneo-mucosa e icterícia. Nas séries de casos, descritas por autores de diversas partes do mundo, compostas por pacientes com malária, a frequência de fígado e baço palpáveis é muito variável<sup>32,33,34</sup>, com hepatomegalia ocorrendo em 30% a 52% e esplenomegalia em 38% a 70,9% dos casos. Nota-se ainda um percentual maior de hepatoesplenomegalia quando as séries de casos são constituídas exclusivamente por crianças<sup>28,33</sup>. Nessa amostra de pacientes de Cruzeiro do Sul, a hepatomegalia foi detectada em níveis menores do que os verificados na maioria dos trabalhos que relatam tal achado, totalizando apenas 6,3% dos casos, havendo 6,9% entre os pacientes com *P. vivax* e 3,7% daqueles com *P. falciparum*. Tal achado poderá estar relacionado com o delineamento da amostra, visto que crianças menores de 12 anos de idade não foram incluídas ou, ainda, pela precocidade na procura de atendimento na rede pública de saúde.

Evidenciando a importância do diagnóstico diferencial entre malária e pneumonia em áreas endêmicas, detectou-se ausculta pulmonar alterada em aproximadamente 3% dos casos que compuseram a amostra de pacientes com

malária em Cruzeiro do Sul. Além disso, Ventura et al<sup>27</sup> encontraram casos de malária e pneumonia concomitante em crianças de 0 a 14 anos de idade atendidas em Belém, Pará. Vários casos de alterações pulmonares já foram descritos na literatura, inclusive alguns casos culminando em edema agudo de pulmão. Antes, acreditava-se que essas alterações ocorriam somente em pacientes com malária por *P. falciparum*, porém há trabalhos mostrando casos de alterações pulmonares mesmo quando o agente etiológico implicado é o *P. vivax*<sup>35,36</sup>. Os achados pulmonares na amostra de Cruzeiro do Sul poderiam também não estar relacionados à malária e sim a patologias pulmonares prévias não relacionadas ao quadro malárico.

Foi evidenciado pela Nested-PCR o *P. malariae* (0,7%) em uma paciente em quem o exame da GE realizada no campo identificou *P. vivax*, o que demonstra que há circulação desse agente na região estudada, porém em percentuais bem inferiores aos 10% encontrados por Cavasini et al<sup>15</sup> em Rondônia. No Amazonas, Costa e colaboradores<sup>37</sup>, ao submeterem 344 amostras de sangue de pacientes com síndrome febril ao exame da GE espessa e à PCR, não encontraram nenhum caso de malária por *P. malariae*. Ladeia-Andrade et al<sup>19</sup> detectaram, em comunidades ribeirinhas do Parque Nacional do Jaú, no Amazonas, que dentre o total de amostras de sangue submetidas à PCR, 2% eram positivas para *P. malariae*.

Oliveira-Filho e Martinelli<sup>38</sup> descreveram 0,31% de acometimento pelo *P. malariae* dentre os casos de malária notificados no Pará no período de 1998 a 2006, porém tais dados foram baseados exclusivamente no exame da GE e poderão estar subestimados, pois no estudo de Cavasini et al<sup>15</sup> quando se avaliou pela PCR, tais percentuais atingiram cerca de 10% na Amazônia brasileira. Acredita-se que a amostra de Cruzeiro do Sul foi pequena para avaliar o real percentual de acometimento por esse agente, porém como não houve positividade para as demais espécies de plasmódio pela PCR na amostra que resultou positiva para *P. malariae*, pode-se afirmar que em alguns casos as espécies estão sendo confundidas quando examinadas pela GE, o que é perfeitamente explicável pelas semelhanças entre *P. vivax* e *P. malariae*, quando vistos por esta técnica.

Quanto ao tratamento preconizado pelo Ministério da Saúde para os casos de malária por *P. vivax* e *P. malariae*, a confusão no diagnóstico pela GE entre esses dois agentes não traz grandes problemas, visto que em ambos a cloroquina é o medicamento usado no intuito de eliminar a sintomatologia; porém quanto à primaquina, haveria o uso desnecessário dessa droga nos pacientes que fossem diagnosticados como portadores de *P. vivax*, quando na realidade o causador do quadro fosse o *P. malariae*. Na verdade, o uso de tal medicamento na malária pelo *P. malariae* é completamente dispensável e caso ocorra pode, além de onerar os cofres públicos, produzir efeitos adversos desnecessários ao paciente.

## CONCLUSÃO

A malária em Cruzeiro do Sul acometeu principalmente pacientes na faixa etária produtiva da vida, sem poupar os adolescentes e mulheres, que constituíram parcela importante dos casos, fato que reflete as profissões mais relatadas pelos pacientes: estudantes, do lar e agricultor. A quase totalidade dos pacientes referiu passado de malária prévia, ressaltando o elevado risco de transmissão da doença naquele Município.

A partir do início dos sintomas, a procura por atendimento não foi postergada, sendo os sintomas mais relatados cefaleia, febre, lombalgia e calafrios, mostrando que, mesmo na ausência da febre, outros achados como cefaleia e lombalgia podem colaborar no sentido de detectar e tratar precocemente esta doença em áreas de elevada transmissão. Ao exame físico os achados mais comuns foram dor à palpação abdominal, taquipneia, febre, taquicardia e hipertensão arterial, sendo pouco detectada a hepatoesplenomegalia, tão valorizada por muitos profissionais da saúde para a suspeita diagnóstica de malária.

*P. malariae* ocorre em Cruzeiro do Sul, mas o único caso identificado na amostra apresentou quadro clínico e laboratorial indistinguível dos demais casos de malária incluídos no estudo. A detecção desse caso de malária por *P. malariae* no Estado do Acre faz crer que ainda há necessidade de se investir em treinamento do pessoal que executa as atividades de diagnóstico e tratamento, assim como em outras tecnologias que visem à identificação do agente causador de malária de forma mais segura.

## AGRADECIMENTOS

À Secretaria de Saúde do Estado no Acre nos nomes de Osvaldo de Souza Leal Júnior e Marize Barbosa Lucena

pela inestimável colaboração quanto à logística do trabalho.

À Simone Daniel da Silva coordenadora do Programa de malária no Vale do Juruá e à toda sua equipe de campo, a qual foi fundamental para o desenvolvimento desta pesquisa.

À prof. dra. Suiane da Costa Negreiros do Valle pelo apoio técnico e logístico durante a estadia em Cruzeiro do Sul.

Às irmãs católicas pela disponibilidade em hospedar parte da equipe durante a coleta de dados em Cruzeiro do Sul.

A Luiz Augusto Nunes de Oliveira Batista e à biomédica Valesca Lúcia Ciqueira Batista pela imensa confiança que depositaram em mim ao abrirem as portas de seu laboratório LABSUL para a realização de exames necessários à pesquisa.

Aos diretores, médicos, enfermeiros e demais funcionários dos Hospitais do Juruá e Maternidade de Cruzeiro do Sul por permitirem o uso das dependências dessas unidades de saúde.

## APOIO FINANCEIRO

Esse projeto número 288\_9268677 foi aprovado e financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pelo Governo do Estado do Acre por meio do Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS) no valor de R\$ 20.000,00 (vinte mil reais).

O restante dos recursos necessários para a efetivação do mesmo foi custeado pelo Instituto Evandro Chagas (órgão do Ministério da Saúde em Ananindeua-Pará) e pela Secretaria de Estado de Saúde do Acre.



## Malaria in the Municipality of Cruzeiro do Sul, Acre State, Brazil: epidemiological, clinical and laboratory aspects

### ABSTRACTS

Malaria is a major public health problem in the Brazilian Amazon, where Acre State is located. The objective of this study was to describe the epidemiological, clinical and laboratory aspects of the malaria cases in the Municipality of Cruzeiro do Sul, Brazil. This descriptive, cross-sectional study used convenience sampling. The sample was composed of 136 malaria patients treated in three reporting stations located in Cruzeiro do Sul (15.7% of the overall malaria cases reported in Cruzeiro do Sul throughout the study period). Blood samples were collected by venipuncture and submitted to Nested-PCR for detection of *Plasmodium malariae*. The age of the patients ranged from 12 to 72 years (mean: 30.2 years), and 52.6% were male. They agreed to participate in the research, were physically examined and answered a questionnaire. Approximately 95% reported previous exposure to malaria. The most common symptoms were headache (90.4%), fever (85.2%) and back pain (81.5%). Upon physical examination, the main findings were: tachypnea (59.3%), abdominal pain on palpation (50.7%), mucocutaneous pallor (44.9%), tachycardia (40%), fever (39.3%) and jaundice (22.1%). Nested-PCR identified one (0.7%) case of malaria by *P. malariae*. Thick blood smear test on this sample detected *Plasmodium vivax*. It was concluded that *P. vivax* was the most common etiologic agent. It affected mainly male individuals in their productive age, and previous exposure to malaria was considered high. Headache and fever were the most common symptoms found in the sample.

**Keywords:** *Plasmodium malariae*; Malaria; Polymerase Chain Reaction.



## Malaria en el Municipio de Cruzeiro do Sul, Estado de Acre, Brasil: aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio

### RESUMEN

La malaria es un serio problema de salud pública en la Región Amazónica brasileña, en donde está situado el Estado de Acre. El objetivo de este estudio fue de describir los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de los casos de malaria atendidos en el Municipio de Cruzeiro do Sul. Estudio descriptivo, transversal, incluye muestra de conveniencia, formada por pacientes con malaria atendidos en tres puestos de notificación de la enfermedad localizados en Cruzeiro do Sul, que aceptaron participar en el estudio, contestaron a un cuestionario, pasaron por el examen físico y se les colectó sangre periférica para examen por gota espesa. Las muestras sanguíneas colectadas por punción venosa fueron sometidas a Nested-PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para *Plasmodium malariae*. Fueron incluidos 136 pacientes (15,7% del total de casos de malaria notificados en Cruzeiro do Sul durante el período del estudio), de lo cuales 52,6% del género masculino; la edad varió de 12 a 72 años (promedio: 30,2 años). Aproximadamente 95% relataron exposición previa a la malaria. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea (90,4%), fiebre (85,2%) y lumbalgia (81,5%). Principales hallazgos al examen físico: taquipnea (59,3%), dolor al palpado abdominal (50,7%), palidez cutáneo-mucosa (44,9%), taquicardia (40%), fiebre (39,3%) e ictericia (22,1%). La prueba Nested-PCR identificó un caso (0,7%) de malaria por *P. malariae* en que el resultado por gota espesa había sido de *Plasmodium vivax*. Se concluye que el *P. vivax* fue el agente etiológico más hallado, abarcando principalmente a personas del género masculino, en fase productiva de vida, con gran exposición previa a la enfermedad, evidenciando cefalea y fiebre como las manifestaciones más comunes de la enfermedad en ese muestreo.

**Palabras clave:** *Plasmodium malariae*; Malaria; Reacción en Cadena de la Polimerasa.



### REFERÊNCIAS

- Pan American Health Organization. Regional strategic plan for malaria in the Americas 2006-2010. Washington: PAHO; 2006.
- Pan American Health Organization. Population living in malaria-endemic areas in the Americas, 1994-2007 [Internet]. Washington: PAHO; 2008. Disponível em: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/mal-americas-2007.pdf>.
- World Health Organization. World Malaria Report 2009: malaria region Americas. Genebra: WHO; 2009.
- Ministério da Saúde (BR). Serviço de Vigilância Epidemiológica da Malária. Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica - Notificação de Casos. Malária [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [citado 2010 fev 26]. Disponível em: [http://portal.web04.saude.gov.br/sivep\\_malaria/default.asp](http://portal.web04.saude.gov.br/sivep_malaria/default.asp).
- Costa KMM, Almeida WAF, Magalhães IB, Montoya R, Moura MS, Lacerda MVG. Malária em Cruzeiro do Sul (Amazônia Ocidental brasileira): análise da série histórica de 1998 a 2008. Rev Panam Salud Public. 2010 nov;28(5):353-60.
- Silva-Nunes M, Ferreira MU. Clinical spectrum of uncomplicated malaria in semi-immune Amazonians: beyond the "symptomatic" vs "asymptomatic" dichotomy. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007 Jun;102(3):341-7.
- Silva NS. Epidemiologia da malária: incidência, distribuição espacial e fatores de risco em uma coorte rural amazônica. 2011 [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; 2011.
- Collins WE, Jeffery GM. *Plasmodium malariae*: parasite and disease. Clin Microbiol Rev. 2007 Oct;20(4):579-92.
- Arez AP, Pinto J, Pålsson K, Snounou G, Jaenson TGT, Rosário VE. Transmission of mixed *Plasmodium* species and *Plasmodium falciparum* genotypes. Am J Trop Med Hyg. 2003 Feb;68(2):161-8.
- Roper C, Elhassan IM, Hviid L, Giha H, Richardson W, Babiker H, et al. Detection of very low level *Plasmodium falciparum* infections using the nested polymerase chain reaction and a reassessment of the epidemiology of unstable Malaria in Sudan. Am J Trop Med Hyg. 1996 Apr;54(4):325-31.
- May J, Mockenhaupt FP, Ademowo OG, Falusi AG, Olumese PE, Bienzle U, et al. High rate of mixed and subpatent malarial infections in southwest Nigeria. Am J Trop Med Hyg. 1999 Aug;61(2):339-43.
- Liu Q, Zhu S, Mizuno S, Kimura M, Liu P, Isomura S, et al. Sequence variation in the small-subunit rRNA gene of *Plasmodium malariae* and prevalence of isolates with the variant sequence in Sichuan, China. J Clin Microbiol. 1998 Nov;36(11):3378-81.
- Kawamoto F, Liu Q, Ferreira MU, Tantular IS. How prevalent are *Plasmodium ovale* and *P. malariae* in East Asia? Parasitol Today. 1999 Oct;15(10):422-6.
- Postigo M, Mendoza-León A, Perez HA. Malaria diagnosis by the polymerase chain reaction: a field study in south-eastern Venezuela. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1998 Sep-Oct;92(5):509-11.
- Cavasini MTV, Ribeiro WL, Kawamoto F, Ferreira MU. How prevalent is *Plasmodium malariae* in Rondônia, Western Brazilian Amazon? Rev Soc Bras Med Trop. 2000 Sep-Oct;33(5):489-92.

- 16 Scopel KKG, Fontes CJF, Nunes AC, Horta MF, Braga EM. High prevalence of *Plasmodium malariae* infections in a Brazilian Amazon endemic area (Apiacás-Mato Grosso State) as detected by polymerase chain reaction. *Acta Trop.* 2004 Mar;90(1):61-4.
- 17 Arai M, Mizukoshi C, Kubochi F, Kakutani T, Wataya Y. Detection of *Plasmodium falciparum* in human blood by a nested polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg.* 1994 Nov;51(5):617-26.
- 18 Katsuragawa TH, Cunha RPA, Souza DCA, Gil LHS, Cruz RB, Silva AA, et al. Malaria and hematological aspects among residents to be impacted by reservoirs for the Santo Antônio and Jirau Hydroelectric Power Stations, Rondônia State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2009 Jul;25(7):1486-92.
- 19 Ladeia-Andrade S, Ferreira MU, Carvalho ME, Curado I, Coura JR. Age-dependent acquisition of protective immunity to malaria in riverine populations of the Amazon Basin of Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Mar;80(3):452-9.
- 20 Branquinho MS, Lagos CB, Rocha RM, Natal D, Barata JM, Cochrane AH, et al. Anophelines in the state of Acre, Brazil, infected with *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, the variant *P. vivax* VK247 and *P. malariae*. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993 Jul-Aug;87(4):391-4.
- 21 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 112 p.
- 22 Alger J, Acosta MC, Lozano C, Velasquez C, Labrada LA. Stained smears as a source of DNA. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996;91(5):589-91.
- 23 Kimura M, Kaneko O, Liu Q, Zhou M, Kawamoto F, Wataya Y, et al. Identification of the four species of human malaria parasites by nested PCR that targets variant sequences in the small subunit rRNA gene. *Parasitol Int.* 1997 Jul;46:91-5.
- 24 Ministério da Saúde (BR). Situação epidemiológica da malária no Brasil – 2008 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/folder\\_malaria\\_2008\\_final.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/folder_malaria_2008_final.pdf).
- 25 Braga WSM, Silva EB, Souza RAB, Tosta CE. Soroprevalência da infecção pelo vírus da hepatite B e pelo plasmódio em Lábrea, Amazonas: estimativa da ocorrência de prováveis coinfeções. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005 mai-jun;38(3):218-23.
- 26 Alves FP, Durlacher RR, Menezes MJ, Krieger H, Silva LHP, Camargo EP. High prevalence of asymptomatic *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in native amazonian populations. *Am J Trop Med Hyg.* 2002 Jun;66(6): 641-8.
- 27 Ventura AMS, Pinto AYN, Silva RSU, Calvosa VSP, Silva Filho MG, Souza JM. Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes – aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *J Pediatr (Rio J).* 1999 mai-jun;75(3):187-94.
- 28 Alencar J, Guimarães AE, Gil-Santan HR, Santos-Mallet JR. Scanning electron microscopy of eggs of *Ochlerotatus (Protomacleaya) terreus* Walker. *J Am Mosq Control Assoc.* 2005 Dec;21(4):355-9.
- 29 Luzzatto L, Poggi V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Warrell D, Cox TM, Firth JD, editors. *Oxford Textbook of Medicine.* Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 4473-80.
- 30 Oh M, Shin H, Shin D, Kim U, Lee S, Kim N, et al. Clinical features of vivax malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Aug;65(2):143-6.
- 31 Ministério da Saúde (BR). Ações de controle da malária-manual para profissionais de saúde na atenção básica. Série A: normas e manuais técnicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/05\\_0001\\_M.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/05_0001_M.pdf).
- 32 Ministério da Saúde (BR). Guia para profissionais de saúde sobre prevenção de malária em viajantes. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_prevencao\\_malaria\\_viajantes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_prevencao_malaria_viajantes.pdf).
- 33 Amaral CN, Albuquerque YD, Pinto AYN, Souza JM. Importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(5):429-34.
- 34 Abro AH, Ustadi AM, Abro HA, Abdou AS, Younis NJ, Akaila SI. Jaundice with hepatic dysfunction in *P. falciparum* malaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19(6):363-6.
- 35 Shah S, Ali L, Sattar RA, Aziz T, Ansari T, Ara J. Malarial hepatopathy in falciparum malaria. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009 Jun;19(6):367-70.
- 36 Kasliwal P, Rao MS, Kujur R. *Plasmodium vivax* malaria: an unusual presentation. *Indian J Crit Care Med.* 2009 Apr-Jun;13(2):103-5.
- 37 Costa MRF, Vieira PPR, Ferreira CO, Lacerda MVG, Alecrim WD, Alecrim MGC. Diagnóstico molecular da malária em uma unidade de atenção terciária na Amazônia brasileira. *Rev Soc Bra Med Trop.* 2008 jun-ago;41(4):381-5.
- 38 Oliveira-Filho AB, Martinelli JM. Casos notificados de malária no Estado do Pará, Amazônia brasileira, de 1998 a 2006. *Epidemiol Serv Saude.* 2009 jul-set;18(3): 277-84.