



ARTIGO ORIGINAL

A importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral

Importance of clinical and laboratory profiles for the differential diagnosis of malaria and acute viral hepatitis

**Cacyane Naiff do Amaral¹, Yael Duarte de Albuquerque²,
Ana Yecê das Neves Pinto³, José Maria de Souza⁴**

Resumo

Objetivos: Destacar o perfil clínico-laboratorial de malária e hepatite aguda viral em dois grupos de crianças, ressaltando semelhanças e diferenças entre os dois quadros; subsidiar o aumento da sensibilidade clínica de presunção diagnóstica precoce de malária na infância.

Método: Foram estudados dois grupos de 30 crianças, de dois a dez anos de idade, portadoras de primo infecção malárica ou hepatite viral aguda, confirmados pela pesquisa de plasmódio e pesquisa de marcadores virais de hepatite A e B. As crianças foram submetidas às seguintes avaliações no primeiro dia de atendimento: hemograma, contagem de plaquetas, dosagem de enzimas hepáticas, uréia, creatinina e bilirrubinas. Os achados clínicos e laboratoriais foram descritos e comparados entre os dois grupos. Proporções de indivíduos com exames físicos alterados foram comparadas nos dois grupos, pelo teste exato de Fisher.

Resultados: A apresentação clínica inicial da doença foi semelhante em todos os pacientes: febre, cefaléia, sintomas digestivos e colúria. Metade dos portadores de malária não apresentou a tríade clássica, apesar de todos terem apresentado febre moderada ou alta, ao contrário dos portadores de hepatite. Na avaliação laboratorial, os portadores de malária apresentaram mais anemia e plaquetopenia quando comparados aos portadores de hepatite. Foram marcantes, nos portadores de hepatite, as elevações de bilirrubinas e enzimas hepáticas.

Conclusões: A propedêutica detalhada e a avaliação criteriosa dos exames laboratoriais inespecíficos constituem peças fundamentais para a diferenciação clínica entre os dois diagnósticos, reforçando a identificação precoce do parasita e, conseqüentemente, o tratamento rápido de malária em crianças.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(5):429-34: Malária vivax, hepatite viral, criança.

Abstract

Objectives: To establish clinical and diagnostic findings of malaria and acute viral hepatitis in children, stressing similarities and differences, so as to enhance the sensitivity of early malaria diagnosis in childhood.

Methods: Two groups were studied, each including 30 children between 2 and 10 years of age. The patients presented either primary malaria infection or acute viral hepatitis, confirmed by thick blood film and tests for markers of viral hepatitis A and B. The patients were submitted to the following evaluations: erythrocyte, leucocyte and platelet counts, hemoglobin and hematocrit dosage, hepatic enzymes, urea, creatinine and bilirubin dosage. Clinical and laboratory findings were described for both groups and compared. Individuals with alterations on the physical exam in both groups were compared using Fisher's exact test.

Results: Baseline clinical findings were the same in all patients: fever, headache, digestive problems and dark urine. One half of malaria patients did not present the classical malaria signs, but all of them presented fever, differently from patients with hepatitis. In malaria patients, anemia and thrombocytopenia were significantly more frequent than in hepatitis patients. A remarkable increase of bilirubin and hepatic enzyme levels was found in hepatitis patients.

Conclusions: A detailed physical examination and a thorough evaluation of non-specific laboratory tests are sufficient to allow the presumptive diagnosis of both malaria and viral hepatitis, and to reinforce the early diagnosis and treatment of malaria.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(5):429-34: Vivax malaria, viral hepatitis, child.

1. Médica-residente na área de Pediatria da Universidade Federal do Pará.

2. Médica e pesquisadora da Universidade Estadual do Pará.

3. Médica infectologista e pesquisadora dos Programas de Ensaios em Malária e Doença de Chagas do Instituto Evandro Chagas (IEC) / Fundação Nacional de Saúde. Professora colaboradora da Universidade Estadual do Pará. Mestre em Medicina Tropical.

4. Doutor em Medicina. Pesquisador e coordenador do Programa de Ensaios em Malária do Instituto Evandro Chagas.

Órgão financiador: Instituto Evandro Chagas.

Artigo submetido em 04.10.02, aceito em 23.07.03.

Introdução

A elevada incidência de malária, na Região Amazônica, torna obrigatório para todos os profissionais da saúde a suspeição clínica deste diagnóstico em qualquer doente febril procedente da região. Por outro lado, as campanhas de erradicação desenvolvidas antes de 1992, pela extinta Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SU-CAM), suscitaram uma política de relativo “monopólio de ações em malária” pelas gerências técnicas dos programas de erradicação, promovendo um total desconhecimento dos inúmeros aspectos referentes à malária na Região Amazônica por parte da maioria dos profissionais da saúde hoje atuantes nesta área.

No que se refere ao aspecto clínico, por exemplo, sabe-se que as manifestações clínicas da malária são superponíveis com outras doenças, sendo que, quando surge icterícia, é mais comum a confusão diagnóstica com hepatite, leptospirose e febre amarela¹⁻⁴.

Estudo realizado por Almeida Netto e colaboradores, incluindo 102 portadores da forma grave de malária por *Plasmodium falciparum*, constatou que, em 40% dos pacientes, foi dado um diagnóstico incorreto, com letalidade de 40%. Entre os diagnósticos incorretos, o de hepatite foi o mais freqüente, correspondendo a 30% dos casos³.

O trabalho citado é apenas mais um, entre vários, que comprovam a confusão diagnóstica existente entre quadros de hepatite e malária, levando a freqüentes equívocos de presunção diagnóstica em casos de malária, erroneamente conduzidos como hepatite⁵.

A experiência clínica tem comprovado que as crianças são a faixa da população que mais freqüentemente tem sofrido as conseqüências da confusão diagnóstica entre malária e hepatite aguda viral, pois, especialmente neste grupo etário, a doença muitas vezes não manifesta a tríade sintomática clássica de febre, cefaléia e calafrios^{6,7}.

Os autores avaliaram o perfil clínico-laboratorial de malária e hepatite aguda viral em dois grupos de crianças, concomitantemente, destacando as semelhanças e diferenças entre elas, esperando, assim, ressaltar sua apresentação clínica e laboratorial e minimizar as confusões freqüentemente ocorridas entre os dois diagnósticos.

Métodos

Foram analisados, de maneira prospectiva, 60 pacientes, de ambos os sexos, procedentes de demanda espontânea do município de Belém, que procuravam o Programa de Ensaios em Malária (PEM) ou o Serviço de Hepatopatias do Instituto Evandro Chagas (IEC), e que obedeciam aos seguintes critérios para inclusão no estudo: (1) primo infecção malárica ou hepatite aguda viral confirmados por exame laboratorial específico, realizado no primeiro dia do atendimento clínico; (2) faixa etária entre dois e dez anos de idade; (3) termo de consentimento assinado pelos pais ou responsáveis para participação.

As crianças eram distribuídas em dois grupos, sendo 30 (trinta) pacientes portadores de malária e 30 (trinta) portadores de hepatite aguda viral. Todos foram atendidos no PEM/IEC e avaliados clínica e laboratorialmente da forma descrita a seguir.

Avaliação clínica

Realizada no primeiro dia de atendimento (D0 - dia zero), incluindo anamnese – na qual era pesquisado, além de outras informações, o dia de início da sintomatologia (DI - dia inicial) –, investigação de dados epidemiológicos, exame físico geral e especial e preenchimento de formulário adequado.

Avaliação laboratorial

O diagnóstico específico foi confirmado, nos casos de malária, pela pesquisa de plasmódio em exame de gota espessa corada pelo método de Walker e, nos casos de hepatite, pela pesquisa dos marcadores virais para hepatites A, B e C (HBs Ag, Anti-HBs, Anti-HBc total, Anti-HBc IgM, Anti-HAV IgM e Anti-HCV) pelo método de ELISA. Cada grupo de pacientes foi submetido tanto ao exame para pesquisa de plasmódio quanto ao dos marcadores virais para diagnóstico de hepatite. Os exames inespecíficos realizados foram: hemograma, contagem de plaquetas, uréia, creatinina, aminotransferases (alaninaminotransferase - ALT e arginina aspartatotransferase - AST), bilirrubina total e frações, fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamiltransferase (GGT).

Definições

Febre leve: temperatura axilar de 37,5 a 38,0 °C; *febre moderada*: temperatura axilar de 38,5 a 39,0 °C; *febre elevada*: temperatura axilar acima de 39 °C; *anemia*: em crianças abaixo de 6 (seis) anos, valores de hemoglobina inferiores a 11,0 g/dl; em crianças entre 6 a 10 anos, valores de hemoglobina inferiores a 12,0 g/dl (sexo feminino) e inferiores a 13,0 g/dl (sexo masculino); *plaquetopenia*: contagem de plaquetas menor que 180.000; *linfopenia*: contagem de linfócitos (absoluta) menor que 1.000/mm³.

As informações clínicas e laboratoriais foram processadas em banco de dados próprio, com o auxílio do programa Epi-Info, versão 6.03. As proporções de crianças apresentando manifestações comuns às duas patologias foram comparadas estatisticamente pelo teste exato de Fisher.

O comitê de ética do Instituto Evandro Chagas aprovou este estudo.

Resultados

Entre os pacientes portadores de malária, 15 (50%) referiram a tríade clássica (febre, cefaléia e calafrio) como

primeiro sintoma da patologia, entre os quais, 11 mantiveram o quadro por um período médio de 6,2 dias. Nestes casos, a febre (isolada ou associada a outros sintomas) ocorreu em 100% dos pacientes e manifestou-se com elevada intensidade em 24 crianças (80%), e no restante (20%), se apresentou como febre leve ou moderada.

Nos casos de hepatite aguda, 22 crianças (73,3%) apresentaram febre no início da doença, e destas, apenas seis (20%) mantiveram a febre no decorrer da doença (7,3 dias em média). Quatro pacientes (13,3%) apresentaram febre elevada acompanhada de cefaléia, treze doentes (43,3%) apresentaram febre moderada, cinco (16,6%) referiram febre baixa e oito (26,6%) não apresentaram febre.

Observou-se que, nos pacientes portadores de malária, as manifestações gastrointestinais do tipo dor epigástrica (63,3%), náuseas (56,6%) e vômitos (53,3%), apesar de freqüentes, se apresentavam com intensidade leve a moderada, não ultrapassando cinco dias de duração e nem causando desidratação ou impossibilidade de alimentação. Achado semelhante ocorreu nos pacientes portadores de hepatite (epigastralgia- 73,3%, náuseas- 83,3%, vômitos- 76,6%).

As principais alterações relativas ao exame físico nos dois grupos constam na Tabela 1. Na comparação entre os dois grupos de crianças, observou-se que os portadores de malária apresentavam maior ocorrência de conjuntivas hipocoradas, palidez cutânea e esplenomegalia em relação aos portadores de hepatite. A ocorrência de icterícia de escleróticas foi mais evidente em portadores de hepatite.

A Tabela 2 mostra a freqüência de anemia e plaquetopenia nos dois grupos estudados. Esses dois achados fundamentais foram mais freqüentes, de forma significativa, nos portadores de malária. As principais alterações (níveis elevados) encontradas nos exames bioquímicos podem ser vistas na Tabela 3. Os portadores de hepatite apresentaram elevações nos níveis de AST, ALT, bilirrubinas totais (principalmente da fração direta), fosfatase alcalina e GGT em proporções acima de 70% de ocorrên-

Tabela 2 - Número de indivíduos com anemia e plaquetopenia, entre os 60 pacientes com malária ou hepatite aguda viral

Alteração laboratorial	N° de pacientes		p
	Malária	Hepatite	
Anemia	26 (86,7%)	4 (13,3%)	< 0,05
Plaquetopenia	23 (76,7%)	0	< 0,05

* Teste exato de Fisher: valores de p < 0,05 foram considerados significativos.

cia. As dosagens de uréia e creatinina mantiveram-se normais em ambos os grupos. A Tabela 4 apresenta os níveis de bilirrubinas totais e frações nos pacientes com malária e hepatite. Observa-se que a bilirrubina varia na hepatite; ao contrário do que ocorre na malária, se dá principalmente às custas da bilirrubina direta.

Os pacientes com malária tiveram seu diagnóstico firmado em um período que variou de 2 a 60 dias, com média de 13,2 dias. Sete pacientes portadores de malária (23,3%) haviam procurado atendimento médico anterior, incluindo uma a cinco consultas anteriores, no qual receberam medicação sintomática. Procuraram atendimento para pesquisa de plasmódio por iniciativa própria, não tendo recebido orientação médica para fazê-lo.

Três dos pacientes com malária haviam feito pelo menos um exame de gota espessa, para pesquisa de plasmódio, com resultados negativos, sem uso de antibioticoterapia prévia.

Um dos portadores de malária, que estava doente há apenas dois dias, apresentou, no primeiro dia de atendimento, o diagnóstico de malária por *P. vivax* e encontrava-se em regular estado geral, recebendo medicação específica. No segundo dia de tratamento, evoluiu com piora do estado geral, obnubilação até coma malárico, tendo sido detectado, ao exame de gota espessa, formas sanguíneas de

Tabela 1 - Freqüência de alterações no exame físico de 60 pacientes portadores de malária ou hepatite aguda viral

Achados do exame físico	N° de pacientes com os achados positivos		p*
	Malária	Hepatite	
Conjuntivas hipocoradas	26 (86,6%)	4 (13,3%)	< 0,05
Esclerótica icterica	3 (10%)	18 (60%)	< 0,05
Pele icterica	0	3 (10%)	> 0,05
Palidez cutânea	23 (76,6%)	3 (10%)	< 0,05
Hepatomegalia	13 (43,3%)	17 (56,6%)	> 0,05
Esplenomegalia	15 (50%)	0	< 0,05

* Teste exato de Fisher: valores de p < 0,05 foram considerados significativos.

Tabela 3 - Número de pacientes portadores de malária e hepatite aguda viral, que apresentaram elevação dos níveis de aminotransferases, bilirrubinas totais, fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase

	N° de pacientes com elevação dos níveis séricos				
	AST (U/L)*	ALT (U/L)†	Bilirrubinas totais (mg/ml)	Fosfatase alcalina (U/L)	GGT (U/L)‡
Malária	1 (3,3%)	3 (10%)	6 (20%)	5 (16,6 %)	4 (13,3 %)
Hepatite	28 (93,3%)	29 (96,6%)	21 (70 %)	28 (93,3%)	28 (93,3%)
p [¶]	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

* AST = Argininaminotransferase (valores elevados: >40 U/l).

† ALT = Alaninaminotransferase (valores elevados: >32 U/l).

‡ GGT = Gamaglutamilttransferase (valores elevados: >32 U/l).

¶ Teste exato de Fisher: valores de p < 0,05 foram considerados significativos.

P. falciparum (malária mista). O paciente necessitou internação hospitalar e evoluiu bem, após instituição de terapêutica específica para *P. falciparum*.

Discussão

As crianças estão na faixa etária da população que paga maior tributo à malária, sendo esta doença responsável por um a dois milhões de mortes na infância a cada ano^{7,8}. Muitas vezes, a morbimortalidade nas crianças está relacionada à demora no estabelecimento do diagnóstico correto, em virtude de um quadro clínico nem sempre característico.

Nos escolares e adolescentes, a sintomatologia clínica assemelha-se àquela observada nos adultos, enquanto que, em lactentes e pré-escolares, a expressão clínica da doença costuma ser incompleta, podendo inexistir a tríade de febre, calafrio e cefaléia. Ventura e cols. (1999) avaliaram a apresentação clínica de malária em 100 crianças e adolescentes e constataram que a tríade malárica só ocorreu em 13,6% dos casos⁷.

Em portadores de malária, quando surge icterícia e, principalmente, colúria, é muito freqüente a confusão diagnóstica com outras doenças, destacando-se a hepatite^{3,6,9}. Os resultados ora apresentados reafirmam a presença de sinais e sintomas comuns entre as duas enfermidades, entretanto as características propedêuticas bem investigadas são capazes de demonstrar claramente as diferenças existentes entre ambas, principalmente com relação à apresentação da febre.

Segundo Ventura e colaboradores, a febre parece ser um elemento cardinal para o diagnóstico de malária, tendo ocorrido em 88% de sua casuística⁷. Os resultados do presente estudo coincidem com esta ocorrência, já que as crianças portadoras de malária evoluíram com febre, que foi geralmente de moderada ou elevada intensidade, constante e diária.

Nos portadores de hepatite, apesar de a febre também ter sido um achado freqüente, apresentou intensidade leve ou moderada, e muitas vezes só ocorreu durante dois ou três dias de doença, o que é marcante no diagnóstico diferencial

Tabela 4 - Média, valor máximo e mínimo dos níveis de bilirrubina total e frações

Exames	Malária			Hepatite		
	Média (mg/ml)	Valor máximo (mg/ml)	Valor mínimo (mg/ml)	Média (mg/ml)	Valor máximo (mg/ml)	Valor mínimo (mg/ml)
Bilirrubinas totais	0,8	1,63	0,47	3,58	12,51	0,47
Bilirrubina indireta	0,75	1,3	0,31	1,59	4,87	0,31
Bilirrubina direta	0,14	0,51	0,06	1,94	8,15	0,06

com a malária, pois nesta há persistência do quadro febril à medida que o paciente evolui⁴.

Os sintomas digestivos encontrados em ambas as patologias, de forma bastante variável, não tiveram importância para efeito de comparação na amostra estudada. Particularmente nos portadores de malária, observou-se que a presença de sintomas digestivos associados à colúria induziu à suspeita equivocada de hepatite durante a investigação diagnóstica precedente.

Os achados de exame físico nos doentes com malária caracterizaram-se por mucosa conjuntival hipocorada, palidez cutânea, hepatomegalia e esplenomegalia. Nos casos de hepatite, foram frequentes a icterícia cutâneo-mucosa e hepatomegalia.

A avaliação dos valores hematimétricos divergiu bastante nos dois casos, sendo clara a anemia intensa e plaquetopenia nas crianças portadoras de malária, o que coincide com os achados da literatura^{1,10,11}. Apenas quatro pacientes com hepatite apresentaram anemia, e nenhum deles evoluiu com plaquetopenia.

Sabe-se que, na hepatite, valores de uréia e creatinina comumente não estão aumentados, entretanto, nos portadores de malária, esses valores podem sofrer aumentos discretos no início da doença. No presente estudo, não houve alteração de uréia e creatinina em nenhuma das crianças de ambos os grupos^{1,4,5}.

As aminotransferases na malária geralmente encontram-se normais ou discretamente elevadas e muito raramente ultrapassam 200 U/ml de sangue¹. Nos grupos estudados, apenas uma criança portadora de malária apresentou aumento de AST, e três apresentaram aumento de ALT. Contrariamente, nos casos de hepatite, a maioria dos pacientes revelou aumento de aminotransferases.

As bilirrubinas podem estar elevadas tanto na hepatite como em casos de malária. Em malária, predomina a fração não conjugada, devido à hemólise^{1,4}. Na hepatite, o aumento ocorre tanto na fração não conjugada como conjugada, com predomínio desta última⁵. A amostra estudada revelou portadores de malária sem alterações significativas de bilirrubinemia e portadores de hepatite com hiperbilirrubinemia às custas da fração direta. Correlacionando dados clínicos e laboratoriais que reforçam a presunção diagnóstica mais correta ao clínico, os autores reiteram os achados de icterícia esclerótica (denotando hiperbilirrubinemia significativa) em portadores de hepatite e a ausência desta nos portadores de malária, ora estudados.

A FA e GGT aumentaram em um pequeno número de pacientes com malária e na maioria dos pacientes com hepatite. O aumento dessas enzimas é indicativo de colestase hepática, sendo pouco alteradas nas hepatites virais⁵. Na malária, esses valores geralmente estão normais, entretanto, quando há alteração, esta é bastante discreta¹, o que foi constatado neste trabalho.

O intervalo de tempo decorrido para estabelecimento do diagnóstico da malária foi em média 13 dias, concor-

dando com os achados de outros autores⁷. Esse fato sugere existir pouca familiaridade de parte dos profissionais de saúde com a doença e suas características clínicas, o que torna a situação preocupante, pois ocorre em região endêmica, na qual seria obrigatório o diagnóstico presuntivo de malária em todo paciente febril, enfatizando a procedência ou história de viagem desses pacientes para áreas malarígenas^{4,6,12}.

Três pacientes haviam feito anteriormente pesquisa de plasmódio em gota espessa com resultado negativo. Esse fenômeno é normalmente esperado devido à ocorrência de parasitemias subpatentes, falta de habilidade técnica na leitura da lâmina ou uso de antibioticoterapia prévia. Ressalta-se a importância da insistência no diagnóstico, considerando-se o quadro clínico e a procedência do indivíduo, mesmo com resultados anteriores negativos.

No presente estudo, merece atenção especial o caso da criança que desenvolveu coma malárico em três dias de doença, e que se apresentava em regular estado geral no dia anterior ao coma, portanto evoluindo muito rapidamente. A malária cerebral é uma das apresentações mais graves da doença e pode levar ao óbito em poucas horas, caso não seja estabelecido o tratamento imediato^{4,13,14}.

Trabalhos anteriores mostram que muitos pacientes portadores de malária tiveram retardo no estabelecimento de seu diagnóstico, devido à confusão inicial do quadro de malária com hepatite, especialmente em crianças^{3,6,7}.

Clinicamente, a malária na infância não é tão bem caracterizada como em adultos, entretanto difere bastante da apresentação clínica e laboratorial dos quadros de hepatite aguda viral. Apesar de manifestações digestivas frequentemente exuberantes, associadas à colúria em portadores de malária, a propedêutica detalhada com caracterização da febre, auxiliada pelos exames laboratoriais inespecíficos interpretados de maneira correta, é suficiente para diferenciar estas duas importantes endemias e, assim, estabelecer precocemente a suspeita diagnóstica de malária em crianças.

Agradecimentos

Pelas contribuições decisivas: Dr. Manoel do Carmo P. Soares, Olgaíse do Socorro C. Souza e Ilton Leandro de Souza, do serviço de hepatopatias do IEC. Ao Dr. Manoel Gomes da S. Filho, do serviço de Patologia Clínica. A Orivaldo de Lima Mota Filho, técnico da Fundação Nacional de Saúde/ Instituto Evandro Chagas.

Referências bibliográficas

1. Ferreira MS. Malária. In: Veronesi S, Focaccia R, editores. Tratado de Infectologia. 9ª ed. São Paulo: Atheneu; 1997. p. 1260-87.
2. Kyriacou DN, Spira AM, Talan DA, Mabey DCW. Emergency department presentation and misdiagnosis of imported falciparum malaria. *Ann Emerg Med* 1996;27:696-9.

3. Netto JCA, Filho JAA, Kobal CR, Monteiro AIC, Rodarte AR, Zicker F. Malária grave por *P. falciparum*: avaliação das falhas no diagnóstico e na conduta terapêutica em pacientes antes de sua internação em hospital de referência. *Revista de Patologia Tropical* 1995;24:1-9.
4. Souza JM, Couto AAR, Silva EB, Abdon NP, Uchôa RS. Malária. In: Leão RNQ, editor. *Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico*. São Paulo: CEJUP; 1997. p. 645-69.
5. Bensabath G, Cartágenes PRRB, Dias SLB, Crescente JAB, Miranda ECB. Hepatites por vírus. In: Leão RNQ, editor. *Doenças infecciosas e parasitárias: enfoque amazônico*. São Paulo: CEJUP; 1997. p. 313-54.
6. Amaral CPN, Serpa SP, Braga ES, Pinto AYN, Souza JM. Apresentação de um caso de malária grave na infância devido a confusão diagnóstica com hepatite aguda viral e retardo no tratamento. *Anais da 6ª Reunião Nacional de Pesquisa em Malária*; 1998 Novembro; Goiânia, Brasil: 92.
7. Ventura AMRS, Pinto AYN, Silva RSU, Souza JM. Malária por *P. vivax* em crianças e adolescentes - aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. *J Pediatr (Rio J)* 1999;75:189-93.
8. Hayes RJ, Marsh K, Snow RW. Case-control studies of severe malaria. *J Trop Med Hyg* 1992;95:157-66.
9. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites virais: atualização. *J Pediatr (Rio J)* 1997;73:367-76.
10. Cardoso MA, Ferreira UM, Camargo LMA, Szarfarc SC. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). *Rev Saude Publica* 1992;26:161-6.
11. Marsden PD. Malaria crônica e Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1990;23:193-6.
12. Svenson JE, Gyorkos TW, Maclean JD. Diagnosis of malaria in the febrile traveler. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:518-21.
13. Macambira RP, Tavares CM, Formiga LB. Malária: ainda uma realidade brasileira. *Jornal Brasileiro de Medicina* 1994;66:22-36.
14. Muntendam AH, Jaffar S, Bleichrodt N, Hensbroek MB. Absence of neuropsychological sequel following cerebral malaria in Gambian children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:391-4.

Endereço para correspondência:

Dra. Ana Yecê das Neves Pinto

Instituto Evandro Chagas –

Programa de Ensaios em Malária

Av. Almirante Barroso, 492 – Bairro Marco

CEP 66090-000 – Belém – PA

Tels.: (91) 211.4439 / 211.4466 – Fax: (91) 214.2043

E-mail: ayece@iec.pa.gov.br