



ARTIGO ORIGINAL

Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes - aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais

Plasmodium vivax malaria in children and adolescents - epidemiological, clinical and laboratory features

Ana Maria R. da S. Ventura¹, Ana Yecê N. Pinto², Rita S.U. Silva³, Vanja S.P. Calvosa⁴, Manoel G. Silva Filho⁵, José Maria de Souza⁶

Resumo

Objetivo: Avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes.

Métodos: No ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (Belém-Pará), no período de janeiro de 1995 a novembro de 1996, foram estudadas de modo aleatório 100 crianças e adolescentes com diagnóstico positivo por gota espessa para malária por *P. vivax*. Elaborou-se um protocolo para avaliação dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dessa patologia.

Resultados: Acometimento de ambos os sexos, com predomínio entre os adolescentes (37%). As crianças e adolescentes em sua maioria (92%) adquiriram a infecção no Pará. Os casos autóctones, área metropolitana de Belém, representaram 34% da amostra. Primoinfecção ocorreu em 80% dos pacientes. Febre foi a manifestação clínica inicial mais freqüente (88%). Relato de paroxismo febril típico (febre terçã) foi obtido em somente 25% da casuística. No 1º dia de tratamento (D0) febre (97%), calafrio (91%), palidez (85%), esplenomegalia (46%) e hepatomegalia (29%) foram alguns dos sinais e sintomas observados. Houve significância estatística ($p=0,0004$) na correlação entre palidez (avaliação clínica) e anemia (taxa de hemoglobina). Verificou-se uma correlação negativa altamente significativa ($p=0,0001$) entre o retardo diagnóstico (média de 12,5 dias) e os níveis de hemoglobina. Em relação ao exame parasitológico de fezes, somente crianças e adolescentes com resultado positivo para ancilostomídeos foram significativamente mais anêmicas ($p=0,0133$, $p=0,0075$) quando comparadas com aquelas com exame coprológico positivo para outros helmintos e/ou protozoários.

Conclusões: A malária acometeu crianças e adolescentes de ambos os sexos. A valorização de dados epidemiológicos e clínicos contribuiu para o diagnóstico precoce da doença. O retardo diagnóstico influenciou no agravamento da anemia.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(3): 187-194: malária, P. vivax, crianças, adolescentes, anemia.

Abstract

Objective: Evaluation of epidemiological, clinical and laboratory features of *Plasmodium vivax* malaria in children and adolescents.

Methods: This study was carried out in the Malaria Program of the Evandro Chagas Institute (Belém, Pará), from January 1995 to November 1996. 100 children and adolescents with the diagnosis of *P. vivax* malaria (thick blood film) were randomly enrolled. A protocol was created to assess epidemiological, clinical and laboratory parameters of this pathology.

Results: Malaria occurred in both sexes, and had a prevailing incidence among adolescents (37%). Most of the children and adolescents (92%) had been infected in the State of Pará. Autochthonous cases in the metropolitan area of Belém accounted for 34% of the sample. Primary infection was seen in 80% of the patients. Fever was the major onset clinical symptom (88%). A history of typical febrile paroxysm was recorded in only 25% of the casuistic. In the first day of treatment (D0) fever (97%), chills (91%), pallor (85%), splenomegaly (46%) and hepatomegaly (29%) were some of the clinical features observed. Pallor (clinical signal) was found to be significantly ($p=0,0004$) associated with anemia (hemoglobin rate). There was a high significant negative correlation ($p=0,0001$) between delay of diagnosis (mean 12,5 days) and hemoglobin values. Regarding parasitological examination, just children and adolescents with positive results to hookworms were significantly ($p=0,0133$, $p=0,0075$) more anemic than those who had a positive parasitological examination to other helminths and/or protozoa species.

Conclusions: Malaria affected children and adolescents from both sexes. An emphasis on epidemiological and clinical data is an important tool to the precocious diagnosis of the disease. Delay on diagnosis made anemia worse.

J. pediatr. (Rio J.). 1999; 75(3): 187-194: malaria, P. vivax, children, adolescents, anemia.

1. Pediatra do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas / Fundação Nacional de Saúde (IEC/FNS); Mestre em Medicina Tropical pela Univ. Federal do Pará (UFPA); Professora Assistente III de Pediatria da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

2. Médica infectologista e pesquisadora dos Programas de Malária e Doença de Chagas IEC/FNS; Mestra em Medicina Tropical pela UFPA.

3. Médica e pesquisadora do Programa de Malária do IEC/FNS; Mestra em Medicina Tropical pela UFPA.

4. Médica e pesquisadora do Programa de Malária do IEC/FNS; Mestra em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela UFPA.

5. Bioquímico; Pesquisador e Coordenador do Serviço de Patologia Clínica do IEC/FNS.

6. Doutor em Medicina; Pesquisador e Coordenador do Programa de Malária do IEC/FNS

Este trabalho está vinculado ao Instituto Evandro Chagas / FNS. Faz parte da Tese de Mestrado defendida no Curso de Pós - Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

Introdução

No panorama mundial das doenças infecto-parasitárias, a malária ocupa posição de destaque, sendo encontrada em vários países da África, Ásia e da América. No mundo, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO)¹, 300 a 500 milhões de pessoas adquirem malária a cada ano, estimando-se em 1,4 a 2,6 milhões os casos de óbito. Para a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS)², 32% da população das Américas encontra-se sob risco de contrair malária. No Brasil, a distribuição dos casos não é uniforme. Em 1993, do total de casos de malária registrados no país, 99,1% foram oriundos da Região Amazônica³.

Contribuem para a formação do elo epidemiológico de transmissão da malária na Amazônia suas características geográficas e climáticas propícias à sobrevivência do vetor (mosquitos do gênero *Anopheles*) e os aspectos sócio-culturais de sua população⁴. Nesse contexto, *a priori*, as crianças estão expostas à malária, à semelhança do que ocorre com os adultos.

No Brasil, embora não conste dos dados estatísticos fornecidos pela Fundação Nacional de Saúde (FNS) o número de crianças com malária, acredita-se que esse percentual vem aumentando nos últimos anos; tendo em vista o perfil de atendimento no Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (Belém, Pará), quando o número de casos na infância representou menos de 10% do total do atendimento em 1987, comparados com cerca de 20% nos anos de 1993/1995.

A malária está incluída entre as cinco doenças do Programa de Atenção Integrada às Doenças Prevalentes da Infância (A.I.D.P.I.), nos países em desenvolvimento⁵. No Brasil, a operacionalização desse programa na rede básica de saúde, nos locais onde a malária é endêmica, como na Região Amazônica, requer a obtenção de dados que expressem o comportamento da doença nessa faixa etária. Com esse propósito, objetivou-se avaliar os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes.

Casuística e Métodos

Entre os pacientes que são atendidos diariamente no Ambulatório do Programa de Malária do Instituto Evandro Chagas (A.P.M.I.E.C/ FNS), Belém, Pará, no período de janeiro de 1995 a novembro de 1996, foram estudadas de modo aleatório 100 crianças e adolescentes com malária causada por *P. vivax* (diagnóstico obtido por gota espessa), na faixa etária de 0-14 anos, de ambos os sexos, procedentes da capital, Belém, e de várias outras localidades da Região Amazônica.

Para registro das informações coletadas, elaborou-se um protocolo constituído dos seguintes tópicos: dados de identificação, local da infecção, história anterior de malária, estado nutricional, aleitamento natural, imunização

(calendário básico do Programa Nacional de Imunização), história da doença atual e evolução clínica (sinais e sintomas). Os exames laboratoriais (hemograma, exame parasitológico de fezes - direto, Faust, Baermann) foram realizados no Instituto Evandro Chagas.

Os intervalos para as diferentes faixas etárias foram estabelecidos segundo a classificação adotada no departamento de pediatria da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Marcondes *et al.*)⁶. Os adolescentes incluídos na amostra possuíam idade entre 10 e 14 anos.

Avaliou-se o estado nutricional com os parâmetros peso e altura (comprimento no caso de recém-nascidos e lactentes), empregando-se como padrão de referência as tabelas do National Center for Health Statistics (OMS)⁷. O diagnóstico nutricional foi estabelecido pelo critério de Waterlow, citado por Loch⁸, porém, com as modificações propostas por Veiga *et al.*⁹, no caso de adolescentes.

A definição de anemia foi baseada na taxa de hemoglobina, segundo o que preconiza a WHO: são anêmicas as crianças menores de 6 anos, entre 6 a 14 anos (inclusive as adolescentes) e adolescentes que possuam valores de hemoglobina inferiores a 11, 12 e 13 g% respectivamente¹⁰.

A avaliação clínica (anamnese e exame físico) foi realizada pelo pediatra e registrada em ficha padronizada. Iniciou-se em D0 (primeiro dia de consulta ou de tratamento) e continuou-se nos dias subsequentes (D1, D2, D3, ... Dn) até que a criança apresentasse parasitemia negativa em dois (2) exames sucessivos de sangue (gota espessa). A partir daí, era dispensada para retornar no oitavo dia (D7), quando repetia-se o exame clínico, fazia-se nova pesquisa de plasmódio no sangue periférico e entregava-se a medicação aos seus responsáveis para dar continuidade à terapêutica de 14 dias, aprazando-se então os controles de cura.

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

Diariamente, por meio de métodos propedêuticos, realizou-se a palpação do fígado e do baço.

Esse estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto Evandro Chagas. Somente foram aceitas como participantes do estudo as crianças que obtiveram consentimento escrito de seus pais ou responsáveis.

A análise estatística dos resultados foi feita no programa "Statistica for windows" da Statsoft, Inc., 1994, fixando-se em 0,05 (5,0%) o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Resultados

Na amostra estudada, evidenciaram-se 52% (52/100) de crianças e adolescentes do sexo feminino e 48% (48/100) do sexo masculino. Em relação à faixa etária, houve um predomínio dos adolescentes (37%) sobre os demais grupos (Tabela 1).

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

Faixa etária	Sexo		Total	
	Masculino	Feminino	Fi	%
RN e lactentes (0-2 anos exclusive)	5	8	13	(13,0)
Pré-escolares (2-7 anos exclusive)	14	15	29	(29,0)
Escolares (7-10 anos exclusive)	11	10	21	(21,0)
Adolescentes (10-14 anos)	18	19	37	(37,0)
Total	48	52	100	(100,0)

Fonte: dados primários

Todos os casos foram oriundos da Região Amazônica, sendo o Pará responsável por 92% da casuística, seguindo-se o Maranhão (6%) e o Amapá (2%). Os casos autóctones, procedentes da área metropolitana de Belém (Pará), representaram 34% (34/100) da amostra.

Em 83% dos pacientes havia história de aleitamento natural, em média por 1ano e 4 meses.

Na Tabela 2, observa-se o estado nutricional das crianças e adolescentes com malária por *P. vivax*, na qual se evidencia o predomínio da eutrofia (50%) sobre os diversos tipos de desnutrição (33%).

Até o momento da ocorrência da malária, 29% das crianças e adolescentes tinham imunização completa, enquanto que, em 60% delas o esquema de imunização estava incompleto. Em 11% dos casos, não foi possível definir quais as vacinas realizadas, devido aos pais não terem dado essa informação.

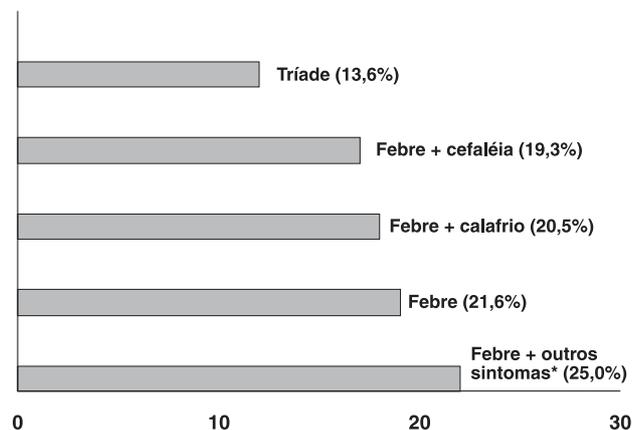
Tabela 2 - Estado nutricional (peso/altura) de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995 - 1996)

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

* Indefinido: crianças e adolescentes cujo peso/altura não foram aferidos
Fonte: dados primários

Para 80% dos pacientes, tratava-se do primeiro episódio de malária, sendo que 16% já tinham tido contato prévio com a doença. Em 4 crianças e adolescentes (4%), não foi possível definir se havia antecedentes de paludismo, pela impossibilidade dos responsáveis em fornecer esse dado.

Dentre os sintomas que iniciaram o quadro clínico, referidos pelos familiares ou responsáveis pelo paciente, a febre foi o elemento cardinal para o diagnóstico em 88% (88/100) dos casos, tendo-se apresentado como manifestação única ou em associação com outros sintomas (Figura 1). A tríade malárica (febre, calafrio e cefaléia) ocorreu em 13,6% da casuística. Em 11% dos casos, a febre não foi a primeira queixa relatada. Outros sintomas tais como calafrio, cefaléia, tontura e tosse foram mencionados.



* Tontura, tosse, vômitos ...

Fonte: dados primários

Figura 1 - Distribuição da febre (em porcentagem) como manifestação inicial da doença em 88 crianças e adolescentes com malária por *P. vivax* atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995-1996)

Considerando-se a periodicidade da febre, segundo as informações prestadas pelos pais ou responsáveis, obteve-se relato de febre diária em 40% das crianças e adolescentes, enquanto que 25% tiveram febre a cada 2 dias, isto é, febre do tipo terçã. Em 35% da amostra, a febre foi registrada como "indefinida", uma vez que os pais dos pacientes não souberam descrever os episódios febris.

Na Tabela 3 observam-se os principais sinais e sintomas no primeiro dia de tratamento (D0). A febre, o calafrio e a palidez foram os mais frequentes, presentes respectivamente em 97%, 91% e 85% da casuística. Verificou-se a ocorrência de 46% de esplenomegalia e 29% de hepatomegalia.

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

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

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

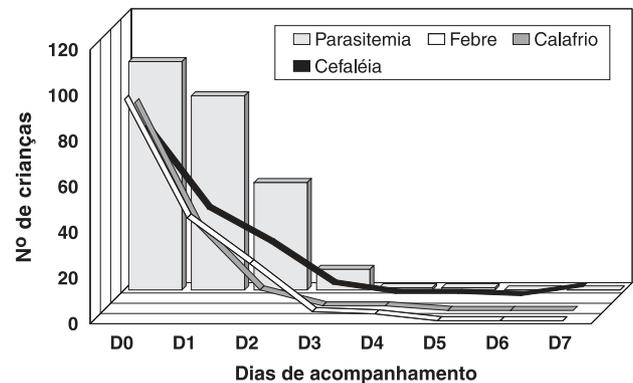
** Sinais e sintomas que não foram definidos pela ausência do paciente no ambulatório, ou subjetivos (de difícil avaliação em crianças de tenra idade); ou alguns casos de colúria, pela dificuldade dos pais em fornecer com precisão essa informação.

Fonte: dados primários

Iniciado o tratamento, observa-se que o declínio da tríade malárica (representado por linhas) foi mais acentuado do que o da parasitemia assexuada (representado por barras) até D3, sendo que, a partir de D6, os pacientes já se encontravam com parasitemia negativa, sem febre e sem calafrio, embora um pequeno número ainda referisse cefaléia (Figura 2).

A Figura 3 evidencia uma queda mais ou menos paralela da palidez, da astenia, da colúria (representada por linhas) e da parasitemia assexuada (representada por barras) até D2/D3. A partir de D4 essa tendência já não foi tão evidente, pois a parasitemia assexuada foi diminuindo cada vez mais até tornar-se negativa (D6), enquanto que a astenia, a colúria e especialmente a palidez permaneceram.

Das 85 crianças e adolescentes (85/100) que foram consideradas pálidas ao exame físico, somente 83 realizaram dosagem de hemoglobina, com anemia em 89,2% delas (74/83), enquanto que 10,8%, embora fossem páli-

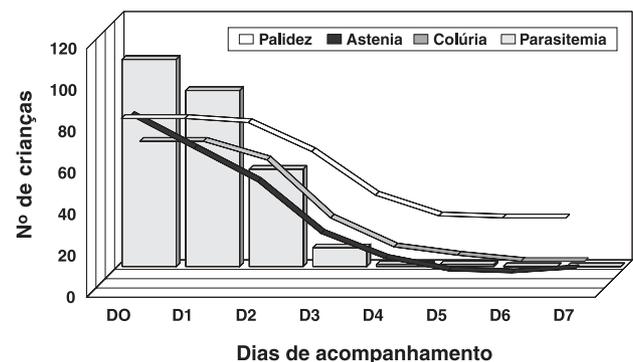


Fonte: dados primários

Figura 2 - Evolução da tríade malárica (febre, calafrio, cefaléia, representadas por linhas) e da parasitemia assexuada (representada por barras) de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax*, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995-1996)

das (9/83), não tinham anemia. Entretanto, das 15 crianças e adolescentes (15/100) sem palidez, 47% eram anêmicas (7/15), sendo que nas demais (8/15) tanto a palidez quanto a anemia estavam ausentes (53%). Esses resultados tiveram significância estatística (Teste exato de Fisher, $p=0,0004$), demonstrando que os pacientes pálidos ao exame físico eram anêmicos.

O intervalo de tempo para que o diagnóstico de malária fosse obtido através da pesquisa de plasmódio em gota espessa, variou de 1 a 97 dias (Média = 12,5; Desvio Padrão = 17,0) em 99% das crianças e adolescentes (99/100), sendo que em um caso (1%) os familiares ignoravam



Fonte: dados primários

Figura 3 - Evolução da palidez, da astenia, da colúria (representadas por linhas) e da parasitemia assexuada (representada por barras) de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax*, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995-1996)

quando os sintomas se iniciaram. Houve uma correlação negativa significativa (coeficiente de Spearman, $p=0,0001$) entre o retardo diagnóstico e os valores da hemoglobina, ou seja, quanto maior foi a demora no diagnóstico, menores foram os níveis de hemoglobina encontrados.

Complicações tais como pneumonia, broncopneumonia, impetigo generalizado, gastroenterite e quadro exantemático ocorreram em 5 crianças (5/100), durante ou logo após o tratamento, com resolução satisfatória, sendo indicado quando necessário, antibioticoterapia. Todas eram lactentes, do sexo feminino, sendo que para 80% (4/5) delas foi o primeiro episódio de malária. Numa criança (1/5) não foi possível definir se foi um caso de recaída ou de reinfeção. Dessas crianças, 60% (3/5) eram desnutridas (desnutrição atual), enquanto que as demais eram eutróficas.

Na Tabela 4, encontram-se, listados em ordem de frequência, os parasitas intestinais encontrados nas 95 crianças e adolescentes que realizaram exame coproscópico. Encontrou-se poliparasitismo em 32,6% da amostra.

Tabela 4 - Distribuição de parasitas intestinais (%) nos exames coproscópicos de crianças e adolescentes com malária por *P. vivax*, atendidas no A.P.M.I.E.C. Belém - Pará (1995-1996)

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

* Presença de uma ou mais espécies parasitárias associadas

** Para parasitas reconhecidamente patogênicos

Fonte: dados primários

Em relação ao exame parasitológico de fezes, somente as crianças e adolescentes com resultado positivo para ancilostomídeos foram significativamente mais anêmicas (teste exato de Fisher, $p=0,0133$; teste t de Student, $p=0,0075$) quando comparadas com aquelas com exame coproscópico positivo para outros helmintos e/ou protozoários. De fato, todos os pacientes (100%) com ancilostomíase eram anêmicos, enquanto que apenas 79% das crianças e adolescentes parasitadas por outros tipos de helmintos e/ou protozoários tinham anemia.

Quando se analisou a taxa de hemoglobina em relação ao estado nutricional, não se verificou diferença significativa (teste do qui quadrado, teste t de Student, dados independentes, respectivamente $p=0,83$, $p=0,93$) entre a anemia das crianças e dos adolescentes desnutridos (englobando-se os diferentes tipos de desnutrição) em relação à dos pacientes eutróficos.

Discussão

Nesta casuística, os casos de malária ocorreram tanto no sexo masculino quanto no sexo feminino, do recém-nascido ao adolescente, evidenciando a susceptibilidade da criança em adquirir a doença. Houve predomínio da malária entre os adolescentes (37%), talvez porque nessa idade muitos já contribuem para a subsistência da família, trabalhando na lavoura e no garimpo, profissões implicadas num grande número de casos de paludismo na Região Amazônica, segundo Marques & Gutierrez⁴.

O Pará foi responsável por 92% da casuística. Nos anos de 1993 a 1995, os dados epidemiológicos citados pela FNS demonstraram que esse Estado foi responsável por um número absoluto recorde de casos de malária na Região Amazônica^{3,11}. Casos autóctones de paludismo são detectados em vários centros urbanos da Amazônia, principalmente na periferia das cidades¹². Em Belém, eles representaram um pouco mais de 1/3 da amostra (34%), quase todos originados das chamadas "áreas de invasão", em que as pessoas se aglomeram em habitações precárias, construídas próximas de criadouros do mosquito vetor ou em áreas vizinhas de mata virgem, proporcionando condições favoráveis para a formação do elo epidemiológico de transmissão: homem suscetível, vetor e meio ambiente^{4,12}.

O aleitamento natural foi elevado (83%) e por tempo prolongado (média de 1 ano e 4 meses), sendo uma das prováveis causas de eutrofia encontrada em 50% desta amostra.

Observa-se que 33% das crianças e adolescentes tinham algum grau de desnutrição (Tabela 2). Em um processo infeccioso, o *deficit* de peso pode ser atribuído à anorexia, às perdas gastrointestinais e a uma maior demanda metabólica devido à febre, sendo essa diminuição tanto mais significativa quanto maior o tempo de evolução da doença¹³. É possível que o atraso no diagnóstico da malária (média de 12,5 dias) tenha contribuído para que alguns desses pacientes tivessem seu peso comprometido (desnutrição atual). Contudo, quando se trata das possíveis repercussões da malária nos desnutridos progressivos ou crônicos, torna-se difícil fazer especulações. Pode-se apenas inferir que esses pacientes sofreram um agravo nutricional prolongado, provavelmente após o 1º ano de vida, haja vista a média de aleitamento materno verificada neste estudo (1ano e 4 meses).

Para 80% das crianças e adolescentes, esse foi o 1º episódio de malária e, provavelmente, em consequência

da falta de imunidade específica ao *P. vivax*, observa-se um quadro clínico rico em sinais e sintomas (Tabela 3). Nesse aspecto, estes resultados foram semelhantes àqueles relatados por Oliveira & Souza¹⁴, em pacientes com malária por *P. falciparum* adquirida na Amazônia, nos quais uma maior freqüência de casos polissintomáticos também ocorreu nos indivíduos sem exposição prévia ou com relato de apenas 1 ou 2 episódios anteriores da doença.

Como manifestação clínica inicial da doença, a febre esteve presente em 88 % desta casuística (Figura 1). De modo similar, Grau *et al.*¹⁵ identificaram a febre como a queixa inicial mais importante da doença em 89% de crianças com malária por *P. falciparum*, em Malauí (África).

A curva febril na malária por *P. vivax* consiste de períodos alternados de febre quotidiana e terçã (febre num determinado dia, apirexia nas 24 horas seguintes). Assim o médico não deve esperar por um padrão febril característico para suspeitar de paludismo em indivíduos procedentes de áreas endêmicas da doença^{16,17}.

Pela semelhança entre a sintomatologia da malária causada pelo *P. vivax* com as demais espécies de plasmódio patogênicas para o homem, excetuando-se as complicações de maior freqüência e gravidade na terçã maligna (*P. falciparum*), houve coincidência entre o quadro observado nesta casuística e as citadas por outros autores em crianças com malária por *P. falciparum*^{18,19}.

Nesta casuística, febre (97%), calafrio (91%) e palidez (85%) foram as manifestações clínicas mais freqüentes observadas em D0. Em nosso meio, em nível hospitalar ou ambulatorial, resultados semelhantes foram encontrados por Moura *et al.*²⁰ e Pinto *et al.*²¹.

Na patogenia de um ataque agudo de malária, várias citocinas, entre as quais o TNF, são secretadas em excesso por monócitos e macrófagos em consequência da presença de produtos do parasita no sangue, sendo responsáveis pelo aparecimento da sintomatologia²²⁻²⁵. Apesar de não se ter realizado dosagem de citocinas nos pacientes deste estudo, acredita-se que a febre e o calafrio, entre outros sintomas apresentados (Tabela 3), possam ter sido produzidos por mediadores secretados pelas células imunocompetentes, como evidenciado nos trabalhos dos autores referenciados.

Na figura 2, observa-se que a tríade malárica (febre, calafrio e cefaléia) teve um declínio mais acentuado do que o da parasitemia assexuada até D3. Isso significa que as citocinas para produzirem sintomas devem atingir um determinado limiar? A resposta parece ser afirmativa, pois Mshana *et al.*²⁵, estudando o papel das citocinas na patogênese da malária por *P. falciparum* numa população (incluindo crianças) do Gabão (África), encontraram concentrações plasmáticas de TNF a, IL-6 e IFN g significativamente maiores nos indivíduos parasitêmicos febris do que nos parasitêmicos afebris.

Por outro lado, ainda em relação à Figura 2, observa-se que em D6 um pequeno número de pacientes ainda persistia com cefaléia, a despeito do desaparecimento da parasitemia assexuada, provavelmente às custas de níveis biologicamente ativos de TNF. Ringwald *et al.*²⁶ detectaram taxas elevadas de TNF a e de outros mediadores pelo menos por uma semana após o desaparecimento da parasitemia numa população com malária (*P. falciparum*).

Aparentemente, devido às mesmas razões pelas quais se mantiveram com cefaléia, observa-se na Figura 3 que, na metade do tratamento (D7), algumas crianças e adolescentes permaneceram com astenia, colúria e especialmente palidez, apesar da queda da parasitemia assexuada. Segundo os estudos de James²⁷ e de Larrick²⁸, poder-se-ia também supor que inibidores naturais de citocinas, inclusive anticorpos naturais anti-TNF não foram produzidos em quantidades suficientes para bloquear essa sintomatologia?

Por outro lado, um período de 8 dias (D7) seria insuficiente para que a hemoglobina retornasse a seus níveis normais. Além do mais, considerando-se que pode persistir um certo grau de hemólise às custas de imunocomplexos, mesmo com parasitemia assexuada negativa²⁹, pode-se compreender porque a palidez e mesmo a colúria ainda estavam presentes em alguns dos pacientes no 8º dia de tratamento.

Observou-se fígado aumentado de volume em 29% das crianças e adolescentes (Tabela 3). Percentual abaixo do encontrado por outros autores em estudos em crianças com malária (*P. vivax* e/ou *P. falciparum*, ou *P. malariae*), os quais encontraram hepatomegalia num percentual que variou de 42,5% a 66,6%^{18,20,30}.

O aumento do baço foi clinicamente detectado em 46% dos pacientes (Tabela 3). Resultado semelhante aos obtidos por Adedoyin & Fagbule³¹ ao estudarem uma população infantil da Nigéria (África), quando detectaram baço palpável em 49,4% das crianças com parasitemia positiva para *P. falciparum*, porém diferente dos achados de Moura *et al.*²⁰, que encontraram 88,9% de esplenomegalia em crianças com malária por *P. vivax* e/ou *P. falciparum*.

Nesta casuística, a demora para que houvesse suspeita diagnóstica de malária (média de 12,5 dias) e a interpretação errônea do diagnóstico (pneumonia, gastroenterite, hepatite, entre outras), muitas vezes referida pelos pacientes ou seus responsáveis, sugerem que os profissionais de saúde, inclusive os pediatras, estão pouco familiarizados com a malária, não obstante, o caráter endêmico da patologia na Região Amazônica.

A malária, pela inespecificidade de seus sinais e sintomas, os quais são ainda mais incaracterísticos nas crianças de baixa idade, pode ser confundida com várias doenças infecciosas de curso febril^{16,18,32,33}. Assim, para se obter o diagnóstico precoce de malária, é necessário solicitar a pesquisa de plasmódio em gota espessa de toda

criança com febre que tenha história de procedência ou de ter estado recentemente em área endêmica da doença.

Vários fatores podem ter contribuído para a ocorrência das complicações (5%) observadas neste estudo: desregulação do sistema imune induzida pelo plasmódio³⁴, nível sócio econômico baixo, faixa etária (lactentes), estado nutricional (60% eram desnutridas do tipo atual) e ausência de imunidade prévia à doença (80% dos pacientes não tinham história anterior de malária).

A anemia na malária por *P. vivax*, decorrente sobretudo da hemólise, não costuma ser muito intensa¹⁷. Nesta casuística, a anemia foi observada em 82,6% (englobando-se tanto crianças e adolescentes pálidos quanto não pálidos), sendo que dois fatores podem ter contribuído para torná-la mais expressiva: o parasitismo por ancilostomídeos e o intervalo de tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença.

Apesar do percentual elevado de exames coproparasitológicos positivos (65,6%) obtidos, provavelmente decorrente do baixo nível socioeconômico da maioria dessas crianças e adolescentes, não houve influência significativa dos parasitas intestinais sobre a anemia. Dados similares foram referidos por Cardoso *et al.*³⁵, estudando a prevalência da anemia em Rondônia. Por outro lado, a anemia foi significativamente maior nos pacientes com malária por *P. vivax* com exame de fezes positivo para ancilostomídeos, haja vista a bem documentada associação da anemia com esse tipo de helminto³⁶.

É controverso o impacto causado pela desnutrição global protéico-calórica ou pela deficiência específica de nutrientes (ferro, ácido fólico) em indivíduos com malária. Para McGregor³⁷ e Greenwood *et al.*³⁸, são pouco convincentes os dados existentes sobre uma possível interação do estado nutricional com o paludismo. Nesse contexto, os resultados obtidos no presente estudo estão em conformidade com as idéias desses autores; entretanto, são discordantes dos achados relatados por Hedberg *et al.*³⁹, que obtiveram uma associação significativa entre malária (*P. falciparum*) e desnutrição em crianças do Zaire.

No Brasil, os estudos sobre malária em pediatria são bastante escassos, apesar do crescente aumento do número de casos em crianças e adolescentes decorrente da urbanização da malária em várias cidades da Região Amazônica e do ingresso, cada vez mais precoce, desse grupo etário em atividades laborativas intimamente relacionadas com o paludismo. O conhecimento de aspectos epidemiológicos e das manifestações clínicas da malária se constitui numa estratégia para diagnóstico precoce e tratamento imediato da doença, contribuindo para diminuição de sua morbidade.

Agradecimentos

À administração do Instituto Evandro Chagas, pela oportunidade de ingressar em suas atividades de pesquisa.

À direção do Núcleo de Medicina Tropical e ao Curso de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, pelos constantes esforços de levar avante a árdua tarefa de formar mestres e doutores.

Ao Prof. Dr. Manuel Ayres, pelo valioso auxílio na análise estatística.

Aos microscopistas e guardas da Fundação Nacional de Saúde, pelo trabalho de apoio.

Referências bibliográficas

1. Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO). Report of a WHO study group. Vector control for malaria and other mosquito-borne diseases. Geneva: WHO; 1995. (WHO technical report series, 857). p. 2.
2. Organización Panamericana de la Salud - Situación de los programas de malaria en las Americas. Washington, XLIV informe, Septiembre, 1996. p. 23.
3. Marques AC. Carta ao editor: dados epidemiológicos de malária em todo o Brasil, referentes a 1993. Rev Soc Bras Med Trop 1995; 8: 141-55.
4. Marques A, Gutierrez HC. Combate à malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. Rev Soc Bras Med Trop 1994; 27: 91-108.
5. Benguigui Y. Atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia. In: Benguigui Y, Lasnd S, Paganini JM, Yunes J. Acciones de salud maternoinfantil a nível local: según las metas de la cumber mundial en favor de la infancia. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 1996. p. 173-84.
6. Marcondes E, Machado DVM, Setian N. Crescimento e desenvolvimento. In: Marcondes E. Pediatria Básica. 7ª ed. São Paulo: Sarvier; 1985. p. 40-68.
7. Organização Mundial de la Salud. Medicion del cambio del estado nutricional. Ginebra: 1983. p. 66-105.
8. Loch JA. Monitorização do crescimento físico na criança e adolescente em idade escolar. In: Ramos BEO, Loch JA, coords. Manual de Saúde Escolar II. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 1994. p. 26-34.
9. Veiga GV, Sampei MA, Sawaya AL, Sigulem DM. Adaptação do critério antropométrico para avaliação do estado nutricional de adolescentes em dois níveis sócio-econômicos no município de São Paulo. J pediatr (Rio J.) 1992; 68: 26-33.
10. Demaeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Preventing and controlling iron deficiency anemia, through primary health care. Geneva: World Health Organization; 1989. "não paginado".
11. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Coordenadoria Regional do Pará. Malária resumo anual de casos notificados e alguns indicadores. Pará - 1984 a 1996. Belém: Fundação Nacional de Saúde, Coordenadoria Regional do Pará; 1997. "não paginado".
12. Barata RCB. Malária no Brasil: Panorama epidemiológico na última década. Cad Saúde Pública (Rio J.) 1995; 11: 128-36.
13. Meira DA. Interação infecção, nutrição e imunidade. Rev Soc Bras Med Trop 1995; 28: 315-19.

14. Oliveira RMG, Souza JM. Revisão do quadro clínico em pacientes portadores de malária por *P. falciparum*. Rev Bras Malariol Doenças Trop 1983;35: 57-63.
15. Grau GE, Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Vassalli P, Hommel M, et al. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. N Engl J Med 1989; 320: 1586-91.
16. Souza JM, Calvosa VSP, Pinto AY, Libonati R, Ventura AM, Uchôa R. Malária na Infância. In: Doenças Infecciosas na Infância. Tonneli E. No prelo, 1997.
17. Ferreira MS, Alvarado CA. Malária. In: Veronesi R. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 763-65.
18. Bégué P, Ayivi B, Quinet B, Sakarian M Ter. Le paludisme d'importation chez l'enfant: analyse épidémiologique, clinique et thérapeutique. Bull Soc Pathol Exot 1991; 154-63.
19. Carme B, Dhellot H, Senga J, Nzingoula S, Plassard H, Obengui Ekoundzola JR et al. Présentation clinique des accès palustres non perniciose hospitalisés a Brazzaville (Congo) en 1989. Bull Soc Pathol Exot 1991; 84: 266-72.
20. Moura EFA, Silva Junior JPT, Reis AM. Malária na infância - estudo de nove casos. Clin Pediatr (Rio J) 1988; 12: 34-8.
21. Pinto AY, Uchôa R, Ventura AM, Calvosa V, Souza JM. Estudo comparativo da apresentação clínica da malária por *P. vivax* em adultos e crianças. Tema Livre. Rev Soc Bras Med Trop, 1988; 31: 46.
22. Butcher GA, Garland T, Ajdukiewicz AB, Clark IA. Serum tumor necrosis factor associated with malaria in patients in the Solomon Islands. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: 658-61.
23. Clark IA. Cell-mediated immunity in protection and pathology of malaria. Parasitol Today 1987; 3: 300-05.
24. Kwiatkowski D. Malarial toxins and the regulation of parasite density (reviews). Parasitol Today 1995; 11: 206-12.
25. Mshana RN, Boulandi J, Mshana NM, Mayombo J, Mendome G. Cytokines in the pathogenesis of malaria: levels of IL-1b, IL-4, IL-6, TNF a and IFN g in plasma of healthy individuals and malaria patients in a holoendemic area. J Clin Lab Immunol 1991; 34: 131-39.
26. Ringwald P, Peyron F, Vuillez JP, Touze JE, Le Bras J, Deloron P. Levels of cytokines in plasma during *Plasmodium falciparum* malaria attacks. J Clin Microbiol 1991; 29: 2076-78.
27. James K. Interactions between cytokines and a₂ macroglobulin. Immunol Today 1990;11: 163-66.
28. Larrick JW. Native interleukin inhibitors. Immunol Today 1989; 10: 61-66.
29. Woodruff AW, Ansdell VE, Pettit LE. Cause of anaemia in malaria. Lancet 1979; 1: 1055-57.
30. Ghosh S, Patwari A, Mohan M, Berry AM. Clinical and hematologic peculiarities of malaria in infancy. Clin Pediatr (Phila) 1978; 17: 369-71.
31. Adedoyin MA, Fagbule D. Splenomegaly, malarial parasitaemia and anaemia in two Nigerian Villages. Cent Afr J Med 1992; 38: 371-75.
32. Redd SC, Wirima JJ, Steketee RW. Risk factors for anaemia in young children in rural Malawi. Am J Trop Med Hyg 1994; 51: 170-74.
33. WHO/UNICEF Approach to integrated management of the sick child. TDR news 1995:1-8.
34. Tosta CE. Imunodeficiência associada à malária. Rev Soc Bras Med Trop 1987; 20: 1-5.
35. Cardoso MA, Ferreira MU, Camargo LMA, Szarfare SC. Anemia em população de área endêmica de malária, Rondônia (Brasil). Rev Saúde Pública 1992; 3: 161-66.
36. Oliveira HP. Anemias hemolíticas I- introdução, defeitos da membrana e do metabolismo do eritrócito. In: Oliveira HP. Hematologia Clínica. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 1990. p. 145-47.
37. McGregor IA. Nutritional implications. Rev Infect Dis 1982; 4: 798-804.
38. Greenwood B, Marsh K, Snow R. Why do some African children develop severe malaria? Parasitol Today 1991; 7: 277-81.
39. Hedberg K, Shaffer N, Davachi F, Hightower A, Lyamba B, Paluku KM et al. *Plasmodium falciparum* - associated anaemia in children at a large urban hospital in Zaire. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 365-71.

Endereço para correspondência:

Dr. José Maria de Souza
 Av. Almirante Barroso, 492 - Bairro Marco
 CEP 66090-000 - Belém - PA
 Fone: (091) 211.4432, 211.4466, 211.4457
 Fax: (091) 226.1284