

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM PACIENTES INFECTADOS COM
MALÁRIA POR *PLASMODIUM VIVAX* PROCEDENTES DA AMAZÔNIA
BRASILEIRA NO PERÍODO DE 2010 A 2016**

Ana Paula Brandão da Costa Marques^b, Hanna Catarina Campos Silva^b, Juliane Mendes de Jesus^b, Letícia Borges da Silva Heinen^{a,b}, Eduardo Rodrigues Alves Junior^{a,b}

a: Universidade Federal de Mato Grosso, Departamento de Medicina, Pós Graduação em Ciências da Saúde, Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

b: Centro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, Mato Grosso, Brasil.

Resumo: No Brasil, a maior parte dos casos de infecção malárica se concentra na região amazônica, sendo 90% pela espécie *Plasmodium vivax*. A compreensão do quadro fisiopatológico do paciente com malária por *P. vivax* é importante para se obter segurança no acompanhamento e prognóstico da doença pela equipe de saúde. O presente estudo trata-se de uma coorte aberta com 190 pacientes com *P. vivax* atendidos de 2010 a 2016 em um centro de referência de diagnóstico de malária em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil, com objetivo de comparar os resultados de exames do dia do diagnóstico com os resultados do dia do retorno de para verificação de cura considerando nível de significância de 0,05.

Além das características clínicas, foram avaliados 42 exames diferentes compreendendo perfil lipídico, função hepática, fatores de coagulação, proteínas totais e frações, leucócitos totais e diferencial leucocitário, marcadores inflamatórios de acompanhamento, exames hematológicos incluindo parâmetros relacionados a plaquetas, função renal, ácido úrico, amilase e glicose.

Vários são os biomarcadores que indicam o estado fisiopatológico do paciente com malária por *P. vivax* que por ser uma doença inflamatória sistema apresenta um quadro laboratorial ainda não totalmente explorado que vai além dos exames preconizado pela OMS.

Palavras chave *Plasmodium vivax*, malária, exames, biomarcadores, prognóstico

Abstract: In Brazil, most cases of malaria infection are concentrated in the Amazon region, with 90% of the species *Plasmodium vivax*. The understanding of the physiopathological picture of the patient with *P. vivax* malaria is important to obtain safety in the monitoring and prognosis of the disease by the health team. The present study is an open cohort of 190 patients with *P. vivax* treated from 2010 to 2016 at a reference center for malaria diagnosis in Cuiaba, Mato Grosso, Brazil, in order to compare the results of day diagnosis with the results of the day of return of for cure verification considering level of significance of 0.05.

In addition to the clinical characteristics, 42 different tests were performed, including lipid profile, liver function, coagulation factors, total proteins and fractions, total leukocytes and leukocyte differential, follow-up inflammatory markers, hematological exams including platelet-related parameters, renal function, uric acid, amylase and glucose.

There are several biomarkers that indicate the pathophysiological status of the patient with *P. vivax* malaria, which, because of its inflammatory condition, presents a laboratory picture not yet fully explored that, goes beyond the tests recommended by the WHO.

Key words: *Plasmodium vivax*, malaria, exams, biomarkers, prognosis

1. INTRODUÇÃO

Sabe-se que a malária é considerada uma das principais doenças infecto-parasitárias do mundo por acometer um considerável contingente de pessoas, em 2015 foram registradas 429.000 mortes por malária e 212 milhões de casos novos, o que a torna um grande problema de saúde pública, ocupando posição de destaque no panorama global, devido ao seu amplo alcance epidemiológico. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), atualmente 40% da população mundial se encontra exposta a contrair malária, sendo 2,9 bilhões de indivíduos propensos a adquirir malária por *P. vivax*, sobretudo, aqueles que residem em regiões tropicais e subtropicais (Oms, 2013; Lapouble et al. 2015; Who, 2016).

No Brasil a disseminação é oriunda da região amazônica (99,9%), cuja características ambientais e socioculturais permitem a propagação da transmissão, sendo 90% pela espécie *Plasmodium vivax* (Ramos et al. 2010; Ministério da Saúde, 2014).

A malária por *P. vivax* é considerada uma doença não complicada, onde os sintomas apresentados são brandos, havendo a frequência de febre, cefaleia, artralgia, mialgia, sudorese e fraqueza em 94% dos casos (Amaral et al. 2003). Porém nos últimos anos foram relatados

inúmeros casos de gravidade e morte, expressando complicação em diversos órgãos (Gomes et al. 2011).

Diante do cenário apresentado, são necessários estudos sobre os parâmetros laboratoriais que se alteram na fisiopatologia da infecção por *P. vivax*, para que estes biomarcadores sejam utilizados pela equipe de saúde para obter segurança no acompanhamento do prognóstico do paciente.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar as alterações laboratoriais em pacientes diagnosticados com malária em um centro de referência de diagnóstico de malária em Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

1. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 – Desenho de estudo

Trata-se de um estudo descritivo de análise de dados secundários que compõe uma coorte aberta com informações de pacientes no momento do diagnóstico de malária e informações no momento do retorno para verificação de cura. Dados obtidos por meio dos prontuários de pacientes diagnosticados com malária atendidos no Centro de Referência de Diagnóstico e Tratamento da Malária - Hospital Universitário Júlio Muller na cidade de Cuiabá, estado de Mato Grosso, Brasil nos períodos de 2010 a 2016.

2.2 Local, População e Amostras

Foram coletados os dados de 344 prontuários de pacientes procedentes da região Amazônica diagnosticados com malária por *P. vivax* ou prontuários de pacientes que retornaram para verificação e cura da malária por *P. vivax*. Foi critério de inclusão a seleção de prontuários que possuíssem os resultados dos exames clínicos e laboratoriais. A coleta de informações teve início após aprovação do Comitê de Ética em pesquisa, registrado na Plataforma Brasil do Ministério da Saúde, sob parecer nº 1.001.158/UFMT.

Assim sendo, os elementos presentes nos registros desses pacientes serviram como base para o mapeamento e análise das variações nos parâmetros clínicos e laboratoriais entre os resultados dos exames no momento do diagnóstico e no momento do retorno do paciente que ocorreu entre 7 e 30 dias após o diagnóstico inicial.

Foram incluídos na pesquisa todos os resultados de exames disponíveis e amplamente solicitados na rotina de atendimento destes pacientes, sendo:

- Glicemia
- Hemoglobina (HB)
- Hematócrito (HT)
- Bilirrubina Total (BT)
- Bilirrubina Direta (BD)
- Bilirrubina Indireta (BI)
- Ureia
- Creatinina

Estes exames citados estão definidos pela OMS para avaliação do prognóstico do paciente e identificação de malária grave por *P. vivax* (Gomes et al. 2011).

Além destes, foram incluídos na pesquisa outros exames amplamente solicitados na rotina de atendimento ao paciente com diagnóstico de malária, sendo:

- Triglicerídeos
- Colesterol Total
- Colesterol HDL
- Colesterol LDL
- Colesterol VLDL
- Ácido Úrico
- Amilase
- Proteínas Totais
- Albumina
- TP (Tempo de Protrombina)
- Tempo de Tromboplastina Parcialmente Ativada (TTPA)
- Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO)
- Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP)
- Fosfatase Alcalina Globulina
- Sódio
- Potássio
- Leucócitos
- Neutrófilo
- Linfócitos
- Razão Neutrófilo/Linfócito (RNL)
- Monócito
- Eosinófilo
- Basófilo
- Alfa Glicoproteína (AGP)
- Proteína C Reativa (PCR)
- Creatino Fosfoquinase (CPK)
- Velocidade de Hemossedimentação (VHS)
- Lactato Desidrogenase (LDH)
- Reticulócito
- Plaquetas
- Volume Plaquetário Médio (VPM)
- Platelet Distribution Width (PDW)
- Plaquetócrito (PCT)

Análise Estatística

As análises foram realizadas utilizando dois softwares com registro, sendo, Excel 2016 (Microsoft Office Home and Student) e STATA Analysis and Statistical versão 11 (StataCorp LC).

Foi realizada a análise descritiva clínicas das variáveis qualitativas utilizadas neste estudo, classificando-as em nominais ou categóricas. Foi utilizada a análise descritiva como medidas de tendência central (frequência simples, média, mediana, máximo e mínimo) e medidas de dispersão (desvio-padrão).

Para avaliar a normalidade dos resultados dos exames foi utilizado gráfico de diagnóstico por resíduos quantil-quantil (Q-Q) em modelo de regressão, e considerado fator de decisão o valor de significância (p) do teste Qui-Quadrado para diagnóstico de normalidade.

Para comparação dos resultados dos exames entre o momento do diagnóstico e o momento do retorno os dados com distribuição normal foram comparados com teste t de Student e os dados com distribuição não normal foram comparados com o teste dos postos sinalizados de Wilcoxon. Para ambos testes estatísticos, foi considerado o nível de significância (α) 5% (0,05).

Considerações éticas

O presente estudo obedece aos preceitos éticos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Muller parecer 1.001.158/CEP-HUJM/2015. Todos os pacientes participantes foram atendidos no Ambulatório de Infectologia do Hospital e tiveram garantidos os tratamentos antimaláricos e adequada assistência à sua saúde de acordo com o preconizado pela OMS.

4. RESULTADOS

4.1 – Caracterização dos pacientes

Foram incluídos no estudo 344 prontuários sendo, com diagnóstico positivo para *Plasmodium vivax* equivalentes a 191 (55,4%), prontuários de retorno para verificação de cura 153 (44,6%). Um total de 82,4% dos pacientes é do sexo masculino, consideravam-se pardos

(51,30%), (brancos (36,27%) e pretos (11,40%), apresentando média (desvio padrão) de idade 40,33 (14,66) anos.

As características demográficas dos pacientes estão descritas na Tabela 1, e se resumem no fato de que sua maioria, provêm dos estados do Pará (53,42%) e Rondônia (31,06%), seguidos por Mato Grosso (11,18%) e Amazonas (3,1%). De modo, que o percentual relativo às profissões indica que garimpeiros é a profissão mais afetada pela doença, com 22% dos casos, seguido de caminhoneiros e motoristas (16,8%).

Em relação ao número de infecções, 34,38% apresentaram anteriormente duas a três malárias, 31,25% relataram seis infecções ou mais. Um total de 41,26% foram classificados como reinfeção, 32,76% como recaída e 22,85% como primo-infecção.

Os pacientes relataram ainda, que os medicamentos utilizados frequentemente antes de procurar auxílio médico foram, dipirona (52,8%) e paracetamol (18,01%).

Tabela 1: Frequência absoluta e relativa das características demográficas dos 344 prontuários dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Características		Nº	%
Prontuário	Dia do diagnóstico	190	55,40
	Dia do Retorno	150	44,60
Sexo	Masculino	281	82,41
	Feminino	60	17,59
Idade (anos)	0-5	10	3,05
	6-11	3	0,90
	12-17	8	2,44
	18-39	144	44,03
	≥40	162	49,58
Cor:	Parda	99	51,30
	Branca	70	36,27
	Preta	22	11,40
Localidade:	Pará	86	53,42
	Rondônia	50	31,06
	Mato Grosso	18	11,18
	Amazonas	5	3,10
Profissão:	Garimpeiro	42	21,90
	Motorista	17	8,90
	Caminhoneiro	15	7,85
	Outros	117	61,35
Medicamentos	Dipirona	85	52,80
	Paracetamol	29	18,01
	Outros	47	29,19
Número de Infecções	1	43	22,39
	2-3	66	34,38
	4-5	23	11,98

	≥6	60	31,25
Classificação:	Primo-Infecção	44	22,85
	Recrudescência	2	1,13
	Reinfecção	73	41,26
	Recaída	58	31,76
Tempo da última infecção:	<30	35	21,6
	30-90	86	53,09
	>90	41	25,31

A soma dos valores absolutos não corresponde ao total de participantes pois nem todos os prontuários apresentavam todas as informações

4.2 – Caracterização dos parâmetros clínicos

Em relação aos parâmetros clínicos demonstrados na tabela 1 no momento do atendimento médico, 161 pacientes relataram terem sentido principalmente calafrio (61,78%) seguido de cefaleia (58,85%), mialgia (54,20%) e febre (45,06%) que variou no momento do atendimento médico de 31,2 a 40,2 °C com média de 36,6 °C.

Dentre os pacientes analisados, apresentaram-se principalmente hipocorados (27,32%), com taquicardia (22,90%) e ictéricos (20,43%).

Tabela 2: Frequência absoluta e relativa das características clínicas dos 344 prontuários dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

	Características	Nº	%
Sintomas	Calafrio	174	61,79
	Cefaleia	191	58,85
	Mialgia	181	54,20
	Febre (≥37,5°C)	161	48,06
	Epigastria	113	34,03
	Náuseas	111	33,34
	Vômito	84	24,15
	Avaliação Clínica	Hipocorado	47
Taquicardia		41	22,90
Icterícia		19	20,43
Fígado aumentado		35	19,23
Baço aumentado		24	13,25
Dispneia		16	8,94
Enchimento Capilar Alterado		4	2,72
Estado Mental Alterado		1	0,57

4.3 – Caracterização dos parâmetros laboratoriais

Foram comparados por meio dos Teste de *t* Student ou Wilcoxon a partir do diagnóstico de normalidade, os valores quantitativos das dosagens, considerando dois grupos, um grupo dosagens de pacientes com a infecção e um grupo de dosagens de pacientes que retornaram para confirmar a cura. As próximas tabelas descrevem os resultados da estatística descritiva e o valor do nível e significância *p* entre os dados comparados.

Tabela 3: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados dos exames que compõe o Lipidograma no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
Colesterol	Infectado	125,7	121	36,8	230	42	185	<0,001*
	Retorno	160,1	160,5	31,4	256	62	148	
Triglicerídeo	Infectado	197,1	163	140,6	107	1	177	0,047*
	Retorno	165,8	145	101,2	670	38	141	
HDL	Infectado	18,7	17	12,03	56	1	183	<0,001*
	Retorno	28,3	29	8,9	51	4	149	
LDL	Infectado	75,07	67,5	68,8	818	2	166	<0,001*
	Retorno	103,1	103	56,4	649	0	138	
VLDL	Infectado	49,7	31	53,1	578	0	170	0,170*
	Retorno	32,2	29	19,4	142	0	137	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

A tabela 3 mostra que os resultados dos exames que compõe o lipidograma apresentaram diminuição significativa momento do diagnóstico de colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL, e elevação significativa de Triglicerídeos no momento do diagnóstico quando comparado aos resultados do retorno.

Tabela 4: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados dos exames ácido úrico, amilase e glicose no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
Ácido-Úrico	Infectado	4,75	4,6	1,3	8,7	1,2	185	0,011**
	Retorno	5,15	5,2	1,37	8,6	1,2	147	
Amilase	Infectado	82,2	77	31,2	204	30	109	<0,001*
	Retorno	56,04	53	24,15	179	13	115	
Glicose	Infectado	106,1	96	49,5	422	24	143	<0,001*
	Retorno	92,1	87	26,6	254	47	125	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

** Teste T Student

A tabela 4 mostra que os resultados dos exames ácido úrico, amilase e glicose apresentam elevação significativa no momento do diagnóstico quando comparado aos resultados do retorno.

Tabela 5: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados dos exames relacionados a função hepática no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
Proteínas	Infectado	6,7	6,8	0,55	8,5	5,4	180	<0,001**
	Retorno	7,04	7,1	0,48	8,9	6	149	
Albumina	Infectado	3,9	4	0,44	5,6	2,6	182	<0,001*
	Retorno	4,1	4,1	0,3	5	2,8	149	
Globulina	Infectado	2,85	2,8	0,45	4	2	180	0,118**
	Retorno	2,93	2,9	0,48	4,3	1,9	149	
TP	Infectado	14,10	13,9	1,09	18,4	12,2	56	0,001*
	Retorno	13,5	13,4	1,04	16,5	11,4	57	
TTPA	Infectado	36,3	36,5	4,4	48,8	20,7	54	0,703*
	Retorno	37,12	36,65	4,31	51,2	28,7	54	
TGO	Infectado	31,3	24	30,2	307	10	189	0,028*
	Retorno	27,8	22	16,3	101	8	152	
TGP	Infectado	39,6	29	45,3	498	6	189	0,594*
	Retorno	40,83	27	31,4	157	6	147	
Fosfatase Alcalina	Infectado	178,7	152	100	761	15	163	0,079*
	Retorno	154,3	148	60,6	522	59	119	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

** Teste *t* Student

A tabela 5 mostra que os resultados dos exames que relacionados a função hepática apresentaram diminuição significativa momento do diagnóstico de Proteínas totais e albumina, e elevação significativa de tempo de protrombina (TP), e transaminase oxalacética pirúvica (TGO) no momento do diagnóstico quando comparado aos resultados do retorno.

Tabela 6: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados do número global de leucócitos e do diferencial leucocitário no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
Leucócitos	Infectado	5768,1	5480	1881,9	13600	2440	190	< 0,001*
	Retorno	6627,7	6300	1820,7	14300	2680	151	
Neutrófilo	Infectado	3509,8	3194,5	1647,2	11016	250	184	0,768*
	Retorno	3430,5	3135	1384,5	9021	165	146	
Linfócito	Infectado	1464,4	1265	874,7	4130	163	187	< 0,001*
	Retorno	2392,7	2341,5	743,1	4320	378	146	
RNL	Infectado	3,9	2,4	3,9	30,3	0,3	187	< 0,001*
	Retorno	1,5	1,4	0,7435	5,0	0,4	146	
Monócito	Infectado	546,6	512,5	357,3	1950	36	188	0,006*
	Retorno	426,7	401	208,6	986	30	146	
Eosinófilo	Infectado	116,7	70	185,2	1387	0	188	< 0,001*
	Retorno	219,2	132	270,3	2300	0	146	
Basófilo	Infectado	58,6	44	253,1	3465	0	184	< 0,001*
	Retorno	54,0	58	39,5	228	0	145	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

A tabela 6 mostra que os resultados dos exames que compõe o número global de leucócitos e o diferencial leucocitário apresentaram diminuição significativa momento do

diagnóstico leucócitos totais, linfócitos e eosinófilos, e elevação significativa de monócitos, basófilos e do índice razão neutrófilo/linfócito (RNL) no momento do diagnóstico quando comparado aos resultados do retorno.

Tabela 7: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados de exames marcadores inflamatórios no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
AGP	Infectado	146,8	139	46,431	395	32	129	< 0,001*
	Retorno	101,3	97	101,3	232	153	24	
PCR	Infectado	80,3	82,15	70,3	754	0,81	155	< 0,001*
	Retorno	10,2	5,02	22,0	122,6	0,16	132	
CPK	Infectado	85,0	68	77,3	571	14	180	0,001*
	Retorno	101,5	82	86,0	776	21	137	
VHS	Infectado	27,0	21	20,2	106	2	165	< 0,001*
	Retorno	20,1	16	17,6	87	2	139	
LDH	Infectado	491	456	182,3	1529	124	183	< 0,001*
	Retorno	396	374	129,2	1018	191	143	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

A tabela 7 mostra que os resultados dos exames que compõe marcadores inflamatórios apresentaram diminuição significativa momento do diagnóstico de creatino fosfoquinase (CPK), e elevação significativa de alfa-glicoproteína (AGP), proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e lactato desidrogenase (LDH) no momento do diagnóstico quando comparado aos resultados do retorno.

Tabela 8: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados de exames hematológicos no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
Reticulócito	Infectado	1,1	0,95	0,7	3,5	0,1	150	< 0,001*
	Retorno	2,04	1,5	2,0	17	0,3	135	
Hemoglobina	Infectado	13,1	13	1,9	17,5	7,1	191	0,058**
	Retorno	12,9	13	1,7	16,7	8	151	
Hematócrito	Infectado	38,6	38,3	5,3	51,4	20,7	191	0,562
	Retorno	38,2	38,5	4,8	41,6	16,8	151	
Bilirrubina Total	Infectado	1,4	1,1	1,1	7,1	0,2	189	< 0,001*
	Retorno	1,1	0,5	0,7	6,3	0,1	152	
Bilirrubina Indireta	Infectado	0,9	0,7	0,6	4,7	0,1	189	< 0,001*
	Retorno	0,4	0,3	0,300	3	0,1	152	
Bilirrubina Direta	Infectado	0,5	0,3	0,7	4,8	0	189	< 0,001*
	Retorno	0,2	0,1	0,3	2,6	0	151	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

** Teste *t* Student

A tabela 8 mostra que os resultados dos exames hematológicos apresentaram diminuição significativa momento do diagnóstico de reticulócito, e elevação significativa de bilirrubina total, bilirrubina indireta e bilirrubina direta no momento do diagnóstico quando comparado aos resultados do retorno.

Tabela 9: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados de exames relacionados as plaquetas no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
Plaquetas	Infectado	117.000	106.000	72.756	683.000	1.500	190	< 0,001*
	Retorno	222.000	250.000	110.386	682.000	4.000	15.000	
VPM	Infectado	9,3	9,2	9,3	13,6	6,28	107	0,067**
	Retorno	8,3	8,3	1,6	13,6	5,21	105	
PDW	Infectado	18,9	19,4	3,7	32,8	10,5	105	0,002**
	Retorno	16,9	17,3	3,3	23,4	9,3	103	
PCT	Infectado	0,11	0,097	0,09714	0,86	0,02	107	< 0,001*
	Retorno	0,230	0,212	0,09155	0,539	0,06	104	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

** Teste *t* Student

A tabela 9 mostra que os resultados dos exames que relacionados as plaquetas apresentaram diminuição significativa momento do diagnóstico de plaquetas, platelet distribution width e plaquetócrito quando comparado aos resultados do retorno.

Tabela 10: Estatísticas descritiva e comparação dos resultados de exames relacionados a função renal e eletrólitos no momento do diagnóstico e no momento retorno dos pacientes atendidos em um centro de referência de diagnóstico de malária na cidade e Cuiabá, Mato Grosso – Brasil.

Exames	Desfecho	Média	Mediana	Desv. P.	Max.	Min.	N°	<i>p</i>
Ureia	Infectado	31,8	30	12,2	113	11	192	<0,013*
	Retorno	28,7	28	8,9	68	12	152	
Creatinina	Infectado	0,95	0,9	0,41	5,7	0,3	188	0,461*
	Retorno	0,92	0,9	0,21	2,3	0,4	151	
Sódio	Infectado	137,6	138	3,6	145	126	152	<0,001*
	Retorno	139,1	140	3,0	145	132	111	
Potássio	Infectado	4,00	3,9	0,62	9,2	2,9	151	<0,001*
	Retorno	4,27	4,3	0,40	5	3	111	

* Teste Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney)

A tabela 10 mostra que os resultados dos exames relacionados a função renal e eletrólitos apresentaram diminuição significativa momento do diagnóstico de sódio e potássio, e elevação significativa de ureia no momento do diagnóstico quando comparado aos resultados do retorno.

DISCUSSÃO

Características demográficas

O perfil dos pacientes atendidos é semelhante ao estudado por outros autores, sendo a maioria do sexo masculino, atuando em profissões de risco, como garimpeiros, motoristas e caminhoneiros. Em Cuiabá, local de atendimento aos pacientes, não há casos autóctones de malária, sendo todos os casos malária importada de outras cidades e estados, isso demonstra

um alto fluxo de pessoas em idade produtiva viajando de Mato Grosso para os locais de maior incidência de malária na Amazônia Brasileira (Amaral et al. 2003, Simões et al. 2009).

A maioria dos pacientes estudados já tiveram pelo menos uma infecção pregressa (77,15%) o que deixa evidente que a malária é uma doença corriqueira para estes pacientes. Um total de 31% dos pacientes apresentou recaída, este valor coincide com o encontrado por Simões (2009) na cidade de Porto Velho da região amazônica, que obteve 29,5% de recaídas. No presente estudo foram considerados recaídas os pacientes que voltaram com os sintomas e diagnóstico de malária sem terem saído da cidade de Cuiabá que não possui o mosquito transmissor e por isso não apresenta casos autóctones. A média em dias para ocorrência de recaída foi de 80 dias com percentil 25 de 40 dias e percentil 75 de 90 dias. A recaída é um sério problema de saúde pública, pois demonstra falha terapêutica do tratamento com primaquina, droga responsável por destruir as formas hipnozoítas do *P. vivax* que ficam dormentes no fígado. Utilizada desde 1952, em associação com a cloroquina, a primaquina ainda não possui um substituto com maior eficácia, e as recaídas constantes geram prejuízos aos pacientes e ao serviço de saúde além de contribuir com a propagação da doença (Prasad et al. 1991; Hill et al. 2008).

O principal mecanismo envolvido na falha terapêutica por *P. vivax* é a incapacidade da não conversão da primaquina (pró-droga) em sua forma ativa por indivíduos metabolizadores lentos, pois a primaquina é dependente do metabolismo humano pela enzima CYP2D6 pertencente à família do citocromo P450 que apresenta uma alta variabilidade genética (Silvino et al. 2016).

Em nosso estudo alguns relataram utilizar principalmente dipirona e paracetamol antes de procurar atendimento médico a fim de eliminar a febre, o uso exacerbado destes medicamentos pode mascarar alguns sintomas, fazendo com que seja confundido com patologias como a dengue, já que os sinais são semelhantes, e neste caso o paciente pode evoluir para um pior prognóstico (Ventura, 1999; Yong et al. 2012).

Além disso, constatou-se que 20% dos infectados, o que equivale a 69 pacientes, não retornaram ao hospital para verificar a cura, isso se deve provavelmente porque a cura se estabeleceu com o uso da medicação prescrita e o paciente negligenciou o retorno, ou mesmo por ter voltado a atuar na profissão em outro Estado.

Características Clínicas

Referente aos sintomas descritos na tabela 2, pode-se dizer que os apresentados pelos pacientes encontram-se similares ao que é descrito na literatura (Demissie e Ketema, 2016).

Na avaliação clínica, os achados também se mostraram alterados, como relatado por outros autores (Amaral et al. 2003). Em uma de suas abordagens, Andrade (2002) apresentou resultados compatíveis com os obtidos através de nossa pesquisa, de forma que alguns pacientes tiveram sinais de baço e fígado aumentados, como consequência do ciclo hepática do *Plasmodium* e da maciça destruição de eritrócitos (hemólise) (Neves et al. 2005).

O envolvimento hepático ocorre na malária complicada, sendo um evento comum, que se manifesta juntamente com a icterícia e hepatomegalia. Podendo, em alguns casos, induzir a alterações na função do órgão com redução na síntese dos fatores de coagulação, dificuldade no metabolismo de alguns antimaláricos (Baheti et al. 2005; Shoukier et al. 2006).

As manifestações de icterícia encontradas, são explicadas pela frequência de hemólise, o que levam também para um quadro de anemia grave e pacientes hipocorados (Gomes et al. 2011). Somando a isso, outras alterações como taquicardia e dispneia também foram encontradas, que ocorrem devido a anemia (Murthy et al. 1998; Quintero et al. 2011).

No que diz respeito aos parâmetros laboratoriais, constatou-se que assim como no caso dos achados clínicos, uma quantidade significativa de pacientes examinados apresentou múltiplas alterações.

Lipidograma

O lipidograma que contém os parâmetros colesterol total, triglicerídeos, colesterol HDL, colesterol LDL e colesterol VLDL, expressou significância estatística entre os resultados do momento do diagnóstico e retorno, estes resultados foi compatível aos encontrados por Jacob (2014), Baptista (1996) e Mesquita (2016) que estudou 178 pacientes com malária por *P. vivax* de modo que enquanto o colesterol total, LDL e HDL se mostram diminuídos na fase aguda, e os valores de triglicerídeos, e VLDL apresentaram-se aumentados.

Foram similares os resultados encontrados por Baptista e colaboradores (1996) e Jacob (2014), que demonstraram que a concentração média de triglicérides foi elevada na fase aguda e reduzida na fase de convalescença da doença.

Os mecanismos subjacentes às alterações lipídicas que ocorrem na fase aguda da malária permanecem desconhecidos. Tem sido sugerido que as alterações lipídicas parecem fazer parte de uma reação de fase aguda, que pode ser atribuída, em parte, ao vazamento de plasma induzido pelo aumento da permeabilidade capilar (Stubbe et al. 1982). A divisão celular de parasitas durante a esquizogonia sanguínea para formar novos merozoítos é altamente dependente sobre o colesterol intra-eritrocítico (Sinnis e Sim, 1997). Um recente estudo mostra que o genoma inclui genes codificadores membros da via de síntese de ácidos graxos tipo II em

humanos (White et al. 2005). Apoiando isso, a adição de uma baixa concentração de HDL ao meio de cultura em um sistema livre de soro ajuda o crescimento e capacidade de re-invasão de *P. falciparum* (Imrie et al. 2004). Assim sendo, para garantir seu desenvolvimento, os parasitas da malária devem extrair lipídios do seu hospedeiro (Jacob, 2014).

Ácido úrico

No presente estudo foi significativa a diminuição de ácido úrico em pacientes com malária aguda. Este resultado corrobora com os achados de Lopera-Mesa (2012) que estudou 470 crianças com *P. falciparum* na República do Mali (África) e demonstrou que níveis elevados de ácido úrico podem contribuir para a patogênese da malária por *P. falciparum*, ativando as células imunológicas produzir citocinas inflamatórias. No estudo de Morato (2016) com 123 pacientes com hanseníase houve também redução de ácido úrico durante a fase aguda da doença.

Em geral, baixos níveis séricos de ácido úrico podem resultar de sua síntese diminuída ou aumento do consumo ou excreção. A hiperuricemia primária pode surgir da deficiência de xantina oxidase ou de um defeito no transporte tubular renal de ácido úrico, com diminuição da reabsorção do ácido úrico levando a níveis séricos muito baixos dessa molécula. Essa situação pode ocorrer em doenças que causam comprometimento tubular proximal e uricosúria (Martín & García-Nieto, 2011; Iso & Kurabayashi, 2015).

Amilase

De acordo com os estudos de casos realizados por Abhilash (2016) na Índia, pacientes que apresentaram uma doença febril de curta duração e foram diagnosticados com malária com pancreatite aguda, dado que não havia nenhum outro fator de risco pelo parasita. O *Plasmodium falciparum* foi responsável por todos os casos. As enzimas pancreáticas foram significativamente elevadas em todos os pacientes com um nível médio de lipase sérica de 1795 U/L (valor normal: <190 U/L) e um nível sérico médio de amilase de 584 U/L (valor normal: < 100 U/L). A pancreatite aguda é uma complicação muito rara da malária, e um alto índice de suspeita é necessário em pacientes com malária severa e dor abdominal. Em nossa pesquisa os valores de amilase para os infectados se mostram mais elevados que no retorno, porém o percentil 75 ficou abaixo do valor de referência para normalidade com 96 U/L.

Glicemia

Apesar de não demonstrado pelo presente estudo, a ocorrência de hipoglicemia é comum em pacientes com malária grave, podendo levar a convulsões e coma. A fisiopatologia da hipoglicemia em adultos está usualmente associada à hiperinsulinemia, a qual pode ser resultante da estimulação de células pancreáticas a fatores derivados do *Plasmodium* (Who, 2000). Em nosso estudo, os resultados foram contrários, apresentando significativo aumento da glicemia no momento do diagnóstico. De acordo com os parâmetros da OMS para identificação de malária grave, somente 1 de nossos pacientes (infectado) apresentou glicemia abaixo de 40 mg/dl, não sendo frequente na população estudada.

Exames relacionados a função hepática

A disfunção hepática na malária é reversível e transitória, sendo raros os casos de hepatite por malária. Segundo Ghoda (2002) a anormalidade da função hepática demonstrada pelo aumento das transaminases não está relacionada ao grau de parasitemia, febre e duração da doença, porém o estudo de Murthy (1998) demonstra que a presença alterações hepáticas em pacientes com malária indica doença mais grave com maior incidência de complicações e pior prognóstico.

As proteínas plasmáticas são classificadas em dois tipos: albumina e globulinas. De forma, que dentre os pacientes analisados muitos manifestaram no momento do diagnóstico hipoalbuminemia ($p < 0,001$) que é sintetizada no fígado e níveis de globulinas sem diferença estatística o qual não possui sua síntese exclusivamente hepática como a albumina.

Por especulação é provável que da mesma forma que a albumina sintetizada no fígado tem sua redução no quadro de malária aguda, a protrombina também se reduz, o que foi estatisticamente significativo demonstrado no exame TAP (Tempo de Ativação de Protrombina).

Leucócitos

Em relação à presença de leucócitos, na malária, podem apresentar concentração normal, mas frequentemente, diversos estudos têm comprovado que os pacientes com malária têm leucopenia associada com o aumento relativo do número de neutrófilos no sangue periférico. Assim como na presente pesquisa, um estudo realizado por Tóbon-Castaño (2015) em pacientes da Colômbia, associado a complicações clínicas houve uma diminuição de leucócitos, linfócitos e eosinófilos, e um incremento de monócitos e neutrófilos. Não

encontramos na literatura a avaliação do basófilo que teve aumento significativo em nosso estudo no momento do diagnóstico (Deshwal, 2016).

A relação neutrófilo/linfócito (RNL) é considerada um novo biomarcador inflamatório utilizado como fator prognóstico em diferentes patologias, podendo auxiliar na detecção da malária complicada, visto que o aumento de neutrófilos e redução dos níveis de linfócitos, indicam a gravidade de uma doença, sendo que quanto maior a diferença entre ambos, mais severo é o quadro paciente. Isto demonstra que a leucometria apesar do seu baixo custo e ampla disponibilidade, ainda não foi explorada em seu máximo valor na investigação da malária potencialmente grave (Guedes, 2014).

Nossos resultados se diferenciam do estudo realizado por Philipose (2016), que teve como intuito avaliar o índice RNL correlacionando com potencial gravidade, chegando à conclusão que o índice gerado a partir da razão entre o número **neutrófilos** e linfócitos não avalia o estado inflamatório do paciente. Porém em nosso estudo houve significância estatística entre a diferença do resultado do índice RNL que foi em média 3,9 no momento do diagnóstico passando para 1,5 no retorno.

Marcadores Inflamatórios

Além das alterações já citadas, os marcadores principais inflamatórios também sofreram variações devido o surgimento da infecção malárica, sendo isso observado através da análise dos resultados dos pacientes infectados, que demonstraram valores significativamente elevados para alfa-glicoproteína (AGP), proteína C reativa (PCR), Velocidade de Hemossedimentação (VHS), e Lactato Desidrogenase (LDH) que são proteínas de fase aguda (Carvalho et al. 2003). Estes exames podem ser utilizados para estabelecer "linhas de base" e posteriormente monitorar a evolução da doença ou prognóstico do paciente (Hill et al. 2008; Aguiar et al. 2013).

Apesar de já haver sido relatado normalidade para o resultado de exame creatino fosfoquinase (CPK) no estudo de Yong (2012), ficamos surpresos com o aumento significativo dos resultados no momento do retorno, o que pode indicar uma reação tardia da liberação desta proteína na corrente sanguínea.

Exames Hematológicos

Apesar de diminuídos os resultados dos exames hematócrito e hemoglobina o momento do diagnóstico com o retorno não foi diferente, isso porque o ciclo de produção de hemácias é tardio e não resultou em aumento significativo no retorno.

Podemos afirmar que houve diminuição do número de hemácias e hemoglobina de nossos pacientes devido ao resultado de exame reticulócito e bilirrubinas, que aumentaram significativamente no momento do diagnóstico devido a frequente hemólise intravascular, isso já foi amplamente demonstrado em outros estudos (Quintero et al 2011).

Plaquetas

A análise de plaquetas tem enorme importância para racionalizar a abordagem diagnóstica, nossos resultados corroboram com o de Leal (2013), que com o mesmo perfil de pacientes em período anterior que encontrou diminuição significativa de plaquetas, plaquetócrito (PCT) e Platelet Distribution Width (PDW), e diminuídos para o volume plaquetário médio (VPM).

O achado da diminuição do número de plaquetas em portadores de malária é frequentemente relacionado ao aumento do anticorpo anti-plasmódio, que aumenta o risco de processos tromboembólicos. Assim, o baixo índice de plaquetopenia encontrado pode ser um dos indicadores de menor gravidade dos casos nesta população endêmica de malária (Lacerda et al. 2012).

A validade do uso do VPM no diagnóstico de malária aguda em casos suspeitos foi testada recentemente na Índia; os autores concluíram que um VPM superior a 8 µm apresenta sensibilidade e especificidade de 70,8 e 50,4% para o diagnóstico de malária (Chandra, 2013).

De fato, estudos em humanos e ratos mostraram que plaquetas grandes são funcionalmente mais ativas e têm um limiar mais baixo de agregação e liberação de sua atividade (Becchi et al. 2006).

Marcadores renais

Insuficiência renal tem sido amplamente relatada por *Plasmodium falciparum*, porém não para o *P. vivax*, algumas teorias têm sido descritas para justificar os aumentos nos níveis de ureia e creatinina como o bloqueio da microcirculação renal devido ao sequestro de eritrócitos infectados, lesão glomerular imunomediada e depleção de volume (Nguansangiam, 2007). Em nosso estudo foram significativamente elevados os níveis de ureia, os níveis de

creatinina obriveram significância estatística porém dos 344 pacientes 40 (11,6%) apresentaram resultados acima do valor de referência (1,2mg/dL) chegando a até 5,7mg/dL o que não foi observado nos resultados do retorno.

A hiponatremia (sódio sérico <135 mmol/L) é um achado bioquímico típico, sendo relatado entre 15,8% e 24,77% dos casos com malária *vivax* grave (Prakash et al. 2003; Wolfswinkel et al. 2010).

Arruda (2017) desenvolveu uma análise a fim de investigar os níveis séricos de sódio e potássio em pacientes infectados por *Plasmodium vivax* e a sua relação com os parâmetros clínicos laboratoriais de potencial gravidade. Neste estudo, a redução dos níveis da concentração média de sódio foi observada no grupo de pacientes que apresentava temperatura axilar acima de 37.5 °C. No entanto, o mesmo não foi observado em relação ao potássio, apesar de no presente estudo apresentar diminuição significativa no momento do diagnóstico tanto para sódio quanto para potássio.

5. CONCLUSÃO

Vários são os biomarcadores que indicam o estado fisiopatológico do paciente com malária por *P. vivax* que por ser uma doença inflamatória sistema apresenta um quadro laboratorial ainda não totalmente explorado que vai além dos exames preconizado pela OMS.

Contudo, é viável afirmar que a malária continua sendo, mesmo com os intensos esforços desempenhados pela OMS (Organização Mundial da Saúde), uma das principais doenças infecto-parasitárias do mundo, uma vez que acomete um significativo número de pessoas anualmente, além dos altos índices de mortalidades relatados com frequência. Dentre as espécies infectantes, *P. vivax* (principalmente) e *P. falciparum*, *P. malarie* e *P. ovale*, que apresentam eventuais proporções em determinados países, com grande importância clínico-epidemiológica, habitando regiões tropicais e subtropicais.

Desta forma, relata-se que o presente estudo possui vantajosa relevância, já que traz informações de extrema necessidade para um diagnóstico preciso da malária, sendo possível a partir destas constituir o perfil laboratorial dos pacientes, que é pouco estudado no Brasil, tornando-se necessária uma análise periódica do mesmo. Os resultados obtidos contribuirão com a literatura, fazendo com que os profissionais da saúde tenham um fácil acesso as alterações clínico-laboratoriais encontradas nos pacientes procedentes da Amazônia brasileira.

As variações identificadas neste estudo, que se deu por meio da análise, especialmente, de dados clínicos e laboratoriais dos pacientes, para verificar quais parâmetros se alteram de forma constante e a diferença entre os valores estatísticos nos exames de pacientes com complicações e sem complicações, encontram-se na maioria dos casos, semelhantes ao que compõe a literatura. Tais dados norteiam grande influência na distribuição e disseminação da doença.

6. REFERÊNCIAS

ABHILASH, K.P.; AHMED, A.S.; ABRAHAM, O.C. **Acute pancreatitis due to malaria: A case report of five patients and review of literature.** J Family Med Prim Care. p. 5(3):691-694. Jul/Sep, 2016.

AGUIAR, F.J.B. et al. **Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional.** Rev. Assoc. Med. Bras. vol.59 no.1. Jan./Fev. São Paulo, 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.org.br>> Acesso em 06 de setembro de 2017.

ALVES, A.; MARTINS, A.; ADOLPHSSON, S. et al. **Malária grave importada: relato de caso.** Rev. bras. Ter. Intensiva vol.19 no.2. São Paulo Abr./Jun., 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.org.br/>> Acesso em 06 de setembro de 2017.

AMARAL, C.N.; ALBUQUERQUE, Y.D. et al. **A importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral.** *Pediatr*, vol.79, n.5, pp.429-434. Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>> Acesso em 06 de setembro de 2017.

ANDRADE, R.O. **Pesquisadores mapeiam epidemia de malária na Amazônia.** Edição Online. Disponível em: <http://www.fapesp.br/> Acesso em 09 de setembro de 2017.

ARRUDA, L.; KIDO, E.K. et al. **Níveis séricos de sódio e potássio em pacientes com malária causada pelo *Plasmodium vivax* em uma unidade de referência para diagnóstico e tratamento da doença.** Revista Eletrônica FACIMEDIT, v6, n2, 2017.

BAHETI, R.; LADDHA, P.; GEHLOT, R.S. **Liver involvement in *falciparum* malaria – A histo-pathological analysis.** J Indian Acad Clin Med. 2003; 4(1):34-8.; 2005.

BAPTISTA, J.L.; VERVOORT, T.; VAN DER STUYFT, P.; WERY, M. **Changes in plasma lipid levels as a function of *Plasmodium falciparum* infection in Sao Tome.** Parasite. 335–340. Paris, 1996.

BECCHI, C.; MALVAN, A.L.M.; FABBRI, L.P. et al. **Mean platelet volume trend in sepsis: is it a useful parameter?** Minerva Anesthesiol. 2006 Sep; 72(9):749-56.

CARVALHO, B.R; DIOGO-FILHO, A.; FERNANDES, C. et al. **Leucograma, proteína C reativa, alfa-1 glicoproteína ácida e velocidade de hemossedimentação na apendicite aguda.** *Arq. Gastroenterol.* [Online]. 2003, vol.40, n.1, pp.25-30.

CASTELLANOS, A.; ARÉVALO-HERRERA, M.; RESTREPO, N. et al. ***Plasmodium vivax* thrombospondin related adhesion protein: immunogenicity and protective efficacy in rodents and Aotus monkeys.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz vol.102 no.3 Rio de Janeiro June 2007 Epub May 17, 2007.

CHANDRA, S.; CHANDRA, H. **Role of hematological parameters as an indicator of acute malarial infection in Uttarakhand State of India.** vol. 5, No 1 (2013), Índia.

DESHWAL, R. **Clinical and laboratory profile of hospitalized malarial patients: an agra-based study.** J Assoc Physicians India. 2016 Aug; 64(8):44-47.

DEMISSIE, Y.; KETEMA, T. **Complicated malaria symptoms associated with *Plasmodium vivax* among patients visiting health facilities in Mendi town, Northwest Ethiopia.** BMC Infect Dis. 2016; 16(1): 436.

FERREIRA, M.S.; VERONESI, S.; FOCCACIA, R. **Tratado de infectologia.** 9 ed. São Paulo: Atheneu, 1997. p. 1260-87.

FIOCRUZ. **Conheça a malária.** 2013. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/>> Acesso em 19 de setembro de 2017.

FMUSP. **Patologia de febres hemorrágicas: malária.** Disponível em: <<http://www.fm.usp.br/>> Acesso em 19 de setembro de 2017.

GHODA, M.K. ***Falciparum* hepatopathy: a reversible and transient involvement of liver in *falciparum* malaria.** Trop Gastroenterol. 2002 Apr-Jun; 23(2):70-1.

GOMES, A.P.; VITORINO, R.R.; COSTA, A.P.; MENDONÇA, E.G. et al. **Malária grave por *Plasmodium falciparum*.** Rev. Bras. Ter. Intensiva. vol.23 no.3. São Paulo. Jul./Set., 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.org.br/>> Acesso em 19 de setembro de 2017.

GUEDES, K.S.; FREITAS, R.F.; KERHKOFF, J.S.; SILVA, L. et al. **Razão neutrófilos/linfócitos em pacientes com malária aguda por *Plasmodium vivax*.** Inst. Cienc. Saúde. Sinop, 2014. Disponível em:<<http://www.proceedings.science.org.br>> Aceso em 19 de setembro de 2017.

HILL, A. et al. **Southwest Pacific *vivax* malaria: clinical features and observations concerning duration of clinical activity.** Am J Trop Med Hyg; 29:203-4; 2008.

IMRIE, H.; FERGUSON, D.J.P.; CARTER, M. et al. **Light and electron microscopical observations of the effects of high-density lipoprotein on growth of *Plasmodium falciparum* in vitro.** Imrie Light.pdf (174.8Kb). Date. 2004-05-13.

ISO, T.; KURABAYASHI, M. **Extremely low levels of serum uric acid are associated with endothelial dysfunction in humans.** Circ J. 2015; 79(5):978-80. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0232. Epub 2015 Mar 19.

JACOB, E.Y. **Assessment of altered plasma lipid pattern in *Plasmodium falciparum* malaria infected and non-infected individuals.** Int. J. Hematol. Disord. 1, 27–30). Nigeria, 2014.

KATSURAGAWA, T.H. et al. **Malária e aspectos hematológicos em moradores da área de influência dos futuros reservatórios das hidrelétricas de Santo Antônio e Jirau, Rondônia, Brasil.** Cad. Saúde Pública, vol.25, n.7, pp.1486-1492. 2009.

LACERDA, M.V.; MOURÃO, M.P.; ALEXANDRE, M.A. et al. **Understanding the clinical spectrum of complicated *Plasmodium vivax* malaria: a systematic review on the contributions of the Brazilian literature.** Malar J. 2012 Jan 9; 11:12. doi: 10.1186/1475-2875-11-12.

LAPOUBLE, O.M.M.; FARIA, A.C.; SANTELLI, S.; MUNIZ-JUNQUEIRA, I.M. **Situação epidemiológica da malária na região amazônica brasileira, 2003 a 2012.** Rev. Panam. Salud Publica. 2015. Disponível em: <http://www.scielosp.org.br/> Acesso em 23 de setembro de 2017.

LEAL-SANTOS, F.A.; SILVA, S.B.R.; CREPALDI, N.P. **Altered platelet indices as potential markers of severe and complicated malaria caused by *Plasmodium vivax*: a cross-sectional descriptive study.** Malar J. 2013; 12: 462.

LOPERA-MESA, T.M.; DOUMBIA, S.; CHIANG, S. et al. ***Plasmodium falciparum* clearance rates in response to artesunate in Malian children with malaria: effect of acquired immunity.** J Infect Dis. 2013 Jun 1; 207(11):1655-63. doi: 10.1093/infdis/jit082. Epub 2013 Feb 28.

MARTÍN, N.E.; GARCIA-NETO, V. **Hypouricemia and tubular transport of uric acid.** Nefrologia 31(1):44-50; 2011.

MESQUITA, T.C.; MARTIN, T.G.; ALVES, E.R. et al. **Changes in serum lipid profile in the acute and convalescent *Plasmodium vivax* malaria: A cohort study.** Acta Trop. 2016 Nov; 163:1-6. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.07.010. Epub 2016 Jul 25.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Aspectos clínicos da malária.** Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica, 2013. Disponível em: <http://www.medicina.com.br/> Acesso em 26 de setembro de 2017.

MURTHY, G.L.; SAHAY, R.K.; SREENIVAS, D.V. **Hepatitis in *falciparum* malaria.** Trop Gastroenterol. 1998 Oct-Dec; 19(4):152-4.

NAÇÕES UNIDAS. **OMS revela que casos de malária caíram 47% no mundo.** Disponível em: <http://www.nacoesunidas.org.br/> Acesso em 29 de setembro de 2017.

NEVES, D.P. **Parasitologia Humana.** 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

NQUANSANGIAM, S.; DAY, N.P.; HIEN, T.T. et al. **A quantitative ultrastructural study of renal pathology in fatal *Plasmodium falciparum* malaria.** Trop Med Int Health. 2007 Sep; 12(9):1037-50.

- PHILIPOSE, C.S.; UMASHANKAR. **The role of hematological parameters in predicting malaria with special emphasis on neutrophil lymphocyte count ratio and monocyte lymphocyte ratio: A single Institutional experience.** Trop Parasitol. 2016 Jul-Dec; 6(2): 147–150.
- PRASAD, R.; VIRK, K.; SHARMA, V. **Relapse/reinfection patterns of *Plasmodium vivax* infection: a four-year study.** Southeast Asian J Trop Med Public Health; 22:499-503), 1991.
- PRAKASH, J.; SINGH, A.K.; KUMAR, N.S. SAXENA, R.K. **Acute renal failure in *Plasmodium vivax* malaria.** J Assoc Physicians India. 2003 Mar; 51:265-7.
- QUINTERO, J.P.; SIQUEIRA, A.M.; BLAIR, S. et al. **Malaria-related anaemia: a Latin American perspective.** Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011 Aug; 106(Suppl 1): 91–104.
- RAMOS, C.B.S.R. **Malária pré-Amazônia maranhense: aspectos epidemiológicos e características clínicas.** Dissertação Mestrado. Disponível em: <<http://www.repositorio.unb.br/>> Acesso em 30 de setembro de 2017.
- SANTANA, A.F.S.F.; LACERDA, M.V.G. **Malária: diagnóstico clínico e laboratorial.** Disponível em: <http://www.fmt.am.gov.br/> Acesso em 30 de setembro de 2017.
- SHOUKIER, H.; SANDEEP, M.D.D.; BERGASA, N.V. **Acute Hepatitis in Malaria.** Gastroenterol Hepatol (N Y). 2006 Jan; 2(1): 35–38.
- SILVINO, A.C.R.; COSTA, G.L.; FONTES, C.J. et al. **Influência da variabilidade genética em enzimas do complexo citocromo P450 no tratamento da malária por *Plasmodium vivax*.** Disponível em: <<http://www.sbmt.org.br>> Acesso em 30 de setembro de 2017.
- SIMÕES, L.R.; ALVES, E.R.J. et al. **Fatores associados às recidivas de malária causada por *Plasmodium vivax* no Município de Porto Velho, Rondônia, Brasil.** Fac. Me. UFMT. Cuiabá, 2009.
- STUBBE, I.; GUSTAFSON, A.; NILSSON-EHLE, P. P. **Alterations in plasma proteins and lipoproteins in acute myocardial infarction: effects on activation of lipoprotein lipase.** Scand. J. Clin. Lab. Invest. 42, 437–444. 1982.
- TOBÓN-CASTAÑO, A.; MESA-ECHEVERRY, E. et al. **Leukogram profile and clinical status in *vivax* and *falciparum* malaria patients from Colombia.** J Trop Med. 2015; 2015:796182. doi: 10.1155/2015/796182. Epub 2015 Nov 18.
- VENTURA, A.M.R.S.; PINTO, A.Y.N.; SILVA, R.S.U. et al. **Malária por *Plasmodium vivax* em crianças e adolescentes: aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais.** J. Pediatr. Rio de Janeiro, 1999.p.187-94. Disponível em: <<http://www.jped.com.br/>>Acesso em 08 de outubro de 2017.
- VERRASTRO, T.; LORENZZI, T.F.; NETO, S.W. **Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica.** São Paulo: Atheneu, 1996.

WHITE, N.J.; DONDORP, A.M.; DESAKORN, V. et al. **Estimation of the total parasite biomass in acute *falciparum* malaria from plasma PfHRP2.** PLoS Med. 2005 Aug; 2(8): e204.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **OMS na busca da diminuição dos casos de malária no mundo.** Disponível em: <http://www.ig.com.br/>> Acesso em 16 de outubro de 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Relatório mundial sobre malária.** Disponível em:<<http://www.who.int/malaria>> Acesso em 16 de outubro de 2017.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Severe *falciparum* malaria.** Trans R. Soc Trop Med Hyg. 2000; 94 Suppl 1:S1-90. Review.

WOLFSWINKEL, M.E.; VLIÉGENTHART-JONGBLOED, K. et al. **Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria.** Malar J. 2013 Mar 18; 12:101. doi: 10.1186/1475-2875-12-101.

YONG, K.P.; TAN, B.H.; LOW, C.Y. **Severe *falciparum* malaria with dengue coinfection complicated by rhabdomyolysis and acute kidney injury: an unusual case with myoglobinemia, myoglobinuria but normal serum creatine kinase.** BMC Infect Dis. 2012; 12: 364.

ZEIBIG, E.A. **Parasitologia Clínica: uma abordagem clínico-laboratorial.** 1 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.