

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS – UEA
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**

**CARACTERIZAÇÃO HEMATOLÓGICA EM CRIANÇAS, COM MALÁRIA
VIVAX , DIAGNOSTICADAS E TRATADAS NA FUNDAÇÃO DE
MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS - FMTAM**

MARCELO SILVA DE OLIVEIRA

MANAUS

2004

MARCELO SILVA DE OLIVEIRA

**CARACTERIZAÇÃO HEMATOLÓGICA, COM MALÁRIA VIVAX ,
DIAGNOSTICADAS E TRATADAS NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL DO AMAZONAS - FMTAM**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação da Universidade do Estado
do Amazonas, para obtenção do grau de
*Mestre em Doenças Tropicais e
Infecciosas.*

Orientador: Prof. Dra. Maria das Graças Costa Alecrim

Co-orientador: Wilson Duarte Alecrim MsC

MANAUS

2004

FICHA CATALOGRÁFICA

Oliveira, Marcelo Silva

Caracterização hematológica em crianças, com malária vivax, diagnosticadas e tratadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM)/Marcelo Silva de Oliveira - Manaus-AM, 2004.

80 p.

Dissertação de Mestrado – Universidade do Estado do Amazonas. Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais e Infecciosas.

Orientadora: Alecrim, Maria das Graças Costa

Co-orientador: Alecrim, Wilson Duarte

Título em inglês: Study of the anemia in children with vivax malaria diagnosed and treated in the Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM).

1. Malária 2. Anemia.

FOLHA DE JULGAMENTO

CARACTERIZAÇÃO HEMATOLÓGICA, COM MALÁRIA VIVAX , DIAGNOSTICADAS E TRATADAS NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS - FMTAM

MARCELO SILVA DE OLIVEIRA

“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.”

Prof^a. Maria das Graças Costa Alecrim, Dra.
Orientador (a)

Prof. Wilson Duarte Alecrim, MSc.
Co-Orientador (a)

Prof^a. Maria das Graças Vale Barbosa, Dra.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Maria das Graças Costa Alecrim
Presidente

Prof. Dr. Wornei Silva Miranda Braga
Membro da Banca

Profa. Dra. Ivete de Araújo Roland
Membro da Banca

*Solidariedade, amigos, não se agradece,
comemora-se.*

Herbert de Souza (Betinho)

*Dedico ao meu pai que sempre me
incentivou e a quem tenho como exemplo.*

À Deus,

À minha esposa pela compreensão nos momentos mais difíceis.

Aos meus pais e irmãos pelo incentivo.

À minha orientadora, Dra. Maria das Graças Costa Alecrim, pela credibilidade na execução deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Dr. Wilson Duarte Alecrim, pela paciência e dedicação durante o desenvolvimento deste.

Ao meu grande amigo e colaborador, Dr. Marcus Lacerda, pelas revisões, orientações e horas dedicadas, que sem dúvida, foram essenciais.

À Mônica Manso pelo auxílio e colaboração na execução deste.

Aos funcionários da Gerência de Malária que muito contribuíram fazendo deste trabalho uma realidade.

Aos colegas de mestrado pela convivência e amizade conquistadas.

A amiga Irecilda que se dedicou coletando as amostras deste estudo.

A todos os funcionários da FMTAM que direta e indiretamente contribuíram para execução deste.

AGRADEÇO!

RESUMO

A malária ou impaludismo é uma doença infecciosa, não contagiosa, de evolução crônica, com manifestações episódicas de caráter agudo, causada por protozoários pertencentes à classe *Sporozoa*, família *Plasmodiidae*, gênero *Plasmodium*. A cada ano, na África, mais de um milhão de crianças com idade inferior a quatro anos morrem por malária. No ambulatório da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM) foram diagnosticados, no ano de 2001, cerca de 911 casos de malária, dos quais, 292 casos em crianças de 0 a 4 anos, e 258 de 5 a 9 anos, mostrando uma grande ocorrência de malária nesta faixa etária da população. É a maior causa de anemia em muitas partes do mundo. Muitos fatores contribuem para a deficiência de ferro, tais como dietas alimentares pobres em nutrientes, má absorção alimentar e infecções ocasionadas principalmente por helmintos. Com o intuito de caracterizar a anemia em pacientes na faixa etária de 0 a 11 anos, com malária vivax, foi realizado um estudo descritivo, com inclusão de pacientes acometidos por malária vivax, atendidos no ambulatório da FMTAM, os quais foram submetidos a exames hematológicos: hemograma, dosagens dos níveis séricos de ferritina, ferro e transferrina e exame parasitológico de fezes. Dos 69 pacientes, 89,9% apresentaram o valor de hemoglobina inferior a 11,5g/dL, a anemia de maior prevalência foi a normocítica/normocrômica em 85,5%. Verificou-se ainda que 26% das crianças estavam em estado de desnutrição aguda e 17% crônica. Quanto a presença de parasitoses intestinais a prevalência foi de 20,3% dos pacientes, sendo o *A. lumbricoides* o mais encontrado. O estudo revelou ainda que a carência nutricional tanto aguda quanto crônica podem interferir no grau de anemia das crianças com malária vivax e que apesar de quase todos os pacientes com parasitose intestinal apresentarem certo grau de anemia, não houve influência significativa dos parasitas intestinais sobre esta.

Palavras-chave: Malária, Anemia, Ferritina, Ferro, Parasitoses Intestinais, Crianças.

ABSTRACT

The malaria or paludism is an infectious disease, no contagious, of chronic evolution, with episodic manifestations of sharp character, caused by protozoa included in the class Sporozoa, family Plasmodiidae, gender Plasmodium. Annually, in Africa, more than a million of four years old children die for malaria disease. At the FMTAM ambulatory were diagnosed, last 2001year, about 911 malaria cases, and 292 of them children was 0 to 4 years old and, 258, was 5 to 9 years old, showing a great malaria incidence in this age group of the population. It is the highest anemia cause in whole world. Many factors contribute to human iron deficiency, as poor nutrients in the alimentary diets, bad food absorption and infections caused mainly by worms. With the purpose of characterizing the anaemia in patients in the age group from 0 to 11 years, with malaria vivax, a descriptive study was accomplished, with patients' inclusion attacked by malaria vivax, assisted at the ambulatory of FMTAM, which were submitted to hematological exams: blood count, dosages of the levels of seric ferritin, iron and transferrin and parasit test of feces. In 69 patients, 89,9% presented the value of inferior hemoglobin for 11,5g/dL, the anemia of larger prevalence was the normocitic/normocromic in 85,5%. Was verified although 26% were in state of sharp malnutrition and 17% chronic. As the presence of intestinal parasit the prevalence was of 20,3% of the patients, being the *A. lumbricoides* the found. The study revealed although the nutritional lack so much sharp as chronicle can interfere in the degree of the children's anaemia with malaria vivax and that in spite of almost all the patients with intestinal parasitose present certain anemia degree, there was not significant influence of the intestinal parasites on this.

Key-Word: Malaria, Anaemia, Ferritin, Iron, Transferrin, Intestinal Parasit, Children, Amazon.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição da população de estudo quanto ao gênero.....	46
Figura 2. Distribuição das crianças quanto à história patológica pregressa de malária.	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição por faixa etária da população de estudo.	47
Tabela 2 - Valores de referência das variáveis hematológicas estudadas.	48
Tabela 3 - Média dos valores hematológicos de crianças com malária vivax (n=69).	49
Tabela 4 - Classificação dos valores hematológicos de crianças com malária vivax (n=69).	49
Tabela 5 - Média dos valores hematológicos de crianças com malária vivax por faixa etária.	49
Tabela 6 - Média dos valores hematológicos de crianças com malária vivax por faixa etária.	49
Tabela 7 - Média das dosagens séricas de ferro, ferritina, transferrina e saturação de ferro.	50
Tabela 10. Média dos valores hematológicos de crianças com m. vivax e classificação nutricional. ...	53
Tabela 11. Distribuição da população de estudo quanto à frequência de parasitoses intestinais.	55
Tabela 12 - Relação entre anemia e exame parasitológico de crianças com malária por <i>P. vivax</i> , atendidas na FMTAM.	55

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucléico.
ARN	Ácido ribonucléico
ARNm	Ácido ribonucléico mensageiro
CHCM	Concentração de hemoglobina corpuscular média
D0	Primeiro dia do tratamento
DP	Desvio padrão
FMTAM	Fundação de Medicina Tropical do Amazonas
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular média
Htc	Hematócrito
IgG	Imunoglobulina G
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IRE	Elemento responsivo ao ferro (Iron responsive element)
IRE-BP	Proteína regulatória do elemento responsivo ao ferro (Iron responsive element - binding protein)
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
VCM	Volume corpuscular médio
RDC	Distribuição da célula vermelha (Red distribution cell)
RV	Reação de Vessel
TIBC	Capacidade de ligação total do ferro
TfR	Receptor de transferrina
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRIS	Hidroximetil aminometano (Hydroxymethyl) aminomethane
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	HISTÓRICO.....	16
1.2	CICLO BIOLÓGICO	17
1.3	PATOGÊNESE DA ANEMIA NA MALÁRIA	19
1.4	EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA	20
1.4.1	No Mundo.....	21
1.4.2	Nas Américas.....	21
1.4.3	No Brasil.....	22
1.4.4	No Amazonas e em Manaus	22
1.5	O METABOLISMO DO FERRO.....	23
1.6	FERRO E EFEITOS BIOLÓGICOS DE SUA DEFICIÊNCIA	24
1.6.1	Alterações hematológicas	24
1.6.2	Alterações não hematológicas.....	25
1.6.3	Ferro e infecção	26
1.7	CICLO DA FERRITINA	27
1.7.1	Anemia na malária.....	28
1.7.2	Estudos clínicos sobre a interação malária-ferro	30
2	OBJETIVOS.....	36
2.1	ESPECÍFICOS	36
3	METODOLOGIA.....	37
3.1	DESCRIÇÃO DA ÁREA	37
3.2	TIPO DE ESTUDO.....	37
3.2.1	População de estudo.....	37
3.2.2	Amostra.....	37
3.3	SELEÇÃO DOS PACIENTES	38
3.3.1	Avaliação da faixa etária.....	38
3.3.2	Avaliação do estado nutricional.....	38
3.3.3	Avaliação da anemia.....	39
3.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	40
3.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	40
3.6	ESTUDO CLÍNICO	40
3.7	PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS	41
3.7.1	Pesquisa de plasmódio	41
3.7.2	Dosagem sérica	41
3.7.3	Dosagem de ferro sérico e transferrina	42
3.7.4	Dosagem de ferritina.....	43
3.7.5	Determinações hematológicas	44
3.7.6	Dosagens bioquímicas	44
3.7.7	Avaliação parasitológica de fezes.....	44
3.8	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	45
3.9	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
4	RESULTADOS.....	46
4.1	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO	46
4.1.1	Perfil dos pacientes	46

4.1.2	Antecedentes de malária e tempo de doença	47
4.1.3	Parâmetros hematológicos	47
4.1.4	Prevalência da anemia nas crianças com <i>P. vivax</i>	50
4.1.5	Variáveis hematológicas e estado nutricional	52
4.1.6	Presença de parasitoses intestinais	54
4.1.7	Dosagens bioquímicas em crianças com <i>P. vivax</i>	56
5	DISCUSSÃO	57
6	CONCLUSÃO	64
7	BIBLIOGRAFIA	65
8	ANEXOS	
	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
	FICHA DE REGISTRO DE DADOS	

1 INTRODUÇÃO

A malária é uma doença infecciosa, causada por protozoários pertencentes à classe Sporozoa, família Plasmodiidae, gênero *Plasmodium*. Acomete crianças e adultos, sendo uma infecção debilitante, por vezes fatal e amplamente distribuída entre as regiões tropicais e subtropicais do globo. Quatro espécies infectam e produzem doença nos seres humanos: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium vivax*. (FERREIRA & ALVARADO, 1991; JAWETZ *et al.*, 1991; WHO, 1997; OPS, 1999). A doença acomete vários sistemas e órgãos, cuja patogenia está relacionada à fase eritrocitária do ciclo do parasita. Os esporozoítas da malária, após um período de esquizogonia hepático, invadem os eritrócitos circulantes e, ao atingirem o estágio de esquizonte, causam rompimento destas células. Além deste, outros mecanismos provocam a anemia hemolítica que é uma das mais frequentes complicações da malária. Grande parte da mortalidade da doença é atribuída à gravidade da anemia, principalmente na infância. Quando o agente etiológico é o *Plasmodium falciparum*, as propriedades de citoaderência favorecem o seqüestro deste parasita na microcirculação cerebral e a doença pode evoluir para sua forma mais grave, levando alguns pacientes ao óbito enquanto outros conseguem se recuperar, total ou parcialmente, das complicações cerebrais.

Após uma crise hemolítica causada pela infecção malárica a capacidade de proliferação do tecido hematopoiético, para reposição das células perdidas no período de estresse hemolítico e aumentar a defesa do hospedeiro, pode ser considerada fundamental. A proliferação, maturação e o funcionamento celular dependem de micronutrientes dentre os quais o ferro possui um papel fundamental. Este mineral é necessário para a síntese de hemoproteínas e síntese do ADN, o que *per si* implica na sua participação em sistemas celulares com alta taxa de renovação, dos quais o tecido hematopoiético é um exemplo. Neste sentido, a menor oferta de ferro para a eritropoese não apenas compromete a síntese de hemoglobina como altera a divisão celular por interferir no funcionamento da enzima ribonucleotídeo redutase para a qual o ferro é um cofator. Este último mecanismo compromete

também a proliferação de linfócitos e de células do sistema mononuclear-fagocitário que são fundamentais para a resistência do hospedeiro.

Os mecanismos imunes específicos e inespecíficos dependem da presença de ferro, na medida em que este atua como cofator da produção de importantes sistemas biológicos de eliminação de bactérias, fungos, protozoários e vírus. Na malária, o melhor exemplo pode ser a geração de óxido nítrico (NO), que tem efeito microbicida sobre o parasita. A geração de NO por macrófagos ativados pela ingestão de plasmódios e por citocinas, depende da presença de ferro e o metabolismo intracelular de ferro está em equilíbrio com a regulação da ativação da óxido nítrico sintase (WEISS *et al.*, 1994; 1995).

1.1 HISTÓRICO

Conhecida desde a pré-história, originária provavelmente no Continente Africano, que é entendido como o "Berço da Humanidade", acompanhou a saga migratória do ser humano pelas regiões do Mediterrâneo, Mesopotâmia, Índia, e Sudeste Asiático. A chegada da doença ao Novo Mundo ainda hoje é motivo de especulações, já que não se dispõe de informações confiáveis. É possível discutir hipóteses tais como viagens transpacíficas em tempos remotos, bem como viagens de colonizadores espanhóis e portugueses a partir do século XVI. Apesar da associação com a malária ser incerta, existem referências a febres sazonais e intermitentes em textos religiosos e médicos bastante antigos, entre os assírios, chineses e indianos, que relacionavam a doença à punição de deuses e presença de maus espíritos. Parece certo ter esta parasitose existido no Egito nos tempos pré-históricos, pois foram encontradas múmias com mais de três mil anos de idade e com esplenomegalia. Também o papiro de Ebers, datado de 1750 a.C., menciona pacientes de esplenomegalia com febre. No século IV a.C., Hipócrates já a caracterizava como uma moléstia grave, descrevendo as formas diárias, terçãs, quartãs, além de pentãs e até nonãs, associando-as às emanações e miasmas dos pântanos; ressaltou ainda a coloração escura das vísceras, que 22 séculos depois levaria Laveran,

seguindo o pigmento, a descobrir os plasmódios e a receber o prêmio Nobel em 1907 (DEANE, 1992; FERRARI, 1994).

Em 1874, Meckel descreveu o aparecimento de grânulos de pigmentos no sangue e em órgãos de indivíduos que foram vítimas da malária e mostrou que a cor escura dos órgãos de indivíduos mortos por esta parasitose era devida a um pigmento, que Virchow, no ano seguinte, demonstrou ser intracelular. Em 1880, o médico do exército francês, Charles Alphonse Laveran, trabalhando na Argélia, foi o primeiro a observar e descrever corpos esféricos pigmentados em eritrócitos e a formação de gametas evidenciando o fenômeno de exflagelação. Em 1897, o médico britânico Ronald Ross, trabalhando na Índia, tornou possível a elucidação do modo de transmissão, ao encontrar formas do parasita da malária no interior de um mosquito que havia se alimentado em um portador da doença. Esse marco na história da protozoologia esclareceu definitivamente o agente causador da doença (SOUZA, 1997; FERRARI, 1994).

Entre 1898 e 1899, Grassi, Bastianelli e Bignami conseguiram demonstrar o ciclo sexuado das três formas de malária nos anofelinos e a importância deste grupo de mosquitos na epidemiologia da malária. Em 1937, James e Tate, trabalhando com *P. gallinaceum*, mostraram que os esporozoítas introduzidos pelos mosquitos não entram diretamente nos glóbulos vermelhos, mas iniciam o que hoje denominamos de ciclo pré-eritrocítico nos tecidos. Short e Garnham, em 1948, descobriram que os estágios pré-eritrocíticos dos plasmódios humanos se passam nos hepatócitos (PESSOA, 1978).

1.2 CICLO BIOLÓGICO

As espécies de *Plasmodium* possuem uma evolução complexa, com um ciclo assexuado desenvolvido no vertebrado, e outro sexuado, de desenvolvimento no mosquito. O ciclo assexuado, endógeno ou esquizogônico, tem início quando a forma infectante inicial, o esporozoíta, penetra no organismo através da saliva que o mosquito fêmea do gênero *Anopheles* introduz no sangue, onde permanece por aproximadamente 30 minutos, logo desaparecendo do sangue circulante. Alguns esporozoítas são destruídos pelos macrófagos, mas os que chegam ao fígado penetram nos hepatócitos,

onde se multiplicam assexuadamente por um processo de divisão múltipla (esquizogonia), resultando após um período de 6 à 16 dias, dependendo da espécie, na formação dos esquizontes. Cada esquizonte maduro rompe-se e libertará milhares de merozoítos nos capilares intra-hepáticos. Muitos desses merozoítos são rapidamente destruídos, porém um número significativo se liga a receptores específicos na superfície dos eritrócitos. O *P. vivax* liga-se ao sistema Duffy e o *P. falciparum* à glicoforina, dando continuidade ao ciclo eritrocítico (MILLER *et al.*, 2002).

Nas infecções ocasionadas pelo *P. falciparum*, os esquizontes teciduais se rompem ao mesmo tempo, não ficando nenhum alojado nos hepatócitos, diferentemente do *P. vivax* e do *P. ovale*, onde algumas formas exoeritrocíticas, denominadas hipnozoítas, podem permanecer latentes no fígado por meses ou anos, caracterizando as recidivas tardias do paludismo observadas nas infecções por esta espécie (KROTOSKI, 1985; DESPOMMIER, GWADZ & HOTEZ, 1994).

Com a penetração nos eritrócitos, os merozoítos transformam-se em trofozoítas jovens, com forma de anel, que crescem e se tornam irregulares, trofozoítas amebóides, posteriormente ocorre divisão do núcleo e ele se converte em esquizonte hemático, o qual por divisão nuclear e posterior segmentação originará um número variável de merozoítos hemáticos, cerca de 24, também conhecidos por rosácea ou merócitos. Após sucessivas esquizogonias, um número pequeno de merozoítos evolui para gametócitos femininos (macrogametócitos) e masculinos (microgametócitos) que permanecem envolvidos pela membrana dos eritrócitos até serem ingeridos pelos mosquitos no repasto sanguíneo, se isto não ocorrer, degeneram e morrem (JAWETZ *et al.*, 1991; NEVES *et al.*, 1995).

Quando a fêmea do *Anopheles* se alimenta do sangue de um humano infectado, os gametócitos serão ingeridos e darão início ao ciclo sexuado ou gametogônico do parasita, ocorrendo no estômago do inseto. O microgametócito sofre exoflagelação, originando os microgametas, que são móveis e irão fecundar os macrogametas já desenvolvidos, produzindo os zigotos que, em algumas horas tornam-se oocinetos. Após atravessarem a parede do estômago, os oocinetos transformam-se em oocistos, que após maturação rompem-se, liberando os esporozoítos, podendo permanecer viáveis por cerca de dois meses nas células das glândulas salivares dos mosquitos, até serem inoculados no homem (REISBERG, 1997).

1.3 PATOGÊNESE DA ANEMIA NA MALÁRIA

A maioria das manifestações hematológicas da malária está relacionada à invasão de eritrócitos pelo microorganismo. A capacidade de vários plasmódios de infectar espécies específicas de mamíferos parece estar relacionada à sua ligação com locais ou receptores específicos da membrana das hemácias. Das espécies que infectam o homem, o *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale* invadem apenas reticulócitos; *Plasmodium malariae* invade células maduras e *Plasmodium falciparum* invade eritrócitos de todas as idades (VRYONIS, 1939; LEE *et al.*, 1998).

O processo de invasão dura apenas 20 segundos. Primeiramente, o merozoíto liga-se à hemácia em qualquer ponto do microorganismo; depois, ele se reorienta de modo que atinja o local da ligação na sua extremidade apical, formando-se então uma ligação entre o parasita e o eritrócito. A hemácia torna-se totalmente deformada, desenvolvendo-se uma invaginação no local da ligação à medida que o parasita penetra na célula. A membrana então fecha-se na base da invaginação deixando o organismo dentro de um vacúolo revestido pela membrana do eritrócito (PERRIN *et al.*, 1982; WYLER *et al.*, 1983).

No interior do eritrócito, na fase intra-eritrocítica, os organismos maláricos dividem-se assexuadamente para produzir um esquizonte. No processo, eles utilizam 25% a 75% da hemoglobina da célula, sofrem lise e rompem-se, liberando os merozoítos que vão invadir outras hemácias (LEE *et al.*, 1998).

Os eritrócitos parasitados por certas cepas de *P. falciparum* desenvolvem protuberâncias eletrodensas *knobs* que mediam a ligação das hemácias infectadas às vênulas. As protuberâncias desenvolvem-se apenas durante os estágios de trofozoíta e esquizonte e a formação dessas protuberâncias pode explicar a ausência desses estágios no sangue circulante de pacientes com infecção por *P. falciparum*. O seqüestro nas vênulas evita também a entrada das células na circulação esplênica, desviando a destruição e intensificando o desenvolvimento do merozoíto. As células seqüestradas são removidas da circulação, propiciando rápido desenvolvimento da anemia em infecções graves (WYLER, 1983; GRITZMACHER *et al.*, 1984; DAVIS *et al.*, 1990).

A excessiva destruição das hemácias é o fator mais importante na patogênese da anemia. A digestão e ruptura da célula pelo parasito são causas óbvias de hemólise, além de que a parasitização parece alterar os lipídios da membrana do eritrócito, levando ao aumento da permeabilidade. O baço desempenha um importante papel na destruição do eritrócito, tanto pela remoção como pela destruição das células invadidas e capturando o parasita do eritrócito com conseqüente lesão celular. Mesmo após completa depuração dos parasitas, a hemólise pode persistir por 4 a 5 semanas (SCHWARTZ *et al.*, 1987).

As crianças, de modo geral, apresentam maior predisposição em fazer anemia por malária, pois além da conhecida destruição dos eritrócitos pelo plasmódio, geralmente apresentam quadros de desnutrição e parasitemia intestinal elevados. Na África, mais de 1 milhão de crianças morrem todos os anos por malária, sendo a maioria destas mortes associada ao alto grau de anemia, infecções oportunistas e desnutrição (SNOW *et al.*, 1994).

1.4 EPIDEMIOLOGIA DA MALÁRIA

A transmissão natural da doença depende da presença de fatores epidemiológicos básicos envolvendo o hospedeiro, o agente e o ambiente. O homem representa o hospedeiro vertebrado de plasmódios humanos, enquanto que mosquitos fêmeas do gênero *Anopheles* são os hospedeiros invertebrados. Os machos não transmitem a doença porque se alimentam apenas com suco das frutas. Ao contrário destes, as fêmeas consideradas eficientes na transmissão da malária, são antropofílicas, ou seja, alimentam-se de sangue humano, e endofílicas e endofágicas, assim consideradas pelos seus hábitos domiciliares (KNELL, 1991).

No Brasil, Root descreveu em 1926 o *Anopheles darlingi* como o principal agente transmissor da malária (BACELLAR, 1963). Dados mais recentes (BRANQUINHO *et al.*, 1993) ressaltam a possibilidade de outros vetores desempenharem uma função importante na transmissão, como por exemplo o *Anopheles oswaldoi* que é predominante em determinadas regiões do Acre. A esporogonia dos plasmódios leva de oito a dez dias, tempo considerado longo para um mosquito que, em média,

sobrevive um mês. Devido ao caráter poiquilotérmico do *Anopheles* a transmissão da malária aumenta rapidamente quando a temperatura ambiente se eleva (KNELL, 1991).

1.4.1 No Mundo

A malária ainda é um importante problema de saúde pública no mundo, com mais de 40% da população exposta em cerca de 100 países. Estima-se a ocorrência de 110 milhões de casos por ano, com 1 a 2 milhões destes resultando em morte. No entanto, a malária é uma doença focal na maior parte do mundo; as maiores taxas de incidência estão na África, Ásia e América, nesses continentes ela é restrita a certas regiões (GILLES, 1995; BARATA, 1995).

Estima-se que 90% dos casos anuais de malária são provenientes da África Tropical, representando 110 milhões de casos clínicos, grande parte em crianças menores de cinco anos. Em 1994, 81% dos casos do continente Africano eram provenientes da República Unida da Tanzânia (29%), Kenya (22%), Malawi (17%) e Zâmbia (13%). Metade das mortes ocorreu no Zaire e em Angola (WHO, 1997a).

1.4.2 Nas Américas

No continente americano, cerca de 32% da população vive em áreas de transmissão potencial e, aproximadamente 5% da população vive em áreas de alto risco (OPAS, 1996; OPAS, 1998). Canadá, Caribe (com exceção da Ilha de Hispaniola), Chile, Cuba, Porto Rico, Estados Unidos e Uruguai estão livres da malária endêmica (OPAS, 1998; WHO, 1997b).

A Área Andina é responsável por 29,4% dos casos de malária da América e por 22,4% dos casos de malária falciparum. Na Venezuela são registrados índices parasitários de 18/1000 habitantes, sendo seguida pela Bolívia 12/1000 e Peru 11/1000. No Cone Sul, a malária é endêmica no Paraguai (WHO, 1997b).

1.4.3 No Brasil

Apesar das tentativas de controle, o Brasil ainda é um dos principais responsáveis pela manutenção da malária na América do Sul. O Norte é a região de maior ocorrência. No início da década de 90 a região era responsável por 60% dos casos de malária do país, chegando a serem registrados, em 1999, 630.985 casos da doença, com um I.L.P. de 26,5% representando 99,7% dos casos do país. O incremento no número de casos entre 1998 e 1999 foi de 34,07% (FUNASA, 2000).

1.4.4 No Amazonas e em Manaus

As campanhas para erradicação da malária, no Estado do Amazonas, encontraram algumas dificuldades: baixa densidade populacional, atividades desenvolvidas próximas à floresta e atividade migratória. Fatos que fizeram com que a transmissão ficasse praticamente restrita à região na década de 60 quando o resto do Brasil reduziu drasticamente os números da doença (BARATA, 1995).

O processo migratório estimulado pelo Governo, as instalações de projetos agropecuários e de garimpo provocaram um aumento considerável na transmissão. Em 1970 foram registrados 52.469 casos novos de malária, triplicando este número no ano de 1980 (160.871 casos). A partir de 1990 os números cresceram passando de 12,7% em 1991 para 16,1% em 1994. Nos dois anos seguintes, o percentual continuou aumentando, em 1996 o Amazonas registrou 18,2% dos casos de malária do Norte, e em 1997 alcançou 29,6% (BARATA, 1995; OPAS, 1998). Entre 1992 e 1999 o número de casos de malária, no Amazonas, apresentou um incremento de 306,3%; neste mesmo período a população cresceu 19,2%. O I.L.P. máximo foi registrado em 1999 (29,6%) (FMTAM, 2000).

As condições ambientais propícias à transmissão do paludismo na Amazônia expõem as crianças, à semelhança do que ocorre com os adultos, ao risco de adquirir a infecção, especialmente em viagens às zonas malarígenas, em frentes de trabalho ou no domicílio. Em 2001, na Fundação de Medicina Tropical foram diagnosticados 911 casos de malária em crianças, sendo 292 casos em crianças de 0 a 4 anos e, 258, de 5 a 9 anos, mostrando adoecimentos por malária nestas faixas etárias da população (FMTAM, 2001).

1.5 O METABOLISMO DO FERRO

O ferro é um elemento essencial para praticamente todas as células vivas, atuando em diversos processos biológicos, incluindo transferência de elétron e oxigênio, fixação de nitrogênio e síntese de DNA (LEIBOLD & GUO, 1992). No organismo o ferro encontra-se incorporado a hemoproteínas, flavoproteínas e a um grupo heterogêneo de proteínas nas quais assume diferentes configurações moleculares. O ferro livre pode ser encontrado apenas transitoriamente, pois esta forma hidroxilas reativas que podem causar peroxidação dos lipídios de membrana e outros constituintes celulares (LEIBOLD & GUO, 1992).

A maior parte do ferro do organismo encontra-se na molécula de hemoglobina, que no homem armazena, em média 67% do ferro corporal total (FAIRBANKS & BEUTLER, 1995). Uma pequena quantidade (0,1%) circula ligado à transferrina, proteína de transporte que mobiliza o ferro plasmático para a medula óssea e para outros sítios de armazenamento (JANDL & KATZ, 1963). Nos compartimentos de reserva o ferro se encontra na forma de ferritina e de hemossiderina (BROCK, 1989). Enquanto a ferritina é encontrada em todas as células e nos tecidos fluídos teciduais, a hemossiderina predomina nas células do sistema mononuclear-fagocitário da medula óssea, fígado e baço, podendo ser visualizada microscopicamente (FAIRBANKS & BEUTLER, 1995). A concentração sérica de ferritina, é muito baixa, correlacionando-se com a reserva corporal e sua determinação laboratorial representa um recurso para o diagnóstico de muitas desordens do metabolismo do ferro (ADELEKAN & THURNHAM, 1990).

A absorção do ferro ocorre ao longo de toda a mucosa intestinal, porém, é mais efetiva a nível duodenal. CONRAD *et al.* (1993; 1994) sugeriram a formação de um complexo entre a molécula de ferro e a mobilferrina, proteína ligante de ferro presente nas células da mucosa intestinal, e posterior ligação a uma integrina da mucosa duodenal através da qual, o ferro atravessaria a mucosa. No plasma, o ferro é transportado ligado à transferrina, glicoproteína capaz de ligar a receptores de membrana na superfície celular. A transferrina diférrica forma complexo com o receptor de transferrina presente nas células e o ferro é internalizado por endocitose. No interior da célula o ferro é liberado e transferido para a ferritina ou outra proteína.

O nível de ferro intracelular pode ser regulado pelo controle da biossíntese do receptor da transferrina e de ferritina. O ácido ribonucléico mensageiro (ARNm) destas proteínas possui uma seqüência com cinco nucleotídios denominados Elemento Responsivo ao Ferro (IRE) e sua expressão é dependente da concentração intracelular de ferro. Quando esta concentração encontra-se reduzida, uma proteína regulatória (IRE-BP) assume conformação semelhante à aconitase e, assim liga-se aos elementos responsivos ao ferro presentes no RNAm do receptor de transferrina (LEIBOLD & GUO, 1992; MÜLLNER & KÜHN, 1988) e da ferritina (LEIBOLD & GUO, 1992; ROUAULT *et al.*, 1988). Esta interação estabiliza o RNAm do receptor e aumenta a síntese de receptor da transferrina com conseqüente aumento da absorção de ferro. Por outro lado, a localização do IRE no RNAm da ferritina permite uma regulação a nível de tradução do gene. Níveis intracelulares baixos de ferro reprimem a tradução do gene enquanto o aumento da concentração de ferro intracelular estimula a síntese de ferritina que complexa ferro livre evitando, assim, danos à célula (LEIBOLD & GUO, 1992).

Sob condições fisiológicas o organismo mantém o ferro em um ciclo fechado através da reutilização do ferro hemoglobínico, liberado quando os eritrócitos atingem sua meia vida e são destruídos pelas células do sistema mononuclear-fagocitário. Uma pequena quantidade, inferior a 0,05 mg/dia, é perdida com a descamação de células do trato gastrointestinal, enquanto 22,5 µg/L são eliminados através do suor (LEE, 1993).

No organismo, o ferro participa nas reações de transferência de elétrons, pois tem a capacidade de facilmente recebê-los e doá-los pela interconversão entre ferro ferroso (Fe^{2+}) e ferro férrico (Fe^{3+}). Apesar de a maioria do ferro do organismo ser encontrado ligado à hemoglobina, ele também é armazenado em diferentes tecidos, tanto na forma de ferritina como de hemossiderina.

1.6 FERRO E EFEITOS BIOLÓGICOS DE SUA DEFICIÊNCIA

1.6.1 Alterações hematológicas

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia por deficiência de ferro atinge mais de 2 bilhões de pessoas ao redor do mundo (OSÓRIO *et al.*, 2001) e metade dos escolares e

adolescentes nos países em desenvolvimento. Este número, provavelmente subestima a prevalência de balanço negativo de ferro no organismo, uma vez que não inclui indivíduos cuja reserva férrica encontra-se reduzida, porém, ainda não o suficiente para diminuir os níveis de hemoglobina.

Medidas que previnam a deficiência de ferro, como suplementação com ferro medicinal, fortificação de alimentos com ferro e controle de infecções, são recomendadas pela OMS, especialmente em lactentes e crianças em idade pré-escolar. Tal recomendação se justifica pela maior necessidade orgânica de ferro nesse grupo de indivíduos (DEMAYER *et al.*, 1989).

Estudos clínicos da função imune em indivíduos deficientes em ferro, geralmente com anemia, relatam anormalidades da função imune, notavelmente da imunidade celular. Entretanto, a não exclusão de deficiências de outros macro ou micronutrientes, coexistindo com a deficiência de ferro, compromete a atribuição dessas alterações exclusivamente à deficiência de ferro (FARTHING, 1989). A relação entre o balanço orgânico de ferro, função imune e resistência celular à infecção foi demonstrada pela reduzida atividade bacteriana e do *burst* respiratório em neutrófilos de ratos deficientes em ferro e diminuição da resposta proliferativa de linfócitos estimulados por mitógenos (BHASKARAN, 1988). Células obtidas de camundongos alimentados durante seis a sete semanas com dieta deficiente em ferro, apresentaram menor proliferação quando estimuladas com Concanavalina. A em relação às células de animais controles mantidos com dietas normais. Esta diminuição na resposta proliferativa foi atribuída por Mainou-Fowler & Brock (1985) a inadequados níveis de ferro circulante ligado à transferrina. Hoffbrand *et al.* (1976) implicaram os efeitos adversos da deficiência de ferro sobre a proliferação celular de linfócitos estimulados à alteração da enzima ribonucleotídeo redutase, que contém ferro e é essencial para a síntese de ADN. Entretanto, Djheha *et al.* (1993) sugeriram que a necessidade de ferro para proliferação de linfócitos em resposta a estímulo antigênico pode ser suprida pela síntese de transferrina por macrófagos ativados *in vivo*.

1.6.2 Alterações não hematológicas

A deficiência de ferro pode ocasionar alterações funcionais em outros tecidos e órgãos, como musculatura esquelética e cardíaca, tecido cerebral, tecido hepático e mucosa gastrointestinal. Estas alterações são causadas por deficiências em sistemas enzimáticos dependentes de ferro e podem surgir

mesmo antes que a anemia se manifeste, hematológica ou clinicamente (HERCBERG & GALAN, 1989).

1.6.3 Ferro e infecção

A maioria dos microorganismos necessita do ferro para o seu crescimento e produzem sideróforos, compostos que quelam ferro e que são classificados como fenolatos ou hidroxamatos, os quais competem com as proteínas ligantes de ferro do hospedeiro, principalmente a transferrina e a lactoferrina (HERSHKO, 1993).

Durante um processo infeccioso, tanto em animais como em humanos, a disponibilidade de ferro fica marcadamente reduzida pelo seqüestro rápido de ferro pelas células do sistema mononuclear-fagocitário (SCRIMSHAW, 1984). A mudança na distribuição de ferro corporal e outros íons, como zinco e cobre, em resposta a um processo infeccioso é parte de uma reação sistêmica mediada por citocinas liberadas por macrófagos ativados durante a reação inflamatória e característica da resposta de fase aguda. A liberação de IL-1, TNF- α e IL-6, causa hipoferremia como também leucocitose, elevação na concentração de proteínas de fase aguda e modificação do metabolismo protéico, com modificação do *pool* de aminoácidos (STADNYK & GAULDIE, 1991; TITUS *et al.*, 1991). A diminuição da concentração plasmática de ferro decorre do aumento da síntese de transferrina e conseqüente aumento da capacidade de fixação do ferro e também pelo aumento da absorção de ferro por monócitos e macrófagos, induzidas por IL-1 e TNF (ALVAREZ-HERNANDEZ *et al.*, 1989; TSUJI *et al.*, 1991). Também colabora para a diminuição de ferro o fato de que a IL-6 aumenta a síntese de ferritina e induz absorção de ferro pelos hepatócitos (KOBUNE *et al.*, 1994).

Os mecanismos pelo qual o ferro interage com a infecção malárica ainda não estão totalmente esclarecidos. Oppenheimer (1989) sugeriu as hipóteses de que:

A administração de ferro poderia: (1) induzir maior liberação, por parte dos órgãos hematopoiéticos, de reticulócitos e eritroblastos favorecendo a multiplicação de plasmódios que apresentam preferência por células mais jovens ou, (2) aumentar a saturação da transferrina, propiciando maior disponibilidade de ferro para crescimento do parasita.

A microcitose, secundária à deficiência de ferro, poderia comprometer a multiplicação do parasita devido (1) ao menor conteúdo de nutrientes essenciais ou, (2) a redução do ambiente intracelular poderia aumentar a susceptibilidade do plasmódio ao dano oxidativo.

A ativação do sistema imune do hospedeiro infectado por plasmódio desencadeia a liberação endógena de citocinas por macrófagos e linfócitos T que contribuem para a destruição dos mesmos e interferem no metabolismo do ferro e na hematopoiese (FUCHS *et al.*, 1991). O reconhecimento de que o sistema imunológico exerce uma função biológica sobre o sistema hematopoiético através do controle da cinética do ferro, sugere a participação de produtos da resposta imune na patogênese da anemia por deficiência de ferro (SOUSA, 1992).

1.7 CICLO DA FERRITINA

A determinação da ferritina é um método imunoenzimático adequado para averiguar a situação metabólica do ferro. A determinação da ferritina no início da terapêutica fornece uma medida representativa das reservas de ferro do organismo, permitindo detectar deficiências de armazenamento no sistema retículo-endotelial numa fase muito inicial. Sendo uma proteína de alto peso molecular que contém ferro e funciona no organismo como uma reserva, que quando completamente saturada, pode conter mais de 20% do seu peso em ferro (FAIRBANKS *et al.*, 1971).

Num adulto normal, cerca de 25% do ferro é encontrado em diversas formas de armazenamento, sendo que dois terços das reservas de ferro existentes no organismo encontram-se sob a forma de ferritina. No fígado e no baço, o ferro está armazenado predominantemente na forma de ferritina rica em monômeros L. A ferritina encontra-se presente em praticamente todas as células do organismo, assim como em fluidos orgânicos. A ferritina do plasma (rica em monômeros H) está presente em concentrações muito baixas, porém correlaciona-se com o total do estoque de ferro do organismo. Clinicamente, um valor limítrofe de 20ng/ml é útil na detecção de deficiências pré-latentes de ferro. Este valor é um indicador confiável do esgotamento das reservas de ferro que podem ser mobilizadas para a síntese da hemoglobina. Numa deficiência de ferro latente, os valores de ferritina

decrecem para níveis inferiores ao limiar de 12ng/ml. Se o baixo nível de ferritina estiver associado à anemia hipocrômica e microcítica, existe uma deficiência manifesta de ferro (HARRISON *et al.*, 1996).

Em indivíduos normais, o ferro plasmático é transportado ligado à ferritina. Uma vez na superfície do eritroblasto, a transferrina se liga ao seu receptor (TfR), formando um complexo, este é então endocitado e as novas vesículas se ligam a endossomos, quando há a acidificação do meio (pH 5) e liberação do ferro da transferrina. O ferro liberado é então transportado para as mitocôndrias para ser utilizado na síntese de hemoglobina, podendo em outras células ser estocado na forma de ferritina ou hemossiderina. A apotransferrina e o TfR são então reciclados na superfície da célula, podendo ser utilizados para a incorporação de novas moléculas de ferro (DAUTRY-VARSAT *et al.*, 1983; MORGAN *et al.*, 1988; AISEN *et al.*, 1999).

1.7.1 Anemia na malária

Anemia é um termo aplicado tanto a uma síndrome clínica quanto a um quadro laboratorial caracterizado por diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue ou da concentração de hemácias por unidade de volume, em relação aos parâmetros de sangue periférico de uma população de referência. Em indivíduos normais, o hematócrito e os níveis de hemoglobina variam de acordo com a fase do desenvolvimento individual, a estimulação hormonal, tensão de oxigênio no ambiente, a idade e o sexo. Considera-se portador de anemia o indivíduo cuja concentração de hemoglobina seja inferior a: 13g/dL no homem adulto, 12g/dL na mulher adulta, 11g/dL em crianças de cinco meses a dois anos e 11,5g/dL em crianças de dois a doze anos de idade (DeMAEYER *et al.*, 1989; KAYE *et al.*, 1989).

A anemia hemolítica causada por infecção pelo *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. ovale* tem mecanismo etiopatogênico complexo, pois a proliferação de merozoítos, durante a fase de reprodução assexuada do parasita, no interior das hemácias, leva à ruptura destas, determinando a hemólise intravascular. No caso do *P. vivax*, é facilitada através de glicoproteínas pertencentes ao sistema Duffy de antígenos eritrocitários (HADLEY & PEIPER, 1997; AUNGST *et al.*, 1998).

Quanto maior o número de merozoítos formados, maior o grau de hemólise. Os eritrócitos parasitados, ao atravessar a polpa vermelha do baço, sofrem alterações em suas membranas. Os macrófagos esplênicos tentam retirar os plasmódios do interior das células parasitadas (*pitting*). Há lesão da membrana, formando-se eritrócitos esféricos ou esferócitos, que são fagocitados logo a seguir ou após novas passagens pela circulação esplênica. É a hemólise extravascular resultado do hiperesplenismo.

A complicação clínica mais grave da malária é a anemia hemolítica intravascular aguda, que ocorre raramente durante o curso clínico da infecção pelo *P. falciparum*, podendo causar insuficiência renal aguda fulminante (FLEMING, 1997; WAITUMBI et al., 2000). A anemia hemolítica é acompanhada de diminuição da haptoglobina e aumento da fragilidade osmótica das hemácias. O baço remove as hemácias parasitadas e as hemácias não parasitadas que foram danificadas por invasão anterior dos parasitas. Além disso, a hemólise pode acontecer devido à deposição de anticorpos IgG e frações do sistema complemento na superfície das hemácias, facilitando a eritrofagocitose.

A anemia do paludismo pode ser explicada por algumas outras causas: (a) hipofunção medular evidenciada por certo grau de diseritropoese, onde embora os precursores eritroblásticos medulares não sofram a parasitose pelos plasmódios, eles não têm diferenciação normal, entre outros motivos, por deficiência em folatos; (b) presença de hemólise intramedular; e (c) certo grau de hemólise influenciada pela própria medicação antimalárica.

Robert *et al.*, (1996), em Dakar-Senegal, compararam geneticamente as cepas de *P. Falciparum* isoladas de pacientes com malária não-grave e grave. Os dados obtidos sugeriram que diferenças nas características genéticas do parasita poderiam, potencialmente, influenciar o quadro clínico da doença manifesta. Os fatores sócio-econômicos também condicionam a presença de complicações na malária falciparum como o grau de nutrição, ocupação e educação. Parece haver, embora não esteja comprovado, uma maior proteção à malária grave nos desnutridos e, naqueles com deficiência de ferro (GREENWOOD *et al.*, 1991).

O aumento das necessidades de ferro é uma das principais causas de anemia ferropriva. Em crianças, o período de maior incidência corresponde dos seis meses aos dois anos de idade, época em

que a expansão percentual da massa corporal é máxima e por outro lado às reservas trazidas da mãe ter-se-ão esgotadas caso não tenha havido reposição, além do mais, a alimentação do lactente em geral não é rica em ferro, especialmente quando não é alimentado por amamentação natural. Nas camadas mais pobres da população é muito comum a associação de dieta insuficiente com o aumento das necessidades devidas ao crescimento (ZAGO *et al.*, 2001).

O aumento de perdas do ferro é a principal causa de anemia ferropriva. Em condições normais, o ferro, uma vez introduzido no organismo não mais o abandona, como a maior parte do ferro do organismo está na circulação sob forma de hemoglobina pequenas perdas sanguíneas em geral representam perdas importantes de ferro, desta forma, qualquer sangramento crônico pode levar ao esgotamento de depósitos e finalmente a anemia ferropriva. Estes sangramentos ocorrem mais freqüentemente no tubo digestivo e são provocados por lesões benignas, malignas ou por parasitas, como parasitoses pelo ancilóstomo ou necator, que provavelmente em nosso país a causa mais freqüente é a ancilostomíase aliada à subnutrição (ZAGO *et al.*, 2001).

A anemia crônica pode afetar desfavoravelmente o crescimento de crianças e o desenvolvimento intelectual. Muitos fatores contribuem para a deficiência de ferro, tais como dietas alimentares pobres em nutrientes, má absorção alimentar e infecções ocasionadas principalmente por *A. lumbricoides*, *T. trichiura* e ancilostomídeos. Na Nigéria, um grupo de crianças aparentemente saudáveis e outro de portadoras de malária foram submetidos a um estudo a fim de verificar alterações nas concentrações da ferritina e outros parâmetros hematológicos, observou-se que todos os parâmetros hematológicos eram similares em resultados para ambos os grupos, diferindo apenas na ferritina com significativo aumento nos portadores de malária (STEPHENSON, 1987; WHO, 1998; ODUNUKWE *et al.*, 2001).

1.7.2 Estudos clínicos sobre a interação malária-ferro

Nas várias regiões onde a malária é endêmica, incluindo a Amazônia Brasileira (MARQUES, 1987), a carência nutricional de ferro também é comum, contribuindo para a alta prevalência de anemia.

A coexistência de alta endemicidade de malária e alta prevalência de deficiência de ferro, particularmente na África Ocidental, Sudoeste Asiático e Amazônia, tem originado alguns estudos sobre a relação entre a malária e o “status” de ferro do indivíduo.

Em populações de áreas endêmicas a administração de ferro oral ou parenteral como medida preventiva contra a anemia durante a gravidez e em bebês apresenta risco, uma vez que a anemia nestas regiões é comumente devido à malária. A administração parenteral de ferro em bebês de 2 a 10 meses de idade, de Papua Nova Guiné (OPPENHEIMER *et al.*, 1986a) aumentou a probabilidade de infecção malárica e o índice de hospitalização quando comparados ao grupo tratado com placebo no decorrer do primeiro ano de vida. Esta interação ferro e malária não foi observada por Harvey *et al.* (1989), em crianças escolares após suplementação oral com ferro. Diferenças no estado imune da população estudada é um fator importante a se considerar na análise comparativa entre este e outros estudos realizados em regiões de alta endemicidade e grande prevalência de anemia ferropriva.

Snow *et al.* (1991), realizaram um estudo no Gâmbia em crianças, baseado em medidas antropométricas e parâmetros bioquímicos avaliados no início da estação chuvosa e relacionou esses dados a episódios de malária na estação seguinte de transmissão da doença. Os resultados encontrados não excluíram a possibilidade de que crianças com desnutrição ou deficiência de ferro tenham alguma proteção contra infecção malárica aguda grave, mas não sugeriram que a desnutrição calórico-protéica ou deficiência de ferro, sejam determinantes importantes da susceptibilidade à malária a nível comunitário.

Um estudo observacional em área endêmica revelou que o tratamento da anemia com infusão de ferro em mulheres primográvidas foi associado a índices mais elevados de malária perinatal (OPPENHEIMER *et al.*, 1986b). Considerando que a suplementação férrica é uma recomendação proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (DeMAYER *et al.*, 1989) para prevenção de anemia ferropriva, e que inclui grupos que apresentam alto risco de anemia secundária à malária, o tratamento com ferro em áreas endêmicas, poderia aumentar o risco de infecção (OPPENHEIMER, 1989). Abdalla (1990) recomenda que em países africanos, a administração de ferro a crianças com anemia grave seja feita após o tratamento da malária, evitando-se assim uma possível recidiva.

Existem limitações inerentes ao estudo em seres humanos de infecções associadas à deficiência crônica de ferro. Na maioria dos estudos encontrados na literatura os indivíduos pesquisados não foram investigados quanto a possíveis deficiências de outros micronutrientes, o que poderia comprometer a atribuição das alterações observadas na resposta imune à deficiência de ferro. Outra possível falha nos protocolos diz respeito aos grupos controles. A deficiência de ferro é altamente prevalente em populações pobres; comparações diretas entre a incidência de doenças infecciosas em uma população deficiente em ferro e outra com ferro normal, não expressam as várias outras diferenças entre as populações, como nível sócio-econômico, coexistência de deficiências nutricionais adicionais e condições ambientais. Adicionalmente, indivíduos com anemia grave por depleção férrica devem ser excluídos de estudos prospectivos e randomizados devido a considerações éticas, o que restringe os estudos à deficiência leve ou moderada (FARTHING, 1989; HERSHKO, 1993).

A anemia grave pode ser a principal causa subjacente de morte em crianças infectadas por malária, fato observado no distrito de Kassena-Nankana, norte de Gana. Estudo realizado com 2000 crianças, nos períodos chuvosos, com abundância de insumos agrícolas e no período de seca, onde a alimentação encontra-se mais escassa, demonstraram que 22% das crianças apresentaram concentrações de hemoglobina menor que 6,0g/dl, confirmando a presença da anemia nestas crianças mesmo em períodos onde não se constata a falta de alimentos (OWUSU-AGYEI *et al.*, 2002).

Estudos realizados em escolas públicas de primeiro grau no município de Aracaju, Sergipe, detectaram 26,7% de anemia, sendo a prevalência maior em crianças menores de oito anos e nos maiores de quinze. Os resultados mostraram ainda uma prevalência geral de 42% de enteroparasitoses, sendo *A. lumbricoides* (28,7%), *T. trichiura* (15,6%) e ancilostomídeos (1,7%) os mais freqüentes (TSUYUOKA *et al.*, 1999).

A malária falciparum é uma doença tropical com grande importância em saúde pública em virtude das altas taxas de morbidade e mortalidade no mundo, principalmente, se considerarmos a infecção nas crianças, um grupo suscetível às formas graves da doença. Acrescenta-se ainda o impacto

do surgimento e da disseminação de cepas de *P. falciparum* multirresistentes, fato verificado na Amazônia Brasileira na década de 80 (ALECRIM, 1981).

Em trabalho realizado por Alecrim (2000) com *Plasmodium vivax*, a anemia foi encontrada em 75,7% dos pacientes tratados. Mas a anemia grave foi diagnosticada principalmente nas crianças e gestantes, mostrando que estes pacientes com infecção aguda por *P. vivax* apresentaram quadro de anemia grave. Nas gestantes, o quadro foi considerado mais grave, levando-se em consideração a oxigenação do feto. A anemia é descrita como uma das principais complicações da malária pelo *P. falciparum* e, quando associada a carência nutricional, é a principal complicação encontrada em crianças e gestantes, que leva ao agravamento do quadro malárico.

Nas anemias hemolíticas, a produção de hemácias pela medula óssea está aumentada, mas o aumento não é suficiente para compensar a acentuada redução de sua sobrevivência, tendo como conseqüências o aumento do catabolismo da hemoglobina, como elevação de bilirrubina indireta, icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia. Em 1988, no município de Humaitá, no Estado do Amazonas, foram estudados 32 doentes com idade variando entre 12 e 44 anos, diagnosticados positivamente para malária falciparum, registrando-se esplenomegalia e anemia, assim, ressaltando a importância da esplenomegalia na gênese da anemia na malária (ALECRIM, W. D., 1979; BARRAVIERA *et al.*, 1988).

Silva, E. B. et al, 1986; ao revisar 170 casos de crianças internadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, com malária por *P. falciparum*, entre os anos de 1980 a 1985, verificaram intenso grau de anemia na grande maioria das crianças, e constatou quatro óbitos, decorrentes das complicações clínicas graves.

Segundo Guerra *et al.*, 1996, em estudo realizado na cidade de Manaus (AM), com 22 crianças com idades entre 0 a 12 anos, atendidas e tratadas na FMTAM, 15 (68,18%) apresentaram malária falciparum e 3 (13,63%) malária vivax, observando ao exame físico palidez de mucosa em 100% das crianças, hepatomegalia em 91% e esplenomegalia em 77%. Dentre os exames laboratoriais, o hematócrito em 11 pacientes estava entre 20 e 29% e em sete, entre 9 e 19%, ressaltando elevado grau de anemia em crianças com malária.

Características clínicas da malária falciparum foram estudadas em 61 crianças atendidas em centro de referência em Manaus, entre os meses de outubro e dezembro de 1997. Os sintomas encontrados foram febre (98,4%), cefaléia (80,3%), calafrios (68,9%), sudorese (65,5%), mialgia (59%), náuseas (54,1%), lombalgia (49,2%), vômitos (49,2%), tosse (45,9%), artralgia (31,1%), diarreia (34,4%), dispnéia (8,2%), convulsões (8,2%) e tonturas (4,9%). Palidez cutâneo-mucosa e anemia foram observadas mais frequentemente nas crianças menores de cinco anos. A anemia esteve associada aos maiores níveis de parasitemia. Cinquenta e oito pacientes (91,5%) apresentaram malária não complicada, três (4,9%) malária grave e a letalidade foi de 1,6% (NORONHA *et al.*, 1997).

Na Amazônia, ao lado da anemia, a malária permanece como um importante problema de Saúde Pública. Cardoso *et al.* (1994), estudando diversos grupos etários na localidade de Urupá (Rondônia, Brasil), área endêmica de malária, encontraram anemia em 10 a 29% dos casos, sem contudo, estabelecer uma relação entre a resposta terapêutica com ferro oral para a correção da anemia e o curso da infecção malárica, porém consideraram a combinação de malária e deficiência de ferro como importante causa de anemia na população.

A anemia é uma manifestação comumente encontrada na malária, principalmente em primoinfectados, gestantes e crianças. Muitos fatores causais estão envolvidos em sua gênese, contribuindo para a gravidade da doença. Apesar do elevado número de casos de anemia grave em pacientes com malária, na Amazônia há poucos estudos relacionando resposta imune do hospedeiro, alterações hematológicas e infecção malárica, seja devido aos muitos fatores de confusão, como desnutrição, parasitoses intestinais e a procedência dos pacientes, se de área hipo ou hiperendêmica.

Em 1997, a ferritina foi descrita como um sensível indicador do nível de ferro, elevando-se consideravelmente durante as infecções, incluindo a malária. Crianças com esta doença apresentam tendência a desenvolver anemia mais grave em consequência da deficiência carencial e da presença freqüente de parasitoses intestinais, justificando um estudo de avaliação dos níveis de ferritina neste grupo etário.

O presente trabalho pretende quantificar os adoecimentos por malária em pacientes com idade entre 1 e 12 anos e estudar os níveis séricos de ferritina, ferro e transferrina, na malária por *P.*

falciparum e *P. vivax*, atendidas e tratadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, na tentativa de relacionar a gravidade da anemia com densidade parasitária, episódios anteriores da doença e outras possíveis complicações.

2 OBJETIVOS

Caracterizar a anemia em crianças na faixa etária de 0 a 11 anos, com malária vivax, diagnosticadas e tratadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM).

2.1 ESPECÍFICOS

- Determinar as concentrações do hematócrito, hemoglobina, eritrócitos, VCM e CHCM;
- Correlacionar os índices hematológicos com a presença de parasitoses intestinais e com o estado nutricional das crianças;
- Avaliar possíveis fatores de risco de anemia como: idade, sexo, estado nutricional, parasitoses intestinais, hemólise, concentração e transporte do ferro.

3 METODOLOGIA

3.1 DESCRIÇÃO DA ÁREA

O estudo foi desenvolvido em Manaus, na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM), Centro de referência para diagnóstico e tratamento da malária, na Amazônia Brasileira, responsável pelo ensino, pesquisa e assistência nas doenças infecciosas e parasitárias no Estado do Amazonas.

3.2 TIPO DE ESTUDO

O estudo foi um relato de série de casos, constituído por pacientes que procuraram espontaneamente a FMTAM, para o diagnóstico e tratamento da malária.

3.2.1 População de estudo

Pacientes com faixa etária compreendida entre 0 e 11 anos de idade, com diagnóstico de malária, atendidos e tratados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM).

3.2.2 Amostra

A amostra estimada foi de 69 pacientes infectados pelo *P. vivax*, com qualquer nível de parasitemia, calculadas no programa estatístico Epi-info e limite de confiança de 95%.

3.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Amostragem não-aleatória de conveniência, incluídas na pesquisa crianças na faixa etária de 0 a 11 anos, acompanhadas de seus responsáveis, que procuraram a Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, com sintomatologia febril e que foram submetidos primeiramente ao exame da gota espessa, para a verificação de infecção ou não por plasmódio. Confirmado o diagnóstico para o *P. vivax*, o entrevistador explicou ao responsável sobre o projeto, havendo concordância por parte dos responsáveis foi encaminhado para o atendimento médico.

3.3.1 Avaliação da faixa etária

Para avaliação da faixa etária, utilizou-se a classificação adotada no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de São Paulo (Marcondes, Machado, Setian, 1985) com exceção das divisões relacionadas à adolescência a partir do período puberal, a saber:

- infância: lactente – 29 dias a 2 anos;
- pré-escolar – 2 a 7 anos;
- escolar – 7 a 10 anos; e
- adolescência: pré-puberal – 10 a 11 anos.

3.3.2 Avaliação do estado nutricional

Para a avaliação do estado nutricional, foram utilizados os parâmetros peso e estatura, adotando-se os seguintes critérios:

A mensuração do peso foi realizada estando a criança com o mínimo de roupa possível, os braços estendidos ao longo do corpo e os dois pés apoiados na superfície de uma balança antropométrica.

A mensuração da altura foi realizada com a criança em posição ereta, pés juntos, joelhos estendidos, braço ao longo do corpo, olhando para a frente.

No diagnóstico nutricional foram utilizadas as tabelas da National Center for Health Statistics (OMS, 1983) como padrão de referência. Em crianças até 12 anos de idade foi empregado o Critério de Waterlow, citado por Loch (1994), no qual as correlações entre peso / altura (P/A) e altura / idade (A/I) oferecem oito tipos de diagnóstico nutricional:

- Eutrofia ($P/A > 90,0\% < 110,0\%$; $A/I > 95,0\%$) - criança com crescimento normal.
- Desnutrição atual ($P/A < 90,0\%$; $A/I > 95,0\%$) – criança com altura preservada para a idade, porém o peso atual está abaixo do esperado para sua altura real.
- Desnutrição pregressa ($P/A > 90,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) – criança com altura comprometida para a idade.
- Desnutrição crônica ($P/A < \text{ou} = 90,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) – criança com altura e peso comprometidos para a idade.
- Sobrepeso ($P/A > \text{ou} = 110,0\% < 120,0\%$; $A/I > 95,0\%$) – criança com peso atual acima do padrão.
- Sobrepeso com comprometimento da estatura ($P/A > \text{ou} = 110,0\% < 120,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) – criança com peso atual acima do padrão com comprometimento da altura.
- Obesidade ($P/A > 120,0\%$; $A/I > 95,0\%$) – criança com peso atual muito acima do padrão.
- Obesidade com comprometimento da estatura ($P/A > \text{ou} = 120,0\%$; $A/I < \text{ou} = 95,0\%$) – criança com peso atual muito acima do padrão e com comprometimento da altura.

3.3.3 Avaliação da anemia

Definiu-se anemia, utilizando-se como padrão a taxa de hemoglobina, com os valores de ponto de corte propostos para crianças de cinco meses a dois anos – valores de hemoglobina inferiores a 11,0g/dL; e entre dois a doze anos, valores de hemoglobina inferiores a 11,5g/dL (KAYE *et al.*, 1989).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Paciente febril com resultado da gota espessa positivo para *P. vivax*.
- Pacientes de ambos os sexos;
- Pacientes na faixa etária de 0 a 11 anos;
- Pacientes cujos responsáveis concordaram em participar do estudo.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Paciente febril com resultado da gota espessa negativo para *P. vivax*.
- Pacientes imunodeprimidos;
- Pacientes portadores de doenças crônicas prévias associadas.

3.6 ESTUDO CLÍNICO

Com o resultado da gota espessa, o entrevistador identificou o paciente e seu responsável divulgando o resultado do exame, positivo ou negativo, e expôs de maneira clara e concisa ao responsável pela criança seus interesses na inclusão desta no projeto, citando a importância da identificação de anemia e parasitoses intestinais. O responsável foi esclarecido sobre os objetivos do estudo e concordando com a inclusão do paciente assinou um Consentimento Pós-Informação Livre e Esclarecido (ANEXO I) e foi encaminhado ao ambulatório da FMTAM para o atendimento médico.

No primeiro atendimento médico, foram obtidas a história clínica, a história epidemiológica, a caracterização da procedência, o número de infecções pregressas de malária, para o *P. vivax*. No exame físico, foram registrados altura, peso corpóreo, (para caracterização do estado nutricional segundo o Critério de Waterlow), coloração das mucosas e escleras, petéquias, hepatomegalia e esplenomegalia. Os dados dos pacientes foram anotados em uma ficha (ANEXO II) usada pela FMTAM para o atendimento dos pacientes com malária.

Dos pacientes foi coletada uma amostra de sangue, com volume aproximado de 10ml, após a consulta com o médico, no primeiro dia (D0). A coleta de sangue foi feita através de punção venosa, com sistema Vacutainer®.

O exame parasitológico de fezes foi solicitado dos pacientes, que receberam coletor universal no primeiro dia do atendimento médico na FMTAM e foram informados da importância do envio dessa amostra ao Laboratório de Parasitologia da FMTAM.

Os pacientes diagnosticados com parasitose intestinal e malária foram tratados em conformidade com o protocolo da FMTAM, e aqueles que apresentaram anemia grave foram acompanhados ambulatorialmente.

3.7 PROCEDIMENTOS LABORATORIAIS

3.7.1 Pesquisa de plasmódio

A avaliação do nível de parasitemia foi realizada no Laboratório de Malária da FMTAM através da pesquisa de *Plasmodium*, pelo método da gota espessa (segundo normas da OMS). O resultado, expresso em parasitas por mm³ de sangue, através da contagem dos trofozoítos pareados com 100 células brancas, segundo metodologia da FMTAM.

A leitura quantitativa das lâminas foi realizada por apenas dois técnicos qualificados.

3.7.2 Dosagem sérica

- Ferro;
- Ferritina;
- Transferrina.

Distribuídos em quatro tubos de ensaio, dois contendo anticoagulante EDTA e dois tubos sem anticoagulante. Os tubos com EDTA receberam 2ml de sangue total cada um e os sem anticoagulante 3ml de sangue total. Desses quatro tubos, um contendo EDTA e outro sem anticoagulante foram

encaminhados ao laboratório de análises clínicas da FMTAM, a fim de que sejam processadas as amostras de rotina hospitalar com solicitação médica de hemograma completo e exames bioquímicos.

Dos outros dois tubos com sangue total, o contendo anticoagulante foi armazenado em uma cubeta de 2ml, servindo como reserva amostral e o outro sem anticoagulante, centrifugado obtendo-se a separação do soro e plasma. O soro foi armazenado em cubeta para posterior estudo da ferritina, ferro sérico e transferrina. As cubetas foram armazenadas a 20°C negativos.

3.7.3 Dosagem de ferro sérico e transferrina

Dosagem realizada na Fundação de Hemoterapia do Amazonas, laboratório de bioquímica, gerenciado pela Dra. Cristina Motta, com acompanhamento do farmacêutico-bioquímico Marcelo Oliveira.

O método TIBC (Capacidade de ligação total do ferro) empregado no sistema de química clínica DIMENSION® DADE BEHRING é uma análise de diagnóstico que tem por objetivo a determinação da capacidade total de fixação de ferro no soro pré-tratado.

A amostra de soro foi primeiramente tratada com uma solução saturante de ferro a fim de saturar todos os sítios disponíveis de fixação de ferro da molécula de transferrina. A amostra tratada foi transferida para um cartucho de alumínio que retém o ferro fixado. O ferro fixado no eluído foi analisado. Em meio ácido, com pH 4,5, o ferro fixado a transferrina foi liberado na presença de um agente redutor, ácido ascórbico. O produto resultante, Fe^{++} formou um complexo azul com 3-(2-piridil)-5,6-di-2-(5-furil ácido sulfônico)-1,2,4-triazin, sal disódico Ferene®. A absorvância do complexo, medida por uma técnica biocromática de ponto final (600,700nm), é proporcional à concentração de ferro fixado a transferrina no soro.

Todas as amostras para análise por este método TIBC, foram tratadas empregando-se o seguinte procedimento:

- Preparou-se diariamente uma solução saturante de TIBC, diluindo 1,0ml de solução saturante de TIBC com 100ml de água purificada Dade Behring ou equivalente;
- Adicionar ao tubo 0,5ml de soro e 1,0ml de solução saturante TIBC;

- Misturar com vortex por 30 segundos;
- Deixar em repouso por 10 minutos em temperatura ambiente;
- Despejar dentro do cartucho de TIBC colocado no tubo da centrífuga;
- Centrifugar a aproximadamente 900 rpm por 2 minutos;
- Transferir o sobrenadante para o copo da amostra.

O sistema de química clínica DIMENSION[®] DADE BEHRING processou a amostra automaticamente através das etapas necessárias e imprimiu os resultados.

3.7.4 Dosagem de ferritina

Esta determinação hematológica foi realizada na Fundação de Hemoterapia do Amazonas, laboratório de bioquímica, gerenciado pela Dra. Cristina Motta, com acompanhamento do farmacêutico-bioquímico Marcelo Oliveira.

O aparelho utilizado para a dosagem de ferritina foi ABBOTT AXSYM[®] SYSTEM automatizado.

O AXSYM[®] Ferritina é um ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA) para a quantificação de ferritina no soro ou plasma humano. Os reagentes e a amostra foram pipetados na seguinte seqüência:

- CENTRO DE PIPETAGEM: a amostra e todos os reagentes AXSYM[®] Ferritina necessários para o teste foram pipetados pela probe de amostra para as várias cavidades de uma célula de reação – RV (Reaction Vessel);
- A amostra foi pipetada para uma cavidade da RV;
- As micropartículas revestidas de anticorpos anti-ferritina, o conjugado de anticorpos anti-ferritina: fosfatase alcalina, o diluente de amostra e o tampão TRIS foram pipetados para outra cavidade da RV;
- A RV foi imediatamente transferida para o centro de processamento, onde pipetagens adicionais foram efetuadas com a probe de processamento;

- CENTRO DE PROCESSAMENTO: uma alíquota do diluente de amostra, conjugado, micropartículas e tampão TRIS foram pipetados e misturados com a amostra;
- A ferritina, os anticorpos marcados com enzima e as micropartículas foram ligados e formaram um complexo anticorpo-antígeno-anticorpo;
- Uma alíquota da mistura de reação contendo o complexo anticorpo-antígeno-anticorpo ligado às micropartículas foi transferida para a matriz de fibra de vidro (matrix cell). As micropartículas foram ligadas irreversivelmente à matriz de fibra de vidro (matrix cell).
- A matriz de fibra de vidro (matrix cell) foi lavada de forma a remover materiais não ligados;
- O substrato, 4-metilumbeliferil-Fosfato, foi adicionado à matriz de fibra de vidro e o produto fluorescente medido pelo sistema óptico MEIA.

3.7.5 Determinações hematológicas

A contagem global de leucócitos, plaquetas, dosagem de hemoglobina e determinação do hematócrito foram realizadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas-FMTAM, através de aparelho COULTER STMK[®] automatizado.

3.7.6 Dosagens bioquímicas

As dosagens de glicose, uréia, creatinina, aminotransferases, bilirrubinas e fosfatase alcalina foram realizadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas-FMTAM, através do aparelho CIBA-CORNING 550 EXPRESS[®] automatizado.

3.7.7 Avaliação parasitológica de fezes

A avaliação do nível de parasitose foi realizada no Laboratório de Parasitologia da FMTAM conforme protocolo já utilizado nesta instituição, *in* De Carli, 1994.

Foi coletada uma amostra de fezes, sem conservantes, para o exame a fresco, pelos métodos de:

- Rugai, Mattos & Brisola, 1954
- Baermann, 1917 e Moraes, 1948
- Willis, 1921
- Lutz, 1919; Hoffman, Pons & Janer, 1934

3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram compilados e colocados em questionário padrão e analisados no programa estatístico SPSS para Windows[®], versão 11.5.

Os testes estatísticos utilizados foram os do T de Student e teste de Mann-Whitney.

3.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Todos os procedimentos para realização do estudo, utilizando dados dos pacientes envolvidos na pesquisa, foram iniciados após parecer da Comissão de Ética e Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – FMTAM.

O termo de consentimento livre e esclarecido foi necessário, pois foram utilizadas amostras biológicas coletadas de crianças pertencentes à demanda do Laboratório de Malária da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

4.1.1 Perfil dos pacientes

Foram analisados 69 pacientes com diagnóstico de malária vivax, através do método da gota espessa, no período de janeiro a julho de 2003. Desse total, 43 (62,3%) eram do sexo masculino e 26 (37,7%) do sexo feminino (Figura 1). A idade variou de 0 a 11 anos (média 7,2 anos; $DP=2,8$), com predomínio da idade de 10 (20,3%) anos (Tabela 1).

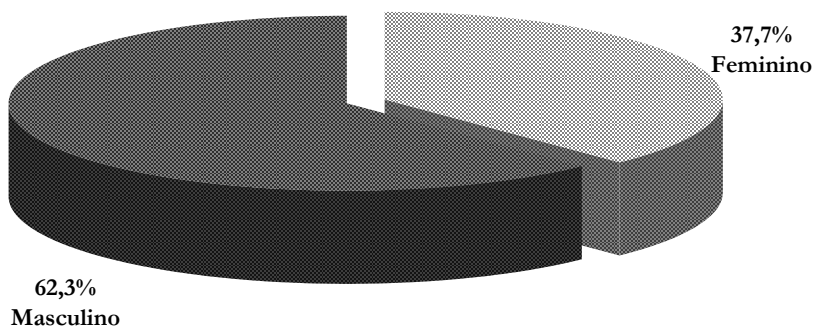


Figura 1 - Distribuição da população de estudo quanto ao gênero.

Tabela 1 - Distribuição por faixa etária da população de estudo.

SEXO/IDADE	5 MESES – 2 ANOS	2 – 6 ANOS	6 – 11 ANOS	TOTAL (%)
MASCULINO	2	14	27	43 (62,3)
FEMININO	1	10	15	26 (37,7)
TOTAL (%)	3 (4,3)	24 (34,8)	42 (60,9)	69 (100,0)

4.1.2 Antecedentes de malária e tempo de doença

Quanto aos antecedentes de malária, 45 (65,2%) crianças referiam ser primoinfectadas e 24 (34,8%) relataram história progressa de malária (Figura 2). O tempo de doença antes do tratamento variou de 1 a 30 dias, com média de 5 dias ($DP=4,71$).

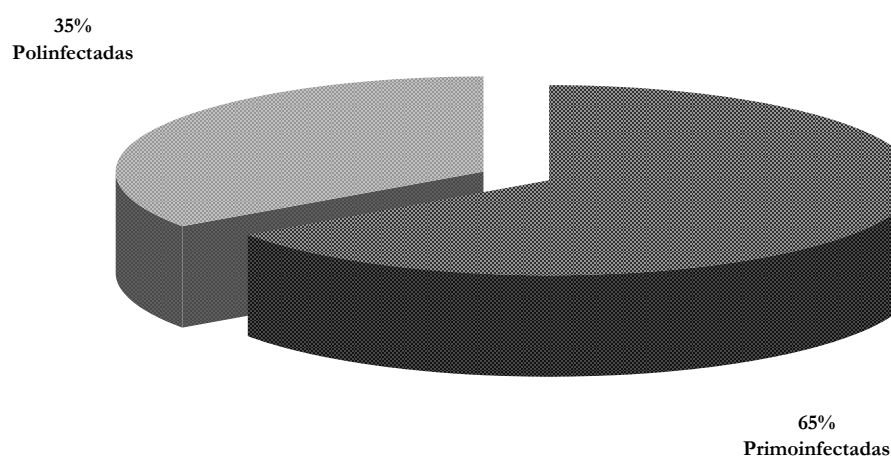


Figura 2 - Distribuição das crianças quanto à história patológica progressa de malária.

4.1.3 Parâmetros hematológicos

Os valores máximo, mínimo e a média do hematócrito, da hemoglobina, dos eritrócitos, HCM, VCM e CHCM encontram-se descritos nas Tabelas 3 e 4 e classificados de acordo com a faixa etária nas Tabelas 5 e 6. Os valores de referência, de acordo com a faixa etária, encontram-se na Tabela 2.

Ao avaliar as dosagens hematológicas com a idade, observou-se correlação positiva apenas com o VCM ($r=0,252$, $p=0,037$), não havendo correlação entre as demais dosagens hematológicas e a idade.

Tabela 2 - Valores de referência das variáveis hematológicas estudadas.

Legenda: HTC (hematócrito), HB (hemoglobina), RDC (eritrócitos), HCM (hemoglobina corpuscular média), VCM (volume corpuscular médio), CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média).

IDADE	HTC (%)	HB (g/dL)	RDC ($10^6/\text{mm}^3$)	HCM (pg)	VCM (fL)	CHCM (g/dL)
5 MESES – 2 ANOS	33	11,0	3,7	23	70	30
2 – 6 ANOS	34	11,5	3,9	24	75	31
6 – 12 ANOS	30	11,5	4,0	25	77	31

Fonte: Adaptado de Dallman e Smiles, com permissão, como em Oski FA: Pallor.p.62 Em Kaye R, Oski FA, Barness LA: Core Textbook of Pediatrics, 3ed., JB Lippincott. Philadelphia, 1989.

Tabela 3 - Média dos valores hematológicos de crianças com malária vivax (n=69).

DOSAGENS SÉRICAS	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA ± DP
HEMATÓCRITO (%)	13,8	40,1	30,1 ± 4,60
HEMOGLOBINA (g/dL)	4,8	13,4	10,0 ± 1,44
ERITRÓCITOS ($10^6/\text{mm}^3$)	1,6	4,91	3,70 ± 0,55
HCM (pg)	20,8	31,9	27,6 ± 1,70
VCM (fL)	64,0	96,0	82,3 ± 5,25
CHCM (g/dL)	28,3	36,2	33,2 ± 2,30

Tabela 4 - Classificação dos valores hematológicos de crianças com malária vivax (n=69).

DOSAGENS SÉRICAS	FREQÜÊNCIA (N) DE PACIENTES		
	NORMAL (%)	ELEVADO (%)	BAIXO (%)
HEMATÓCRITO (%)	7 (10,1)	0 (0,0)	62 (89,9)
HEMOGLOBINA (g/dL)	7 (10,1)	0 (0,0)	62 (89,9)
ERITRÓCITOS ($10^6/\text{mm}^3$)	20 (28,9)	0 (0,0)	49 (71,1)
HCM (pg)	68 (98,5)	0 (0,0)	1 (1,5)
VCM (fl)	67 (97,1)	0 (0,0)	2 (2,9)
CHCM (g/dL)	67 (97,1)	0 (0,0)	2 (2,9)

Tabela 5 - Média dos valores hematológicos de crianças com malária vivax por faixa etária.

IDADE	HTC (%) $\pm DP$	HB (g/dL) $\pm DP$	RDC ($10^6/\text{mm}^3$) $\pm DP$
5 MESES – 2 ANOS (n=3)	26,6 \pm 4,25	9,3 \pm 1,21	3,6 \pm 0,90
2 – 6 ANOS (n=24)	24,0 \pm 3,55	10,0 \pm 1,13	3,6 \pm 0,36
6 – 12 ANOS (n=42)	35,0 \pm 5,11	9,9 \pm 1,62	3,5 \pm 0,62
TOTAL	28,5 \pm 4,60	9,7 \pm 1,44	3,5 \pm 0,55

Tabela 6 - Média dos valores hematológicos de crianças com malária vivax por faixa etária.

IDADE	HCM (pg) $\pm DP$	VCM (fl) $\pm DP$	CHCM (g/dL) $\pm DP$
5 MESES – 2 ANOS (n=3)	26,0 \pm 1,65	74,0 \pm 7,81	35,0 \pm 2,48
2 – 6 ANOS (n=24)	27,0 \pm 1,69	82,0 \pm 4,23	33,0 \pm 2,19
6 – 12 ANOS (n=42)	28,0 \pm 1,75	83,0 \pm 5,19	33,0 \pm 2,24
TOTAL	27,0 \pm 1,70	79,0 \pm 5,25	33,0 \pm 2,30

Tabela 7 - Média das dosagens séricas de ferro, ferritina, transferrina e saturação de ferro.

Valores de referência: Ferro (28-135) crianças até 6 meses de idade, (35-155) 6 meses-1ano e (22-135) 2-12 anos; Ferritina (7-140); Transferrina (250-410) e Saturação de Transferrina (20-50%).

DOSAGENS SÉRICAS	MÍNIMO	MÁXIMO	MÉDIA ± DP
FERRO SÉRICO (ng/dL) (n=67)	3,0	196,0	68,0 ± 44,70
FERRITINA SÉRICA (ng/dL) (n=69)	40,5	714,9	210,1 ± 139,99
TRANSFERRINA SÉRICA (ng/dL) (n=67)	151,0	531,0	329,6 ± 83,34
SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA (%) (n=67)	1,0	66,0	20,1 ± 11,69

4.1.4 Prevalência da anemia nas crianças com *P. vivax*

A anemia foi altamente prevalente, ocorrendo em 89,9% do total de pacientes; 10,1% apresentaram o valor de hemoglobina >11,5g/dL; 50,0% apresentaram a hemoglobina <11,5g/dL; 46,8% apresentaram a hemoglobina <10g/dL e 3,2% abaixo de 7g/dL.

A dosagem sérica mínima, máxima e a média dos valores de ferro, ferritina, transferrina e saturação de ferro encontram-se descritos nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 8. Classificação das dosagens séricas de ferro, ferritina, transferrina e saturação de ferro.

DOSAGENS SÉRICAS	FREQÜÊNCIA (n) DE PACIENTES			
	NORMAL (%)	ELEVADO (%)	BAIXO (%)	TOTAL (%)
FERRO SÉRICO (µg/dL)	54 (80,6)	7 (10,4)	6 (9,0)	67 (100,0)
FERRITINA SÉRICA (ng/dL)	28 (40,6)	41 (59,4)	0 (0,0)	69 (100,0)
TRANSFERRINA SÉRICA (ng/dL)	41 (61,2)	13 (19,4)	13 (19,4)	67 (100,0)
SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA (%)	24 (35,8)	1 (1,5)	42 (62,7)	67 (100,0)

Tabela 9 - Classificação morfológica e fisiopatológica das anemias.

FISIOPATOLOGIA	MORFOLOGIA	n (%)
HEMÓLISE	Normocítica/normocrômica	59 (85,5)
DEFICIÊNCIA DE FERRO	Microcítica/hipocrômica	3 (4,3)
SEM ANEMIA	Normocítica/normocrômica	7 (10,1)
TOTAL		69 (100)

Quanto às classificações morfológica e fisiopatológica da anemia, encontramos neste estudo as seguintes formas: normocítica/normocrômica (típico de pacientes com anemia hemolítica) e microcítica/hipocrômica (típica de pacientes com anemia ferropriva), conforme a Tabela 9.

Nas crianças, ao avaliar o hematócrito em relação aos antecedentes de malária, verificamos que 95,5% (n=44) das primoinfectadas apresentaram valores abaixo do normal, mostrando tendência a uma associação entre primoinfecção e hematócrito baixo, (teste de Fisher; p=0,054). O número de episódios de malária se correlaciona positivamente com o ferro sérico (r=0,316, p=0,009) e a saturação de ferro (r=0,356, p=0,003).

Quando avaliamos o número de eritrócitos por faixa etária, (menores e maiores de cinco anos), verificamos que das crianças menores de 5 anos (n=15), 60% apresentaram número de eritrócitos normais e das maiores de 5 anos (n=54), 79,6% abaixo dos valores normais (teste de Fisher; p=0,008).

Em relação ao número de eritrócitos nestes grupos, nos menores de 5 anos, observou-se $\bar{x} = 3,86 \times 10^6 / \text{mm}^3$ (DP=0,39) e nos maiores de 5 anos, $\bar{x} = 3,55 \times 10^6 / \text{mm}^3$ (DP=0,57) (teste de Mann-Whitney; p=0,025).

Para a transferrina sérica, nos menores de 5 anos (n=14), 50% apresentaram valores normais e 42,9% acima dos limites normais, nos maiores de 5 anos (n=53), 64,2% apresentaram normal e 22,6% abaixo do valor normal, (r=6,751, p=0,034). A média da transferrina nos menores de 5 anos, $\bar{x} = 383,0 \text{ ng/dL}$ (DP=79,0) e maiores de 5 anos, $\bar{x} = 315,5 \text{ ng/dL}$ (DP=79,2) (teste de Mann-Whitney; p=0,010) mostrou diferenças significativas.

4.1.5 Variáveis hematológicas e estado nutricional

Nas 69 crianças deste estudo, ao avaliar os índices de desnutrição aguda e crônica, observamos quadros de desnutrição aguda em 26% (n=18) e crônica em 17% (n=12); das crianças 56% (n=39) eram eutróficas (Figura 3).

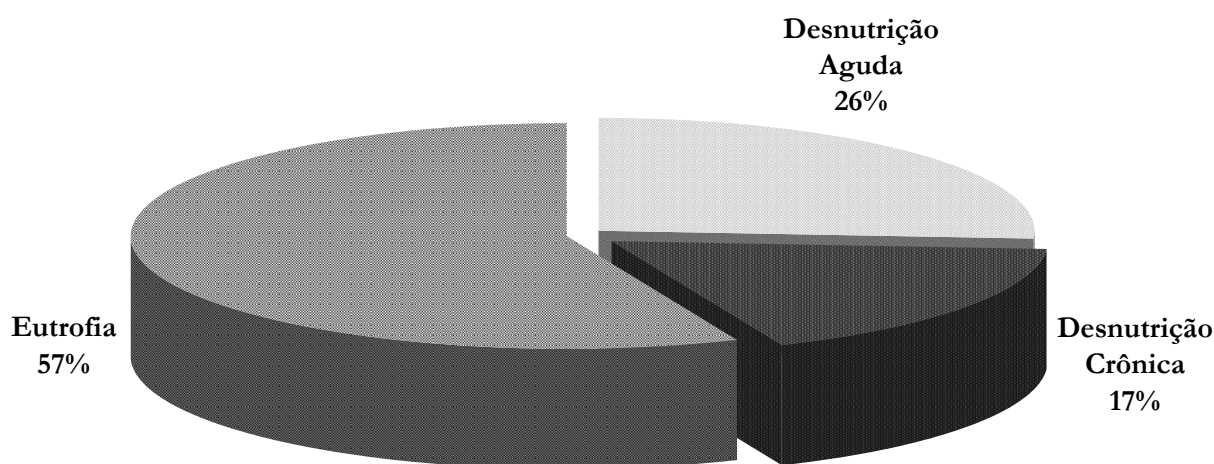


Figura 3 - Distribuição das crianças quanto ao estado nutricional.

Correlacionando-se os índices hematológicos com parâmetros para desnutrição aguda e crônica, dados descritos na Tabela 10, observamos que os pacientes desnutridos crônicos parecem ter hemoglobina ($p=0,37$) e eritrócitos ($p=0,43$) mais baixos que os de crianças eutróficas.

Tabela 10. Média dos valores hematológicos de crianças com malária vivax e classificação nutricional.

VALORES HEMATOLÓGICOS	EUTRÓFICO (N=36) DP		DESNUTRIDO AGUDO (N=19) DP		DESNUTRIDO CRÔNICO (N=13) DP	
HEMATÓCRITO (%)	30,5	4,45	30,3	3,04	28,2	6,43
HEMOGLOBINA (G/DL)	10,1	1,43	10,0	0,95	9,1	1,84
ERITRÓCITOS (10⁶/MM³)	3,7	0,55	3,6	0,34	3,3	0,70
VCM (FL)	82,0	5,94	82,6	3,74	83,2	3,94
FERRO SÉRICO (NG/DL)	70,5	46,60	63,6	45,72	74,6	43,43
FERRITINA SÉRICA (NG/DL)	192,7	139,68	223,9	105,34	239,6	185,08
TRANSFERRINA SÉRICA (NG/DL)	335,6	86,92	311,6	73,47	331,4	80,15
SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA (%)	20,5	12,49	19,8	12,34	22,2	11,28

Ao correlacionar as médias das dosagens hematológicas com os índices de desnutrição aguda, verificou-se que nenhuma das variáveis hematológicas alteram com a perda aguda de peso $p > 0,05$).

Quando avaliamos as médias da desnutrição crônica com as das dosagens hematológicas, verificamos que a hemoglobina, $p = 0,040$ e o VCM, ($r = 0,252$, $p = 0,037$) (Figura 4) eram inferiores nos desnutridos cronicamente.

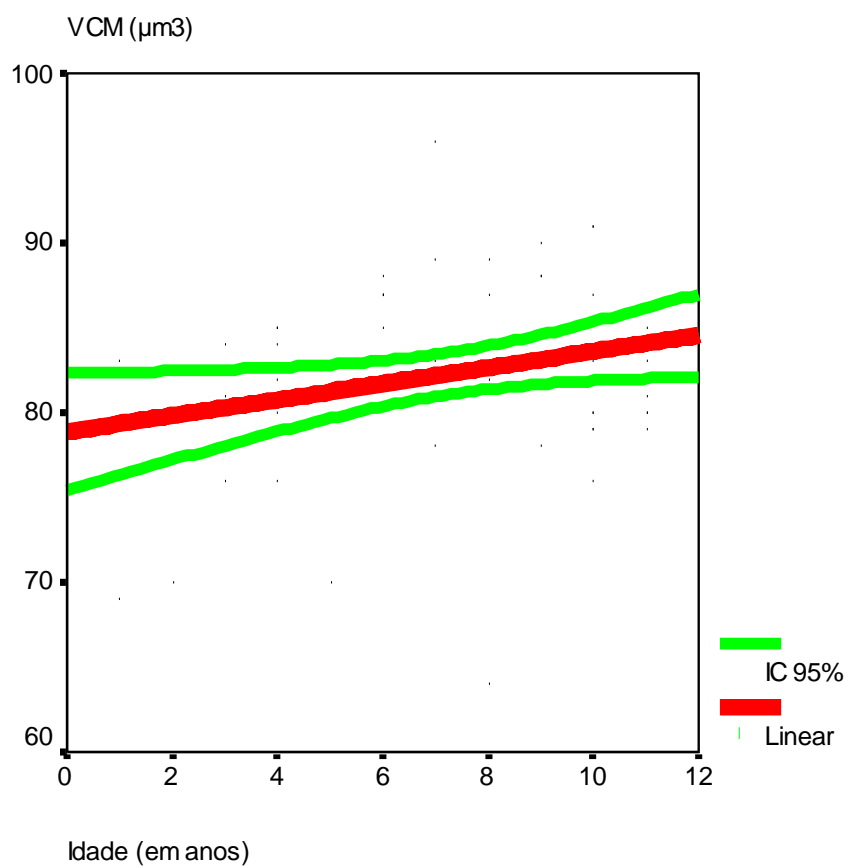


Figura 4. Correlação positiva entre VCM e idade.

4.1.6 Presença de parasitoses intestinais

A infecção por parasitas intestinais foi de 20,3%, destes, 21,4% para dois ou mais tipos de parasitas, três espécies foram as de maior ocorrência: *Ascaris lumbricoides* (42,9%), *Entamoeba histolytica* (42,9%) e *Giardia lamblia* (28,6%). Em 30 (43,5%) pacientes não foi evidenciada nenhuma parasitose intestinal (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição da população de estudo quanto à frequência de parasitoses intestinais.

EXAME PARASITOLÓGICO	FREQÜÊNCIA (%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	4 (5,8)
<i>Ascaris lumbricoides</i> / <i>Entamoeba histolytica</i> / <i>Endolimax nana</i>	1 (1,4)
<i>Entamoeba histolytica</i>	3 (4,3)
<i>Entamoeba histolytica</i> / <i>Endolimax nana</i>	1 (1,4)
<i>Enterobius vermiculares</i>	1 (1,4)
<i>Giardia lamblia</i>	2 (2,9)
<i>Giardia lamblia</i> / <i>Ascaris lumbricoides</i> / <i>Ancilostomideos</i> / <i>T. trichiura</i>	1 (1,4)
<i>Giardia lamblia</i> / <i>Entamoeba histolytica</i>	1 (1,4)
Ausente	30 (43,5)
Teste não realizado	25 (36,2)
TOTAL	69 (100)

No exame parasitológico, apenas as crianças que apresentaram *E. histolytica* (teste de Mann-Whitney; p=0,005) ou *E. nana* (teste de Mann-Whitney; p=0,039), mostraram o nível de transferrina sérica abaixo do normal, não havendo qualquer mudança das demais variáveis hematológicas em relação à presença de outros parasitas intestinais (Tabela 12).

Tabela 12 - Relação entre anemia e exame parasitológico de crianças com malária por *P. vivax*, atendidas na FMTAM.

EXAME PARASITOLÓGICO	ANEMIA (%)	SEM ANEMIA (%)	TOTAL (%)
Positivo (n=14)	13 (92,8)	1 (7,2)	14 (100,0)
Negativo (n=30)	27 (90,0)	3 (10,0)	30 (100,0)
Teste não realizado (n=25)	22 (88,0)	3 (12,0)	25 (100,0)
TOTAL (%)	62 (89,9)	7 (10,1)	69 (100,0)

Considerando crianças divididas em dois grupos de acordo com a faixa etária, menores e maiores de cinco anos, em relação às parasitoses intestinais *E. histolytica* e *E. nana* e as desnutrições aguda e crônica, foram iguais nas duas faixas etárias.

4.1.7 Dosagens bioquímicas em crianças com *P. vivax*

As dosagens bioquímicas realizadas (glicose, uréia, creatinina, bilirrubina direta, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase) estavam dentro dos valores normais, permitindo parte da caracterização da malária não-grave. Ao analisar a bilirrubina indireta, o valor mínimo foi de 0,09mg/dL, máximo 2,76mg/dL e a média 0,88mg/dL, não houve relação entre a bilirrubina indireta e o hematócrito ($r=0,063$, $p=0,614$).

5 DISCUSSÃO

A anemia é uma manifestação comumente encontrada na malária, principalmente em primoinfectados, gestantes e crianças. Muitos fatores causais estão envolvidos em sua gênese, contribuindo para a gravidade da doença. Apesar do elevado número de casos de anemia grave em pacientes com malária, na Amazônia há poucos estudos relacionando alterações hematológicas e infecção malárica, seja devido aos muitos fatores de confusão, como deficiência de ferro, desnutrição aguda e crônica e parasitoses intestinais.

A determinação dos fatores que influenciam a ocorrência e a manutenção da anemia em crianças com malária vivax, associadas a um distúrbio nutricional e a alguma parasitose intestinal, caracterizados neste estudo, são fundamentais para um aprofundamento do acompanhamento dos valores hematológicos ocorridos em crianças com malária vivax, oriundas da Região Amazônica.

Quando se analisa o acometimento por faixa etária na Tabela 1, observou-se que houve um predomínio da malária na faixa compreendida entre 6 a 11 anos de idade (60,9%), provavelmente devido a uma maior exposição deste grupo etário ao vetor com a chegada da idade escolar, ou mesmo que a malária seja transmitida no ambiente domiciliar. Resultados semelhantes foram descritos por Revoredo (1997) que encontrou nesta faixa etária maiores índices de positividade para a malária vivax (37,0%), afirmando no estudo que provavelmente este maior acometimento se deu porque as crianças desta faixa etária já contribuem para a subsistência da família, trabalhando na lavoura e no garimpo.

Para 65,2% das crianças este foi o primeiro episódio de malária (primoinfectados), provavelmente em consequência da falta de imunidade específica ao *P. vivax*. Neste aspecto, esses

resultados foram semelhantes àqueles relatados por Oliveira e Souza (1983) em pacientes com malária *P. falciparum* adquirida na Amazônia.

Das crianças estudadas, 34,8% relataram episódios anteriores de malária, seja por *P. vivax* como *P. falciparum*. O intervalo de tempo decorrido para que se estabelecesse a suspeita diagnóstica de malária foi em média de 5 dias, que apesar de pequeno, acreditamos certamente ter contribuído para que algumas crianças tivessem seu peso corpóreo comprometido (desnutrição aguda). Semelhantes resultados ocorreram na Colômbia, em estudo clínico e laboratorial do *P. vivax* (ECHEVERRI *et al.*, 2001).

Em condições fisiológicas, ocorre a destruição das hemácias senescentes pelo sistema fagocítico mononuclear, com liberação da hemoglobina, cujo ferro da porção heme é em sua maioria reabsorvido para ser posteriormente reaproveitado na síntese de outras hemoglobinas, na medula óssea (OLIVEIRA, H. P., 1990a, b).

A bilirrubina indireta foi dosada devido à relação direta de seus níveis plasmáticos com a hemólise. Conforme descrito na literatura (LORENZI, 2003), em algumas condições patológicas, como a malária, poderá ocorrer um excesso de destruição da hemoglobina, levando ao aumento dos níveis plasmáticos da bilirrubina indireta, acima de 1mg/dL. No estudo, apenas 33,3% das crianças apresentaram valores de bilirrubina plasmática superiores a 1,0mg/dL, o que nos leva a pensar que na malária por *P. vivax*, a hemólise ocorra de forma branda, podendo ocasionar uma anemia de grau leve a moderado, dificilmente atingindo a forma grave da doença. Análise semelhante foi observada por Echeverri *et al.* (2001), em estudo laboratorial com *P. vivax*, mostrando que o nível plasmático de bilirrubina indireta esteve elevado em 20% da população de estudo.

Observou-se que a infecção por malária foi associada a uma baixa concentração de hemoglobina em crianças, confirmando as observações de Spencer *et al.* (1966), no qual observou que ocorre um deficit na hemoglobina associado com a malária, diminuindo com a idade (STOLTZFUS *et al.*, 2000) .

Na malária, ocorre anemia em conseqüência da hemólise, onde se observa destruição de hemácias parasitadas e não parasitadas, porém com antígenos maláricos adsorvidos em suas

superfícies. Em geral, nas infecções pelo *P. vivax* o grau de hemólise não é muito intenso, uma vez que o parasitismo intra-eritrocitário é exercido preferencialmente sobre os reticulócitos, o que limita a parasitemia para cerca de 2% das hemácias circulantes (DUPASQUIER, 1989). A prevalência da anemia foi alta em quase toda a população de estudo, com 89,9% do total de crianças. Fato interessante pode ser visto na dosagem da hemoglobina, em que 3,2% apresentaram valores abaixo de 7g/dL, sugerindo um quadro de anemia grave. Verificando-se as médias dos índices de hemoglobina para a anemia, nas faixas etárias deste estudo, a de maior prevalência foi a do grupo etário de 5 meses a 2 anos, com hemoglobina de 9,3g/dL, mostrando um quadro de anemia não grave. Estudos realizados na África, descritos por Chwaya *et al.* (2000), mostraram que crianças nesta mesma faixa etária, independente de sexo, apresentaram quadro de anemia grave, com média de hemoglobina 7g/dL (40,2%), porém em proporções bem mais elevadas das encontradas em nosso estudo.

A concentração de hemoglobina não foi associada com o sexo, a prevalência de anemia não aumentou nas faixas etárias do estudo. E estes resultados diferenciam-se dos de Verhoef *et al.* (2001), que evidenciaram positivamente essa correlação em crianças na faixa etária menor que 5 anos, tendo os níveis de hemoglobina diminuindo talvez devido ao pequeno número de amostras utilizado em nosso estudo.

Não foram identificadas diferenças estatísticas entre os níveis hematológicos e o grau de desnutrição, somente o VCM mostrou-se aumentado com relação a idade das crianças deste estudo. Análise semelhante foi observada por Owusu *et al.* (2002) onde também não evidenciou positividade nesta correlação.

Dos 69 pacientes deste estudo, 97,1% apresentaram os valores de VCM e CHCM dentro dos limites da normalidade, quando foram comparados com os índices hematimétricos para as diversas idades (LIMA, 1999), desta forma, evidenciando segundo a classificação fisiopatológica das anemias (ZAGO, *et al.*, 2001), a prevalência de crianças anêmicas normocíticas/normocrômicas.

Observando-se a contagem de reticulócitos, que neste estudo esteve levemente aumentada em porcentagem variável em 100,0% das crianças anêmicas normocíticas/normocrômicas e, correlacionando os índices hematimétricos (VCM e HCM normais) e a patogênese (ZAGO *et al.*,

2001), verificou-se a prevalência da anemia hemolítica normocítica/normocrômica em 85,5% das crianças.

De acordo com dados de literatura (MASPES *et al.*, 1991), verifica-se que nas carências discretas de ferro ocorre anemia hipocrômica e que nas deficiências mais graves deste mineral, a anemia é do tipo hipocrômica e microcítica. Neste estudo, apenas 4,3% das crianças apresentaram anemia por deficiência de ferro, do tipo microcítica/hipocrômica, talvez devido ao pequeno número de crianças com desnutrição crônica (17%) ou ainda à pequena amostra de crianças utilizadas neste estudo.

Em muitas regiões tropicais, anemia, deficiência de ferro, malária e infecções múltiplas por parasitas intestinais coexistem e estão relacionadas. Em regiões da África, este quadro é muito comum. Nestas comunidades, a anemia é tipicamente prevalente e grave, especialmente em crianças e grávidas, podendo ser uma importante causa de mortalidade (STOLTZFUS, 1997).

Neste estudo não foram observados associação positiva entre o aumento da concentração de transferrina sérica com a malária, 61,2% das crianças apresentaram a dosagem sérica de transferrina dentro dos limites normais. Resultado semelhante foi observado por Blair *et al.* (2002) em que 68% das crianças com malária mostraram índices de transferrina sérica dentro da normalidade, sugerindo assim que os valores de transferrina sérica parecem não sofrer alterações em crianças anêmicas com malária por *P. vivax*. Resultado dentro do esperado, visto que a maior prevalência de anemia diagnosticada foi a hemolítica (Tabela 09) na forma não grave da doença.

Sendo a ferritina um dos principais e mais utilizados índices de correlação do total de estoque de ferro do organismo (ZAGO *et al.*, 2001), nas análises deste estudo observou-se que os níveis de ferritina sérica estavam acima do normal em 59,4% das crianças estudadas, sugerindo assim que a malária por *P. vivax* parece não afetar as reservas de ferro do organismo, confirmando ainda a alta prevalência da anemia hemolítica não grave na malária vivax. Estes resultados foram evidenciados também por Verhoef *et al.* (2001), em que concentrações elevadas de ferritina sérica foram associadas positivamente com a presença de malária em crianças.

As crianças são as principais vítimas da desnutrição, com os menores de cinco anos, constituindo o grupo de maior vulnerabilidade em virtude de seus requerimentos nutricionais aumentados, pelo acelerado crescimento e pelas diferentes adaptações dietéticas e ambientais.

De acordo com os resultados da Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição (PNSN), 31% das crianças com idade inferior a cinco anos apresentam algum grau de desnutrição. As maiores taxas encontram-se na região Nordeste (46,1%), duas vezes mais elevadas do que as demais regiões, excetuando a região Norte. Deve-se ressaltar, ainda, que, em termos absolutos, o Nordeste concentra mais da metade das crianças desnutridas do país (CÂMPELO, 1995).

Neste estudo, 26% das crianças apresentaram quadro de desnutrição aguda, mostrando que a malária pode interferir e causar certo distúrbio no estado nutricional das crianças. Observa-se ainda que mesmo com um distúrbio nutricional, as crianças diagnosticadas com desnutrição aguda não apresentaram quaisquer alterações nos parâmetros hematológicos. Muller *et al.* (2001), em estudo de crianças com malária na África, observaram que 24,6% das crianças com malária apresentaram desnutrição aguda.

As crianças com diagnóstico de desnutrição crônica, apresentaram níveis de hemoglobina e eritrócitos mais baixos que os de crianças eutróficas. Resultado já esperado visto que na desnutrição crônica as crianças já vêm sofrendo com um quadro pré-instalado de carência nutricional. Proporções bem mais elevadas de crianças desnutridas cronicamente (63%) também foram observadas por Blair *et al.* (2002) em estudo de crianças com malária na Colômbia.

Ascaris lumbricoides é o parasita intestinal mais freqüente no mundo. Em estudo para avaliar a prevalência deste enteroparasita, Silva *et al.* (1997a) estimaram que a infecção estaria presente em cerca de 31,0% dos indivíduos procedentes de regiões endêmicas do mundo. Neste estudo, o Brasil inseriu-se no grupo dos locais mais parasitados, sendo a infecção detectada em cerca de 39,0% da população. Apesar do crescimento em números absolutos dos indivíduos parasitados em função do aumento geral da população nos últimos 20 anos (IBGE, 1997), verifica-se que o país tem apresentado, em algumas áreas, um decréscimo na prevalência da infecção entre os escolares (VINHA, 1971; CHIEFFI *et al.*, 1988; GROSS *et al.*, 1989). Para o Município do Rio de Janeiro, os dados mais

atuais relacionados à prevalência da ascaridose em pré-escolares mostram que ela é responsável por cerca de 25,0% da infecção parasitária neste grupo populacional (COSTA-MACEDO *et al.*, 1998).

Neste estudo, a presença de parasitoses intestinais foi prevalente em 20,3% dos pacientes, o maior número de parasitas intestinais encontrado foi *A. lumbricoides* (5,8%). Estes resultados foram evidenciados também por Verhoef *et al.* (2001) e por Stoltzfus *et al.* (2000), com estudos semelhantes em crianças acometidas por malária no Quênia, onde a prevalência de *A. lumbricoides* foi de 4,4%. Fato interessante observado ao se fazer o exame parasitológico foi o pequeno número de amostras positivas para ancilostomídeos em nosso estudo, 1,4% (Tabela 10). Este resultado difere daquele obtido por Revoredo (1997) em estudo com crianças na Região Amazônica, onde a prevalência foi de 19% para ancilostomídeos, talvez os resultados se mostraram menos precisos devido ao pequeno tamanho da amostra estudada e a diversidade dos locais de estudo.

Quando correlacionamos a presença do *Ascaris lumbricoides* e a absorção do ferro da dieta, verificamos que apesar deste microelemento ser absorvido ao nível do intestino delgado, mesmo habitat do verme adulto, não encontramos correlação positiva entre a presença de *A. lumbricoides* e os níveis de ferro sérico, talvez pelo pequeno número de amostras examinadas ou ainda pela baixa parasitemia do *A. lumbricoides* presente nas crianças do estudo. Em concordância com nossos resultados, outros estudos também falharam na tentativa de associação deste parasita com os níveis de ferro (OLSEN *et al.*, 1998). Porém resultados divergentes dos encontrados foram descritos na África, em alunos de uma escola primária, evidenciando associação positiva entre o *A. lumbricoides* com a baixa dos níveis de hemoglobina, porém sem relações com os outros indicadores hematológicos (STOLTZFUS *et al.*, 1997a).

É interessante ressaltar que não houve alteração entre os índices hematológicos e a presença de parasitas intestinais, com exceção das crianças que apresentaram *E. histolytica* (teste de Mann-Whitney; $p=0,005$) ou *E. nana* (teste de Mann-Whitney; $p=0,039$), que mostraram o nível de transferrina sérica abaixo do normal. Este resultado difere dos encontrados por outros autores, quer em crianças com malária por *P. vivax* (REVOREDO, 1997), quer com malária por *P. falciparum* (SEN *et al.*, 1994).

Nesta amostra, o percentual de exames parasitológicos positivos (20,3%) não foi muito elevado, provavelmente pelo pequeno número de amostras estudadas. Contudo, não houve influência significativa dos parasitas intestinais sobre a anemia (Tabela 12). De modo similar, Cardoso *et al.* (1992) estudando a prevalência da anemia numa população residente em área endêmica de malária (Rondônia), não encontraram evidências que sugerissem uma relação entre estas duas variáveis.

As crianças deste estudo apresentaram a forma não complicada da malária, para tanto realizamos as seguintes dosagens bioquímicas: glicose, uréia, creatinina, bilirrubina direta, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, o qual mostraram-se dentro dos valores normais, auxiliando no diagnóstico da malária não-grave. Diferentes resultados foram evidenciados por Noronha *et al.* (2000), mostrando uma alta prevalência de malária grave (4,9%), considerando o padrão instável de transmissão da malária na região do Amazonas.

6 CONCLUSÃO

Com este estudo pode-se concluir que:

Das crianças que participaram neste estudo, 89,9% apresentaram um quadro laboratorial característico de anemia, sendo 85,5% normocíticas/normocrômicas.

Das concentrações do hematócrito, hemoglobina, eritrócitos, VCM e CHCM, podemos observar que os resultados encontrados foram importantes para fazer a caracterização hematológica das crianças com malária por *P. vivax*.

Podemos observar neste estudo que a carência nutricional tanto aguda quanto crônica podem interferir no grau de anemia das crianças com malária vivax.

Apesar de quase todos os pacientes com presença de parasitoses intestinais apresentarem certo grau de anemia, não houve influência significativa dos parasitas intestinais sobre a anemia.

7 BIBLIOGRAFIA

ABDALLA, S. H. Hematopoieses in human malaria. **Blood Cells**, Berlin, v. 16, p. 401-416, 1990.

ADELEKAN, D. A.; THURNHAM, D. I. Plasma ferritin concentrations in anemic children: relative importance of malaria, riboflavin deficiency, and other infections. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 51, p. 453-6, 1990.

AISEN, P.; WESSLING-RESNICK, M.; LEIBOLD E. A. Iron metabolism. **Curr Opin Chem Biol** 3: 2000-6, 1999.

ALECRIM, M. G. C. Estudo da resistência do *Plasmodium falciparum* as drogas anti-maláricas *in vivo* e *in vitro* na Amazônia. **Dissertação de Mestrado**, 1981, Universidade de Brasília, DF.

_____. Estudo clínico, resistência e polimorfismo parasitário na malária pelo *Plasmodium vivax*. **Tese de Doutorado**. 2000, Universidade de Brasília, DF.

ALECRIM, W. D. Estudo clínico e epidemiológico da malária no rio Ituxi-Amazonas. **Dissertação de Mestrado**. 1979, Universidade de Brasília, DF.

ALVAREZ-HERNANDEZ, X.; LICEAGA, J.; McKAY, I. C.; BROCK, J. H. Induction of hypoferremia and modulation of macrophage iron metabolism by tumor necrosis factor. **Lab. Invest.**, Baltimore, v. 61, p. 319-322, 1989.

BACELLAR, R. C. Brazil's contribution to tropical medicine and malaria: personalities and institutions. Rio de Janeiro: Olímpia, 1963. p. 257-280.

BHASKARAM, P. Immunology of iron-deficiency subjects. **Nutr. Immunol.**, New York, p. 149-168, 1988.

BRANQUINHO, M. S.; LAGOS, C. B. T.; ROCHA R. M.; NATAL, D.; BARATA, J. M. S.; COCHRANE, A. H.; NARDIN, E.; NUSSENSWEIG, R. S.; KLOETZEL, J. K. Anophelines in the state of Acre, Brazil, infected with *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, the variant *P. vivax* VK247 and *P. malariae*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 87, p. 391-394, 1993.

BARATA, R. C. B. Malária no Brasil: panorama epidemiológico na última década. **Cadernos de Saúde Pública**, 11(1): 128-136, 1995.

BARRAVIERA, B.; MACHADO, J. M.; CURI, P. R.; MEIRA, D. A. Malária, Anemia e Esplenomegalia. *Folha Médica*, Rio de Janeiro, n. 97 (3): 141-145, set. 1988.

BROCK, J. H. Iron-binding proteins. *Acta Paediatr. Scand Suppl.*, Stockolm, n. 361, p. 31-43, 1989.

CÂMPELO; I. M. Nível nutricional e algumas características socioeconômicas de Pais e Filhos em uma comunidade do Recife. **Dissertação (Mestrado em Nutrição)** _ Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Ilha de Santa Terezinha, p. 14-15, 1995.

CARDOSO, M. A.; FERREIRA, M. U.; CAMARGO, L. M. A.; SZARFARE, S. C. Anemia, iron deficiency and malaria in a rural community in Brazilian Amazon. **European journal of Clinical Nutrition**, London, v. 48, p. 326-332, 1994.

CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA – CENEPI. **Boletim Epidemiológico**. Ano II, Número 06, dezembro, 1997.

CHIEFFI, P. P.; WALDMAN, E. A.; DIAS, R. M. D. S.; TORRES, D. M. A. G. V.; CHIMARA, R.; MIZUMOTO, L. C.; SILVA, A. M. A. & UEHARA, M. Enteroparasitoses no Município de Guarulhos, SP, Brasil. 1- Prevalência de infecção entre residentes no bairro de Taboatão em junho de 1984. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 48:75-80, 1988.

CONRAD, M. E.; UMBREIDT, J. N.; PETERSON, R. D. A.; MOORE, E. G.; HARPOR, K. P. Function of integrin in duodenal mucosal uptake of iron. **Blood**, New York, v. 81, p. 517-521, 1993.

CONRAD, M. E.; UMBREIDT, J. N.; MOORE, E. G.; UZEL, C.; BERRY, M. R. Alternate iron transport pathway: Mobilferrin and integrin in K562 cell. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 269, n. 10, p. 7169-7173, 1994.

COSTA-MACEDO, L. M.; MACHADO SILVA, J. R.; RODRIGUES-SILVA, R.; OLIVEIRA, L. M. & VIANNA, M. S. R. Enteroparasitoses em pré-escolares de comunidades favelizadas da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, 14:851-855, 1998.

DAUTRY-VARSAT, A.; CIECHANOVER, A.; LODISH, H. F. pH and the recycling of transferrin during receptor mediated endocytosis. **Proc Natl acad**, USA 80: 2258-62, 1983.

DAVIS, T. M. E. *Et al.*: Erythrocyte sequestration and anemia in severe falciparum malaria. Analysis of acute changes in venous hematocrit using a simple mathematical model. **Journal of Clinical Investigation** 86: 793, 1990.

DEANE, LEONIDAS M. Os grandes marcos na história do controle da malária. **Anais do 2º Simpósio de Malária. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 25 (supl II): 12-22, 1992.

DeCARLI, G. A. Diagnóstico Laboratorial das Parasitoses Humanas, métodos e técnicas. Medsi, Rio de Janeiro, 1994.

DeMAEYER, E. M.; DALLMAN, P.; GURNEY, J. M.; HALLBERG, L.; SOOD, S. K.; SRIKANTIA, S. G. **Preventing and controlling iron deficiency anemia, through primary health care**. Geneva, World Health Organization, 1989.

DESPOMMIER, D. D.; GWADZ, R. W.; HOTEZ, P. J. Malaria: *Plasmodium falciparum* (Welch, 1898), *Plasmodium vivax* (Grassi and Filetti, 1889), *Plasmodium ovale* (Stephens, 1922), *Plasmodium malariae* (Laveran, 1881). In: **Parasitic Diseases**. 3.ed. New York: Springer Verlag, 1994. p. 174-189.

DJHEA, A.; PEREZ-ARELLANO, J. L.; BROCK, J. H. Transferrin síntesis by Mouse lymphnode and peritoneal macrophages: Iron content and effect on lymphocyte proliferation. **Blood**, New York, v. 81, n. 4, p. 1046-1050, 1993.

FAIRBANKS V. F.; FAHEY, J. L.; BEUTLER, E. Clinical disorders of iron metabolism. 2.ed. New York: **Grune and Stratton Inc.**, p. 46-54, 1971.

FAIRBANKS, V. F.; BEUTLER, E. Iron metabolism. In: BEUTLER, E.; LICHTMAN, M. A.; COLLER, B. S.; KIPPS, T. J., eds. **Williams hematology**. 5. ed. McGraw Hill, 1995. p. 369-380.

FARTHING, M. J. G. Iron and immunity. **Acta Paediatr. Scand. Suppl.**, Stockolm, n. 361, p. 44-52, 1989.

FERRARI, TERESA CRISTINA DE ABREU. *Malária*. In: CASTRO, LUIS DE PAULA; CUNHA, ALOÍSIO SALES; REZENDE, JOFRE MARCONDES. **Protozooses Humanas**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1994. Cap. 2, p. 14-37.

FERREIRA, M. S.; ALVARADO, C. A. Malária. In: VERONESI, R. **Doenças Infecciosas e Parasitárias**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 763-765.

FUCHS, D.; HAUSEN, A.; REIBNEGGER, G.; WERNER, E. R.; WERNER-FELMAYER, G.; DIERICH, M. P.; WACHTER, H. Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. **Eur. J. Haematol.**, Copenhagen, v. 46, p. 65-70, 1991.

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS (FMTAM). Malária no Estado do Amazonas – 1992 a 1999. **Boletim informativo da diretoria de Ensino Pesquisa e Controle de Endemias e Coordenação de Epidemiologia e Saúde Coletiva**. 2000.

_____. **Boletim informativo da diretoria de Ensino Pesquisa e Controle de Endemias e Coordenação de Epidemiologia e Saúde Coletiva**. 2001.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE - FUNASA, **Relatório Técnico**, 1999.

_____. GERÊNCIA TÉCNICA DE MALÁRIA. Avaliação epidemiológica da malária, segundo o local de diagnóstico. Brasil, 1998 e 1999. (Emitido em 10.05.2000).

GILLES, H. M. **Tratamento da malária grave e complicada: condutas práticas**. Brasília, Organização Mundial de Saúde, 1995.

GREENWOOD, B. M.; MARSH, K.; SNOW, E. W. Why do some children develop severe malaria ? **Parasitology Today**, Cambridge, v. 7, n. 10, p. 277-288, 1991.

GRITZMACHER, C. A.; REESE, R. T.: Reversal of knob formation on *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes. **Science** 226: 65, 1984.

GUERRA, A. L. P. S.; MARQUES, G. F. N.; RAPOSO, A. A.; DOURADO, S.; ALECRIM, W. D. Principais manifestações clínicas e laboratoriais na malária em pediatria no IMTM. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 29, suplemento I, 1996 – XXXII Congresso da SBMT.

GROSS, R.; SCHELL, B.; MOLINA, M. C. B.; LEÃO, M. A. C. & STRACK, U. The impact of improvement over water supply and sanitation facilities on diarrhea and intestinal parasites: a brazilian experience with children in two low-income urban communities. **Revista de Saúde Pública**, 23: 214-220, 1989.

HARRISON, P. M.; AROSIO, P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. **Biochim Biophys Acta** 1275: 161-203, 1996.

HARVEY, P. W. J.; HEYWOOD, P. F.; NESHEIM, M. C.; GALME, K.; ZEGANS, M.; HABICHT, J. P.; STEPHENSON, L. S.; RADIMER, K. L.; BRABIN, B.; FORSYTH, K.; ALPERS, M. P. The effect of iron therapy on malarial infection in Papua New Guinean school children. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Lawrence, v. 40, n. 1, p. 12-18, 1989.

HERCBERG, S.; GALAN, P. Biochemical effects of iron deprivation. **Acta Paediatr. Scand. Suppl.**, Stockolm, n. 361, p. 63-70, 1989.

HERSHKO, C. Iron, infection and immune function. **Proc. Nutr. Soc.**, Cambridge, v. 52, p. 165-174, 1993.

HOFFBRAND, A. V.; GANESHAGURU, K.; HOOTON, J. W. L.; TETTERSALL, M. H. N. Effect of iron deficiency and desferrioxamine on DNA synthesis in human cells. **Brazilian Journal of Haematology**, Oxford, v. 33, n. 4, p. 517-526, 1976.

HOMBERGH, V. D. J.; DALDEROP, E.; SMIT, Y. Does iron therapy benefit children with severe malaria – associated anemia? A clinical trial with 12 weeks supplementation of oral iron in young children from the Turiani division, Tanzania. **Journal of Tropical Pediatrics**, London, v. 42, p. 220-226, August, 1996.

IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 1997. **Brasil em Números**. Rio de Janeiro: IBGE.

JANDL, J. H.; KATZ, J. H. The plasma to cell cycle of transferrin. **J. Clin. Invest.**, New York, v.42, n. 3, p. 314-326, 1963.

JAWETZ, E.; MELNICK, J. L.; ADELBERG, E. A.; BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; ORNSTON, L. N. **Microbiologia Médica**. 18.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 280-283.

- KOBUNE, M.; KOHGO, Y.; KATO, J.; MIYAZAKI, E.; NITSU, Y. Interleukin 6 enhances hepatic transferrin uptake and ferritin expression in rats. **Hepatology**, Baltimore, v. 19, p. 1468-1475, 1994.
- KNELL, A. J., ed. A manual from the Wellcome Tropical Institute. **Malaria**. Oxford: Oxford University Press, 1991. 94p.
- KROTOSKI, W. A. Discovery of the hypnozoite and a new theory of malarial relapse. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, n. 79, p. 1-11, 1985.
- LEE, G. R. Nutritional factors in the production and function of erythrocytes. In: LEE, G. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J. W.; LUCKENS, J. N. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 9.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, v. 1, p. 158-194.
- LEE, G. R.; BITHELL, T. C.; FOERSTER, J.; ATHENS, J. W.; LUKENS, J. N. **Wintrobe Hematologia Clínica**. 1.ed. São Paulo: Manole. 1998. p. 1314-1328.
- LEIBOLD, E. A.; GUO, B. Iron-dependent regulation of ferritin and transferrin receptor expression by the iron-responsive element binding protein. **Annu. Rev. Nutr.**, Palo Alto, v. 12, p. 345-368, 1992.
- MAINOU-FOWLER, T.; BROCK, J. H. Effect of iron deficiency on the response of mouse lymphocytes to concanavalin A: the importance of transferrin bound iron. **Immunology**, Oxford, v. 54, p. 325-332, 1985.
- MARQUES, A. C. Human migration and the spread of malaria in Brazil. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 3, n. 6, p. 166-170, 1987.
- MARQUES, AGOSTINHO CRUZ & GUTIERREZ, HERNANDO CÁRDENAS. Combate a Malária no Brasil: evolução, situação atual e perspectivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 27 (supl III): 91-108, 1994
- MILLER, LOUIS; BARUCH, DROR; MARSH, KEVIN; DOUMBO, OGOBARA. The pathogenic basis of malaria. **Nature**, 415: 673-678, 2002
- MORGAN, E. H.; BAKER, E. Role of transferrin receptors and endocytosis in iron uptake by hepatic and erythroid cells. **Ann NY Acad Sci** 526: 65-82, 1988.
- NEVES, D. D.; MELO, A. L.; GENARO, O.; LINARDI, P. M. **Parasitologia Humana**. 9.ed. São Paulo: Atheneu. 1995. p. 151-173.
- MULLNER, E. W.; KUHN, L. C. A stem-loop in the 3' untranslated region mediates iron dependent regulation of transferrin receptor mRNA stability in the cytoplasm. **Cell**, Cambridge, v. 53, 815-825, 1988.
- NORONHA, E.; ALECRIM, M. G. C.; ROMERO, G. A. S.; MACÊDO, V. Estudo Clínico da Malária *falciparum* em Crianças em Manaus, AM, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, n. 33 (2): 185-190, mar.-abr. 2000.

ODUNUKWE, N. N.; SALAKO, L. A.; OKANNY, C.; AHMED, O. A.; MAFE, A. G.; EFINEMOKWU, C.; RAHEEM, T. Y. Serum ferritin and other haematological measurements in apparently health children with malaria parasitaemia in Lagos, Nigeria. **West Afr Journal Medicine** 20(1): 42-5, 2001.

OPPENHEIMER, S. J.; MACFARLANE, B. J., MOODY, J. B.; HARRISON, C. Total dose iron infusion, malaria and pregnancy in Papua New Guinea. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 80, n. 5, p. 818-822, 1986a.

OPPENHEIMER, S. J.; GIBSON, D. F.; MACFARLANE, S. B.; MOODY, J. B.; HARRISON, C.; SPENCER, A.; BUNARI, O. Iron supplementation increases prevalence and effects of malaria: report on clinical studies in Papua New Guinea. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 80, n. 4, p. 603-612, 1986b.

OPPENHEIMER, S. J. Iron and Malaria. **Parasitology Today**, Cambridge, v. 5, n. 3, p. 77-79, 1989.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Situación de los Programas de la Malaria em las Americas**. Informe XLIV: p.23, 1996.

_____. **Situación de los Programas de la Malaria em las Americas**. Informe XLVI: p.3-8 e 25, 1998.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Comunicado de Prensa**. 1-2, 1999.

OSÓRIO, M. M.; LIRA, P. I. C.; BATISTA-FILHO, M.; ASHWORTH, A. Prevalence of anemia in children 6-59 months old in the state of Pernambuco, Brazil. **American Journal of Public Health**, 10(2), 2001.

OWUSU-AGYEI, S.; FRYAUFF, D. J.; CHANDRAMOHAN, D.; KORAM, K. A.; BINKA, F. N.; NKRUHMAH, F. K.; UTZ, G. C.; HOFFMAN, S. Characteristics of severe anemia and its association with malaria in young children of the Kassena-Nankana district of Northern Ghana. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene** 67(4), p. 371-377, 2002.

PERRIN L. H.; MACKAY, L. J.; MIESHER P. A.: The hematology of malaria in man. **Seminary of Hematology** 19: 70, 1982.

PESSOA, SAMUEL E MARTINS, AMILCAR VIANA. **Parasitologia Médica**. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 10ª ed. 1978.

REISBERG, BORIS. MALARIA. *IV*: SHULMAN, STANFORD T.; PHAIR, JOHN; PETERSON, LANCE; WARREN, JOHN. **The Biological and Clinical Basis of Infectious Diseases**. Philadelphia. Saunders, 5ª ed.1997. p. 454-466.

ROBERT, F.; NTOUMI, F.; ANGEL, G.; CANDITO, D.; ROGIER, C.; FANDEUR, T.; SARTHOU, J. L.; MERCEREAU-PUIJALON, O. Extensive genetic diversity of *Plasmodium falciparum* isolates collected from patients with severe malaria in Dakar, Senegal. **Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**. London, v. 90, p. 704-711, 1996.

ROLL BACK MALARIA (RBM). Infosheet in site: www.rbm.who.int
http://mosquito.who.int/cmc_upload/0/000/015/367/RBMInfosheet_6.htm.

ROUAULT, T. A.; HENTZE, M. W.; CAUGHMAN, S. W.; HARFORD, J. B.; KLAUSNER, R. D. Binding of a cytosolic protein to the iron-responsive element of human ferritin messenger RNA, *Science*, Washington, v. 241, p. 1207-1210, 1988.

SCHWARTZ, R. S. *et al.*; Altered plasma membrane phospholipids organization in *Plasmodium falciparum* infected human erythrocytes. *Blood* 69: 401, 1987.

SCORZELLI, A. J.; DA SILVA, A. C. O Problema da Malária em Manaus. **Serviço de Profilaxia da Malária**, p. 1-59, 1939.

SILVA, E. B.; ALECRIM, W. D.; GUERRA, A. L. S. P.; ALBUQUERQUE, B. C.; ALECRIM, M. G. C. Malária grave em crianças internadas no Instituto de Medicina Tropical de Manaus (IMTM). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. 1986.

SILVA, N. R.; CHAN, M. S. & BUNDY, D. A. P. Morbidity and mortality due to ascariasis: re-estimation and sensitivity analysis of global numbers at risk. **Tropical Medicine and International Health**, 2:519-528, 1997a.

SNOW, R. W.; BYASS, P.; SHENTON, F. C.; GREENWOOD, B. M. The relationship between anthropometric measurements and measurements of iron status and susceptibility to malaria in Gambia children, **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 85, n. 5, p. 584-589, 1991.

SOUSA, M. T lymphocytes and iron overload: novel correlations of possible significance to the biology immunological system. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 87, Suppl. 5, p. 23-29, 1992.

SOUZA, JOSÉ MARIA; COUTO, ÁLVARO; AUGUSTO RIBEIRO D'ALMEIDA *et al.* *Malária*. In: Leão, Raimundo Nonato Queiróz. **Doenças Infecciosas e Parasitárias – Enfoque Amazônico**. Belém: CEJUP, 1997. Cap.41, p. 645-669.

STADNYK, A. W.; GAULDIE, J. The acute phase protein response during parasitic infection. **Parasitology Today**, Cambridge, p. A7-A11, 1991.

STEPHENSON, L. S. **Impact of Helminth Infection in Human Nutrition**. New York: Taylor & Francis, 1987.

SUCAM/AM, Relatório Técnico, 1975.

TITUS, R.G.; SHERRY, B.; CERAMI, A. The involvement of TNF, IL-1 and IL-6 in the immune response to protozoan parasites. *Parasitology Today*, Cambridge, p. A13-A16, 1991.

TSUJI, Y.; MILLER, L. L.; MILLER, S. C.; TORTI, S. V.; TORTI, F. M. Tumour necrosis factor α and interleukin-1 α regulate transferrin receptor in human diploid fibroblasts. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 266, p. 7257-7261, 1991.

TSUYUOKA, R.; BAILEY, J. W.; GUIMARÃES, A. M. D. N.; GURGEL, R. Q.; CUEVAS, L. E. Anemia e Parasitoses Intestinais em Escolares de Primeiro Grau em Aracaju, Sergipe, Brasil. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, n. 15 (2): 413-421, abr.-jun. 1999.

VINHA, C. Incidência, no Brasil, de helmintos transmitidos pelo solo: rotina coproscópica do ex- Departamento Nacional de Endemias Rurais. Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais, 23:3-17, 1971.

VRYONIS, G.: Observations on the parasitization of erythrocytes in Plasmodium vivax, with special reference to reticulocytes. American Journal of Hygiene 30: 41, 1939.

WEISS, G.; WACHTER, H.; FUCHS, D. Linkage of cell-mediated immunity to iron metabolism. Immunology Today, Amsterdam, v. 16, n. 10, p. 495-500, 1995.

WEISS, G.; WERNER-FELMAYER, G.; WERNER, E. R.; GRUNWALD, K.; WACHTER, H.; HENTZE, M. W. Iron regulates nitric oxide synthase activity by controlling nuclear transcription. J. Exp. Med., New York, v. 180, p. 969-976, 1994.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). World Malaria Situation in 1994 – Part I weekly Epidemiological Record, 72(36): 269-274, 1997a.

_____. World Malaria Situation in 1994 – Part II weekly Epidemiological Record, 72(37): 277-283, 1997b.

WYLER, D. J.: Malaria-Ressurgence, resistance and research. New England of Journal Medicine 308: 875, 934, 1983.

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia Fundamentos e Prática. Atheneu, São Paulo, 2001.

8 ANEXOS

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS
DIRETORIA DE ENSINO, PESQUISA E CONTROLE DE ENDEMIAS
COORDENADORIA DE PESQUISA - GERÊNCIA DE MALÁRIA

Título: “**CARACTERIZAÇÃO HEMATOLÍTICA DE CRIANÇAS COM MALÁRIA ATENDIDAS NA FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS (FMTAM)**”.

Investigador:

Instituição:

Telefone:

N.º de protocolo:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O abaixo assinado ou sob responsabilidade do seu parente próximo abaixo identificado ou, nos casos necessários, sob a responsabilidade do investigador ou médico que assina este documento, declara estar ciente após ter lido ou ouvido o presente Termo de Consentimento que lhe informa o seguinte:

- I. Que será estudada a anemia em pacientes na faixa etária de 0 a 12 anos, com malária, diagnosticados e tratados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM), correlacionando os parâmetros hematológicos com a gravidade clínica, presença de parasitoses intestinais e parâmetros imunológicos;
- II. Que a participação neste estudo é voluntária, assim como a sua recusa não haverá qualquer tipo de retaliação ou perda de benefícios a que o responsável ou seu dependente tenham direito;
- III. Que, havendo concordância para a participação no estudo, se procederá às seguintes condutas:
 - 1 - Preenchimento da ficha individual (constando de dados relativos à doença);
 - 2 - Em caso de confirmação da malária e com o consentimento do seu responsável, serão coletados 10mL de sangue venoso com seringas descartáveis, para realização de testes sorológicos, com a finalidade de avaliar os níveis séricos de ferro, ferritina e transferrina. A retirada de sangue implica em dor pela picada da agulha no momento da coleta;
 - 3 - Será solicitado também ao paciente a coleta de uma amostra de fezes frescas, a fim de realizar exame parasitológico de fezes;
- IV. Que, participando do estudo, a criança ou a família não obterão quaisquer benefícios adicionais além dos já citados (diagnóstico da infecção e/ou doença), que entretanto estarão contribuindo para o conhecimento dos fatores que levam os pacientes com malária à anemia, podendo desta forma beneficiar outros indivíduos
- V. Que o material retirado do paciente (sangue) representará um certo desconforto no momento em que o dedo do paciente for picado por estilete (punção digital) para confecção da gota espessa e no momento em que for feita a coleta de 10mL de sangue da veia do paciente através de uma seringa ou por tubo vacutainer. Este material colhido destina-se apenas a pesquisa constante do protocolo.
- VI. Os pacientes diagnosticados com parasitose intestinal serão tratados e aqueles que apresentarem anemia grave serão acompanhados ambulatorialmente.
- VII. Que caso ocorra desistência por parte dos responsáveis, a criança com diagnóstico positivo para quaisquer enfermidades terá pleno tratamento.
- VIII. Que a participação neste estudo será confidencial e os registros ou resultados dos testes relacionados ao estudo serão mostrados apenas aos participantes e aos representantes da FMT, bem como a autoridades normativas estaduais ou nacionais, com o objetivo de garantir informações de pesquisas clínicas ou para fins normativos. A identidade dos participantes permanecerá sempre em confiabilidade. O patrocinador assegura que isso acontecerá de acordo com as normas legais reguladoras de proteção nacionais ou internacionais;

- IX. Que o participante e seus familiares têm direitos aos esclarecimentos que julgarem necessários a qualquer período do desenvolvimento deste estudo e será notificado sobre qualquer nova informação relacionada. A Dra. Maria das Graças Costa Alecrim ou Dr. Marcelo Silva de Oliveira, cujo número de telefone é 238-1711, ramal 219/209, terá disponibilidade para atender e esclarecer possíveis dúvidas dos participantes;
- X. Que o participante tem o direito de se retirar deste estudo a qualquer momento, sem qualquer retaliação, e também o direito de manter em seu poder cópia assinada deste documento;
- XI. Que, por estar devidamente esclarecido sobre o conteúdo deste termo, livremente expressa seu consentimento e/ou do seu responsável para inclusão como participante nesta pesquisa.

Data:/...../.....

.....
Nome

.....
Idade

.....
Sexo

Assinatura do responsável:

Nome do médico:

Assinatura do médico:

Impressão dactiloscópica



(p/ analfabeto)

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS – UEA
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DO AMAZONAS (FMT/IMT-AM)

PROJETO: “Caracterização hematológica em crianças com malária vivax, diagnosticadas e tratadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM)”.

FICHA DE REGISTRO DE DADOS

No. de Registro: **No. do Prontuário:**

Nome:

Idade: **Sexo:** **Feminino** **Masculino**

Peso: **Kg** **Altura:** **metros.**

Tipo de Malária: **Vivax** **Falciparum** **Febril** **Sadio**

Número de vezes que teve malária:

Primo-infectado **1** **2** **3** **4** **+4** **Sem Informação**

Tempo de doença atual: **dias**

SINTOMATOLOGIA (ATUAL)

Febre **Vômito** **Cefaléia** **Calafrios** **Mialgia** **Artralgia**

Colúria **Oligúria** **Anúria** **Sangramento**

MUCOSAS: **Normocoradas** **Hipocoradas:** **1+** **2+** **3+** **4+**

ESCLERAS: **Anictéricas** **Ictéricas:** **1+** **2+** **3+** **4+**

ABDOMEN

FÍGADO: **Imp** **Reb** **Ab. Reb** **Cm** **Flácido**

Endurecido **Duro** **Lisc** **Modular** **Doloroso** **Indolor**

BAÇO: **Imp** **Reb** **Ab. Reb** **Cm** **Flácido**

Endurecido **Duro** **Lisc**

DENSIDADE PARASITÁRIA (Parasitas/MM³)

D0	
-----------	--

HEMOGRAMA:	D0
HTC	
Hb	
VCM	
HEMÁCIAS	

TESTE	RESULTADO		TESTE	RESULTADO
	D0			D0
Glicose			BT	
Uréia			BD	
Creatinina			BI	
AST			FAL	
ALT			GGT	

DOSAGENS:	D0
FERRITINA SÉRICA	
FERRO SÉRICO	
TRANSFERRINA SÉRICA	

PARASITOLÓGICO DE FEZES SERÁ ANEXADO (D0)

Uso de medicações prévias:

TTO atual :