

MONITORAMENTO DA CURA CLÍNICO-PARASITOLÓGICA DA MALÁRIA EM UM HOSPITAL DA REGIÃO EXTRA-AMAZÔNICA APÓS QUIMIOTERAPIA ESPECÍFICA

Patrícia Rosana Souza*

Patrícia Brasil**

Maria de Fátima Ferreira da Cruz***

Bruno Bianco Gall de Carvalho****

Diego Vigna Carneiro*****

RESUMO: A malária é um grave problema de saúde pública no mundo, atingindo, segundo a OMS, 40% da população de mais de 100 países. O risco de aquisição de malária não é uniforme dentro de um mesmo país, além de sofrer variações com as estações do ano e ao longo do tempo. Um dos principais entraves à vigilância da malária em área não endêmica deve-se à inespecificidade dos seus sintomas em relação aos de outras doenças febris agudas (DFA), aliada à pouca e por vezes inexistente suspeita clínica dessa patologia. Conseqüentemente, nessas situações, o diagnóstico clínico tem baixa validade. Diante da importância do diagnóstico da malária para o pronto tratamento do indivíduo, objetivamos, em nosso trabalho, pesquisar os casos de malária em indivíduos com DFA que relataram visita ou residência em área endêmica de doença e monitorar a cura clínico-parasitológica da malária por *P. falciparum*, *P. vivax* e/ou *P. malariae* após quimioterapia específica. O diagnóstico é feito pelo exame parasitológico de gota espessa (parasitemia) e distensão sanguínea (identificação da espécie), que representam atualmente o padrão-ouro. O acompanhamento clínico-parasitológico é feito após o tratamento pelo período de 6 semanas, para avaliação da resposta terapêutica e eventual detecção de quimiorresistência, conforme preconizado pelo Ministério da Saúde. O banco de dados com o acompanhamento dos pacientes que procuraram o ambulatório de DFA de agosto de 2006 a março de 2008 evidenciou seis casos de recidiva em pacientes sem retorno às áreas endêmicas, e por esse motivo, levantamos algumas hipóteses para tentar justificá-las.

PALAVRAS-CHAVE: Malária; *p. vivax*; *p. Falciparum*; Acompanhamento.

MONITORING THE CURE OF CLINICAL-PARASITOLOGICAL MALARIA IN A HOSPITAL OF THE EXTRA-AMAZONIC REGION AFTER SPECIFIC CHEMOTHERAPY

ABSTRACT: Malaria is a serious public health problem in the world, reaching, according to the OMS, 40% of the population of more than 100 countries. The risk of acquiring malaria is not uniform inside a country, in addition of seasonal suffering and during the year. One of the main barriers to surveillance of malaria in a non-endemic area are due to the nonspecific nature of their symptoms relative to other acute febrile diseases (DFA), coupled with low and sometimes nonexistent clinical suspicion in that pathology. Consequently, in such situations, the clinical diagnosis has low validity. Given to the importance of diagnosing malaria for the early treatment of the individual, it was an objective in this research, search the cases of malaria in DFA individuals who had reported visiting or living in endemic areas of the disease and monitor the malaria clinical and parasitological cure by *P. falciparum*, *P. vivax* and/or *P. malariae* after specific chemotherapy. The diagnosis is done by a parasitological thick drop (parasitemia) and blood distention (identification of the species) examination, which currently represent the gold standard. The clinical-parasite treatment monitoring is done after the period of 6 weeks to evaluate the therapeutic response and possible

* Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense – UFF; Bolsista de Iniciação Científica na Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. E-mail: paty_sza@hotmail.com

** Doutorado em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ; Pesquisadora assistente e médica infectologista do IPEC - Fio cruz. E-mail: ptbr@ipec.fiocruz.br

*** Doutorado em Ciências - Microbiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ; Pesquisadora titular da Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz. E-mail: mffcruz@ioc.fiocruz.br

**** Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense – UFF; Bolsista de Iniciação Científica na Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. E-mail: bbocarvalho@yahoo.com.br

***** Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense – UFF; Bolsista de Iniciação Científica na Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. E-mail: diegomengo@aol.com

detection of chemo resistance, as proposed by the Ministry of Health. The monitoring database of patients who look for an outpatient clinic of the DFA from August 2006 to March 2008 showed six cases of relapse in patients who did not return to the endemic areas, and for that reason, this work got some hypothesis to try to justify them.

KEYWORDS: Malaria; *p. vivax*; *p. Falciparum*; Monitoring.

INTRODUÇÃO

A malária é um grave problema de saúde pública no mundo, atingindo, segundo a OMS, 40% da população de mais de 100 países. Estima-se que aproximadamente 100 a 300 milhões de casos ocorram anualmente, com 1 a 3 milhões de mortes por ano.

O risco de aquisição de malária não é uniforme dentro de um mesmo país e, freqüentemente, é desigual para locais situados em uma mesma região, além de sofrer variações com as estações do ano e ao longo do tempo. O problema de saúde pública da malária parece estar aumentando, e a migração interna, relacionada aos projetos agropecuários, à construção de rodovias e hidroelétricas e às atividades de garimpo e mineração desenvolvidos na região amazônica, foi o principal fator responsável por esse agravamento. Essa migração desordenada também dificultou o controle da malária, pelo enorme afluxo de pessoas não-imunes para áreas de alta transmissão e pelo refluxo de indivíduos com a infecção para regiões onde a transmissão da malária fora interrompida, possibilitando, eventualmente, sua reintrodução.

O período de incubação da malária varia de 9 a 40 dias após a picada do mosquito infectado, dependendo da espécie de *Plasmodium*. No entanto, a doença também pode se manifestar meses ou, eventualmente, anos depois da saída de uma área de transmissão. As manifestações iniciais são: febre, sensação de mal-estar, dor de cabeça, dor muscular, cansaço e calafrios. Nas fases iniciais, é comum que a doença seja confundida com uma *virose respiratória* ("gripe").

A identificação precisa da espécie de *Plasmodium* infectante é fundamental para o tratamento adequado da pessoa doente. Falhas no diagnóstico podem levar a um tratamento quimioterápico inadequado ou à administração inútil de uma determinada droga quando ela não é necessária (MCKENZIE et al., 2003). O diagnóstico correto, portanto, faz-se importante tanto na identificação inicial da doença como no acompanhamento clínico durante e após o tratamento antimalárico.

A grande amplitude territorial brasileira e movimentos migratórios internos para áreas extrativistas da Amazônia, principalmente garimpo e agropecuária, favorecem a interação entre diferentes clones do parasita, podendo levar à disseminação da resistência (MARQUES; GUTIERREZ, 1994; SOUZA, 1992). Soma-se a essa migração o deslocamento populacional de áreas livres de transmissão da doença para áreas

endêmicas, o que pode levar muitos indivíduos nunca parasitados ao contato com o parasita (primoinfecção), fato que, além de constituir-se em fator de risco para o desenvolvimento de doença grave, com maior tendência a complicações, pode levar a uma resposta parasitária mais lenta ao tratamento e a maior índice de recrudescência.

A região extra-amazônica apresenta casos de malária na sua maioria importados e de difícil diagnóstico, não só pelo espectro variado das suas manifestações clínicas, mas também pela escassa divulgação do problema nessa região. De fato, estudos em áreas da mata atlântica no Brasil, nos quais se pôde registrar a ocorrência de casos autóctones de malária por *P. vivax*, verificaram que casos sintomáticos de malária podem ser confundidos com outras doenças e serem tratados, muitas vezes, como febre de origem obscura.

O monitoramento clínico após tratamento se faz necessário pela possibilidade de tolerância do parasita à quimioterapia (recrudescência) ou recidiva da infecção.

Propusemo-nos a desenvolver este estudo porque não há na literatura relatos sobre a associação entre a cura clínica e o acompanhamento parasitológico após tratamento, e pelo fato de que na região extra-amazônica ele poderá ser muito informativo, ante a possibilidade, ainda que remota, de reinfecção em área não endêmica.

2. OBJETIVO

O estudo teve como objetivo monitorar a cura clínico-parasitológica da malária por *P. falciparum* e/ou *P. vivax* após quimioterapia específica em uma unidade-sentinela na região extra-amazônica.

2.1 SUJEITOS E MÉTODOS

2.1.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo, para determinação da freqüência das características clínico-epidemiológicas de pacientes com malária atendidos em ambulatório de doenças febris agudas.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade atendidos no IPEC que apresentassem síndrome febril aguda e tivessem o diagnóstico de malária através do exame parasitológico.

Quadro 1. Acompanhamento clínico-laboratorial – diagnóstico à 1ª semana

PACIENTE	PROCEDÊNCIA	DIAGNÓSTICO		24 A 96 h		1ª SEMANA	
		PARASITEMIA	SINTOMAS	PARASITEMIA	SINTOMAS	PARASITEMIA	SINTOMAS
J.M.B	Angola	Pf. 10.360 p/mm ³	S	NR	S	NR	NC
O.B.	Porto Velho	Pv. 4.480 p/mm ³	S	Pv. 1.600 p/mm ³	S	ND	N
R.P.S.P.	Atalaia AM	Pf. 14.280 p/mm ³	S	Pf. 336 p/mm ³	S	ND	N
D.R.O.	Oriximiná	Pv. 1.800 p/mm ³	S	ND	N	NR	N
E.F.C.	Guiana Inglesa/ Maranhão	Pv. 8.800 p/mm ³	S	ND	NC	ND	N
A.V.S.C.	Acre	Pv. 4.320 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
J.M.G.A	Suriname/ Amapá	Pv. 4.280 p/mm ³	S	NR	N	ND	N
R.S.R.	Moçambique	Pf. 2.000.000 p/mm ³	S	FALECIDA			
A.T.H.G.	Angola	Pf. 170.000 p/mm ³	S	TRANSFERIDA			
J.B.M.	Pará	Pv. 3.600 p/mm ³		NR	NC	NR	NC
J.V.R.	Rondônia	Pv. 5360 p/mm ³	S	NR	N	ND	N
N.R.M.G.	Ceará/ Manaus	Pv. < 300 p/mm ³	S	ND	N	ND	N
L.O.O.	Nigéria	Pf. 2.840 p/mm ³	S	NR	S	NR	N
F.R.T.	Manaus	Pf. 16 p/mm ³	S	NR	NC	ND	S
M.M.	Manaus	Pv. 4.800 p/mm ³	S	ND	S	ND	S
R.A.L.	Maranhão	Pv. 4600 p/mm ³	S	ND	S	ND	N
E.J.S.M.	Amazonas	Pv. 4.200 p/mm ³	S	Pv. 1.680 p/mm ³	N	ND	N
L.H.S.	Pará	Pv. 3.760 p/mm ³	S	ND	N	NR	NC
T.K.G.	Manaus	Pm.1040 p/mm ³	S	Pm. 440 p/mm ³	S	ND	S
L.C.B.S.	Acre	Pv. 22.240p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
M.L.T.	Manaus	Pv. 455 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
A.R.S.	Guiana Francesa/ Maranhão	Pv. Não doc.	S	NR	NC	NR	NC
J.V.S.	Roraima	Pv. 4.100 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
A.F.V.	Guiana Francesa	Pv. 96 p/mm ³	S	NR	NC	ND	N
M.G.M.	Amazonas	Pv. 27.280p/mm ³	S	ND	N	ND	N
D.M.M.	Pará	Pv. 4.480 p/mm ³	S	NR	N	ND	N
N.J.R.V.	Angola	Pv. Não doc.	S	NR	NC	NR	NC
L.G.S.M.	Amazonas	Pv. 13.440 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
R.M.O.	Rondônia	Pv.7120 p/mm ³	S	Pv 100 p/mm ³	S	ND	N
J.E.P.P.	Roraima	Pv e Pf. Não doc.	S	NR	NC	NR	NC
A.S.N.	Angola	Pv. 16 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
R.S.P.	Roraima	Pv. 4.160 p/mm ³	S	NR	NC	Pv. 128 p/mm ³	N
R.P.R.	Manaus	Pv. 500 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
C.M.M.B.	Angola	Pf. >10.000 p/mm ³	S	Pf. > 500p/mm ³	N	ND	N
A.M.C.P.	Angola	Pf. Não doc.	S	ND	N	ND	N
T.M.W.	Manaus	Pv Pf. 7.200 p/mm ³	S	250p/mm ³	S	ND	N
R.L.F.	Manaus	Pv. Pf. 22.200 p/mm ³	S	Pv.Pf. 8.550p/mm ³	NC	ND	NC
D.S.M.	Rondônia	Pv. 2 p/mm ³	S	Pv.35 Pf.10p/mm ³	S	ND	N
P.C.S.D.	Manaus	Pf. 5 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
A.L.F.A.	Angola	Pv.415 Pf.15 p/mm ³	S	NR	NC	ND	S
F.R.S.	Pará	Pv. 6240 p/mm ³	S	NR	NC	NR	NC
E.M.F.	Rondônia	Pv. Não doc.	S	Pv 554 p/mm ³	S	ND	N
M.C.S.	Nigéria	Pf. 15.441 p/mm ³	S	ND	N	NR	N

Pacientes com outras doenças febris agudas com resultado do exame parasitológico negativo para malária foram excluídos.

2.1.2 Recrutamento, registro e avaliações

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente por médicos infectologistas numa consulta em que foram realizados anamnese, exame físico padronizado, hemograma completo, glicemia e provas de função hepática. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo, e para isso assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo incluiu:

1. coleta de sangue (10 mL na primeira e 4ª consultas e 5 mL nas demais) para exames parasitológicos, hematológicos e bioquímicos;
2. hemograma completo e transaminases, que são realizados na 1ª e última consultas;
3. punções venosas de controle por 24 horas seguidas, de uma, duas, três, quatro e seis semanas e 6 meses após o tratamento;
4. US abdominal, realizada na 1ª e última consultas no caso de suspeita de hepatoesplenomegalia ou outra alteração abdominal.

3 RESULTADOS

Dos pacientes atendidos no ambulatório de doenças febris agudas com suspeita clínica de malária desde agosto de 2006, quarenta e três tiveram o diagnóstico de malária confirmado pelas técnicas de gota espessa e distensão sanguínea. Os resultados do acompanhamento clínico-laboratorial desses pacientes estão ilustrados nos quadros 1 (p. 93), 2 e 3.

Observamos que, dos 43 pacientes com malária, 32 eram procedentes da Região Amazônica Brasileira – área endêmica de malária com predominância de *P. vivax*. Dos onze pacientes restantes, dez eram procedentes da África e um da Guiana Francesa.

Dentre os pacientes procedentes da Região Amazônica Brasileira, o *P. vivax* foi detectado em 25 casos, o *P. malariae* em 1 (um) caso, o *P. falciparum* em 3 casos e a parasitemia foi mista (*P. vivax* e *P. falciparum*) em 3 casos. Dos pacientes provenientes da África, dois apresentaram infecção por *P. vivax*, sete por *P. falciparum* e a parasitemia foi mista em um dos casos. O paciente proveniente da Guiana Francesa apresentou infecção por *P. vivax*.

Dos 10 pacientes com malária por *P. falciparum*, três não apresentavam história epidemiológica de visita à região africana onde a infecção por *P. falciparum* é predominante.

A parasitemia no momento do diagnóstico variou de 2 a 27.280 p/μL nos casos de malária por *P. vivax* e três casos não tiveram a parasitemia documentada. Esta variou de 5 a 2.000.000 p/μL naqueles causados por *P. falciparum* e uma parasitemia não foi documentada; nos casos em

que as duas espécies de plasmódio estavam presentes a parasitemia variou de 430 a 22.200 p/μL com uma não documentada.

Dos 43 pacientes, 24 voltaram para a segunda consulta clínica (24 - 96h). Entre eles 19 realizaram o exame parasitológico, sendo que 9 pacientes apresentaram parasitemia não detectável. Dos 11 pacientes sintomáticos, 7 ainda estavam parasitados, 2 apresentaram parasitemia não detectável e os demais não compareceram à coleta de sangue. Um paciente foi a óbito após 24h do diagnóstico e um foi transferido (Quadro 1 - p. 93).

Todos os pacientes do estudo estavam sintomáticos na época do diagnóstico (Quadro 1 - p. 93). Entre os sintomas mais prevalentes todos os pacientes apresentaram febre (18), seguida de calafrios (13), mialgia (12), cefaléia (10) e prostração (6). Náusea foi encontrada em 4 pacientes, dor retroorbital em três pacientes; artralgia, anorexia, sudorese, diarreia e vômitos foram relatados duas vezes; icterícia, colúria, tosse seca, sangramento e diminuição do nível de consciência foram sintomas relatados apenas uma vez (Quadro 2).

Quadro 2. Sintomas encontrados nos pacientes com malária.

SINTOMAS	Nº DE CASOS
Febre	18
Calafrios	13
Mialgia	12
Cefaléia	10
Prostração	6
Náuseas	4
Dor retroorbital	3
Artralgia	2
Anorexia	2
Sudorese	2
Vômitos	2
Diarreia	2
tosse seca	1
Colúria	1
Sangramento	1
Icterícia	1
Coma	1

Dos dez casos de malária causados por *Plasmodium falciparum*, um evoluiu para óbito. Como o esperado, não houve letalidade nos casos de malária por *Plasmodium vivax* (quadro 1).

Dos 28 pacientes com malária *vivax*, 6 apresentaram recidiva pós tratamento. O acompanhamento clínico-parasitemico dos 6 pacientes que recidivaram estão expressos na quadro 3.

O tempo decorrido do diagnóstico para a detecção parasitológica da recidiva variou de um mês e duas semanas a quatro meses e não estava relacionado com a parasitemia na época do diagnóstico (Quadro 3).

Quadro 3. Acompanhamento de pacientes que apresentaram recidiva pós-tratamento.

PARASITEMIA /SINTOMAS							
PACIENTE	Diagnóstico	48 h	1ª semana -sem	2ª sem	3ª sem	4ª sem	2 meses - m
E.F.C.	Pv. 8.800 p/μL S	ND - N	ND - N	ND - N	ND - N	ND - S	3.680 p/μL - S
	2m. e 1sem	2m. e 3sem	3m. e 1sem.	4 meses	4m. e 1sem.	4m. e 2sem.	
	ND - N	ND - N	ND - N	11.560 p/μL - S	560 p/μL - S	ND - N	
PARASITEMIA /SINTOMAS							
PACIENTE	Diagnóstico	1sem.	1m. e 3 sem.	2 meses	2m. e 1sem.	2 m. e 2sem.	
D.M.M.	Pv. 4.880 p/μL S	ND - N	3760 p/μL - S	ND - N	ND - N	ND - N	
PARASITEMIA /SINTOMAS							
PACIENTE	Diagnóstico	96h	1ª sem.	2ª sem.	3m. e 1sem.	3m. e 2sem.	
M.G.M.	Pv. 27.280 p/μL - S	ND - N	ND - N	ND - N	22.600 p/μL - S	720 p/μL - S	
PARASITEMIA /SINTOMAS							
PACIENTE	Diagnóstico	1ª semana	1m. e 2sem.				
J.M.G.A.	Pv. 4.280 p/μL - S	ND - N	Pv. - S				
PARASITEMIA /SINTOMAS							
PACIENTE	Diagnóstico	48 h	4ª semana	3 meses			
D.R.O.	Pv. 1.800 μL - S	ND - N	ND - N	6.200 p/μL - S			
PARASITEMIA /SINTOMAS							
PACIENTE	Diagnóstico	1ª semana	2sem.	1m. e 3 sem.			
O.B.	Pv. 1.600 p/μL - S	ND - N	ND - N	10.000 p/μL - S			

Pv: *Plasmodium vivax*; ND: não detectada; S:sim; N: não

CONCLUSÃO

Como era esperado, a maioria dos casos de malária atendidos foram importados da Região Norte do país, onde o *P. vivax* é a espécie predominante, e da mesma forma, a maioria dos casos atendidos teve evolução benigna. Por outro lado, dos dez casos de malária *falciparum* um apresentou parasitemia altíssima (2.000.000 parasitas/ μL) e evoluiu para óbito. Esta evolução reflete um atraso no diagnóstico aliado ao estado imune do paciente (que era primo infectado). Esse fato denota a relevância do diagnóstico precoce e a necessidade de uma suspeita clínica de malária em áreas da região extra-Amazônica.

Em relação a cinco dos pacientes que tiveram recidiva clínica e parasitológica na ausência de retorno às regiões endêmicas poderemos levantar as seguintes hipóteses: i) falta de adesão do paciente à terapia medicamentosa; ii) má qualidade da medicação administrada, devido à falta de controle de qualidade no local de sua produção ou perda de efeito em decorrência do seu estado de conservação (armazenamento ou transporte); iii) quimiorresistência do parasita ao antimalárico; e iii) subdosagem da medicação. Um dos casos apresentou intolerância ao medicamento, com vômitos após sua ingestão, o que, conseqüentemente, dificultou a erradicação do plasmódio e melhora dos sintomas.

Como as áreas da região extra-Amazônica oferecem um cenário único para se estudar a natureza das recidivas, pela remota possibilidade

de re-infecção, estudos posteriores envolvendo um maior número de casos serão realizados para tentar elucidar essa questão.

REFERÊNCIAS

- HÄNSCHEID, T. Diagnosis of malaria: a review of alternatives to conventional microscopy. **Clin Lab Haematol**, v. 21, n. 4, p. 235-245, 1999.
- MCKENZIE, F. E. et al. Dependence of malaria detection and species diagnosis by microscopy on parasite density. **Am J Trop Med Hyg**, v. 69, n. 4, p. 372-376, 2003.
- MARQUES, A. C.; GUTIERREZ, H. C. Combate à Malária no Brasil: Evolução, situação atual e perspectiva. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 27, supl. II, p. 91-108, 1994.
- SOUZA, J. M. *Plasmodium falciparum* strain resistance to drugs. New drug trials. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 34, supl. II, p. 10-15, 1992.