

NÍVEIS SÉRICOS DE SÓDIO E POTÁSSIO EM PACIENTES COM MALÁRIA CAUSADA PELO *Plasmodium vivax* EM UMA UNIDADE DE REFERÊNCIA PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA

ARRUDA, Leandro Ricardo de¹
KIDO, Everton Koji²
GOMES, Luciano Teixeira³

RESUMO

A malária continua sendo, uma das principais doenças infecciosas em todo o mundo. O *Plasmodium vivax* é a principal espécie causadora de malária no Brasil. O objetivo do presente estudo foi investigar os níveis séricos dos eletrólitos sódio e potássio em pacientes com infecção pelo *Plasmodium vivax*, bem como sua relação com parâmetros clínicos e laboratoriais de potencial gravidade da doença. Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, sendo avaliadas as concentrações séricas dos eletrólitos sódio e potássio. Foram incluídos 153 pacientes de junho de 2010 a junho de 2016. Neste estudo, a redução dos níveis da concentração média de sódio foi observada no grupo de pacientes que apresentava febre no dia da consulta e temperatura axilar acima de 37.5 °C. No entanto, o mesmo não foi observado em relação ao potássio. Dessa forma, podemos concluir que na malária *vivax* a concentração sérica de sódio é menor nos pacientes que relatam ter tido febre no dia da consulta e naqueles que apresentam temperatura axilar maior que 37.5 °C. Os níveis séricos de potássio não são diferentes entre os pacientes que apresentaram febre. Sendo assim, o presente estudo ressalta a necessidade do monitoramento dos níveis de sódio nos pacientes com malária aguda causada pelo *Plasmodium vivax*.

Palavras-chave: Malária. *Plasmodium vivax*. Sódio. Potássio

INTRODUÇÃO

A malária continua sendo, apesar dos esforços da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma das principais doenças infecciosas em todo o mundo. Ela é causada por cinco diferentes espécies do gênero *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malaria* e *P. knowlesi*. Destes, o *P. falciparum* e *P. vivax* têm maior importância clínico-epidemiológica. A malária *falciparum* é a forma que causa mais mortes e predomina no continente africano. No

¹ Acadêmico do curso de Medicina na Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal –RO - FACIMED

² Acadêmico do curso de Medicina na Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal –RO - FACIMED

³ Doutor em Ciências da Saúde e docente no curso de Medicina na Faculdade de Ciências Biomédicas de Cacoal –RO - FACIMED

entanto, o *P. vivax* tem uma distribuição mundial mais ampla e predomina como a principal espécie causadora de malária no Brasil (OMS, 2013).

Em 2013, 104 países ou territórios foram endêmicos para a malária, totalizando 3,4 bilhões de indivíduos expostos. No ano de 2012, houve 207 milhões de casos de malária, culminando com 627.000 mortes. De todas as mortes pela malária, 77% foram em crianças menores de cinco anos de idade. A África continua sendo o continente com maior número de casos (80%) e mortes (90%) (OMS, 2013). No ano de 2013, ocorreram 178.613 casos de malária no Brasil, sendo que 82% desses casos foram causados pelo *P. vivax*.

Complicações e mortes por malária sempre foram associadas à infecção pelo *P. falciparum*, cuja evolução grave pode comprometer as funções cerebrais, pulmonar, hepática e renal. Por outro lado, infecções por *P. vivax*, tradicionalmente tidas como benignas, têm sido cada vez mais associadas a casos de evolução grave, incluindo óbitos (Srivastava, et al. 2011), (Singh, et al. 2011), (Rogerson, et al. 2008), (Barcus, et al. 2007).

Os eletrólitos são minerais presentes no sangue e outros fluidos corporais, capazes de ionizar-se adquirindo carga elétrica positiva (cátions) ou negativa (ânions). O sódio é absorvido por mecanismo de transporte ativo ligado a absorção de aminoácidos, bicarbonato e glicose. É ingerido, principalmente, como sal de cozinha (NaCl) e sua concentração plasmática (natremia) é fundamental para os mecanismos de troca osmótica. Seu processo de excreção está diretamente relacionado com o de reabsorção do potássio, e vice-versa, através do hormônio da adrenal aldosterona e por absorção ativa ou passiva. O potássio é o eletrólito em maior quantidade no Líquido intracelular (LIC) (100 – 175 mEq), possuindo baixa concentração plasmática (4 – 5 mEq/L), a eliminação renal está em torno de 35 - 90 mEq/24 horas, pelas fezes são rejeitados cerca de 5 - 10 mEq/24 horas e pela sudorese, apenas cerca de 10 mEq/24 horas. Possui importantes funções na síntese de proteínas e de glicogênio e na transmissão do impulso nervoso. O potássio (K) é identificado como um eletrólito crucial para o funcionamento preciso de todas as células do corpo, tecidos e órgãos. Ele mantém o pH do sangue e os níveis de água no corpo. É particularmente importante na contração do músculo esquelético e liso. A hipocalcemia é uma complicação comum da malária grave. A diminuição do nível de K é uma correção da acidose provocada pela malária (Maitland, et al.2005).

Segundo a OMS malária grave pode ser definida tanto na admissão do paciente ou durante a hospitalização quando apresentarem tais critérios de gravidade/sinais de alerta: escala de coma de Glasgow (GCS) pontuação <11 (indicando malária cerebral); anemia (hematócrito < 20% com contagem parasitária > 100.000 / mL); icterícia (bilirrubina sérica >

50 mg/dl com contagem parasitária > 100.000 / mL); insuficiência renal (produção de urina < 400 mL / 24 h e creatinina no soro > 2.5 mg/dl); a hipoglicemia (glicose no sangue < 40 mg/dl); hiperparasitemia (> 10% parasitemia); choque (sistólica < 80 mmHg com extremidades frias); hiponatremia: hiponatremia foi definida como uma concentração sérica de sódio inferior a 135 mEq/L (WHO, 2015).

Assim como o potássio, os outros eletrólitos possuem concentração plasmática baixa e funções fisiológicas incompatíveis com valores muito elevados ou demasiadamente baixos. Desta forma, uma variação em sua concentração plasmática acarreta danos fisiológicos graves antes de se estabelecer um distúrbio osmótico significativo (Évora, et al. 2008).

A fisiopatologia da hiponatremia na malária ainda não é totalmente conhecida, mas vários estudos têm sugerido que aumento da secreção de vasopressina, tanto apropriadamente ou inadequadamente, desempenha um papel importante (Hanson, et al. 2009), (Fryatt, et al. 1989), (Sowunmi, et al. 2000).

As alterações endócrinas e metabólicas relatadas na literatura com malária incluem hiponatremia, diabetes insípido, hipercortisolemia, insuficiência adrenal, hipotireoidismo primário e secundário, hiperglicemia e hipoglicemia, hipercalemia e hipocalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. A hiponatremia pode resultar devido a SIADH (síndrome de hormônio antidiurético inadequado), perda de sal cerebral ou perdas gastrointestinais e renais (Resmiet *al.* 2016). As infecções podem induzir hiperglicemia aumentando a secreção de catecolaminas, glucagon e cortisol, tais hormônios atuam aumentando glicose que é substância osmoticamente ativa. A hiperglicemia aumenta a osmolalidade sérica resultando em movimento de água das células e subsequentemente numa redução de níveis séricos de sódio por diluição (Liamis, et al. 2011).

Diante do contexto atual e da provável gravidade desta doença este trabalho visa avaliar as alterações hidroeletrólíticas provocadas pelo *Plasmodium vivax* em uma unidade de referência para diagnóstico e tratamento da malária. A importância de se avaliar a hiponatremia que complica a malária grave é o fato de que a hiponatremia está associada com resultados adversos e que deve ser especificada e tratada agressivamente (Jasani, et al. 2012).

MATERIAL E MÉTODOS

A amostra do presente estudo foi constituída por pacientes com infecção pelo *Plasmodium vivax* atendidos no Hospital Júlio Muller, unidade de referência para diagnóstico e tratamento da malária no estado de Mato Grosso.

Foram elegíveis pacientes com malária sintomática e que tiveram a confirmação de mono infecção por *P. vivax*, tanto por microscopia de gota espessa quanto por reação em cadeia de polimerase (PCR). Após a confirmação do diagnóstico, os pacientes foram submetidos a exame clínico, bem como a testes hematológicos e da bioquímica do sangue, incluindo a dosagem dos níveis séricos de sódio e potássio.

Pacientes com infecção por outras espécies de *Plasmodium*, gestantes, portadores de comorbidades crônicas e outras infecções agudas, bem como aqueles que se recusaram a participar do estudo, foram excluídos.

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo. Os pacientes foram estratificados de acordo com critérios epidemiológicos e clínicos e foi avaliada a concentração sérica dos eletrólitos do sangue de acordo com estas características, incluindo os critérios de gravidade descritos pela OMS.

A avaliação hematológica dos pacientes foi realizada usando analisador automatizado multi-parâmetro de hematologia Cell-Dyn Rubi (*Abbott Laboratories, Illinois, EUA*). A análise bioquímica do sangue foi realizada por fotometria utilizando um analisador automatizado bioquímico BT-3000 Plus (*Diamond diagnostics, Massachusetts, EUA*).

Teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi realizado para avaliação da distribuição dos dados. Análises estatísticas não paramétricas ou paramétricas foram utilizadas de acordo com a heterocedasticidade dos dados. O teste de Mann-Whitney U ou teste t de Student foi utilizado para comparar a distribuição das concentrações dos eletrólitos de acordo com a classificação clínica e epidemiológica do paciente. Teste de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a associação entre o tempo de sintomas e a concentração sérica dos eletrólitos. Valores de $p < 0.05$ foram considerados significativos para todos os testes.

A participação no estudo foi voluntária, com um termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelo paciente, ou no caso de crianças, pelos pais. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Júlio Müller (Documento 130/CEP/HUJM/2011).

RESULTADOS

Foram incluídos 153 pacientes de junho de 2010 a junho de 2016. Estes pacientes foram retirados de uma coorte de 1066 pacientes com malária causada por *Plasmodium vivax*. Destes pacientes, 119 (77,8%) era do sexo masculino e 34 (22,2%) o sexo feminino. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as concentrações de sódio e potássio de acordo com o sexo (tabela 1).

Tabela 1 Concentração dos eletrólitos sódio e potássio de acordo com o sexo do paciente com infecção pelo *Plasmodium vivax*, Cuiabá, Mato Grosso.

Características		Concentração de Sódio (mEq/L)	Valor de p*	Concentração de Potássio (mEq/L)	Valor de p*
Sexo n=153	Masculino (n=119; 77,8%)	137,5	0,184	4,0	1,0
	Feminino (n=34; 22,2%)	138,4		4,0	

* teste t de Student

Tabela 2 Concentração dos eletrólitos sódio e potássio de acordo com a ocorrência de febre no dia da consulta para os pacientes com infecção pelo *Plasmodium vivax*, Cuiabá, Mato Grosso.

Características		Concentração de Sódio (mEq/L)	Valor de p*	Concentração de Potássio (mEq/L)	Valor de p*
Febre no dia da consulta	Sim (n=70; 53,4%)	136,8	p=0,0007	4,0	0,74
	Não (61; 46,6%)	138,9		4,1	

* teste t de Student

Quando avaliamos a concentração sérica de sódio e potássio entre os pacientes que relataram ter tido (n=70) ou não (n=61) febre no dia da consulta, a média da concentração sérica de sódio foi maior 138,9 mEq/L contra 136,8 mEq/L nos pacientes que não apresentaram febre no dia da consulta (p=0,0007). A média da concentração sérica de potássio foi semelhante entre estes dois grupos (p=0,74). A média foi de 4,0 mEq/L nos dois grupos (tabela 2).

Tabela3 Concentração dos eletrólitos sódio e potássio de acordo com a temperatura axilar dos pacientes com infecção pelo *Plasmodium vivax*, Cuiabá, Mato Grosso.

Características	Concentração de Sódio (mEq/L)	Valor de p*	Concentração de Potássio (mEq/L)	Valor de p*
Temperatura axilar < 37,5 °C (n=60; 41,9%)	136,4	p=0,0004	3,9	0,07
Temperatura axilar ≥ 37,5 °C (n=83; 58,1%)	138,5		4,1	

* teste t de Student

Dos pacientes analisados, 83 apresentaram temperatura axilar menor ou igual a 37,5 °C e 60 apresentaram temperatura axilar maior que 37,5 °C. Quando avaliamos a concentração dos eletrólitos sódio e potássio de acordo com a temperatura axilar, aqueles que tinham temperatura axilar abaixo ou igual a 37,5 °C apresentaram uma concentração sérica de sódio e potássio de 138,5 mEq/L e 4,1 mEq/L respectivamente. Já para aqueles que apresentaram temperatura axilar maior que 37,5 °C, a concentração de sódio e potássio foram de 136,4 mEq/L e 3,9 mEq/L, respectivamente. As médias das concentrações de sódio foram estatisticamente maiores entre os pacientes com temperatura maior (p=0,0004). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores de potássio (p=0,07). Houve correlação negativa entre a temperatura axilar e a concentração sérica de sódio (r = - 0,261; p<0,001) (tabela 3).

Um total de 134 pacientes com dosagem de sódio e potássio possuía a informação sobre o tempo de sintomas. A média (DP) do tempo de sintomas entre os pacientes estudados foi de 6,2 (7,0). Não houve associação entre o tempo de sintomas e a concentração sérica de sódio ($p=0,53$). Também não houve associação do tempo de sintomas com as concentrações séricas de potássio ($p=0,95$). Todos os pacientes incluídos possuíam a informação sobre a quantidade de malárias progressas. A média (DP) da quantidade de episódios de malária já apresentados pelos pacientes estudados foi de 4,9 (6,4). Destes, 37 (24,2%) eram primo infectados e 116 (75,8%) declararam ter tido outros episódios de malária. Não houve diferença estatisticamente significativa para as médias das concentrações séricas de sódio ($p=0,22$) e potássio ($p=0,15$) entre os pacientes primo infectados e aqueles que já tiveram malária prévia. A média da concentração sérica de sódio e potássio entre os primo infectados foi de 137,0 e 4,1mEq/L, respectivamente. Para o grupo de pacientes que já tinham tido malária a concentração foi de 137,8 e 4,0, respectivamente (tabela 4).

Tabela 4 Concentração dos eletrólitos sódio e potássio nos pacientes primo infectados ou que apresentaram mais de um episódio de infecção pelo *Plasmodium vivax*, Cuiabá, Mato Grosso.

Características		Concentração de Sódio (mEq/L)	Valor de p*	Concentração de Potássio (mEq/L)	Valor de p*
Malária prévia	Não n=37 (24,2%)	137,0	0,22	4,1	0,15
	Sim n=116 (75,8%)	137,8			

* teste t de Student

DISCUSSÃO

Neste estudo, a redução nos níveis da concentração média de sódio foi observada no grupo de pacientes que apresentavam febre no dia da consulta e temperatura axilar acima de

37,5 °C demonstrando que houve alterações hidroeletrólíticas nestes pacientes, relacionado com gravidade da doença por *Plasmodium vivax*. As pesquisas de vários autores indicam que a hiponatremia pode ser observada na maioria dos adultos e crianças com malária grave (Dondorp, et al. 2005), (English, et al. 1996), corroborando com os resultados obtidos.

Algumas teorias explicam a hiponatremia na malária (Anstey, et al 2012), (Hanson, et al. 2009), (Fryatt, et al. 1989), (Sowunmi, et al.2000), (Holst, et al. 1994), (Enwere, et al 2000). Estudos demonstraram que concentrações baixas de sódio exageram os sintomas da malária, estão associadas a distúrbios na homeostasia dos fluidos, pressão arterial e atividade elétrica do corpo, podendo causar cefaleias, câimbras musculares e déficits neurológicos (Day, et al. 2005).

A hiponatremia é uma perturbação eletrolítica comum associada a uma morbidade e mortalidade considerável. Hiponatremia pode comumente estar presente durante o curso de uma infecção, porém não causa sintomas específicos e pode ser negligenciada pelos médicos. No entanto, a hiponatremia pode refletir a gravidade do processo subjacente. De modo geral, a diminuição da concentração sérica de sódio é de origem multifatorial, devido ao aumento da secreção do hormônio antidiurético, apropriadamente ou inapropriadamente. A administração inadvertida de fluidos pode piorar a hiponatremia e prolongar a morbidade (Liamis et al, 2011).

Neste estudo a idade e sexo não estavam relacionados com distúrbios hidroeletrólíticos. Houve uma média maior de casos no gênero masculino, é possível que, entre outros fatores, a atividade laboral contribua para uma maior exposição do sexo masculino, justificando o encontro, nesta casuística, de maior frequência da doença entre os homens, o que é um achado comum em vários estudos (Brasil, 2010), (Silva, et al. 1995) (Couto, et al. 2010), (Rowena, et al. 1992).

Curiosamente, todas as avaliações clínicas e laboratoriais comparativas feitas com o potássio não se alteraram, seguindo contra os estudos de Maitland e outros autores que afirmam ser a hipocalemia uma complicação comum da malária grave (Jasanih, 2012), (Olaniyan, 2005). Outro dado foi que não houve diferença estatisticamente significativa para as médias das concentrações séricas de sódio ($p=0,22$) e potássio ($p=0,15$) entre os pacientes primos infectados e aqueles que já tiveram malária prévia nos dando a entender que a primo infecção neste estudo não é um fator preocupante para distúrbios hidroeletrólítico, não confirmando as normas e manuais do Ministério da Saúde que aponta que indivíduos primo infectados tendem a apresentar formas mais graves da doença (Brasil, 2010).

No presente estudo, foi observada uma correlação negativa estatisticamente significativa entre a concentração sérica de sódio e os valores de hemoglobina ($r = - 0,242$ e $p < 0,001$) e hematócrito ($r = - 0,188$ e $p = 0,02$) em pacientes com *P. vivax*. Ou seja, nos pacientes que apresentam níveis séricos diminuídos de sódio há uma diminuição dos níveis de hemoglobina e hematócrito.

A anemia é uma complicação pouco estudada no *P. vivax* (Einsenhut, 2012). A anemia decorrente da infecção malárica é resultado da ativação do sistema imune e destruição dos eritrócitos infectados e não infectados (Faille D, et al. 2009), ativação da produção de hepcidina mediada pela Interleucina 6 (IL-6) e diminuição da eritropoiese, como já observado para *P. falciparum* (Campos, et al. 2010). Além disso, o processo inflamatório decorrente da infecção malárica induz a uma maior fragilidade osmótica das hemácias infectadas, mediada pela produção de meta-hemoglobina no eritrócito infectado. Dessa forma, há um aumento da quantidade de hemoglobina livre e grupo heme circulantes (Conroy AL, et al. 2009).

A principal limitação deste estudo é o pequeno número de pacientes examinados, restringindo, assim, as possibilidades de extrapolação dos nossos resultados para outras populações. É também importante pontuar que a baixa relevância clínica (embora estatisticamente significativa) da diferença observada nos níveis séricos de sódio, isto é, menos de 3 mEq/L, com valores dentro dos limites de referência (135-145 mEq/l) pode ser por outros fatores não abrangidos no estudo até porque a baixa de sódio é o distúrbio hidroeletrólítico mais comum em indivíduos enfermos.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que pacientes com febre durante infecções por *P. vivax* têm menores níveis de sódio sérico. Além disso, observou-se uma correlação negativa entre a contagem de hematócrito e hemoglobina e a concentração sérica de sódio. Este estudo fornece a evidência da relação entre os níveis de sódio e potássio e a ocorrência de febre para a malária causada pelo *P. vivax*. Uma vez incorporada na rotina de atendimento ao paciente com malária por *P. vivax*, a dosagem do eletrólito sódio poderia colaborar para um melhor monitoramento dos pacientes com sinais de alerta para a malária grave, especialmente a febre alta.

SERUM LEVELS OF SODIUM AND POTASSIUM IN PATIENTS WITH VIVAX MALARIA IN A REFERENCE UNIT FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MALARIA

ABSTRACT

Malaria remains a major infectious disease in the world. *Plasmodium vivax* is the main species that cause malaria in Brazil. The aim of this study was to investigate the serum levels of sodium and potassium electrolytes in patients infected with *Plasmodium vivax* and its relationship with clinical and laboratory parameters for potential disease severity. This is a descriptive epidemiological study in which the serum concentrations of sodium and potassium electrolytes were evaluated. We included 153 patients from June 2010 to June 2016. In this study, the reduction in the average sodium concentration levels were observed in the group of patients with fever at the day of consultation and axillary temperature above 37.5°C. However, the same was not observed for the potassium. Thus, we can conclude that in *vivax* malaria serum sodium concentration is lower in patients who report having had a fever one-day consultation and in those with axillary temperature higher than 37.5 ° C. Serum potassium levels are not different between patients with or without fever. Thus, the present study highlights the need for monitoring sodium levels in patients with malaria caused by *Plasmodium vivax*.

Keywords: Malaria. *Plasmodium vivax*. Sodium. Potassium.

REFERÊNCIAS

BARCUS, M. J. et al. **Demographic risk factors for severe and fatal vivax and falciparum malaria among hospital admissions in northeastern Indonesian Papua.** The American journal of tropical medicine and hygiene, v. 77, n. 5, p. 984-991, 2007.

CAMPOS, F. M. F. et al. **Augmented plasma microparticles during acute Plasmodium vivax infection.** Malaria journal, v. 9, n. 1, p. 1, 2010.

CONROY, A. L. et al. **Whole blood angiotensin-1 and-2 levels discriminate cerebral and severe (non-cerebral) malaria from uncomplicated malaria.** Malarijournal, v. 8, n. 1, p. 1, 2009.

COUTO, R. D.'A. et al. **Malária autóctone notificada no Estado de São Paulo: aspectos clínicos e epidemiológicos de 1980 a 2007.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 43, n. 1, p. 52-58, 2010.

MALARIA, South East Asian Quinine Artesunate et al. **Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial.** The Lancet, v. 366, n. 9487, p. 717-725, 2005.

EISENHUT, Michael. **Low angiotensin-1 as a predisposing factor for cerebral vasospasm in cerebral malaria.** Critical care medicine, v. 40, n. 12, p. 3333-3334, 2012.

ENGLISH, M. C. et al. **Hyponatraemia and dehydration in severe malaria.** Archives of Disease in Childhood, v. 74, n. 3, p. 201-205, 1996.

ENWERE, G. C.; OTA, M. O.; OBARO, S. K. **Electrolyte derangement in cerebral malaria: a case for a more aggressive approach to the management of hyponatraemia.** *Annals of tropical medicine and parasitology*, v. 94, n. 6, p. 541-547, 2000.

ÉVORA, Paulo Roberto Barbosa; GARCIA, Luis Vicente. **Equilíbrio ácido-base.** *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, v. 41, n. 3, p. 301-311, 2008.

FAILLE, D. et al. **Platelet-endothelial cell interactions in cerebral malaria: the end of a cordial understanding.** *ThrombHaemost*, v. 102, n. 6, p. 1093-1102, 2009.

FRYATT, R. J. et al. **Plasma and urine electrolyte concentrations and vasopressin levels in patients admitted to hospital for falciparum malaria.** *Tropical and geographical medicine*, v. 41, n. 1, p. 57-60, 1989.

HANSON, J. et al. **Hyponatremia in severe malaria: evidence for an appropriate anti-diuretic hormone response to hypovolemia.** *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 80, n. 1, p. 141-145, 2009.

HOLST, F. G. et al. **Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia in severe falciparum malaria.** *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 50, n. 5, p. 602-607, 1994.

JASANI, J. H. et al. **Association of the electrolyte disturbances (Na⁺, K⁺) with the type and severity of the malarial parasitic infection.** *J Clin Diagn Res*, v. 6, p. 678-681, 2012.

LACERDA, M. V.G. et al. **Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of Plasmodium vivax malaria: to what extent does this parasite kill?.** *Clinical Infectious Diseases*, p. cis615, 2012.

LIAMES, G; MILIONES, H. J; ELISAF M. **Hyponatremia in patients with infectious diseases.** *Journal of Infection* .63, 327 – 335. 2011.

MAITLAND, K. et al. **Hypokalemia in children with severe falciparum malaria.** *Pediatric Critical Care Medicine*, v. 5, n. 1, p. 81-85, 2004.

SAÚDE, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância. **Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil.** 2010.

OLANIYAN, M. F. **The pattern of packed cell volume, plasma electrolytes and glucose levels in patients infected with Plasmodium falciparum.** *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, v. 6, n. 2, p. 87-90, 2005.

PREMJI, R. et al. **Cerebral Malaria: An Unusual Cause of Central Diabetes Insipidus.** *Case reports in endocrinology*, v. 2016, 2016.

PRICE, R. N. et al. **Vivax malaria: neglected and not benign.** *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 77, n. 6 Suppl, p. 79-87, 2007.

ROGERSON, Stephen J.; CARTER, Richard. **Severe vivax malaria: newly recognised or rediscovered?**. PLoS Med, v. 5, n. 6, p. e136, 2008.

TAGLE, R. C. A.; CABANBAN, Arturo B. **Severe and complicated malaria at San Lazaro Hospital**. Phil J MicrobiolInfectDis, v. 22, n. 1, p. 4-10, 1992.

SILVA, Francisco das Chagas Lima; CARMO, Ricardo Andrade; BASTOS, Stela M. Melo. **Estudo retrospectivo de 49 casos de malária internados no Hospital das Clínicas-UFMG, de 1981 a 1992**. Rev. méd. Minas Gerais, v. 5, n. 4, p. 230-5, 1995.

SINGH, H. et al. **Plasmodium vivax malaria: is it actually benign?**.Journal of infection and public health, v. 4, n. 2, p. 91-95, 2011.

SOWUNMI, A. et al. **Arginine vasopressin secretion in Kenyan children with severe malaria**. Journalof tropical pediatrics, v. 46, n. 4, p. 195-199, 2000.

SRIVASTAVA, S. et al. **Retrospective analysis of vivax malaria patients presenting to tertiary referral centre of Uttarakhand**. Acta tropica, v. 117, n. 2, p. 82-85, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics annual**. Geneva, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the treatment of malaria**. 3rd edition. Geneva, 2015.