



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
DOUTORADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS

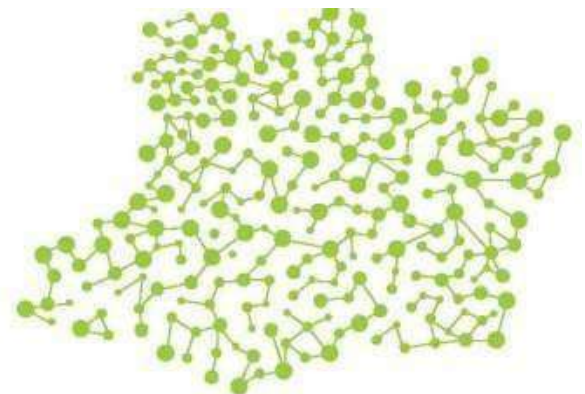


**IMPACTO DA MALÁRIA VIVAX NAS
FUNÇÕES EXECUTIVAS E COGNITIVAS DE
IDOSOS NA AMAZÔNIA BRASILEIRA**

ROCKSON COSTA PESSOA

MANAUS

2022



ROCKSON COSTA PESSOA

**IMPACTO DA MALÁRIA VIVAX NAS
FUNÇÕES EXECUTIVAS E
COGNITIVAS DE IDOSOS NA
AMAZÔNIA BRASILEIRA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção grau de *Doutor em Doenças Tropicais e Infecciosas*.

Orientadora: **Prof. Dra. Djane Clarys Baía-da-Silva**

Coorientador: **Prof. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda**

Prof. Dr. José Humberto da Silva Filho

Prof. Dr. Wuelton Marcelo Monteiro

MANAUS

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

APRESENTAÇÃO:

C512c

Pessoa, Rockson Costa

Associação entre malária *Plasmodium vivax* e déficits nas funções cognitivas e executivas de idosos/

Rockson Costa Pessoa.

Manaus: [s.n], 2022.

148 f.: color.; 210 cm.

Tese - Pós-graduação em Medicina Tropical – Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2022.

Inclui bibliografia

Orientadora: Baía-da-Silva, Djane Clarys

Coorientador: Lacerda, Marcus Vinícius Guimarães

Coorientador: Filho, José Humberto da Silva

Coorientador: Monteiro, Wuelton Marcelo

1. *Plasmodium vivax*. 2. Idosos. Funções executivas. 3. Cognição. 4. Avaliação psicológica. 5. Região Amazônica. I. Baía-da-Silva, Djane Clarys (Orient.). II. Lacerda, Marcus Vinícius Guimarães (Coorient.). III. Filho, José Humberto da Silva (Coorient.). IV. Monteiro, Wuelton Marcelo (Coorient.). IV. Universidade do Estado do Amazonas. IV. Associação entre malária *Plasmodium vivax* e déficits nas funções cognitivas e executivas de idosos.

FOLHA DE JULGAMENTO**ASSOCIAÇÃO ENTRE MALÁRIA PLASMODIUM VIVAX E DÉFICITS
NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E EXECUTIVAS DE IDOSOS****ROCKSON COSTA PESSOA**

“Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor 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 Dr. Heitor Vieira Dourado”.

Banca Julgadora:

Presidente

Membro

Membro

Membro

DEDICATÓRIA

Primeiramente, ao meu filho Bernardo Aguiar Pessoa, minha força motriz e esperança de dias melhores;

Para minha esposa Gabriela Fernandes de Oliveira-Pessoa, sem ela não teria finalizado esse doutoramento. A pessoa que organizou e esteve comigo em todas as coletas. Muito obrigado por ter me acolhido em amor e por ter sido diretiva nos momentos mais mobilizadores. Esse doutorado é tanto seu quanto meu;

Aos meus pais Maud Iamara Costa Pessoa e João de Souza Pessoa, por me estimularem a ter apreço pelo conhecimento e por terem me garantido afeto e compreensão;

Aos meus irmãos Robson Costa Pessoa e Alexandra Priscila Costa Pessoa, por toda a história e memória.

À Jandir De Oliveira, Eliane de Lourdes Fernandes e Camila Fernandes de Oliveira, pela acolhida ao longo de todo esse processo e por serem a família que aprendi a amar.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Djane Clarys Baía da Silva, por ter me conduzido nos últimos anos do doutoramento. O que eu seria sem você? Meu Alter ego e mão amiga para me conduzir, já no final dessa jornada. Foi o olhar técnico em cada parágrafo e a objetividade que acalentou minha subjetividade excessiva. Obrigado por ser uma orientadora extraordinária. Não teria conseguido sem você! Gratidão.

Ao meu coorientador (inicialmente orientador) Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda. Muito obrigado por sua genialidade e capacidade de olhar novos cenários. Foi uma honra ter garantido esse “gol” na literatura. Não menos importante, minha eterna gratidão por ter me permitido fazer parte não só do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas (PPGMT/UEA), sediado na Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), como também, do Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema (IPCCB).

Ao meu coorientador Dr. José Humberto da Silva Filho, que acreditou no projeto e topou essa extraordinária aventura. Meu muito obrigado, por garantir que o encontro entre a Psicologia e mundo das doenças tropicais, tenha se dado de modo possível. Desejo que outros profissionais da Psicologia, possam alçar voos mais altos na investigação de doenças parasitárias.

Ao meu coorientador Dr. Wuelton Marcelo Monteiro, que foi o primeiro a rascunhar comigo, uma pauta coerente de pesquisa. Muito obrigado pela orientação e pelas palavras de incentivo. Você e o Dr. Marcus, são os grandes cientistas do PPGMT/UEA. São exemplos para todos os alunos.

Meu muito obrigado para Klicyane Queiroz Aguiar, mãe de meu filho, por ter encorajado a entrar no PPGMT/UEA, ainda no papel de minha esposa. Hoje não somos mais marido e mulher, mas não poderia deixar de registrar minha gratidão e respeito.

À FMT-HVD, que me acolheu ao longo desses quatro anos de doutoramento. Meu muito obrigado aos funcionários da Diretoria de Ensino e Pesquisa (DENPE), valendo citar o Eduardo (Dudu) Serrão. Agradecer aos funcionários da Gerência de Malária, Mônica Costa e Flávia Lima. Aos coordenadores do PPGMT / UEA Dr. Wuelton Marcelo Monteiro, Vanderson Sampaio e Gisely Cardoso. Minha gratidão pela acolhida realizada pela secretaria desse programa. Muito obrigados Conceição Tufic e Altariza (Iza) Freitas pelo excelente tratamento e admoestações.

Aos professores do PPGMT/UEA por todo aprendizado e entrega. Foi muito desafiante compreender alguns pontos, sem dúvida alguma, foi uma extraordinária viagem e excitante descoberta. Muito obrigado por esse novo mundo. Saio do programa, com o sentimento de que já fui menor. Meu respeito a disciplina Seminários Avançados em Pesquisa (SAP). Uma imersão de muito valor, apesar das agruras e tensões.

Meus agradecimentos ao Dr. Vanderson De Souza Sampaio, que desde o início de meu doutoramento, garantiu toda a instrução quanto aos aspectos estatísticos desse estudo. Sempre se apresentou como a tranquilidade em pessoa e foi alguém que me propiciou calma. Minha gratidão por ter organizado esse trabalho e por ter sido o responsável pela análise cuidadosa dos dados.

Minha gratidão a minha amiga Me. Larissa Leite Barboza, por toda orientação e treinamento para adequada aplicação dos instrumentos psicológicos. Muito obrigado por ter me treinado em cada instrumento. Por ter me orientado para realização adequada apuração dos achados. Não menos relevante, só posso agradecer por todo o suporte técnico e por ter treinado os alunos, que em alguns momentos, ajudaram a realizar a coleta de dados.

Meu muito obrigado a Brenda Karoline Alves de Souza, que foi a responsável técnica nas primeiras coletas. Foi companheira minha e de Gabriela, nas muitas coletas por essa Manaus. Foram estradas, bicos e vielas. Muito obrigado por topar essa ideia e projeto. Agradecer também por todo apoio recebido de Mena Bianca Ferreira Paiva, que foi minha aluna de Programa de Iniciação Científica e Tecnológica (PICT) e que também ajudou na investigação de idosos. Foi outra parceira de viagens e aventuras.

Meu agradecimento a Dra. Anne Cristine Gomes De Almeida, foi a amiga que me garantiu o treinamento para poder realizar adequado percurso no laboratório do IPCCB. Sempre muito cirúrgica e acolhedora. Foi quem me permitiu entrar no laboratório e realizar os primeiros tratamentos de amostra. Não menos importante, foi a responsável por treinar Gabriela Fernandes e Brenda Alves. E por falar em laboratório, não posso deixar de registrar minha gratidão a Dra. Larissa Wanderley Brasil, que sempre propiciou orientações e ajuda, no manejo das amostras.

Agradecer aos colegas e amigos da turma de 2017, mestrandos e doutorandos que foram companhia mais que salutar, ao longo dessa jornada. Poderia citar nominalmente todos, mas registro os nomes de Tirza Gabrielle Ramos de Mesquita, Dr. Felipe Murta, Kim Vinicius Amaral Machado e Héctor Graterol Sequera, foram os que tive mais proximidade e que foram muito importantes para a conclusão dessa trajetória. Tirza foi a amiga e irmã que ganhei ao longo desse doutoramento. Nossa amizade começou no SAP e sem dúvida alguma, seguirá para a vida inteira. Kim foi um mentor, nos primeiros anos. Por sua diplomacia e expertise, garanti todas as aprovações para que meu projeto pudesse se tornar viável. Felipe Murta, sem comentários, o biólogo mais “quali” que conheci. Sem dúvida alguma, se tornará uma autoridade em pesquisas qualitativas. Héctor é a polêmica em forma de humano. Tínhamos tudo para sermos inimigos, mas aprendi a compreender sua criticidade e sua coragem em ser autêntico.

Por último e não menos importante, agradecer a cada idosa e idoso que recebeu a mim e a cada um dos investigadores desse estudo. Foram muitas histórias, muitas confidências. Inúmeros nos receberam com lanches maravilhosos e com o melhor que podiam nos dar. Foram muitas viagens e muitos abraços. Que cada um desses participantes, se encontre bem, visto a realidade de uma traiçoeira pandemia.

DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS

Esse estudo só foi possível, doravante auxílio recebido em forma de bolsa de pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Em tempos que a pesquisa parece ser pouca reconhecida e que o fomento é constantemente rechaçado, é imperioso reiterar sua importância para a pesquisa e a própria formação de novos pesquisadores.

EPIGRAFE

Da minha aldeia vejo quanto da terra se pode ver do Universo...
Por isso a minha aldeia é tão grande como outra terra qualquer,
Porque eu sou do tamanho do que vejo
E não do tamanho da minha altura...

Nas cidades a vida é mais pequena
Que aqui na minha casa no cimo deste outeiro.
Na cidade as grandes casas fecham a vista à chave,
Escondem o horizonte, empurram o nosso olhar para longe de todo o céu,
Tornam-nos pequenos porque nos tiram o que os nossos olhos nos podem dar,
E tornam-nos pobres porque a nossa única riqueza é ver.

“O Guardador de Rebanhos”. In Poemas de Alberto Caeiro. Fernando Pessoa. (Nota explicativa e notas de João Gaspar Simões e Luiz de Montalvor.) Lisboa: Ática, 1946 (10ª ed. 1993). - 32.

RESUMO

O caminho exato que leva ao comprometimento cognitivo que vai além da malária não é claro, mas parece ser o resultado de fatores interativos. O tempo de exposição à doença e as recidivas são variáveis potencialmente determinantes importantes. A deficiência cognitiva é descrita principalmente em crianças, raramente em adultos. A doença em áreas altamente endêmicas geralmente não afeta os idosos, por causa da imunidade adquirida ao longo do tempo. No entanto, esta população está relativamente mais frequentemente doente em áreas de baixa endemia, como na Amazônia. Este estudo avaliou o efeito da malária *Plasmodium vivax* sobre as funções executivas e cognitivas dos idosos, na Amazônia brasileira. Foi realizado um estudo de coorte para avaliar as funções executivas e cognitivas uma semana (T0), dois meses (T2) e oito meses (T8) após o episódio da malária. Miniexame do Estado Mental (MMSE), Inventário de Depressão Beck II (BDI-II), Teste do Relógio (CDT), Escala de Inteligência Wechsler para adultos (WAIS-III), Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) foram usados para avaliar as funções executivas e cognitivas. Cento e quarenta idosos foram inscritos (70 com *P. vivax* malária e 70 sem malária). A malária de *P. vivax* foi associada com o comprometimento das funções executivas e cognitivas em idosos por até 8 meses após a malária aguda de *P. vivax*. Histórico anterior de malária, recorrências e parasitemia mais elevada foram associadas independentemente com vários substitutos da malária executiva e cognitiva. Com o aumento da expectativa de vida, os idosos que vivem em áreas endêmicas de malária merecerão mais atenção das autoridades sanitárias, para garantir a melhoria de sua qualidade de vida nos trópicos.

Palavras Chaves: Idosos, funções executivas, cognição, Avaliação psicológica, Região Amazônica.

ABSTRACT

The exact path leading to cognitive impairment that goes beyond malaria is unclear, but it appears to be the result of interactive factors. Time of exposure to disease and recurrences are potentially major determinant variables. Cognitive impairment is described mainly in children, rarely in adults. The disease in high endemic areas usually does not affect elderly, because of acquired immunity over time. However, this population is relatively more frequently sick in lower endemic areas, such as in the Amazon. This study assessed the effect of *Plasmodium vivax* malaria on the executive and cognitive functions of elderly, in the Brazilian Amazon. A cohort study was conducted to evaluate executive and cognitive functions one week (T0), two months (T2), and eight months (T8) after the malaria episode. Mini-Mental State Examination (MMSE), Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Clock Drawing Test (CDT), Wechsler adult intelligence scale (WAIS-III), and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were used to assess executive and cognitive functions. One hundred-forty elderly were enrolled (70 with *P. vivax* malaria and 70 without malaria). *P. vivax* malaria was associated with impairment of the executive and cognitive functions in elderly for up to 8 months after acute *P. vivax* malaria. Prior history of malaria, recurrences, and higher parasitemia were independently associated with various surrogates of executive and cognitive impairment. With the increase in life expectancy, elderly living in malaria endemic areas will deserve more attention from health authorities, to guarantee improvement of their quality of life in the tropics.

Keywords: Elderly, executive functions, cognition, psychological assessment, Amazon Region.

RESUMO LEIGO

A Malária é transmitida através da picada de fêmeas do mosquito do gênero (*Anopheles*) infectada com um protozoário, chamado Plasmodium. Quando uma pessoa é infectada apresenta febre, dor de cabeça e no corpo, tremedeira e suor, mas a pessoa pode ser hospitalizada e até morrer. Apesar dos muitos transtornos aos pacientes, a malária possui tratamento disponível na rede pública de saúde. No Amazonas, os protozoários que mais causam malária é o *Plasmodium vivax*. Existem muitos estudos que explicam os efeitos desse protozoário no nosso corpo, mas são poucos os que explicam os efeitos na cognição e funções executivas, ou seja, no pensamento e no raciocínio das pessoas infectadas. Pesquisas com crianças infectadas revelaram que a malária causada pelo *P. vivax* causa problemas na aprendizagem. Por conta disso, resolvemos investigar o impacto da infecção causada pelo *P. vivax* na cognição e funções executivas de idosos. Ao final da pesquisa descobrimos que mesmo após 8 meses da infecção os idosos apresentam alterações nas funções executivas e cognitivas. Esses resultados são muito importantes, pois revelam que a malária pode ser um significativo obstáculo para o envelhecimento saudável da população.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Incidência de malária

Figura 02 - Casos confirmados de Malária por 1000 habitantes entre 2010 – 2018 na região das Américas

Figura 03 - Mapa de risco de infecção de Malária por município

Figura 04 - Mapa das Américas das espécies de vetores dominantes da Malária

Figura 05 - Estrutura dos processos das funções executivas

Figura 06 - Áreas relacionadas as funções executivas frias e quentes

Figura 07 - Modelo multicomponente de memória de trabalho Figura

08 - Identificação das zonas e bairros de Manaus

Figura 09 – Fluxograma das atividades

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Sequelas neurológicas da malária cerebral

Tabela 02 - Trabalhos que relatam a malária cerebral associados a monoinfecção por *P. vivax* em crianças

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 - Principais instrumentos para avaliação cognitiva de crianças

Quadro 02 - Principais instrumentos para avaliação cognitiva de idosos

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

P. vivax - *Plasmodium vivax*

P. falciparum - *Plasmodium falciparum*

P. ovale - *Plasmodium ovale*

P. malariae - *Plasmodium malariae*

P. knowlesi - *Plasmodium knowlesi*

P. simium - *Plasmodium simium*

OMS – Organização Mundial da Saúde

MC – Malária cerebral

LCR – Líquido cefalorraquidiano

FES – Funções executivas

SNC – Sistema nervoso central

PBA - *Plasmodium berghei* ANKA

TIEC - Teste de inteligência emocional para crianças

WPPSI - Wechsler para a Idade pré-Escolar e primária

BMI - Bateria multidimensional de inteligência infantil

EMMC - Escala de maturidade mental Columbia

WISC-III - Escala Wechsler de inteligência para crianças

PCS - Prova de Consciência Sintática

TVFUSP - Teste de vocabulário de figuras USP

TVIP - Teste de Vocabulário por Imagens Peabody

TNF - Teste de nomeação de figuras

PCFF - Prova de consciência fonológica por figuras

IDT - Internacional Dyslexia Test

TDR – Teste do relógio
PODCLE-r - Desenvolvimento cognitivo e da linguagem expressiva – versão revisada
LPI - Leitura de palavras e pseudopalavras isoladas
TNFE - Teste de nomeação de figuras por escrita
TNOF - Teste de nomeação oral de figuras
PNL – Prova de nomeação de letras
ELM - Early language Milestone scale
NAR -Teste de nomeação automatizada rápida
CONFIAS – Consciência fonológica
TDCL - Teste de desempenho cognitivo-linguístico
TMT – Teste de trilhas – A/B
TLO – Torre de Londres
WCST - Wisconsin de classificação de cartas
Pbfd - Jogo de perguntas busca com figuras diversas
SCWT - Teste Cor-Palavra de Stroop
MEEM – Miniexame do estado mental
WJ-III - Bateria de habilidades cognitivas Woodcock-Johnson III
Pbfg-DV- Jogo de perguntas de busca com figuras geométricas para Crianças com Deficiências Visuais
TLN-C – Teste Luria Nebraska para crianças
TDCL - Teste de Desempenho Cognitivo-Linguístico
EPQ-J - Eysenck personality questionnaire junior
DFH - Desenho da figura humana
TDE – Teste de desempenho escolar
RAVLT - Teste Auditivo Verbal de Rey
IPO – Inventário Portage operacionalizado
PID – Protocolo integrado de desenvolvimento
RCMAS - Escala de Ansiedade
MoCA -Montreal Cognitive assessment
MEEMg – Miniexame do estado mental – versão geriátrica
WAIS-III - Escala Wechsler de inteligência para adultos
NEUPSILIN – Instrumento de avaliação neuropsicológica

CDR - Clinical dementia rating
CERAD - Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease
BBRC Bateria Breve de Rastreio Cognitivo
BNT - Boston naming test
FOME - Fuld object memory evaluation
CANS-MCI - Computer-Administered Neuropsychological Screen For Mild Cognitive Impairment
NCC – Neurocisticercose
DSM-IV – Quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
DA – Doença de Alzheimer
BDI – II – Inventário de depressão de Beck – II
TEI - Transtorno Explosivo Intermitente
EC - Epilepsia criptogênica
UTI – Unidade de terapia intensiva
DC – Declínio cognitivo
AIVD – Escala de atividades instrumentais de vida diária
CBFi – Índice de fluxo sanguíneo cerebral
IP – Índice de pulsatilidade
CAM-ICU – Teste do método de avaliação de confusão para unidade intensiva
PAR – Recursos de avaliação psicológica
HSV-1 – Vírus Herpes simples tipo 1
HSV-2 – Vírus Herpes simples tipo 2
CMV – Citomegalovírus
TL – Toxoplasmose latente
QV – Qualidade de vida
SF-36 – Medical Outcomes short-form health survey
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
HTLV-1 - Vírus linfofotrópico de células T humano tipo 1
QI – Quociente de inteligência
TMCP – Teste de memória de curto prazo
CFP – Conselho Federal de Psicologia
UFAM – Universidade Federal do Amazonas

FMT-HVD – Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado

UEA – Universidade do Estado do Amazonas

IPCCB – Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema

STROBE - Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUMÁRIO

| | |
|--|------------|
| 1. INTRODUÇÃO | 21 |
| 1.1. Epidemiologia da malária | 21 |
| 1.2. Sintomas e sequelas da malária cerebral..... | 25 |
| 1.2.1 Associadas ao <i>P. falciparum</i> | 26 |
| 1.2.2 Associadas ao <i>P. vivax</i> | 27 |
| 1.3. Malária e cognição..... | 29 |
| 1.3.1 Malária e funções executivas | 31 |
| 1.3.2 Malária e memória de curto prazo e de trabalho | 33 |
| 1.3.3 Malária, cognição e modelo animal | 36 |
| 1.4. Instrumentos que avaliam a cognição..... | 37 |
| 1.4.1. Miniexame Do Estado Mental (MEEM) | 40 |
| 1.4.2. Inventário de Depressão de Beck - II (BDI-II)..... | 42 |
| 1.4.3. Teste do Relógio (TDR)..... | 44 |
| 1.4.4. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)..... | 46 |
| 1.4.5. Escalas de inteligência Wechsler (WAIS – III)..... | 48 |
| 2. OBJETIVOS | 50 |
| 2.1. OBJETIVO GERAL..... | 50 |
| 2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS | 50 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 51 |
| 4. RESULTADOS | 53 |
| 5. CONCLUSÕES..... | 82 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 83 |
| APÊNDICES | 108 |
| Apêndice 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | 108 |
| Apêndice 2. Protocolo sociodemográfico..... | 113 |
| ANEXOS | 114 |
| Documentos referentes a autorização e realização do estudo..... | 114 |
| Anexo 1. Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos | 114 |
| Anexo 2. Parecer substanciado do CEP..... | 116 |
| Instrumentos aplicados na pesquisa..... | 124 |
| Anexo 3. Miniexame do Estado Mental (MEEM) | 124 |
| Anexo 4. Teste do Relógio (TDR) | 125 |
| Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) empregados na pesquisa..... | 126 |
| Anexo 5. POP para aplicação de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento (TCLE/TALE/Responsável)..... | 126 |
| Anexo 6. POP para transporte de amostra biológica para análise laboratorial..... | 131 |

| | |
|---|-----|
| Anexo 7. POP para mapeamento das amostras no criobox e nos freezers | 135 |
| Produção Científica como colaborador no período do Doutorado | 137 |

1. INTRODUÇÃO

A malária é importante em regiões tropicais e subtropicais (1). No Brasil, é conhecida como maleita, febre palustre, sezão e paludismo. Os agentes etiológicos são protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos ao homem pela picada da fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*. Cinco espécies são causadoras da malária em humanos: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium simium*, são responsáveis pela maioria dos casos (2–6). *P. vivax* é amplamente distribuído no mundo, mas causa predominante malária fora da África (7,8), sendo prevalente na Ásia e na América Latina, infectando cerca de 14 milhões de pessoas anualmente, com efeitos nocivos ao bem-estar e ao desenvolvimento socioeconômico (9).

1.1. Epidemiologia da malária

Em 2020, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), mais 47.000 mortes ocorreram por malária em comparação com 2019, devido a interrupções nos serviços durante a pandemia decorrente do SARS-CoV-2. Globalmente, estima-se que houve 241 milhões de casos de malária em 2020 em 85 países (incluindo o território da Guiana Francesa). Isso representa um aumento de 227 milhões de casos quando comparado com o ano de 2019 (**Figura 1**) (10).

Apesar do crescente número de países progredindo para a eliminação, o avanço global na redução de novos casos estabilizou. Contudo, é preocupante que em países Africanos os casos de malária estejam aumentando. Isso determina a necessidade urgente de medicamentos contra os vários estágios do ciclo de vida do parasito e que ajudam na contenção de casos e/ou eliminação da malária. Além de novos medicamentos é necessário conhecer os mecanismos patogênicos da malária(4,10).

Os mecanismos patogênicos subjacentes à malária vivax não são bem conhecidos e constituem um obstáculo importante para a agenda de eliminação da malária no mundo, principalmente devido as recaídas relacionadas as formas latentes chamadas de hipnozoítos, responsáveis pela recaída e transmissão da doença meses após as primeiras manifestações dos sintomas (11) Na busca pela curar radicalmente da

malária vivax, a tafenoquina, medicamento de dose única para tratamento das formas latentes, teve sua aprovação pela *Food and Drug Administration* em 2018 (12–14).

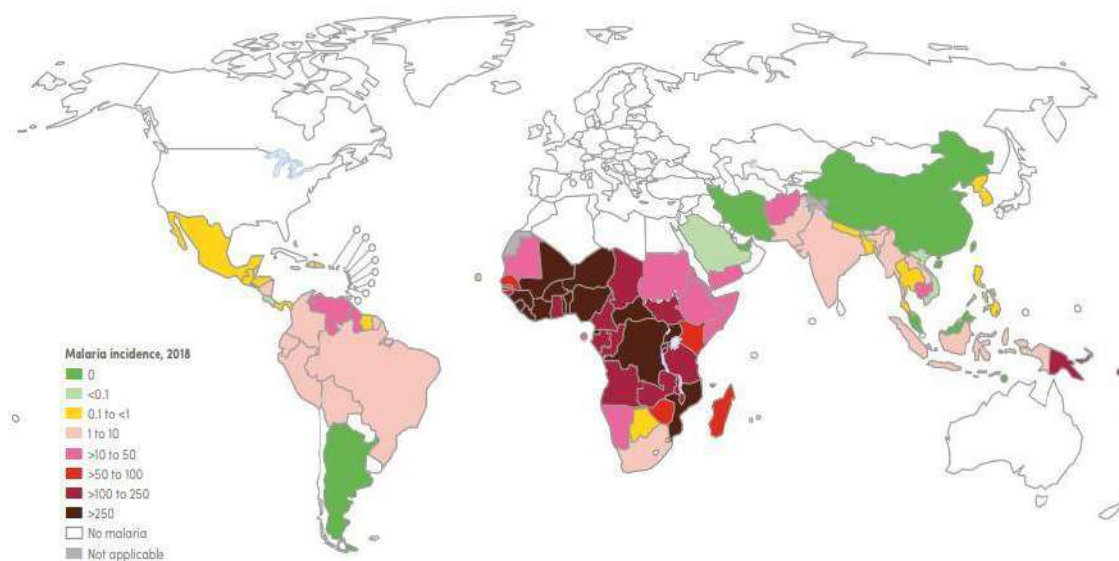


Figura 01 - Incidência de malária (casos por 1000 habitantes em risco) no mundo. Fonte: OMS(15).

Nas Américas, 141 milhões de pessoas se encontram em risco (10). *Plasmodium vivax* é o parasita predominante e responsável por 75% dos casos. O Brasil é o país que concentra o maior número de casos desta doença (**Figura 02**). No ano de 2020, 145.188 mil casos de malária foram reportados (16), sendo que aproximadamente 90% dos casos são decorrentes da infecção por *P. vivax* (17).

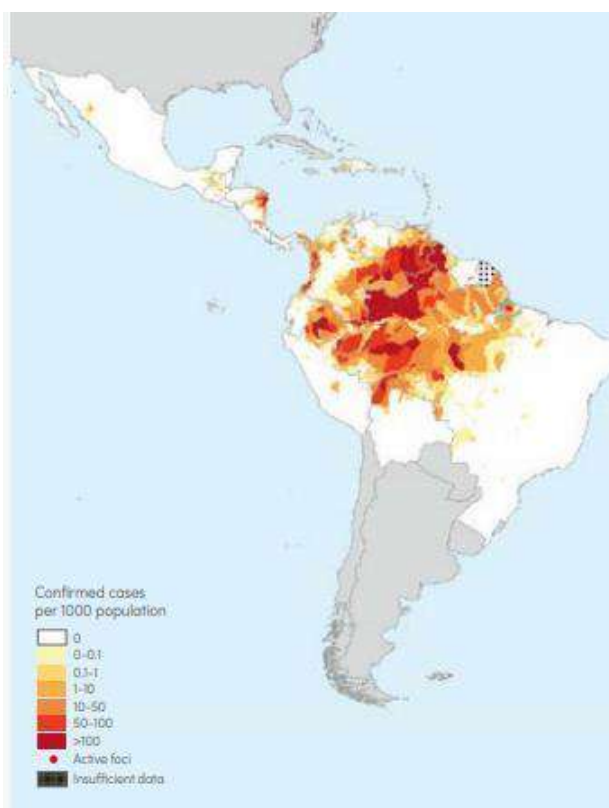


Figura 02. Casos confirmados de Malária por 1000 habitantes entre 2010 – 2020 na região das Américas. Fonte: OMS (Reporte Malária) (15).

Cerca de 99% da transmissão da malária no Brasil concentra-se na região da Amazônia Legal (estados do Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins e parte do Estado do Maranhão). Na extra-amazônica, os casos ocorrem geralmente em área de Mata Atlântica e possuem maior letalidade devido, principalmente, ao retardo no diagnóstico e tratamento (**Figura. 03**).

A transmissão da malária no Brasil ocorre, geralmente, em áreas rurais, comunidades ribeirinhas, áreas indígenas, garimpos e assentamentos, mas casos também são registrados em áreas urbanas e periurbanas (18). Na Amazônia legal, as condições climáticas, socioambientais regionais e o processo de ocupação de áreas florestais são extremamente favoráveis à ocorrência (19,20). O ambiente natural formado por densas florestas e um corpo d'água denso, alta umidade e temperatura ao longo de todo o ano, favorecem a proliferação dos anofelinos vetores de malária (21).

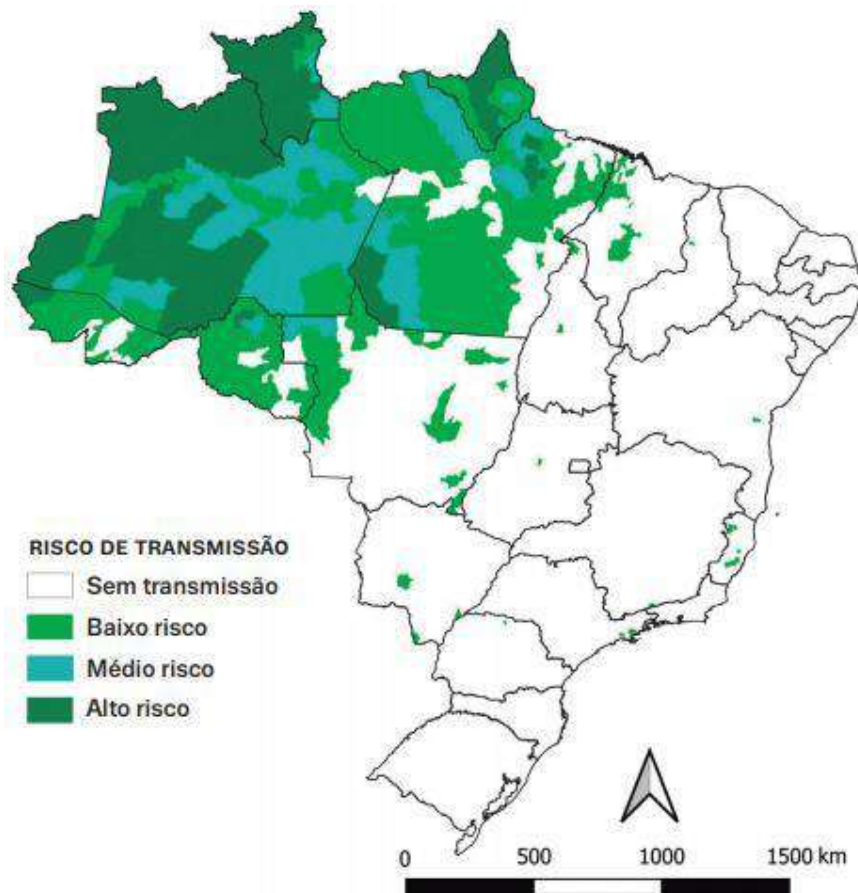


Figura 03 – Mapa de risco de infecção de Malária no Brasil, 2018. Fonte: Brasil (18).

Os principais vetores da malária no Brasil são do subgênero *Nyssorhynchus*, com destaque para as espécies *Anopheles (Nyssorhynchus) darlingi* (22,23), *Anopheles (Nyssorhynchus) albitarsis*, *Anopheles (Nyssorhynchus) aquasalis*, *Anopheles (Kerteszia) cruzii* e *Anopheles (Kerteszia) bellator* (24) (**Figura 04**).

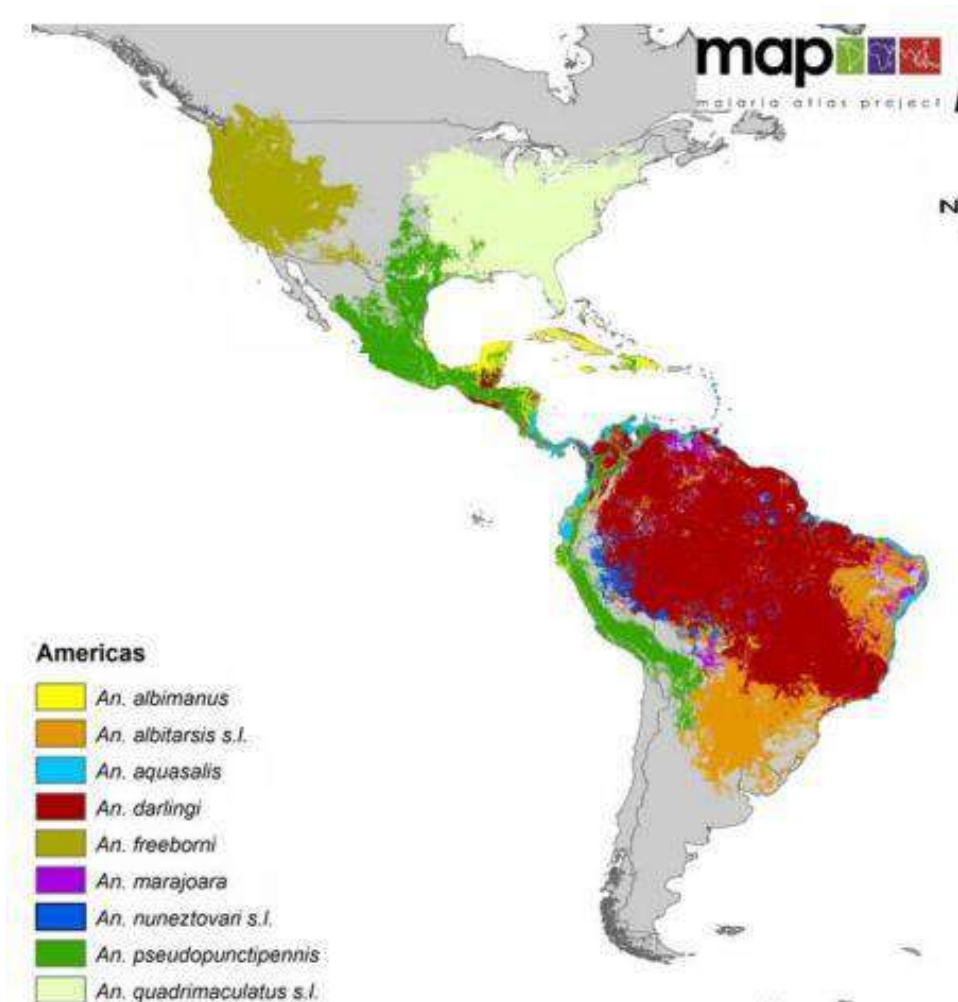


Figura 04. Distribuição dos principais vetores de malária nas Américas. Fonte: Sinka et al. (25).

O Estado do Amazonas, maior unidade federal do território brasileiro, com área de 1.570.745.680km², é uma área altamente endêmica para a malária (26). Contribuindo com 41,1% do total de casos de malária da região Amazônica no ano de 2020, o estado do Amazonas registrou no ano de 2020 um total de 58.973 casos autóctones de malária. No período de janeiro a junho de 2021, foram registrados 23.667 casos autóctones da doença, uma redução de 15,6% no total de casos autóctones registrados no estado, em relação ao mesmo no ano anterior (16)

1.2 Sintomas e sequelas da malária cerebral

1.2.1 Associadas ao *P. falciparum*

A infecção pelo *P. falciparum* causa a forma mais grave de malária e o maior número de óbitos. A capacidade dos eritrócitos infectados por *P. falciparum* de aderir de forma eficiente aos receptores vasculares do hospedeiro distingue esse parasito dos demais parasitos da malária que infectam humanos. Isto é geralmente considerado uma razão importante e particularmente perigoso (27). *P. falciparum* frequente produz Malária cerebral (MC). Essa complicação, particularmente, ocorre quando os glóbulos vermelhos parasitados rompem a barreira hematoencefálica e são sequestrados na microvasculatura neural. Resultados de autópsia determinaram que o sequestro intravascular de glóbulos vermelhos infectados com Plasmodium está associado a danos perivasculares, incluindo lesão axonal, perda de mielina e quebra da barreira hematoencefálica (28–30). A MC é caracterizada principalmente por convulsões, coma, entre outros sinais neurológicos (31). As sequelas neurológicas da MC (**Tabela 01**) são mais graves em crianças do que em adultos (32).

Os fatores subjacentes exatos que desempenham papel na neuropatogênese levando a resultados neurológicos ruins em crianças não são claros (33). A prevalência de déficits neurológicos varia entre 6% e 29% na alta hospitalar. Em adultos, as sequelas são menos comuns e variam de 3 a 10%. As avaliações clínicas de longo prazo de MC em crianças revelam elevada persistência de sequelas neurológicas, incluindo hemiplegia, ataxia, paresia, distúrbios convulsivos, déficits de linguagem, comportamento alterado, paralisia cerebral grave e deficiências cognitivas (31,32). Essas sequelas levam ao comprometimento da qualidade de vida e à perda de anos de vida ajustados por incapacidade (34).

Tabela 01. Sequelas neurológicas da malária cerebral. Fonte: Idro et al. (35)

| Tipo de sequela | Sequela na fase aguda | Sequela de longo prazo |
|---|--|---|
| Motora | Espasticidade (hemiplegia, quadriparesia ou tetraplegia), paralisia dos nervos cranianos e hipotonia central | Sequelas transitória. |
| Desordens dos movimentos | Ataxia, tremores e distonia | Sequelas transitória |
| Deficiência visual | Cegueira e graus mais leves de deficiência visual | Sequelas transitória |
| Deficiência em fala e linguagem | Afasia | Afasia, deficiências na pragmática (uso da linguagem), linguagem receptiva e expressiva, busca de palavras, conteúdo, vocabulário e fonologia |
| Déficits cognitivos | Déficits em memória de trabalho, atenção e aprendizagem | Prejuízos na atenção, função executiva e memória de trabalho, funcionamento não verbal e aprendizagem |
| Epilepsia | Convulsões tônicas clônicas generalizadas e convulsões generalizadas secundariamente | Dificuldades de atenção, impulsividade e hiperatividade, distúrbios de conduta, comportamento autolesivo e destrutivo em crianças e síndrome neurológica pós-malária |
| Dificuldades de comportamento e sequela neuropsiquiátrica | Convulsões tônicas clônicas generalizadas e convulsões generalizadas secundariamente | Dificuldades de atenção, impulsividade e hiperatividade, distúrbios de conduta, comportamento autolesivo e destrutivo em crianças e síndrome neurológica pós-malária (psicose aguda, fala e comportamento inadequados, alucinações, catatonia e convulsões) em adultos. |

1.2.2 Associadas ao *P. vivax*

Aproximadamente um terço da população global está em risco de infecção pelo *P. vivax* (36). Embora predominante, essa espécie ainda é pouco estudada, principalmente, porque até recentemente acreditava-se que os casos eram pouco graves e quando comparados a malária falciparum seriam menos graves com menor número de óbitos (37,38). Contudo, nas últimas décadas, relatos de casos graves, mesmo com baixa parasitemia, e mortes tem sido relatados (11,39,40). A malária vivax, antes considerada

benigna, acarreta uma série de episódios recorrentes de febre intensa (39°- 41° C) acompanhada de cefaleias, mal-estar, sudorese profusa, prostração, mialgias e artralgias, fadiga, dores no corpo, náuseas e vômitos, podendo surgir sintomas gastrointestinais, icterícia e colúria.

As principais complicações da malária vivax incluem malária cerebral, anemia grave, edema pulmonar, insuficiência renal aguda, anemia grave e/ou hemorragia, síndrome respiratória aguda grave, insuficiência renal, acidose coagulação intravascular disseminada, e infecções secundárias. A malária grave apresenta uma mortalidade de cerca de 100% quando não tratada e de 10 a 20% quando tratada (41)(42,43).

Apesar da MC ser descrita como uma condição potencialmente fatal associada à infecção por *Plasmodium falciparum*, recentemente, no entanto, surgiram relatos de malária cerebral por *P. vivax* em crianças em diferentes partes do mundo (44,45) (**Tabela 02**).

Tabela 02. Trabalhos que relatam a malária cerebral associados a monoinfecção por *P. vivax* em crianças. Fonte: Tanwar et al. (45).

| <u>Localização, ano</u> | <u>No de casos</u> | <u>Idade em anos</u> | <u>Apresentação</u> |
|----------------------------------|--------------------|----------------------|--|
| Rússia, 1944 (46) | 12 | 4-17 | Convulsões e redução da consciência |
| África, 1967 (47) | 1 | 18 | Redução da consciência |
| Jammu, Índia, 1976(48) | 3 | 3,5, 7, 9 | Coma, convulsões e delírio |
| Nova Deli, Índia, 1985 (49) | 6 | 4-12 | Coma (4/6 casos), convulsões, (5/6), hemiparesia (1/6) |
| Aligarh, Índia, 1986 (50) | 4 | 4 | Malária cerebral |
| Índia, 1992 (51) | 2 | 2,3 | Coma e convulsões |
| Malatya, Turquia, 2006 (52) | 1 | 4 | Malária cerebral (estado epiléptico) |
| Kolkata, Índia, 2007 (53) | 2 | 12 | Malária cerebral |
| Maharashtra, Índia, 2008 (54) | 1 | 10 | Disfunção cerebelar com sensório intacto |
| Papua, Indonésia, 2008 (55) | 16 | 16 | Consciência prejudicada |
| Papua, Nova Guiné, 2008 (56) | 22 | 22 | Convulsões e diminuição da consciência |
| Jammu, Índia, 2009 (57) | 2 | 1,4 | Malária cerebral, hidrocefalia, trombocitopenia grave |
| Kolkata, Índia, 2009 (58) | 1 | 7 | Malária cerebral com pancitopenia |
| Nova Deli, Índia, 2009 (59) | 3 | 1,5-11 | Malária cerebral |
| Bikaner, Índia, 2008 - 2010 (60) | 9 | - | Malária cerebral |

Um estudo observacional prospectivo realizado na Índia evidenciou que 32,5% dos pacientes apresentaram MC (61). De modo semelhante, Beg et al., sugeriu o envolvimento cerebral na infecção por *P. vivax* em um senhor de 60 anos no Paquistão que apresentava crises tônico-clônicas e confusão mental. As imagens de ressonância magnética indicaram lesões nos gânglios da base (62). Kochar et al., evidenciaram a ocorrência de malária cerebral em 27,7% (3 de 11) dos pacientes com malária vivax em Bikaner (oeste da Índia)(60). Sequelas neurológicas são raramente relacionadas a monoinfecção pelo *P. vivax* (63). Harish e Gupta, reportaram o caso de um menino indiano de um ano que apresentou sangramento intracerebral maciço e hidrocefalia sintomática que se manteve (57). Em outro estudo na Turquia, Ozen et al., descreveram o caso de uma criança com 4 anos de idade em coma com edema cerebral difuso, após o quadro infeccioso desenvolveu atividade epiléptica generalizada (52). Um estudo prospectivo observacional, realizado na Índia Jain et al., evidenciou a presença de sequelas neurológicas e psiquiátricas em 32% de 22 pacientes (crianças e adultos) que desenvolveram a forma grave de malária. Um paciente apresentou um quadro de psicose e outro fraqueza extrema (incapacidade de andar e sentar-se sem ajuda) (63).

1.3 Malária e cognição

A cognição é um fenômeno complexo que envolve processos neurofisiológicos, que ocorrem simultaneamente, em resposta as interações com o mundo físico e cultural. É a expressão de pensamentos, intenções, impulso (inconsciente ou não) que se originam a partir de interações bioquímicas entre as células do sistema nervoso (64). O estudo da cognição considera as interações que o indivíduo estabelece com o meio e a comunidade (65,66).

O fenômeno cognitivo compreende uma sofisticada coleção de funções mentais e engloba: atenção, percepção, compreensão, aprendizagem, memória raciocínio, entre outras. Esses atributos mentais permitem que o homem compreenda e relacione-se com o mundo e seus elementos; planeje, solucione problemas, monitore e julgue, sendo estes considerados funções de alto nível (67,68). A cognição é interpretada como um processo onde ocorre a compreensão conceitual da realidade (69).

Algumas evidências revelam que a malária pode levar a um significativo déficit cognitivo e alterações comportamentais, mesmo após episódios não graves, que pode persistir por anos. Contudo, as sequelas neurológicas parecem ser restrito à malária severa (70). A associação entre malária e cognição é relevante, mas são poucos os estudos que abordam esse fenômeno e o fardo do comprometimento cognitivo é rotineiramente esquecido. Dado o elevado número de infecções que ocorrem em todo o mundo, a magnitude do problema possivelmente será substancial (71). As sequelas comportamentais e neurocognitivas carecem de tratamento específico e eficaz. Contudo, a imunomodulação pode ser potencialmente uma estratégia de melhoria cognitiva (72).

Os poucos estudos privilegiam o impacto cognitivo decorrente da malária causada por *P. falciparum* e mais especificamente na MC, que pode ser a principal causa de deficiência cognitiva de curto e longo prazo em crianças na África Subsaariana (73,74). Um estudo delineado por Boivin et al., avaliou 44 crianças (com idades entre 5 e 12 anos de idade) em Uganda, que desenvolveram MC após infecção pelo *P. falciparum* e observaram que 21,4% das crianças apresentaram déficits cognitivos, mais especificamente na memória de trabalho e atenção após seis meses da infecção e 26,3% apresentavam déficits cognitivos atencionais mesmo após dois anos da MC (73). Déficits motores, prejuízos na fala e linguagem, bem como déficits na atenção, memória e funcionamento não verbal foram evidenciadas em um estudo desenvolvido por Idro et al., em 34 crianças (de um total de 244 crianças que com MC) com idade entre 6 e 9 anos, 20 meses após MC. Além disto, identificaram que convulsões múltiplas, coma profundo/prolongado, hipoglicemia e características clínicas de hipertensão intracraniana (75) são fatores de risco para deficiências neurológicas e cognitivas. Kihara et al., conclui, a partir de uma revisão sistemática, que a malária falciparum afeta o desempenho cognitivo a curto e longo prazo (76). Datta et al., desenvolveram um estudo prospectivo que avaliou as concentrações de proteína tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) de 145 crianças (18 meses e 12 anos) de Uganda com MC. Ao longo dos 02 anos do seguimento, foi identificado que as concentrações de tau no LCR na admissão foram associadas à presença de déficits neurológicos na alta hospitalar e aos 6, 12 e 24 meses após a alta (77).

Existem apenas quatro estudos que buscam investigar a repercussão da infecção decorrente do *P. vivax* na cognição. Todos avaliaram crianças sem malária

grave. Um desses estudos foi realizado no Sri Lanka e determinou o impacto de curto prazo da malária no desempenho cognitivo de 571 escolares (com idades entre 1 a 8 anos) (78). Os outros três estudos foram realizados em território brasileiro (79–81). A primeira evidência, na América Latina, de que a infecção repercute negativamente na cognição humana foi feito por Oliveira-Ferreira et al., em um estudo transversal realizado no município de Careiro, Amazonas com 198 escolares (com idades entre 6 a 14 anos). Os autores identificaram que a malária vivax não grave compromete o desempenho escolar das crianças e adolescentes (79). Tapajós et al., realizaram um estudo transversal e acompanharam 219 escolares (com idades entre 2 e 7 anos) na comunidade do Brasileirinho, na cidade de Manaus revelou que a malária vivax é um fator de risco para baixo desenvolvimento cognitivo (80). Brasil et al., em estudo na Ilha de Marajó com 17 escolares (com idades entre 2 e 10 anos) demonstrou que crianças com histórico de malária vivax apresentavam significante prejuízos no domínio cognitivo, afetivo, instrumental (resolução de problemas em atividades da vida diária) e em compreensão verbal (raciocínio e abstração centrados na compreensão e expressão verbal) (82).

1.3.1 Malária e funções executivas

As habilidades executivas evoluem ao longo da infância e da adolescência (**Figura 05**), paralelamente à mielinização e sinaptogênese dos lobos frontais e diminui com a idade conforme à perda da função pré-frontal. Tarefas que requerem as funções executivas (FEs) ativam redes neurais distribuídas que envolvem proeminentemente o córtex pré-frontal (**Figura 06**), mas também incluem o córtex parietal, gânglios basais, tálamo e cerebelo (83).

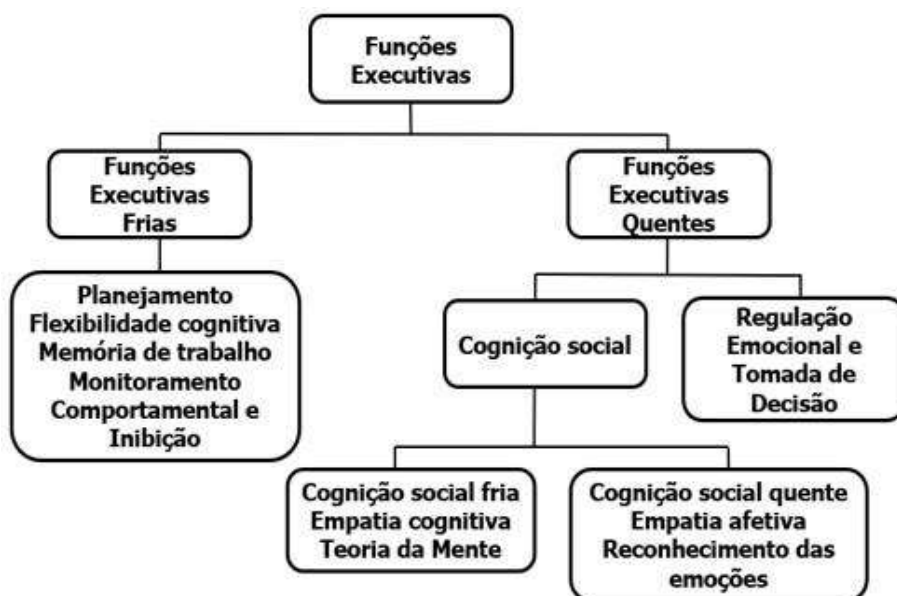


Figura 05. Estrutura dos processos das funções executivas. Fonte: Chan et al (84) e McDonald (67).

As FEs são aquelas envolvidas em cognições complexas, como resolver novos problemas, modificar o comportamento à luz de novas informações, gerar estratégias ou sequenciar ações complexas (86). Coordenação, controle e orientação para metas estão, portanto, no cerne do conceito de função executiva (87–89). As FEs podem ser organizadas em quentes e frias (**Figura 05**). As habilidades quentes são responsáveis pelo processamento emocional, motivacional e de análise de riscos/benefícios. Esses componentes estão mais relacionados com o córtex pré-frontal orbitofrontal e ventromedial (90,91). As funções frias respondem pelos processos racionais, lógicos e abstratos e estão associadas ao córtex pré-frontal dorsolateral (92,93) (**Figura 06**).

Os poucos estudos que examinam vários aspectos da função executiva indicam o potencial impacto negativo da malária na função executiva (95) (96). Hickson et al., em um estudo prospectivo com crianças (idades entre 2 e 10 anos) de Uganda, que apresentaram MC e anemia malárica grave identificaram que a lesão renal aguda é um fator de risco para comprometimento neurocognitivo, mais especificamente nas FEs (97). Um estudo longitudinal realizado por Knox et al., em Malawi com crianças (idade superior a 6 anos) que tiveram MC e retinopatia confirmada demonstrou a presença de déficit nas FEs (98). Outro estudo (complementar) realizado também em Malawi, Boivin et al., confirmaram os efeitos neurocognitivos de longo prazo da MC e retinopatia,

especialmente nas áreas de memória e funcionamento executivo (99). Kariuki et al., em estudo no Quênia acompanhou crianças com idade entre 6 e 9 anos que apresentaram malária grave e constatou o comprometimento da função executiva associado a problemas neurológicos específicos, como quadro de convulsões (95).

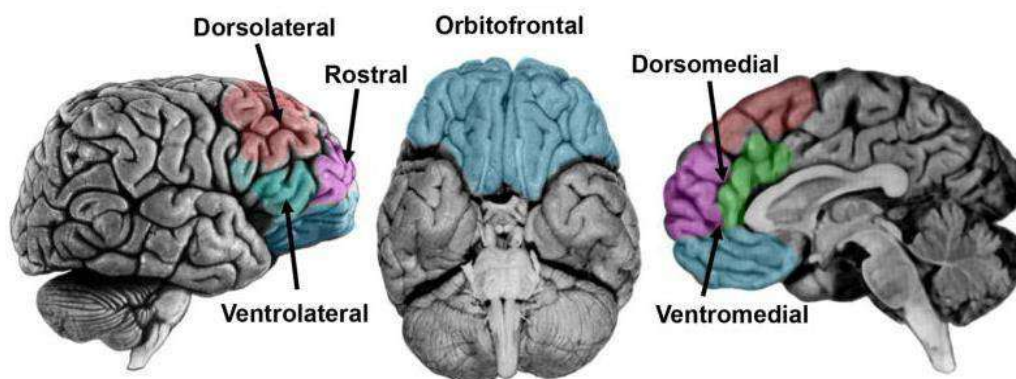


Figura 06. Áreas relacionadas as funções executivas frias e quentes. Fonte: Szczepanski e Knight (94).

Os poucos estudos que examinam vários aspectos da função executiva indicam o potencial impacto negativo da malária na função executiva (95) (96). Hickson et al., em um estudo prospectivo com crianças (idades entre 2 e 10 anos) de Uganda, que apresentaram MC e anemia malárica grave identificaram que a lesão renal aguda é um fator de risco para comprometimento neurocognitivo, mais especificamente nas FEs (97). Um estudo longitudinal realizado por Knox et al., em Malawi com crianças (idade superior a 6 anos) que tiveram MC e retinopatia confirmada demonstrou a presença de déficit nas FEs (98). Outro estudo (complementar) realizado também em Malawi, Boivin et al., confirmaram os efeitos neurocognitivos de longo prazo da MC e retinopatia, especialmente nas áreas de memória e funcionamento executivo (99). Kariuki et al., em estudo no Quênia acompanhou crianças com idade entre 6 e 9 anos que apresentaram malária grave e constatou o comprometimento da função executiva associado a problemas neurológicos específicos, como quadro de convulsões (95).

1.3.2 Malária e memória de curto prazo e de trabalho

A memória é a habilidade de modificar um comportamento de acordo com experiências anteriores. Envolve processos como codificação, armazenamento e

recuperação de informações. É um prodígio formado por sistemas que são classificados tanto pelo tipo de informação (sua natureza - explícita, implícita ou operacional trabalho) quanto pelo prazo para a manutenção dessa informação (curto e longo prazo) (100). A memória de curto prazo é aquela que está encarregada de processar as unidades de informação recém-recebidas e é caracterizada por sua capacidade limitada. Esse tipo de memória é limitado pelo tempo (101).

A memória de curto prazo, também é denominada de memória trabalho, e sob esse rótulo, se apresenta como uma variável de cognição amplamente investigada nos últimos anos(102). A memória de trabalho (**Figura 07**), que é um componente das funções executivas frias (**Figura 05**), foi um modelo proposto em 1974 por Baddeley e Hitch (103) que pode ser compreendido como um sistema de memória de curto prazo, que está envolvido no processamento temporário e no armazenamento de informações. Um sistema de capacidade limitada, encarregado de armazenar brevemente as informações em um código fonológico (104–106).

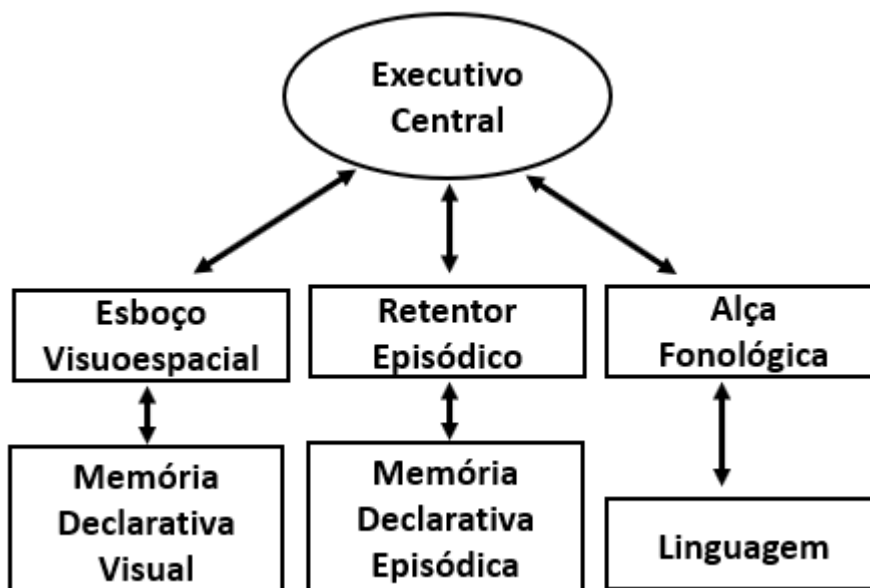


Figura 07. Modelo multicomponente de memória de trabalho. Fonte: Baddeley (106).

O modelo de memória de trabalho é constituído de quatro componentes: (a) executivo central; (b) esboço visuoespacial; (c) retentor episódico e (d) alça fonológica (**Figura 07**). O executivo central é o responsável pelo gerenciamento das manipulações e operações com representações que ocorrem na memória de trabalho(107). O esboço

visuoespacial é responsável por manter e manipular informações visuais e espaciais e está envolvido em imagens visuais (108,109). A alça fonológica consiste na reserva fonológica e no sistema de ensaio articulatorio que possibilita a manutenção da informação de cunho fonológico e particularmente de cunho verbal. A alça fonológica contém uma representação cognitiva de informações verbais ou auditivas. Seu sistema de ensaio articulatorio facilita o processamento semântico, mantendo as informações em armazenamento temporário por meio da repetição de informações verbais ou auditivas (110,111). O retentor episódico é o subcomponente mais recentemente. Ele reúne informações provenientes de diferentes fontes, decodifica-as e as retém em um armazenamento multidimensional que pode ser acessado por meio da percepção consciente (112,113).

Alguns trabalhos que buscaram associar ou correlacionar a malária e aspectos cognitivos foram estruturados em investigar os desfechos dessa infecção na memória de curto prazo (114). Em uma coorte prospectiva no Quênia, uma bateria de testes de memória diária foi administrada em 487 crianças (com idades entre 7 a 9 anos). Dessas 152 crianças com MC, 156 com malária mais convulsões complexas e 179 crianças não expostas a nenhuma das condições. Os resultados mostram que a exposição a MC foi associada a um comprometimento específico da memória. (115).

Um estudo realizado por Bangirana et al., em Uganda, acompanhou 62 crianças (com idades entre 5 e 12 anos) que haviam sido infectadas por *P. falciparum* (9 com malária cerebral, 34 tendo convulsões e 19 com falta de consciência) e déficits de atenção e da memória de trabalho foram observadas. Crianças com malária cerebral tinham quase 4 vezes mais riscos de deficiência cognitiva (114).

John et al., realizaram uma coorte prospectiva e acompanharam 261 crianças (com idades entre 4 a 12 anos) ugandesas. Dessas, 86 apresentaram MC, 76 desenvolveram malária não complicada e 99 eram controles da comunidade e sem infecção. O LCR e os níveis séricos de 12 citocinas ou quimiocinas foram medidos em 76 crianças com MC e em 8 crianças do grupo controle. Os resultados demonstraram que as crianças com MC apresentavam um risco aumentado para déficits neurológicos. Após 6 meses, as crianças foram avaliadas e foi identificado prejuízo em memória de trabalho nas crianças com MC (74).

Em um estudo randomizado delineado por Boivin et al., foi realizada uma intervenção cognitiva em 300 crianças (com idades não informadas), de Uganda. Dessas, 150 sobreviventes de malária grave e as restantes, um grupo controle sem infecção. A intervenção consistiu em a aplicação de uma série de medidas computacionais ao longo de 24 sessões. Um ano depois, as crianças foram testadas e se observou que as crianças expostas, se beneficiaram da medida interventiva, apresentando melhora no desempenho de memória de trabalho (116).

1.3.3 Malária, cognição e modelo animal

Os mecanismos cognitivos subjacentes a malária, permanecem mal compreendidos e modelos experimentais de malária grave, particularmente o modelo murino utilizando a cepa *Plasmodium berghei* ANKA (PBA), um modelo bem estudado de MC experimental, são uma ferramenta valiosa para compreender os desfechos cognitivos e neurológicos associados a esta condição (111–113,117,118). Os estudos com modelo animal, debruçam-se em buscar compreender principalmente os mecanismos cognitivos e neurológicos, a partir da concretização de MC. Segundo Carvalho e Daniel-Ribeiro o modelo animal utilizando cepas de Plasmodium indutora de MC é uma ferramenta bem estabelecida capaz de prever o desenvolvimento de MC com considerável especificidade (119).

Camundongos C57BL/6, infectados com a cepa PBA que desenvolveram MC apresentaram prejuízo significativo na memória visual após a fase aguda da infecção (120). Aumento significativo nos níveis de glutamato no sistema nervoso central (SNC) em camundongos infectados, sugere que esse aminoácido tem um papel importante na disfunção do SNC na MC (121).

A neuroinflamação, após a infecção de camundongos com PBA, influencia a expressão da neurotrofina, que prejudica a neurogênese hipocampal e aumenta a morte das células do hipocampo. Isto é associado ao comprometimento da memória, mas especificamente a de curto prazo, após o curso MC (118). A inflamação do SNC, em decorrência da MC, determina a liberação de citocinas inflamatórias, que afetam a neurogênese e repercutem em defeitos cognitivos (122). O estudo organizado por

Azevedo-Quintanilha et al., revelou que a deleção da integrina $\alpha\text{D}\beta$ altera o curso natural da malária severa experimental, demonstrando atividades anteriormente não reconhecidas de uma integrina leucocitária chave nas respostas imunoinflamatórias que medeiam o envolvimento cerebral (123).

Simhadri et al., identificaram alterações significativas no cérebro na MC, caracterizadas por redução da densidade das células dendríticas e da arborização dendrítica e varicosidades dendríticas extensas nos neurônios corticais do cérebro, o que sugere comprometimento cognitivo de longo prazo após malária grave (124). Kumar e Phanithi, observaram níveis diminuídos de proteína de LIMK-1, cofilina-1, fosfo-cofilina-1 e β actina, bem como a formação de bastonetes de actina-cofilina nas seções do cérebro de camundongos sintomáticos para MC. Esses achados fornecem fortes evidências de que a desregulação adicional da via LIMK-1 / Cofilin-1 pode afetar no desempenho cognitivo após a MC (125).

No estudo delineado por Sousa et al. camundongos infectados apresentaram distúrbios significativos de longa duração refletidos por um comportamento relacionado à memorização em campo aberto e tarefas de reconhecimento de objetos, acompanhado por um fenótipo ansioso (126). Estudos revelam que sequelas neurocognitivas de longo prazo podem seguir um episódio de malária sem complicações (70,72,127). O sistema imunológico desempenha um papel na manutenção da função neurocognitiva saudável e o uso potencial de imunógenos pode auxiliar no aumento ou recuperação da memória de reconhecimento (126).

1.4 Instrumentos que avaliam a cognição

A avaliação cognitiva é uma habilidade clínica valiosa. Facilita o diagnóstico de distúrbios que prejudicam o pensamento e permite estimativas mais precisas da capacidade funcional. É comumente empregada para a: (i) triagem de deficiências cognitivas; (ii) diagnóstico diferencial de causa de disfunções e transtornos psicológicos; (iii) classificação da gravidade do distúrbio ou monitoramento da progressão de doenças mentais (128). A realização dessa avaliação cognitiva exige o emprego de dois tipos instrumentos ou testes psicológicos. O primeiro são denominamos de “*screenings*” e são altamente sensíveis para sinalizar discretos

prejuízos cognitivos e um número máximo de processos psicológicos suspeitos. O segundo é empregado para confirmação de alguma condição psicológica, além de ser adequado para excluir falsos positivos, de modo seguro (129).

A psicologia tem se debruçado em estudar a cognição, principalmente em crianças e idosos, que permitem verificar como o desenvolvimento de determinadas áreas cerebrais e o refinamento das funções cognitivas, impactam no desempenho desses indivíduos em testes psicológicos. Isso ocorre especialmente em estudos cujo delineamento possibilita a avaliação do sujeito em momentos distintos (130,131).

Há uma variabilidade de instrumentos utilizados para avaliação da cognição em crianças (131) (**Quadro 01**).

| | |
|--|--|
| Quadro 01: Principais instrumentos para avaliação cognitiva de crianças. Fonte: Suehiro et al. (131)Inteligência | Teste de inteligência emocional para crianças (TIEC); Escala de Inteligência de Wechsler para a Idade Pré-Escolar e Primária (WPPSI); Teste R-2: Teste não verbal de inteligência para crianças; Bateria Multidimensional de Inteligência Infantil (BMI); Escala de Maturidade Mental Columbia (EMMC); Matrizes Progressivas de Raven (MPR); Escala Terman-Merrill; Conservação de quantidades contínuas e descontínuas do exame clínico de Piaget; Escala Wechsler de Inteligência para Crianças (WISC –III). |
| Linguagem | Prova de Consciência Sintática (PCS); Lista de Avaliação de Vocabulário Expressivo (Lave); Teste de Vocabulário de Figuras USP (TVFUSP); Teste de Vocabulário por Imagens Peabody (TVIP); Teste de nomeação de figuras (TNF); Avaliação da escrita e Leitura de palavras isoladas; Instrumento de avaliação da competência de leitura do aluno pelo professor; Prova de Consciência Fonológica por Figuras (PCFF); Teste de Competência de Leitura Silenciosa - Subteste de Escrita sob Ditado do Internacional Dyslexia Test (IDT) Tarefas Piagetianas Leitura de palavras e pseudopalavras isoladas Compreensão de leitura textual, por meio de questionário de compreensão da história e do reconto da história lida; Desenvolvimento Cognitivo e da Linguagem Expressiva – versão revisada (PODCLE-r); Teste de Cancelamento de Letra; Produção escrita de história; Leitura de palavras e pseudopalavras isoladas (LPI); Teste de Nomeação de Figuras por Escrita (TNFE); Teste de Nomeação Oral de Figuras (TNOF); Prova de Nomeação de Letras (PNL); Compreensão de leitura textual, por meio de questionário de compreensão da história e do reconto da história lida; Lista de Palavras com 323 Itens de Baixa Frequência; Escala ELM - Early language Milestone Scale; Teste de Avaliação do Desenvolvimento da Linguagem (ADL); Teste de Nomeação Automatizada Rápida (NAR); CONFIAS – Consciência Fonológica; Avaliação da escrita e Leitura de palavras isoladas; Teste de Desempenho Cognitivo-Lingüístico (TDCL). |
| Funções executivas | Teste das Trilhas – TMT – A/B; Torre de Londres – TLO; Teste Wisconsin de Classificação de Cartas – WCST; Jogo de Perguntas Busca com Figuras |

| | |
|-------------------|---|
| | Diversas (PBFDD); Tarefa de Brown-Peterson; Teste Cor-Palavra de Stroop – SCWT. |
| Rastreo cognitivo | Mini Exame do Estado Mental (MEEM); Baterias de habilidades cognitivas Woodcock-Johnson III (WJ-III); Teste Gestáltico Viso-motor de Bender; Jogo de Perguntas de Busca com Figuras Geométricas para Crianças com Deficiências Visuais – PBFDD-DV; Teste Luria Nebraska para crianças – TLN-C; NEPSY: Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento; Teste de Desempenho Cognitivo-Linguístico (TDCL); Tarefas Piagetianas. |
| Criatividade | Teste de Criatividade Figural Infantil. |
| Personalidade | Eysenck Personality Questionnaire Junior - EPQ-J; Desenhos |
| Autoconceito | Escala Infantil Piers-Harris de Auto-Conceito; Desenho da Figura Humana – DFH; Teste da Figura Humana de Goodenough; Teste Goodenough-Harris – desenho de um homem. |
| Atenção | Testes de Cancelamento: Figuras Geométricas e Letras em Fileiras – TC; Tarefa de Brown-Peterson; Teste Cor-Palavra de Stroop – SCWT; Teste das Trilhas – TMT – A/B. |
| Aprendizagem | Teste de Cancelamento de Símbolos; Teste de Desempenho Escolar – TDE; Avaliação Breve de Leitura, Escrita e Cálculo. |
| Memória | Teste Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test-RAVL; Tarefa de Brown-Peterson |
| Comportamento | Inventario Portage Operacionalizado (IPO); Protocolo Integrado de Desenvolvimento (PID); Escala de Locus de Controle; Questionário de Funcionamento Adaptativo; Escala de Ansiedade RCMAS; Escala Comportamental de Rutter A2 |

O **quadro 02**, mostra os principais instrumentos utilizados para avaliação da cognição em idosos (132). Alguns instrumentos são considerados “padrão ouro”. O MEEM é a escala de avaliação cognitiva mais usada no mundo (133,134). O WCST é bastante citado em diversas pesquisas (135–137). O Teste do Relógio (TDR), também é uma ferramenta prestigiada (129,138,139).

A variabilidade de déficits cognitivos decorrentes do envelhecimento, e de processo infecciosos ou metabólicos associados, exige a identificação precoce dos déficits, já que há influência do mesmo no curso da doença e na qualidade de vida do indivíduo e seus familiares.

Quadro 02: Principais instrumentos para avaliação cognitiva de idosos. Fonte: Martins et al. (132).

| | |
|---------|---|
| Atenção | MEEM; Teste Span de dígitos; Cambridge Cognitive Examination Revised (CAMCOG-R); TDR: TMT; Montreal Cognitive Assessment (MoCA); Subtestes Digit Symbol-Coding, Procurar Símbolos e Aritmética do WAIS-III; SKT; Mattis Dementia Rating Scale (MDRS); MEEMg; Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD); Forma Abreviada da WAIS-III; NEUPSILIN; Teste de Atenção concentrada de Toulouse-Piéron; Groton Maze Learning Test; Set-Shifting test, One-back e Two-back |
|---------|---|

| | |
|--------------------------|---|
| | tests; Teste de variáveis de Atenção Visual |
| Orientação | MEEM; CAMCOG-R; Clinical Dementia Rating (CDR); MoCA; PCL; CERAD; NEUPSILIN; Community Screening Instrument for Dementia |
| Linguagem | MEEM; Teste de Fluência verbal; CAMCOG-R; MoCA; Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC); Boston Naming Test (BNT); Fuld Object Memory Evaluation (FOME); PCL; MEEMg; TN-LIN; <i>Computer-Administered Neuropsychological Screen For Mild Cognitive Impairment</i> (CANSMCI-BR); ADAS-Cog; CERAD; Subteste Figura do roubo dos biscoitos do Teste de Boston para o Diagnóstico da Afasia; Bateria Arizona para Desordens de Comunicação e Demência; TROG-2; Community Screening Instrument for Dementia; Subteste Semelhanças do WAIS-III; NEUPSILIN; Forma Abreviada da WAIS-III; Teste Token; |
| Memória | MEEM; Teste de Fluência Verbal; Teste Span de Dígitos; CAMCOG-R; CDR; RAVLT; MoCA; BBRC; RBMT; FOME Lista de palavras; PCL; Subtestes Vocabulário, Symbol-Coding, Informação, Sequência de números e letras do WAIS-III; Teste dos Cubos de Corsi; SKT;MAC-Q; MDRS; MEEMg; TN-LIN; Subtestes Pares de Palavras I e II e Memória Lógica I e II da WMS-III; PDMT; CANSMCI-BR; CERAD; ADAS-Cog; Bateria Arizona para Desordens de Comunicação e Demência; Community Screening Instrument for Dementia; MSEQ; Metamemory Adulthood Questionnaire; Delay Visual Memory; Forma Abreviada da WAIS-III; NEUPSILIN; Groton Maze Learning Test; Set-Shifting test, One-back e Two-back tests; Teste de Recordação Seletiva de Buschke; Teste Token; Teste de evocação tardia de figuras simples |
| Funções Executivas | Teste de fluência verbal; Teste Span de dígitos; CAMCOG-R; CDR; TDR; TMT; MoCA; BBRC;FOME; WCST; Teste dos Cubos de Corsi; SKT; BAF; MDRS; Subtestes Procurar Símbolos, Cubos, Compreensão, Raciocínio Matricial do WAIS-III; CANSMCI-BR; CERAD; Forma Abreviada da WAIS-III; NEUPSILIN; Groton Maze Learning Test; Set-Shifting test, One-back e Two-back tests; Teste dos Cinco dígitos; Torre de Hanói |
| Praxia | MEEM; TDR; CAMCOG-R; MoCA; BBRC; MEEMg; ADAS-Cog; MDRS; CERAD; Bateria Arizona para Desordens de Comunicação e Demência; Community Screening Instrument for Dementia; NEUPSILIN |
| Habilidade visuoespacial | TDR; Subteste Digit Symbol-Coding e Cubos do WAIS-III; Stick Design Test; ADAS-Cog; CERAD; |
| Cálculo | MEEM; CAMCOG-R; CERAD; Subteste Aritmética do WAIS-III; Forma Abreviada da WAISIII; NEUPSILIN |

1.4.1. Miniexame Do Estado Mental (MEEM)

Existem muitos instrumentos de triagem cognitiva. O mais utilizado com idosos é o Miniexame do Estado Mental (MEEM) (140). Esse instrumento já foi traduzido para uma variedade de idiomas (141). É considerado um teste de referência para psiquiatras, neurologistas, geriatras e psicólogos do envelhecimento. O MEEM foi desenvolvido com o intuito de avaliar o estado mental, mais especificamente sintomas de demência. Sua criação derivou da necessidade de uma avaliação padronizada,

simplificada, reduzida e rápida no contexto clínico. Perto de completar quase meio século de existência e com mais de 20 anos de adaptação para o contexto brasileiro, ele permanece sendo o instrumento de rastreio do status cognitivo mais utilizado(141).

O MEEM é composto por questões que avaliam orientação no tempo e local, registro e evocação de palavras, atenção e habilidade de cálculos simples, linguagem e capacidade construtiva visual (praxia). A popularidade do MEEM pode ser atribuída à brevidade (11 itens; 5-10 minutos para administrar) e cobertura de domínios cognitivos relevantes (142,143).

Alguns estudos já realizaram o emprego do MEEM como medida avaliativa em quadros parasitários. Ramirez-Bermudez et al., realizaram uma coorte prospectiva, em Cidade do México, com 90 pacientes idosos com neurocisticercose (NCC) não tratada, que foram classificados como tendo ou não demência de acordo com os critérios do DSM-IV. Dados de exames de imagem e do líquido cefalorraquidiano foram registrados. As medidas cognitivas foram repetidas seis meses após o tratamento com albendazol e esteróides. Na avaliação inicial, 15,5% (n = 14) dos pacientes foram classificados como portadores de demência. Após seis meses, 21,5% dos pacientes do grupo de demência continuaram a ter um transtorno de demência completo e 78,5% não preenchiam mais os critérios do DSM-IV para a condição. Os resultados deste estudo sugerem que a demência ocorre com frequência em pacientes com NCC não tratada, sendo reversível na maioria dos casos (144).

Verma e Kumar, reportaram um caso de um homem de 65 anos de idade, destro, pós-graduado e escriturário de profissão, que apresentou cefaleia occipital de intensidade moderada a grave, com episódios ocasionais de vômito de 4 meses de duração e declínio progressivo gradual nas funções cognitivas de 3 meses. Seu declínio cognitivo foi grave o suficiente para prejudicar seu desempenho pessoal e ocupacional. O ELISA para anticorpo IgG contra glicoproteína sérica de *Taenia solium* foi positivo e a ressonância magnética revelou múltiplos cistos envolvendo todo o córtex cerebral e o paciente foi diagnosticado com NCC. O MEEM foi empregado como medida avaliativa, tanto na admissão do paciente quanto após o tratamento. Houve melhora nas funções cognitivas após 2 semanas, a cefaleia cedeu e a pontuação do MEEM melhorou para 24

(cálculo 4/5, registro 3/3, recall 2/3). Ele foi capaz de fazer seu trabalho oficial de forma independente após 6 meses (145).

Um estudo caso-controle foi realizado em Mashhad, por Menati Rashno et al., para avaliar a infecção por *Toxoplasma gondii* em pacientes com Doença de Alzheimer (DA). As amostras de sangue de 87 pacientes com doença de Alzheimer (APs) e de 87 controles saudáveis foram coletadas e os anticorpos específicos IgM e IgG de *T. gondii* foram avaliados. A prevalência geral de infecção por *T. gondii* em pacientes com DA e no grupo controle, usando o ensaio ELISA, foi obtida como 66,6% (58/87) e 56,32% (49/87), respectivamente. Os achados revelaram que a maior prevalência de *Toxoplasma gondii* em pacientes com DA em comparação aos controles mostrou o possível impacto deste parasita na DA. No estudo em questão, o MEEM foi empregado para determinar a gravidade da demência dos expostos (146).

Chen et al., reportaram o primeiro caso importado na China de tripanossomíase humana africana, causada por *Trypanosoma brucei gambiense*. Um marinheiro chinês após retornar do Gabão em 2014, recebeu o diagnóstico com atrasado e a recidiva o levou a morte, apesar do tratamento com eflornitina, conforme recomendado pela OMS para *T. b. gambiense* em estágio avançado. No caso em questão, o MEEM foi empregado na admissão do paciente e revelou um comprometimento cognitivo moderado (147).

1.4.2. Inventário de Depressão de Beck - II (BDI-II)

O Inventário de Depressão de Beck - II (BDI-II) é um instrumento conhecido mundialmente e mensura a intensidade dos sintomas de depressão, através de uma escala de autorrelato. Composto por 21 itens com escore entre zero a três e quatro alternativas, que correspondem a 28 níveis crescentes de gravidade. A soma dos escores fornece um escore total, onde o maior escore indica alto grau de depressão e o escore mais baixo corresponde a ausência de depressão, contudo, não é uma ferramenta diagnóstica (148).

O BDI-II foi revisado em 1996 para ser mais consistente com os critérios de depressão da quarta edição do manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais

(DSM-IV). É um instrumento amplamente utilizado como um indicador da gravidade da depressão. Vários estudos fornecem evidências da confiabilidade e validade do instrumento em diferentes populações e grupos culturais e indivíduos expostos a traumas (149). A nova versão divide-se em duas subescalas: cognitiva-afetiva (itens do 1 ao 13) e físicos-somáticos (itens do 14 a 21), sendo apropriada para o uso com idosos (150) (148)(151,152). O diagnóstico diferencial entre demência e depressão é frequentemente difícil e nem sempre excludente, o que evidencia a necessidade da utilização de instrumentos psicológicos distinguir melhor ambas as condições (153) (154–156).

O BDI-II já foi empregado em diversos estudos que buscam correlacionar doenças parasitárias com transtornos psicológicos e psiquiátricos. Coccaro et al., elaborou na cidade de Denver, uma coorte prospectiva e os anticorpos IgG para *T. gondii* foram coletados entre 1991 e 2008 de 358, desses 110 indivíduos preencheram os critérios para transtorno explosivo intermitente (TEI), 138 preencheram critérios para algum transtorno psiquiátrico, mas não para TEI (controles psiquiátricos) e outros 110 participantes não possuíam evidência de qualquer diagnóstico psiquiátrico (controles saudáveis). As avaliações de agressão, raiva e impulsividade, bem como raiva de estado / traço, depressão (a partir do emprego do BDI-II) e ansiedade foram concluídas. O status soropositivo para *T. gondii* foi associado a maiores escores de agressão e impulsividade. Esses achados não foram explicados pela presença de outros transtornos síndromicos/de personalidade ou por estados ou traços relacionados ao humor deprimido ou ansioso. Esses achados sugerem uma relação entre *T. gondii* e agressão autodirigida (ou seja, comportamento suicida) e aumentam ainda mais a complexidade biológica da agressão impulsiva tanto de uma perspectiva categórica quanto dimensional(157).

Suvisaari et al., realizaram um estudo transversal em Helsinque nos anos 2000–2001. A partir de uma amostra nacionalmente representativa de 7112 finlandeses com 30 anos ou mais. O estudo teve por objetivo, investigar se a soropositividade para *T. gondii* estaria associada a transtornos depressivos, ansiosos e ao uso abusivo de álcool. Foi observado que soropositividade para *T. gondii* estava associada a maiores escores BDI-II e com transtorno depressivo e de ansiedade comórbido. Os achados demonstraram que soropositividade para *T. gondii* estaria associada a transtorno de

ansiedade generalizada, sintomas depressivos e transtornos depressivos e de ansiedade comórbidos, que não são mediados por inflamação (158).

Bay-Richter et al., realizaram uma coorte prospectiva, na cidade de Copenhagen com 459 indivíduos. O objetivo desse estudo foi verificar se *T. gondii* estaria associada aos sintomas de ansiedade, depressão e esgotamento. Os achados revelaram que as populações com ansiedade e Burnout e os depressivos moderados-graves eram mais propensas a ser soropositivas para *T. gondii*. Esses resultados sugerem que a soropositividade para *T. gondii* pode estar relacionada à ansiedade, esgotamento e potencialmente à gravidade da depressão. (159)

1.4.3. Teste do Relógio (TDR)

O teste do desenho do relógio (TDR) é uma medida de avaliação cognitiva de fácil e rápida aplicação, especialmente em idosos. Pode ser empregada na investigação da presença de comprometimento cognitivo de algumas habilidades cognitivas, tais como funções visuoespaciais, funções visuoespaciais, representação simbólica e grafomotora, linguagem auditiva, memória semântica e funções executivas (**Figura 05**). Déficits nessas habilidades estão relacionados ao comprometimento nos córtex frontal e temporoparietal (160,161).

O TDR se tornou um dos instrumentos de triagem cognitiva mais comumente usados e tal prestígio, se deve em parte, pelas seguintes características: (a) administração rápida; (b) aceitável para os pacientes; (c) fácil de marcar; (d) relativamente independente de cultura, idioma e Educação; (e) adequada padrão de teste-reteste e confiabilidade; (f) altos níveis de sensibilidade e especificidade; (g) correlação com medidas de gravidade e outras pontuações de classificação de demência; e (h) validade preditiva. Além de todos esses critérios, o instrumento testa uma ampla gama de habilidades, incluindo concentração e tolerância a frustração, compreensão, habilidades visuoespaciais, planejamento, visual memória e reconstrução, programação e execução motora, conhecimento numérico, pensamento abstrato, inibição de atração por características perceptivas (162,163).

A revisão sistemática e metanálise elaborada por Park et al., revelou que os estudos que utilizaram o TDR como medida avaliativa, indicaram a precisão e sensibilidade do instrumento. O TDR é o instrumento mais recomendado para rastrear déficits cognitivos em idosos (164). Em outra revisão sistemática, Meagher et al., reiteraram que a ferramenta é um rastreamento simples e fácil de administrar para comprometimento cognitivo em idosos (165).

Alguns estudos empregaram o TDR como medida avaliativa em quadros infecciosos e parasitários. Brito-Marques et al., conduziram um estudo observacional, na cidade de Recife, envolvendo 82 indivíduos positivos para o vírus da imunodeficiência humana com e sem queixas cognitivas. O objetivo do estudo foi avaliar e comparar o MEEM com outras medidas avaliativas e o TDR, sendo observada correlação positiva entre o MEEM e o TDR (166).

Em um estudo transversal controlado realizado por Ciampi de Andrade et al., na cidade de Belo Horizonte, 40 pacientes com NCC sem tratamento prévio, com idades entre 39,25 e 10,50 anos, foram submetidos a uma avaliação cognitiva e funcional abrangente e foram comparados com 49 (controles saudáveis) e 28 pacientes com epilepsia criptogênica (EC) de similar idade, nível educacional e frequência das crises. Os achados revelaram que os pacientes com NCC apresentaram prejuízo significativo nas funções executivas, verbais e memória não verbal, práxis construtivas e fluência verbal quando comparada com os controles saudáveis. Demência foi diagnosticada em 12,5% dos pacientes com NCC de acordo com os critérios do DSM-IV. Quando em comparação com pacientes com EC, pacientes com NCC apresentaram funcionamento alterado e episódico memória verbal, funções executivas, nomeação, fluência verbal, práxis construtivas e orientação visual espacial. O comprometimento cognitivo foi onipresente nesta amostra de pacientes com. No estudo em questão, o TDR foi uma das medidas avaliativas consideradas (167).

Pierrakos et al., realizaram, na cidade de Bruxelas um estudo prospectivo e observacional em uma unidade de terapia intensiva (UTI) de 33 leitos durante um período de um ano (ou seja, janeiro 2013 a janeiro de 2014). O interesse da pesquisa era investigar a associação entre perturbações da perfusão cerebral na sepse com possível declínio cognitivo (DC) após a alta do paciente da UTI. O teste do Método de Avaliação

de Confusão para Unidade de Terapia Intensiva (CAM-ICU) foi realizado diariamente, o MEEM e o TDR foram realizados na alta da UTI. Os autores concluíram que delirium, mas não alterações de perfusão cerebral, é um fator de risco independente para déficit cognitivo em pacientes sépticos que receberam alta da UTI (168).

1.4.4. Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)

O Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) é uma ferramenta clinicamente útil para discriminar lesões frontais das não frontais (**Figura 06**). É uma das avaliações amplamente utilizadas para estimar o funcionamento executivo e exige que o examinando desenvolva e mantenha uma estratégia apropriada de solução de problemas que são apresentados ao longo da realização do teste (169–172).

O WCST avalia as funções executivas frias, a saber, memória de trabalho, planejamento, controle inibitório ou inibição, flexibilidade cognitiva (173–176) (**Figura 05**). Desde 1963, tem sido amplamente utilizado por psicólogos clínicos para medir disfunção executiva (177,178). Diversos estudos apoiam o emprego do WCST, como uma avaliação psicológica e neuropsicológica importante para investigar funções executoras ao longo do envelhecimento, sendo um instrumento confiável e válido (179–181). WCST é empregado como ferramenta de rastreio e de auxílio no diagnóstico de patologias cognitivas em idosos (182). Em idosos acometidos com DA, o instrumento é sensível em identificar o efeito progressivo da doença no desempenho cognitivo e funcionamento executivo (178).

O teste consiste na apresentação de quatro cartões de estímulo (um cartão com um triângulo vermelho / duas estrelas verdes / três cruces amarelas / quatro círculos azuis) e uma pilha de 128 cartões respostas. Quatro cartões de estímulo são colocados no painel inferior e um cartão de resposta é colocado no painel superior. Cada cartão de resposta compartilha um, dois ou todos os três caracteres (cor, forma, número de ícones) com cada um dos cartões de estímulo. Apenas um personagem está em vigor para cada tentativa. Os participantes devem julgar qual cartão de estímulo compartilha o caráter efetivo atual com o cartão de resposta, ou seja, devem determinar uma combinação entre o cartão que possuem em mãos com os que estão dispostos no mostruário do teste. Importante ressaltar que o caráter efetivo (ou regra de combinação) é desconhecida para

os participantes de antemão, e os participantes devem determinar sua identidade com base em suas escolhas anteriores e o *feedback* correspondente. Um *feedback* positivo após a classificação correta muitas vezes significa que o caractere efetivo pode ser repetido na próxima tentativa, enquanto um *feedback* de erro significa que a regra anterior (ou seja, o caractere efetivo) não se aplica mais, e uma transformação de regra é necessária. A regra muda após 10 respostas corretas consecutivas sem qualquer pista. O teste termina até que o participante encontre corretamente a regra intrínseca 6 vezes ou o custo em 128 tentativas (177,183,184).

Uma versão eletrônica do teste WCST foi desenvolvido por Silva Filho e Lima (185). Nessa versão, a apuração é feita pela versão computadorizada dos Recursos de Avaliação Psicológica (PAR) do WCST e estudos que compararam o desempenho da WCST PAR ao da versão padrão do WCST revelaram que essas duas versões de teste produzem resultados semelhantes (186–188). A vantagem em utilizar a versão eletrônica é que ela garante melhor performance durante a aplicação e diminui o risco de erro na condução da testagem e posterior apuração (189).

Alguns estudos interessados em compreender quadros infecciosos e parasitários e sua associação com aspectos cognitivos, utilizaram o WCST como medida avaliativa. Interessados em compreender a associação entre a exposição a agentes infecciosos neurotrópicos e a função cognitiva Yolken et al., conduziram um ensaio clínico randomizado que contou com a participação de em 1.308 indivíduos, oriundos de 57 localidades dos Estados Unidos (com exceção do Alaska). A cognição foi avaliada no início do estudo por uma bateria de testes que rendeu pontuações compostas nos domínios de velocidade de processamento, memória verbal, vigilância, raciocínio e memória de trabalho, bem como uma pontuação neurocognitiva resumida, o WCST foi uma das medidas empregadas. Os resultados revelaram associação significativa entre o escore resumo neurocognitivo e anticorpos para HSV-1, mas não para HSV-2, CMV ou *T. gondii*. Os achados sugerem que o HSV-1 pode modular a função neurocognitiva de indivíduos com esquizofrenia por meio de sua capacidade de estabelecer latência no sistema nervoso central e sofrer reativação periódica (190).

A partir de uma coorte de nascimentos grande e bem caracterizada, Brown et al., avaliaram a relação entre a exposição pré-natal à influenza e toxoplasmose e

desempenho em o WCST e o *Trail Making Test*, parte B (Trilhas B), também como outras medidas de função executiva, em 26 pacientes com esquizofrenia da cidade de Alameda. Destes, 08 participantes foram expostos no útero à infecção materna, enquanto 16 não foram expostos. Pacientes expostos à infecção no útero cometeram significativamente mais erros totais no WCST, levaram significativamente mais tempo para completar as Trilhas B, déficits na fluência figural, sequenciamento de letras e números e amplitude de dígitos retroativa. Esse padrão de resultados sugere mudanças de habilidades que podem estar relacionadas a exposição gestacional (191).

Ene et al., conduziram, em Bucareste, uma coorte com adultos jovens com e sem infecção crônica por HIV. O interesse dos pesquisadores foi avaliar o impacto da toxoplasmose latente no funcionamento neurocognitivo e neurocomportamental. Uma série de instrumentos psicológicos foram utilizados, incluindo WCST e do BDI-II. Participantes com HIV apresentaram menor concentração de anticorpos para toxoplasma, tiveram pior desempenho do funcionamento neurocognitivo, com maiores valores de pontuação de déficit global e pior aprendizado, memória, velocidade de processamento da informação. Os dados revelam que a toxoplasmose latente pode contribuir para o comprometimento do funcionamento neurocognitivo em adultos jovens, incluindo aqueles com e sem infecção crônica por HIV (192).

1.4.5. Escalas de inteligência Wechsler (WAIS – III)

As escalas de inteligência Wechsler são amplamente utilizadas para avaliar as habilidades intelectuais e muitas vezes são incorporadas como componentes padrão em baterias de diagnóstico para avaliações psicológicas e neuropsicológicas (193). A versão revisada do instrumento, o WAIS-III, foi introduzido em 1997, sendo o instrumento de referência (194,195). É constituída de 14 subtestes que constituem a escala e destes, 03 subtestes avaliam a memória de trabalho (**Figura 07**), a saber: aritmética; sequências de números e letras; dígitos ordem direta e ordem indireta (196–198).

O subteste aritmética requer uma boa capacidade da memória de trabalho e da memória para sequências de procedimentos, sendo ambas necessárias para a resolução do problema proposto pelo subteste que carecem de resolução. Esse subteste avalia habilidades de cálculo, raciocínio matemático, capacidade de resolver as quatro

operações básicas e a habilidade de resolução de problemas complexos. A resolução desta tarefa exige que o indivíduo resolva mentalmente cada questão e as responda oralmente. É sensível para determinação de déficit de atenção e impulsividade (199,200).

A tarefa dos dígitos investiga as habilidades de recordação e repetição imediata (memória de trabalho). Consiste na repetição oral de sequências numéricas em ordem direta e inversa, A suspensão da tarefa é feita após 2 erros dentro de uma mesma série de repetição (201). A sequência de número e letras é composta de sete séries de números e letras, com três tentativa para repetição das séries. O número de elementos em cada série aumenta progressivamente, sendo que a primeira é composta de dois elementos e a última de oito. A aplicação é suspensa após o fracasso nas três tentativas de um item (série). A tarefa requer que o examinando organize e repita, oralmente, uma série de números e letras apresentadas verbalmente, colocando os números em ordem crescente e as letras em ordem alfabética (202).

O WAIS-III foi empregado em um estudo longitudinal, realizado na cidade de Lima e organizado por Wallin et al. Os pesquisadores avaliaram o estado cognitivo e a qualidade de vida (QV) de pacientes com NCC sintomática. A aplicação do WAIS-III foi realizada no início do estudo e aos 6 meses em casos e controles de NCC. Pacientes recém-diagnosticados com NCC tiveram déficits cognitivos leves e diminuições mais marcantes na qualidade de vida no início do estudo em comparação com os controles. Foram encontradas melhorias no estado cognitivo e na qualidade de vida em pacientes com NCC após o tratamento(203).

Gonçalves et al., realizaram um estudo transversal, na cidade de Recife, com o objetivo de caracterizar as alterações cognitivas em pacientes com o vírus linfotrófico de células T humano tipo 1 (HTLV-1). Além do WAIS-III, foram considerados os instrumentos MEEM, Teste de trilhas coloridas, o *Medical Outcomes Short-Form Health Survey* (SF-36) e a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS). Os resultados demonstraram que dos 55 pacientes: 26% apresentaram MEEM alterado, 38%, Teste de Color Trails alterado; 10,9% apresentaram quociente de inteligência (QI) total baixo; 12,7%, baixo QI executivo; e 10,9%, baixo QI verbal. Não houve associação entre o baixo QI total e quaisquer características do paciente ou da infecção

pelo HTLV. Tais achados revelam uma alta frequência de comprometimento cognitivo foi encontrada em pacientes com HTLV, sugerindo que essas alterações são uma importante manifestação clínica desse vírus (204).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar o efeito da malária causada pelo *Plasmodium vivax* nas funções cognitivas e executivas de idosos.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Descrever o desempenho das funções cognitivas executivas de idosos expostos e não expostos a *Plasmodium vivax*;
- b) Verificar a performance da memória de trabalho de idosos expostos e não expostos;
- c) Relacionar o número de malária prévias com o desempenho de funções cognitivas e executivas;
- d) Avaliar o tempo de manutenção dos prejuízos cognitivos e executores.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo de coorte, com seleção de expostos à malária e não expostos a malária, no qual as funções executivas e cognitivas foram avaliadas durante um seguimento de oito meses. As avaliações dos idosos foram realizadas durante a primeira semana após a infecção por malária (T0), dois meses (T2) e oito meses (T8) depois. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Viera Dourado (FMT-HVD) (CAAE: 71396317.7.0000.0005). Todos os pacientes desse estudo assinaram os termos de consentimento livre esclarecido (TCLE).

O estudo foi realizado de fevereiro de 2018 a novembro de 2020 na FMT-HVD, instituição de referência em doenças infecciosas em Manaus, Amazonas. Após diagnóstico de malária por esfregaço de sangue espesso, pacientes com idade ≥ 60 anos, de ambos os sexos, foram convidados a participar. Em caso de interesse em participar do estudo, receberam visita domiciliar durante a primeira semana após o diagnóstico. O grupo não exposto foi composto por idosos da mesma faixa etária, sem malária nos últimos seis meses da entrevista, residentes na mesma localidade dos casos. Participantes com qualquer histórico de comprometimento neurológico ou psiquiátrico não foram incluídos no estudo.

Hepatite C, HIV e sífilis também foram investigados por testes sorológicos rápidos (Abbot) realizados de acordo com as instruções do fabricante em T0. Em T2 e T8, também foram coletadas amostras de sangue para avaliar as medidas de glicemia e hemoglobina, pois diabetes e anemia não controlados também são potenciais fatores de confusão. No momento da avaliação das funções executivas e cognitivas, em T2 e T8, foi coletado sangue venoso periférico para avaliação de infecção assintomática por

técnicas moleculares. Qmal Taqman PCR foi usado para detectar Plasmodium spp. Em amostras de DNA, conforme descrito anteriormente (16). As recorrências de malária durante o período de estudo foram confirmadas em Sivep-Malária.

Para avaliação cognitiva foram utilizados os testes Miniexame do Estado Mental/MEEM e Teste do Desenho do Relógio/TDC, , inventário de depressão de Beck II (instrumentos BDI-II),Escala de inteligência para adultos Wechsler (WAIS-III) e Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Os procedimentos detalhados são descritos em POPS que se encontram anexos a essa tese (ANEXOS 11, 12 e 13).

4. RESULTADOS

Impact of *Plasmodium vivax* malaria on executive and cognitive functions in elderlies in the Brazilian Amazon

Rockson C. Pessoa¹, Gabriela F. Oliveira-Pessoa¹, Brenda K. A. Souza¹,
Vanderson S. Sampaio^{1,2,3,4}, André Luiz C. B. Pinto², Larissa L. Barboza¹,
Gabriel S. Mouta¹, Emanuelle Lira Silva², Gisely C. Melo^{1,2}, Wuelton M. Monteiro^{1,2},
José H. Silva-Filho⁵, Marcus V. G. Lacerda^{1,2,3*} and Djane Clarys Baía-da-Silva^{1,2,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, Brazil

²Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado, Manaus, Brazil

³Instituto Leônidas & Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz, Manaus, Brazil

⁴Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas, Manaus, Brazil

⁵Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

*Corresponding author: Marcus V G Lacerda MD, PhD

Av Pedro Teixeira, 25, Manaus, Amazonas, Brazil, 69040-000

Email: marcuslacerda.br@gmail.com

ABSTRACT

The exact path leading to cognitive impairment that goes beyond malaria is unclear, but it appears to be the result of interactive factors. Time of exposure to disease and recurrences are potentially major determinant variables. Cognitive impairment is described mainly in children, rarely in adults. The disease in high endemic areas usually does not affect elderly, because of acquired immunity over time. However, this population is relatively more frequently sick in lower endemic areas, such as in the Amazon. This study assessed the effect of *Plasmodium vivax* malaria on the executive and cognitive functions of elderly, in the Brazilian Amazon. A cohort study was conducted to evaluate executive and cognitive functions one week (T0), two months (T2) and eight months (T8) after the malaria episode. Mini-Mental State Examination (MMSE), Beck Depression Inventory II (BDI-II), Clock Drawing Test (CDT), Wechsler adult intelligence scale (WAIS-III), and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were used to assess executive and cognitive functions. One hundred-forty elderly were enrolled (70 with *P. vivax* malaria and 70 without malaria). *P. vivax* malaria was associated with impairment of the executive and cognitive functions in elderly for up to 8 months after acute *P. vivax* malaria. Prior history of malaria, recurrences and higher parasitemia were independently associated with various surrogates of executive and cognitive impairment. With the increase in life expectancy, elderly living in malaria endemic areas will deserve more attention from health authorities, to guarantee improvement of their quality of life in the tropics.

BACKGROUND

Approximately a third of the global population is at risk for *Plasmodium vivax* infection (1). Although predominant globally, for a long time it was believed that *P. vivax* malaria was always associated with benign disease (2). However, in recent decades, severe cases and deaths from *P. vivax* malaria have been reported (3). The main complications of severe *P. vivax* malaria include pulmonary edema, severe acute respiratory syndrome, acute renal failure, severe anemia, hemorrhage, acidosis, and disseminated intravascular coagulation (4,5). Cerebral malaria (CM), a potentially fatal condition associated with *P. falciparum* infection, has also been reported in *P. vivax* mono-infection in children, but is rare (6).

A few studies address the association between malaria and cognition, particularly after the acute phase of the disease, during convalescence. Those few studies usually focus on cognition following the development of CM triggered by *P. falciparum* (CMF), which could be a potential cause of short- and long-term neurological and cognitive deficit in Sub-Saharan African children (7). Few studies documented the effects of CMF on adults' cognitive performance and none of these studies tested all the five facets of cognition (Working memory, planning, cognitive flexibility, inhibitory control and concept formation), making it difficult to identify patterns of cognitive impairment.

The exact path leading to cognitive impairment that goes beyond CM is unclear, but it appears to be the result of many potentially interactions. There are many risk factors, such as anemia, multiple infections, hippocampal dysfunction, damage to sub-cortical white matter, neurotoxins released from infected red blood cells, which may

damage cortical areas of the brain, and cytokine storm (8). Patterns of cognitive impairment may differ between children and adults, with age of exposure to disease being an important variable, as well as repetitive infections (9).

Thus, although few studies evaluate the cognitive impairment of children after *P. vivax* (13,14) or *P. falciparum* malaria (15,16), in non-severe malaria, the impact on adults is not well addressed, especially in vivax malaria. Four studies investigated the impact of infection due to non-severe vivax malaria on cognition. A study conducted in Sri Lanka and determined the short-term impact of malaria on the cognitive performance of 571 schoolchildren (ages 1 to 8 years) (10). Oliveira-Ferreira et al. (11), in a cross-sectional study carried out in the city of Careiro, Amazonas, with 198 students (aged 6 to 14 years) identified impairment in school performance. Brasil et al. (12), in a study on the Marajó Island, Pará, with 17 schoolchildren (aged 2 to 10 years) demonstrated that children with a history of vivax malaria presented significant impairments in the cognitive, affective, instrumental domains (problem solving in activities of daily living) and in verbal comprehension (reasoning and abstraction centered on verbal comprehension and expression). Tapajós et al. (13), in a study with 219 schoolchildren (aged 2 to 7 years) in the community of Brasileirinho, Manaus, Amazonas, revealed that vivax malaria is a risk factor for low cognitive development.

To our knowledge, there is no report on the assessment of cognition in elderly after malarial infection, especially vivax malaria. This study assessed the effect of *P. vivax* malaria on executive and cognitive functions in such age group, in the Brazilian Amazon, where about 89,3% of malaria cases are caused by *P. vivax* in 2019 (14). Thus, due to the lack of knowledge on the subject and local epidemiological issues, it was decided to study exclusively *P. vivax* infection.

METHODS

Ethical aspects

This study was approved by the Human Research Ethics Committee of *Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado* (FMT-HVD) (CAAE:

71396317.7.0000.0005). All participants were informed about the objectives and risks of participation and signed informed consent terms. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and the guidelines of Good Clinical Practice of the International Harmonization Conference.

Study type

This was a cohort study, with selection of malarial exposed and non-exposed without malaria, in which executive and cognitive functions were evaluated during an eight-month follow-up. Elderlies' evaluations were performed during the first week after malaria infection (T0), two months (T2) and eight months (T8) later.

Study location and population

The study was carried out from February 2018 to November 2020 at FMT-HVD, a reference institution for infectious diseases in Manaus, Amazonas State. After malaria diagnosis by thick blood smear, patients aged ≥ 60 years, both genders, were invited to participate. In case of interest in participating in the study, they received a domiciliary visit during the first week after the diagnosis. Vivax malaria patients were treated according to the Brazilian malaria treatment protocol(15). The non-exposed group consisted of elderlies in the same age group, without malaria in the last six months of the interview, living in the same locality as the cases. Participants with any history of neurological or psychiatric impairment were not included in the study.

Malaria and other diseases diagnosis

Thick blood smears were performed for the malaria diagnosis in all symptomatic patients (1). All participants (exposed and unexposed) were instructed to seek the care unit if they manifested symptoms. In addition, all participants were followed in online official Malaria Epidemiological Surveillance Information System (Sivep-Malaria). At the time of assessment of executive and cognitive functions, in T2 and T8, peripheral venous blood was collected for assessment of asymptomatic infection by molecular techniques For DNA extraction, the miniblod Qiagen Kit was used, according to the manufacturer's instructions. Qmal Taqman PCR was used to

detect *Plasmodium* spp. in DNA samples, as previously described (16). Malaria recurrences over the study period have been confirmed in Sivep-Malária. Patients diagnosed with malaria were treated according to the Brazilian Ministry of Health's treatment guidelines.

Hepatitis C, HIV and syphilis were also investigated by serological rapid tests (Abbot) performed according to the manufacturer's recommended instructions, as potential concomitant causes of cognitive impairment at T0. At T2 and T8, blood samples were also collected to assess blood glucose and hemoglobin measurements, as uncontrolled diabetes and anemia are also potential confounders.

Cognitive assessment

Participants answered to the socio-demographic cognition assessment form (Mini-Mental State Examination/MMSE and Clock Drawing Test/CDT) at T0. At T2 and T8, MMSE, CDT, Beck depression inventory II (BDI-II instruments), subtests (digits direct and indirect order, arithmetic and sequence of numbers and letters) of the Wechsler adult intelligence scale (WAIS-III), and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were applied. Global cognitive and executive functions were assessed by tests validated for the Brazilian population. The Addenbrooke's cognitive examination III (ACE-III), a standard cognitive assessment, was undergoing validation during the study period (17). Instruments used and their respective domains evaluated are summarized in **supplementary table 1**.

MMSE is an instrument that assesses mental state, more specifically the symptoms of dementia, through questions that assess orientation in time and place, registration and evocation of words, attention and ability to simple calculations, language, and visual constructive capacity (18). BDI-II is a widely used self-report inventory measuring the severity of depression through 21-items (19). CDT measures cognitive assessment and is used in the investigation of the impairment of some cognitive skills such as visual-constructive functions, visuo-spatial functions, symbolic and graphomotor representation, auditory language, semantic memory, and executive functions (20).

The WAIS-III is an advanced cognitive assessment instrument used to assess intellectual ability in adults and is composed of several subtests that measure different aspects of intelligence (21). As a measure of executive functions (EFs), the Working Memory Index (WMI) was used in these studies and was obtained through the weighted score of the subtests, digits in direct order and digits on the back, arithmetic and sequential numbers and letters. The correlation of their results with brain location has been the subject of many studies and has contributed significantly to the understanding of the action of the prefrontal cortex, specifically as dorsolateral and ventromedial subregions (22).

WCST is an internationally recognized instrument for assessing EFs and is frequently adopted in neuropsychological assessments (23). It evaluates strategic planning, organized search, the use of feedback from the environment to change cognitive strategies, the direction of behavior to achieve goals and the modulation of impulsive responses. The WCST assessment, therefore, can be used to assess and identify cognitive impairments and neurological conditions related to the frontal region of the brain that has deficits (23). In this study, the WCST scores: "number of trials administered", "total number of errors", " trials to complete the first category", and "learning to learn", were not considered. The first three are redundant and the last one has the power to bias studies (24).

Sample size calculation

The sample size calculation assumed a 20% prevalence of cognitive impairment due to infection caused by *P. falciparum* in adults (25). For the general population, the prevalence was assumed to be 6.1% (26). Thus, considering a test of differences in proportions between two groups of the same size, 90% of power and 5% alpha error, 244 participants were required (122 per group). Adding 15% of losses, the final sample size was ~280 participants. Sample calculation was performed using software R version 3.6.1 (power.prop.test package). Interim analysis was scheduled after the inclusion and follow-up of 140 patients.

Statistical analysis

Normal distribution was assessed for variables with the Shapiro-Wilk test. Differences between baseline characteristics were evaluated by ANOVA, for continuous variables with normal distribution, Wilcoxon rank-sum test for continuous variables not normally distributed, and Pearson's Chi Squared test was applied for categorical variables. Multivariate analysis included age, sex, and education variables, as well as depression (expressed by BDI-II indicators).

The main and subgroup analyzes were performed with Poisson regression. The main analyzes compared executive and cognitive functions between subjects with malaria and without malaria. Additional subgroup analysis was performed for malaria patients considering three variables: 1. malaria episodes before enrollment; 2. recurrences between T0 and T8; and parasitemia higher than the median number of parasites/mm³. Previous univariate analysis was performed for multivariable variable selection. Variables with a p-value lower than 0.2 were included. All analyses were conducted in Stata 13.0 (Statacorp, 2013).

RESULTS

Out of 470 subjects, 140 were considered eligible (70 exposed and 70 non exposed) (**Figure 1**). A total of 110 patients performed tests for HIV, syphilis and CHV (none was positive). Median age was 66 years (63.0-71.5). Women represented 51% from the total population. Exposed and no exposed differed in terms of age, sex, and education (**Table 1**).

According to official information system, no previous malaria infections were reported in the control group, while 57.1% of cases had previous episodes in the period. In the case group, 75.7% did not present recurrences of malaria until assessment in T8, and 69.1% had higher than 500 parasites/mm³ parasitaemia at T0 infection (**Supplementary Table 1**). At T2 and T8, no parasites were identified in the blood smear.

In univariable analysis, exposed group's performance was worse than non-exposed group at T0 assessment (CDT: $p < 0.01$; MMSE: $p = 0.03$). However, in the multivariate analysis, no differences were found (CDT: $p = 0.055$; MMSE: $p = 0.128$),

even though the marginal significance indicated a trend in worst performance in the exposed group. Otherwise, the malaria group had worse performance in cognitive (CDT: T2 $p < 0.01$; T8 $p < 0.05$; MMSE: T2 $p < 0.05$; T8 $p < 0.05$) and executive functions (WAIS: T2 $p < 0.01$; T8 $p < 0.01$; WCST categories: T2 $p < 0.05$; T8 $p < 0.05$), both at T2 and T8, independently of age, sex, education and depression (**Supplementary Table 2, Figure 2**).

Higher parasitemia at T0, higher number of previous malaria infections and recurrent malaria after T0 had a negative impact on cognition and executive functions at T2 (WCST categories: $p < 0.05$) and T8 (WCST categories: $p < 0.05$) (**Supplementary Table 3, 4 and 5, Figure 3**).

Discussion

This cohort study is one of the first attempts to examine the association of *P. vivax* malaria between executive and cognitive functions in elderlies. The findings suggest that elderlies with *P. vivax* malaria experienced deficits in their executive and cognitive functions from 2 months to at least 8 months post-infection. Higher parasitemia, prior and recurrent malaria negatively impacted executive functions in the elderlies. Thus, given the high number of *P. vivax* infections and an ageing population worldwide, the magnitude of this problem might not be negligible. The recognition of cognitive deficits and variability resulting from ageing, infectious diseases, or metabolic processes, requires early identification since there is a risk of evolution to dementia and a negative impact on the quality of life in the elderlies and their families (27–31). Poorer cognitive function is associated with an increased risk of depression, social withdrawal, and dependence, and may contribute to decreased quality of life (28,31).

The impact of malarial infections on cognition has been assessed in severe and non-severe falciparum and vivax malaria, and the studies are almost exclusively performed in children (32,33). These studies show that malaria affects language development, attention span in children and adolescents and negatively impacts their cognitive development and school performance (7,34). Cognitive and executive losses associated with infectious diseases are poorly studied amongst elderlies. This lack of studies may be related to the difficulty in establishing whether the losses are associated

with senility or to the infectious process per se. However, some infectious agents have been thought as potential factors contributing to dementia (35,36). The clinical pattern of malaria, especially severe malaria, differs between children and adults. However, it is uncertain whether these differences reflect the age of affected individuals or other differences between populations in the characteristics of host, parasite, pattern of exposure or provision of health services (37). These factors may interfere in distinguishing the cognitive effects associated with malaria between children and the elderly, however it is important to note that the impact of cognitive impairment on the child's life may be more significant, as it reflects on delays and important losses in school development, especially, that can be reflected throughout their adult life (10–13,19–22,38)

Executive and cognitive assessment is a valuable clinical tool and usually involves the use of two types of psychological instruments or tests (screening tests and diagnostic or confirmatory tests). In this study, we used tools with different sensitivities, which resulted in different results regarding the determination of cognitive and executive functions. However, it is important to emphasize that screening tests MMSE and CDT have high specificity and are used to signal mild cognitive impairment and a maximum number of suspected psychological processes and are suitable to safely exclude false positives. The other tests used WCST and (WAIS/WMI) are high sensitivity instruments and used to confirm any psychological condition and confirm true positives, and are used to signal mild cognitive impairment and a maximum number of suspected psychological processes(39).

Infections by herpes simplex virus type 1 (HSV-1) (8) and cytomegalovirus (CMV) (36), HIV (40), and bacteria, such as *Chlamydia pneumoniae* (8) and *Helicobacter pylori* (8) and *Lyme neuroborreliosis* (41) have been associated with cognitive impairment. In older adults with pneumonia and urinary tract infection, for example, the risk of cognitive loss is about 1.4 times higher and previous episodes are positively associated with cognitive loss (42). Inflammatory reactions have been highly related to cognitive decline and risk of dementia (43). Inflammatory cytokines produced by the nervous system act on neural substrates to produce behavioral symptoms that can be related to cognitive changes (44). Thus, like the diseases, vivax malaria is capable of

significantly altering cognitive and executing functions for up to 8 months, which, in turn, may affect the quality of life of the elderly.

In children, parasitemia, the number of previous and recurrent malaria has a negative impact on cognition and executive functions, with a cumulative negative effect on school performance being observed (20,45). In the elderly, we observed similar effects up to 8 months after the malaria episode. Parasitemia at T0, number of previous and recurrent malaria had a negative impact on cognition and executive functions.

The cognitive mechanisms underlying malaria remain poorly understood and experimental models of severe malaria, particularly the murine model using the *Plasmodium berghei* ANKA (PBA) strain, are a valuable tool for understanding the cognitive and neurological outcomes associated with this condition (46,47). Studies with an animal model are focused on seeking to understand mainly the cognitive and neurological mechanisms, based on the implementation of CM. Neuroinflammation after PBA infection of mice influences neurotrophin expression, which impairs hippocampal neurogenesis and increases hippocampal cell death. This is associated with impaired memory, but specifically short-term memory after the CM course (47). Inflammation of the central nervous system, because of CM, determines the release of inflammatory cytokines, which affect neurogenesis and reverberate in cognitive defects (48). The study organized by Azevedo-Quintanilha et al. revealed that $\alpha\text{D}\beta$ integrin deletion alters the natural course of experimental severe malaria, demonstrating previously unrecognized activities of a key leukocyte integrin in the immunoinflammatory responses that mediate brain involvement (49). In non-severe malaria, the cognitive impairment mechanisms are not known, but they may be associated with cytokine storms during acute infection (50), the production of neurotoxins by infected red blood cells (51), impaired coagulation that can impact the correct oxygen supplementation to the tissues of the central nervous system (52), anemia (53), multiple infections (54).

P. vivax can be associated with neurological and vascular impairment (55). The predilection for reticulocytes, marked proinflammatory responses, and the reversible microvascular dysfunction typically associated with *P. vivax* infection may explain the pathogeny of CM in malaria vivax (56–58). Vascular congestion, hypoperfusion, and

localized hypoxia in CM occurs mainly in the occipital and parietal lobes, this in turn has important reflexes in visuospatial deficit (59)(60)(61,62). In the present work, visuospatial deficits were evaluated with the MMSE and CDT tools and the exposed group's performance was worse than non-exposed group. Executive functions and visuospatial skills are two interrelated cognitive processes and these deficits, which are associated with a decline in the performance of daily activities (63,64)

It must be considered that chloroquine (CQ) used for the treatment of vivax malaria may have as an adverse event psychiatric and nervous system disorders, which may reflect on changes in cognitive and executive functions during the treatment of vivax malaria (65,66). Since only the patients exposed in this study had previous malaria, they are in an endemic area, where CQ has been the treatment of first choice for many years and low CQ resistance is defined, we consider that CQ may potentially play an important role in altering neurocognitive functions. CQ is reported as an inhibitor of autophagy in a variety of diseases, including Alzheimer's disease and cerebral ischemia. After inducing brain trauma, treatment with CQ significantly suppressed neuronal autophagy and reduced levels of expression of inflammatory cytokines, interleukin- 1β (IL- 1β) and tumour necrosis factor- α (TNF- α), in the hippocampus of the mouse (81) and this can reduce cognitive impairment. In contrast, patients treated with CQ (cases) showed worsening cognition and executing functions (67,68). However, the half-life of the drug is highly unlikely to explain the long-term cognitive impairment seen in our patients at T8.

In this study, we did not assess other potential co-infections associated with malaria or underlying diseases that could potentially interfere with cognition. A systematic approach to addressing these confounders would be important, however, the clinical and pre-clinical follow-up of these patients to define potential confounders was hampered in this study population, especially due to home care and to the fact that they present at the hospital unit exclusively for the malaria diagnosis. The use of secondary information from SIVEP is also an important limiting factor. Although the groups exposed and not exposed to malaria were selected from the same transmission area, other variables were not properly paired. The adjustment of variables not properly paired were included in multivariate analyzes and had no impact on cognition alone. Attention and language were evaluated by instruments of low sensitivity

Concluding remarks

Our results suggest that malaria promotes cognitive, executive, and functional decline in the elderly population for up to 8 months after *P. vivax* infection, and that factors such as number of previous malaria cases, recurrence, and parasitemia are important predictors of executive impairment in the second and eighth months after infection. In the context of a rapidly ageing population and the high rates of transmission of vivax malaria in subtropical and tropical areas, where vivax malaria is endemic, malaria can contribute with a substantial negative impact on cognition and executing functions that reflect on the life quality. This, in turn, adds to the deleterious events of the normal ageing process (the lack of health guarantee and the risks of developing diseases common to this stage of life, such as dementia). The revelations obtained in this study should serve as a notice to the policy makers and professionals involved in the healthcare and improvement of the elderlies' quality of life, considering that this population is vulnerable to cognitive damage.

Acknowledgements

Acknowledgement for all the patients and health professionals who collaborated with this study.

Abbreviations

MMSE: Mini Mental State Examination; BDI-II: Beck Depression Inventory-II; CDT: Clock Drawing Test; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; CM: Cerebral malaria; CMf: Cerebral malaria caused by *Plasmodium falciparum*; PCR: polymerase chain reaction; DNA: deoxyribonucleic acid; WISC; EFs: Executive Functions.

Authors' contributions

RCP and DCB conducted the study and wrote the manuscript. GFO, RCP and LLB executed the MMSE, CDT, WAIS-III and WCST assessments. BKAS and GFO

performed sample collection. VSS and GSM performed the statistical analysis. RCP, MVGL, WMM and JHSF participated in the study conceptualization, study design, and reviewed and corrected the final manuscript. ELS performed laboratory exams. ALCBP did a critical review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

RCP received research scholarship from *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)*. Publication fees were paid through POSGRAD and Pró-Estado grants (FAPEAM). WMM and MVGL are CNPq fellows.

Figure legends

Figure 1. Flowchart of the study

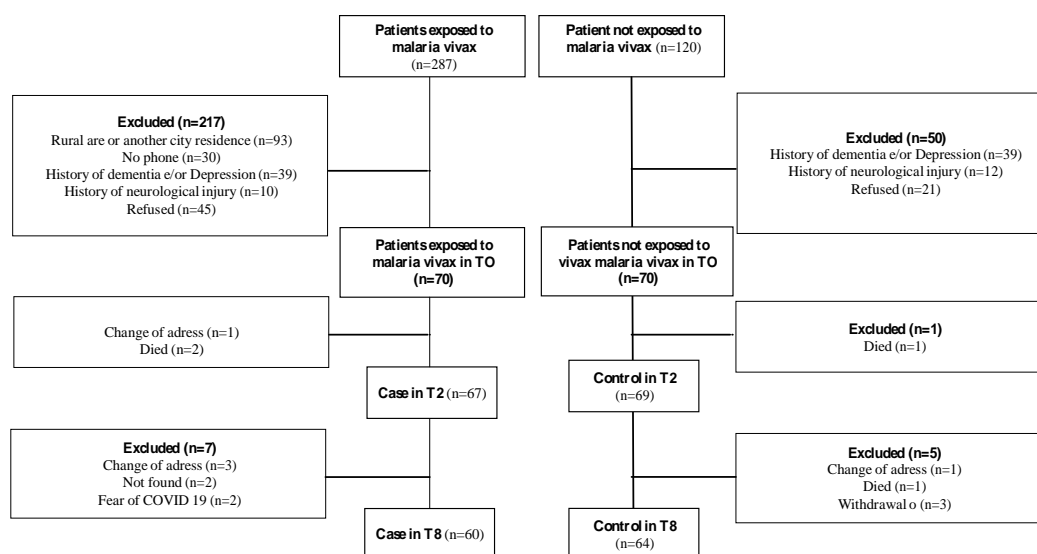


Figure 2. Cognitive (A and B) and Executive performance (C) assessed by Clock Drawing Test (A), Mini-Mental State Examination (B) and WAIS-III (C).

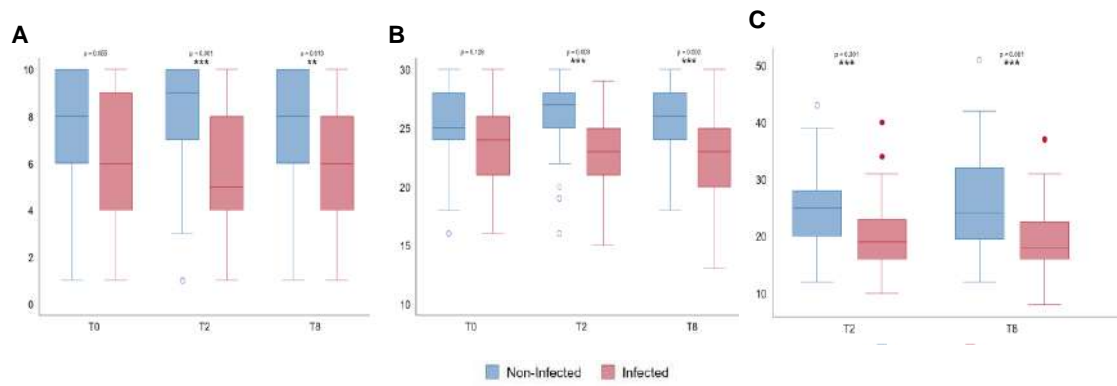


Figure 3: Executive performance assessed by WCST indicators. A) Number of categories completed, B) Number total corrects C) Perseverative responses, D) Perseverative errors, E) Nonperseverative errors, F) Percent conceptual level responses and G) Failure to maintain set.

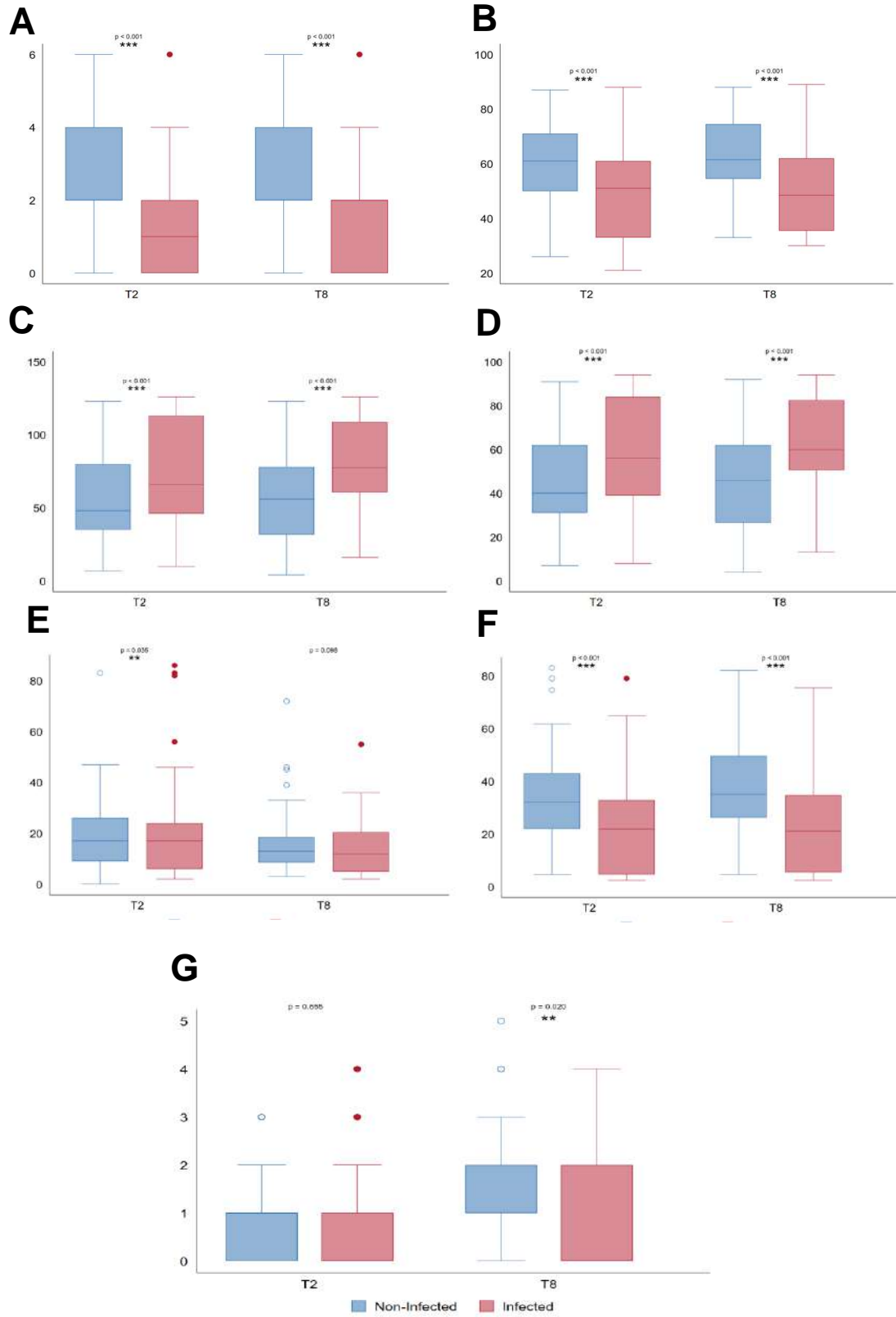


Table 1. Demographic and clinical characteristics in the baseline

| Characteristics | Total | Non exposed to | Exposed to | <i>P</i> |
|-----------------|-------|----------------|------------|----------|
|-----------------|-------|----------------|------------|----------|

| | N=140 | malaria n=70 | malaria n=70 | |
|--|------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Age, years, median (IQR) | 66.0 (63.0-71.5) | 69.0 (65.0-73.0) | 65.0 (63.0-69.0) | 0.002 |
| Gender, % | | | | <0.01 |
| Female | 72/140 (51.4%) | 46/70 (65.7%) | 26/70 (37.1%) | |
| Male | 68/140 (48.6%) | 24/70 (34.3%) | 44/70 (62.9%) | |
| Schooling, % | | | | 0.013 |
| Illiterate | 10/140 (7.1%) | 2/70 (2.9%) | 8/70 (11.4%) | |
| Primary | 75/140 (53.6%) | 32/70 (45.7%) | 43/70 (61.4%) | |
| High school | 32/140 (22.9%) | 22/70 (31.4%) | 10/70 (14.3%) | |
| University | 23/140 (16.4%) | 14/70 (20.0%) | 9/70 (12.9%) | |
| Use of psychotropic, % | 7/140 (5.0%) | 3/70 (4.3%) | 4/70 (5.7%) | 0.70 |
| Marital Status, % | | | | 0.50 |
| Married | 87/140 (62.1%) | 44/70 (62.9%) | 43/70 (61.4%) | |
| Divorced | 10/140 (7.1%) | 7/70 (10.0%) | 3/70 (4.3%) | |
| Widowed | 22/140 (15.7%) | 9/70 (12.9%) | 13/70 (18.6%) | |
| Single | 21/140 (15.0%) | 10/70 (14.3%) | 11/70 (15.7%) | |
| Income, Minimal wage, % | | | | 0.20 |
| 1 to 2 MW | 98/140 (70.0%) | 45/70 (64.3%) | 53/70 (75.7%) | |
| 3 to 4 MW | 28/140 (20.0%) | 14/70 (20.0%) | 14/70 (20.0%) | |
| 5 to 6 MW | 6/140 (4.3%) | 5/70 (7.1%) | 1/70 (1.4%) | |
| 7 to 8 MW | 6/140 (4.3%) | 5/70 (7.1%) | 1/70 (1.4%) | |
| Above 10 MW | 2/140 (1.4%) | 1/70 (1.4%) | 1/70 (1.4%) | |
| Occupation, % | | | | 0.14 |
| Retired | 79/140 (56.4%) | 43/70 (61.4%) | 36/70 (51.4%) | |
| Pensioner | 11/140 (7.9%) | 7/70 (10.0%) | 4/70 (5.7%) | |
| Self-employed | 7/140 (5.0%) | 1/70 (1.4%) | 6/70 (8.6%) | |
| Housewife | 10/140 (7.1%) | 6/70 (8.6%) | 4/70 (5.7%) | |
| Never worked | 33/140 (23.6%) | 13/70 (18.6%) | 20/70 (28.6%) | |
| Residence type, % | | | | 0.14 |
| Own | 126/139 (90.6%) | 62/69 (89.9%) | 64/70 (91.4%) | |
| Rented | 6/139 (4.3%) | 5/69 (7.2%) | 1/70 (1.4%) | |
| Family residence | 7/139 (5.0%) | 2/69 (2.9%) | 5/70 (7.1%) | |
| Leisure, activities, median (IQR) | 3.0 (2.0-5.0) | 3.5 (2.0-5.0) | 3.0 (2.0-5.0) | 0.051 |
| Beck Depression Inventory (BDI), points, median (IQR) | | | | |
| At T2 | 3.0 (1.5-6.0) | 3.0 (1.0-5.0) | 4.0 (2.0-7.0) | 0.23 |
| At T8 | 4.5 (2.0-7.0) | 5.0 (3.0-8.0) | 4.0 (2.0-7.0) | 0.13 |
| Hemoglobin, g/dL, | | | | |
| At T2, median (IQR) | 10.9 (10.1-12.1) | 10.6 (10.0-12.0) | 11.2 (10.2-12.1) | 0.22 |
| At T8, mean (SD) | 11.2 (1.9) | 11.0 (2.0) | 11.3 (1.7) | 0.39 |

Supplementary Table 1: Previous infections, recurrences and parasitemia of case group

| Characteristics | Case Group n=70 |
|---|----------------------|
| Previous infections by malaria, since 2010 until 2017, % | 30/70 (42.9%) |
| Recurrences until T2, % (1 or more) | 4/70 (5.7%) |
| Recurrence infections until T8, % (1 or more) | 17/70 (24.3%) |
| <u>Parasitemia at T0, % (Higher than 500 parasites/mm3)</u> | <u>47/68 (69.1%)</u> |

Supplementary Table 2: Changes in cognitive and executive functions assessed by different tools in the week of malaria infection and post 2 and 8 months of infection. Uni and Multivariate Analysis

| | Coef. | [95% Conf. Interval] | <i>P</i> | Coef. | [95% Conf. Interval] | <i>P</i> | | |
|---|--------------|----------------------|--------------|-------------|----------------------|--------------|--------------|-------------|
| T0 (n = 140) | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | -0.21 | -0.34 | -0.08 | 0.00 | -0.14 | -0.28 | 0.00 | 0.06 |
| Mini-Mental State Examination | -0.08 | -0.14 | -0.01 | 0.03 | -0.06 | -0.13 | 0.02 | 0.13 |
| T2 (n = 136) | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | -0.31 | -0.44 | -0.18 | 0.00 | -0.29 | -0.43 | -0.14 | 0.00 |
| Mini-Mental State Examination | -0.13 | -0.20 | -0.06 | 0.00 | -0.11 | -0.19 | -0.04 | 0.00 |
| WAIS | -0.21 | -0.28 | -0.14 | 0.00 | -0.18 | -0.26 | -0.10 | 0.00 |
| WCST - No. of categories completed | -0.66 | -0.91 | -0.40 | 0.00 | -0.66 | -0.94 | -0.37 | 0.00 |
| WCST - Total No. Correct | -0.18 | -0.22 | -0.13 | 0.00 | -0.18 | -0.23 | -0.13 | 0.00 |
| WCST - Perseverative responses | 0.23 | 0.19 | 0.27 | 0.00 | 0.19 | 0.14 | 0.24 | 0.00 |
| WCST - Perseverative errors | 0.22 | 0.17 | 0.27 | 0.00 | 0.18 | 0.13 | 0.23 | 0.00 |
| WCST – Nonperseverative errors | 0.00 | -0.08 | 0.07 | 0.93 | | | | |
| WCST – Percent conceptual level responses | -0.40 | -0.47 | -0.34 | 0.00 | -0.42 | -0.49 | -0.35 | 0.00 |
| WCST - Failure to maintain set | -0.08 | -0.47 | 0.30 | 0.67 | | | | |
| T8 (n=124) | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | -0.26 | -0.39 | -0.12 | 0.00 | -0.19 | -0.34 | -0.04 | 0.01 |
| Mini-Mental State Examination | -0.13 | -0.20 | -0.05 | 0.00 | -0.12 | -0.20 | -0.04 | 0.00 |
| WAIS | -0.29 | -0.37 | -0.21 | 0.00 | -0.24 | -0.33 | -0.16 | 0.00 |
| WCST - No. of categories completed | -0.66 | -0.92 | -0.40 | 0.00 | -0.70 | -0.99 | -0.41 | 0.00 |
| WCST - Total No. Correct | -0.25 | -0.29 | -0.20 | 0.00 | -0.25 | -0.30 | -0.20 | 0.00 |
| WCST - Perseverative responses | 0.33 | 0.29 | 0.38 | 0.00 | 0.34 | 0.29 | 0.39 | 0.00 |
| WCST - Perseverative errors | 0.31 | 0.26 | 0.36 | 0.00 | 0.31 | 0.26 | 0.36 | 0.00 |
| WCST – Nonperseverative errors | -0.07 | -0.16 | 0.02 | 0.12 | -0.09 | -0.19 | 0.02 | 0.10 |
| WCST – Percent conceptual level responses | -0.51 | -0.57 | -0.44 | 0.00 | -0.51 | -0.58 | -0.44 | 0.00 |
| WCST - Failure to maintain set | -0.51 | -0.84 | -0.18 | 0.00 | -0.43 | -0.80 | -0.07 | 0.02 |

Supplementary Table 3: Comparison between parasitemia level groups (500 or less parasites/mm³, higher than 500 parasites/mm³) at T0 performance in cognitive and executive function. Uni and Multivariate Analysis

| Parasitemia at T0 | Univariate | Multivariate |
|--------------------------|------------|--------------|
|--------------------------|------------|--------------|

| (500 or less parasites/mm ³ , Higher than 500 parasites/mm ³) | Coef. | [95% Conf. Interval] | | P | Coef. | [95% Conf. Interval] | | P |
|--|--------------|-------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------|
| T0 (n = 68) | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | -0.07 | -0.28 | 0.14 | 0.52 | | | | |
| Mini-Mental State Examination | -0.03 | -0.14 | 0.07 | 0.53 | | | | |
| T2 (n = 65) | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | -0.09 | -0.31 | 0.12 | 0.40 | | | | |
| Mini-Mental State Examination | -0.06 | -0.16 | 0.05 | 0.31 | | | | |
| WAIS | -0.07 | -0.19 | 0.05 | 0.23 | | | | |
| WCST - No. of categories completed | -0.32 | -0.75 | 0.11 | 0.15 | -0.26 | -0.69 | 0.17 | 0.24 |
| WCST - Total No. Correct | -0.15 | -0.22 | -0.08 | 0.00 | -0.13 | -0.21 | -0.06 | 0.00 |
| WCST - Perseverative responses | 0.04 | -0.02 | 0.11 | 0.16 | 0.03 | -0.03 | 0.10 | 0.28 |
| WCST - Perseverative errors | 0.03 | -0.04 | 0.10 | 0.44 | | | | |
| WCST – Nonperseverative errors | 0.29 | 0.16 | 0.41 | 0.00 | 0.27 | 0.15 | 0.40 | 0.00 |
| WCST – Percent conceptual level responses | -0.22 | -0.33 | -0.11 | 0.00 | -0.18 | -0.29 | -0.08 | 0.00 |
| WCST - Failure to maintain set | -0.57 | -1.13 | -0.01 | 0.05 | -0.55 | -1.11 | 0.01 | 0.05 |
| T8 (n=59) | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | 0.05 | -0.18 | 0.27 | 0.68 | | | | |
| Mini-Mental State Examination | -0.05 | -0.16 | 0.06 | 0.36 | | | | |
| WAIS | -0.08 | -0.20 | 0.04 | 0.21 | | | | |
| WCST - No. of trials administered | 0.02 | -0.03 | 0.06 | 0.52 | | | | |
| WCST - Total No. Correct | 0.01 | -0.07 | 0.09 | 0.79 | | | | |
| WCST - Perseverative responses | 0.00 | -0.06 | 0.06 | 0.91 | | | | |
| WCST - Perseverative errors | 0.00 | -0.06 | 0.07 | 0.89 | | | | |
| WCST – Nonperseverative errors | 0.08 | -0.06 | 0.22 | 0.26 | | | | |
| WCST – Percent conceptual level responses | -0.02 | -0.13 | 0.09 | 0.71 | | | | |
| WCST - Failure to maintain set | 0.31 | -0.28 | 0.91 | 0.30 | | | | |

Supplementary Table 4: Comparison between previous infections groups (No infections, had infections) performance in cognitive and executive function. Uni and Multivariate Analysis

| Previous infections (No infections, had infections) | Coef. | Univariate [95% Conf. Interval] | | P | Coef. | Multivariate [95% Conf. Interval] | | P |
|--|-------|---------------------------------------|--|---|-------|---|--|---|
|--|-------|---------------------------------------|--|---|-------|---|--|---|

| | | | | | | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-------------|--|
| T0 (n = 70) | | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | 0.02 | -0.17 | 0.22 | 0.82 | | | | | |
| Mini-Mental State Examination | 0.00 | -0.10 | 0.10 | 0.98 | | | | | |
| T2 (n = 67) | | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | 0.26 | 0.06 | 0.46 | 0.01 | 0.17 | -0.04 | 0.39 | 0.12 | |
| Mini-Mental State Examination | 0.03 | -0.07 | 0.13 | 0.58 | | | | | |
| WAIS | 0.09 | -0.02 | 0.20 | 0.10 | 0.03 | -0.09 | 0.14 | 0.67 | |
| WCST - No. of categories completed | -0.31 | -0.74 | 0.13 | 0.17 | -0.50 | -0.96 | -0.03 | 0.04 | |
| WCST - Total No. Correct | -0.04 | -0.11 | 0.02 | 0.20 | -0.07 | -0.15 | 0.00 | 0.05 | |
| WCST - Perseverative responses | 0.06 | 0.01 | 0.12 | 0.03 | 0.07 | 0.01 | 0.13 | 0.02 | |
| WCST - Perseverative errors | 0.05 | -0.01 | 0.11 | 0.12 | 0.06 | -0.01 | 0.13 | 0.09 | |
| WCST – Nonperseverative errors | 0.03 | -0.08 | 0.14 | 0.61 | | | | | |
| WCST – Percent conceptual level responses | -0.14 | -0.25 | -0.04 | 0.01 | -0.22 | -0.33 | -0.11 | 0.00 | |
| WCST - Failure to maintain set | 0.11 | -0.45 | 0.67 | 0.70 | | | | | |
| T8 (n=60) | | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | 0.25 | 0.04 | 0.46 | 0.02 | 0.13 | -0.09 | 0.35 | 0.26 | |
| Mini-Mental State Examination | 0.03 | -0.08 | 0.13 | 0.64 | | | | | |
| WAIS | 0.05 | -0.07 | 0.17 | 0.40 | | | | | |
| WCST - No. of categories completed | -0.07 | -0.50 | 0.37 | 0.76 | | | | | |
| WCST - Total No. Correct | 0.03 | -0.04 | 0.10 | 0.37 | | | | | |
| WCST - Perseverative responses | -0.08 | -0.14 | -0.02 | 0.01 | -0.03 | -0.09 | 0.03 | 0.30 | |
| WCST - Perseverative errors | -0.07 | -0.13 | 0.00 | 0.05 | -0.02 | -0.09 | 0.05 | 0.54 | |
| WCST – Nonperseverative errors | 0.26 | 0.12 | 0.39 | 0.00 | 0.27 | 0.12 | 0.41 | 0.00 | |
| WCST – Percent conceptual level responses | 0.04 | -0.07 | 0.14 | 0.51 | | | | | |
| WCST - Failure to maintain set | 0.01 | -0.52 | 0.55 | 0.96 | | | | | |

Supplementary Table 5: Comparison between recurrences groups (No recurrences, had recurrences) performance in cognitive and executive function. Uni and Multivariate Analysis

| RECURRENCES UNTIL T8 | Univariada | | | Multivariada | | |
|-------------------------|------------|------------|---|--------------|------------|---|
| | Coef. | [95% Conf. | P | Coef. | [95% Conf. | P |

| (NO RECURRENCES, HAD RECURRENCES) | Interval] | | | | Interval] | | | |
|--|-----------|-------|------|------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| T8 (n=6) | | | | | | | | |
| Clock Drawing Test | -0.13 | -0.37 | 0.11 | 0.30 | | | | |
| Mini-Mental State Examination | -0.06 | -0.18 | 0.06 | 0.34 | | | | |
| WAIS | -0.08 | -0.21 | 0.06 | 0.26 | | | | |
| WCST - No. of categories completed | -0.02 | -0.51 | 0.46 | 0.92 | | | | |
| WCST - Total No. Correct | 0.01 | -0.07 | 0.09 | 0.79 | | | | |
| WCST - Perseverative responses | -0.05 | -0.11 | 0.02 | 0.17 | -0.09 | -0.16 | -0.02 | 0.01 |
| WCST - Perseverative errors | -0.04 | -0.12 | 0.03 | 0.24 | | | | |
| WCST – Nonperseverative errors | 0.21 | 0.07 | 0.36 | 0.00 | 0.23 | 0.07 | 0.38 | 0.00 |
| WCST – Percent conceptual level responses | 0.05 | -0.07 | 0.17 | 0.42 | | | | |
| WCST - Failure to maintain set | 0.29 | -0.27 | 0.85 | 0.31 | | | | |

REFERENCE

1. Rangel GW, Clark MA, Kanjee U, Goldberg JM, Macinnis B, Menezes MJ, et al. *Plasmodium vivax* transcriptional profiling of low input cryopreserved isolates through the intraerythrocytic development cycle. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):1–18.
2. Kute VB, Goswami JG, Vanikar A V., Shah PR, Gumber MR, Patel H V., et al. Unusual presentation of *Plasmodium vivax*: a neglected human malaria parasite. *Parasitol Res* [Internet]. 2012 Jun 29;110(6):2573–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-011-2776-7>
3. Fernandez-Becerra C, Bernabeu M, Castellanos A, Correa BR, Obadia T, Ramirez M, et al. *Plasmodium vivax* spleen-dependent genes encode antigens associated with cytoadhesion and clinical protection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(23):13056–65.
4. Boushab, Mohamed Boushab Fall-Malick F-Z, Savadogo M, Basco LK. Acute kidney injury in a shepherd with severe malaria: a case report. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2016;9:249–251.
5. Kotepui M, Kotepui KU, Milanez GDJ, Masangkay FR. Prevalence and risk factors related to poor outcome of patients with severe *Plasmodium vivax* infection: A systematic review, meta-analysis, and analysis of case reports. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–14.
6. Tanwar GS, Khatri PC, Sengar GS, Kochar A, Kochar SK, Middha S, et al. Clinical profiles of 13 children with *plasmodium vivax* cerebral malaria. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(4):351–6.
7. Ssenkusu JM, Hodges JS, Opoka RO, Idro R, Shapiro E, John CC, et al. Long-term Behavioral Problems in Children With Severe Malaria. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Nov;138(5):e20161965. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2016-1965>
8. Nimgaonkar VL, Yolken RH, Wang T, Chang C-CH, McClain L, McDade E, et al. Temporal Cognitive Decline Associated With Exposure to Infectious Agents in a Population-based, Aging Cohort. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2016;30(3):216–22. Available from: <http://journals.lww.com/00002093-201607000-00004>
9. Nankabirwa J, Wandera B, Kiwanuka N, Staedke SG, Kanya MR, Brooker SJ. Asymptomatic *Plasmodium* Infection and Cognition among Primary Schoolchildren in a High Malaria Transmission Setting in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Jun 5;88(6):1102–8. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.12-0633>
10. Zuanetti P, Dornelas R, Guedes-granzotti RB. Caracterização da memória de adultos. *Distúrbios Comun*. 2017;29(2):218–26.
11. Guo Y. Cognitive Analysis of Long-Term Memory in Interpreting. 2016;4(3):103–13.
12. Zanella LW, Valentini NC. Como funciona a Memória de Trabalho? Influências na aprendizagem de crianças com dificuldades de aprendizagem e crianças com desordem coordenativa desenvolvimental (AU) TT - How the Working Memory functioning? Influences in learning of children with typi. *Med (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2016;49(2):160–74. Available from: <http://revista.fmrp.usp.br/2016/vol49n2/REV1-Memoria-de-Trabalho.pdf>
13. Bangirana P, Musisi S, Boivin MJ, Ehnvall A, John CC, Bergemann TL, et al. Malaria with neurological involvement in Ugandan children: effect on cognitive ability, academic

- achievement and behaviour. *Malar J* [Internet]. 2011 Dec 3;10(1):334. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-10-334>
14. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Malária. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. *Epidemiol Rep* [Internet]. 2020;1–118. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/03/boletim_especial_malaria_1dez20_final.pdf
 15. BRASIL M da S. Guia de tratamento da malária no Brasil [Internet]. 2019. 71 p. Available from: <http://www.fmt.am.gov.br/gabinete/uploads/guia-tratamento-malaria-preliminar-2019.pdf>
 16. Almeida ACG, Kuehn A, Castro AJM, Vitor-Silva S, Figueiredo EFG, Brasil LW, et al. High proportions of asymptomatic and submicroscopic *Plasmodium vivax* infections in a peri-urban area of low transmission in the Brazilian Amazon. *Parasit Vectors* [Internet]. 2018 Dec 20;11(1):194. Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2787-7>
 17. Figueiredo Sousa NM, Macedo RC. Relationship between cognitive performance and mobility in patients with parkinson's disease: A cross-sectional study. *Dement e Neuropsychol*. 2019;13(4):403–9.
 18. Van Patten R, Britton K, Tremont G. Comparing the Mini-Mental State Examination and the modified Mini-Mental State Examination in the detection of mild cognitive impairment in older adults. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2019 May 19;31(5):693–701. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1041610218001023/type/journal_article
 19. Byrne BM, Stewart SM, Lee PWH. Validating the Beck Depression Inventory-II for Hong Kong Community Adolescents. *Int J Test* [Internet]. 2004 Sep;4(3):199–216. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/s15327574ijt0403_1
 20. Meagher D, Williams OA, O'Connell H, Leonard M, Cullen W, Dunne CP, et al. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of the clock drawing test (CDT) in the identification of delirium in older hospitalised patients. *Aging Ment Health* [Internet]. 2020 Feb 24;1–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13607863.2020.1727849>
 21. Wechsler D. Wechsler D. WAIS-III Wechsler adult intelligence scale. 3^a ed. Corporation P, editor. San Antonio, Texas; 1997.
 22. Strauss E, Sherman EMS. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. 3a ed. Press OU, editor. Oxônia, Reino Unido; 1998. 1216 p.
 23. Silva-Filho JH da, Pasian SR, Humberto JSM. Teste Wisconsin de classificação de cartas: uma revisão sistemática de 1952 a 2009. *Psico-USF* [Internet]. 2011 Apr;16(1):107–16. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712011000100012&lng=pt&tlng=pt
 24. GREVE K, STICKLE T, LOVE J, BIANCHINI K, STANFORD M. Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2005 May;20(3):355–64. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article-lookup/doi/10.1016/j.acn.2004.09.004>
 25. Muhlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjorup I, Coulaud JP, Clerinx J, et al. Age as a Risk

Factor for Severe Manifestations and Fatal Outcome of Falciparum Malaria in European Patients: Observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):990–5.

26. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2003;60(10):1385–9.
27. Black SA, Rush RD. Cognitive and Functional Decline in Adults Aged 75 and Older. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2002 Dec;50(12):1978–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1532-5415.2002.50609.x>
28. Zhu CW, Leibman C, McLaughlin T, Zbrozek AS, Scarmeas N, Albert M, et al. Patient Dependence and Longitudinal Changes in Costs of Care in Alzheimer’s Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2008;26(5):416–23. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/164797>
29. Albert SM, Glied S, Andrews H, Stern Y, Mayeux R. Primary care expenditures before the onset of Alzheimer’s disease. *Neurology* [Internet]. 2002 Aug 27;59(4):573–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.59.4.573>
30. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Kim H-JN, Buchman AS, et al. Correlates of Life Space in a Volunteer Cohort of Older Adults. *Exp Aging Res* [Internet]. 2007 Jan 1;33(1):77–93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03610730601006420>
31. Sartori AC, Wadley VG, Clay OJ, Parisi JM, Rebok GW, Crowe M. The relationship between cognitive function and life space: The potential role of personal control beliefs. *Psychol Aging* [Internet]. 2012;27(2):364–74. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0025212>
32. Cohee LM, Opondo C, Clarke SE, Halliday KE, Cano J, Shipper AG, et al. Preventive malaria treatment among school-aged children in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020 Dec;8(12):e1499–511. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X20303259>
33. Ssemata AS, Nakitende JA, Kizito S, Whipple EC, Bangirana P, Nakasujja N, et al. Associations of childhood exposure to malaria with cognition and behavior outcomes: a systematic review protocol. *Syst Rev* [Internet]. 2020 Dec 9;9(1):174. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-020-01434-2>
34. Vorasan N, Pan-Ngum W, Jittamala P, Maneeboonyang W, Rukmanee P, Lawpoolsri S. Long-term impact of childhood malaria infection on school performance among school children in a malaria endemic area along the Thai–Myanmar border. *Malar J* [Internet]. 2015 Dec 9;14(1):401. Available from: <http://www.malariajournal.com/content/14/1/401>
35. Ashraf GM, Tarasov V V., Makhmutov A, Chubarev VN, Avila-Rodriguez M, Bachurin SO, et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 Jun 18;56(6):4479–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-018-1388-y>
36. Barnes LL, Capuano AW, Aiello AE, Turner AD, Yolken RH, Torrey EF, et al. Cytomegalovirus Infection and Risk of Alzheimer Disease in Older Black and White Individuals. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan 15;211(2):230–7. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiu437>

37. Barros Pinto MP, Marques G. Severe malaria. *Infection*. 2020;48(1):143–6.
38. Venkataramani AS. Early life exposure to malaria and cognition in adulthood: Evidence from Mexico. *J Health Econ* [Internet]. 2012;31(5):767–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2012.06.003>
39. Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J Neurol* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09506-7>
40. Pereira Diniz JLC, Tupinambas U, Labanca L. The Cognitive Impairment of Elderly Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Cross-Sectional Study about the Role of Viral Neurotoxicity. *J Neuroinfectious Dis*. 2016;7(3).
41. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, et al. Lyme Neuroborreliosis and Dementia. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2014 Jul 25;41(4):1087–93. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-130446>
42. Tate JA, Snitz BE, Alvarez KA, Nahin RL, Weissfeld LA, Lopez O, et al. Infection Hospitalization Increases Risk of Dementia in the Elderly*. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 May;42(5):1037–46. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201405000-00003>
43. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The Impact of Inflammation on Cognitive Function in Older Adults. *J Neurosci Nurs* [Internet]. 2012 Aug;44(4):206–17. Available from: <https://journals.lww.com/01376517-201208000-00006>
44. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* [Internet]. 2002 Mar;25(3):154–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223600020889>
45. Ralano AAHA. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport*. 2003;14(15):1975–8.
46. Miranda AS De, Brant F, Campos AC, Vieira LB, Rocha NP, Cisalpino D, et al. Evidence for the contribution of adult neurogenesis and hippocampal cell death in experimental cerebral malaria cognitive outcome. *Neuroscience* [Internet]. 2015;284:920–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.062>
47. Souza JBDE, Hafalla JCR, Riley EM, Couper KN. Cerebral malaria : why experimental murine models are required to understand the pathogenesis of disease. 2010;755–72.
48. Reverchon F, Mortaud S, Sivoyon M, Maillet I, Laugeray A, Palomo J, et al. IL-33 receptor ST2 regulates the cognitive impairments associated with experimental cerebral malaria. *PLoS Pathog*. 2017;13(4):1–25.
49. Azevedo-Quintanilha IG de, Vieira-de-Abreu A, Ferreira AC, Reis PA, Silva TI, Nascimento DDO, et al. Integrin $\alpha\beta$ influences cerebral edema, leukocyte accumulation and neurologic outcomes in experimental severe malaria. Sperandio M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Dec 23;14(12):e0224610. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0224610>
50. Ray S, Patel SK, Venkatesh A, Bhave A, Kumar V, Singh V, et al. Clinicopathological Analysis and Multipronged Quantitative Proteomics Reveal Oxidative Stress and Cytoskeletal Proteins as Possible Markers for Severe Vivax Malaria. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep24557>
51. Kihara M, Carter JA, Newton CRJC. The effect of *Plasmodium falciparum* on cognition: a

- systematic review. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2006 Apr;11(4):386–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2006.01579.x>
52. Srivastava S, Ahmad S, Shirazi N, Kumar Verma S, Puri P. Retrospective analysis of vivax malaria patients presenting to tertiary referral centre of Uttarakhand. *Acta Trop* [Internet]. 2011;117(2):82–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.10.001>
 53. Alexandre MAA, Benzecry SG, Siqueira AM, Vitor-Silva S, Melo GC, Monteiro WM, et al. The Association between Nutritional Status and Malaria in Children from a Rural Community in the Amazonian Region: A Longitudinal Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):1–15.
 54. Melo GC, Reyes-Lecca RC, Vitor-Silva S, Monteiro WM, Martins M, Benzecry SG, et al. Concurrent helminthic infection protects schoolchildren with *Plasmodium vivax* from anemia. *PLoS One*. 2010;5(6).
 55. Lampah DA, Yeo TW, Hardianto SO, Tjitra E, Kenangalem E, Sugiarto P, et al. Coma Associated with Microscopy-Diagnosed *Plasmodium vivax*: A Prospective Study in Papua, Indonesia. Vinetz JM, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 Jun 7;5(6):e1032. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001032>
 56. Thapa R, Patra V, Kundu R. *Plasmodium vivax* cerebral malaria. *India Pediatr* [Internet]. 2007;44:433–4. Available from: <https://indianpediatrics.net/june2007/433.pdf>
 57. Andrade BB, Reis-Filho A, Souza-Neto SM, Clarêncio J, Camargo LM, Barral A, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria exhibits marked inflammatory imbalance. *Malar J* [Internet]. 2010 Dec 13;9(1):13. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-9-13>
 58. Frevert U, Nacer A. Fatal cerebral malaria: a venous efflux problem. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2014 Nov 6;4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2014.00155/abstract>
 59. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J* [Internet]. 2020 Dec 23;19(1):266. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-020-03336-z>
 60. Milner DA, Glover SJ, Kampondeni SD, Taylor TE, Potchen MJ, Lishimpi K, et al. 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging to Investigate Potential Etiologies of Brain Swelling in Pediatric Cerebral Malaria. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018 Feb 7;98(2):497–504. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.17-0309>
 61. Sevestre J, Bernardi C, Gillet M, Delaunay P, Fanjat Y, Toni G, et al. Post-mortem diagnosis of imported malaria in France: a case report. *Malar J* [Internet]. 2021 Dec 14;20(1):271. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-021-03806-y>
 62. Meremikwu MM, Asindi AA, Ezedinachi ENU. The pattern of neurological sequelae of childhood cerebral malaria among survivors in Calabar, Nigeria. *Central African Journal of Medicine*. 1997;231–4.
 63. Kim H, Cameron CE. Implications of Visuospatial Skills and Executive Functions for Learning Mathematics. *AERA Open* [Internet]. 2016 Oct 27;2(4):233285841667512. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2332858416675124>

64. Qental NBM, Brucki SMD, Bueno OFA. Visuospatial Function in Early Alzheimer's Disease—The Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery. Laks J, editor. PLoS One [Internet]. 2013 Jul 16;8(7):e68398. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068398>
65. Plesnicar B, Velikonja I, Plesnicar A, Vitorovic S. Two Challenge and Rechallenge Episodes of Chloroquine-Induced Psychotic Mania in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Aktuelle Rheumatol* [Internet]. 2013 Feb 5;38(03):177–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1327626>
66. Gressier F, Verstuyft C, Becquemont L, Falissard B, Corruble E. Psychiatric Side Effects of Chloroquine. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(5):2020.
67. Khalifa A. Antiinfective agents affecting cognition: A review. *J Chemother*. 2007;19(6):620–31.
68. Kihara M, Carter JA, Newton CRJC. The effect of Plasmodium falciparum on cognition: A systematic review. *Trop Med Int Heal*. 2006;11(4):386–97.

5. CONCLUSÕES

Concluiu-se que:

- 1) A malária promove o declínio cognitivo, executivo e funcional da população idosa por até 8 meses após a infecção por *P. vivax*;
- 2) Fatores como o número de malária prévia, recorrência e parasitemia são importantes preditores da deficiência executiva no segundo e oitavo meses após a infecção;
- 3) No contexto de uma população em rápido envelhecimento e das altas taxas de transmissão da malária vivax em áreas subtropicais e tropicais, onde a malária vivax é endêmica, a malária pode contribuir com um impacto negativo substancial na cognição e execução de funções que refletem na qualidade de vida. Isto, por sua vez, acrescenta aos eventos deletérios do processo normal de envelhecimento (a falta de garantia de saúde e os riscos de desenvolver doenças comuns a esta etapa da vida, como a demência);
- 4) As revelações obtidas neste estudo devem servir como um aviso aos formuladores de políticas e profissionais envolvidos na saúde e na melhoria da qualidade de vida dos idosos, considerando que esta população é vulnerável a danos cognitivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wiscovitch-Russo R, Narganes-Stordes Y, Cano RJ, Toranzos GA. Origin of the New World *Plasmodium vivax*: Facts and New Approaches. *Int Microbiol* [Internet]. 2019;22(3):337–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10123-018-00053-1>
2. Acharya P, Pramanik A, Kaur C, Sinha K, Dinda AK, Sankar J, et al. Renal Localization of *Plasmodium vivax* and Zoonotic Monkey Parasite *Plasmodium knowlesi* in Malaria Associated Acute Kidney Injury. 2019;
3. Hocking SE, Divis PCS, Kadir KA, Singh B, Conway DJ. Population Genomic Structure and Recent Evolution of *Plasmodium knowlesi*, Peninsular Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(8):1749–58.
4. Jiram AI, Ooi CH, Rubio JM, Hisam S, Karnan G, Sukor NM, et al. Evidence of asymptomatic submicroscopic malaria in low transmission areas in Belaga district, Kapit division, Sarawak, Malaysia. *Malar J* [Internet]. 2019;18(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2786-y>
5. Kaur C, Pramanik A, Kumari K, Mandage R, Dinda AK, Sankar J, et al. Renal detection of *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi* in malaria associated acute kidney injury: A retrospective case-control study. *BMC Res Notes* [Internet]. 2020;13(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4900-1>
6. Shin H Il, Ku B, Kim YJ, Kim TY, Cho SH, Lee SE. Diagnosis and molecular analysis on imported *plasmodium ovale curtisi* and *p. Ovale wallikeri* malaria cases from west and South Africa during 2013-2016. *Korean J Parasitol*. 2020;58(1):61–6.
7. Brito MAM, Baro B, Raiol TC, Ayllon-Hermida A, Safe IP, Deroost K, et al. Morphological and Transcriptional Changes in Human Bone Marrow During Natural *Plasmodium vivax* Malaria Infections. *J Infect Dis*. 2020;(Xx Xxxx):1–10.
8. Howes RE, Battle KE, Mendis KN, Smith DL, Cibulskis RE, Baird JK, et al. Global epidemiology of *Plasmodium vivax*. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(Suppl 6):15–34.
9. Antonelli LR, Junqueira C, Vinetz JM, Golenbock DT, Ferreira MU, Gazzinelli RT. The immunology of *Plasmodium vivax* malaria. *Immunol Rev*. 2020;293(1):163–89.
10. Who M. World Malaria Report 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.mmv.org/newsroom/publications/world-malaria-report-2020>
11. Fernandez-Becerra C, Bernabeu M, Castellanos A, Correa BR, Obadia T, Ramirez M, et al. *Plasmodium vivax* spleen-dependent genes encode antigens associated with cytoadhesion

and clinical protection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(23):13056–65.

12. Commons RJ, McCarthy JS, Price RN. Tafenoquine for the radical cure and prevention of malaria: the importance of testing for G6PD deficiency. *Med J Aust*. 2020;212(4):152-153.e1.
13. Lu KY, Derbyshire ER. Tafenoquine: A Step toward Malaria Elimination. *Biochemistry*. 2020;59(8):911–20.
14. Val F, Costa FTM, King L, Brito-sousa JD, Bassat Q. Tafenoquine for the prophylaxis , treatment and elimination of malaria : eagerness must meet prudence. 2019;
15. WHO MPG. World malaria report 2019 [Internet]. WHO Regional Office for Africa. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Especial: Malária 2021., Ministério da Saúde. Brasília - DF. Nov. 2021. Boletim Epidemiológico da Malária 2021. 2021;1–100. Available from: www.saude.gov.br/svs
17. Ferreira NS, Cristine A, Almeida G, Dantas AC. Duffy Blood System and G6PD Genetic Variants in P . Vivax Malaria Patients From Manaus , Amazonas , Brazil. *Malar J* [Internet]. 2020;1–15. Available from: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-41862/v1/9eec5e17-e577-4659-a253-4a21da9e5b7a.pdf>
18. BRASIL M da S. Guia de tratamento da malária no Brasil [Internet]. 2019. 71 p. Available from: <http://www.fmt.am.gov.br/gabinete/uploads/guia-tratamento-malaria-preliminar-2019.pdf>
19. Wolfarth-Couto B, Filizola N, Durieux L. Seasonal pattern of malaria cases and the relationship with hydrologic variability in the Amazonas State, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23(016):1–13.
20. Baroni L, Salles R, Salles S, Guedes G, Porto F, Bezerra E, et al. An analysis of malaria in the Brazilian Legal Amazon using divergent association rules. *J Biomed Inform* [Internet]. 2020;108:103512. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2020.103512>
21. Souza PF, Xavier DR, Mutis MCS, Da Mota JC, Peiter PC., De Matos VP, De Avelar FM, Magalhães M BC. Spatial spread of malaria and economic frontier expansion in the Brazilian Amazon. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(6):1–25. Available from: https://www.arca.fiocruz.br/xmlui/bitstream/handle/icict/35457/MartaCMutis_PauloCesarPeiter_etal_IOC_2019.pdf?sequence=2&isAllowed=y
22. Fontoura PS, da Costa AS, Ribeiro FS, Ferreira MS, Castro MC, Ferreira MU. Field Efficacy of VectoMax FG and VectoLex CG Biological Larvicides for Malaria Vector

- Control in Northwestern Brazil. *J Med Entomol.* 2020;57(3):942–6.
23. de Araújo WS, Vieira TM, de Souza GA, Bezerra IC, Corgosinho PHC, Borges MAZ. Nocturnal Mosquitoes of Pará State in the Brazilian Amazon: Species Composition, Habitat Segregation, and Seasonal Variation. *J Med Entomol.* 2020;(X):1–7.
 24. Benelli G, Beier JC. Current vector control challenges in the fight against malaria. *Acta Trop.* 2017;174(February):91–6.
 25. Sinka ME, Bangs MJ, Manguin S, Rubio-Palis Y, Chareonviriyaphap T, Coetzee M, et al. A global map of dominant malaria vectors. *Parasit Vectors* [Internet]. 2012 Dec 4;5(1):69. Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-5-69>
 26. Sampaio VS, Siqueira AM, Alecrim M das GC, Mourão MPG, Marchesini PB, Albuquerque BC, et al. Malaria in the State of Amazonas: a typical Brazilian tropical disease influenced by waves of economic development. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2015 Jun;48(suppl 1):4–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000800004&lng=en&tlng=en
 27. Jensen AR, Adams Y, Hviid L. Cerebral Plasmodium falciparum malaria: The role of PfEMP1 in its pathogenesis and immunity, and PfEMP1-based vaccines to prevent it. *Immunol Rev.* 2020;293(1):230–52.
 28. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J* [Internet]. 2020;19(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-020-03336-z>
 29. Mishra SK, Newton CRJC. Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):189–98.
 30. Senanayake N, Lanka S, Institutes N. Senanayake, N., Lanka, S., & Institutes, N. (1992). REVIEW NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF MALARIA. 23(4).VIEW NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF MALARIA. 1992;23(4).
 31. Leslie KAA. Neurological sequelae of pediatric Plasmodium falciparum cerebral malaria in sub-Saharan Africa: A brief overview. 2019;96(3):57–61.
 32. Miranda AS De, Queiroz NL. Sintomas neurológicos agudos e residuais na malária Acute and residual neurological symptoms in malaria. 2010;46(3):35–41.
 33. Schiess N, Villabona-Rueda A, Cottier KE, Huether K, Chipeta J, Stins MF. Pathophysiology and neurologic sequelae of cerebral malaria. *Malar J* [Internet]. 2020 Dec

<https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-020-03336-z>

34. Postels DG, Soldatos A, LaRovere KL. Outcomes measures in children after acute central nervous system infections and malaria. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2019 Dec;31(6):756–62. Available from: <http://journals.lww.com/00008480-201912000-00012>
35. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CRJ. Cerebral malaria: Mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatr Res*. 2010;68(4):267–74.
36. Rangel GW, Clark MA, Kanjee U, Goldberg JM, Macinnis B, Menezes MJ, et al. *Plasmodium vivax* transcriptional profiling of low input cryopreserved isolates through the intraerythrocytic development cycle. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):1–18.
37. Chan LJ, Dietrich MH, Nguitrage W, Tham WH. *Plasmodium vivax* Reticulocyte Binding Proteins for invasion into reticulocytes. *Cell Microbiol*. 2020;22(1):1–11.
38. Collins KA, Wang CYT, Adams M, Mitchell H, Robinson GJ, Rampton M, et al. A *Plasmodium vivax* experimental human infection model for evaluating efficacy of interventions. *J Clin Invest*. 2020;130(6):2920–7.
39. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhães BL, Mourão MPG, Lacerda M V, et al. *Amazon*. 2010;16(10).
40. Rougeron V, Elguero E, Arnathau C, Hidalgo BA, Durand P, Houze S, et al. Human *plasmodium vivax* diversity, population structure and evolutionary origin. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(3):1–17.
41. Marrelli MT, Brotto M. The effect of malaria and anti-malarial drugs on skeletal and cardiac muscles. *Malar J*. 2016;15(1):1–6.
42. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care*. 2003;7(4):315–23.
43. Rosas MJ. Prevenção da malária. *Rev Port Clin Geral*. 2003;19(3):263–6.
44. Sachdev HS, Mohan M. *Vivax cerebral malaria*. *J Trop Pediatr*. 1985;31(4):213–5.
45. Tanwar GS, Khatri PC, Sengar GS, Kochar A, Kochar SK, Middha S, et al. Clinical profiles of 13 children with *plasmodium vivax cerebral malaria*. *Ann Trop Paediatr*. 2011;31(4):351–6.
46. TAREJEV, E. M.; GONTAYAVA, A. A.; ROTENBURG SS. Fulminant types of tertian malaria. *Trop Dis Bull*. 1944;41:257–8.
47. RODER; H.; VIETZE; G. *Plasmodium vivax* infection with brain symptoms. *Dtsch Gesundheitsw*. 1968;23(28):1328–31.

48. Verma KC MM. Vivax cerebral malaria in Jammu. *Indian Pediatr* [Internet]. 1976;13:229–31. Available from: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=PASCAL7750086296>
49. Sachdev HS, Mohan M. Vivax Cerebral Malaria. *J Trop Pediatr* [Internet]. 1985 Aug 1;31(4):213–5. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article-lookup/doi/10.1093/tropej/31.4.213>
50. Ahmad SH, Moonis R, Kidwai T, Khan TA, Khan HM, Shahab T. Cerebral malaria in children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 1986 May;53(3):409–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02760427>
51. Valecha N, Bagga A, Chandra J SD. Cerebral symptoms with *P. vivax* malaria. *Indian Pediatr* [Internet]. 1992;29:1176. Available from: https://www.researchgate.net/publication/21704041_Cerebral_symptoms_with_P_vivax_malaria
52. Ozen M, Gungor S, Atambay M, Daldal N. Cerebral malaria owing to *Plasmodium vivax* : case report. *Ann Trop Paediatr* [Internet]. 2006 Jun 29;26(2):141–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/146532806X107494>
53. Thapa R, Patra V, Kundu R. *Plasmodium vivax* cerebral malaria. *India Pediatr* [Internet]. 2007;44:433–4. Available from: <https://indianpediatrics.net/june2007/433.pdf>
54. Taksande AM, Vilhekar K. CEREBELLAR MALARIA DUE TO *PLASMODIUM VIVAX* IN A CHILD (CASE REPORT). *Iran J Parasitol*. 2008;3:57–9.
55. Tjitra E, Anstey NM, Sugiarto P, Warikar N, Kenangalem E, Karyana M, et al. Multidrug-Resistant *Plasmodium vivax* Associated with Severe and Fatal Malaria: A Prospective Study in Papua, Indonesia. Rogerson S, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Jun 17;5(6):e128. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0050128>
56. Genton B, D'Acremont V, Rare L, Baea K, Reeder JC, Alpers MP, et al. *Plasmodium vivax* and Mixed Infections Are Associated with Severe Malaria in Children: A Prospective Cohort Study from Papua New Guinea. Rogerson S, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2008 Jun 17;5(6):e127. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0050127>
57. Harish R, Gupta S. *Plasmodium vivax* malaria presenting with severe thrombocytopenia, cerebral complications and hydrocephalus. *Indian J Pediatr*. 2009;76(5):551–2.
58. Thapa R, Ranjan R, Patra VS, Chakrabartty S. Childhood Cerebral Vivax Malaria With Pancytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2009 Feb;31(2):116–7. Available from: <https://journals.lww.com/00043426-200902000-00008>

59. Parakh A, Agarwal N, Aggarwal A, Aneja A. Plasmodium vivax malaria in children: uncommon manifestations. *Ann Trop Paediatr* [Internet]. 2009 Dec 18;29(4):253–6. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/027249309X12547917868844>
60. Kochar DK, Saxena V, Singh N, Kochar SK, Kumar SV, Study T. Plasmodium vivax Malaria. 2005;11(1).
61. Kochar DK, Das A, Kochar SK, Saxena V, Sirohi P, Garg S, et al. Severe Plasmodium vivax Malaria : A Report on Serial Cases from Bikaner in Northwestern India. 2009;80(2):194–8.
62. Beg MA, Khan R, Baig SM, Gulzar Z, Hussain R, Smego RA. CEREBRAL INVOLVEMENT IN BENIGN TERTIAN MALARIA. 2002;67(3):230–2.
63. Jain V, Agrawal A, Singh N. Malaria in a tertiary health care facility of Central India with special reference to severe vivax: Implications for malaria control. *Pathog Glob Health*. 2013;107(6):299–304.
64. Kugurakova V, Talanov M, Ivanov D. Neurobiological plausibility as part of criteria for highly realistic cognitive architectures Necessity of neurobiological plausibility. *Procedia - Procedia Comput Sci* [Internet]. 2016;88:217–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.procs.2016.07.428>
65. Bentué-ferrer D. Impaired cognition and attention in adults : pharmacological management strategies. 2007;103–16.
66. Shapiro L, Cognition E, Gittler JB. THE ROUTLEDGE HANDBOOK OF EMBODIED COGNITION. 2014.
67. Bayne T, Brainard D, Byrne RW, Chittka L, Clayton N, Heyes C, et al. What is cognition? *Curr Biol* [Internet]. 2019;29(13):R608–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2019.05.044>
68. Pecelin A, Furlan LA, Berbel AM, Lanuez FV. Influência da fisioterapia assistida por animais em relação à cognição de idosos – estudo de atualização. *ConScientiae Saúde*. 2008;6(2):235–40.
69. Chernikova I V. Cognition as a Subject of Research in Cognitive Science. *Procedia - Soc Behav Sci* [Internet]. 2014;154(October):309–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbspro.2014.10.169>
70. Rosa-Gonçalves P, Ribeiro-Gomes FL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria Related Neurocognitive Deficits and Behavioral Alterations. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12(February):1–9.

71. Fernando S, Chaturaka R, Senaka R. The “hidden” burden of malaria: cognitive impairment following infection. *Malar J* [Internet]. 2010 Dec 20;9(1):366. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-9-366>
72. Pereira de Sousa Vieira L, Lima Ribeiro-Gomes F, Farina de R, Mello Souza T, Loureiro Werneck G, Onofre D, et al. Immune System Challenge Improves Cognitive-Behavioural Responses and Reverses Malaria-Induced Cognitive Impairment in Mice 2 3. 2020;1–31. Available from: <https://doi.org/10.1101/2019.12.13.874420>
73. Boivin MJ, Bangirana P, Byarugaba J, Opoka RO, Idro R, Jurek AM, et al. Cognitive Impairment After Cerebral Malaria in Children : A Prospective Study. 2007;
74. John CC, Bangirana P, Byarugaba J, Opoka RO, Idro R, Jurek AM, et al. Cerebral Malaria in Children Is Associated With Long-term Cognitive Impairment. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Jul 1;122(1):e92–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2007-3709>
75. Idro R. Risk factors for persisting neurological and cognitive impairments following cerebral malaria. *Arch Dis Child* [Internet]. 2005 May 24;91(2):142–8. Available from: <http://adc.bmj.com/cgi/doi/10.1136/adc.2005.077784>
76. Kihara M, Carter JA, Newton CRJC. The effect of *Plasmodium falciparum* on cognition: A systematic review. *Trop Med Int Heal*. 2006;11(4):386–97.
77. Datta D, Conroy AL, Castelluccio PF, Ssenkusu JM, Park GS, Opoka RO, et al. Elevated Cerebrospinal Fluid Tau Protein Concentrations on Admission Are Associated With Long-term Neurologic and Cognitive Impairment in Ugandan Children With Cerebral Malaria. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 3;70(6):1161–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/70/6/1161/5482454>
78. Fernando D, de Silva D, Wickremasinghe R. Short-term impact of an acute attack of malaria on the cognitive performance of schoolchildren living in a malaria-endemic area of Sri Lanka. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97(6):633–9.
79. Oliveira-Ferreira J, Lacerda, Marcus VG; Brasil P, Ladislau JL, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J* [Internet]. 2010;9(1):115. Available from: <http://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-9-115>
80. Tapajós R, Castro D, Melo G, Balogun S, James M, Pessoa R, et al. Malaria impact on cognitive function of children in a peri-urban community in the Brazilian Amazon. *Malar J* [Internet]. 2019 Dec 16;18(1):173. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2802-2>

81. Brasil P, Zalis MG, de Pina-Costa A, Siqueira AM, Júnior CB, Silva S, et al. Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017 Oct;5(10):e1038–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X17303339>
82. Brasil LMBF, Vieira JLF, Araújo EC, Piani PPF, Dias RM, Ventura AMRS, et al. Cognitive performance of children living in endemic areas for *Plasmodium vivax*. *Malar J*. 2017;16(1):1–6.
83. Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL. Executive dysfunction. *Contin Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2015;21(3):646–59. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455841/>
84. Chan R, Shum D, Touloupoulou T, Chen E. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2008 Mar;23(2):201–16. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article-lookup/doi/10.1016/j.acn.2007.08.010>
85. McDonald S. Impairments in Social Cognition Following Severe Traumatic Brain Injury. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2013 Mar 25;19(3):231–46. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1355617712001506/type/journal_article
86. Elliott R. Executive functions and their disorders. *Br Med Bull*. 2003;65(January):49–59.
87. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cogn Psychol*. 2000;41(1):49–100.
88. Maltese, A., Cerroni, F., Romano, P., Russo, D., Salerno, M., Gallai, B., Marotta R., Lavano, SM., Lavano, F., Tripi G. The complex cognitive system of executive functioning: a conceptual review. *Acta Medica Mediterr* [Internet]. 2018;33(June):915–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350424>
89. Williams PG, Tinajero R, Suchy Y. Executive Functioning and Health [Internet]. Vol. 1, *Oxford Handbooks Online*. 2017. 1–46 p. Available from: <http://oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199935291.001.0001/oxfordhb-9780199935291-e-75>
90. Uehara E, Charchat-fichman H, Landeira-fernandez J. Funções executivas: Um retrato integrativo dos principais modelos e teorias desse conceito. *Neuropsicol Latinoam*.

2013;5(3):25–37.

91. Leshem R, De Fano A, Ben-Soussan TD. The Implications of Motor and Cognitive Inhibition for Hot and Cool Executive Functions: The Case of Quadrato Motor Training. *Front Psychol* [Internet]. 2020 May 19;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2020.00940/full>
92. Wood RL, Worthington A. Neurobehavioral Abnormalities Associated with Executive Dysfunction after Traumatic Brain Injury. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2017 Oct 26;11. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnbeh.2017.00195/full>
93. Zelazo PD. Executive Function and Psychopathology: A Neurodevelopmental Perspective. *Annu Rev Clin Psychol* [Internet]. 2020 May 7;16(1):431–54. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-clinpsy-072319-024242>
94. Szczepanski SM, Knight RT. Insights into Human Behavior from Lesions to the Prefrontal Cortex. *Neuron* [Internet]. 2014 Sep;83(5):1002–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627314006862>
95. Kariuki SM, Abubakar A, Newton CRJC, Kihara M. Impairment of executive function in Kenyan children exposed to severe falciparum malaria with neurological involvement. 2014;
96. Christensen SS, Eslick GD. Cerebral malaria as a risk factor for the development of epilepsy and other long-term neurological conditions : a meta-analysis. 2015;(January):233–8.
97. Hickson MR, Id ALC, Bangirana P, Opoka RO, Idro R, Ssenkusu JM, et al. Acute kidney injury in Ugandan children with severe malaria is associated with long-term behavioral problems. 2019;52:1–14.
98. Knox PC, McCormick IJC, Mbale E, Malewa M, Czanner G, Harding SP. Longitudinal Visuomotor Development in a Malaria Endemic Area : Cerebral Malaria and Beyond. 2016;1–18.
99. Boivin MJ, Mohanty A, Sikorskii A, Vokhiwa M, Jed G, Gladstone M, et al. Early and middle childhood developmental , cognitive , and psychiatric outcomes of Malawian children affected by retinopathy positive cerebral malaria. *Child Neuropsychol* [Internet]. 2018;00(00):1–22. Available from: <https://doi.org/10.1080/09297049.2018.1451497>
100. Zuanetti P, Dornelas R, Guedes-granzotti RB. Caracterização da memória de adultos. *Distúrbios Comun.* 2017;29(2):218–26.
101. Guo Y. Cognitive Analysis of Long-Term Memory in Interpreting. 2016;4(3):103–13.

102. Zanella LW, Valentini NC. Como funciona a Memória de Trabalho? Influências na aprendizagem de crianças com dificuldades de aprendizagem e crianças com desordem coordenativa desenvolvimental (AU) TT - How the Working Memory functioning? Influences in learning of children with typi. *Med (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2016;49(2):160–74. Available from: <http://revista.fmrp.usp.br/2016/vol49n2/REV1-Memoria-de-Trabalho.pdf>
103. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In 1974. p. 47–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079742108604521>
104. Baddeley A. Recent developments in working memory. *Curr Opin Neurobiol.* 1998;234–8.
105. Baddeley AD, Hitch GJ. Development of Working Memory : Should the Pascual- Leone and the Baddeley and Hitch Models Be Merged ? 2000;137:128–37.
106. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2000 Nov;4(11):417–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364661300015382>
107. Oliveira RM. The central executive concept and its origins. *Psicol Teor e Pesqui.* 2007;23(4):399–406.
108. Sakai H. Working Memory in Listening. In: *The TESOL Encyclopedia of English Language Teaching* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2018. p. 1–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118784235.eelt0579>
109. Donovan R, Cotter J, O'Reilly R. Improving Academic Performance Amongst First Years Computer Science Students Through Goal-Setting. In: 2020 31st Irish Signals and Systems Conference (ISSC) [Internet]. IEEE; 2020. p. 1–6. Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/9180154/>
110. Wylie KP, Harris JG, Ghosh D, Olincy A, Tregellas JR. Association of Working Memory With Distributed Executive Control Networks in Schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2019 Oct;31(4):368–77. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.neuropsych.18060131>
111. Schaeffner S, Könen T, Karbach J. New Insights into the role of the phonological loop in task switching: evidence from three different age groups. *J Cogn Psychol* [Internet]. 2020 May 18;32(4):409–22. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20445911.2020.1771718>
112. Semenza C, Vivenzi D. Testing the episodic buffer: a pilot study of the psychoanalyst's mind at work. *Neuropsychoanalysis* [Internet]. 2016 Jan 2;18(1):45–51. Available from:

<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15294145.2016.1151820>

113. Kofler MJ, Spiegel JA, Austin KE, Irwin LN, Soto EF, Sarver DE. Are Episodic Buffer Processes Intact in ADHD? Experimental Evidence and Linkage with Hyperactive Behavior. *J Abnorm Child Psychol* [Internet]. 2018 Aug 27;46(6):1171–85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10802-017-0346-x>
114. Bangirana P, Musisi S, Boivin MJ, Ehnvall A, John CC, Bergemann TL, et al. Malaria with neurological involvement in Ugandan children : effect on cognitive ability , academic achievement and behaviour. 2011;1–7.
115. Kihara M, Carter JA, Holding PA, Vargha-Khadem F, Scott RC, Idro R, et al. Impaired everyday memory associated with encephalopathy of severe malaria: the role of seizures and hippocampal damage. *Malar J* [Internet]. 2009 Dec 1;8(1):273. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-8-273>
116. Boivin MJ, Nakasujja N, Sikorskii A, Ruiseñor-Escudero H, Familiar-Lopez I, Walhof K, et al. Neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation training in Ugandan children surviving severe malaria: A randomized controlled trial. *Brain Res Bull* [Internet]. 2019 Feb;145:117–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923017307189>
117. Souza JBDE, Hafalla JCR, Riley EM, Couper KN. Cerebral malaria : why experimental murine models are required to understand the pathogenesis of disease. 2010;755–72.
118. Miranda AS De, Brant F, Campos AC, Vieira LB, Rocha NP, Cisalpino D, et al. Evidence for the contribution of adult neurogenesis and hippocampal cell death in experimental cerebral malaria cognitive outcome. *Neuroscience* [Internet]. 2015;284:920–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.062>
119. Martins YC, Carvalho LJDM, Daniel-Ribeiro CT. Challenges in the determination of early predictors of cerebral malaria: Lessons from the human disease and the experimental murine models. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(2):134–45.
120. Desruisseaux MS, Gulinello M, Smith DN, Lee SC, Tsuji M, Weiss LM, et al. Cognitive Dysfunction in Mice Infected with *Plasmodium berghei* Strain ANKA. 2008;197:1621–7.
121. Miranda AS, Vieira LB, Souza AH, Rodrigues DH, Vilela MC, Gomez M V, et al. Increased levels of glutamate in the central nervous system are associated with behavioral symptoms in experimental malaria Increased levels of glutamate in the central nervous system are associated with behavioral symptoms in experimental malaria. 2010;43(December).

122. Reverchon F, Mortaud S, Sivoyon M, Maillet I, Laugeray A, Palomo J, et al. IL-33 receptor ST2 regulates the cognitive impairments associated with experimental cerebral malaria. *PLoS Pathog.* 2017;13(4):1–25.
123. Azevedo-Quintanilha IG de, Vieira-de-Abreu A, Ferreira AC, Reis PA, Silva TI, Nascimento DDO, et al. Integrin α D β influences cerebral edema, leukocyte accumulation and neurologic outcomes in experimental severe malaria. Sperandio M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Dec 23;14(12):e0224610. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0224610>
124. Simhadri PK., Malwade R., Vanka R., Nakka P., Kuppusamy G. BP. Dysregulation of LIMK-1/Cofilin-1 pathway: a possible basis for alteration of neuronal morphology in experimental cerebral malaria. 2017;1:1–36.
125. Kumar SP, Phanithi PB. Dysregulation of LIMK-1/cofilin-1 pathway: A possible basis for alteration of neuronal morphology in experimental cerebral malaria. *J Neurol Sci* [Internet]. 2017 Oct;381:422–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3406>
126. Sousa LP De, Lima F, Gomes R, Almeida RF De. Immune system challenge improves recognition memory and reverses malaria - induced cognitive impairment in mice. *Sci Rep* [Internet]. 2021;1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94167-8>
127. Sousa LP, De Almeida RF, Ribeiro-Gomes FL, De Moura Carvalho LJ, E Souza TM, De Souza DOG, et al. Long-term effect of uncomplicated *Plasmodium berghei* ANKA malaria on memory and anxiety-like behaviour in C57BL/6 mice. *Parasites and Vectors.* 2018;11(1):1–9.
128. Woodford HJ, George J. Review Cognitive assessment in the elderly : a review of clinical methods. 2007;469–84.
129. Zhuang L, Yang Y, Gao J. Cognitive assessment tools for mild cognitive impairment screening. *J Neurol* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09506-7>
130. Reppold CT, Mackenzie UP, Paulo S, Brasil SP, Federal U, Carlos DS, et al. Contribuições da psicometria para os estudos em neuropsicologia cognitiva. *Rev Psicol Teor e Prática*, [Internet]. 2015;17(2):94–106. Available from: <file:///C:/Users/Rockson Pessoa/Downloads/7367-Texto do artigo-34303-1-10-20150909.pdf>
131. Suehiro ACB, de Souza Benfica T, Cardim NA. Avaliação cognitiva infantil nos periódicos científicos Brasileiros. *Psicol Teor e Pesqui.* 2015;31(1):25–32.
132. Martins N, Caldas P, Costa E, Dos Santos C, Lins SA, Coriolano M. Instrumentos de

avaliação cognitiva utilizados nos últimos cinco anos em idosos brasileiros Cognitive assessment instruments used in elderly Brazilians in the last five years. *Cien Saude Colet*. 2017;25:13–30.

133. Kipps CM, HJ. Cognitive assessment for clinicians. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2005;22–30. Available from: https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/76/suppl_1/i22.full.pdf
134. Rosli R, Tan MP, Gray WK, Subramanian P, Chin A. Cognitive assessment tools in Asia : A systematic review Cognitive assessment tools in Asia : a systematic review. *Int Psychogeriatrics*. 2015;(October).
135. Tavares-Júnior JW, de Souza ACC, Alves GS, Bonfadini J de C, Siqueira-Neto JI, Braganeto P. Cognitive Assessment Tools for Screening Older Adults With Low Levels of Education: A Critical Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2019 Dec 13;10(December). Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2019.00878/full>
136. Russo M, Mahon K, Burdick KE. MEASURING COGNITIVE FUNCTION IN MDD: EMERGING ASSESSMENT TOOLS. *Depress Anxiety* [Internet]. 2015 Apr;32(4):262–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/da.22297>
137. Atique-Ur-Rehman H, Neill JC. Cognitive dysfunction in major depression: From assessment to novel therapies. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Oct;202:53–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.013>
138. Prange A, Sonntag D. Modeling Cognitive Status through Automatic Scoring of a Digital Version of the Clock Drawing Test. 2019;70–7.
139. Arévalo SP, Kress J, Rodriguez FS. Validity of Cognitive Assessment Tools for Older Adult Hispanics : A Systematic Review. 2019;1–7.
140. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-Mental State” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–98.
141. Melo DM de, Barbosa AJG. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2015 Dec;20(12):3865–76. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232015001203865&lng=pt&tlng=pt
142. Van Patten R, Britton K, Tremont G. Comparing the Mini-Mental State Examination and the modified Mini-Mental State Examination in the detection of mild cognitive impairment in older adults. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2019 May 19;31(5):693–701. Available

from:

https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1041610218001023/type/journal_article

143. Rotstein A. Network analysis of the structure and change in the mini-mental state examination: a nationally representative sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* [Internet]. 2020 Mar 20;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00127-020-01863-3>
144. Ramirez-Bermudez J. Is dementia reversible in patients with neurocysticercosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2005 Aug 1;76(8):1164–6. Available from: <https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.2004.052126>
145. Verma A, Kumar A. Reversible dementia in the elderly as a rare manifestation of neurocysticercosis. *J Clin Gerontol Geriatr* [Internet]. 2012 Dec;3(4):136–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210833512000512>
146. Menati Rashno M, Fallahi S, Kheirandish F, Bagheri S, Kayedi MH, Birjandi M. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* Infection in Patients with Alzheimer’s Disease. *Arch Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Jun 26;11(3). Available from: <https://sites.kowsarpub.com/archcid/articles/60133.html>
147. Chen N, Jin K, Xu J, Zhang J, Weng Y. Human African trypanosomiasis caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: The first case report in China. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2019 Feb;79:34–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197121834582X>
148. Brito IL., Areosa SC., Lopes RMF., Argimon IIDL. Avaliação das funções executivas em idosos acometidos por doenças crônico-degenerativas. *Cuad Neuropsicol* [Internet]. 2012;6(1):46–62. Available from: http://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/9106/2/Avaliacao_das_funcoes_executivas_em_idosos_acometidos_por_doencas_cronico_degenerativas.pdf
149. Beck A, Steer R, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression 1 in Psychiatric Inventories -1A and - Outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588–97.
150. De Lima Argimon II, Paloski LH, Farina M, Irigaray TQ. Aplicabilidade do Inventário de Depressão de Beck-II em idosos: Uma revisão sistemática. *Aval Psicol*. 2016;15:11–7.
151. Steer RA, Rissmiller DJ, Beck AT. Use of the Beck Depression Inventory-II with depressed geriatric inpatients. *Behav Res Ther* [Internet]. 2000 Mar;38(3):311–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796799000686>

152. Segal DL, Coolidge FL, Cahill BS, O'Riley AA. Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory—II (BDI-II) Among Community-Dwelling Older Adults. *Behav Modif* [Internet]. 2008 Jan;32(1):3–20. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0145445507303833>
153. REYS BN;BEZERRA AB;VILELA ALS; KEUSEN AL;MARINHO V; DE PAULA E LJ. Diagnóstico de demência , depressão e psicose em idosos por a v aliação cognitiv a breve cognitiva. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;401–4.
154. Ávila R, Bottino CM de C. Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2006 Dec;28(4):316–20. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462006000400013&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
155. RMF L, Wendt G, RLN N, IIL A. Correlações entre ansiedade e depressão no desempenho cognitivo de idosos Correlations between anxiety and depression in the cognitive performance of elderly adults Correlaciones entre ansiedad y depresión en el rendimiento cognitivo de las personas mayor. 2014;10(1):143–50.
156. Paterniti S, Verdier-Taillefer M-H, Dufouil C, Alpérovitch A. Depressive symptoms and cognitive decline in elderly people. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2002 Nov 2;181(5):406–10. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000268967/type/journal_article
157. Coccaro EF, Lee R, Groer MW, Can A, Coussons-Read M, Postolache TT. Toxoplasma gondii Infection. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2016 Mar 23;77(03):334–41. Available from: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2016/v77n03/v77n0313.aspx>
158. Suvisaari J, Tornainen-Holm M, Lindgren M, Härkänen T, Yolken RH. Toxoplasma gondii infection and common mental disorders in the Finnish general population. *J Affect Disord* [Internet]. 2017 Dec;223:20–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717302951>
159. Bay-Richter C, Buttenschøn HN, Mors O, Eskelund A, Budac D, Kærlev L, et al. Latent toxoplasmosis and psychiatric symptoms – A role of tryptophan metabolism? *J Psychiatr Res* [Internet]. 2019 Mar;110:45–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395618311622>
160. Hamdan AC, Mara E, Royg L, Hamdan EMRL. Teste do desenho do relógio : desempenho de idosos com doença de Alzheimer. *Rev Bras Ciências do Envelhec Hum*. 2009;6(1):98–

161. Spenciere B, Alves H, Charchat-Fichman H. Scoring systems for the Clock Drawing Test: A historical review. *Dement Neuropsychol* [Internet]. 2017 Mar;11(1):6–14. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642017000100006&lng=en&tlng=en
162. Hazan E, Frankenburg F, Brenkel M, Shulman K. The test of time: a history of clock drawing. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2018 Jan;33(1):e22–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/gps.4731>
163. Vyhnálek M, Rubínová E, Marková H, Nikolai T, Laczó J, Andel R, et al. Clock drawing test in screening for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2017 Sep;32(9):933–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/gps.4549>
164. Park J, Jeong E, Seomun G. The clock drawing test: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Adv Nurs* [Internet]. 2018 Dec 2;74(12):2742–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jan.13810>
165. Meagher D, Williams OA, O'Connell H, Leonard M, Cullen W, Dunne CP, et al. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of the clock drawing test (CDT) in the identification of delirium in older hospitalised patients. *Aging Ment Health* [Internet]. 2020 Feb 24;1–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13607863.2020.1727849>
166. Brito-Marques PR, Cabral-Filho JE, Briano IO, Milet GMM, Silva CE, Rocha-Filho PAS, et al. Comparison between the Mini-Mental State Examination and Montreal Cognitive Assessment as a Cognitive Screening Tool in Patients with Human Immunodeficiency Virus-Associated Neurocognitive Disorders. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2019;52. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100351&tlng=en
167. Ciampi de Andrade D, Rodrigues CL, Abraham R, Castro LHM, Livramento JA, Machado LR, et al. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: A cross-sectional controlled study. *Neurology* [Internet]. 2010 Apr 20;74(16):1288–95. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181d9eda6>
168. Pierrakos C, Attou R, Decorte L, Velissaris D, Cudia A, Gottignies P, et al. Cerebral perfusion alterations and cognitive decline in critically ill sepsis survivors. *Acta Clin Belg* [Internet]. 2017 Jan 2;72(1):39–44. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17843286.2016.1191851>

169. Ralano AAHA. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport*. 2003;14(15):1975–8.
170. Robinson AL, Heaton RK, Lehman RA, Stilson DW. The utility of the Wisconsin Card Sorting Test in detecting and localizing frontal lobe lesions. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1980;48(5):605–14. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-006X.48.5.605>
171. Rammal S, Abi Chahine J, Rammal M, Fares Y, Abou Abbas L. Modified Wisconsin Card Sorting Test (M-WCST): Normative Data for the Lebanese Adult Population. *Dev Neuropsychol* [Internet]. 2019 Jul 4;44(5):397–408. Available from: <https://doi.org/10.1080/87565641.2019.1652828>
172. Silva-Filho JH da, Pasian SR, Humberto JSM. Teste Wisconsin de classificação de cartas: uma revisão sistemática de 1952 a 2009. *Psico-USF* [Internet]. 2011 Apr;16(1):107–16. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712011000100012&lng=pt&tlng=pt
173. Lange F, Seer C, Kopp B. Cognitive flexibility in neurological disorders: Cognitive components and event-related potentials. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017 Dec;83:496–507. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763417305110>
174. Gardizi E, King JP, McNeely HE, Vaz SM. Comparability of the WCST and WCST-64 in the assessment of first-episode psychosis. *Psychol Assess* [Internet]. 2019 Feb;31(2):271–6. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/pas0000670>
175. Söğüt M, Göksun T, Altan-Atalay A. The role of numeracy skills on the Wisconsin card sorting test (WCST) performances of 5- to 8-Year-old turkish children. *Br J Dev Psychol* [Internet]. 2020 Oct 15;bjdp.12353. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjdp.12353>
176. Gamboz N, Borella E, Brandimonte MA. The Role of Switching, Inhibition and Working Memory in Older Adults' Performance in the Wisconsin Card Sorting Test. *Aging, Neuropsychol Cogn* [Internet]. 2009 May 5;16(3):260–84. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13825580802573045>
177. Feng X, Feng C. The Index Predicting Power and Feedback Processing Characteristics in the WCST. *Psychol Behav Sci* [Internet]. 2019;8(3):72. Available from: <http://www.sciencepublishinggroup.com/journal/paperinfo?journalid=201&doi=10.11648/j>

pbs.20190803.13

178. Silva-filho JH, Pasian SR, Assis F De. Typical performance of elderly patients with Alzheimer disease on the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). 2007;181–9.
179. Paolo A. Construct validity of the WCST in normal elderly and persons with Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 1995 Oct;10(5):463–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0887617795000526>
180. Haaland KY, Vranes LF, Goodwin JS, Garry PJ. Wisconsin Card Sort Test Performance in a Healthy Elderly Population. *J Gerontol* [Internet]. 1987 May 1;42(3):345–6. Available from: <https://academic.oup.com/geronj/article-lookup/doi/10.1093/geronj/42.3.345>
181. Miranda AR, Franchetto Sierra J, Martínez Roulet A, Rivadero L, Serra S V., Soria EA. Age, education and gender effects on Wisconsin card sorting test: standardization, reliability and validity in healthy Argentinian adults. *Aging, Neuropsychol Cogn* [Internet]. 2019 Nov 19;1–19. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13825585.2019.1693491>
182. Esteves CS, Oliveira CR, Irigaray TQ. Desempenho de idosos com e sem declínio cognitivo leve na versão reduzida do teste WCST-64. 2018;64:149–64.
183. Boosman H, Visser-Meily JMA, Ownsworth T, Winkens I, Van Heugten CM. Validity of the Dynamic Wisconsin Card Sorting Test for Assessing Learning Potential in Brain Injury Rehabilitation. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2014 Nov 10;20(10):1034–44. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1355617714000897/type/journal_article
184. Salthouse T; Davis H. Organization of cognitive abilities and neuropsychological variables across the lifespan. *Dev Rev* [Internet]. 2006 Mar;26(1):31–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273229705000213>
185. Silva Filho J, WO L. Software para informatização do Wisconsin Card Sorting Test (WCST). 2007 p. 1.
186. Fortuny L i A, Heaton RK. Standard versus computerized administration of the wisconsin card sorting test. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 1996 Oct;10(4):419–24. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13854049608406702>
187. Feldstein SN, Keller FR, Portman RE, Durham RL, Klebe KJ, Davis HP. A Comparison of Computerized and Standard Versions of the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin Neuropsychol* [Internet]. 1999 Aug 9;13(3):303–13. Available from:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1076/clin.13.3.303.1744>

188. Elkind JS, Rubin E, Rosenthal S, Skoff B, Prather P. A Simulated Reality Scenario Compared with the Computerized Wisconsin Card Sorting Test: An Analysis of Preliminary Results. *CyberPsychology Behav* [Internet]. 2001 Aug;4(4):489–96. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/109493101750527042>
189. da Silva Filho J, Pasian S, Barboza L. Potencial informativo e desafios técnicos do Teste Wisconsin de classificação de cartas. *Rev da SPAGESP*. 2013;14(2):102–13.
190. Yolken RH, Torrey EF, Lieberman JA, Yang S, Dickerson FB. Serological evidence of exposure to Herpes Simplex Virus type 1 is associated with cognitive deficits in the CATIE schizophrenia sample. *Schizophr Res* [Internet]. 2011 May;128(1–3):61–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996411000545>
191. Brown AS, Vinogradov S, Kremen WS, Poole JH, Deicken RF, Penner JD, et al. Prenatal Exposure to Maternal Infection and Executive Dysfunction in Adult Schizophrenia. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2009 Jun;166(6):683–90. Available from: <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2008.08010089>
192. Ene L, Marcotte TD, Umlauf A, Grancea C, Temereanca A, Bharti A, et al. Latent toxoplasmosis is associated with neurocognitive impairment in young adults with and without chronic HIV infection. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2016 Oct;299:1–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572816301813>
193. van Ool JS, Hurks PPM, Snoeijen-Schouwenaars FM, Tan IY, Schelhaas HJ, Klinkenberg S, et al. Accuracy of WISC-III and WAIS-IV short forms in patients with neurological disorders. *Dev Neurorehabil* [Internet]. 2018 Feb 17;21(2):101–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17518423.2016.1277799>
194. Figueiredo VLM de, Vidal FAS, Nascimento E do. WAIS fourth edition. *Rev Avaliação Psicológica* [Internet]. 2016 Feb 1;14(3):413–6. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712015000300014&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
195. Silva MA. Development of the WAIS-III: A Brief Overview, History, and Description. *Grad J Couns Psychol*. 2008;1(1):117–35.
196. Büttow C da S, Figueiredo VLM de. O Índice de Memória Operacional do WISC-IV na Avaliação do TDAH. *Psico-USF* [Internet]. 2019 Jan;24(1):109–17. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-82712019000100109&tlng=pt

197. Usui K, Terada K, Usui N, Matsuda K, Kondo A, Tottori T, et al. Working memory deficit in drug-resistant epilepsy with an amygdala lesion. *Epilepsy Behav Case Reports* [Internet]. 2018;10:86–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213323218300331>
198. Green S, Blackmon K, Thesen T, DuBois J, Wang X, Halgren E, et al. Parieto-frontal gyrification and working memory in healthy adults. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2018 Apr 13;12(2):303–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11682-017-9696-9>
199. Oliveira M, Rigoni M, Andretta I, Moraes JF. Validação do Teste Figuras Complexas de Rey na População Brasileira Rey Complex Figure Validation for the Brazilian Population. *Avaliação Psicológica* [Internet]. 2004;3(1):33–8. Available from: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-04712004000100004&lng=pt&nrm=iso
200. Schelini PW, Prado FB, França AB. METAMEMÓRIA EM IDOSOS : COMPARAÇÃO ENTRE DESEMPENHOS REAIS E ESTIMADOS. 2014;(19):79–90.
201. Ferreira E, Banhato C. Função executiva em idosos : um estudo utilizando subtestes da Escala WAIS-III. 2007;65–73.
202. Nascimento E do. Mudanças estruturais incluídas no WAIS-III : três novos subtestes e quatro Índices fatoriais Mudanças estruturais incluídas no WAIS-III : três novos subtestes e quatro Índices fatoriais. *Psico-USF*,. 2015;7(May):53–8.
203. Wallin MT, Pretell EJ, Bustos JA, Caballero M, Alfaro M, Kane R, et al. Cognitive Changes and Quality of Life in Neurocysticercosis: A Longitudinal Study. *Walson JL*, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2012 Jan 31;6(1):e1493. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001493>
204. Goncalves LR, Fernandes Barbosa LN, Machado Ribeiro Magalhaes P, Sampaio Rocha-Filho PA. Characterization of cognitive performance and evaluation of quality of life among patients with HTLV-1. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2017 Sep;160:142–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846717302044>
205. Kute VB, Goswami JG, Vanikar A V., Shah PR, Gumber MR, Patel H V., et al. Unusual presentation of Plasmodium vivax: a neglected human malaria parasite. *Parasitol Res* [Internet]. 2012 Jun 29;110(6):2573–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00436-011-2776-7>
206. Boushab, Mohamed Boushab Fall-Malick F-Z, Savadogo M, Basco LK. Acute kidney injury in a shepherd with severe malaria: a case report. *Int J Nephrol Renov Dis*.

2016;9:249–251.

207. Kotepui M, Kotepui KU, Milanez GDJ, Masangkay FR. Prevalence and risk factors related to poor outcome of patients with severe *Plasmodium vivax* infection: A systematic review, meta-analysis, and analysis of case reports. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–14.
208. Ssenkusu JM, Hodges JS, Opoka RO, Idro R, Shapiro E, John CC, et al. Long-term Behavioral Problems in Children With Severe Malaria. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Nov;138(5):e20161965. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2016-1965>
209. Nimgaonkar VL, Yolken RH, Wang T, Chang C-CH, McClain L, McDade E, et al. Temporal Cognitive Decline Associated With Exposure to Infectious Agents in a Population-based, Aging Cohort. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2016;30(3):216–22. Available from: <http://journals.lww.com/00002093-201607000-00004>
210. Nankabirwa J, Wandera B, Kiwanuka N, Staedke SG, Kanya MR, Brooker SJ. Asymptomatic *Plasmodium* Infection and Cognition among Primary Schoolchildren in a High Malaria Transmission Setting in Uganda. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Jun 5;88(6):1102–8. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.12-0633>
211. Bangirana P, Musisi S, Boivin MJ, Ehnvall A, John CC, Bergemann TL, et al. Malaria with neurological involvement in Ugandan children: effect on cognitive ability, academic achievement and behaviour. *Malar J* [Internet]. 2011 Dec 3;10(1):334. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-10-334>
212. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Malária. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. *Epidemiol Rep* [Internet]. 2020;1–118. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/03/boletim_especial_malaria_1dez20_final.pdf
213. Almeida ACG, Kuehn A, Castro AJM, Vitor-Silva S, Figueiredo EFG, Brasil LW, et al. High proportions of asymptomatic and submicroscopic *Plasmodium vivax* infections in a peri-urban area of low transmission in the Brazilian Amazon. *Parasit Vectors* [Internet]. 2018 Dec 20;11(1):194. Available from: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-018-2787-7>
214. Figueiredo Sousa NM, Macedo RC. Relationship between cognitive performance and mobility in patients with parkinson's disease: A cross-sectional study. *Dement e Neuropsychol*. 2019;13(4):403–9.
215. Byrne BM, Stewart SM, Lee PWH. Validating the Beck Depression Inventory-II for Hong

- Kong Community Adolescents. *Int J Test* [Internet]. 2004 Sep;4(3):199–216. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1207/s15327574ijt0403_1
216. Wechsler D. Wechsler D. *WAIS-III Wechsler adult intelligence scale*. 3^a ed. Corporation P, editor. San Antonio, Texas; 1997.
217. Strauss E, Sherman EMS. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. 3a ed. Press OU, editor. Oxônia, Reino Unido; 1998. 1216 p.
218. GREVE K, STICKLE T, LOVE J, BIANCHINI K, STANFORD M. Latent structure of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 2005 May;20(3):355–64. Available from: <https://academic.oup.com/acn/article-lookup/doi/10.1016/j.acn.2004.09.004>
219. Muhlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjorup I, Coulaud JP, Clerinx J, et al. Age as a Risk Factor for Severe Manifestations and Fatal Outcome of Falciparum Malaria in European Patients: Observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):990–5.
220. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Arch Neurol*. 2003;60(10):1385–9.
221. Black SA, Rush RD. Cognitive and Functional Decline in Adults Aged 75 and Older. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2002 Dec;50(12):1978–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1532-5415.2002.50609.x>
222. Zhu CW, Leibman C, McLaughlin T, Zbrozek AS, Scarmeas N, Albert M, et al. Patient Dependence and Longitudinal Changes in Costs of Care in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2008;26(5):416–23. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/164797>
223. Albert SM, Glied S, Andrews H, Stern Y, Mayeux R. Primary care expenditures before the onset of Alzheimer's disease. *Neurology* [Internet]. 2002 Aug 27;59(4):573–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.59.4.573>
224. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Kim H-JN, Buchman AS, et al. Correlates of Life Space in a Volunteer Cohort of Older Adults. *Exp Aging Res* [Internet]. 2007 Jan 1;33(1):77–93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03610730601006420>
225. Sartori AC, Wadley VG, Clay OJ, Parisi JM, Rebok GW, Crowe M. The relationship between cognitive function and life space: The potential role of personal control beliefs.

- Psychol Aging [Internet]. 2012;27(2):364–74. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0025212>
226. Cohee LM, Opondo C, Clarke SE, Halliday KE, Cano J, Shipper AG, et al. Preventive malaria treatment among school-aged children in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020 Dec;8(12):e1499–511. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X20303259>
227. Ssemata AS, Nakitende JA, Kizito S, Whipple EC, Bangirana P, Nakasujja N, et al. Associations of childhood exposure to malaria with cognition and behavior outcomes: a systematic review protocol. *Syst Rev* [Internet]. 2020 Dec 9;9(1):174. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-020-01434-2>
228. Vorasan N, Pan-Ngum W, Jittamala P, Maneeboonyang W, Rukmanee P, Lawpoolsri S. Long-term impact of childhood malaria infection on school performance among school children in a malaria endemic area along the Thai–Myanmar border. *Malar J* [Internet]. 2015 Dec 9;14(1):401. Available from: <http://www.malariajournal.com/content/14/1/401>
229. Ashraf GM, Tarasov V V., Makhmutova A, Chubarev VN, Avila-Rodriguez M, Bachurin SO, et al. The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 Jun 18;56(6):4479–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-018-1388-y>
230. Barnes LL, Capuano AW, Aiello AE, Turner AD, Yolken RH, Torrey EF, et al. Cytomegalovirus Infection and Risk of Alzheimer Disease in Older Black and White Individuals. *J Infect Dis* [Internet]. 2015 Jan 15;211(2):230–7. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/jiu437>
231. Barros Pinto MP, Marques G. Severe malaria. *Infection*. 2020;48(1):143–6.
232. Venkataramani AS. Early life exposure to malaria and cognition in adulthood: Evidence from Mexico. *J Health Econ* [Internet]. 2012;31(5):767–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhealeco.2012.06.003>
233. Pereira Diniz JLC, Tupinambas U, Labanca L. The Cognitive Impairment of Elderly Living with Human Immunodeficiency Virus (HIV): A Cross-Sectional Study about the Role of Viral Neurotoxicity. *J Neuroinfectious Dis*. 2016;7(3).
234. Blanc F, Philippi N, Cretin B, Kleitz C, Berly L, Jung B, et al. Lyme Neuroborreliosis and Dementia. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2014 Jul 25;41(4):1087–93. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-130446>
235. Tate JA, Snitz BE, Alvarez KA, Nahin RL, Weissfeld LA, Lopez O, et al. Infection

- Hospitalization Increases Risk of Dementia in the Elderly*. *Crit Care Med* [Internet]. 2014 May;42(5):1037–46. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-201405000-00003>
236. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The Impact of Inflammation on Cognitive Function in Older Adults. *J Neurosci Nurs* [Internet]. 2012 Aug;44(4):206–17. Available from: <https://journals.lww.com/01376517-201208000-00006>
237. Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. *Trends Neurosci* [Internet]. 2002 Mar;25(3):154–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223600020889>
238. Ray S, Patel SK, Venkatesh A, Bhave A, Kumar V, Singh V, et al. Clinicopathological Analysis and Multipronged Quantitative Proteomics Reveal Oxidative Stress and Cytoskeletal Proteins as Possible Markers for Severe Vivax Malaria. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep24557>
239. Kihara M, Carter JA, Newton CRJC. The effect of *Plasmodium falciparum* on cognition: a systematic review. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2006 Apr;11(4):386–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-3156.2006.01579.x>
240. Srivastava S, Ahmad S, Shirazi N, Kumar Verma S, Puri P. Retrospective analysis of vivax malaria patients presenting to tertiary referral centre of Uttarakhand. *Acta Trop* [Internet]. 2011;117(2):82–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.10.001>
241. Alexandre MAA, Benzecry SG, Siqueira AM, Vitor-Silva S, Melo GC, Monteiro WM, et al. The Association between Nutritional Status and Malaria in Children from a Rural Community in the Amazonian Region: A Longitudinal Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):1–15.
242. Melo GC, Reyes-Lecca RC, Vitor-Silva S, Monteiro WM, Martins M, Benzecry SG, et al. Concurrent helminthic infection protects schoolchildren with *Plasmodium vivax* from anemia. *PLoS One*. 2010;5(6).
243. Lampah DA, Yeo TW, Hardianto SO, Tjitra E, Kenangalem E, Sugiarto P, et al. Coma Associated with Microscopy-Diagnosed *Plasmodium vivax*: A Prospective Study in Papua, Indonesia. Vinetz JM, editor. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2011 Jun 7;5(6):e1032. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0001032>
244. Andrade BB, Reis-Filho A, Souza-Neto SM, Clarêncio J, Camargo LM, Barral A, et al. Severe *Plasmodium vivax* malaria exhibits marked inflammatory imbalance. *Malar J* [Internet]. 2010 Dec 13;9(1):13. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-9-13>

245. Frevert U, Nacer A. Fatal cerebral malaria: a venous efflux problem. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2014 Nov 6;4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2014.00155/abstract>
246. Milner DA, Glover SJ, Kampondeni SD, Taylor TE, Potchen MJ, Lishimpi K, et al. 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging to Investigate Potential Etiologies of Brain Swelling in Pediatric Cerebral Malaria. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018 Feb 7;98(2):497–504. Available from: <https://ajtmh.org/doi/10.4269/ajtmh.17-0309>
247. Sevestre J, Bernardi C, Gillet M, Delaunay P, Fanjat Y, Toni G, et al. Post-mortem diagnosis of imported malaria in France: a case report. *Malar J* [Internet]. 2021 Dec 14;20(1):271. Available from: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-021-03806-y>
248. Meremikwu MM, Asindi AA, Ezedinachi ENU. The pattern of neurological sequelae of childhood cerebral malaria among survivors in Calabar, Nigeria. *Central African Journal of Medicine*. 1997;231–4.
249. Kim H, Cameron CE. Implications of Visuospatial Skills and Executive Functions for Learning Mathematics. *AERA Open* [Internet]. 2016 Oct 27;2(4):233285841667512. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2332858416675124>
250. Quental NBM, Brucki SMD, Bueno OFA. Visuospatial Function in Early Alzheimer's Disease—The Use of the Visual Object and Space Perception (VOSP) Battery. Laks J, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 16;8(7):e68398. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068398>
251. Plesnicar B, Velikonja I, Plesnicar A, Vitorovic S. Two Challenge and Rechallenge Episodes of Chloroquine-Induced Psychotic Mania in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Aktuelle Rheumatol* [Internet]. 2013 Feb 5;38(03):177–9. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1327626>
252. Gressier F, Verstuyft C, Becquemont L, Falissard B, Corruble E. Psychiatric Side Effects of Chloroquine. *J Clin Psychiatry*. 2020;81(5):2020.
253. Khalifa A. Antiinfective agents affecting cognition: A review. *J Chemother*. 2007;19(6):620–31.

APÊNDICES

Apêndice 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ASSOCIAÇÃO ENTRE MALÁRIA *PLASMODIUM VIVAX* E DÉFICITS EM FUNÇÕES EXECUTIVAS E NA MEMÓRIA DE CURTO PRAZO DE IDOSOS.

Introdução: Você está sendo convidado para participar do projeto de pesquisa de doutoramento citado acima. Este estudo será coordenado pelo Dr. Marcus Vinícius Guimarães LACERDA pesquisador e Diretor de Ensino e Pesquisar e professor permanente do programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais e Infecciosas da UEA/FMT-HVD. Solicitamos que você realize a leitura dos itens que serão listados abaixo. É muito importante que você leia e compreenda as informações contidas neste documento. Elas descrevem o procedimento proposto, bem como os objetivos, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Estas informações aqui fornecidas são concedidas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.

Objetivo do estudo: Estamos convidando você para participar deste estudo, pelo fato de você ser idoso e estar ou não infectado por malária vivax. Se estiver, é importante informar que você possui um tipo de doença infecciosa causada pelo plasmodium vivax, que é transmitida por mosquitos infectados. Caso você não esteja infectado, sua participação se faz importante pelo fato de você residir no mesmo bairro de um paciente infectado, pois precisamos avaliar tanto idosos infectados e idosos não infectados para constatar ou não, que a malária vivax pode prejudicar processos

cognitivos. Essa doença pode causar febre, dor de cabeça, dor no corpo e fraqueza. Pode ser muito séria e pode levar à morte, se não for tratada corretamente e imediatamente. Se você está infectado por malária vivax, receberá juntamente com todos os outros participantes deste estudo, um tratamento eficaz contra malária. No caso de você não estar infectado, tem a oportunidade de contribuir para que possamos melhor compreender a associação entre a malária vivax e as funções cognitivas.

A Malária ou paludismo é uma doença infecciosa causada pela picada de uma fêmea do mosquito *Anopheles* infectada por um pequeno parasita do gênero *Plasmodium* que uma vez liberado no sangue, se deposita no fígado. Existem diferentes espécies desse parasita que podem causar a malária, mas a mais comum no Brasil e aqui mesmo no Amazonas é a malária causada pelo *Plasmodium Vivax*. Atualmente, muito se desconhece sobre as repercussões cognitivas associadas ou não com infecções por malária vivax. No intuito de melhor compreendê-las, é que este estudo está sendo considerado. Uma vez que o objetivo é eliminar a Malária em nossa região, é muito importante investigar se a infecção em idosos pode acarretar algum prejuízo em memória e funções cognitivas, que são os dois fenômenos cognitivos aqui considerados. Para melhor compreensão, a memória seria a capacidade de lembrar fatos diversos, enquanto as funções cognitivas, seria uma espécie de aglomerado de tarefas cerebrais que permitem resolver os mais variados problemas, como: tomar decisões, inibir comportamentos e focar atenção. Dessa forma, queremos que você participe deste estudo dispondo um pouco de seu tempo para que possamos aplicar testes psicológicos. Realizaremos o preenchimento de protocolos e você será submetido a testes que buscaremos avaliar seu desempenho cognitivo.

Métodos: Caso você concorde em participar desse estudo, você será submetido a coleta de dados que será feita de forma individual em duas modalidades. Em T0 (o primeiro contato) você deverá estar na FMT-HVD e infectado pela malária vivax, após ter recebido diagnóstico a partir de um exame denominado de gota espessa e contagem de parasitemia. É importante destacar que uma vez notificado, o referido pesquisador entrará em contato com você para que seja informado ao mesmo sobre o estudo, para posterior convite, onde todos os objetivos serão explicitados de modo que não haja nenhuma dúvida quanto a natureza da pesquisa. Ainda no T0 será realizada entrevista clínica e a partir do emprego de um formulário, serão coletados dados referentes a: uso de medicamentos, possíveis comorbidades e dados sociodemográficos. Após esse contato inicial, realizaremos um agendamento de visita 02 (dois) meses após T0, o qual será denominado de T2, onde nos deslocaremos até sua residência para realizar coleta de sangue e aplicação de instrumentos psicológicos, para avaliar os domínios cognitivos propostos no estudo. Ainda em T2,

serão realizadas coletas de sangue, bem como será aferida sua pressão arterial e nova avaliação de sinais e sintomas. Na oportunidade, realizaremos contato com participante pareado ao G1, o qual também será informado quanto aos objetivos da pesquisa e será convidado a participar. Uma vez que aceite participar do estudo, o participante será submetido aos mesmos testes e coletas que o paciente exposto, importante informar que o idoso não exposto, não deve ter sido diagnosticado nos últimos 06 meses que antecederão o contato em T2. A última etapa da pesquisa é a denominada de T8. Após a avaliação realizada no segundo mês após infecção de paciente exposto e sujeito não exposto, ocorrerá uma reavaliação 08 (oito) meses depois de estabelecido contato em T2. Os participantes expostos e não expostos, serão reavaliados nos domínios cognitivos e voltarão a realizar os mesmos registros e coletas ocorridas no segundo mês (T2).

1) Local do estudo: Os procedimentos descritos acima serão realizados na FMT-HVD e nas respectivas residências dos idosos que consentirem em participar do estudo. O presente estudo será executado pelo psicólogo Rockson Costa Pessoa, em parceria com os doutores Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, José Humberto da Silva Filho e Wuelton Marcelo Monteiro.

2) Risco físico para saúde/desconfortos: Os riscos para a saúde na participação deste estudo são limitados ao procedimento de preenchimento de questionário sociodemográfico e da aplicação dos testes psicológicos e a coleta de sangue e aferição de pressão arterial. Em ambos os casos, você poderá sentir um desconforto ao recordar episódios desagradáveis relacionados à infecção com a malária, quando na perfuração do dedo e na hora de aferir sua pressão arterial. A grande maioria dos procedimentos relacionados à aplicação de testes psicológicos é muito segura, valendo destacar. Em caso de desconforto durante a avaliação, que pode existir, a mesma será paralisada para que o paciente possa retomá-la, quando sentir mais confortável e seguro quando na realização da mesma. No que compete informar sobre a coleta de seu sangue, é importante destacar que será realizado uma pequena perfuração em um dos seus dedos com uma lanceta, que fará um corte diminuto e permitirá coleta do sangue. Poderá ocorrer um pequeno desconforto na hora de se realizar a perfuração, bem como uma discreta dor após a coleta, mas tal procedimento (pequena perfuração) não acarretará danos ou repercussões graves. Vamos proteger sua confidencialidade tanto quanto possível. As amostras de sangue serão identificadas de modo a manter a sua confidencialidade, bem como sua identificação será feita por meio de códigos. Para diminuir o risco de quebra de sigilo, os formulários serão numerados e os termos guardados em segurança.

3) Indenização e compensação por danos: Se você desenvolver qualquer tipo de trauma ou dano por conta da avaliação psicológica ou em decorrência da coleta de sangue, você será assistido pela equipe psicológica da FMT-HVD. O custo desse tratamento será totalmente coberto

pelo projeto. Qualquer dano decorrente de sua participação somente neste estudo referente a qualquer procedimento relacionado, você será assistido na FMT-HDV e terá direito a indenizações ou ressarcimentos em casos de danos decorrentes de sua participação no estudo. É válido informar que o risco de surgimento de demências não pode ser caracterizado como decorrente da pesquisa em questão, uma vez que se objetiva investigar que tais agravos neurológicos podem estar associados à infecção por malária. Neste sentido, é válido informar que uma vez manifestada qualquer tipo de injúria ou agravo neurológico no participante, o mesmo será assistido e acompanhado pelos responsáveis, mesmo após o desfecho da pesquisa.

4) Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios os quais você tenha direito. Se você estiver afetado pela malária, acesso a procedimentos médicos para diagnósticos e tratamento da doença será providenciado mesmo que não queira participar deste estudo. e você não estiver afetado pela malária, você está sendo convidado a participar do estudo como parte do grupo controle ou como familiar do afetado. Neste caso, sua decisão de participar ou não, ou de cessar sua participação a qualquer momento, não irá interferir de nenhuma forma nos procedimentos médicos para diagnóstico ou tratamento da malária que você possa necessitar no futuro. Da mesma forma, sua decisão não irá refletir no acesso a procedimentos médicos necessários a algum familiar ou contato afetado pela malária.

5) Custo para os participantes: No caso de você decidir participar do estudo, você não terá nenhum custo. Custos com os protocolos e demais testes psicológicos utilizados na pesquisa serão cobertos pelo estudo.

6) Benefícios: A curto prazo, os procedimentos avaliativos aos quais você será submetido poderão sinalizar se a infecção causada pela malária vivax pode estar associada a dificuldades e agravos cognitivos em idosos. A longo prazo, promoverá formas úteis para detectar déficits cognitivos, bem como poderá contribuir em formas de intervenção para diminuir possíveis sequelas cognitivas. Além disso, espera-se que conhecimentos científicos adicionais sejam alcançados, com conseqüente melhoria do tratamento de pessoas afetadas pela malária.

7) Reembolso: Já que não haverá gastos adicionais de transporte e alimentação devido a sua participação no estudo, você não será reembolsado por participar deste estudo.

8) Confidencialidade dos dados: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. Nenhuma informação individual será tornada pública. As informações serão codificadas e mantidas em local protegidas o tempo todo. Somente os

pesquisadores envolvidos neste estudo terão acesso às informações. Após o término deste estudo, as informações serão transcritas dos questionários para os arquivos de computador, mantidos em local restrito com acesso permitido apenas aos mesmos pesquisadores. Os dados deste estudo poderão ser discutidos com pesquisadores de outras instituições, mas nenhuma identificação será fornecida. Você tenha direito de conhecer os resultados dos testes psicológicos que serão aplicados. Os resultados da pesquisa em nenhum momento interferirão no tratamento já preconizado. Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento para mantê-lo consigo. Se você tiver qualquer dúvida no futuro sobre sua participação neste estudo, você pode e deve utilizar os seguintes meios de contato com os pesquisadores responsáveis:

Dr. José Humberto Dr. Wuelton Marcelo Monteiro Dr. Marcus Vinícius Guimarães Lacerda Telefone:
(92) 3302 0819 (92) 2127-3507 (92) 2127 3498
zehumberto@uol.com.br wueltonmm@gmail.com, marcuslacerda.br@gmail.com.

Para quaisquer informações, fica disponibilizado o endereço do CEP/FMT-HVD, sito à Av. Pedro Teixeira nº25 Dom Pedro I, Cep 69040-000, Manaus-AM, que funciona de 2ª a 6ª feira, das 08:00 às 14:00 horas, telefone (92)2127-3572, e-mail: CEP@fmt.am.gov.br

Consentimento

Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento em participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Assinatura ou impressão digital do voluntário

Nome completo e nº do prontuário

Assinatura do entrevistador

Nome do entrevistador

Assinatura testemunha 1

Assinatura testemunha 2

Apêndice 2. Protocolo sociodemográfico

PROTOCOLO N° _____ / T _____

QUESTIONÁRIO DE IDENTIFICAÇÃO DO VOLUNTÁRIO

Objetivo: Coleta de dados sociodemográficos. Pode ser feito com auxílio do acompanhante.

Grupo de referência:

() G1 – Infecção por malária () G2 – Ausência de infecção

Nome: _____

SEXO: [1] FEMININO () [2] MASCULINO ()

ESTADO CIVIL: [1] CASADO(A) [2] DIVORCIADO(A) [3] VIÚVO(A) [4] SOLTEIRO(A)

IDADE: _____ DATA DE NASCIMENTO: ____/____/19____

Local de Nascimento: Cidade: _____ Estado: _____

PROFISSÃO (Se aposentado, informar a profissão exercida _____)

FAZ USO DE MEDICAMOS? [1] SIM [2] NÃO,

QUAL(IS) _____

SOBRE A INFEÇÃO MALÁRICA:

[1] Estou em tratamento [2] Não estou infectado

[1] Apresentou recidiva () [2] Não apresentou recidiva () [3] Não se aplica

Mais alto nível de escolaridade alcançado:

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| () [1] Nenhum | () [6] Curso técnico incompleto |
| () [2] Ensino Fundamental incompleto | () [7] Curso técnico completo |
| () [3] Ensino Fundamental completo | () [8] Curso superior incompleto |
| () [4] Ensino Médio incompleto | () [9] Curso superior completo |
| () [5] Ensino Médio completo | () [10] Pós-Graduação |
| () Outra: _____ | |

QUAL SUA RENDA?

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| () [1] Entre 1 a 2 salários mínimos | () [4] De 7 a 8 salários mínimos |
| () [2] De 3 a 4 salários mínimos | () [5] De 9 a 10 salários mínimos |
| () [3] De 5 a 6 salários mínimos | () [6] Mais de 10 salários mínimos |

QUAL SUA OCUPAÇÃO NO MOMENTO?

[1] Aposentado (a) () [2] Pensionista () [3] Autônomo(a) [4] Do lar () [4] Nunca trabalhou. Outro

REALIZA ATIVIDADES DE LAZER?

[1] Sim () [2] Não

[1] Leitura () [2] Música () [3] Palavras cruzadas () [4] Bingo () [5] Televisão () [6] Futebol () [7] Dominó () [8] Cartas () [9] Damas () [10] Cinema () [11] Atividades manuais () [12] Viagens () [13] Caminhada () [14] Dançar () [15] Atividades na igreja () [16] Uso do computador.

SUA RESIDÊNCIA É:

[1] Própria () [2] Alugada () [3] Reside em Instituição () [4] Residência de familiares

RESIDE COM QUEM?

[1] Apenas com Cônjuge () [2] Com cônjuge e filhos () [3] Apenas com filhos () [4] Com familiares (quando não reside nem com cônjuge e filhos) [5] Sozinho (a) ()

AVALIAÇÃO DE SINAIS E SINTOMAS

Glicose _____ Hemoglobina _____

ANEXOS

Documentos referentes a autorização e realização do estudo

Anexo 1. Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos



FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa:
Associação entre mástix por Plasmodium vivax e doença em famílias associadas e na memória de saúde para de idade

2. Número de Participantes da Pesquisa: 100

3. Área Temática:

4. Área do Conhecimento:
Grande Área de Ciências da Saúde


PESQUISADOR RESPONSÁVEL

5. Nome:
Marcus Vinícius Guimarães de Lencastre

| | | | |
|---------------------------------|---|-----------------------|--|
| 6. CEP: 660 347-051-40 | 7. Endereço (Rua, n.º): PEDRO TEIXEIRA DORN PEDRO MARQUES AMAZONAS 8040000 | | |
| 8. Nacionalidade: BRASILEIRO | 9. Telefone: (92) 3127-3400 | 10. Celular Telefone: | 11. E-mail: marcuslencastre@gmail.com |

Termo de Compromisso: Declaro que cumpri e cumprirei as exigências da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a manter os dados coletados exclusivamente para os fins permitidos no protocolo e a publicar os resultados, sob as condições ou aceitar as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tento ciência que essa folha será anexada ao projeto submetido e por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.

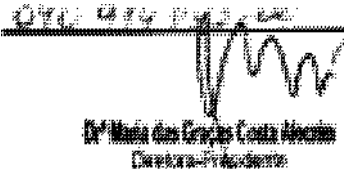
Data: 20 / 06 / 17


Assinatura

INSTITUIÇÃO PROPONENTE


| | |
|---|-----------------------------|
| 12. Nome: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FEMTAMAM | 13. CNPJ: 04.504.003/000 |
| 14. Telefone: | 15. Celular Telefone: |

Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro complementarmente e como esta instituição tem condições para o de requerer o estudo.


Drª Maria das Graças Costa Alencar
Diretora-Presidente

Data: 21 / 06 / 17

PATROCINADOR PRINCIPAL

| | | |
|---|--|----------------------------------|
| 17. Nome: Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMTAM | 18. Telefone: | 19. Caixa Postal: |
| <p>Termo de Compromisso: Declara que cumpre e cumpre as condições de [REDACTED] e suas complementares, e utilizar os recursos e dados coletados exclusivamente para os fins propostos. Aceita as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.</p> | | |
| <p>■ <u>MARLOS VES DE LACERDA</u></p> | <p>CPF:</p> | <p><u>577.247.051-44</u></p> |
| <p><u>DIRETOR DE ENSINO E PESQUISA</u></p> | <p>Email:</p> | <p><u>marlosves@fmat.com</u></p> |
| <p>Data: <u>20/06</u></p> | <p> Assinatura</p> | |

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Associação entre malária por *Plasmodium vivax* e déficits em memória de curto prazo de idosos

Pesquisador: Marcos Vinícius Guimarães de Lacerda

AnII Tom4II:kool;

VWIIIil;

CME;14>III%:11 7.7.0000.0005

Instituição Proponente: Fundação: _____ órgão do: _____ INSTANTIAM

Patrocinador Principal: Fundação: _____ órgão de: _____ INSTANTIAM

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.306.083

Apresentação do Projeto:

Trata-se de segunda avaliação do Projeto de Doutorado do Programa De Pós-Graduação em Medicina Tropical, no qual os pesquisadores informam que a pesquisa, alinhada a proposta de considerar a cognição como um campo emergente para as doenças parasitárias, busca investigar dois domínios da cognição, a saber, funções executivas e memória de curto prazo em idosos. Os objetivos específicos considerados serão: (1) descrever o desempenho da memória de curto-prazo e funções executivas em idosos infectados pelo *P. vivax*; (2) comparar o desempenho das funções executivas em idosos infectados por *P. vivax* e idosos do grupo controle; (3) verificar em idosos G1 e G2 se eventuais prejuízos nas funções executivas e na memória de curto prazo estão associada as características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade e número de contaminações ao longo da vida do sujeito). O tipo de estudo proposto trata-se de uma coorte prospectiva, cuja amostra é composta por toda casuística do ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), de atendimento a malária, que atendem aos critérios do estudo. Como participantes deste estudo serão considerados os idosos de ambos os sexos e com idades entre 60 a 85 anos, residentes na Cidade de Manaus. Os participantes do estudo serão 402 idosos subdivididos em dois grupos pareados: O Grupo 1 (G1) será composto por idosos infectados por malária (*P. vivax*) crônicos há mais de seis meses; O Grupo 2 (G2), será

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 35

Bairro: D. Pedro I

CEP: 66.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (000)011-3372

Fax: _____

E-mail: ccm@fml.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Protocolo: 1.000.000

constituído por pessoas da comunidade, pareados em idade e escolaridade com o G1, acompanhantes dos pacientes do ambulatório, que não tenham sido infectados com malária. Neste âmbito, serão considerados os instrumentos: Teste Wisconsin de Avaliação de Cartas (WCST); Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS – III); Teste de Memória de Curto Prazo (TMCP). Este estudo faz parte de uma investigação que será submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da FMT-HVD. Será realizada uma Análise de Regressão de Logística Múltipla que permitirá o controle das variáveis confundidoras. Espera-se como desfecho, que idosos infectados por *P. vivax* apresentem alterações em, pelo menos, um dos domínios cognitivos. Alterações nas funções executivas, bem como déficits na memória de curto prazo de idosos podem estar associados com infecção de malária causada pelo protozoário *P. vivax*.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar as associações entre infecção de malária causada pelo protozoário *Plasmodium vivax* e déficits nas funções executivas e na memória de curto prazo de idosos.

Objetivo Secundário:

- Verificar se o desempenho nas funções executivas e memória de curto prazo em G1 e G2, são influenciadas por outros fatores médicos e comórbidos ao seu próprio processo de envelhecimento.
- Descrever o desempenho da memória de curto prazo e funções executivas em idosos infectados pelo *P. vivax*;
- Comparar o desempenho das funções executivas em idosos infectados por *P. Vivax* e idosos do grupo controle;
- Verificar em idosos G1 (idosos expostos a malária *P. vivax*) e G2 (idosos da comunidade, pareados com G1 não expostos a malária *P. vivax*) se eventuais prejuízos nas funções executivas e na memória de curto prazo estão associadas as características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade e número de contaminações ao longo da vida do sujeito).

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 23

Bairro: D. Pedro I

CEP: 65.040-000

UF: AM

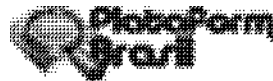
Município: MANAUS

Telefone: (81) 2127-3572

Fax: (81) 2127-3573

E-mail: cep@fmd.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



_____ Informar: 2

_____ se o desempenho nas _____ prazo em G1 e G2, são
_____ las por outros fatores e _____ ao seu próprio processo de envelhecimento _____

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Toda pesquisa têm riscos, logo é prudente enumerar alguns riscos relacionados ao estudo, tais como: desconforto durante realização da entrevista clínica, aplicação dos instrumentos psicológicos e até mesmo da coleta de materiais. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa, sendo importante considerar que defeitos como injúrias e incapacidades neurológicas, tais como aneurismas, traumatismos crânioencefálicos e até mesmo defeitos demenciais, não podem ser considerados como ilares considerados como indenização, de todo modo, é considerado no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, mas os responsáveis pelo referido estudo, comprometem-se em acompanhar os participantes até a resolução de qualquer problema decorrente de alguma etapa do estudo.

_____ a pesquisa em questão não oferece nenhum benefício direto aos _____ ritos durante a
_____ Os participantes contribuirão para o avanço da ciência para o entendimento da dinâmica de
_____ dando em futuras ações no combate à doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e foi devidamente avaliada e está apta para ser

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Além dos documentos anexados na primeira avaliação, foram incluídos a _____

_____ BÁSICAS DO PROJETO_041322.pdf - Submissão 2

TCLE - Submissão 2

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 33

Bairro: D. Pedro I

CEP: 88303-000

UF: AM

Telefone: _____

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Formosr 2.000.003

Resposta_Pendências.docx - Submissão 2.

Recomendações:

Vide Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendência 1. No resumo do Projeto (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_941322.pdf) o pesquisador informa "Os participantes do estudo serão 402 idosos subdivididos em dois grupos pareados", porém, o pesquisador informa no Tamanho da Amostra no Brasil e, o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa é de 400.

Análise: O pesquisador fez a adequação tanto no detalhamento do estudo quanto no tamanho da amostra, o número de participantes do estudo serão 402 idosos, portanto, considera-se Pendência atendida.

Pendência 2. Na Metodologia Proposta no (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_941322.pdf) o preenchimento está incompleto, apresentando apenas um desenho do estudo, assim divergindo do Projeto Detalhado.

Análise: os interessados complementaram e ajustaram o texto na metodologia, assim sendo, considera-se Pendência atendida.

Pendência 3. No item Benefícios no (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_941322.pdf) o pesquisador informa que: "A pesquisa em questão não oferece nenhum benefício direto aos participantes durante a pesquisa. Os participantes contribuirão para o avanço da ciência para o entendimento da dinâmica da malária, ajudando em futuras ações no combate à doença". Já no TCLE o pesquisador informa que: "A curto prazo, os procedimentos avaliativos aos quais você será submetido poderão sinalizar se a infecção causada pela malária vivax pode estar associada a dificuldades e agravos cognitivos em idosos. A longo prazo, promoverá formas úteis para detectar déficits cognitivos, bem como poderá contribuir em formas de intervenção para diminuir possíveis

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CNP: 00.040-000

UF: AM

Município: MARRAUS

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: csp@fmi.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Contribuição do Pesquisador: 2/2016/083

sequelas cognitivas. Além disso, espera-se que conhecimentos científicos adicionais sejam alcançados, com consequente melhoria do tratamento de pessoas afetadas pela malária”.

Análise: verificamos que os responsáveis adequaram os benefícios, na PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_941322.pdf) de acordo com o que consta no TCLE, deste modo, atendemos que a Pendência foi atendida.

Pendência 4. Na (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_941322.pdf) O Cronograma informa no “recrutamento e seguimento dos participantes”: início 04/09/2017 e Término 04/02/2019. Já no Projeto Detalhado os responsáveis informam: “Término 04/02/2020”.

Análise: as divergências entre as informações foram adequadas e de acordo com novo cronograma apresentado, o início da pesquisa será 09/10/2017 com Término em 04/02/2020, Pendência atendida.

Pendência 5. Na Metodologia Proposta do Projeto Detalhado, 3 – MÉTODO, 3.1 Tipo de estudo: “Amostra é composta por toda casuística do ambulatório da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HDV) e Unidade de Pronto Atendimento (UPA) do Campos Sales, de atendimento a malária, que atendem aos critérios do estudo”. Não observamos no protocolo a situação da Unidade de Pronto Atendimento (UPA) do Campos Sales – Providenciar.

Análise: Para a realização do estudo em questão, os pesquisadores informam que “será considerada somente a casuística da FMT-HVD e no projeto detalhado foi retrada informação relacionada a Unidade de Pronto Atendimento (UPA) do Campos Sales”. Foi verificado a retirada da referida UPA, assim entendemos que a Pendência foi atendida.

Pendência 6. No Desenho de estudo o pesquisador afirma que “Serão realizadas coleta de glicose e de material para Reação de Cadeia e Polimerase (PCR) 72”. Não observamos constar no TCLE autorização dos participantes para coleta de sangue e, os riscos específicos da tal procedimento.

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 85.040-000

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (00)3127-3572

Fax: (00)3127-3572

E-mail: cep@ftr.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



Continuação do Parecer: 2.088.082

Análise: Verificamos que foi incluída no TCLE a seguinte informação "é importante destacar que será realizado uma pequena perfuração em um dos seus dedos com uma lanceta, que fará um corte diminuto e permitirá coleta do sangue. Poderá ocorrer um pequeno desconforto na hora de se realizar a perfuração, bem como uma discreta dor após a coleta". Consideramos que a Pendência foi atendida.

Consideramos que as Pendências apontadas no parecer anterior foram atendidas conforme solicitado, atendendo assim às exigências da Res. CNS 466/2012 e suas complementares, assim sendo, vota-se pela **APROVAÇÃO** do Protocolo de Pesquisa.

S.M.J. É o parecer.

Considerações Finais a critério do CEP:

O presente projeto está **APROVADO** e os interessados ficam informados de apresentar a este CEP os relatórios, parciais e o final, do estudo conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012, utilizando o formulário de Roteiro para Relatório Parcial/Final de estudos clínicos Unicêntricos e Multicêntricos, proposto pela CONEP em nossa home page.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PE INFORMACOES BASICAS DO PROJETO_041322.pdf | 18/09/2017 16:56:21 | | Aceito |
| Outros | Resposta_Pendencias.docx | 18/09/2017 16:53:49 | ROCKSON COSTA PESSOA | Aceito |
| Outros | RESPOSTA_PARTEA.pdf | 18/09/2017 16:51:59 | ROCKSON COSTA PESSOA | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_detalhado2.doc | 18/09/2017 16:31:15 | ROCKSON COSTA PESSOA | Aceito |

Endereço: Av. Pedro Teixeira, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 69.040-000

UF: AM

Município: MANGUÁ

Telefone: (92)2127-3572

Fax: (92)2127-3572

E-mail: cep@fmd.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE MEDICINA
TROPICAL "DOUTOR HEITOR
VIEIRA DOURADO"



do Parecer: 2.006.003

| | | | | |
|---|---------------------------|------------------------|-------------------------|-------|
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Rockson.doc | 13/07/2017 15:57:11 | ROCKSON COSTA PESSOA | Acato |
| Outros | Lista_membros.pdf | 14/07/2017 18:09:31 | ROCKSON COSTA PESSOA | Acato |
| Declaração de instituição e infraestrutura | Infraestrutura.pdf | 14/07/2017 17:28:40 | ROCKSON COSTA PESSOA | Acato |
| Outros | Formulario2.docx | 13/07/2017 06:50:34 | ROCKSON COSTA PESSOA | Acato |
| Outros | Formulario1.docx | 13/07/2017 06:49:40 | ROCKSON COSTA PESSOA | Acato |
| Declaração de instituição e infraestrutura | Anuenciadainstituicao.pdf | 13/07/2017 06:50:42 | ROCKSON COSTA PESSOA | Acato |
| Folha de Rosto | FolhaRostoRockson.pdf | 13/07/2017 06:19:14 | ROCKSON COSTA PESSOA | Acato |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

ANALISE 20 de _____

AMJMflj) p;w:

IIIMPaiMIIIMPMP

ICOONI!ni:IMI

Endereço: Av. Pedro Tabata, 25

Bairro: D. Pedro I

CEP: 89.040-000

UF: AM

Município: I _____

Telefone: 0800000000 _____

MINIEXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

ORIENTACAO

- Qual e o (ano) (esta o) (dia/semana) (dia/ms) e (ms).
- Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua ou local) (andar).

| |
|--|
| |
| |

| |
|---|
| 5 |
| 5 |

REGISTRO

- Dizer tres palavras: PENTE RUA AZUL Pedir para prestar ateno pois tera que repetir mais tarde. Pergunte pelas trs palavras após tlas nomeado. Repetir ate que evoque corretamente e anotar numero de vezes: ____

| |
|--|
| |
|--|

| |
|---|
| 3 |
|---|

ATENCAO E CALCULO

- Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65)
 Alternativo: serie de 7 digitos (58 2 6 9 4 1)

| |
|--|
| |
|--|

| |
|---|
| 5 |
|---|

EVOCACAO

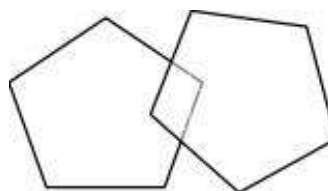
- Perguntar pelas 3 palavras anteriores (pente-rua-azul)

| |
|--|
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |
| |

| |
|---|
| 3 |
| 2 |
| 1 |
| 3 |
| 1 |
| 1 |
| 1 |

LINGUAGEM

- Identificar lapis e relógio de pulso
- Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem la".
- Seguir o comando de trs estagios: "Pegue o papel com a mao direita, dobre ao meio e ponha no chao .
- Ler 'em voz baixa' e executar: FECHER OS OLHOS
- Escrever uma frase (urn pensamento, ideia completa)
- Copiar o desenho:



TOTAL:

DD

Anexo 4. Teste do Relógio (fDR)

| <h1>Teste do relógio</h1> |
|---|
| <h3>Instruções</h3> |
| <p>O avaliador fornece ao paciente uma folha de papel em branco e pede: "Por favor, desenhe um relógio com os números e, depois disso, desenhe os ponteiros marcando, por exemplo, 11 horas e 10 minutos".</p> |
| <h3>Pontuação</h3> |
| <ul style="list-style-type: none">- Desenho do círculo correto: 1 ponto.- Números na posição correta: 1 ponto.- Incluiu todos os 12 números: 1 ponto.• O ponteiro da hora na posição correta: 1 ponto. |
| <h3>Interpretação</h3> |
| <p>Pontuações abaixo de 4 indicam a necessidade de maior investigação.</p> |

Anexo 5. POP para aplica ao de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Termo de Assentimento (TCLE /TALE/ Responsavel)

PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA CARLOS BORBOREMA

MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO

| | | | |
|----------------------------|---|----------------------|---------------------------|
| Código POP | POP_IPCCB_GE_004_PT | Versão 3 | |
| Título | Aplicação de Termo de Consentimento Livre Esclarecido e Termo de Assentimento | | |
| Língua do Documento | PT | | |
| 13 _____ | Revisado por: | Aprovado por: | Data de aprovação: |
| Mariana Simão | Geisy Cardoso | Marcus Lacorda | 04/01/2020 |

| Nome | Versão | Alterações realizadas |
|---------------|--------|---|
| Mariana Simão | 3 | Alteração no Item 1, inclusão do Item 6.2.2, atualização do Sumário e revisão dos anexos. |
| Mariana Simão | 2 | Formatação |
| | | |

OBJETIVO

1. padronizar, sistematizar o processo de aplicação do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e (TA) - quando aplicável.

2. CAMPO

_____ setores do Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema
 _____ Hospital Doutor Heitor Vieira Dourado (HVT-HVD)

3. DEFINIÇÃO

Investigador principal

Pessoa responsável pela condução de um estudo em um centro de pesquisa. Se um estudo é conduzido por um grupo de pessoas em um mesmo local, o investigador é o líder do grupo e pode ser chamado de investigador principal.

Indivíduo, organização pública ou outro corpo legalmente autorizado através de documento homologado, responsável pelo consentimento em nome do participante, para viabilizar sua participação no estudo.



| | |
|---|--|
| Termo de Assentimento | Documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitam sua vontade em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais. |
| Termo de Consentimento Livre e Esclarecido | Documento que contém todas as informações relevantes relacionadas ao projeto de pesquisa, que vai dar ao voluntário os subsídios necessários para a sua decisão de participação no estudo. |
| Testemunha Imparcial | Indivíduo independente da pesquisa, que não possa ser indevidamente influenciado por pessoas envolvidas no estudo, que acompanhe o processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido, caso o participante ou seu representante legal apresente dúvidas ou não se sinta seguro a compreender o termo. |

4. fi:EI!IPONU81UDADES

o responsável garantir a qualidade e a ética no momento da obtenção e aplicação do TCLE e do TA, quando aplicável. Essa atividade é delegável aos profissionais da equipe no estudo.

4.2 Profissionais da Equipe do Estudo: quando delegados devem seguir todas as etapas desta

4.3 Qualidade Interna: _____ de forma _____ a, quando _____

5. POP'S RELACIONADOS

Não se aplica

6. PROCEDIMENTOS

6.1 Momento da Aplicação do Termo

A aplicação do TCLE/TA é a primeira conduta frente a um paciente potencialmente elegível para participar de um estudo.

O paciente não poderá realizar nenhum procedimento específico estudo, que não seja de rotina do serviço/unidade de saúde antes de ser informado sobre a pesquisa, concordar em participar e assinar o TCLE/TA.

6.2 Obtenção do Consentimento e Aplicação do Termo

6.2.1 O profissional que irá aplicar o termo deve:

- * Em local adequado – de preferência local privado e sem barulho, apresentar o estudo e o TCLE/TA, uma vez que o potencial participante seja identificado;
- * Dar ao potencial participante/responsável legal tempo suficiente para ler, discutir, questionar e refletir sobre sua decisão em participar ou não do estudo, podendo, inclusive, levar



o TCLE/TA (sem nenhuma _____ para residência caso queira conversar com alguém da sua confiança);

- Registrar as dívidas do potencial participante/responsável legal no documento termo:
 - _____ participante teve acesso ao médico do estado (conforme item 5.2.2) e que _____ idades foram lidas e registradas em documento termo;
 - _____ potencial participante/responsável legal pode retirar seu consentimento de _____ em momento, sem que isto lhe traga nenhum ônus ou prejuízo em seu _____

Enfatizar também que o potencial participante/responsável legal a opção de retirada do atendimento de guarda de amostras e ainda optar por continuar ou não participando do estudo;

- Certificar-se de que potencial participante/responsável legal tenha entendido plenamente os procedimentos do estudo;
- Considerar uma testemunha imparcial, caso o potencial participante/responsável legal não se sinta apto a ler ou escrever/assinar, certificando-se da compreensão do mesmo na presença _____

• Rubricar todas as páginas e assinar e datar a última página após o sucesso do processo de consentimento em duas vias.

• Solicitar ao participante/responsável legal a rubrica em todas as páginas e assinatura/data na última página do TCLE em duas vias e certificar-se que esta etapa foi realizada sem pendências.

NOTA: no caso da testemunha imparcial, garantir que o participante colocou sua identificação na última página (dúplia) em todas as páginas do TCLE e que a testemunha imparcial rubricou todas as páginas, além de colocar o seu nome, o nome do participante, data e assinatura na última página do termo.

NOTA 2: A equipe do estado não pode preencher nenhuma informação pelo participante.

• Entregar uma via do TCLE/TA para participante/responsável legal levar consigo e registrar no documento termo.

NOTA 3: Quando necessário, o TCLE/TA pode ser aplicado fora do centro de pesquisa. Neste caso, o profissional da equipe indicado e designado pelo investigador Principal irá até o local onde se encontra o potencial participante/responsável legal para aplicar o TCLE/TA seguindo as etapas já apresentadas nos itens anteriores e com o devido registro de nota explicativa em documento termo.

5.2.2 Médico da equipe:

O médico da equipe deve atender o potencial participante antes da finalização do _____ consentimento, que se dá com a assinatura do termo.

- Neste atendimento o potencial participante deve ter suas dívidas e todas as _____ devem estar registradas em documento termo. Caso não haja nenhuma dívida, essa informação deve estar descrita no documento termo.

6.3 Registro do Processo de Consentimento

Conforme indicado no item 6.2, quatro etapas devem ser registradas no documento feito do larçal participante:

- Momento da aplicação do termo, incluindo versão utilizada;
- _____
- _____ se feito o processo de seleção de maneira _____
- _____ sobre a entrega de uma cópia para o _____

6.4 Testemunha Imparcial

Podem ser testemunhas imparciais: usuários do sistema, famílias ou acompanhantes.

Não podem ser testemunhas pessoas vinculadas ao investigador principal, como funcionários do hospital ou da instituição de pesquisa, membros colaborador do estudo em questão ou qualquer outro estudo em andamento do mesmo grupo de pesquisa.

6.5 Responsável Legal

Conforme disciplina o inciso VII e o caput do Art. 1.634 do Código Civil, compete a ambos os pais, qualquer que seja sua situação conjugal, o pleno exercício do poder familiar.

Assim, a orientação é que sejam solicitadas as assinaturas de ambos os pais para os participantes participantes menores de idade.

NOTA: O menor de idade só pode assinar os procedimentos do estudo após a assinatura de ambos os pais (ou outro responsável no caso de apresentação de documento comprovatório).

Caso apenas um dos responsáveis assine no momento da coleta, o termo pode ser levado para casa e um retorno agendado.

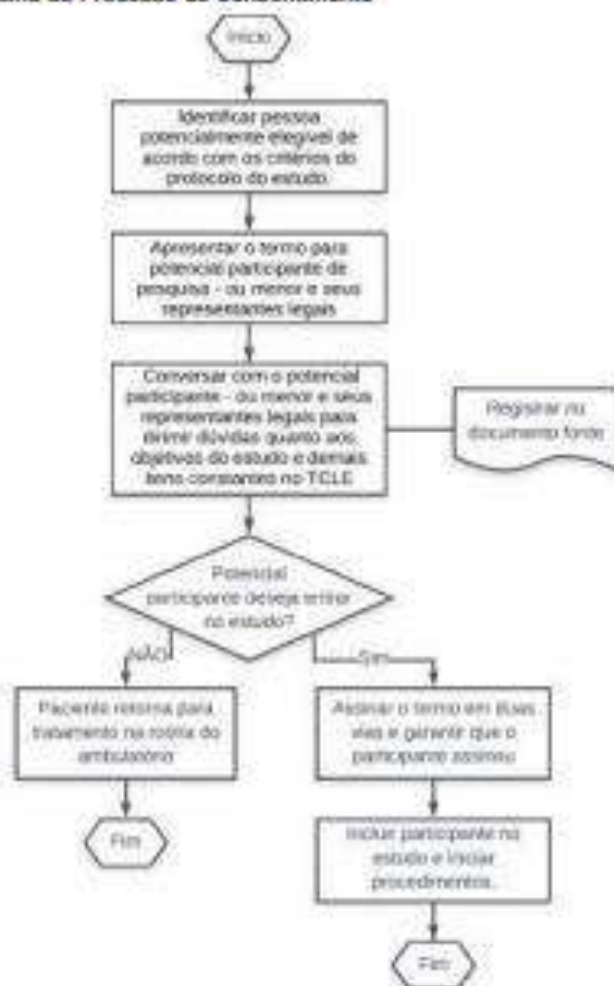
NOTA 2: Exceções podem ocorrer, desde que com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) documentada e, se aplicável, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

6.6 Qualidade Interna

A qualidade interna do processo de _____ e dos termos está descrita no PCP-IPCCB DE 011-PT.



6.7 Fluxograma do Processo de Consentimento



7. REFERÊNCIAS

Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), nov/2016

Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 09 de 20 de fevereiro de 2015, ANVISA

Resolução nº 486, de 12 de dezembro de 2012, CNS

8. LISTA DE ANEXOS

Não se aplica



Anexo 6. POP para transporte de amostra biológica para análise laboratorial

POP_IPCCB_LAB_033_v01_PT

Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema

Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado

FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO

| | | | |
|---------------------------------------|---|--|--------------------------|
| Código POP | | POP_IPCCB_LAB_033_v01_PT | |
| Título | | Procedimento operacional padrão para transporte de amostra biológica para análise laboratorial | |
| Idioma da versão original | | PT | |
| Elaborado por: Jose Diego B. Sousa | Revisado por: Gabely Cardoso de Melo | Aprovado por: Monica Costa | Data de aplicação: |
| Data e assinatura | Data e assinatura | Data e assinatura | Data da próxima revisão: |

| | | | |
|--------------|-----------|----------------|-----------|
| H. 123456789 | 123456789 | 123456789 | 123456789 |
| | | iDD'MiilliiAAI | |

1. OBJETIVO

Definir e estabelecer procedimentos padronizados para acondicionamento e transporte de material biológico de pacientes, as Unidades externas - Posto de Coleta, para garantir a qualidade no transporte destes, em condições adequadas para posterior análise no Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema (IPCCB) e no Instituto de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD).

2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Pesquisador responsável, co-pesquisadores, farmacêutico-bioquímico, biomédicos, auxiliar de técnica de enfermagem e enfermeiro ou qualquer outro membro após o treinamento para manejo e



3. DEFINIÇÕES

Acondicionamento de material biológico - procedimento de embalagem de material biológico que possui a finalidade de transporte, visando à proteção do material, do meio ambiente e das pessoas durante toda a etapa do transporte até o destino final. O acondicionamento é um procedimento fundamental para garantir a conservação das propriedades biológicas do material;

Amostras de pacientes - materiais coletados diretamente dos seres humanos (sangue, excreções, secreções, entre outros) para fins de diagnósticos, investigação, tratamento e prevenção de doenças;

Espécimes ou amostras para diagnóstico - quaisquer materiais biológicos de origem humana ou animal, incluindo – mas não se limitando a – dejetos, secreções, sangue e seus componentes, tecidos ou fluidos expedidos para fins de diagnóstico;

Etiqueta: identificação afixada sobre o rótulo, sem rasuras e que não comprometa os dizeres originais do rótulo. A etiqueta é produzida posteriormente e tem como função a complementação dos dizeres do rótulo ao longo do processo de transporte;

Embalagem(ns) primária(s): recipientes que entram em contato direto com o material biológico. Podem ser fabricados com vidro, plástico, metal e outros. Ex.: tubos de coleta;

Embalagem secundária: com capacidade para envolver e conter a(s) embalagem(ns) primária(s). Pode ser constituída por saco plástico, saco plástico tipo bag, caixa de PVC (Policloreto de vinila), metal e outros;

Embalagem externa: recipientes com rigidez adequada. Podem ser constituídos por papelão, PVC, metal e outros. No transporte terrestre, uma das embalagens – secundária ou externa – deve ser rígida. Já para o transporte aéreo, a embalagem externa deve ser, obrigatoriamente, rígida.

4. RESPONSABILIDADES

As pessoas responsáveis pela implantação e pelo treinamento nos procedimentos presentes deste POP são o PI, farmacêuticos-bioquímicos, biomédicos e os demais profissionais por ele designados.

5. MATERIAIS

- a) Caixa específica para transporte de amostras devidamente identificada;

6. TRATAMENTO DE AMOSTRAS

- a) **Feces:** - Devem ser acondicionadas em maletas térmicas, sendo a temperatura aceitável para transporte até 25° C. Para transporte de longa distância (prazo acima de 24 horas), refrigerar o



material e transportar à temperatura de 2 a 8° C, em maletas térmicas contendo gelo reciclável para manter a refrigeração adequada.

- b) **Lâminas:** - Serão enviadas dentro do porta lâminas ou tubete, e colocadas no saco cristal acondicionadas em maletas térmicas adequadas, sendo a temperatura aceitável para transporte até 25°C.
- c) **Sangue:** - Amostras coletadas em tubos: seco, com EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), plasma ou soro, deverão ser transportadas em galerias, acondicionadas em maletas térmicas contendo gelo reciclável para manter a refrigeração adequada, sendo a temperatura aceitável para transporte até 25°C. Estas não podem ficar próximas à fonte térmica, devendo ficar na parte mais alta das maletas. Para transporte de longa distância (prazo acima de 4 horas), refrigerar o material e transportar à temperatura de 2 a 8° C.
- d) **Secreções, líquidos biológicos, escarros e outros:** - Microbiologia: Deverão ser transportados em galerias, acondicionadas em maletas térmicas não contendo gelo reciclável, sendo a temperatura aceitável para transporte de 18 a 25° C. Obs. Amostras de BK (bacilos de Koch) devem ser separadas das demais amostras, em saco plástico identificado externamente para que não seja aberta em local inadequado.
- e) **Urina:** - Deverão ser acondicionadas em maletas térmicas contendo gelo reciclável para manter a refrigeração adequada, sendo a temperatura aceitável para transporte entre 13 a 23° C. Para transporte de longa distância (prazo acima de 2 horas) refrigerar o material e transportar à temperatura de 2 a 8° C ou adicionar material conservante.

7. Referências

1. EBSE/ERH - Procedimento Operacional Padrão Subunidade Patologia Clínica/03/2018: Transporte de materiais biológicos. Fonte: <http://www.ebserh.gov.br/documents/147715/0/Transporte+de+materiais+biologicos+8.pdf/fa785e6d-7a71-4e28-b876-53f90c10a849>

8. Anexos

| Título | Mudanças ou traduções realizadas |
|--------|----------------------------------|
| | |
| | |
| | |
| | |



| | |
|--|--|
| | |
| | |
| | |

9. Declaração

Este documento se refere à versão final deste POP e encontra-se em vigor a partir da data estipulada no cabeçalho.



Anexo 7. POP para mapeamento das amostras no criobox e nos freezers

POP_IPCEB_LE_023_FT_0

Página 1 de 2

Plano de Trabalho

Ministério da Saúde - Instituto de Pesquisa Clínica - Coordenação de Laboratório de Diagnóstico

Unidade de Trabalho - Laboratório de Diagnóstico - Instituto de Pesquisa Clínica - Ministério da Saúde

| | | | |
|---|--|--|---------------------------|
| Código POP | POP_IPCEB_LE_023_FT_0 | Versão | 2 |
| Título | Procedimento Operacional Padrão para mapeamento das amostras no criobox e nos freezers | | |
| Língua do Documento | PT | | |
| Elaborado por: Cecy Cardoso de Melo | ███ ███ | Aprovado por: Marina Lacerda | Data de aprovação: |

1 OBJETIVOS

Descobrir o prazo de validade das amostras no criobox

2 CAMPO DE APLICAÇÃO

Instituto de Pesquisa Clínica Dr. Carlos

3 DEFINIÇÃO

Não se aplica

4 RESPONSABILIDADES

Técnico responsável pelo Criobox IPCEB
Alunos de iniciação científica, doutoranda e pós-doc
Pesquisadores do IPCEB

5 POP'S RELACIONADOS

Procedimento Operacional Padrão para controle de temperatura e freezer e câmaras frias

1 PROCEDIMENTOS

1.1 Mapeamento das Amostras:

Todas as amostras deverão ter um código numérico de identificação e uma sigla que identifique o projeto.

2. As amostras devem ser identificadas também pelo tipo de amostra: urina, soro, plasma, sangue total, RNA, medula, etc.

As amostras não deverão ser identificadas pelo nome dos

-
4. Todas as amostras deverão ser armazenadas no criobox utilizando crioboxes ou appendixs;

O criobox deverá ser identificado com o nome do projeto _____ amostra e número de identificação;

Cada criobox deverá ser mapeado utilizando o software excel e gerando uma planilha e também um número de identificação do criobox;

Cada criobox deverá ser armazenado no Sistema de _____ freezer -80C ou câmara fria de acordo com o tipo de amostra;

5 LISTA DE ANEXOS

| TÍTULO ANEXO | COOIOO |
|--------------|--------|
| | |
| | |
| | |
| | |

1. Tapaj6s, R., Castro, D., Melo, G., Balogun, S., James, M., Pessoa, R., ... & Monreiro, W. (2019). Malaria impact on cognitive fw>ction of children in a peri-wban community in the Brazilian Amazon. *M>laria Journal*,18(1),173.

Tapaj(mn of *Maio*J (2(1)) IB:JJJ
http://doi.org/10.1186/s12916-019-2802-1

Malaria journal

RESEARCH

Open Access

Malaria impact on cognitive function of children in a peri-urban community in the Brazilian Amazon

Raquel Tapaj6s¹, Dami6o Castro¹, Gisely Melo⁴, Seyi Balogun¹, Mark James⁷, Rockson Pessoa⁴, Anne Almeida², M6nca Costa², Rosemary Pinto¹, Bernardo Albuquerque¹, Wuelton Mooteiro⁴, Josi Bragill⁸, M<rcu.s ilccrdi ilA? " ilnd M<iril!" aul a Mour3ol.4

Abstract

Background: In Latin America, where *Plasmodium Wvox* malaria is mote prevalent, it is known that this species plays an important role in ttle sustainability of transmission, and can have an impact oo morbidity in terms of anaemia, nutritional status, and cognitive development in children.

Methods: The present study aimed to assess *the* impact of malaria infection on cognition of children in a peri-urban community in the Brazilian Amazon with moderate endemicity by applying Home Inventory and WPPSI-IV. A non-concurrent cohort study was designed and the cognitive, haematologic and nutritional profiles of the children *were* assessed. Children with documented malaria history were identified from official reported data.

Results: A total of 219 children aged between 2 and 7 years were enrolled. Although 105 (95%) children had normal birth weight, 177 (81%) *were* malnourished, and 35 (16%) had anaemia. Among the 100 (46%) children who experienced at least one episode of malaria, 89 (89%) children demonstrated *of* cognitive development. The findings showed that *Plasmodium vMlx* malaria was an independent risk factor for *ION* cognitive development.

Conclusions: In addition to the known economic impact of malaria in the Amazon region, the study highlights the deleterious effects *P. viiCX* malaria has on the socio-cultural development of the population.

Keywords: Malaria, *Pbsmodiurr Wvox*, Cognition, Children