

Andréia Patrícia Gomes¹, Rodrigo Roger Vitorino², Anielle de Pina Costa², Eduardo Gomes de Mendonça³, Maria Goreti de Almeida Oliveira³, Rodrigo Siqueira-Batista¹

1. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV) – Viçosa (MG), Brasil.
2. Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa (UFV) – Viçosa (MG), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 11 de Fevereiro de 2011
Aceito em 11 de Agosto de 2011

Autor correspondente:

Andréia Patrícia Gomes
Universidade Federal de Viçosa
Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)
Avenida P. H. Rolfs s/n, Campus Universitário
CEP: 36571-000 – Viçosa (MG), Brasil.
E-mail: andreiapgomes@gmail.com

Malária grave por *Plasmodium falciparum*

Severe Plasmodium falciparum malaria

RESUMO

A malária é uma das principais doenças parasitárias do mundo, acometendo importante contingente de pessoas. Por seu alcance epidemiológico e pela possibilidade de desenvolvimento de quadros graves – quase sempre devidos ao *Plasmodium falciparum* –, se faz necessário o conhecimento adequado de suas manifestações clínicas e da terapêutica, para otimização da conduta. Na malária grave a internação em unidade de terapia intensiva é mandatória

para redução das complicações decorrentes da infecção. O início do tratamento deve ser o mais precoce possível, o qual tem impacto na sobrevida do paciente, e é baseado na combinação de drogas antimaláricas e medidas de suporte. Neste âmbito, o presente artigo destina-se à discussão da forma grave da malária por *P. falciparum*, com ênfase no quadro clínico e no tratamento.

Descritores: Malária/terapia; Malária/diagnóstico; Malária/patologia; *Plasmodium falciparum*

INTRODUÇÃO

A malária, doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, é a protozoose de maior impacto no mundo, colocando sob risco aproximadamente 40% da população mundial (cerca de 2,4 bilhões de pessoas), em mais de 100 países.⁽¹⁾ Distribui-se por extensas regiões tropicais e subtropicais, flagelando expressivo contingente da população, sobretudo nas nações em desenvolvimento e subdesenvolvidas. O Brasil é o país que concentra o maior número de casos no continente americano, estimando-se a ocorrência de mais de 300.000 casos anuais.⁽²⁾ É uma doença de notificação obrigatória, sendo também conhecida como paludismo, febre terçã (benigna ou maligna) febre quartã, tremedeira, batedeira ou, simplesmente, febre.

Ocorre, sobretudo, na África, na Região Amazônica da América do Sul e no Sudeste Asiático, sendo que sua maior incidência é no continente africano, mais precisamente ao sul do deserto do Saara.⁽³⁾ No Brasil, incide predominantemente na Amazônia Legal, que engloba os Estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins.⁽⁴⁾

Os turistas provenientes de regiões livres de malária, ao visitarem áreas onde existe transmissão da infecção, são altamente vulneráveis por ter pouca ou nenhuma imunidade. Quando expostos ao *Plasmodium* spp, podem desenvolver a doença e, se não adequadamente atendidos, haverá retardo ou não estabelecimento do diagnóstico no regresso ao país de origem, destacando-se, neste contexto, que a malária é a causa mais comum de morte prevenível entre as doenças infecciosas em viajantes, assim como a causa mais frequente de febre pós viagem.⁽⁵⁾

O agente etiológico da malária grave é o protozoário da classe *Sporozoa*, família

Plasmodiidae, gênero *Plasmodium* e espécie *Plasmodium falciparum* (ainda que, eventualmente, outras espécies do gênero possam causar quadros graves). O complexo ciclo de vida do *Plasmodium* depende da expressão de inúmeras proteínas especializadas do hospedeiro, as quais determinam sua sobrevivência intracelular e/ou extracelular, a invasão de vários tipos celulares e a evasão das respostas imunológicas. A codificação do genoma do *Plasmodium falciparum*, em 2002, permitiu a construção de sólida base para a realização de estudos proteômicos comparativos sobre os mecanismos de patogenicidade envolvidos na infecção. Diversos trabalhos evidenciam o papel elucidativo da análise proteômica sobre os mecanismos fisiopatogênicos da moléstia e os possíveis avanços terapêuticos.⁽⁶⁻¹¹⁾

A doença se mantém importante causa de mortalidade em diversos lugares do mundo. As formas graves, portanto, necessitam de ações no ambiente de terapia intensiva, visando o adequado cuidado dos pacientes.⁽¹²⁾ Com base nessas considerações, o presente artigo tem por objetivo focar questões acerca da clínica e da fisiopatogenia da malária grave por *P. falciparum* a fim de auxiliar no diagnóstico e terapêutica destes doentes.

MÉTODOS

O texto foi construído a partir de revisão da literatura com estratégia de busca definida, utilizando-se os descritores *malária (malaria)* e *cuidados intensivos (intensive care)*, em conformidade com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). Os artigos foram procurados na base de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*U. S. National Library of Medicine*). Além da utilização de artigos, também foram empregados livros-texto como parte integrante do levantamento bibliográfico.

Do total de citações encontradas, foram selecionadas 79 referências – utilizando como critério a ênfase na abordagem da malária no ambiente de terapia intensiva –, incluindo livros textos, os quais subsidiaram a presente investigação. Os artigos foram lidos e as informações organizadas em diferentes seções: 1) Interação hospedeiro/parasita – aspectos fisiopatogênicos; 2) Características clínico-patológicas; 3) Diagnóstico; e 4) Tratamento

INTERAÇÃO HOSPEDEIRO / *Plasmodium*: ASPECTOS FISIOPATOGÊNICOS

A gravidade da malária depende da relação entre hospedeiro (vulnerabilidade e estado imunológico) e o *Plasmodium* spp (espécie infectante e densidade parasitária). Quanto ao hospedeiro, os que se encontram mais vulneráveis às formas graves da doença são os primoinfectados, as gestantes e as

crianças pequenas.⁽¹³⁾

A maioria dos casos de malária grave e de óbitos é causada pelo *P. falciparum*, apesar de existirem relatos cada vez mais frequentes de infecções graves pelo *Plasmodium vivax*.⁽¹⁴⁾ Este artigo focará, no entanto, a primeira etiologia. A infecção por *P. falciparum* se inicia com a introdução do micorganismo no organismo humano. Assim, ao picar o homem susceptível, o mosquito fêmea do gênero *Anopheles* inocula, na corrente sanguínea, junto com a saliva, os esporozoítas (forma infectante). Alguns esporozoítas são destruídos por células do sistema mononuclear fagocitário, enquanto outros penetram nos hepatócitos,⁽¹⁵⁾ nos quais se multiplicam por um processo de divisão múltipla – esquizogonia –, dando origem aos esquizontes teciduais (ou hepáticos).⁽¹⁶⁾ Após um período de cinco a 16 dias, dependendo de cada espécie, cada esquizonte dará origem a milhares de merozoítas (de 10 a 40 mil), os quais ganham os capilares intra-hepáticos⁽¹⁷⁾ e invadem os eritrócitos.⁽¹⁸⁾ Uma vez dentro dos eritrócitos, os protozoários transformar-se-ão em trofozoítas, os quais crescem e sofrem divisão nuclear, passando a esquizontes sanguíneos que, após divisão (esquizogonia), originarão novos merozoítas, em número de 8 a 32, dependendo da espécie.^(19,20) Há, então, uma ruptura das células infectadas, com liberação dos merozoítas que irão reiniciar o ciclo, justificando os paroxismos febris. A periodicidade da esquizogonia sanguínea é variável, de acordo com a espécie – 36 a 48 horas no caso de *P. falciparum*.⁽²¹⁾

Devido à menor duração do seu ciclo tecidual, à maior produção de merozoítas durante as esquizogonias tecidual e eritrocitária e a capacidade de infectar hemácias de qualquer idade, o *P. falciparum* tem a potencialidade de produzir hiperparasitemias, intimamente relacionada à gravidade da infecção.⁽¹³⁾ Além disso, o *P. falciparum* é a única espécie que claramente produz alterações na microcirculação, concorrendo assim para o surgimento de uma doença mais grave.⁽¹²⁾ Após a invasão das hemácias pelo protozoário acontecem, progressivamente, mudanças na membrana celular, com alteração das propriedades de transporte, exposição de antígenos de superfície e inserção de proteínas derivadas do micorganismo. As hemácias infectadas pelo agente apresentam protrusões eletrodensas em sua superfície, o que facilita a aderência dessas às células endoteliais de vênulas e pós-capilares e capilares de diversos órgãos,⁽²²⁾ como cérebro, pulmões e rins, além da presença de adesinas do *Plasmodium* – como os *knobs* –, propiciando a maior gravidade da doença, através do fenômeno conhecido por citoaderência.⁽²³⁾

Somando-se à citoaderência, existe também o processo de produção de “rosetas”, no qual as células infectadas aderem a células não-infectadas, havendo, portanto, o efeito sinérgico dos dois fenômenos na patogênese da malária grave, com formação de agregados celulares que interferem na microcir-

culação. Ademais, na malária grave, as hemácias infectadas e as não-infectadas tornam-se rígidas, o que promove um impedimento adicional ao fluxo sanguíneo.⁽²⁴⁾ A propriedade de citoaderência explica o porquê de só os trofozoítos jovens – e não formas maduras de *P. falciparum* – serem observados no sangue periférico, visto que estes são sequestrados na microcirculação.

A ligação das células infectadas às endoteliais é dependente da presença de receptores da célula do hospedeiro, como o ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1, CD36 e outros. A expressão desses receptores pode apresentar variação com a concentração de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) produzido e liberado por macrófagos ativadas, devido à presença de material celular oriundo da destruição e ruptura de células parasitadas na circulação. Além do TNF outras substâncias são liberadas para a circulação, como as interleucinas (IL) 1, 6 e 8, que são causa de febre e de outras manifestações presentes no quadro da malária.⁽²⁵⁾

As altas parasitemias provocadas pelo *P. falciparum* (maiores ou iguais a 5% de hemácias infectadas) são relacionadas com apresentações mais graves de malária, tanto pelo maior acometimento da microcirculação, quanto pela presença de efeitos metabólicos deletérios, como a hipoglicemia e a acidose láctica. Por se tratar de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) de origem infecciosa, pode-se considerar a malária grave um quadro de sepse pelo *Plasmodium*, com possível evolução para disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS), sendo uma das mais importantes causas de morte em unidades de terapia intensiva em diversas regiões do mundo.^(26,27)

A malária pelo *P. vivax* também pode se comportar como uma sepse grave com evolução para DMOS. A importância clínica deste agente tem sido atribuída à disseminação da resistência à cloroquina e ao sulfametoxazol-trimetoprima, o que implica no aumento da morbidade e mortalidade da infecção.⁽¹⁴⁾

A resposta imune ao *P. falciparum* é complexa. De forma sucinta, inclui mecanismos celulares – células fagocíticas ativadas liberam óxido nítrico e derivados de oxigênio tóxico que induzem a destruição esplênica dos eritrócitos infectados – e humorais – anticorpos produzidos ativam receptores para macrófagos e monócitos na superfície das hemácias infectadas inibindo a expansão da parasitemia. Na infecção aguda, caracteristicamente, há uma pobre resposta antígeno-específica, o que determina lento desenvolvimento de imunidade adaptativa. Em áreas endêmicas para a malária, indivíduos continuamente expostos têm produção gradual de anticorpos específicos que atingem níveis elevados e estáveis, ao redor da terceira década de vida.⁽¹³⁾ Dessa forma, se por um lado a resposta imune confere proteção contra as formas graves da

doença, a ativação do mesmo mecanismo de defesa está envolvida em algumas manifestações clínicas responsáveis pela gravidade da infecção, tendo como fator comum nas duas situações a liberação do TNF- α .⁽¹³⁾

Há, também, outros fatores que atuam na proteção do indivíduo para os quadros graves de malária, destacando-se a deficiência de glicose-6-desidrogenase, a anemia falciforme e a talassemia.

Estudos recentes têm demonstrado a importância da interação do *P. falciparum* com o *Homo sapiens sapiens* na produção dos quadros clínicos mais ou menos graves associados ao maior ou menor controle efetivo da parasitemia, através da produção de citocinas inflamatórias TNF- α , IL 1, IL 6, IL 12 e IFN- γ .^(28,29) Esforços vêm sendo estabelecidos para a ampliação dos conhecimentos desta interação na tentativa de elucidação da participação do sistema imune inato, sobretudo das células dendríticas (CD) e dos receptores do tipo *Toll-like* (TLRs) na fisiopatogenia e imunidade ao agente.⁽³⁰⁾ Dados verificados, experimentalmente, apresentam o papel da hemozoína como um ligante dos TLR 9 com a consequente secreção de IL 6, IL 12 e TNF- α .^(30,31) Além da hemozoína, o glicosilfosfatidilinositol (GPI) é também uma reconhecida partícula molecular associada a patógenos (PAMP)⁽³²⁾ que realiza a mediação da produção de citocinas através da ligação a TLR 2,⁽³³⁾ desempenhando papel na gênese dos sintomas – febre, calafrios, cefaléia, astenia e choque – como também da hipoglicemia e da expressão de moléculas de adesão.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

As manifestações clínicas e as alterações laboratoriais são bastante variáveis na malária grave, denotando distúrbios em diferentes órgãos e sistemas orgânicos (Quadro 1). De um modo geral, para fins de acompanhamento dos doentes, a malária falcipara deve ser sempre considerada grave – ou potencialmente grave – mesmo quando não são observados inicialmente os sinais clássicos de gravidade adotados pela OMS.

As principais alterações clínico-patológicas presentes na malária grave – detalhadas a seguir – abrangem o acometimento do sistema nervoso central (SNC), a anemia grave, a insuficiência renal, a disfunção pulmonar, o choque, a coagulação intravascular disseminada, a hipoglicemia, a acidose metabólica e a disfunção hepática.

Acometimento do SNC (malária cerebral)

A malária cerebral ocorre com uma frequência variável, atingindo 0,01% a 16% dos pacientes.⁽³⁵⁾ É uma apresentação clínica relativamente comum da malária grave e a principal causa de óbito, com uma letalidade de 10% a 50%.⁽³⁶⁾ É definida pela presença de coma ou convulsões em indivíduos

Quadro 1 - Indicadores de malária grave e de pior prognóstico

Manifestação	Características
Critérios iniciais da Organização Mundial da Saúde de 1990 (WHO, 1990)	
Malária cerebral	Coma não atribuído a outras causas, com Glasgow ≤ 9
Anemia grave	Hemoglobina < 7 g/dl ou hematócrito $< 20\%$ na presença de parasitemia $> 10.000/\mu\text{l}$
Insuficiência renal aguda	Diurese $< 400\text{ml}/24$ horas em adultos ($< 12\text{ml}/\text{kg}/24$ horas em crianças) e creatinina sérica $> 3,0$ mg/dl
Edema pulmonar	Alterações radiográficas e hipoxemia severa
Hipoglicemia grave	Glicemia < 40 mg/dl
Choque	Pressão arterial sistólica $< 70\text{mmHg}$ em pacientes com idade superior a 5 anos ($< 50\text{mmHg}$ em crianças)
Sangramento anormal e/ou coagulação intravascular disseminada	Sangramento espontâneo nasal, trato gastrointestinal ou evidência laboratorial de coagulação intravascular disseminada
Convulsões generalizadas repetidas	≥ 3 episódios observados em 24 horas
Acidose metabólica	pH arterial $< 7,25$ ou $\text{HCO}_3^- < 15\text{mmol/l}$
Hemoglobinúria macroscópica	Hemólise não secundária a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase
Critérios adicionais publicados em 2000 (WHO, 2000)	
Comprometimento do estado de consciência	Alteração de nível de consciência
Prostração ou fraqueza	
Hiperparasitemia	$> 5\%$ dos eritrócitos parasitados ou > 250.000 parasitas/ μl em indivíduos não imunes
Hiperpirexia	Temperatura corporal $> 40^\circ\text{C}$
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina total $> 2,5\text{mg/dl}$

Fonte: Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. Crit Care. 2003;7(4):315-23. Review.⁽³⁴⁾

infectados por *P. falciparum* que não apresentem outra etiologia de encefalopatia.⁽¹³⁾

A patogênese da malária cerebral é complexa e ainda não completamente elucidada. Atualmente existem duas grandes teorias que tentam explicar a sua ocorrência: a teoria mecânica e a teoria da inflamação.⁽³⁷⁾ A primeira sugere que o sequestro de hemácias e a conseqüente obstrução do fluxo cerebral e hipóxia estariam diretamente relacionada com o acometimento cerebral na malária grave.⁽³⁸⁾ Ao passo que a segunda explica a malária cerebral a partir da intensa resposta imune caracterizada pela liberação de citocinas do tipo Th1.⁽³⁹⁾ A malária cerebral também tem sido estudada utilizando-se o modelo da infecção por *Plasmodium berghei*, estando associada à resposta inata via TLR 2, TLR 9 e MyD88 vias-dependentes, com resposta inflamatória local com infiltração de linfócitos T CD8+, CD4 e células do tipo *natural killers* (NK) em camundongos.⁽⁴⁰⁾

Geralmente se desenvolve de forma progressiva, em alguns dias, com manifestações que incluem cefaléia, alterações de comportamento, desorientação, convulsões e coma. O paciente pode apresentar bruxismo.⁽⁴¹⁾ Ao exame neurológico observa-se, eventualmente, hiperreflexia e sinal de Babinski bilateral e manifestações decorrentes da hipertensão intracraniana, particularmente em crianças.^(41,42) Deve-se excluir outras causas de alterações neurológicas que acontecem na malária, como hipoglicemia e acidentes vasculares^(13,36).

Anemia grave

Trata-se de uma manifestação frequente e precoce da malária, a qual ocorre devido a múltiplos fatores, incluindo destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropoese e perda sanguínea decorrente de eventual coagulopatia.⁽⁴²⁾ A anemia da malária grave é definida como hematócrito menor que 15% ou concentração de hemoglobina inferior a 5g/dl.^(1,43) Contudo, em áreas com condições de transmissão diferentes das africanas, essa definição é pouco apropriada, sendo a anemia da malária definida como a redução da hemoglobina ou do hematócrito abaixo dos níveis esperados por idade, sexo e condição na presença de *Plasmodium* spp.⁽¹³⁾

Recentemente, polimorfismos na expressão de citocinas têm sido associados à suscetibilidade de ocorrência da anemia grave, destacando-se: 1) a IL-6 induz a expressão da hepcidina, a qual é a principal reguladora da homeostase sistêmica do ferro, levando a diminuição do ferro disponível para a eritropoiese; 2) o fator de transformação do crescimento (TGF) inibe a proliferação dos eritroblastos; o TNF- α leva a maior clivagem do fator de transcrição eritróide; o INF- γ induz a produção pelos macrófagos de ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF, o qual inibe a diferenciação dos eritroblastos.⁽⁴³⁾

Estudos demonstraram que infecções virais (p. ex., vírus da imunodeficiência humana), bacterianas e parasitárias (helmintos) estão associadas a maior probabilidade de desenvol-

vimento e gravidade da anemia na infecção pelo *P. falciparum*,⁽⁴⁴⁾ além de alterações genéticas – hemoglobinopatias – e deficiências nutricionais.⁽⁴³⁾ Além disso, na atualidade, sabe-se que grávidas com presença de polimorfismos do TLR 4 podem apresentar anemia,⁽⁴⁵⁾ além do risco maior de crianças associado a mutações do TLR 4,⁽⁴⁵⁾ podendo-se, assim, estabelecer a relação entre a presença de alterações dos TLRs e suscetibilidade a malária.⁽⁴⁶⁾

Insuficiência renal

Nas infecções causadas pelo *P. falciparum* as alterações tubulares são mais proeminentes do que as glomerulares, podendo variar desde um acometimento de pequena monta até necrose tubular aguda e insuficiência renal aguda (IRA), frequentemente oligúrica e hipercatabólica.⁽⁴³⁾ Considera-se o diagnóstico da IRA nas situações em que há oligúria – diurese inferior a 400ml/24 horas – e elevação sérica de creatinina e uréia.⁽¹⁾

O efeito das hemácias infectadas na microcirculação é o principal fator fisiopatogênico da IRA – além dos eventos hemodinâmicos, imunológicos, elevação sérica de creatinina e uréia, além das alterações metabólicas.⁽⁴⁷⁾ O fenômeno da citoaderência e os eventos embólicos na microcirculação, além da diminuição da deformabilidade das hemácias culminam na redução do fluxo sanguíneo sistêmico e consequente isquemia renal.^(24,47) O componente hemodinâmico responsável pelo acometimento renal não está limitado aos eventos microembólicos; envolve também a ativação endotelial mediada pela maciça liberação de citocinas vasoativas, hipovolemia e a redução da viscosidade sanguínea,⁽⁴⁷⁾ tal como observado em quadros de sepse.⁽⁴⁸⁾

Os mediadores inflamatórios liberados pela resposta imunológica induzem a vasoconstrição e a liberação de catecolaminas, as quais aumentam ainda mais o efeito vasoconstritor. O consequente dano renal decorrente dessas alterações está ligado à toxicidade direta das catecolaminas sobre o parênquima renal, assim como às implicações hemodinâmicas que culminam em isquemia. Outros mecanismos como a deposição de imunocomplexos e a glomerulopatia imunomediada também contribuem para a lesão renal.⁽⁴⁹⁾

A IRA é uma complicação frequente e séria da malária por *P. falciparum* em crianças e adultos não imunes.⁽⁵⁰⁾

Disfunção pulmonar

Ocorre com uma incidência de 3% a 10% nas infecções causadas por *P. falciparum*, com letalidade próxima a 70%.⁽⁵¹⁾ O primeiro sinal de disfunção pulmonar é o aumento da frequência respiratória, o qual habitualmente precede as alterações radiográficas.⁽¹⁾ A apresentação mais grave é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), a qual se caracte-

teriza por lesão endotelial difusa e aumento da permeabilidade capilar,⁽⁴²⁾ manifestando-se em poucos dias no curso da doença.⁽⁵²⁾ O edema pulmonar pode ocorrer após o início do tratamento – em alguns casos associado ao aporte excessivo de líquidos⁽¹³⁾ – sendo necessário avaliar criteriosamente a terapia de reposição hídrica nestes pacientes.

A lesão endotelial possui, muito provavelmente, papel central na injúria pulmonar, tendo em vista a aderência de hemácias infectadas, liberação de citocinas e adesão leucocitária.⁽⁵³⁾ Em estudo *post-mortem* realizado em indivíduos que morreram de malária por *P. falciparum*, com diagnóstico de insuficiência respiratória, foi detectado edema citoplasmático de células endoteliais, edema intersticial pulmonar com hemácias parasitadas aderidas ao interior dos capilares.⁽⁵⁴⁾

A julgar pelas alterações pulmonares potencialmente fatais no indivíduo com malária grave, com possível evolução para a insuficiência respiratória aguda, a assistência ventilatória mecânica deve ser cogitada dentro do contexto clínico no qual o paciente se encontra, considerando os riscos que esta terapêutica irá proporcionar como pneumonia nosocomial, pneumotórax e aumento do tempo de internação em unidade de terapia intensiva (UTI).⁽⁵⁵⁾

Hipotensão e choque

O colapso circulatório – caracterizado como pressão arterial sistólica < 90mmHg na posição supina em indivíduos com idade acima de cinco anos – pode se desenvolver rapidamente, estando geralmente associado com edema pulmonar, acidose metabólica, sepse e/ou hemorragia maciça causada por sangramento gastrointestinal ou ruptura esplênica.⁽³⁴⁾ Na maioria dos casos, o choque se caracteriza pela resistência vascular periférica reduzida e função cardíaca preservada – choque hiperdinâmico.⁽³⁶⁾

A presença de choque em pacientes com infecção pelo *Plasmodium* é definida como síndrome da malária algida, a qual pode estar associada à insuficiência adrenal aguda, falência miocárdica, edema pulmonar agudo e sangramentos profusos causados por coagulação intravascular disseminada ou rotura de hematoma subcapsular esplênico.⁽⁵⁶⁾ Trata-se de uma complicação de rara ocorrência desencadeada por inúmeros mecanismos incluindo infecção bacteriana concomitante,⁽¹⁾ desidratação e deficiência de glicocorticoides decorrente da insuficiência supra-renal aguda.⁽⁵⁶⁾

Coagulação intravascular disseminada

A infecção pelo *P. falciparum* está geralmente associada com um estado procoagulante caracterizado por trombocitopenia e ativação da cascata de coagulação e sistema fibrinolítico; no entanto, a ocorrência de eventos hemorrágicos é incomum.⁽²³⁾

Hipoglicemia

A ocorrência de hipoglicemia é comum em pacientes com malária grave, podendo levar a convulsões e coma. A fisiopatologia da hipoglicemia em adultos está usualmente associada à hiperinsulinemia, a qual pode ser resultante da estimulação de células pancreáticas a fatores derivados do *Plasmodium*. É de difícil detecção, pois suas manifestações se assemelham com outras alterações presentes na malária grave, tais como ansiedade, dispnéia, taquicardia, sudorese, coma e convulsões generalizadas.⁽³⁴⁾ Em alguns pacientes, a deterioração do estado de consciência pode ser o único sinal.⁽¹⁾

Acidose metabólica (lática)

A acidose metabólica está relacionada ao aumento do metabolismo anaeróbico da glicose, o que, na malária grave, pode decorrer da hipóxia tecidual associada à anemia (diminuição da capacidade de carrear oxigênio), elevação da atividade muscular durante as convulsões, aumento da demanda nutricional pelos eritrócitos parasitados, inibição da oxidação da glicose na mitocôndria dos eritrócitos parasitados causada pela deficiência de tiamina, febre e o consequente aumento das citocinas, além da diminuição da depuração do lactado pelo fígado devido à redução do fluxo sanguíneo hepático.⁽⁵⁷⁾ Assim, a combinação dos fatores leva à mudança do metabolismo aeróbio predominantemente nas condições fisiológicas para o anaeróbio levando a um aumento do lactato.⁽¹³⁾

A hipovolemia, outrora considerada como mecanismo adjuvante na fisiopatologia da acidose metabólica na malária grave, não contribui para o aumento do lactato sérico.⁽⁵⁸⁾

Na tentativa de compensação da acidose metabólica, em geral, pode se observar a resposta respiratória de hiperventilação manifesta clinicamente pela respiração de Kussmaul, a fim de produzir alcalose respiratória.

Disfunção hepática

O envolvimento hepático na malária grave é um evento comum, manifestando-se, principalmente, por icterícia – à custa de bilirrubina direta –, hepatomegalia e discreta elevação do nível sérico das aminotransferases. Trata-se de uma entidade com características histopatológicas distintas, podendo, em alguns casos, induzir a alterações na função do órgão – redução na síntese dos fatores de coagulação, dificuldade no metabolismo de alguns antimaláricos e alterações na gliconeogênese contribuindo para a ocorrência da hipoglicemia e acidose lática – chegando, eventualmente, à insuficiência hepática aguda.⁽⁵⁹⁾

Os achados patológicos mais frequentes consistem em proliferação de células reticuloendoteliais, congestão, infiltração periportal, infiltração e dilatação sinusoidal, e colestase.⁽⁵⁹⁾

DIAGNÓSTICO

Clínico

A atual estratégia preconizada pelo Ministério da Saúde consiste no diagnóstico precoce e no tratamento oportuno e adequado dos casos.⁽⁶⁰⁾ De fato, recentes estudos apontam o atraso no diagnóstico como fator de agravamento dos casos de malária, principalmente a causada por *P. falciparum*.^(36,61,62,63)

A possibilidade de malária deve ser cogitada em todo indivíduo que apresente quadro febril a esclarecer e história de deslocamento para regiões endêmicas ou entrada em região de Mata Atlântica.⁽⁶¹⁾ Além de pensar nas viagens em associação ao quadro de malária por transmissão natural – ou seja, pela picada do mosquito *Anopheles* spp. –, deve-se também suspeitar da possibilidade em casos de febre e hemotransfusão, transplante de órgãos ou acidentes com material perfurocortante.

Deve-se destacar que o intensivista poderá ser chamado para avaliar um quadro febril não esclarecido, devendo, por conseguinte, formular a hipótese de malária e investigá-la, diferenciando-a de outras infecções, tais como meningite, febre tifóide, sepse, influenza, dengue, hepatites, leptospirose e encefalite viral.

Laboratorial

O diagnóstico da doença é realizado pela visualização microscópica do *Plasmodium* em exame da gota espessa de sangue, corada pela técnica de Giemsa ou de Walker, e em distensão sanguínea, que permite a identificação da espécie, mas apresenta menor sensibilidade. Apesar da microscopia ser considerada o padrão-ouro para o diagnóstico e o monitoramento do tratamento da malária, essa técnica exige pessoal treinado e experiente no exame de distensões sanguíneas.⁽⁶⁰⁾ Desta forma, os exames preconizados pelo Ministério da Saúde são:

1) **Gota espessa**, considerado o exame padrão-ouro para diagnóstico da malária. Permite a contagem da parasitemia – fator preditor de gravidade na infecção por *P. falciparum* – além de permitir o acompanhamento da queda da mesma, após o início da terapêutica.

2) **Distensão sanguínea**, a qual permite a identificação da morfologia do protozoário, e consequente diferenciação da espécie infectante – que é importante para a adequação do tratamento.

O sangue para a realização da hematoscopia pode ser colhido em qualquer veia periférica, não havendo obrigatoriedade na colheita por punção de polpa digital.

No diagnóstico pela observação de lâminas deve-se estar atento para as características das diversas espécies, as quais

são diagnóstico diferencial da malária falcípara. O *P. falciparum* – pela sua propriedade de citoaderência –, só permite a detecção de trofozoítos na periferia e ao se observar a lâmina só se verificará a presença dessas estruturas.

Além da hematoscopia, existem outros métodos que vêm sendo desenvolvidos para o estabelecimento do diagnóstico de malária, tais como a pesquisa do parasita pelo “método dos capilares” – com utilização de acridina-laranja como corante – e o ParaSight®. Neste último, empregam-se anticorpos monoclonais dirigidos aos antígenos do *P. falciparum*, obtendo-se em alguns estudos sensibilidade e especificidade superiores a 95%.⁽⁶⁰⁾ Não se presta, entretanto, para controle de cura.

Nos últimos anos, vários estudos têm utilizado a reação de polimerização em cadeia (PCR) como método de detecção de DNA de *Plasmodium* circulante.⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ Contudo, devido ao elevado custo da técnica, a mesma não é utilizada como rotina para diagnóstico de casos, permanecendo restrita a centros de pesquisa.

TRATAMENTO

Cuidados gerais

A malária grave – ou seja, a malária por *P. falciparum* fora de área endêmica –, é uma emergência médica,⁽⁶⁷⁾ destacando-se que neste caso, pela gravidade da apresentação clínica, os pacientes devem ser internados na UTI.⁽³⁴⁾ Na admissão, a permeabilidade das vias aéreas deve ser garantida e os parâmetros respiratórios e cardiovasculares avaliados. O peso do paciente deve ser aferido para o cálculo das doses dos medicamentos. Um acesso venoso adequado deve ser obtido, além da coleta de sangue para realização de exames laboratoriais – como glicemia, hemograma, contagem da parasitemia, gasometria arterial e parâmetros de função renal e hepática. Balanço hidroeletrólítico rigoroso deve ser realizado. O exame neurológico deve ser minucioso, com especial atenção para o estado de consciência avaliado através da escala de coma de Glasgow.

Terapêutica etiológica

Um aspecto essencial do tratamento da malária grave é o controle da parasitemia, já que esta funciona como fator determinante da gravidade; desta feita, utilizam-se prioritariamente os esquizotocidas eritrocitários de ação rápida – p. ex., os derivados da artemisinina –, lembrando-se que não devem ser administrados fármacos como a mefloquina, a cloroquina e o halofantrine, disponíveis apenas por via oral, uma vez que a terapia medicamentosa deve ser administrada por via intravenosa, para obtenção de níveis séricos com maior rapidez.

Os derivados da artemisinina – artesunato e artemeter – são as substâncias comumente utilizadas, sendo a primeira de uso intravenoso, intramuscular e retal e a segunda disponível apenas para uso intramuscular. Estes fármacos são extraídos da *Artemisia annua*, planta originada na China. Do ponto de vista farmacológico, são esquizotocidas rápidos – os mais rápidos disponíveis – atuando ainda sobre gametócitos de *P. vivax*. Estão indicados no tratamento da malária grave, principalmente a malária cerebral, devido a sua rapidez na redução da parasitemia. São bem tolerados pelos pacientes, com poucos efeitos adversos – diarreia, dor abdominal e náuseas são os mais relevantes.

O quinino é o mais antigo medicamento utilizado no tratamento da malária. Atua como um esquizotocida eritrocitário de ação rápida, com atividade também sobre gametócitos de *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Não atua sobre esquizontes tissulares ou gametócitos de *P. falciparum*. É rapidamente absorvido – por via oral ou intravenosa – e eliminado pelo organismo, com meia-vida em torno de 12 horas, com concentração em todos os líquidos e tecidos orgânicos, inclusive no interior das hemácias, nas quais alcança concentração de 1/3 a 1/2 da presente no plasma.⁽⁶⁸⁾ Seus principais efeitos adversos são o cinchonismo (tinido, déficit auditivo transitório, tremores e distúrbios visuais), a epigastralgia, as náuseas e os vômitos, além de hipoglicemia quando em doses altas. Tais alterações são reversíveis com a interrupção do medicamento. A infusão intravenosa pode levar também à trombose, à hipotensão arterial sistêmica e a alterações de ritmo cardíaco, devendo ser o fármaco administrado diluído lentamente. Atualmente é recomendado em associação com clindamicina, conforme observado no Quadro 2.

Embora as dosagens dos medicamentos sejam ajustadas de acordo com a faixa etária, é necessário levar em consideração o peso do paciente para que o tratamento tenha o máximo possível de eficácia com o mínimo de toxicidade.⁽⁶⁷⁾ O Ministério da Saúde disponibiliza gratuitamente os medicamentos antimaláricos em todo território nacional.

O tratamento pode ser complicado pelo surgimento de resistência e pela gravidade do doente. A avaliação da parasitemia após 24 horas do início da terapêutica é importante para observação da existência de falhas, sobretudo em enfermos que venham mantendo quadro clínico inalterado ou com piora.

Medidas de suporte

Além dos fármacos antimaláricos devem ser lembradas as medidas gerais de manutenção dos pacientes, apresentadas no Quadro 3.

Quadro 2 - Esquemas preconizados para o tratamento da malária grave e complicada causada pelo *Plasmodium falciparum*

Artesunato: dose de ataque de 2,4mg/kg por via endovenosa, seguida de 1,2mg/kg administrados após 12 e 24 horas da dose inicial. Em seguida, manter uma dose diária de 1,2mg/kg por 6 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.	+	Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.
Não indicado para gestantes no 1º trimestre Ou		
Artemether: dose de ataque de 3,2mg/kg por via intramuscular. Após 24 horas, aplicar 1,6mg/kg/dia, durante mais 4 dias, totalizando 5 dias de tratamento. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.	+	Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.
Não indicado para gestantes no 1º trimestre Ou		
Quinina: dose de ataque de 20mg/kg de dicloridrato de quinina, por via endovenosa, diluída em 10mg/kg de solução glicosada a 5% (máximo de 500ml), por infusão endovenosa durante 4 horas. Após 8 horas do início do tratamento, administrar uma dose de manutenção de quinina de 10mg/kg, diluídos em 10ml de soro glicosado a 5% por kg, por infusão endovenosa, no máximo de 500ml, por 4 horas. Essa dose de manutenção deve ser repetida a cada 8 horas, contadas a partir do início da infusão anterior, até que o paciente possa deglutir; a partir desse momento, deve-se administrar comprimidos de quinina na dose de 10mg/kg de 8/8 horas até completar um tratamento de 7 dias.	+	Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias. Se o paciente estiver em condições de deglutir, as doses diárias podem ser administradas em comprimidos.
Este esquema é indicado para gestantes de 1º trimestre e crianças menores de 6 meses		

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 36p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).⁽⁶⁷⁾

Quadro 3 - Tratamento de manutenção das complicações da malária grave

Alteração observada	Abordagem
Hipotensão e choque	Reposição volêmica parcimoniosa, pelo risco de SDRA e edema agudo de pulmão, iniciando-se aminas simpaticomiméticas, como dobutamina e/ou noradrenalina, para recuperação dos níveis tensionais. Antibioticoterapia de amplo espectro deve ser cogitada se presença de infecção bacteriana concomitante. ⁽⁵⁶⁾
Insuficiência renal aguda	Tratamento dialítico precoce. A hemodiálise intermitente é melhor que a diálise peritoneal; se esta for a opção escolhida, a forma contínua é superior à intermitente. ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾ Monitorizar pressão venosa central e pressão arterial média, além de dosagem sérica de uréia e creatinina. ⁽⁷²⁾ Suspensão de drogas nefrotóxicas. ⁽⁷³⁾
Anemia	Observar repercussões hemodinâmicas, perfusão renal, e a real necessidade de hemotransfusão, que deve ser baseada na evidência clínica de risco para oxigenação cerebral, devido à possibilidade de aumento da parasitemia após a transfusão ⁷² . Se houver a necessidade de administração de concentrado de hemácias, o volume total das bolsas deve entrar no cálculo do balanço hídrico. ⁽¹⁾
Hipoglicemia	Controle glicêmico rigoroso e glicose regular a 50% em bolus quando necessário, devendo-se preferir a infusão contínua de soro glicosado 10%. ⁽¹⁾
Coagulação intravascular disseminada	Reposição de plasma fresco e fatores de coagulação. ⁽²³⁾
Insuficiência respiratória	Intubação orotraqueal e, se necessário, ventilação mecânica. ⁽⁷¹⁾ Utilização de ventilação protetora através de “high-frequency oscillatory ventilation” como alternativa em paciente com síndrome da angústia respiratória relacionada à malária teve bons resultados, com baixos volumes correntes e pressão positiva expiratória final (PEEP) de cmH ₂ O. ⁽⁷⁴⁾ A utilização de ventilação mecânica não invasiva foi utilizada com sucesso em casos de malária por <i>P. vivax</i> e angústia respiratória. ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A malária grave é uma emergência médica, devendo ser diagnosticada e tratada prontamente, destacando-se a importância da terapia intensiva para o manejo dos pacientes. O prognóstico da infecção está intimamente relacionado com o início precoce do tratamento e com as medidas de suporte necessárias para abordagem das complicações. Existem algumas escalas que têm demonstrado bons resultados na estratificação dos pacientes com malária grave como o modelo *Malaria Prognosis Score* (MPS), de simples aplicação e com excelente sensibilidade,⁽⁷⁷⁾ o *Model Severity Prognostic Score* (MSPS), o qual tem demonstrado sensibilidade de 88,8% e especificidade de 88,4% para prever o desfecho do paciente com malária grave, mas, que no entanto, necessita de estudos em outros locais para sua ampla utilização⁽⁷⁸⁾ e o *Coma Acidosis Malaria* (CAM), um método simples que monitora a evolução clínica com base na função renal.⁽⁷⁹⁾

Vale ressaltar que o acompanhamento adequado, as medidas de suporte avançado e o diagnóstico rápido di-

minuem a letalidade relacionada à enfermidade. Contudo, não se deve substituir ou relegar, para segundo plano, as medidas de controle da doença em todo o mundo.

ABSTRACT

Malaria is one of the world's leading parasitic diseases and affects a considerably large number of people. Considering the epidemiological reach of *Plasmodium falciparum*, which is almost always responsible for the most severe cases of malaria, a discussion of the clinical features and therapeutic interventions is important. In the cases of patients with severe malaria, admission to an intensive care unit is mandatory to reduce complications. To have an impact on survival rates, treatment with antimalarial drugs and supportive measures should be initiated as quickly as possible. The aim of this article is to discuss the components of severe malaria, with an emphasis on its clinical features and treatment.

Keywords: Malaria/therapy; Malaria/diagnosis; Malaria/pathology; *Plasmodium falciparum*

REFERÊNCIAS

1. WHO. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94 Suppl 1:S1-90. Review.
2. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JL, Taulil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J.* 2010;9:115.
3. Taulil PL. Perspectivas de controle de doenças transmitidas por vetores no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):275-7.
4. Reiners AAO, Azevedo RCS, Ricci HA, Souza TG. Adesão e reação de usuários ao tratamento da malária: implicações para a educação em saúde. *Texto & Contexto Enferm.* 2010;19(3):536-44.
5. Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, Keystone JS, Freedman DO, Kozarsky PE, DuPont HL, Bia FJ, Fischer PR, Ryan ET; Infectious Diseases Society of America. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43(12):1499-539.
6. Florens L, Washburn MP, Raine JD, Anthony RM, Grainger M, Haynes JD, et al. A proteomic view of the *Plasmodium falciparum* life cycle. *Nature.* 2002;419(6906):520-6.
7. Lasonder E, Ishihama Y, Andersen JS, Vermunt AM, Pain A, Sauerwein RW, et al. Analysis of the *Plasmodium falciparum* proteome by high-accuracy mass spectrometry. *Nature.* 2002;419(6906):537-42.
8. Gelhaus C, Fritsch J, Krause E, Leippe M. Fractionation and identification of proteins by 2-DE and MS: towards a proteomic analysis of *Plasmodium falciparum*. *Proteomics.* 2005;5(16):4213-22.
9. Khan SM, Franke-Fayard B, Mair GR, Lasonder E, Janse CJ, Mann M, Waters AP. Proteome analysis of separated male and female gametocytes reveals novel sex-specific *Plasmodium* biology. *Cell.* 2005;121(5):675-87.
10. Makanga M, Bray PG, Horrocks P, Ward SA. Towards a proteomic definition of CoArtem action in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proteomics.* 2005;5(7):1849-58.
11. Doolan DL, Mu Y, Unal B, Sundaresh S, Hirst S, Valdez C, et al. Profiling humoral immune responses to *P. falciparum* infection with protein microarrays. *Proteomics.* 2008;8(22):4680-94.
12. Gomes AP. Malária grave. *J Bras Med.* 2000; 79(5/6):68-76.
13. Mutis MCS, Martinez-Espinosa FE, Albuquerque BC, et al. Malária. In: Coura JR. *Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; c2005. p. 833-58.
14. 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. *PLoS*

- Med. 2008;5(6):e128.
15. Cerami C, Frevort U, Sinnis P, Takacs B, Clavijo P, Santos MJ, Nussenzweig V. The basolateral domain of the hepatocyte plasma membrane bears receptors for the circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Cell*. 1992;70(6):1021-33.
 16. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Ramos Júnior AN, et al. Malária (Parte 1 de 2). *J Bras Med*. 1999;77:30-7.
 17. Galinski MR, Medina CC, Ingravallo P, Barnwell JW. A reticulocyte-binding protein complex of *Plasmodium vivax* merozoites. *Cell*. 1992;69(7):1213-26.
 18. Chulay JD, Ockenhouse CF. Host receptors for malaria-infected erythrocytes. *Am J Trop Med Hyg*. 1990;43(2 Pt 2):6-14. Review.
 19. Rey L. Parasitologia. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 1992.
 20. Desai SA, Krogstad DJ, McCleskey EW. A nutrient-permeable channel on the intraerythrocytic malaria parasite. *Nature*. 1993;362(6421):643-6.
 21. Wernsdorfer WH, McGregor I, editors. *Malaria: principles and practice of malariology*. Edinburg: Churchill Livingstone; 1988.
 22. Finney CA, Lu Z, Hawkes M, Yeh WC, Liles WC, Kain KC. Divergent roles of IRAK4-mediated innate immune responses in two experimental models of severe malaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83(1):69-74.
 23. Francischetti IM, Seydel KB, Monteiro RQ. Blood coagulation, inflammation and malaria. *Microcirculation*. 2008;15(2):81-107.
 24. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, et al. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. *J Infect Dis*. 2008;197(1):79-84.
 25. White NJ, Breman JG. Malária. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison medicina interna*. 17a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill do Brasil; 2008. p. 1280-94.
 26. Mohanty S, Mishra SK, Pati SS, Pattnaik J, Das BS. Complications and mortality patterns due to *Plasmodium falciparum* malaria in hospitalized adults and children, Rourkela, Orissa, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97(1):69-70.
 27. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-lima L, Vitorino RR, Alvarez-Perez MC, Mendonça EG, Oliveira MGA, Geller M. Sepsis: atualidades e perspectivas. *Rev Bras Ter Intens* 2011; 23(2): 207-216.
 28. Jide C, Ying H, Wenyue X, Fusheng H. Toll-like receptors, a double-edged sword in immunity to malaria. *J Med Coll PLA*. 2009;24(2):118-24.
 29. Underhill DM. Toll-like receptors: networking for success. *Eur J Immunol*. 2003;33(7):1767-75.
 30. Stevenson MM, Urban BC. Antigen presentation and dendritic cell biology in malaria. *Parasite Immunol*. 2006;28(1-2):5-14.
 31. Coban C, Ishii KJ, Kawai T, Hemmi H, Sato S, Uematsu S, et al. Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin. *J Exp Med*. 2005;201(1):19-25.
 32. Kawai T, Akira S. Pathogen recognition with Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol*. 2005;17(4):338-44. Review.
 33. Gowda DC. TLR-mediated cell signaling by malaria GPIs. *Trends Parasitol*. 2007;23(12):596-604.
 34. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. *Crit Care*. 2003;7(4):315-23. Review.
 35. Braga MDM, Alcântara GC, Silva CN, Nascimento CGH. Malária cerebral no Ceará: relato de caso. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(1):53-5.
 36. Alves A, Martins A, Adolphsson S, Bockorny B, Carleti G, Cabral G, et al. Malária grave importada: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007;19(2):231-6.
 37. Lacerda-Queiroz N, Teixeira MM, Teixeira AL. Imunopatogênese da malária cerebral. *Rev Bras Neurol*. 2008;44(1):13-9.
 38. Berendt AR, Tümer GD, Newbold CI. Cerebral malaria: the sequestration hypothesis. *Parasitol Today*. 1994;10(10):412-4.
 39. Clark IA, Rockett KA. The cytokine theory of human cerebral malaria. *Parasitol Today*. 1994;10(10):410-2.
 40. Coban C, Ishii KJ, Uematsu S, Arisue N, Sato S, Yamamoto M, et al. Pathological role of Toll-like receptor signaling in cerebral malaria. *Int Immunol*. 2007;19(1):67-79.
 41. Marsh K, English M, Crawley J, Peshu N. The pathogenesis of severe malaria in African children. *Ann Trop Med Parasitol*. 1996;90(4):395-402.
 42. Ferreira MS. Patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. In: Focaccia R, editor. *Veronesi: tratado de infectologia*. 3a ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 1613-22.
 43. Haldar K, Mohandas N. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:87-93. Review.
 44. Calis JC, Phiri KS, Faragher EB, Brabin BJ, Bates I, Cuevas LE, et al. Severe anemia in Malawian children. *N Engl J Med*. 2008;358(9):888-99.
 45. Mockenhaupt FP, Hamann L, von Gaertner C, Bedu-Addo G, von Kleinsorgen C, Schumann RR, Bienzle U. Common polymorphisms of toll-like receptors 4 and 9 are associated with the clinical manifestation of malaria during pregnancy. *J Infect Dis*. 2006;194(2):184-8.
 46. Schröder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(3):156-64.
 47. Barsoum RS. Malaria acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(11):2147-54.

48. Clark IA, Budd AC, Alleva LM, Cowden WB. Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release. *Malar J.* 2006;5:85.
49. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis.* 2008;45(2):83-97. Review.
50. Eiam-Ong S. Malarial nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003;23(1): 21-33. Review.
51. Boulos M, Costa JM, Tosta CE. Comprometimento pulmonar na malária (revisão). *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1993;35(1):93-102.
52. Maguire GP, Handoyo T, Pain MC, Kenangalem E, Price RN, Tjitra E, Anstey NM. Lung injury in uncomplicated and severe falciparum malaria: a longitudinal study in Papua, Indonesia. *J Infect Dis.* 2007;192(11):1966-74.
53. Lovegrove FE, Gharib SA, Peña-Castillo L, Patel SN, Ruzinski JT, Hughes TR, et al. Parasite burden and CD36-mediated sequestration are determinants of acute lung injury in an experimental malaria model. *PLoS Pathog.* 2008;4(5): e1000068.
54. Duarte MI, Corbett CE, Boulos M, Amato Neto V. Ultrastructure of the lung in falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34(1):31-5.
55. Kuethe F, Pfeifer R, Rummler S, Bauer K, Kamvissi V, Pfister W. Treatment of a patient with shock complicating severe falciparum malaria: a case report. *Cases J.* 2009;2:6644.
56. Lacerda MVG, Mourão MPG, Santos PJT, Alecrim MGC. Malária algida: um diagnóstico sindrômico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(1):79-81.
57. Agbenyega T, Angus BJ, Bedu-Addo G, Baffoe-Bonnie B, Guyton T, Stacpoole PW, Krishna S. Glucose and lactate kinetics in children with severe malaria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;85(4):1569-76.
58. Jarvis JN, Planche T, Bicanic T, Dzeing-Ella A, Kombila M, Issifou S, et al. Lactic acidosis in Gabonese children with severe malaria is unrelated to dehydration. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):1719-25.
59. Baheti R, Laddha P, Gehlot RS. Liver involvement in falciparum malária – A histo-pathological analysis. *J Indian Acad Clin Med.* 2003;4(1):34-8.
60. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. 112 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
61. Costa AP, Bressan CS, Pedro RS, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza PR, et al. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no Estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(5):571-4.
62. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria Surveillance in the United States. Do you travel outside the United States to visit friends and relatives? Be aware of ways to prevent travel-related diseases like malária. *Malária surveillance, United States, 2007.* [cited 2009 Apr 22.] Available from: <http://www.cdc.gov/features/dsmalariasurveillance/>.
63. Parise EV. Malária grave em Palmas, Estado do Tocantins: relato de caso. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(4):463-8.
64. Speers DJ, Ryan S, Harnett G, Chidlow G. Diagnosis of malaria aided by polymerase chain reaction in two cases with low-level parasitaemia. *Intern Med J.* 2003;33(12):613-5.
65. Torres KL, Figueiredo DV, Zalis MG, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim W, Ferreira-da-Cruz Mde F. Standardization of a very specific and sensitive single PCR for detection of *Plasmodium vivax* in low parasitized individuals and its usefulness for screening blood donors. *Parasitol Res.* 2006;98(6):519-24.
66. Andrade BB, Reis-Filho A, Barros AM, Souza-Neto SM, Nogueira LL, Fukutani KF, et al. Towards a precise test for malaria diagnosis in the Brazilian Amazon: comparison among field microscopy, a rapid diagnostic test, nested PCR, and a computational expert system based on artificial neural networks. *Malar J.* 2010;9:117.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 36p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
68. Tavares W. Drogas antimaláricas. In: Tavares W. Antibióticos e quimioterápicos para o clínico. 2a ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu; 2009. p. 409-27.
69. Elsheikha HM, Sheashaa HA. Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. *Parasitol Res.* 2007;101(5):1183-90.
70. Kanodia KV, Shah PR, Vanikar AV, Kasat P, Gumber M, Trivedi HL. Malaria induced acute renal failure: a single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010;21(6):1088-91.
71. Taylor WR, White NJ. Malaria and the lung. *Clin Chest Med.* 2002;23(2):457-68.
72. Boulos M. Tratamento. In: Focaccia R, Veronesi: tratado de infectologia. 3a ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu; 2005. p.1625-9.
73. Ehrlich JH, Eke FU. Malaria-induced renal damage: facts and myths. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(5):626-37.
74. Goutorbe PP, Asencio YY, Bordes JJ, Montcriol AA, Prunet BB, Meaudre EE. Protective ventilation in ARDS: as soon as possible. An immediate use of HFOV. *Cases J.* 2008;1(1):124.
75. Sarkar S, Saha K, Das CS. Three cases of ARDS: An emerging complication of *Plasmodium vivax* malaria. *Lung India.* 2010;27(3):154-7.
76. Agarwal R, Reddy C, Aggarwal AN, Gupta D. Is there a role for noninvasive ventilation in acute respiratory

- distress syndrome? A meta-analysis. *Respir Med.* 2006;100(12):2235-8. Review.
77. Mishra SK, Panigrahi P, Mishra R, Mohanty S. Prediction of outcome in adults with severe falciparum malaria: a new scoring system. *Malar J.* 2007;6:24.
78. Tangpukdee N, Krudsood S, Thanachartwet V, Duangdee C, Paksala S, Chonsawat P, et al. Predictive score of uncomplicated falciparum malaria patients turning to severe malaria. *Korean J Parasitol.* 2007;45(4):273-82.
79. Hanson J, Lee SJ, Mohanty S, Faiz MA, Anstey NM, Charunwatthana P, et al. A simple score to predict the outcome of severe malaria in adults. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):679-85.