

MALÁRIA: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Romario Brunes Will, Flávio Marques Andreon, Sandra de Oliveira Pereira, Paulo Sérgio Balbino Miguel, Tiago Ricardo Moreira, Luiz Alberto Santana. Malária: atualidades sobre a clínica, o diagnóstico e o tratamento. Revista Saúde Dinâmica, vol. 1, núm. 2, 2019. Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

**SAÚDE DINÂMICA – Revista Científica Eletrônica
FACULDADE DINÂMICA DO VALE DO PIRANGA**

2ª Edição 2019 | Ano I – nº 2 | ISSN – 2675-133X

DOI: 10.4322/2675-133X.2022.006

2º semestre de 2019

Malária: atualidades sobre a clínica, o diagnóstico e o tratamento

Malaria: news on clinic, diagnosis and treatment

Romario Brunes Will¹, Flávio Marques Andreon¹, Sandra de Oliveira Pereira¹, Paulo Sérgio Balbino Miguel¹, Tiago Ricardo Moreira¹, Luiz Alberto Santana. Malária¹

¹Laboratório de Agentes Patogênicos (LAP), Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa, Av. Peter Henry Rolfs, s/n, Campus Universitário, Viçosa-MG, Cep:36570-900, lmecs@ufv.br

Resumo

A malária é um dos problemas de saúde pública mais graves do mundo, especialmente nos países em desenvolvimento, onde a taxa de mortalidade é mais alta. Os grupos mais vulneráveis são crianças, mulheres grávidas, pessoas com asplenia e viajantes provenientes de regiões endêmicas. Existem mais de 120 espécies de *Plasmodium* capazes de infectar aves, répteis e mamíferos, mas apenas seis estão relacionadas a infecções em humanos. O *Plasmodium falciparum* está envolvido nas formas mais graves da doença e está associado à malária cerebral e à morte. De fato, vários fatores contribuem para a gravidade da doença, que inclui o polimorfismo genético, o tamanho do inóculo plasmodial, a dinâmica populacional, a sensibilidade dos isolados a agentes químicos, a intensidade da imunidade antimalárica, co-infecções, o estado nutricional e idade do anfitrião, bem como o acesso aos serviços públicos de saúde. Todos esses fatores são um grande desafio ao tratamento de infecções, principalmente aquelas causadas por *Plasmodium falciparum*. Portanto, neste artigo discutimos alguns aspectos sobre o gênero *Plasmodium*, relacionados a manifestações clínicas, diagnóstico e aspectos terapêuticos da malária. Esta informação é relevante para os profissionais de saúde em geral.

Palavras-chave: Malária; aspectos clínicos; diagnóstico; tratamento.

Abstract

Malaria is one of the most serious public health problems in the world, especially in developing countries, where the mortality rate is the highest. The most vulnerable groups are children, pregnant women, people with asplenia and travelers coming from endemic regions. There are more than 120 *Plasmodium* species capable of infecting birds, reptiles and mammals, but only six are related to infections in humans. *Plasmodium falciparum* is involved in the most severe forms of the disease and is associated with cerebral malaria and death. In fact, several factors contribute to the severity of disease, that include the genetic polymorphism, the size of the plasmodial inoculum, the population dynamic, the sensitivity of isolates to chemical agents, the intensity of antimalarial immunity, co-infections, the nutritional status and host age, as well as the access to the public health care. All these factors are a major challenge to infection treatment, especially those caused by *Plasmodium falciparum*. Therefore, in this article we discuss some aspects about genus *Plasmodium*, related to clinic manifestations, diagnosis and therapeutic aspects of malaria. This information is relevant to health professionals in general.

Keywords: Malaria; clinical aspects; diagnosis; treatment

INTRODUÇÃO

A malária é encontrada em cerca de 91 países (ASHLEY et al., 2018), sendo mais frequente na África, no Sudeste asiático e na região do Mediterrâneo Oriental (WHO, 2019). Mais de 120 espécies de *Plasmodium* infectam aves, mamíferos e répteis, seis delas sendo capazes de infectar humanos (ASHLEY et al., 2018). *Plasmodium falciparum*, a mais grave e responsável pela maioria dos casos de morte em humanos, alcança elevados níveis no estágio sanguíneo. *Plasmodium vivax*, na maioria das vezes, resulta em doença mais leve e o *Plasmodium knowlesi* pode causar malária severa, principalmente no sudeste asiático. A malária causada por *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale curtisi* e *Plasmodium ovale wallikeri*, é semelhante em gravidade a causada pelo *P. vivax*, e é ainda pouco estudada. Infecções por *Plasmodium cynomolgi* e *Plasmodium simium* são pouco frequentes em humanos, sendo necessários cuidados para não as confundir com espécies mais comumente descritas (ASHLEY et al., 2018).

Embora o número de infecções registradas tenha diminuído globalmente em 2018 (WHO 2019), a malária ainda é considerada como um grande problema de saúde pública em regiões tropicais, principalmente na África Subsaariana. Além disso, em áreas endêmicas, é uma das principais causas de mortalidade e morbidade, com cerca de 225 milhões de casos e 380.000 mortes registrados em 2018 (WHO, 2019). A doença é também importante em regiões não endêmicas, onde pode ser adquirida a partir de viajantes ou de militares advindos de regiões endêmicas. A malária importada na França, por exemplo, tem registrado cerca de 4000 a 5000 casos anuais diagnosticados, 10 a 15% deles considerados graves, com 10 a 20 mortes (KENDIO et al., 2019). Acrescenta-se ainda, os casos graves de malária causados por *P. falciparum*, que em cerca de 1% das crianças infectadas pode levar a complicações cerebrais, inclusive a malária cerebral (LUZOLO et al., 2019).

No Brasil a área endêmica é constituída pelos estados da Amazônia legal: Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia e Roraima e regiões a oeste do Estado do Maranhão, ao noroeste do Estado do Tocantins e ao norte do Estado do Mato Grosso (ASHLEY et al., 2018; CDC 2018). Em 2018, dos 194.271 casos notificados da doença no país, 193.534 foram provenientes de áreas endêmicas (BRASIL, 2019). Adicionalmente, os casos de *P. falciparum* na região ocidental da Amazônia apresentam taxas altas e crescentes, fato geralmente atribuído às extensas mudanças ambientais de ação antrópica associadas ao *boom* da piscicultura na região (CARLOS et al., 2019). Neste artigo nós apresentamos a descrição de alguns aspectos que

envolvem o gênero *Plasmodium* relacionados à clínica, ao diagnóstico e ao tratamento da malária.

ASPECTOS CLÍNICOS

O quadro clínico da malária apresenta-se com febre alta (38,5°C a 40,0°C) contínua ou em paroxismos, habitualmente acompanhada por calafrios, intensa queda do estado geral, astenia e mialgia. Em geral, ocorre prostração, cefaleia e são verificadas também alterações nos exames laboratoriais: elevação de aminotransferases, bilirrubinas e distúrbios nos fatores de coagulação (FERREIRA, 2015; GRIGG et al., 2017).

Em muitas situações pode ser observada a forma álgida, caracterizada pela presença de choque circulatório, com pressão arterial sistólica menor que 80 mmHg na posição supina em adultos, ou inferior a 50mmHg em crianças (LACERDA et al., 2009). O quadro assemelha-se ao da sepse bacteriana, sendo por alguns, relacionada à presença da associação de infecção por bactérias gram-negativas entéricas.

Na malária cerebral o indivíduo infectado apresenta dificuldades em localizar um estímulo doloroso, além de apresentar parasitemia para a forma assexuada do *P. falciparum*. É observada com mais frequência em pacientes com histórico de febre com duração de dois a três dias, e início abrupto e subsequente de convulsões ou comprometimento grave da consciência, um quadro mais comum em crianças (LUZOLO et al., 2019).

As manifestações neurológicas podem variar do delírio ao coma profundo, o qual inicia-se abruptamente, podendo ocorrer após convulsão, com duração média de quatro dias. A caracterização imediata de hipoglicemia é requerida nos casos em que ocorrem algum tipo de deterioração neurológica. Aos pacientes com coma recomenda-se a realização de exames com o intuito de verificar a ocorrência de meningite bacteriana ou encefalite viral. As convulsões são mais frequentes em crianças de áreas endêmicas e os exames de imagem podem auxiliar no diagnóstico (BRUNEEL, 2019).

MALÁRIA POR *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. falciparum* (não complicada)

Nos primeiros 15 dias de infecção há um período pré-latente, no qual o indivíduo permanece assintomático. A partir daí a grande maioria dos pacientes apresentará quadro de febre, mal-estar, astenia, mialgia, cefaleia e anorexia, irregular ou contínuo. Ao final da primeira semana, os sintomas mostram-se intermitentes, o que impossibilita a definição da espécie pelo padrão de febre apresentado. A febre, sinal mais frequente, é geralmente acompanhada por calafrios e sudorese profusa. A doença evolui com anemia incipiente e icterícia decorrente de hemólise, com predomínio de bilirrubina não-conjugada. Ao exame clínico, podem ser observados esplenomegalia, sinais clínicos de anemia e emagrecimento, geralmente como consequência de múltiplos episódios recorrentes (FERREIRA, 2015; GRIGG et al., 2017).

As alterações renais sobretudo nas infecções por *P. malariae*, são caracterizadas clinicamente como síndrome nefrótica, também denominada glomerulopatia malárica. As infecções causadas por *P. ovale* e *P. vivax*, podem resultar em recaídas, atribuídas aos hipnozoítas oriundos do fígado, que surgem com mais frequência em até seis meses após a doença. Nas malárias resultantes das infecções por *P. falciparum* e *P. malariae* não ocorrem recaídas, contudo, podem haver recrudescências, originadas da persistência das formas sanguíneas (SUÁREZ-MUTIS et al., 2005; CDC 2013).

MALÁRIA GRAVE - *P. falciparum*

A malária grave resulta da infecção pelo *P. falciparum*, cujas manifestações mais comuns são a insuficiência renal aguda, o edema pulmonar agudo e a malária cerebral. O edema pulmonar pode progredir para síndrome do desconforto respiratório, em cerca de 25% dos pacientes afetados e a insuficiência renal pode mostrar aguda necrose tubular e acidose. Em crianças pode ocorrer anemia grave (ASHLEY et al., 2018). Tais manifestações e outras apresentadas no quadro 1, devem ser consideradas principalmente em pacientes não-imunes, ainda que não sejam observadas inicialmente.

Quadro 1. Manifestações da malária grave

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.

Os quadros clínicos da malária falcípara variam em sua evolução, cursando com maior ou menor gravidade e incidência de complicações. Tais variações ocorrem devido às características patogênicas da espécie como a capacidade de invasão dos eritrócitos em qualquer fase evolutiva, a citoaderência e a hiperparasitemia (ASHLEY et al., 2018). Alguns casos deste tipo de infecção são graves e, às vezes, o estágio inicial pode se apresentar-se mais brando. Entre os grupos mais vulneráveis para o desenvolvimento de malária grave estão as gestantes,

os pacientes não-ímmunes e os esplenectomizados e as crianças com idade entre um e cinco anos (ASHLEY et al., 2018; GRIGG et al., 2017).

A evolução para quadros clínicos mais ou menos graves da doença em humanos está associada ao controle da parasitemia com maior ou menor efetividade, por meio da produção das citocinas inflamatórias TNF- α , IL 1, IL 6, IL 12 e IFN- γ (JIDE et al., 2009; UNDERHILL et al., 2003). Muitos estudos estão sendo realizados a fim de ampliar os conhecimentos da interação patógeno/humano, para elucidar papel do sistema imunológico, sobretudo das células dendríticas (YAP et al., 2019) e dos receptores do tipo *Toll-like* (TLRs) (COSTA et al., 2017) na fisiopatogenia e imunidade ao agente (STEVENSON et al., 2005). A compreensão da modulação do sistema imune hospedeiro pelo patógeno da malária, principalmente das células dendríticas, as mais importantes iniciadoras da resposta imune adaptativa, é essencial para o planejamento de vacinas eficazes (YAP et al., 2019).

Dados experimentais sugerem um papel importante da hemozoína como um ligante dos TLR 9 com secreção de IL 6, IL 12 e TNF- α (STEVENSON et al., 2005; COBAN et al., 2005), além de efeitos supressores e ativadores nas células dendríticas (Yap *et al.*, 2019). O glicosilfosfatidilinositol (GPI), partícula molecular associada a patógenos (PAMP) (KAWAI et al., 2005), realiza a mediação da produção de citocinas através da ligação a TLR 2 (GOWDA et al., 2007; YAP et al. 2019), desempenhando papel na gênese da febre, calafrios, cefaleia, astenia e choque assim como da hipoglicemia e da expressão de moléculas de adesão. Nas infecções graves, pode ocorrer perfusão tissular inadequada, com déficit de oxigenação, levando a alterações de órgãos com possível evolução para síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) (KRISHNAN et al., 2003).

As alterações clínico-patológicas da malária grave incluem o acometimento do sistema nervoso central (SNC), anemia grave, insuficiência renal, disfunção pulmonar, choque, coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia e acidose metabólica (GOMES et al., 2011). O acometimento do sistema nervoso central é caracterizado pela presença de coma ou convulsões na ausência de outras condições que poderiam levar a estes quadros (SUÁREZ-MUTIS *et al.*, 2005; LUZOLO et al., 2019).

Os mecanismos fisiopatológicos da malária cerebral são complexos e ainda não estão completamente elucidados. Atualmente existem duas grandes teorias que tentam explicar a sua ocorrência: a teoria mecânica e a da inflamação (LACERDA-QUEIRÓZ et al., 2008; LEE et al., 2019). A primeira sugere que o sequestro de hemácias e a consequente obstrução do fluxo

cerebral e hipoxia estariam diretamente relacionadas com o acometimento cerebral na malária grave (BERENDT et al., 1994; LEE et al., 2019). A segunda propõe que a malária cerebral ocorre pela intensa resposta imune caracterizada pela liberação de citocinas do tipo Th1 (CLARK et al., 1994). A Anemia ocorre em função de inúmeros fatores, tais como destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropoese e perda sanguínea decorrente de eventual coagulopatia (HALDAR et al., 2009; GRIGG et al., 2017).

A Insuficiência renal ocorre em função dos eritrócitos infectados na microcirculação, além de eventos hemodinâmicos, imunológicos (SILVA JUNIOR et al., 2017) e alterações metabólicas com a consequente elevação sérica de creatinina, ureia, proteína C reativa, bilirrubina total, lactato desidrogenase, alanina e aspartato transaminases (KOOPMANS et al., 2015). Os mediadores presentes na resposta inflamatória, além de induzirem a vasoconstrição, contribuem para dano tóxico direto aos rins, potencializado pelas alterações hemodinâmicas, que culminam em hipoperfusão (CLARK et al., 2006).

As complicações pulmonares, principalmente as que envolvem *P. falciparum* são bem documentadas, contudo, em regiões não endêmicas é necessário cuidado para não as negligenciar, principalmente se o histórico detalhado de viagens não for obtido em indivíduos que apresentem doença febril aguda. Tais complicações incluem a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (ELZEIN et al., 2017) e a disfunção pulmonar com edema agudo de pulmão, geralmente atribuídas a alterações da permeabilidade dos capilares pulmonares (BOULOS et al., 1993). Em menor grau, as infecções por outras espécies causadoras da malária, também podem levar a quadros de SDRA (ELZEIN et al., 2017).

O Choque circulatório frequentemente está associado ao edema pulmonar, acidose metabólica, sepse e/ou hemorragia maciça causada por sangramento gastrointestinal ou ruptura esplênica (TRAMPUZ et al., 2003). Geralmente, o choque se caracteriza pela redução da resistência vascular periférica e função cardíaca preservada — choque hiperdinâmico (ALVES et al., 2007). Pode ocorrer coagulação intravascular disseminada em função de a infecção por *P. falciparum* estar geralmente associada a um estado procoagulante caracterizado por trombocitopenia e ativação da cascata de coagulação e sistema fibrinolítico. Pode haver hipoglicemia usualmente associada ao estado de hiperinsulinemia, que pode ser resultante da estimulação de células pancreáticas associada a fatores derivados do agente etiológico (TRAMPUZ et al., 2003).

O aumento do metabolismo anaeróbico da glicose que, na malária grave, pode decorrer da hipoxia tecidual associada à anemia, elevação da atividade muscular durante 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 consequente aumento das citocinas, além da diminuição da depuração do lactado pelo fígado configuram a acidose metabólica presente na clínica do paciente com a doença (AGBENYEGA et al., 2000; GRIGG et al., 2017).

DIAGNÓSTICO

A malária pode apresentar-se de duas formas, a sem complicações e a grave. Na primeira, os sintomas não específicos como febre, dores no corpo e na cabeça, calafrios, tosse e diarreia, dificultam o diagnóstico clínico, especialmente em áreas não endêmicas (ASHLEY et al., 2018). Em tais situações deve-se, portanto, sempre registrar detalhadamente a história epidemiológica dos pacientes, principalmente daqueles advindos da Amazônia legal, da Ásia e da África. Deve-se também suspeitar da possibilidade de transmissão da doença por hemotransfusão, transplante de órgãos ou acidentes com material perfuro-cortante (GRIGG et al., 2017). No caso específico do *P. ovale*, deve-se levar em consideração para o diagnóstico a história do local de viagem, que só ocorrerá em indivíduos com história de visita à África ou ao sudeste asiático, e a gravidade do doente. Em casos de infecção grave o diagnóstico é sempre de *P. falciparum*, devendo o tratamento ser estabelecido para este agente (ASHLEY et al., 2018).

O diagnóstico da malária é confirmado laboratorialmente por distensão sanguínea ou gota espessa coradas pelo Giemsa. A distensão de sangue periférico permite a análise morfológica com identificação da morfologia do parasito e a diferenciação da espécie infectante. A gota espessa, considerada padrão-ouro para o diagnóstico da malária, é um exame que aumenta a chance do diagnóstico, pois permite a visualização de uma maior quantidade de parasitos. Permite, ainda, a determinação e o acompanhamento da parasitemia, fator preditor de gravidade na infecção pelo *P. falciparum*. No diagnóstico pela observação de lâminas deve-se atentar para as características das diversas espécies. No caso de *P. vivax* são observados parasitos em vários estágios de evolução e hemácias aumentadas e hipocoradas, ao contrário dos casos por *P. falciparum*, onde as hemácias têm tamanho e cores normais. No diagnóstico

de *P. malariae* se observa tendência à apresentação “equatorial” das formas parasitárias nas lâminas (BRASIL, 2017).

Uma alternativa ao diagnóstico quando a microscopia não está acessível são os métodos imunocromatográficos, disponíveis em vários *kits* para detecção rápida de antígenos derivados do *Plasmodium* (GERSTENLAUER, 2019). Embora estes testes discriminem o *P. falciparum* das outras espécies, não possibilitam a avaliação da parasitemia, e não são recomendados para o uso no controle de cura. No entanto, pela facilidade e praticidade que apresentam na realização dos exames, são úteis na confirmação diagnóstica, principalmente quando da ausência de microscopistas certificados ou quando necessário o diagnóstico rápido, principalmente em áreas de difícil acesso aos serviços de saúde (BRASIL, 2017).

A PCR (*Polymerase Chain Reaction*) é igualmente empregada no diagnóstico de malária, com alta sensibilidade e especificidade por permitir à amplificação de fragmentos específicos de DNA. A importância da PCR reside na possibilidade do seu uso em termos do controle de qualidade do laboratório de diagnóstico de malária, e na caracterização da área de estudo com avaliação da dinâmica de transmissão do parasito. As variações na técnica como o *Nested PCR* ou a PCR em tempo real também podem ser utilizadas. A limitação está no alto custo na rotina laboratorial (BRASIL, 2017). Contudo, pela sensibilidade e especificidade que apresentam tem importância na detecção de infecções mistas (AREZ et al., 2003) e de espécies relacionadas como o *P. malariae* na região amazônica (SCOPEL et al., 2004). As suspeitas de malária cerebral devem ser diagnosticadas com o auxílio de exames de imagem, fundoscopia e reflexo da microcirculação cerebral (BRUNEEL, 2019).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial da malária deve ser realizado com qualquer síndrome febril, com destaque para aquelas que cursam com febre e hepatoesplenomegalia. Deve-se lembrar principalmente da febre amarela, dengue, hepatites virais, calazar, endocardite infecciosa, sepses bacterianas, leucoses, leptospirose e a síndrome de mononucleose infecciosa (WHITE et al., 2013; BRASIL, 2017). Além destas, deve-se considerar também febre tifoide e doença de Chagas aguda (BRASIL, 2017). No caso de comprometimento cerebral é importante atentar para as meningoencefalites e/ou outros acometimentos do sistema nervoso central como os abscessos (WHITE et al., 2013). Na fase inicial, principalmente em crianças, pode haver

confusão com doenças infecciosas virais ou bacterianas dos tratos digestivo, respiratório e urinário (Brasil, 2017).

TRATAMENTO

Existe um grande número de fármacos empregáveis na terapêutica da malária, sendo a escolha dependente de fatores como: a espécie de *Plasmodium* infectante; a idade do paciente; a história prévia de exposição ao agente infeccioso; condições associadas, como gravidez e comorbidades; e gravidade da doença (LAMPAH et al., 2014; BRASIL, 2019).

TRATAMENTO DA MALÁRIA POR *P. VIVAX*, *P. OVALE*, *P. MALARIAE* E *P. FALCIPARUM* (NÃO COMPLICADA)

O tratamento correto e imediato após o diagnóstico é a forma mais efetiva de interrupção da transmissão do patógeno, importante, também na redução da gravidade e da letalidade da doença. Desta forma, o tratamento atinge as formas parasitárias em pontos-chave do seu ciclo de vida, seja por interromper a esquizogonia sanguínea ou pela destruição dos hipnozitos do *P. vivax* e *P. ovale*, evitando as recaídas da doença, ou ainda o desenvolvimento dos gametócitos (BRASIL, 2017).

Ao prescrever antimaláricos, contudo, deve-se atentar para o risco de resistência do patógeno às drogas e as espécies causadoras da infecção. Neste sentido tem-se recomendado o tratamento combinado a base de artemisina para os casos de infecção isolada ou mista por *P. falciparum*, em virtude da resistência deste parasito a cloroquina, exceto para o primeiro trimestre de gestação (ASHLEY et al., 2018).

São vários os esquemas de tratamento da malária (Quadros 1 ao 9), baseados na faixa etária dos pacientes. Em um deles a cloroquina e a primaquina são utilizadas em associação durante sete dias (Quadros 1A e 1B). A cloroquina tem como alvo as formas sanguíneas e a primaquina as formas hepáticas latentes (BRASIL, 2019).

Quadro 1A. Tratamento das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto), primeiro e segundo dia.

Idade/peso	Número de comprimidos de medicamentos por dia			
	1º dia		2º dia	
	Cloroquina	Primaquina infantil	Cloroquina	Primaquina infantil
6-11 meses (5-9kg)	1/2	1	1/4	1
1-3 anos (10-14kg)	1	2	1/2	1
4-8 anos (15-24kg)	1	2	1	2
	Cloroquina	Primaquina adulto	Cloroquina	Primaquina adulto
9-11 anos (25-34kg)	2	1	2	1
12-14 anos (35-49kg)	3	2	2	2
≥ 15 anos (≥ 50kg)	4	2	3	2

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Quadro 1B. Tratamento das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 7 dias (esquema curto), do terceiro ao sétimo dia.

Idade/peso	Número de comprimidos de medicamentos por dia			
	3º dia		4º ao 7º dia	
	Cloroquina	Primaquina infantil	Cloroquina	Primaquina infantil
6-11 meses (5-9kg)	1/4	1	-	1/2
1-3 anos (10-14kg)	1/2	1	-	1
4-8 anos (15-24kg)	1	2	-	2
	Cloroquina	Primaquina adulto	Cloroquina	Primaquina adulto
9-11 anos (25-34kg)	2	1	-	1
12-14 anos (35-49kg)	2	2	-	1
≥ 15 anos (≥ 50kg)	3	2	-	2

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

O segundo esquema terapêutico consiste na utilização da primaquina por 14 dias (Quadros 2A e B), indicado quando se deseja garantir a adesão do medicamento ou evitar recaídas após o tratamento de sete dias com a dose adequada de primaquina (BRASIL, 2019).

Quadro 2A. Tratamento das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 14 dias (esquema longo), primeiro e segundo dias.

Idade/peso	Número de comprimidos de medicamentos por dia			
	1º dia		2º dia	
	Cloroquina	Primaquina infantil	Cloroquina	Primaquina infantil
6-11 meses (5-9kg)	1/2	1/2	1/4	1/2
1-3 anos (10-14kg)	1	1	1/2	1/2
4-8 anos (15-24kg)	1	1	1	1
	Cloroquina	Primaquina adulto	Cloroquina	Primaquina adulto
9-11 anos (25-34kg)	2	1/2	2	1/2
12-14 anos (35-49kg)	3	1	2	1
≥ 15 anos (≥ 50kg)	4	1	3	1

Quadro 2B. Tratamento das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina em 3 dias e primaquina em 14 dias (esquema longo), do terceiro ao décimo quarto dias.

Idade/peso	Número de comprimidos de medicamentos por dia			
	3º dia		4º ao 14º dia	
	Cloroquina	Primaquina infantil	Cloroquina	Primaquina infantil
6-11 meses (5-9kg)	1/4	1/2	-	1/4
1-3 anos (10-14kg)	1/2	1/2	-	1/2
4-8 anos (15-24kg)	1	1	-	1
	Cloroquina	Primaquina adulto	Cloroquina	Primaquina adulto
9-11 anos (25-34kg)	2	1/2	-	1/2
12-14 anos (35-49kg)	2	1	-	1/2
≥ 15 anos (≥ 50kg)	3	1	-	1

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

O terceiro esquema de tratamento (Quadro 3) deve ser utilizado em situações em que os pacientes tenham mais de 70 kg, devendo a dose de primaquina ser ajustada à massa do paciente. Nos casos de recaída, mesmo após o tratamento com primaquina em 14 dias (Quadro 2A e B), é indicada a profilaxia com cloroquina semanal durante 12 semanas (Quadro 4). (BRASIL, 2019).

Quadro 3. Ajuste da dose e tempo de administração de primaquina para pacientes com peso igual ou superior a 70kg

Faixa de peso	Dose total de primaquina (mg)	Tempo de administração (dias)	
		Esquema longo (15mg/dia)	Esquema curto (30mg/dia)
70 a 79	240	16	8
80 a 89	272	18	9
90 a 99	304	20	10
100 a 109	336	22	11
110 a 120	368	24	12

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Quadro 4. Esquema recomendado para prevenção das recaídas frequentes por *P. vivax* ou *P. ovale* com cloroquina semanal em 12 semanas

Idade/Peso	Número de comprimidos por semana
	Cloroquina
< 6 meses (1-4kg)	1/4
6 a 11 meses (5-9kg)	1/4
1 a 3 anos (10-14kg)	1/2
4 a 8 anos (15-24kg)	3/4
9 a 11 anos (25-34kg)	1
12 a 14 anos (35-49kg)	1 e 1/2
≥ 15 anos (≥ 50kg)	2

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

A primaquina não é indicada para crianças menores de seis meses de vida e para gestantes e por isso, estes pacientes devem ser tratados com cloroquina, utilizando o mesmo esquema que para o *P. malariae* (Quadro 5). Nestes casos, evita-se a recaída com o uso cloroquina profilática semanal durante 12 semanas (BRASIL, 2019).

Quadro 5. Tratamento das infecções pelo *P. malariae* para todas as idades e das infecções pelo *P. vivax* ou *P. ovale* em gestações e crianças com menos de 6 meses com cloroquina em 3 dias

Idade/Peso	Número de comprimidos por dia		
	Cloroquina		
	1º dia	2º dia	3º dia
< 6 meses (1-4kg)	1/4	1/4	1/4
6 a 11 meses (5-9kg)	1/2	1/4	1/4
1 a 3 anos (10-14kg)	1	1/2	1/2

4 a 8 anos (15-24kg)	1	1	1
9 a 11 anos (25-34kg)	2	2	2
12 a 14 anos (35-49kg)	3	2	2
≥ 15 anos (≥ 50kg)	4	3	3

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

A malária causada por *P. falciparum* ou a mista causada por *P. falciparum* e *P. malariae* tem como tratamento as doses fixas combinadas de derivados de artemisinina, arteméter e lumefantrina (Quadro 6) ou de artesunato e mefloquina (Quadro 7). Esta combinação evita o desenvolvimento das formas sanguíneas, e o uso da primaquina elimina os gametócitos (BRASIL, 2019). Outras diretrizes importantes para o tratamento da malária não complicada estão disponíveis no site da Organização Mundial de Saúde.

Quadro 6. Tratamento das infecções pelo *P. falciparum* com a combinação fixa de arteméter + lumefantrina em 3 dias e primaquina em dose única

Idade/Peso	Número de comprimidos						
	1º dia		2º dia		3º dia		Noite
	Manhã		Noite	Manhã	Noite	Manhã	
	Arteméter + lumefantrina	Primaquina	Arteméter + lumefantrina				
6 meses a 2 anos (5-14kg)	1	1/2	1	1	1	1	1
3 a 8 anos (15-24kg)	2	1	2	2	2	2	2
9 a 14 anos (25-34kg)	3	1 e 1/2	3	3	3	3	3
≥ 15 anos (≥ 35kg)	4	3	4	4	4	4	4

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Quadro 7. Tratamento das infecções pelo *P. falciparum* com a combinação fixa de artesunato + mefloquina em 3 dias e primaquina em dose única

Idade/Peso	Número de comprimidos por medicamento por dia						
	1º dia		Primaquina	2º dia		3º dia	
	Artesunato + mefloquina			Infantil	Adulto	Infantil	Adulto
	Infantil	Adulto	Infantil	Adulto	Infantil	Adulto	
6 a 11 meses (5-8kg)	1	-	1/2	1	-	1	-

1 a 5 anos (9-17kg)	2	-	1	2	-	2	-
6 a 11 anos (18-29kg)	-	1	1 e 1/2	-	1	-	1
≥ 12 (≥ 30kg)	-	2	3	-	2	-	2

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

MEDIDAS GERAIS PARA O TRATAMENTO DE MALÁRIA GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Os esquizotomicidas eritrocitários de ação rápida (artesanato e arteméter associados à clindamicina) (Quadro 8) são os medicamentos de escolha para o tratamento da malária grave devido ao efetivo controle da parasitemia, fator que pode determinar a gravidade da doença.

O tratamento da malária grave é realizado preferencialmente por via endovenosa com artesunato por um período de seis dias, em associação com clindamicina por 7 dias, com o intuito de reduzir rapidamente a parasitemia (Quadro 8). Alternativamente, em caso de impossibilidade de aplicação de medicação endovenosa, pode-se utilizar o arteméter e clindamicina intramuscular, por cinco e sete dias, respectivamente (Quadro 8). Exceção a este tratamento são as crianças com idade inferior a seis meses e as gestantes que se encontrarem até o terceiro mês de gravidez. Neste caso, deve-se tratá-los com quinina e clindamicina endovenosas por sete dias (Quadro 8) (BRASIL, 2017). A medicação oral pode ser administrada tão logo o paciente esteja em condições de deglutir. A esses pacientes devem ser oferecidos permeabilidade de vias aéreas, monitorização contínua, coleta de sangue para realização de exames laboratoriais, balanço hídrico e especial atenção para o estado neurológico evolutivo como cuidados gerais (GOMES et al., 2011; LAMPAH et al., 2014; ASHLEY et al., 2018).

Quadro 8. Esquemas preconizados para o tratamento da malária grave e complicada causada por *Plasmodium falciparum* em todas as faixas etárias

* Artesunato: dose de ataque endovenosa de 2,4 mg/kg e outra de 1,2 mg/kg após 12 e 24 horas da dose inicial. Manter a dose de 1,2mg/kg/dia por 6 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.
Não indicado para gestantes no 1º trimestre		
Ou		

<p>*Arteméter: 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.</p>	<p>*Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias.</p>
<p>Não indicado para gestantes no 1º trimestre</p> <p style="text-align: center;">Ou</p>	
<p>Quinina: dose de ataque de 20mg/kg de dicloridrato de quinina, 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.</p>	<p>*Clindamicina: 20mg/kg/dia, endovenosa, diluída em solução glicosada a 5% (1,5ml/kg), infundida gota a gota em 1 hora, durante 7 dias.</p>
<p style="text-align: center;">Este esquema é indicado para gestantes de 1º trimestre e crianças menores de 6 meses</p>	

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

*Se o paciente estiver em condições de deglutir, administrar as doses diárias via oral.

TRATAMENTO DA MALÁRIA EM GESTANTES

Nas gestantes a malária tem evolução mais grave, maior incidência de hipoglicemia, abortamento e parto prematuro, além de levantar a preocupação com a terapêutica utilizada, já que grande parte do arsenal medicamentoso é constituído por fármacos teratogênicos (LAMPAH et al., 2015). Nas infecções causadas por *P. falciparum* durante o primeiro trimestre da gestação apenas a quinina associada à clindamicina devem ser utilizadas (Quadro 9). Contudo, pode-se lançar mão dos derivados da artemisinina, no primeiro trimestre de gestação nos casos de malária grave se houver risco de morte da mãe (Quadro 10).

Quadro 9. Esquema recomendado para tratamento das infecções não complicadas por *P. falciparum* no primeiro trimestre da gestação e crianças com menos de 6 meses, com quinina em 3 dias e clindamicina em 5 dias

Idade/Peso	Número de comprimidos ou dose por dia		
	1°, 2° e 3° dia		4° e 5° dia
	Quinina	Clindamicina	Clindamicina
< 6meses (1-4kg)	1/4 (manhã) 1/4 (noite)	1/4 (12 em 12 horas)	1/4 (12 em 12 horas)
Gestantes 12 a 14 anos (30-49kg)	1 e 1/2 (manhã) 1 (noite)	1/2 (6 em 6 horas)	1/2 (6 em 6 horas)
Gestantes ≥ 15 anos (≥ 50kg)	2 (manhã) 2 (noite)	1 (6 em 6 horas)	1 (6 em 6 horas)

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Quadro 10. Esquema recomendado para o tratamento das infecções por *P. falciparum* em gestantes no segundo e terceiro trimestres da gestação com a combinação fixa de arteméter + lumefantrina em 3 dias

Idade/peso	Número de comprimidos de arteméter + lumefantrina					
	1° dia		2° dia		3° dia	
	Manhã	Noite	Manhã	Noite	Manhã	Noite
9-14 anos (25-34kg)	3	3	3	3	3	3
≥ 15 anos (≥ 35kg)	4	4	4	4	4	4

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

Nos casos de malária por *P. vivax* ou *P. ovale*, as gestantes devem receber apenas a cloroquina, assim como pela infecção por *P. Malariae* (BRASIL, 2019).

RESISTÊNCIA DAS ESPÉCIES DE *Plasmodium* AOS ANTIMALÁRICOS

Os mecanismos de resistência dos patógenos aos medicamentos constituem uma ameaça ao tratamento e ao controle da malária, resultando em levado número de morbidades e mortalidades. A resistência do *P. falciparum* à cloroquina foi desenvolvida no sudeste da Ásia, Oceania e América do Sul de forma independente no final da década de 1950 e se espalhou para quase todo o mundo (CDC 2018). No Brasil, por exemplo, cerca de 90% dos indivíduos infectados não respondem ao tratamento com cloroquina (EHRICH et al., 2007; LAMPAH et al., 2015). Contudo, essa resistência não é limitada a cloroquina, atingindo, também outros antimaláricos como sulfadoxina/pirimetamina, mefloquina, halofantrina e quinina, embora

menos difundidas geograficamente (CDC 2018). Emergente no sudeste asiático está a resistência aos componentes artemisinina e não artemisinina, utilizados em terapia combinada à base de artemisinina (CDC 2018). A resistência à sulfadoxina-pirimetamina é disseminada na Ásia, América do Sul e África, enquanto à mefloquina é observada no Sudeste Asiático, na África e na América do Sul.

A malária causada por *P. vivax* resistente à cloroquina foi descrita 1989 e a partir daí identificada na Etiópia, Madagascar e no sudeste asiático (CDC 2018). No Brasil, além da cloroquina, também já se registrou a resistência do *P. vivax* a mefloquina na Região Amazônica, e de tolerância à primaquina (ALECRIM et al., 1999; MURPHY et al., 1993). *P. malariae* e *P. ovale* não apresentam resistência aos antimaláricos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A malária é uma parasitose infecciosa predominante em várias regiões endêmicas do mundo (SILVA JÚNIOR et al., 2017). O grande desafio no combate e na eliminação desta doença é a resistência aos antimaláricos, especialmente aqueles derivados da artemisinina (ASHLEY et al., 2018). É necessário, também, para o controle efetivo e até mesmo a sua erradicação, o desenvolvimento de uma vacina eficaz. Para isso, avanços no entendimento sobre a imunidade antimalárica e a modulação do sistema imune do hospedeiro pelo parasito são importantes (YAP et al., 2019).

Especificamente no caso da malária cerebral, é também importante a identificação de biomarcadores específicos, que poderão ter grande utilidade tanto no prognóstico quanto na prevenção da moléstia. Neste sentido, é preciso investir em pesquisas que busquem a determinação de grupos distintos de marcadores que possam ser associados à gravidade da doença e que permitam intervenção especializada mais rapidamente (DUNST et al., 2017).

REFERÊNCIAS

AGBENYEGA, Tsiri *et al.* Glucose and Lactate Kinetics in Children with Severe Malaria. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 4, p. 1569-1576, 2000.

ALECRIM, Maria das Graças Costa; ALECRIM, Wilson; MACÊDO, Vanize. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine (R2) and mefloquine (R3) in Brazilian Amazon region. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 1, p. 67-68, 1999.

ALECRIM, Maria das Graças Costa *et al.* Description of a possible clonal expansion of *Plasmodium vivax* in Manaus – Amazonas – Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 3, p. 303-305, 1999.

ALVES, Alessandra *et al.* Malária grave importada: relato de caso. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 2, p. 231-236, 2007.

AREZ, Ana Paula *et al.* Transmission of mixed Plasmodium species and Plasmodium falciparum genotypes. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 68, n. 2, p. 161-168, 2003.

ASHLEY, Elizabeth A.; PHYO, Aung Pyae; WOODROW, Charles. Malaria. **The Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1608-1621, 2018.

ASHLEY, Elizabeth A.; WHITE, Nicholas J. Malaria. *In*: KASPER, Dennis L. *et al.* **Harrison's Manual of Medicine**. 20th edition. New York: McGraw Hill, 2018.

BERENDT, A. R.; TUMER, G. D. H.; NEWBOLD, C. I. Cerebral malaria: The sequestration hypothesis. **Parasitology Today**, v. 10, n. 10, p. 412-414, 1994.

BOULOS, Marcos; COSTA, Jane Margarete; TOSTA, Carlos Eduardo. Comprometimento pulmonar na malária (revisão). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 35, n. 1, p. 93-102, 1993.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 1. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde: volume único. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRUNEEL, F. Human cerebral malária: 2019 mini review. **Revue Neurologique**, v. 175, n. 7-8, p. 445-450, 2019.

CARLOS, Bianca C. *et al.* A comprehensive analysis of malaria transmission in Brazil. **Pathogens and Global Health**, v. 113, n. 1, p. 1-13, 2019.

Centers for Disease Control and Prevention. Treatment Guidelines: Treatment of Malaria (Guidelines for Clinicians), 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf>. Acesso em 10 de Setembro de 2019.

Centers for Disease Control and Prevention. Drug Resistance in the Malaria-Endemic World. 2018. Disponível em https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/drug_resistance.html. Acesso em 19 de dezembro de 2019.

CLARK, Ian A. *et al.* Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release. **Malaria Journal**, v. 5, n. 1, p. 85, 2006.

- CLARK, Ian A.; ROCKETT, K. A. The cytokine theory of human cerebral malaria. **Parasitology Today**, v. 10, n. 10, p. 410-412, 1994.
- COBAN, Cevayir *et al.* Toll-like receptor 9 mediates innate immune activation by the malaria pigment hemozoin. **Journal of Experimental Medicine**, v. 201, n. 1, p. 19-25, 2005.
- COSTA, Allyson Guimarães *et al.* Implications of SNPs on toll-like receptor genes in malaria: what do we know? **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 2, p. 151-152, 2017.
- DUNST, Josefina; KAMENA, Faustin; MATUSCHEWSKI, Kai. Cytokines and chemokines in cerebral malaria pathogenesis. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, n. 324, p. 1-16, 2017.
- EHRICH, Jochen H. H.; EKE, Felicia U. Malaria-induced renal damage: facts and myths. **Pediatric Nephrology**, v. 22, n.5, p. 626-637, 2007.
- ELZEIN, Fatehi *et al.* Pulmonary manifestation of *Plasmodium falciparum* malaria: Case reports and review of the literature. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 22, p. 83-86, 2017.
- FERREIRA, Marcelo Simão. Malária: Patologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico. *In*: VERONESI, Ricardo; FOCACCIA, Roberto. **Tratado de Infectologia**. 5. ed. rev. e atual. São Paulo: Atheneu, 2015. p. 1915-1924.
- GERSTENLAUER, Cynthia. Recognition and Management of Malaria. **Nursing Clinics**, v.54, n. 2, p. 245-260, 2019.
- GRIGG, Matthew J.; SNOUNOU, Georges. *Plasmodium simium*: a Brazilian focus of anthroponotic vivax malaria? **The Lancet**, v. 5, n. 10, p. 961-962, 2017.
- GOMES, Andréia Patrícia *et al.* Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 3, p. 358-369, 2011.
- GOWDA, D. Channe. TLR-mediated cell signaling by malaria GPIs. **Trends in Parasitology**, v. 23, n. 12, p. 596-604, 2007.
- HALDAR, Kasturi; NARLA, Mohandas. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. Hematology, **American Society of Hematology Education Program**, v. 2009, n. 1, p. 87-93, 2009.
- JIDE, Chen *et al.* Toll-like receptors, a double-edged sword in immunity to malaria. **Journal of Medical Colleges of PLA**, v. 24, n. 2, p. 118-124, 2009.
- KAWAI, Taro; AKIRA, Shizuo. Pathogen recognition with Toll-like receptors. **Current Opinion in Immunology**, v. 17, n. 4, p. 338-344, 2005.

KENDJO, Eric *et al.* Epidemiologic Trends in Malaria Incidence Among Travelers Returning to Metropolitan France, 1996-2016. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 4, p. e191691, 2019.

KOOPMANS, Liese C. *et al.* Acute kidney injury in imported *Plasmodium falciparum* malaria. **Malaria Journal**, v. 14, n. 523, p. 1-7, 2015.

KRISHNAN, Anand; KARNAD, Dilip R. Severe falciparum malaria: an important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 9, p. 2278-2284, 2003.

LACERDA, Marcus Vinícius Guimarães *et al.* Malária álgida: um diagnóstico sindrômico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 1, p. 79-81, 2009.

LACERDA-QUEIROZ, Norinne; TEIXEIRA, Mauro Martins; TEIXEIRA, Antônio Lúcio. Imunopatogênese da malária cerebral. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 44, n. 1, p. 13-19, 2008.

LAMPAH, Daniel A. *et al.* Severe Malarial Thrombocytopenia: A Risk Factor for Mortality in Papua, Indonesia. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 211, n. 4, p. 623-634, 2014.

LEE, Wenn-Chyau; RUSSELL, Bruce; RÉNIA, Laurent. Sticking for a Cause: The Falciparum Malaria Parasites Cytoadherence Paradigm. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 1444, p. 1-15, 2019.

LUZOLO, Ange Landela; NGOYI, Dieudonné Mumba. Cerebral malária. **Brain Research Bulletin**, v. 145, n. 1, p. 53-58, 2019.

MURPHY, Gerald S. *et al.* Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine. **The Lancet**, v. 341, n. 8837, p. 86-100, 1993.

SCOPEL, Kézia K. G. *et al.* High prevalence of *Plasmodium malariae* infections in a Brazilian Amazon endemic area (Apiacás – Mato Grosso State) as detected by polymerase chain reaction. **Acta Tropica**, v. 90, n. 1, p. 61-64, 2004.

SILVA JUNIOR, Geraldo Bezerra *et al.* Kidney involvement in malaria: an update. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 59, n. 53, p. 1-6, 2017.

STEVENSON, M. M.; URBAN, B. C. Antigen presentation and dendritic cell biology in malaria. **Parasite Immunology**, v. 28, n. 1-2, p. 5-14, 2005.

SUÁREZ-MUTIS, Martha C.; MARTINEZ-ESPINOSA, Flor E.; ALBUQUERQUE, Bernardino C. Malária. In: COURA, José Rodrigues. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 833-858.

TRAMPUZ, Andrej *et al.* Clinical review: Severe malaria. **Critical Care**, v.7, n.4, p. 315-323, 2003.

UNDERHILL, David M. Mini-review Toll-like receptors: networking for success. **European Journal of Immunology**, v. 33, n. 7, p. 1767-1775, 2003.

WHITE, Nicholas J.; BREMAN, Joel G. Malária. *In*: LONGO, Hauser; FAUCI, Jameson; KASPER, Loscalzo. **Medicina Interna de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. p. 1688-1705.

World Health Organization. Severe and complicated malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 84, n. 2, p. 1-65, 1990.

World Health Organization. Severe falciparum malaria. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 1, p. 1-90, 2000.

World Health Organization. World Malaria Report 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>. Acesso em 27 de Agosto de 2019.

YAP, Xi Zen *et al.* Dendritic Cell Responses and Function in Malaria. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. 357, p. 1-25, 2019.