

Malária e Rim

Malaria and Kidney

Pires A*; Borges A; Adragão T***; Silva M***; Borges F******

Resumo

A malária é uma parasitose muito frequente nos trópicos, podendo provocar complicações renais. As alterações renais mais específicas estão relacionadas com os Plasmódios falciparum e malariae, sendo fundamentalmente de 2 tipos: agudas (necrose tubular aguda e glomerulonefrite aguda) e crónicas (síndrome nefrótica com evolução para insuficiência renal crónica).

Admite-se que a insuficiência renal aguda (IRA) provocada pelo *P. falciparum* não seja causada directamente pelo próprio parasita, mas resulta da interacção complexa de factores mecânicos, imunológicos e humorais. Os factores de risco para o desenvolvimento da IRA incluem hiperparasiténia, choque, hemólise intravascular e atraso ou inadequada correcção da depleção de volume. A reversibilidade da lesão renal tem sido possível graças à introdução de terapêuticas substitutivas da função renal, nomeadamente a diálise, e à administração parentérica de quinino. Nos casos associados a febre biliosa hemorrágica (FBH), é quase sempre fatal.

A glomerulonefrite tem sido referida em doentes com infecção por *P. falciparum*, sendo geralmente autolimitada.

O *P. malariae* é apontado como factor etiológico da síndrome nefrótica (SN) em algumas populações de áreas endémicas de malária, parecendo ser consequência de depósitos de imunocomplexos no rim.

Palavras chave: malária, plasmódio falciparum, plasmódio malariae, insuficiência renal aguda, glomerulonefrite, febre biliosa hemoglobinúrica, nefropatia malárica quartã, síndrome nefrótica.

* **Interna do Internato Complementar de Nefrologia do Hospital de Santa Cruz**

** **Assistente Hospitalar de Medicina Interna da Maternidade Alfredo da Costa**

*** **Assistente Hospitalar de Nefrologia do Hospital de Santa Cruz**

**** **Assistente Hospitalar Graduado de Infecçiology do Hospital Egas Moniz**

Recebido para publicação a 13/12/2000

Abstract

Malaria is a parasitic disease of great epidemiological importance in the tropics. *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium malariae* infection can lead to clinically significant renal diseases. In general, the former is an acute complication (acute tubular necrosis and glomerulonephritis), while malariae infection can be associated with a chronic progressive syndrome (nephrotic syndrome with evolution to chronic renal failure).

It appears that acute renal failure (ARF) in falciparum malariae cases is not directly caused by the parasite itself, but is the result of interaction of mechanical, immunological, and humoral components. Risk factors for the development of renal failure include hyper-parasitaemia, shock and severe intravascular haemolysis. Delayed treatment of malaria and late or inadequate correction of volume depletion, are probable contributing factors in some cases. The reversibility of the renal lesion has been well shown, by the reduction in mortality achieved by introducing peritoneal or hemodialysis, as well as following the parenteral administration of quinine. In severe cases associated with "black water fever" a fatal outcome is almost inevitable.

A mild acute glomerulonephritis has been documented in many patients with acute falciparum malaria.

The nephrotic syndrome may develop in patients, particularly children with repeated plasmodium malariae infections. It seems that this entity results from chronic deposition of immune complexes in the kidney.

Key words: malaria, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, acute renal failure, glomerulonephritis, blackwater fever, quartan malarial nephropathy, nephrotic syndrome

Introdução

A malária é a infecção parasitária mais importante do Mundo.

Nos trópicos e em áreas de malária cloroquino-resistente, constitui a maior causa de morte, especialmente em crianças. Das quatro espécies de plasmódio que mais frequentemente causam infecções humanas, o plasmódio *falciparum* é o mais virulento, responsável pela maioria das mortes. As restantes espécies (*vivax*, *ovale* e *malariae*) causam doença febril que muito raramente é fatal.

Entre os factores que contribuem para a morbimortalidade da doença em áreas não endémicas, destacam-se a ausên-

cia de imunidade nos indivíduos que se deslocam às áreas endêmicas, o uso inadequado de medidas profiláticas (quimioprofilaxia e combate ao vector), o aumento da multirresistência do plasmódio *falciparum* e ainda o atraso no diagnóstico e tratamento da doença.

O envolvimento renal no doente com malária é um achado frequente, sendo um indicador sensível de prognóstico na malária grave a *falciparum*.

Complicações renais da malária

As alterações renais clinicamente significativas na malária são atribuíveis aos Plasmódios *falciparum* e *malariae*. A sua verdadeira incidência ao longo do curso da doença ainda não está estabelecida. A infecção por *P. falciparum* é causa frequente de complicações renais agudas, quer seja duma glomerulonefrite, ou mais frequentemente de necrose tubular aguda, enquanto o *P. malariae* tem sido associado a complicações tardias, isto é, com uma lesão glomerular crónica progressiva (nefropatia malárica quartã).

Nefropatia por *P. falciparum*

O envolvimento renal na malária por *P. falciparum* pode manifestar-se durante um acesso simples; no entanto ocorre sobretudo quando há evolução para uma situação mais grave. A apresentação desta nefropatia é variável, podendo manifestar-se desde um quadro com proteinúria ligeira associada a alterações do sedimento urinário, até ao aparecimento duma insuficiência renal aguda (IRA).

A IRA pode ocorrer através de três mecanismos possíveis, podendo estes estarem presentes em simultâneo: necrose tubular aguda (NTA), nefrite intersticial aguda e glomerulonefrite aguda (GA). A inflamação intersticial é um achado histopatológico frequente tanto na NTA como na GA, mas nunca foi observada isoladamente.

1) Necrose Tubular Aguda

Incidência e etiopatogénese

A incidência da NTA nos doentes com malária por *P. falciparum* é de 1 a 4%, mas pode atingir os 60% nos que possuem malária complicada¹.

A sua patogénese é multifactorial, envolvendo uma interacção complexa de factores mecânicos, imunológicos e humorais². Os glóbulos vermelhos (GV) parasitados e os monócitos activados pelos parasitas desempenham um papel central em todos estes eventos. Embora uma resposta aguda seja vital no controlo da parasitémia, também contribui para a patogénese da doença.

Os GV parasitados apresentam anormalias particulares ao nível da membrana, projectando à superfície “knob-like protusions” através das quais aderem a outros GV parasitados ou não parasitados levando à formação de rosetas, assim como aderem ao endotélio vascular³. O mecanismo pelo qual isto acontece ainda não está bem esclarecido, sabendo-se que há indução da expressão de várias moléculas de adesão ao nível do endotélio, que in-

cluem a ICAM-1, VCAM-1, trombospondina e a CD36^{4,5,6,7}. A citoaderência ao endotélio, a formação de rosetas e o sequestro dos GV infectados ao nível da microcirculação de vários órgãos ocorrem unicamente na malária por *P. falciparum*, interferindo de forma importante na microcirculação sanguínea. Há um aumento da viscosidade do sangue e um ralentamento do fluxo sanguíneo renal, para o qual também contribui a menor deformação dos GV parasitados.

A presença de hemólise, devida à diminuição da deformação dos GV infectados e à sua maior fragilidade mecânica⁸, entre outros factores, é geralmente ligeira e extravascular. No entanto, a hemólise intravascular aguda pode ser uma causa importante de IRA, ocorrendo em particular nos doentes com défice de G-6-PD aquando da toma de anti-maláricos (sobretudo quinino e primaquina). Independentemente do mecanismo, em condições extremas, a hemólise intravascular maciça pode levar a franca hemoglobinúria, característica da febre biliosa hemoglobinúrica (Blackwater Fever). Os restos dos GV e os seus produtos livres podem causar efeitos deletérios no rim, que incluem vasoconstrição, toxicidade tubular renal e activação da coagulação intravascular¹. Na malária grave é comum a activação dos factores da coagulação, trombocitopenia e o aumento dos produtos de degradação da fibrina plasmáticos⁹; contudo é pouco frequente a deposição de fibrina e a trombose nos capilares glomerulares.

Os antígenos maláricos activam os monócitos, iniciando uma cascata de respostas imunológicas, semelhante ao encontrado na resposta às endotoxinas bacterianas. Estas últimas foram apenas detectadas em alguns doentes, e têm como provável origem o intestino¹⁰, o que não explica todo o processo. Recentemente foi demonstrada a existência do glicosilfosfatidilinositol (GPI) que se encontra covalentemente ligado aos antígenos de superfície dos parasitas e que actuam como as endotoxinas¹¹. O GPI, via CD14, que é um receptor existente nos monócitos, leva à sua estimulação para a libertação do factor de necrose tumoral (TNF), que por sua vez promove a síntese de várias citoquinas e mediadores vasoactivos que exercem efeitos marcados ao nível da hemodinâmica sistémica e renal. A resposta imunológica parece ser HLA-dependente (restrição imunológica)^{12,13}.

Todos estes fenómenos favorecem o aparecimento de alterações profundas ao nível da microcirculação, incluindo vasodilatação periférica e aumento da permeabilidade vascular, conduzindo a deficiente perfusão tecidual, com aparecimento de acidose láctica¹⁴ e acumulação de radicais livres de oxigénio¹⁵.

A diminuição do volume plasmático efectivo explica a maioria das anomalias humorais associadas à IRA na malária, incluindo a hipercatecolaminémia,¹⁶ aumento dos níveis de renina plasmática¹ e vasopressina (ADH)¹⁷, levando a vasoconstrição renal, à diminuição da taxa de filtração glo-

merular, retenção de sódio e água e hiponatremia. Por outro lado, existem casos descritos de síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH)¹⁸.

A rabdomiólise também pode estar implicada na gênese da NTA, causando isquemia do córtex renal e toxicidade directa da mioglobina na célula tubular proximal¹⁹.

Histopatologia

A histopatologia da NTA caracteriza-se por degenerescência e necrose envolvendo principalmente os túbulos distais, associada a edema intersticial discreto e, por vezes, com um infiltrado de células mononucleadas, sem lesão glomerular nem depósitos de imunoglobulinas. Quando há hemólise intravascular maciça pode observar-se obstrução tubular com cilindros granulados e de hemoglobina.

Clínica

A NTA pode ter quadros clínicos diferentes, desde formas reversíveis a fatais, o que se relaciona com os vários mecanismos fisiopatológicos que podem estar envolvidos e que ainda não estão completamente esclarecidos.

Habitualmente, a IRA é oligúrica e hiper-catabólica. A fase oligúrica dura desde poucos dias a várias semanas. O início da fase urémica, quando esta se instala, é geralmente progressivo, com anorexia, náuseas, vômitos, irritabilidade, confusão, desorientação, mioclonias, discrasia hemorrágica e coma.

Se as fases oligúrica (débito urinário < 400 ml/dia) ou anúrica forem ultrapassadas, segue-se a fase de poliúria (> 3 litros/dia) durante alguns dias. A duração da fase de recuperação é geralmente de uma a duas semanas em doentes não oligúricos²⁰.

As infecções surgem com mais frequência nestes doentes, sendo uma causa comum de morbimortalidade. Os locais habituais são os aparelhos respiratório, urinário, feridas cirúrgicas e locais de colocação de cateteres. A sépsis é geralmente provocada pela associação de agentes Gram positivos e Gram negativos.

A hiperbilirrubinémia está quase sempre associada à IRA, estando ambas as bilirrubinas, conjugada e não conjugada, aumentadas. Isto geralmente está associado a hemólise e colestase intra-hepática. Por razões óbvias os níveis de bilirrubina não conjugada correlacionam-se com a intensidade da parasitemia, o que explica a sua associação frequente com hipercaliémia, hiperuricemia e hipoglicemia. Esta última é atribuída não somente ao consumo excessivo de glucose pela elevada parasitémia, como também à hiperinsulinemia associada à terapêutica com quinino²¹.

As complicações cardiovasculares da IRA incluem estase pulmonar (por excesso de sódio e água), arritmias (supraventriculares) e pericardite.

A hipertensão ocorre geralmente na segunda semana de oligúria e é um indicador de sobrecarga de volume, não

obstante poder haver um aumento da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Tratamento

O quinino é o antipalúdico de eleição na malária grave associada à IRA, pela sua rapidez de acção e pela multirresistência do *P. falciparum* à maioria dos antipalúdicos. A dose de quinino nestes doentes, nas primeiras 48 horas, é idêntica ao esquema terapêutico dos doentes sem IRA (dose de impregnação de 20 mg/kg, seguida de dose de manutenção de 10 mg/Kg de 8/8 horas, sempre em solução glicosada e administrada durante 4 horas) nas primeiras 24 a 72 horas.^{18,22,23} Depois deverá ser adaptada à função renal, de modo a manter a quininemia dentro dos valores terapêuticos (10-15 mg/l). A eficácia é observada através da clínica e da parasitemia. Deverá igualmente ser monitorizado o traçado electrocardiográfico devido aos efeitos cardiotoxicos do quinino (intervalo QRS<0,6s e QRS<+25%), assim como as glicemias, devendo-se corrigir as hipoglicemias com soros glicosados hipertónicos. O tratamento específico por via endovenosa deverá prosseguir enquanto não houver possibilidade de retomar a via oral.

Como alternativa, nas situações em que a via oral está disponível, pode utilizar-se a mefloquina em dose única de 750 mg²⁴.

A eficácia do quinino só é superada pelo quingaosu (artemisinina) e seus derivados (artesunato e artemeter), que não estão disponíveis em Portugal.

Impõem-se também o controlo hidroelectrolítico e a manutenção da diurese através da administração de fluídos endovenosos, de forma prudente devido à susceptibilidade destes doentes em apresentar edema pulmonar. O furosemido e a dopamina, quando administrados precocemente, permitem manter a diurese, apesar de não afectarem a duração da insuficiência renal¹⁸.

A diálise precoce é necessária para tratar o estado hiper-catabólico. Nas áreas onde a hemodiálise não está disponível (geralmente nas áreas endémicas), a diálise peritoneal tem sido usada com sucesso.

Prognóstico

O prognóstico é variável, dependendo da gravidade da situação, da resposta à terapêutica com os antimaláricos, da disponibilidade da diálise e dos factores patogénicos envolvidos mais predominantes. A mortalidade está entre 15 a 30%.^{25,26,27} Nos casos associados a FBH é quase sempre fatal¹².

2) Glomerulonefrite aguda

Epidemiologia

A lesão glomerular pode ocorrer em qualquer idade, sendo no entanto as crianças a principal população de risco. A sua verdadeira incidência é difícil de estabelecer, pois é muitas vezes assintomática e transitória, podendo ser mas-

carada por outras complicações. Numa série publicada de malária a *P. falciparum* foram detectadas lesões glomerulares em 18% dos doentes autopsiados²⁸.

Etiopatogenia

O achado de imunocomplexos (IC) específicos circulantes, assim como depósitos glomerulares sugere que a lesão glomerular seja mediada por IC. Contudo, o pequeno número de depósitos de antígenos maláricos e a falta de correlação entre estes e a gravidade da clínica pressupõe outros mecanismos patogénicos. Uma das teorias mais prováveis é a mediação directa pelo complemento, pois o *P. falciparum* é um potente activador do complemento⁹. Numa fase mais tardia os IC poderão ser “residentes” glomerulares e mediadores secundários¹².

Histopatologia

A histopatologia é caracterizada por proliferação mesangial proeminente, expansão moderada da matrix mesangial, por vezes associada a apagamento da membrana basal. Os GV parasitados são frequentemente encontrados nos capilares peritubulares, mas raramente no interior dos capilares glomerulares. A imunofluorescência mostra depósitos granuloses finos de IgM e C3 ao longo das membranas glomerulares basais e no mesângio. Os antígenos maláricos são ocasionalmente observados nos glomérulos. A microscopia electrónica confirma os depósitos electrodensos subendoteliais e mesangiais.

Clínica

Cerca de 20 a 50% dos doentes possuem proteinúria não selectiva, moderada (inferior a 1 gr nas 24 horas), associada a micro-hematúria^{12,18}. A HTA e a IRA são pouco frequentes. Ocasionalmente, há o aparecimento de síndrome nefrítica aguda e síndrome nefrótica persistente com insuficiência renal, que podem evoluir desfavoravelmente. Os níveis séricos de C3 e C4 do complemento podem estar diminuídos durante a fase aguda.

Prognóstico

Na grande maioria dos casos as alterações glomerulares são autolimitadas, resolvendo em 4 a 6 semanas após erradicação da infecção, contrariamente ao que acontece com a glomerulopatia devida ao *P. Malariae*, que evolui para a cronicidade^{27,28}.

Nefropatia por *P. malariae*

Epidemiologia

A nefropatia malárica quartã é a causa mais frequente de Síndrome Nefrótica (SN) em algumas regiões da África Ocidental. Aqui, estima-se uma prevalência de cerca de cem vezes mais do que na Europa e América e surge após

infecções repetidas de malária por *P. malariae*, quase sempre em crianças até aos 15 anos de idade.^{2,28,31}

Etiopatogenese

Várias perguntas se colocam: porque é que este tipo de nefropatia só surge na malária *malariae*? Porque é que nem todas as pessoas são infectadas?

A julgar pela raridade de publicações existentes, o interesse por este assunto é limitado, o que talvez se deva em parte à natureza “aparentemente” intratável da doença e por pensar-se que o controlo desta situação só poderá ser possível quando se erradicar a malária.

Dos dados disponíveis de investigação epidemiológica e experiências em modelos animais, iniciadas em 1960,^{2,28,31} concluiu-se que existe uma correlação entre SN e malária *malariae*, estando esta associada à deposição de imunocomplexos circulantes na membrana glomerular basal. Outros factores têm sido implicados na patogénese da lesão renal, nomeadamente a predisposição genética, cujo papel é ainda mal esclarecido, e factores adquiridos, como a autoimunidade, a coinfeção com vírus Epstein-Barr e a má nutrição²⁴.

Histopatologia

Em relação à histopatologia renal, o aspecto mais típico é o padrão de glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I numa fase inicial, podendo observar-se na microscopia óptica aumento da espessura da parede capilar com duplo contorno, depósitos subendoteliais e, por vezes, proliferação mesangial. Na imunofluorescência os depósitos geralmente tem um padrão granular grosseiro ao longo do endotélio capilar, contendo IgG (mais comumente IG3), IgM, C3, e em 25 a 33% dos casos também existem antígenos maláricos, sobretudo nos casos precoces²⁴. A microscopia electrónica, para além de mostrar os depósitos subendoteliais electrodensos, apresenta lacunas intramembranas.

A patologia é inicialmente focal, mas pode evoluir para glomerulosclerose segmentar e focal. Contudo, na maioria dos casos torna-se difusa e progressiva e evolui para esclerose global. As lesões tubulares dependem da gravidade do envolvimento glomerular.

Clínica

O quadro clínico da nefropatia malárica quartã não é específico. A proteinúria ocorre numa proporção variável de doentes, numa percentagem que vai até 46% nas primeiras séries publicadas.³² Ocasionalmente, há micro-hematúria, em particular nos doentes com mais idade. A síndrome nefrótica, cuja incidência ainda não foi definida, surge nos meses a seguir à febre quartã ou a um acesso febril menos característico. Em 80% dos casos a proteinúria é não selectiva²⁸. Os sintomas e sinais associados SN da malária quartã incluem o edema, a proteinúria (>3 gr/24 horas no adulto e >0,5 g/Kg/24 horas na criança), a hipoalbumine-

mia (<30 gr/l) e a ascite. A hipertensão é rara numa fase precoce. O complemento sérico é habitualmente normal, mas pode estar diminuído nos estádios precoces da doença³³, e o aumento do colesterol é pouco frequente devido à associação com má nutrição. As complicações mais frequentes são as infecções e as trombozes venosas e arteriais.

Tratamento

O tratamento da infecção malárica, quando não é realizado numa fase precoce, e a prevenção da reinfeção com quimioprofilaxia não alteram a evolução inexorável para insuficiência renal crónica^{28,34}.

Está provado que o tratamento antimalárico prolongado não tem eficácia na malária quartã²⁸. Esta resistência ao tratamento específico é a favor da origem imunológica da lesão renal, mediada por antígenos do parasita.

Actualmente, considera-se que não há indicação para a utilização de corticóides ou terapêutica imunossupressora no tratamento desta entidade^{24,34}.

Prognóstico

As lesões renais são reversíveis durante um período de

tempo, tornando-se irreversíveis tardiamente. A sua detecção pode ser feita precocemente se houver rastreios às populações de alto risco que apresentem proteinúria assintomática.

Actualmente, a maioria dos doentes evolui para insuficiência renal crónica em 3 a 5 anos e necessita de terapêutica de substituição crónica da função renal, isto é, hemodiálise, diálise peritoneal ou transplantação renal.

Conclusões

É importante detectar precocemente as alterações renais decorrentes da malária.

As complicações renais agudas são as que mais contribuem para o aumento da morbimortalidade e associam-se a quadros graves de malária por plasmódio *falciparum*, muitas vezes multirresistente. A diálise nestas situações constitui uma terapêutica salvadora, coadjuvada pelo quinino.

Em relação à nefropatia quartã conclui-se que é necessário detectar precocemente as lesões, com estudos epidemiológicos nas populações de alto risco que apresentem proteinúria assintomática.

Paralelamente, impõe-se a realização de estudos para definir as alterações imunopatológicas que surgem.

Bibliografia

- Sitprija V. Nephropathy in falciparum malaria. *Kidney Int* 1988; 34:867-877.
- Sitprija V, Vongsthongsri M, Poshyachinde V & Artachinta. Renal failure in Malaria. A pathophysiological study. *Nephron* 1977 ;18: 277-87.
- Udeinya, IJ et al. Falciparum malaria infected erythrocytes specifically bind to cultured human endothelial cells. *Science* 1981; 213:555.
- Rock EP, Roth EF, Rojas-Corona RR, Sherwood JA, Nagel RL, Howard RJ, Kaul DK. Thrombospondin mediates the cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected red cells to vascular endothelium in shear flow conditions. *Blood* 1988; 71: 71-75.
- Oquendo P, Hundt E, Lawler J, Seed B. CD36 directly mediates cytoadherence of Plasmodium falciparum parasitized erythrocytes. *Cell* 1989; 58: 95-101.
- Ockenhouse CF, Ho M, tandon NN, Chulay JD, Webster HK. Molecular basis of sequestration in severe and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: differential adhesion of infected erythrocytes to CD36 and ICAM-1. *J Infect Dis* 1991; 164: 163-169.
- Berendt AR, Simmons DL, Tansey J, Newbold CI, Marsh K. Intercellular adhesion molecule is an endothelial cell adhesion receptor for Plasmodium falciparum. *Nature* 1989; 341: 57-59.
- Balcerak SP, Arnold JD, Martin DC. Anatomy of red cells damage by Plasmodium falciparum in men. *Blood* 1972; 40: 98-104.
- Srichaikul T et al. Complement changes and disseminated intravascular coagulation in P. falciparum malaria. *Lancet* 1975; 1:770.
- Clark I. A. Does endotoxin cause both the disease and parasite death in acute malaria and babesiosis? *Lancet* 1978; 2:75
- Schofield L, Hackett F. Signal transduction in host cells by a glycosylphosphatidy-linositol toxin in malaria parasites. *J Exp Med* 1993; 177: 145-153.
- Barsoum RS, Sitprija V. Tropical Nephrology, in Schrier RW, Gottschalk CW (eds). *Diseases of the Kidney*. (ed 6). Boston, MA, Little Brown 1997: 2221-2268.
- Good MF, Pombo D, Quakyi IA et al. Human T cell recognition of the circumsporozoite protein of Plasmodium falciparum: immunodominant T cell domains map to the polymorphic regions of the molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:1199.
- White NJ, Looareesuwan S, Phillips RE et al. Pathophysiology and prognostic significance of cerebrospinal fluid lactate in cerebral malaria. *Lancet* 1985; 1: 776.
- Sowunmi A. Renal function in acute falciparum malaria. *Arch Dis Child* 1996; 74: 293-298.
- Visith Sitprija, Sophon Napathorn, Somporn Laorpatanaskul, Taworn Suithichaiyakul, Monthira Tankeyoon – Renal and systemic hemodynamics in falciparum malariae. *Am J Nephrol* 1996; 16: 513-519.
- Miller LH, Makaranond P, Sitprija V et al. Hyponatremia in malaria. *Ann Trop Med Parasitol* 1967; 61: 265.
- Somchai Eiam-Ong, Visith Sitprija – Falciparum Malariae and the kidney: a model of inflammation. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 32 (3): 361-375.
- Ch. Duvic, G. Nedelec, Th. Debord, M.Herody, F. Didelot – Néphropathies parasitaires importées: misse au point à partir de la littérature récent. *Néphrologie* 1999; 19: 65-74.
- Trang TT, Waller DJ, White NY - Acute renal failure in patients with severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 874-80.
- White NJ, Warrel DA, Chanthavanich P et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria in falciparum malaria. *N England J Med* 1983; 309: 61.
- White NJ. Treatment of malaria. *N Eng J Med* 1996; 335: 800-806.
- Luzzi G, Peto T. Adverse effects of antimalarials. *Na update. Drug Safety* 1993; 8(4): 295-311.
- Rashad S. Barsoum - Malarial nephropathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1588-1597.
- Prakash J, Gupta A, Kumar O, Rout SB, Malhotra V, Srivastava PK. Acute renal failure in falciparum malaria-increasing prevalence in some areas of India-a need for awareness. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(12): 2414-2416.

■ ARTIGOS DE REVISÃO

26. Naqvi R, Ahmed E, Akhtar F, Yazdani I, Naqvi NZ, Rizvi A. Analysis of factors causing acute renal failure. *JPMA* 1996; 2:10-13.
27. Spitz, S. The pathology of acute falciparum malaria. *Milit Surgeon* 1946; 99: 555.
28. Lins RL, Daelemans R, De Broe ME, Chewsl - Outcome in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 101-107.
29. May HO, Sexton MM. Clinical immunology of malaria. *Bailliere's Clinical Infectious diseases. International practice and research: Malaria*. 1995; 2 (2): 227-247.
30. White NJ. Pathophysiology Clinical. *Tropical Medicine and Communicable diseases* 1986; 1 (1): 71-81.
31. Sitprja V, Miller LH, Tisher CC et al. Renal pathology in acute malaria: a biopsy study. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1969;72: 302-311.
32. Giglioli G. Malarial nephritis. *Epidemiological and Clinical notes on Malaria, Blackwater Fever, Aluminuria and Nephritis in the Interior of British Guiana, Based on Seven Year's Continual Observation*. Churchill, London 1930.
33. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular diseases, in Brenner Rector's. *The Kydney* (ed 6). Philadelphia, WB, Saunders Company 2000: 1406-1407.
34. Rastegar A, Sitprijia V, Rocha H. Tropical Nephrology, in Schrier RW, Gottschalk CW (eds). *Diseases of the Kidney*. (ed 6). Boston, MA, Little Brown 1997: 2334-2338.