

Malária cerebral e síndrome neurológica pós-malária

Cerebral malaria and post-malarial neurological syndrome

Maria do Rosário Sambo*, Augusta Borges**,
Fernando Borges***

Resumo

Das várias manifestações neurológicas e complicações da malária, a mais comum e importante é a malária cerebral (MC), devida ao *Plasmodium falciparum*.

Faz-se uma abordagem da MC nas suas principais vertentes, alertando-se para a necessidade de se estabelecer uma definição correcta da mesma. Tecem-se breves referências à etiopatogénese, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e prognóstico da MC. Faz-se referência à Síndrome Neurológica Pós-malária (SNPM), que define as perturbações neurológicas que ocorrem após a recuperação da MC.

Palavras chave: malária cerebral, coma, *Plasmodium falciparum*, síndrome neurológica pós-malária, quinino.

Abstract

The cerebral form of severe *Plasmodium falciparum* malaria is the commonest and most important of the many neurological manifestations and complications of malaria.

The purpose of this article is to review, in some detail, our knowledge of cerebral malaria.

By definition, cerebral malaria requires coma to persist for at least 30 minutes, after a generalized convulsion, to make the distinction from transient postictal coma (this doesn't make sense as a definition – it only refers to cerebral malaria associated with convulsions). However, in clinical

practice, any patient with asexual forms of *P. falciparum* in the peripheral blood and impaired consciousness, after exclusion of other aetiologies, should be urgently treated as “cerebral malaria”.

Post-malarial neurological syndrome (PMNS), a self-limiting transient syndrome of median duration, can develop after severe *falciparum* malaria. PMNS has been strongly associated with mefloquine treatment, although this does not account for all cases.

Key words: cerebral malaria, coma, *Plasmodium falciparum*, post-malarial neurological syndrome, quinine

Introdução

A malária é uma das mais graves doenças infecciosas em todo o mundo, não obstante os esforços empreendidos nos últimos anos para a redução da morbimortalidade da doença.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima em cerca de 300 a 500 milhões de pessoas no mundo por ano, com malária¹.

Embora a transmissão da malária esteja limitada às áreas tropicais e subtropicais, os países industrializados e zonas temperadas não estão inteiramente livres do risco, pois, ainda que raramente, a malária pode ser adquirida em áreas não endémicas pela picada do mosquito infectado (espécie *Anopheles*) transportado a bordo de aviões provenientes de áreas endémicas, por via congénita (mãe infectada) ou por transfusões de sangue. Há ainda casos isolados de pequenos surtos em que o indivíduo infectado (proveniente de áreas endémicas) funciona como reservatório da infecção, que pode ser transmitida a outro por picada de um mosquito vector-local¹.

A malária é frequentemente subdiagnosticada pelos clínicos dos países industrializados, não só pela experiência limitada com a doença mas também pelo grande leque e inespecificidade dos sintomas¹.

É curioso notar que, em áreas endémicas, uma febre de qualquer origem é rotineiramente tratada como malária, ao contrário do que ocorre nos países não endémicos, em que a malária é uma doença rara e com alta probabilidade de ser subdiagnosticada¹.

O *Plasmodium falciparum* é o mais virulento das 4 espécies humanas de plasmódios que causam malária, estando associado a complicações potencialmente fatais desta doença. A agravar este facto muito contribui a sua maior resistência aos fármacos antipalúdicos clássicos.

A malária cerebral (MC) é uma das complicações mais severas da malária *falciparum*, especialmente comum entre as crianças, atingindo uma taxa de mortalidade de 10 a 40 %^{2,3}, não obstante a terapêutica (Dumas et al, 1986; Molyneux et al, 1989).

* Assistente Hospitalar de Neurologia

** Assistente Hospitalar de Medicina Interna

*** Assistente Hospitalar de Infeciologia

Serviço de Neurologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa
Departamento de Medicina da Maternidade Dr Alfredo da Costa, Lisboa

Serviço de Infeciologia do Hospital de Egas Moniz, Lisboa

Recebido para publicação a 14.4.99

Malária Cerebral

Definição

De acordo com a OMS, a MC define-se, estritamente, como coma não despertável que permaneça durante pelo menos 30 minutos, excluindo-se o estado pós-crítico (para o distinguir do coma pós-ictal transitório), perante confirmação de infecção por *Plasmodium falciparum* e não atribuível a qualquer outra causa^{2,3}. Contudo, do ponto de vista prático, qualquer doente com malária *falciparum* e com perturbação do estado de consciência deve ser tratado como MC^{2,3}.

Patogénese

Não obstante a evidência patológica de citoaderência em cérebros de doentes falecidos com MC, os mecanismos patogénicos responsáveis pela MC ainda são desconhecidos^{4,5}.

Uma abordagem atraente para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos é o estudo dos defeitos dos eritrócitos conhecidos como protectores contra a malária severa⁵. A resistência inata é diferente para as diversas espécies de plasmódios, podendo impedir a invasão dos eritrócitos pelo parasita ou controlar a qualidade e a quantidade da resposta imune específica e não específica. São exemplos os indivíduos heterozigóticos com α e β -talassémia e com o traço de drepanocitose (Hb AS) que contraem malária *falciparum* com menor gravidade e mortalidade da doença. Por exemplo, em crianças com Hb AS a protecção contra a MC é superior a 90% mas o efeito sobre o grau de parasitémia é menos marcado^{5,6}.

Foram descritos casos de indivíduos com défice de glucose-6-fosfato-desidrogenase e protecção contra a malária, bem como situações de ovalocitose cursando com parasitémias mais baixas.

Recentemente, também foi descrita a associação entre o grupo sanguíneo O e uma significativa resistência à MC comparativamente aos grupos sanguíneos A ou B. Contudo, apesar destes mecanismos poderem ter alguma importância na resistência à malária, não explicam completamente a ausência de obstrução microcirculatória em indivíduos com eritrócitos aberrantes⁵.

Os possíveis mecanismos para a MC contribuem, por um lado, para um efeito deletério na função cerebral, com evidência anatomopatológica mínima de lesão tecidual e, por outro lado, permitem a rápida reversibilidade com o tratamento. Contudo, cerca de 10 a 12 % dos doentes que sobrevivem têm, aquando da alta hospitalar, anomalias neurológicas. A obstrução microvascular que impede a troca de glucose e de oxigénio através dos capilares, a hipoglicémia, a acidose láctica e a febre elevada contribuem para as principais manifestações da MC, nomeadamente convulsões e alteração do estado de consciência⁴. Nos

doentes com MC, as citoquinas libertadas pelos leucócitos, células musculares lisas, microglia e endotélio vascular activam o enzima óxido nítrico sintetase, aumentando os níveis plasmáticos de óxido nítrico^{2,6-7,9}. Este, com o seu efeito vasodilatador, melhoraria potencialmente a função cerebral. Todavia, atravessando a microcirculação e penetrando no parênquima cerebral, pode funcionar como um potente inibidor da neurotransmissão⁷. Na MC o coma não é devido ao aumento da pressão intracraniana^{2,6}.

Anatomia Patológica

De um modo geral, os cérebros de doentes falecidos com MC evidenciam um ligeiro edema e múltiplas hemorragias petequiais disseminadas pela substância branca. Não são habituais hemorragias na substância cinzenta, bem como grandes hemorragias ou enfartes, e não existe evidência de herniação tentorial ou no forame magno. Quase todos os capilares e vénulas encontram-se obstruídos por eritrócitos que contêm formas maduras do parasita. Apesar da muito menor vascularização da substância branca em relação à cinzenta, este sequestro é mais evidente na substância branca. Observa-se uma grande quantidade de pigmento intra e extra-eritrocitário. Na substância branca, encontram-se aglomerados de células gliais rodeando focos hemorrágicos (granulomas de Durck), onde os vasos aparentam ter sido ocluídos por uma massa de células parasitadas, com posterior rotura².

Ultra-estruturalmente, observam-se conglomerados de eritrócitos, estando os infectados aderentes à superfície do endotélio vascular através de ligações que se efectuam por saliências superficiais em forma de botões. Ocasionalmente, encontram-se faixas de fibrina e é muito evidente a ausência de plaquetas e de agregação leucocitária, não havendo portanto evidência de trombos nem de vasculite². Por imunofluorescência podem observar-se antigénios maláricos na membrana basal endotelial^{2,6}. Contudo, desconhece-se o significado deste achado (reflectirá patologia *in vivo* ou um artefacto *pós-mortem*?). Em alguns casos, há apenas escassos ou nenhuns parasitas nos vasos cerebrais. Isto acontece quando a morte ocorreu vários dias após o desaparecimento do parasita².

Quadro clínico

As manifestações clínicas da malária dependem do estado imunitário prévio do hospedeiro^{2,6}. A maioria dos autores é unânime em afirmar que a malária por *Plasmodium falciparum* é uma doença marcadamente diferente quando se trata da população não imune e semi-imune. Em áreas de transmissão intensa de *Plasmodium falciparum* é comum a parasitémia assintomática em adultos e a malária severa raramente ocorre neste grupo etário, predominando nas grávidas e nos primeiros anos de vida (6 meses aos 3 anos), tornando-se progressivamente menos frequente com o au-

mento da idade^{2,3,4}.

Na MC, em doentes semi-imunes, o coma pode instalar-se de modo súbito, muitas vezes após uma convulsão generalizada. Mais frequentemente surge de forma gradual, precedido de sonolência, confusão, desorientação, delírio ou agitação. A história prodrômica é, geralmente, de vários dias nos adultos, mas nas crianças pode ser de apenas 6 a 12 horas. É comum o relato de convulsões^{2,3,4}.

À observação geral o doente está febril, taquicárdico, com boa perfusão periférica, hipotenso e não despertável. A hiperventilação mantida é um sinal de mau prognóstico e pode ser devida a acidose metabólica, pneumonia ou edema pulmonar. Pode existir anemia que, em alguns casos, sobretudo em crianças, é severa. A icterícia, comum nos adultos, é relativamente rara em crianças. A presença de diátese hemorrágica é pouco habitual (inferior a 5%) e é também um sinal de mau prognóstico. De um modo geral existe hepatomegalia e esplenomegalia e não há adenomegalias nem *rash* cutâneo^{2,3}.

No exame neurológico predominam os sinais de encefalopatia simétrica, podendo ou não estar presentes os seguintes^{2,3,6}: convulsões generalizadas ou, por vezes, focais. As crises convulsivas generalizadas repetidas associam-se a sequelas neurológicas residuais; posturas de descorticação (flexão dos braços e extensão das pernas) ou, mais frequentemente, de descerebração (extensão dos braços e das pernas) ou ainda opistótonos; olhar geralmente normal ou divergente mas sem evidência de paresia dos músculos extraoculares; pupilas habitualmente de tamanho médio e isorreactivas; papiledema muito raro, manifestando-se em menos de 1% dos casos. Em 15% dos casos podem observar-se hemorragias retinianas em chama de vela, por vezes com um centro pálido, assemelhando-se às manchas de Roth, raramente afectando a mácula; abolição dos reflexos corneanos, que é um sinal de mau prognóstico; reflexos osteotendinosos, que podem ser vivos ou fracos; os reflexos cutâneo-abdominais estão invariavelmente ausentes e as respostas plantares são extensoras em aproximadamente metade dos doentes; tônus normal, aumentado ou diminuído; alterações dos nervos cranianos, bem como os sinais focais, incluindo as hemiplegias¹⁰, são raras. Existe relato de um caso de MC com uma lesão isolada na protuberância¹¹, discutindo-se a possibilidade de se tratar de mielinólise pontica.

Ausência de sinais de irritação meníngea.

O LCR é habitualmente normal. Contudo, não é rara a hiperproteinorráquia podendo atingir os 200 mg/dl. Pode haver uma pleocitose muito discreta até 10 células/ml atingindo ocasionalmente as 50, mas sempre linfocitos. A concentração do lactato eleva-se proporcionalmente com a severidade da doença e muitas vezes existe uma ligeira hipoglicorraquia em relação à glicémia. Quando se efectuam punções lombares, em aproximadamente 80% das cri-

anças com MC registam-se pressões moderadamente elevadas, enquanto que nos adultos 80% das pressões são normais².

A TC-CE não evidencia alterações^{2,6}. Na literatura pesquisada não encontramos alusão a estudos por RMN, excepto num caso pontual¹¹.

Síndrome neurológica pós-malária (SNPM)

Em alguns casos, após um episódio de MC severa, foram descritas várias perturbações neurológicas classificadas como SNPM traduzindo anomalias autolimitadas do sistema nervoso que ocorrem num período de dois meses após recuperação da MC^{2,12,13}. As várias manifestações estão bem documentadas durante ou após o desaparecimento da parasitemia e, em casos de ataxia cerebelosa, foram propostos mecanismos imunológicos. A SNPM nunca foi previamente descrita como uma entidade distinta e ainda não foi dada uma definição para o seu diagnóstico. Levantam-se mesmo muitas dúvidas sobre a sua existência como uma entidade clínica distinta. A relação entre o tratamento com mefloquina e o desenvolvimento da SNPM, sugere uma forte implicação etiológica desta na maior parte dos casos^{14,15}. Se houver outros fármacos disponíveis, não deverá usar-se mefloquina após o tratamento de malária grave com o referido fármaco.

Na literatura revista a maior parte dos estudos foram efectuados em crianças^{14,15}. Nestes estudos o *follow-up* variou entre 1 e 6 meses e entre 9 a 27 meses após a alta hospitalar. Ambos constataram a relação entre a duração do coma e a ocorrência de sequelas, designadamente cegueira cortical, reversível na maioria dos casos, ataxia e hemiplegia.

Após a MC, em aproximadamente 3% dos adultos e em 10% das crianças há um défice neurológico persistente. O coma profundo e prolongado, a anemia, a hipoglicemia e as convulsões prolongadas em crianças associam-se mais frequentemente a sequelas neurológicas, consideradas raras por muitos autores, contrariando factos de observação em regiões endémicas^{2,14,15}.

Em cerca de 60% dos casos há hemiparesia com um hemidéfice sensitivo variável e, por vezes, hemianopsia². Podem ocorrer cegueira cortical, lesão cortical difusa, tremor e, ocasionalmente, lesões dos nervos cranianos. Estudos efectuados seis meses após a MC evidenciaram recuperação completa do défice neurológico em 50% dos casos, parcial em 25% e ausência de recuperação nos restantes^{2,12}.

Em casos raros, geralmente 1 a 2 dias após a recuperação do estado de consciência, os doentes podem entrar de novo em coma. Nestas situações, pode haver hiperproteinorráquia até 200 a 300 mg/dl e pleocitose linfocitária. Após a recuperação poderá existir um défice neurológico residual. Podem ocorrer outros tipos de complicações, designadamente psicose, encefalopatia, tremor e disfunção cere-

belosa².

A SNPM também pode verificar-se após malária não complicada, diminuindo assim o número de casos previamente atribuídos à neurotoxicidade da mefloquina^{2,11-14}. São autolimitados, resolvendo alguns dias depois ou, por vezes, em 1 a 2 semanas. A síndrome de ataxia cerebelosa, que ocorre 2 a 3 semanas após um episódio de malária não complicada, parece ser relativamente comum no Sri Lanka, sendo também autolimitada, com recuperação em escasas semanas².

Diagnóstico diferencial

A história geográfica é fundamental, devendo estar sempre incluída na anamnese do doente. O diagnóstico diferencial é muitas vezes difícil de realizar, por múltiplas razões, salientando-se entre outras⁶: ausência de clínica sugestiva de malária, associação da malária com outras doenças.

É importante excluir outras causas de coma, nomeadamente a *meningite bacteriana* e a *encefalite viral*.

Em zonas endémicas, a presença de parasitémia pode não ser a causa da doença, uma vez que a parasitémia assintomática é frequente^{1,2,6}. As formas mais graves de malária cursam muitas vezes com gota espessa negativa, devido à variação cíclica da parasitémia no sangue periférico^{6,16}, o que implica a necessidade de se efectuarem pesquisas seriadas (de 12 em 12 horas, durante pelo menos 48 horas). Em caso de dúvida deve-se tratar o doente como portador de malária⁶.

Diagnóstico parasitológico

Esfregaço do sangue periférico

É mais sensível para a identificação da espécie. Pode ser negativo se a parasitémia for baixa.

Gota espessa

A gota espessa é mais eficaz do que o esfregaço de sangue na detecção de uma baixa parasitémia^{2,6}. Muitos doentes com MC têm hiperparasitémia. Há uma correlação entre a densidade da parasitémia e a severidade da doença, não sendo todavia verdade o inverso, particularmente em indivíduos não imunes^{2,6}.

Outros exames

Os testes serológicos têm interesse limitado no diagnóstico da malária aguda. Testes mais recentes de imunodiagnóstico (imunocromatográficos) para a detecção qualitativa do antigénio do *Plasmodium falciparum* (HRP-2) têm demonstrado utilidade no diagnóstico rápido da malária, com uma sensibilidade muito semelhante à dos exames microscópicos, permitindo a detecção precoce de parasitémias baixas (10% parasitas/ml de sangue).

Nos doentes com MC, para além da monitorização dos

níveis de parasitémia (2 vezes por dia), devem ser vigiados os seguintes parâmetros laboratoriais: hemoglobina, hematócrito, coagulação, ácido láctico, desidrogenase láctica, ureia, creatinina, aminotransferases, gasimetria e hemoculturas, se houver suspeita de septicemia associada^{2,6,20}.

Tratamento

A abordagem terapêutica da MC deve ser equacionada de acordo com o envolvimento orgânico e o grau de disfunção metabólica. O doente com MC pode manifestar, entre outras, as seguintes perturbações: hipoglicemia, convulsões, anemia grave, insuficiência renal aguda (IRA), icterícia, edema pulmonar, choque, acidose láctica e infecções bacterianas (mais frequentemente por salmonela)^{2,6,20}.

A base do tratamento assenta essencialmente nas seguintes *medidas gerais*^{2,6}:

1. controlo da hidratação, por forma a evitar a desidratação que conduz à hipovolemia, hipotensão e choque, podendo evoluir para IRA.
2. tratamento da IRA, devendo ser ponderada a necessidade de diálise ou hemofiltração.
3. correcção da hipoglicemia com solutos glicosados a 5 ou 10%.
4. controlo das convulsões, com benzodiazepinas por via intravenosa.
5. correcção da anemia, com transfusão de concentrado de eritrócitos, se o hematócrito for menor do que 20%; perante coagulação intravascular disseminada, administrar plasma fresco e crioprecipitados.

Tratamento das infecções bacterianas

Utilizando antibióticos de amplo espectro de acção, enquanto não se obtiverem os resultados laboratoriais (hemoculturas com TSA) e no caso de haver agravamento inexplicável do quadro clínico.

Tratamento específico da MC (fármacos anti-maláricos)

Cloroquina. Infelizmente poucas são as áreas onde o *Plasmodium falciparum* é cloroquino-sensível. Nestas, a cloroquina pode ser administrada por via IM (2,5 mg base/Kg / dose 6/6 horas) ou em perfusão lenta (10 mg base/Kg durante 8 horas e posteriormente 15 mg base/Kg de 24/24 horas, num total de 5 mg base/Kg)^{2,6,18,19}.

Alcalóides da cinchona (quinino e quinidina)

Quinino. É o fármaco de escolha no tratamento da MC cloroquino-resistente. Deve ser prescrito em perfusão lenta de solução glicosada administrada durante quatro horas, sendo a dose de impregnação de 20 mg/kg seguida da dose de manutenção de 10 mg/kg de 8/8 h até à recuperação da consciência. Posteriormente, o quinino deverá ser administrado pela via oral de 8/8 horas até um total de 7 a 10 dias^{2,6,18,19}. Apesar de alguma controvérsia, um estudo efectuado na República dos Camarões demonstrou que a dose de impregnação do quinino encurtava a duração do

coma na MC de 13 para 7 horas²¹. Os efeitos colaterais mais frequentes incluem o cinchonismo (náuseas, disforia, surdez e tinitos), que desaparece com o fim do tratamento, cefaleias, alterações visuais (que podem ser permanentes) e hipoglicemia. Menos frequentemente, pode causar alterações da condução cardíaca (taquicardia sinusal, bloqueio aurículo-ventricular, prolongamento do intervalo QT e do complexo QRS) ou morte súbita (se sobredosagem ou bólus intravenoso), febre biliosa hemoglobínica e IRA. Durante IRA deve-se dosar a quinínemia e acertar a dose de acordo com a *clearance* da creatinina. Nos doentes em diálise deve-se manter, nas primeiras 48 horas, a dose inicial do quinino e, posteriormente, reduzir para metade a dose de manutenção²¹⁻²³.

Associações. Usam-se após a recuperação da consciência e são várias: quinino com tetraciclina (4 mg/kg de 6/6 horas), quinino com clindamicina (10 mg/kg de 8/8 horas) ou com doxiciclina (3mg/kg/dia, em toma única) durante 3 a 7 dias.

Qinghaosu - (artemisinina) Ainda não disponíveis em Portugal.

Derivados do qinghaosu (artemisinina).^{2,6,18-19,26}

Artesunato – ampolas de 60 mg; administrado por via IM ou IV diluído em 0,6ml de bicarbonato de sódio a 5% (2,4 mg/kg inicial, seguido de 1,2 mg/kg 12 e 24 horas depois; posteriormente, 1,2 mg/kg /dia /3 a 5 dias).

Artemeter – ampolas de 80 mg. Dose inicial de 3,2 mg/kg apenas por via IM, seguida de 1,6 mg/kg/dia/ 3 a 5 dias. Com este fármaco está descrito um aumento do período de coma na MC, para além de não reduzir significativamente a morbidade comparativamente ao quinino.

Outros tratamentos

Têm sido experimentados outros tratamentos cujos benefícios não estão ainda bem documentados. São exemplos a exsanguinotransusão (se a parasitémia for superior a 15% ou entre 5 e 15% associada a outras manifestações de mau prognóstico)^{6,26,28}, a plasmáfereze e quelantes do ferro (desferroxamina)^{23,27-30}. Segundo um estudo efectuada em 83 crianças zambianas com MC³⁰, a terapêutica com

quelantes do ferro combinada com o quinino pode acelerar a *clearance* da parasitémia, com recuperação mais rápida do coma.

Está comprovado o efeito deletério dos corticóides na MC³¹.

Prognóstico

Enumeram-se seguidamente os indicadores de mau prognóstico (Warrell et al., 1982)^{2,3,6,30,32}:

alterações clínicas: coma prolongado e profundo; crises convulsivas repetidas (superior a 3 em 24 horas); síndrome de dificuldade respiratória; hemorragia maciça; choque;

alterações bioquímicas: insuficiência renal (creatinina sérica superior a 3 mg/dl); acidose (bicarbonato plasmático inferior a 15 mmol/l); icterícia (bilirrubina sérica total superior a 2,5 mg/dl); hiperlactatémia (lactato venoso superior a 45 mg/dl); hipoglicémia (glicémia inferior a 40 mg/dl); níveis elevados de aminotransferases (valor 3 vezes superior ao normal).

alterações hematológicas: parasitémia superior a 500 000 parasitas/mm³ ou a 10 000 trofozoítos e esquizontes/mm³; mais do que 5% de neutrófilos contendo pigmento malárico.

Conclusões

Realça-se a necessidade de se efectuar, o mais precocemente possível, o diagnóstico de MC. A grande diversidade de sintomas pode fazer com que a doença seja subdiagnosticada, sobretudo nas áreas não endémicas.

A malária cloroquina-resistente continua a ser a preocupação dominante. O quinino é o fármaco de eleição disponível em Portugal para o tratamento da MC.

É importante tratar as alterações relacionadas com o attingimento dos vários órgãos e detectar precocemente os indicadores de mau prognóstico. A SNPM inclui várias perturbações neurológicas e surge geralmente após um episódio de MC.

Bibliografia

- Olliaro P, Cattani J, Wirth D. Malaria, the submerged disease. JAMA 1996; 275: 230-233.
- White N, J. Malaria. in: Manson's Tropical Diseases, 18th Edition. Baillière Tindall, 1984; 39-71.
- World Health Organization. Severe and complicated malaria. 2nd eds. Trans R S Tropical Med Hygiene 1986; 80 (suppl 2):1-65.
- David J, Wiler. Plasmodium species (Malaria) in: Gerald L. Mandell, MD. Principles and Practice of Infectious Diseases, a Willey Medical Publication, 1985; 1514-1522.
- Carlson J, Nash G, Gabutti V, Al-Yaman F, Wahlgren M. Natural protection against severe Plasmodium falciparum Malaria due to impaired rosette formation. Blood 1994; 84: 3909-3914.
- Canfield C, Chongsuphajaisiddhi T, Dannis M et al. Severe and complicated malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1990; 84: 1-65.
- Cot S, Ringwald P, Mulder B et al. Nitric oxide in Cerebral Malaria. J Inf Dis 1994; 169: 1417-1418.
- Clark I, Rockett K, Cowden W. Possible central role of nitric oxide in conditions clinically similar to cerebral malaria. Lancet 1992; 34: 894-896.
- Greenwood B. Fever and malaria. Lancet 1996; 348: 280-281.
- Collomb H, Rey M, Dumas M, Nouhouay A, Petit M. Les hemiplegies au cours du paludisme aigu. Bull Soc Méd Af Noire Lgue Fr 1967; XII, 4: 791-795.
- Kampfl A, Birbamer G, Pfaußler B, Haring H, Schmutzhard. Isolated pontine lesion in algid cerebral malaria: clinical features, management, and magnetic resonance imaging findings. Am J Trop med Hyg 1993; 48: 818-822.
- Mai N, Day N, Chuong L et al. Post-malaria neurological syndrome. Lancet 1996; 348: 917-921.
- Dollow S. Neurological sequelae of cerebral malaria. Lancet 1996;

- 348: 1658-1659.
14. Brewster D, Kwiatkowski D, White N. Neurological sequelae of cerebral malaria in children. *Lancet* 1990; 336: 1039-1043.
 15. Carme B, Bouquety J, Plassart H. Mortality and sequelae due to cerebral malaria in african children in Brazaville, Congo. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48(2): 216-221.
 16. Chia J, Nakata M, Co S. Smear-negative cerebral malaria due to mefloquine-resistant palmodium falciparum acquired in the amazon. *J Inf Dis* 1992; 165:599-60.
 17. Garcia M, Kirimoama S, Marlborough D, Leafasia J, Rieckmann K. Immunochromatographic test for malaria diagnosis. *Lancet* 1996; 347: 1549.
 18. White N. The treatment of malaria. *N Eng J Med* 1996; 335: 800-806.
 19. Luzzi G, Peto T. Adverse effects of antimalarials. An update. *Drug Safety* 1993; 8(4): 295-311.
 20. F. Antunes et al. Malaria in Portugal 1997-1998. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Higiene* 1987; 81:561-562.
 21. Fargier J J, Louis F J, Cot M, Maubert B, Hounsinou C, Louis J P, Le Bras J, Touze J E. Reduction of coma by quinine loading dose in falciparum cerebral malaria. *Lancet* 1991; 338: 896-897.
 22. Donadio J, Whelton A, Kazyak L. Quinine therapy and peritoneal dialysis in acute renal failure complicating malarial haemoglobinuria. *Lancet* 1968; 375-379.
 23. Maglia J, Rozalén I, Chordá R. Fallo multiorgánico en el paludismo por Plasmodium falciparum. *Rev Clin Esp* 1995; 688-692.
 24. Lichtman A. Early haemodialysis and mortality in patients with renal failure due to falciparum malaria. *Intensive Care World* 1994;11: 66-67.
 25. Hoffman S. Artemether in severe malaria - still too many deths. *N Eng J Med* 1996; 335: 124-125.
 26. Hien T, Qinghaosu W N. *Lancet* 1993; 341: 603-608.
 27. Gordeuk V, Thuma P, Brittenham G et al. Iron chelation as a chemotherapeutic strategy for falciparum malaria. *Am J trop Med Hyg* 1993; 48(2): 193-197.
 28. Wong R, Murthy A, Mathissen G, Glover N, Thornton P. Treatment of severe falciparum malaria during pregnancy with quinidine and exchange transfusion. *Am J Med* 1992; 92: 561-562.
 29. Wyler D, Bark. Weeds, and iron chelators - drugs for malaria. *N Eng J Med* 1992; 327: 1519-1521.
 30. Gordeuk V, Thuma P, Brittenham G et al. Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N Eng J Med* 1992; 327: 1475-1477.
 31. Warrel D, Looareesuwan S, Warrel M et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double- blind trial in 100 comatose patients. *N Eng J Med* 1982; 306: 313-319.
 32. P. Proença, T. Cabral, L. Ferreira, G. do Carmo: Malária-estudo retrospectivo de 7 anos (1989-1995) do serviço de Doenças Infecciosas do H. de Santa Maria. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, ano 19. nº2-3; 1996; 173,179, 180-186.