

Malária Grave Importada em Doentes Críticos



Severe Imported Malaria in Critical Care Patients

Inês PALMA DOS REIS, Catarina SERAFIM, Bernardino VALÉRIO, Robson ARAÚJO, Joana SILVESTRE, Vítor MENDES, Camila TAPADINHAS, João GONÇALVES PEREIRA, Pedro PÓVOA
Acta Med Port 2012 Sep-Oct;25(5):271-276

RESUMO

Introdução: A malária importada é um diagnóstico frequente em Portugal, podendo apresentar nas suas formas mais graves, elevada mortalidade.

Material e Métodos: Apresentam-se sete casos de malária grave importada, admitidos numa unidade de cuidados intensivos entre 2000 e 2010, com especial enfoque nos factores de risco, apresentação clínica, terapêutica e resultados.

Resultados: Todos os doentes tinham história de viagens recentes a zonas africanas endémicas para malária. O agente isolado foi sempre o *Plasmodium falciparum*. A maioria dos doentes não fez profilaxia adequada. A parasitémia elevada em doentes não imunes e o atraso no início do tratamento associaram-se a quadros clínicos mais graves. Todos estes casos de malária foram complicados por falência orgânica intercorrente, sendo que três dos doentes tiveram de ser submetidos a técnicas de suporte de órgão e dois a exsanguíneo-transfusões. Verificou-se um óbito, associado ao atraso no início da terapêutica.

Conclusão: Nestes doentes o tratamento precoce e agressivo, com suporte dos órgãos em falência, em cuidados intensivos, permitiu uma boa evolução, com baixa mortalidade e ausência de sequelas significativas, apesar da gravidade de apresentação.

ABSTRACT

Introduction: Imported malaria is a frequent diagnosis in Portugal, and in the most severe clinical forms it may present a high mortality rate.

Material and Methods: We present seven cases of severe imported malaria, admitted to an intensive care unit between 2000 and 2010, with particular focus on risk factors, clinical presentation, treatment and results.

Results: All patients had a history of recent travel to African endemic areas for malaria. *Plasmodium falciparum* was the agent isolated in all cases. Most patients had an inadequate prophylaxis. High parasitaemia in non-immune patients and treatment delay were associated with more severe clinical presentation. All the cases were complicated by organ failure, and three patients needed organ support and in two exchange blood transfusions were performed. There was one single death that was associated with marked delay in the initiation of therapy.

Conclusion: In these patients, early and aggressive treatment, with a organ support in a critical care setting, allowed a good outcome with low mortality and no significant sequelae, despite the severity of presentation.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 3,3 mil milhões de pessoas estão em risco de contrair malária durante a sua vida, em particular nos países mais pobres. Estima-se que a incidência anual desta doença seja superior a 500 milhões de novos casos, sendo responsável por mais de um milhão de mortes por ano.^{1,2} A malária é provocada por um parasita, o *Plasmodium*, sendo o *Plasmodium falciparum* responsável pela maioria dos casos graves ou fatais, particularmente quando cursa com parasitémias muito elevadas.^{1,2}

A prevalência da doença depende da distribuição do vector de infecção (mosquitos fêmea *Anopheles*) necessário para a sua transmissão natural a qual, por sua vez, é determinada por factores ambientais como a temperatura e a humidade. Consequentemente é mais prevalente em áreas com clima tropical (Fig. 1).^{3,4}

Recentemente verifica-se aumento de resistências,

quer do vector da infecção aos insecticidas utilizados, quer dos parasitas, particularmente do *Plasmodium falciparum*, aos antimaláricos, nomeadamente à cloroquina e pirimetamina-sulfadoxina.⁵

Em Portugal a malária permaneceu endémica até cerca de 1950, em particular nas bacias dos rios Mondego, Sado e Águeda, altura em que foi erradicado o vector. No entanto, devido às migrações populacionais entre Portugal e os países de língua oficial Portuguesa situados em regiões endémicas, nomeadamente Angola, Moçambique, Guiné, São Tomé e Príncipe e Timor, a malária, na sua forma importada, continua a aparecer de forma esporádica em Portugal. Nas últimas décadas, o aumento do volume de viagens internacionais, nomeadamente para destinos tropicais, endémicos para esta doença, acarretaram também o aumento dos casos.⁶

A apresentação clínica da malária é muito variável, po-

I.P.R.: Serviço de Medicina 4.Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

C.S., R.A.: Serviço de Medicina Interna. Hospital de Beja. Beja. Portugal.

B.V., J.S., V.M., C.T., J.G.P.: Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente. Hospital São Francisco Xavier. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

P.P.: Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente. Hospital São Francisco Xavier. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental & Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa. Lisboa. Portugal.

Recebido: 30 de Dezembro de 2011 - Aceite: 04 de Setembro de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

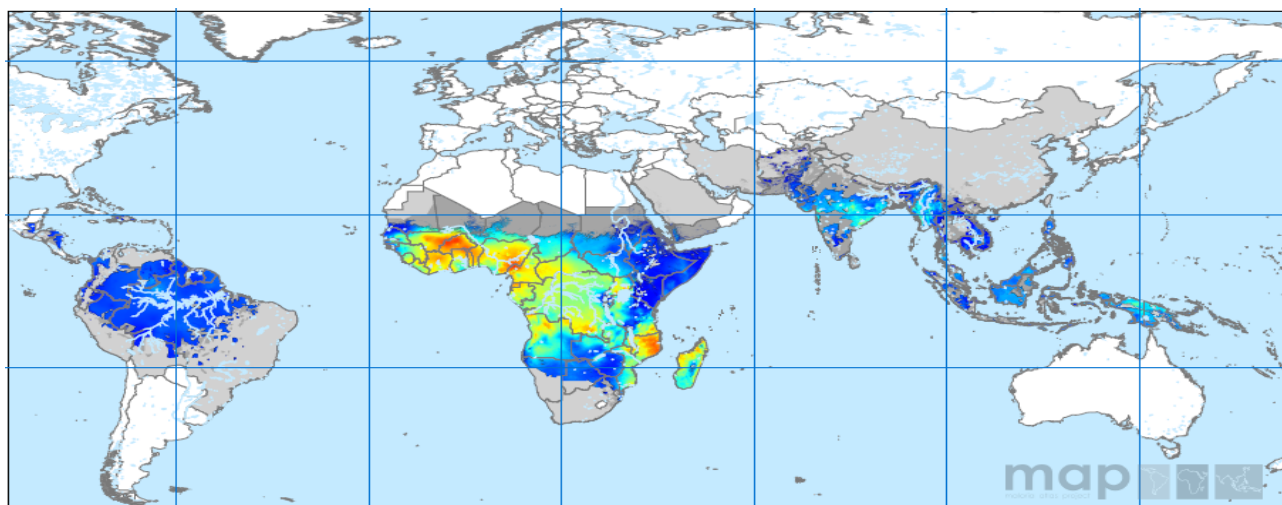


Fig. 1 – Distribuição – Áreas endêmicas de Malária a *Plasmodium falciparum* em 2010.⁴

Zonas a laranja – transmissão generalizada, endêmicas;

Zonas a amarelo, verde e azul – transmissão em algumas áreas, por ordem decrescente de frequência;

Zonas a cinzento – transmissão mínima, esporádica,

Zonas a branco – transmissão não descrita.

Tabela 1 – Principais manifestações clínicas da Malária grave, por sistemas. (adaptado de ²⁷)

<p>SNC</p> <p>Malária Cerebral (coma, convulsões)</p>	<p>Metabólico</p> <p>Hipoglicémia (particularmente nas crianças)</p> <p>Acidose metabólica</p>
<p>Renal</p> <p>Hemoglobinúria sem hematúria</p> <p>Oligúria</p> <p>Urémia (Necrose tubular aguda)</p>	<p>Gastrointestinal</p> <p>Diarreia</p> <p>Icterícia</p>
<p>Hematológico</p> <p>Anemia grave (hemólise e eritropoiese ineficaz)</p> <p>Coagulação Intravascular Disseminada</p> <p>Ruptura do baço</p>	<p>Outras</p> <p>Hiperpirexia</p> <p>Choque</p>
<p>Respiratório</p> <p>Síndrome de Dificuldade Respiratória do Adulto</p>	

dendo apresentar desde casos pauci-sintomáticos até formas agudas e muito graves, as quais se encontram sistematizadas na Tabela 1. A sua evolução pode ser fulminante e provocar a morte logo nas primeiras horas de instalação da doença, pelo que a terapêutica anti-malárica deve ser instituída o mais precocemente possível nos casos suspeitos.^{2,7,8}

São indicações para admissão em Unidade de Cuidados Intensivos⁹ a presença de complicações associadas a risco de vida eminente, como coagulopatia ou disfunção/falência orgânica aguda, a presença de sinais e sintomas consistentes com malária cerebral (alteração do estado de consciência, convulsões, coma), a presença de parasitémia de *Plasmodium falciparum* superior a 2% em doentes não imunes, ou superior 5% em doentes semi-imunes e a presença de qualquer outra complicação indicadora de ma-

lária grave.^{7,10} Os níveis de parasitémia nos doentes com malária não-*falciparum* são geralmente muito mais baixos, mesmo indetectáveis por algumas das técnicas de diagnóstico utilizadas para o *Plasmodium falciparum*¹¹ e raramente cursam com formas graves.

Os autores revêem os casos de malária grave importada internados na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) do Hospital de São Francisco Xavier, com o objectivo de identificar os factores preditivos de gravidade e prognóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Apresentam-se sete casos clínicos de doentes internados na UCIP entre 2000 e 2010 com malária grave importada.

São definidos como casos de malária importados aque-

les que sendo adquiridos numa área endémica (seja por nativos ou turistas) são diagnosticados numa área não endémica.^{12,13}

A malária grave é definida conforme os critérios da OMS de 1990, revistos em 2000: malária cerebral (convulsões generalizadas, alteração do estado de consciência ou prostração), anemia grave (hematócrito < 15% ou hemoglobina < 5,0 g/L na presença de contagens parasitárias superiores a 10.000 parasitas/ μ L), falência renal (débito urinário < 400 mL/24 horas e creatinina sérica > 3,0 mg/dL apesar de adequada repleção de volume), edema pulmonar ou síndrome de dificuldade respiratória aguda, hipoglicémia (glicémia < 40 mg/dL), tensão sistólica < 70 mmHg ou sinais de hipoperfusão grave, disfunção hematológica (discrasias hemorrágicas ou coagulação intravascular disseminada), acidémia/acidose (pH sangue arterial < 7,25 ou bicarbonato sérico < 15 mmol/L), hemoglobinúria macroscópica ou hemólise, hiperparasitémia (> 5% de eritrócitos com parasitas ou > 250 000 parasitas/ μ L em imunodeficientes), febre alta (temperatura central > 40°C), hiperbilirubinemia (bilirubina total > 2,5 mg/dL).^{8,14}

RESULTADOS

Doente 1

Doente admitida no Serviço de Urgência (SU) por febre e adinamia com vários dias de evolução. Havia referência a emagrecimento não quantificado nos últimos dois anos. Era natural de Moçambique de onde regressara sete dias antes do internamento. Apresentava anemia grave (3,6 g/dL), elevação da desidrogenase láctica e insuficiência renal aguda não oligúrica. O teste para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi positivo. Após identificação de *Plasmodium falciparum* no esfregaço do sangue periférico, iniciou terapêutica com dicloridrato de quinina endovenoso com rápida melhoria clínica. Ao segundo dia de interna-

mento constata-se reaparecimento da febre, crises convulsivas tónico-clónicas generalizadas e depressão do estado de consciência, tendo a doente sido admitida na UCIP. Associou-se à terapêutica em curso doxíciclina. Assistiu-se a melhoria clínica e laboratorial, sem necessidade de quaisquer medidas de suporte de órgão sendo transferida para a enfermaria ao quarto dia de internamento.

Doente 2

Doente de nacionalidade Portuguesa, piloto de companhia aérea com voos frequentes a África. Foi admitido no SU por quadro com cerca de três dias de evolução caracterizado por cefaleias intensas, febre acompanhada de sudorese, prostração e um episódio de lipotímia. Analiticamente salientava-se trombocitopenia e insuficiência renal aguda. Foi identificado *Plasmodium falciparum* no esfregaço de sangue periférico. O exame neurológico e a tomografia computadorizada crâneo-encefálica não mostraram alterações. Foi transferido para a UCIP onde iniciou dicloridrato de quinina endovenoso associado a doxíciclina. Manteve-se clinicamente estável com melhoria da função renal e normalização da contagem das plaquetas. Foi transferido para a enfermaria ao fim de 24 horas de internamento.

Doente 3

Doente de nacionalidade Portuguesa, com viagem recente a Angola, tendo feito profilaxia com atavaquanone-cloridrato de proguanil durante a permanência nesse país, mas não cumprindo a semana de profilaxia após o seu regresso a Portugal. Observado no SU por quadro de febre alta de predomínio vespertino, náuseas, vômitos e diarreia sem sangue, muco ou pus. Referia ainda desequilíbrio na marcha. Analiticamente apresentava insuficiência renal aguda, evidência de hemólise mas sem anemia significativa e trombocitopenia. Foi identificado *Plasmodium*

Tabela 2 - Resumo das principais características dos 7 doentes internados com malária grave

Doente	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	F	M	M	M	M	M	M
Idade	28	28	62	41	51	16	43
Profilaxia	s/info	s/info	Atv+Pg	Não	Cloroquina Irregular	Não	Não
Parasitémia	s/info	s/info	11%	> 50%	23%	17%	s/info
ExsangT	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
Disfunção	Renal Neurológica	Renal	FMO (respiratória, renal, circulatória)	Renal	FMO (respiratória, renal, neurológica)	Hepática	FMO (respiratória, renal, hepática, circulatória)
Resultado	Transferido	Transferido	Transferido	Transferido	Transferido	Transferido	Falecido

Legenda: F – Feminino; M – Masculino; ExsangT – Exsanguíneo-transfusão; FMO – Falência multiorgânica; Atv+Pg – Atovaquona e Proguanil.

falciparum no esfregaço de sangue periférico sendo a parasitémia de 11%. Na UCIP iniciou dicloridrato de quinina associado a doxiciclina. Por falência multi-orgânica foi instituído suporte vasopressor, técnica de depuração extra-renal contínua e ventilação mecânica. Dada a gravidade do quadro e a parasitémia elevada, optou-se por realizar exsanguíneo-transfusão que consistiu em flebotomia de 2500 cm³ de sangue total com reposição com cinco unidades (U) de concentrado eritrocitário e uma U de plasma fresco congelado (PFC), com acentuada descida da parasitémia. Por provável cardiotoxicidade à quinina, esta foi substituído por cloroquina, mantendo a doxiciclina em curso. A evolução clínica foi favorável, sendo transferido para a enfermaria ao nono dia de internamento.

Doente 4

Doente de nacionalidade Portuguesa, com viagens frequentes a África, a mais recente das quais ao Congo, durante a qual não realizou profilaxia. Tinha história de episódio prévio de malária não complicada, sem necessidade de internamento. Admitido na UCIP, transferido de outro hospital com o diagnóstico de malária grave. Apresentava febre, mialgias, cefaleias, diarreia, náuseas, colúria e dor no hipocôndrio direito. Laboratorialmente verificou-se trombocitopenia grave, anemia com hiperbilirrubinemia e insuficiência renal aguda. Foi identificado *Plasmodium falciparum* no esfregaço de sangue periférico com parasitémia superior a 50%. Iniciou terapêutica com dicloridrato de quinina endovenoso associado a doxiciclina. Manteve-se sempre hemodinamicamente estável, sem alterações neurológicas. Assistiu-se a diminuição marcada da parasitémia e melhoria do quadro febril, assim como resolução das alterações laboratoriais. Foi transferido para a enfermaria ao segundo dia de internamento.

Doente 5

Doente natural da Rússia, tripulante de navio da marinha mercante, em viagem por zonas endémicas de malária. Foi evacuado por via aérea, transferido para a UCIP para tratamento de malária grave com envolvimento cerebral. Apresentava quadro de cefaleias e febre, tendo sido observada uma convulsão tónico-clónica generalizada. As análises evidenciaram anemia e trombocitopenia. Foi identificado *Plasmodium falciparum* no esfregaço de sangue periférico com parasitémia de 23%. Realizou exsanguíneo-transfusão, com escassa descida da parasitémia (19%), pelo que realizou segunda exsanguíneo-transfusão, agora com descida da parasitémia para menos de 1%. Simultaneamente foi instituída terapêutica com dicloridrato de quinina endovenoso associado a doxiciclina.

Evoluiu em choque séptico com falência múltipla de órgãos, nomeadamente síndrome de dificuldade respiratória aguda, provavelmente secundária a lesão pulmonar relacionada com poli-transfusão e insuficiência renal aguda oligúrica, tendo iniciado técnica de depuração extra-renal contínua. Constatou-se melhoria clínica lenta e progressiva, tendo sido transferido para enfermaria ao 26º dia de

internamento.

Doente 6

Doente residente em Portugal mas natural de Angola onde se tinha deslocado recentemente, na altura sem efectuar quimioprofilaxia. Foi admitido no SU por febre, cefaleias, mialgias, náuseas e diarreia. Laboratorialmente salientava-se trombocitopenia e alterações da função hepática. A pesquisa de *Plasmodium falciparum* no sangue foi positiva sendo a parasitémia de 17%. Foi transferido para a UCIP para vigilância. Iniciou dicloridrato de quinina endovenoso associado a doxiciclina. Evoluiu favoravelmente, sem compromisso ventilatório, neurológico ou renal. Ao segundo dia de internamento foi transferido para a enfermaria, com parasitémia inferior a 0,1%.

Doente 7

Doente de nacionalidade portuguesa, regressado de Angola dez dias antes da admissão na UCIP, onde trabalhara dez meses sem receber qualquer profilaxia. Dois dias depois do regresso foi observado no SU por febre alta, tendo sido diagnosticada malária com critérios de gravidade. O doente recusou internamento tendo alta contra parecer médico. Seis dias mais tarde foi admitido na UCIP em choque séptico, com falência multiorgânica (respiratória, cardiovascular, hepática e renal) e discrasia hemorrágica (recorragias abundantes). Iniciou suporte ventilatório, aminas vasopressoras e técnica de depuração extra-renal contínua. A pesquisa de *Plasmodium falciparum* foi positiva. Foi submetido a exsanguíneo-transfusão e iniciou dicloridrato de quinina endovenoso associado a doxiciclina mas morreu logo nas primeiras horas após a admissão na UCIP.

DISCUSSÃO

Entre os anos de 2000 e 2010 foram internados na UCIP sete doentes com malária grave por *Plasmodium falciparum*. Tinham idades compreendidas entre os 16 e os 62 anos, sendo seis do sexo masculino. Trataram-se todos de casos de malária importada, secundários a viagens a zonas endémicas em África (Tabela 2). A totalidade dos doentes apresentou critérios clínicos e / ou laboratoriais de gravidade, sendo como tal, adequadamente admitidos na unidade.

A gravidade do quadro clínico da malária depende da espécie envolvida, da parasitémia, dos efeitos metabólicos do parasita e da hemólise intravascular com risco de insuficiência renal, coagulopatia e choque.³ Outro factor determinante é o estado imunitário prévio do doente, resultado da sua exposição crónica ao parasita. Os doentes em maior risco são assim os viajantes regressados de zonas endémicas, particularmente se infectados pelo *Plasmodium falciparum*, sem qualquer exposição prévia ou imunidade ao parasita,⁵ tal como foi o caso dos nossos doentes. De referir que os emigrantes de zonas endémicas perdem progressivamente a imunidade adquirida, pelo que podem também apresentar formas graves e letais de doença, tal como verificado nos casos dos doentes 1 e 6.

A malária importada a *Plasmodium falciparum* pode progredir, em cerca de 10% dos casos para malária grave, a qual tem uma mortalidade entre 30 e 50%. Esta progressão é essencialmente determinada pela parasitémia elevada,⁵ em particular nos doentes não imunes, mas também pelos atrasos no diagnóstico e consequentemente na instituição de terapêutica inicial adequada.⁶

De facto nos nossos doentes foi sempre isolado o *Plasmodium falciparum*. Todas as parasitémias determinadas foram superiores a 10% e cursaram com quadros clínicos complicados por falência orgânica, mas com boa resposta à terapêutica. Destaque para o quarto doente que, apesar de registar a parasitémia mais elevada, apresentou uma evolução favorável, possivelmente condicionada não só pela boa resposta à terapêutica instituída, mas também pela imunidade conferida pela exposição prévia. No único doente que faleceu na UCIP, por choque séptico refractário com falência multiorgânica, não foi possível a determinação da parasitémia. No entanto, este doente tinha previamente recusado internamento, diferindo de forma marcada a terapêutica antimalárica endovenosa, factor que pode ter sido determinante para a evolução desfavorável.

A profilaxia da malária é recomendada nas viagens a países com regiões endémicas de malária, sendo mandatória quando se visitam essas mesmas regiões.¹⁵ A profilaxia tem duas vertentes; a profilaxia química com cloroquina, mefloquina, doxiciclina, ou atavaquone-proguanil, e a redução da exposição ao vector da infecção.¹⁵⁻¹⁷ Ainda está em estudo a vacina antimalárica (presentemente em ensaios clínicos de Fase 3), que se pensa irá ter três antigénios parasitários e poderá vir a substituir a profilaxia tradicional. Esta tem apresentado resultados promissores.^{1,2,18}

Quatro dos doentes descritos não receberam profilaxia ou não a cumpriram adequadamente, apesar de viajarem para zonas endémicas. Curiosamente estes doentes não foram os que desenvolveram os quadros com maior gravidade. Inversamente um dos doentes que recebeu profilaxia de forma adequada apresentou malária cerebral e falência renal e respiratória, o que nos levou a admitir ineficiência da profilaxia por eventual resistência.

A co-infecção a HIV e malária é um grave problema na Ásia e na África sub-sariana, onde existe elevada prevalência de ambas as doenças. A co-infecção pode acelerar a evolução de ambas as doenças uma vez que os casos de malária tendem a ser mais graves em doentes infectados pelo HIV e, por sua vez, a replicação deste vírus aumenta durante a infecção por malária.⁹ O doente número 1 apresentava co-infecção por HIV, apenas diagnosticada no internamento. A sua evolução foi no entanto benigna.

Dois grandes classes de fármacos estão disponíveis para o tratamento da malária: os alcalóides derivados da cinchona (quinina e quinidina), e os derivados da artemisina (artesanato).⁸ Em regiões onde o artesunato endovenoso está disponível, este é o fármaco preferencial no tratamento da doença grave por eliminar mais rapidamente a parasitémia² e actuar em todas as fases do ciclo de vida do parasita, proporcionando melhoria clínica rápida e diminuição

da transmissão cruzada da malária.^{8,19} Desde o estudo SEAQUAMAT,²⁰ que o artesunato endovenoso é considerado o fármaco de primeira linha para o tratamento dos casos de malária grave em zonas não endémicas.^{8,21} Nos locais onde o artesunato endovenoso não está disponível ou aprovado, o dicloridrato de quinina endovenoso ou o sulfato de quinina oral serão a primeira escolha. Para minimizar o risco de resistência dos parasitas à terapêutica, é proposta a associação com outro antimalárico de mecanismo de acção diferente, como por exemplo a doxiciclina.²² Em Portugal está já disponível a associação mefloquina-artesanato em formulação oral para o tratamento de malária não grave e também para profilaxia.

Todos os doentes descritos receberam dicloridrato de quinina endovenoso associado a doxiciclina, tendo em cinco deles havido boa tolerância e resposta clínica. Em apenas um doente foi registado um efeito adverso, eventual cardiotoxicidade, pelo que o dicloridrato de quinina foi substituído por sulfato de cloroquina. No doente número 7 esta terapêutica foi iniciada tardiamente, tendo o doente falecido.

As indicações para exsanguíneo-transfusão são controversas, pois se por um lado lhe são atribuídas propriedades de redução rápida da parasitémia, diminuição do risco de hemólise intravascular, melhoria da circulação sanguínea, remoção de citoquinas e melhoria da capacidade de transporte de oxigénio, por outro não existem ainda estudos controlados suficientes para apoiar esta abordagem.¹⁴ Embora as recomendações da OMS não sugiram a exsanguíneo-transfusão,⁸ o Centers for Disease Control and Prevention recomenda a sua consideração em doentes com parasitémia superior a 10% ou com disfunção grave de órgão.²³ Na UCIP, esta estratégia foi utilizada em dois doentes (num deles por duas vezes), que apresentavam parasitémias elevadas associada a formas clínicas muito graves de doença, com necessidade de vasopressores, suporte ventilatório e dialítico. Observou-se descida da parasitémia e melhoria clínica progressiva. Ambos estes doentes sobreviveram. Esta estratégia poderá ser particularmente útil em doentes não imunes, com formas graves de apresentação e parasitémias elevadas.

Assim, apesar da gravidade clínica dos casos de malária importada admitidos na UCIP, o tratamento precoce e agressivo, com suporte de órgão, em cuidados intensivos, permitiu uma boa evolução, com baixa mortalidade e ausência de sequelas significativas, em conformidade com o descrito na literatura.²⁴⁻²⁶

Em termos dos resultados clínicos obtidos nos doentes estudados, a mortalidade verificada (doente que recusou internamento e tratamento atempado) é significativamente inferior à descrita na literatura, não se tendo verificado sequer a persistência de sequelas nos doentes com quadros clínicos mais graves.

Os autores salientam como limitação deste trabalho a particularidade de se tratar de um estudo retrospectivo realizado com a casuística de apenas um centro, com base nos registos clínicos dos doentes. Por outro lado, valoriza-

-se o carácter exaustivo da mesma.

CONCLUSÃO

Continuam a verificar-se casos de malária importada em Portugal, apesar de esta ser uma zona não endémica.

O doente com malária grave tem um elevado risco de falência múltipla de órgãos e morte. O seu tratamento deve ser precoce e agressivo. A admissão em Cuidados Intensivos deve ser sempre equacionada.

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Malaria Report.. [serial on the Internet]. 2010 [consultado em Novembro 2011]. Disponível em: http://www.who.int/entity/malaria/world_malaria_report_2010/worldmaliareport2010.pdf
2. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJ, Targett GA. Malaria. Lancet. 2005.;365(9469):1487-98.
3. Finch WI, P Moss, J Anderson. Infectious diseases, tropical medicine and sexually transmitted infection. In: Kumar P, Clark ML, editors. Kumar and Clark's Clinical Medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 153-7.
4. Gething PW, Patil AP, Smith DL, Guerra CA, Elyazar IR, Johnston GL, et al. A new world malaria map: Plasmodium falciparum endemicity in 2010. Malar J. 2010;10:378.
5. Krogstad DJ. Malaria. In: Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil Medicine. 23th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2008. p. 2375-80.
6. Badiaga S, Brouqui P, Carpentier JP, Hovette P, Duigou F, Manelli JC, et al. Severe imported malaria: clinical presentation at the time of hospital admission and outcome in 42 cases diagnosed from 1996 to 2002. J Emerg Med. 2005;29(4):375-82.
7. Pasvol G. Management of severe malaria: interventions and controversies. Infect Dis Clin North Am. 2005;19(1):211-40.
8. WHO. Guidelines for the treatment of Malaria. 2nd ed.. Geneva: WHO; 2011.
9. Fernandez MC. Emergent Management of Malaria. Medscape Reference. 2011 [updated Junho 2011; consultado 05/07/2011]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/784065-overview>
10. Pasvol G. The treatment of complicated and severe malaria. Br Med Bull. 2005;75-76:29-47.
11. Peter C, Wever YMCH, Piet A, Kager, Jacob Dankert, Tom van Gool. Detection of Imported Malaria with the Cell-Dyn 4000 Hematology Analyzer. J Clin Microbiol. 2002;40(12):4729-31.
12. Muentener P, Schlagenhauf P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. Bull World Health Organ. 1999;77(7):560-6.
13. Neave PE, Jones CO, Behrens RH. A review of risk factors for imported malaria in the European African diaspora. J Travel Med. 2010;17(5):346-50.
14. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. Crit Care. 2003;7(4):315-23.
15. Spira AM. Preparing the traveller. Lancet. 2003;361(9366):1368-81.
16. Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. N Engl J Med. 2000 ;342(23):1716-25.
17. Freedman D. Malaria Prevention in Short-Term Travelers. N Engl J Med. 2008;359:603-12.
18. The RTS S/AS01 Malaria Vaccine in African Children. N Engl J Med. 2011; 365: 1863-75.
19. Rosenthal PJ. Artesunate for the treatment of severe falciparum malaria. N Engl J Med. 2008;358(17):1829-36.
20. Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9487):717-25.
21. Dondorp AM, Day NP. The treatment of severe malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2007;101(7):633-4.
22. Newton PN, Chaulet JF, Brockman A, Chierakul W, Dondorp A, Ruangveerayuth R, et al. Pharmacokinetics of oral doxycycline during combination treatment of severe falciparum malaria. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49(4):1622-5.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Malaria. 2011 [updated Dezembro 3, 2010; consultado 05/04/2011]; Disponível em <http://www.cdc.gov/malaria/>.
24. Njuguna P, Newton C. Management of severe falciparum malaria. J Postgrad Med. 2004;50(1):45-50.
25. Schwake L, Streit JP, Edler L, Encke J, Stremmel W, Junghanss T. Early treatment of imported falciparum malaria in the intermediate and intensive care unit setting: an 8-year single-center retrospective study. Critical Care. 2008;12(1):R22.
26. Trampuz A, Jereb M, Muzlovic I, Prabhu RM. Clinical review: Severe malaria. Critical Care. 2003;7:315-23.
27. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.