

INSTITUTO TOCANTINENSE PRESIDENTE ANTONIO CARLOS (ITPAC/PALMAS)
FACULDADE DE MEDICINA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC I

Jeremias Batista Vaz
Joyce Giovana da Silva
Thaysa Renata Jorge Oliveira
Vítor Lima Rocha

**As principais manifestações neurológicas decorrentes da Malária Cerebral na
Amazônia brasileira: uma revisão integrativa.**

**Palmas/TO
2021**

Jeremias Batista Vaz
Joyce Giovana da Silva
Thaysa Renata Jorge Oliveira
Vítor Lima Rocha

**As principais manifestações neurológicas decorrentes da Malária Cerebral na
Amazônia brasileira: uma revisão integrativa.**

Projeto de Pesquisa apresentado à Faculdade de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos de Palmas - TO, em atendimento aos requisitos obrigatórios para aprovação no Módulo de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Orientador: Itamar Magalhães Gonçalves

Palmas/TO

2021

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MC: Malária Cerebral

Sudam: Superintendência de Desenvolvimento da Amazônia

P. vivax: Plasmodium vivax

P. falciparum: Plasmodium falciparum

P. malarie: Plasmodium malarie

SUMÁRIO

1.RESUMO.....	5
2.INTRODUÇÃO.....	6
2.1. Problema de pesquisa.....	8
2.2. Justificativa.....	8
3.OBJETIVOS	9
3.1. Objetivo Geral.....	9
4.METODOLOGIA.....	10
4.1. Critérios de inclusão.....	10
4.2. Critérios de exclusão.....	10
4.3. Aspectos éticos.....	10
4.4. Desfecho primário.....	11
4.5. Desfecho secundário.....	11
4.6. Análise de dados.....	11
5.CRONOGRAMA	12
6. ORÇAMENTO.....	12
7.REVISÃO DE LITERATURA.....	13
8.JUSTIFICATIVA DE NÃO SUBMISSÃO AO CEP.....	17
9.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1. RESUMO

A forma cerebral constitui a manifestação mais severa da malária. A doença afeta, principalmente, populações de áreas tropicais e subtropicais do planeta, e na região amazônica configura uma epidemia regional, onde a infecção por *P. vivax* possui distribuição geográfica mais ampla e com maior frequência. Por ser uma complicação que atinge o sistema nervoso central, é a que possui maior letalidade, em função de seus desdobramentos clínicos nos pacientes acometidos. A Malária Cerebral se desenvolve a partir do sequestro de eritrócitos infectados, disfunção endotelial, ativação do sistema imunológico, inflamação e coagulação desregulada. Visto isso, o principal grupo de risco são as crianças menores de cinco anos, grávidas, adultos com idade acima de 50 anos e pessoas primo infectadas.

Palavras-Chave: Região Amazônica, distribuição geográfica, Malária Cerebral, *P. vivax*, manifestação mais severa, grupo de risco, sistema nervoso central.

2. INTRODUÇÃO

A Amazônia Legal foi instituída pela Lei 5173, de 27/10/1966, com o objetivo de promover o desenvolvimento autossustentado da economia e o bem-estar social da região amazônica [1]. Seus limites se estendem em função da área de atuação da Superintendência de Desenvolvimento da Amazônia (Sudam), que corresponde a cerca de 58,9% do território brasileiro [2], e envolve nove estados: Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins e Maranhão [3].

As interações entre a atmosfera e a floresta são fenômenos de grande importância no ambiente amazônico [4]. Nesse sentido, cabe destacar a extensão de sua área total de ambientes aquáticos, que é relevante para a saúde já que possibilita processos infecciosos de veiculação hídrica, como a cólera, gastroenterites microbianas e locais de proliferação de insetos vetores de doenças como Malária [5]. Assim, no que concerne à saúde, a região tem condições preocupantes desde o início do desenvolvimento da moderna saúde pública no Brasil [6].

Por ser um problema de saúde pública mundial que afeta populações de diferentes regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre, a Malária é uma das doenças parasitárias mais importantes do mundo [7, 8, 9]. Na Amazônia, constitui uma pandemia regional, com destaque nos estados do Amapá e Pará, que contribuem significativamente com registros de altas taxas da doença [10, 11].

A malária, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, é a protozoose de maior impacto no mundo, e atinge cerca de 40% da população mundial [12]. No Brasil, 217 mil casos foram registrados em 2018, com o *P. vivax* responsável por 90% desses acometimentos [13,14]. Sabe-se que a doença é endêmica nos estados que compõem a Amazônia brasileira, onde 99% de todos os seus casos brasileiros são registrados, e que a transmissão por *P. falciparum* é restrita a áreas de maior incidência como nos estados do Amazonas e Acre [15].

Dentre as doenças transmissíveis, a malária é hoje o principal problema brasileiro [16]. Também chamada de paludismo, é transmitida pela fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, e seu agente etiológico é um protozoário do gênero *Plasmodium*. No Brasil, apenas as espécies *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae* estão presentes [17].

Embora a infecção pelo *P. vivax* tenha uma mortalidade consideravelmente menor, sua distribuição geográfica é muito mais ampla e sua frequência brasileira é muito maior [18]. As

principais alterações clínico-patológicas presentes na forma grave da doença abrangem o acometimento do Sistema Nervoso Central (Malária Cerebral), a anemia grave, a insuficiência renal, a disfunção pulmonar, o choque, a coagulação intravascular disseminada, a hipoglicemia, acidose metabólica e a disfunção hepática [19].

A Malária Cerebral (MC) é a complicação mais letal da malária severa [20], e está diretamente relacionada a níveis importantes de mortalidade e morbidade [21], configurando a forma mais letal da doença [22]. Globalmente, a região com maior número de mortes por MC é a África Subsaariana, sendo o *P. falciparum* [23] responsável por 99% dessas infecções [24].

O principal grupo de risco são as crianças menores de cinco anos, grávidas, adultos com idade acima de 50 anos e pessoas primo infectadas [25,26]. É importante notar que apesar da mortalidade infantil, pela doença, ser menor que a mortalidade em adultos, o prognóstico dos pacientes pediátricos possui taxa de crises epiléticas e déficits neurocognitivos maiores [27,28].

Dessa maneira, através do sequestro de eritrócitos infectados, disfunção endotelial, ativação do sistema imunológico, inflamação e coagulação desregulada [21,22,24], a doença deixa mais de 25% de seus sobreviventes com sequelas, que incluem perda de função cognitiva e sensitiva, epilepsia e deficiências físicas [20]. Seu quadro é caracterizado por cefaléia, queda do estado de consciência e crises epiléticas [21,22,24]. Além disso, sintomas como delirium [21], rigidez nuchal e fotofobia [22] já foram relatados.

Diante disso, a malária constitui uma das principais protozooses da região amazônica, e sua forma cerebral é a manifestação mais grave desta patologia. Portanto, como se trata de uma doença negligenciada, é importante conhecer suas principais manifestações neurológicas secundárias.

2.1 PROBLEMA DE PESQUISA

Quais as principais manifestações neurológicas decorrentes da Malária Cerebral na Amazônia brasileira?

2.2 JUSTIFICATIVA

A malária constitui uma das principais protozooses da região amazônica, e a forma cerebral é a manifestação mais grave desta patologia. Por se tratar de uma doença negligenciada, é importante o entendimento das suas principais manifestações neurológicas secundárias.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever as principais manifestações neurológicas decorrentes da Malária Cerebral na Amazônia brasileira.

4. METODOLOGIA

O método aqui proposto é um estudo de Revisão Integrativa de literatura, que contempla crianças e adultos da Amazônia Brasileira, admitidos em serviços de saúde com Malária Cerebral, no período compreendido entre 2006 e 2021. O estudo tem caráter bibliográfico, descritivo e qualitativo, e possui como foco a consulta em literaturas previamente publicadas em plataformas de busca por trabalhos científicos. Sendo assim, não se faz necessário passar pela análise do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão contemplados dentro dos critérios de inclusão, artigos e periódicos publicados entre os anos de 2006 e 2021, nas plataformas de base de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Pubmed (*U. S. National Library of Medicine*), MedLine (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), escrito na língua inglesa, de acordo com o sistema de indexação de artigos científicos MeSH (*Medical Subject Headings*), utilizando os descritores “Malaria”, “Malaria, falciparum”, “Malaria, Cerebral”, “Malaria and Amazônia” e “Malaria Pathogenesis”, e na plataforma LILACS (*Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*), de acordo com o sistema de indexação de artigos científicos DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*), utilizando os descritores “Amazônia brasileira”, “Malária”, “Malária na região amazônica”, “Malária cerebral”, no formato de artigos, relato de caso, revisão bibliográfica, literatura em saúde e diretrizes. Todos esses devem abordar a temática das principais manifestações neurológicas decorrentes da Malária Cerebral na Amazônia brasileira.

4.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos artigos com publicação anterior a 2006; artigos que não abordam a temática da pesquisa; artigos de opinião, editoriais e artigos incompletos.

4.3. ASPECTOS ÉTICOS

Em relação aos aspectos éticos, não existem riscos oferecidos a qualquer indivíduo envolvido. Os benefícios aos participantes do estudo envolvem não somente o ganho de experiência na produção científica, mas o aprendizado acerca do tema abordado e como a população amazônica sofre com essa patologia.

4.4. DESFECHO PRIMÁRIO

Ao final da pesquisa, espera-se encontrar quais as principais manifestações neurológicas em pacientes acometidos por Malária Cerebral nas populações referentes à Amazônia brasileira.

4.5. DESFECHO SECUNDÁRIO

A partir da obtenção de informações acerca das mais severas manifestações neurológicas da patologia em questão, evidencia-se a importância de estudos sobre essa temática negligenciada para aperfeiçoar a realização de diagnósticos, além de aprimorar o manejo e tratamento dos pacientes intra-hospitalares.

4.6. ANÁLISE DE DADOS

A partir da seleção de artigos científicos, os mesmos serão reunidos e submetidos à análise crítica, através de documento de texto. As informações necessárias serão extraídas da literatura colhida para a realização da Revisão Integrativa. Com base nos materiais adquiridos, os pesquisadores discorrerão sobre a temática e a organizarão de acordo com a ordem em que o conteúdo será disposto.

5. CRONOGRAMA

AÇÕES	JAN / 2021	FEV / 2021	MAR / 2021	ABR / 2021	MAI / 2021	JUN / 2021	JUL / 2021
Assinatura do termo de aceite		X					
Definição do tema provisório		X					
Título definitivo do projeto			X				
Introdução			X				
Problema da pesquisa			X				
Justificativa			X				
Objetivo geral			X				
Metodologia				X			
Critérios de inclusão				X			
Critérios de exclusão				X			
Aspectos éticos				X			
Desfecho primário				X			
Desfecho secundário				X			
Análise de dados				X			
Resultados esperados				X			
Cronograma da pesquisa				X			
Orçamento da pesquisa				X			
Resumo				X			
Palavras chave				X			
Revisão de literatura					X		
Referências bibliográficas					X		
Entrega do relatório					X		
Submissão na Plataforma Brasil					X		
Submissão no ETEM					X		
Submissão em revista					X		

6. ORÇAMENTO

Não ocorreram gastos devido ao trabalho ter sido realizado através de plataformas digitais.

7. REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizado um estudo que ressalta a importância da saúde na região amazônica, pois aborda a associação entre o ambiente amazônico e as doenças humanas. Ademais, aspectos geográficos e ecológicos são destacados, principalmente no que diz respeito a extensão aquática da Amazônia brasileira, que reflete nos processos infecciosos de veiculação hídrica, como é o caso da Malária (CONFALONIERI, 2005).

Da mesma forma, a Malária é um problema de saúde pública, sendo que na Amazônia é considerada como endemia regional. Desse modo, seus agentes etiológicos prevalentes são o *Plasmodium falciparum* e o *Plasmodium vivax*, que caracterizam primariamente a patologia com a tríade sintomática de febre, calafrio e cefaleia. Portanto, o diagnóstico é baseado através da clínica e de exames laboratoriais que detectam o *Plasmodium* no sangue periférico (MOURÃO, 2014).

Nesse viés, a situação epidemiológica da Malária na região amazônica brasileira identificou os estados compreendidos por ela e foi ressaltado que as condições socioeconômicas e ambientais nessa região são propícias para a sobrevivência do vetor. Com isso, o estudo trouxe uma estratégia global adotada com o foco no controle dos casos clínicos, priorizando um bom diagnóstico e medidas terapêuticas eficazes (MARTIN, 2015).

Conforme descrito, a Malária é uma doença parasitária de caráter global, que associa suas manifestações clínicas à sua patogenia. Nota-se que os eritrócitos atuam no processo de infecção e sua virulência pode afetar vários órgãos como pulmões, cérebro e placenta, levando o indivíduo a óbito. A barreira hematoencefálica atua na proteção do cérebro contra patógenos, e quando rompida pelo sequestro de glóbulos vermelhos parasitados na microvasculatura do cérebro, inicia-se o processo de infecção viral que pode resultar em convulsões e perda de consciência. Além disso, a Malária Cerebral pode ser definida como encefalopatia difusa e apresenta diferença na sintomatologia entre crianças e adultos, sendo afetado o sistema nervoso central em crianças e disfunção de múltiplos órgãos em adultos (HORA, 2016).

Igualmente, (DUNST, 2017) aborda que a Malária Cerebral é apresentada com uma estimativa de 430.000 mortes anualmente, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. Além das principais características clínicas da patologia, comprometimento da consciência e coma, pode ocorrer deficiência cognitiva e/ou neurológica, sendo que a taxa aproximada de letalidade pediátrica compreende 20%. No que diz respeito a patogênese, há duas hipóteses prováveis, a de

inflamação, onde a gravidade da MC está associada às citocinas, que medeiam e geram as respostas inflamatórias, e as quimiocinas que estarão ligadas ao patógeno, e a hipótese de oclusão vascular que provoca redução do fluxo sanguíneo microvascular, isquemia e hipóxia tecidual.

Análogo a este levantamento, o estudo pôde ressaltar que a taxa de mortalidade da Malária Cerebral em crianças é de aproximadamente 6,1% e em adultos 35,6%, assim sendo considerada alta. Vale ressaltar que, é considerado a virulência do *P. falciparum* pela aderência dos parasitas no revestimento endotelial de vasos sanguíneos pequenos. Neste sentido, destaca-se o sequestro do parasita no cérebro como uma característica patológica da MC que corrobora para interrupção do fluxo sanguíneo normalizado e influencia na coagulopatia localizada, ativando sinais anti-barreira e comprometendo assim a função fisiológica (Dvorin, 2017).

Bem como, são levantados dados referentes à incidência, contágio e disseminação da Malária Cerebral nos indivíduos em viagens por diferentes países e como sua forma severa cresce na Europa e países como Estados Unidos e Canadá (KENDJO, 2019).

No que diz respeito a patogênese, a interação entre parasitas e células hospedeiras podem levar a Malária Cerebral e a sua gravidade está ligada com a exposição e estado imunológico, bem como a idade são fatores de risco para o desenvolvimento. Os autores descrevem que a MC pode ser ocasionada por um adesivo específico do parasita no endotélio cerebral e ativação das plaquetas como moduladoras, desse modo, ao aderir nos eritrócitos infectados promovem a coagulação e permeabilidade vascular como disposição de determinada patogenia. Além disso, a trombina é considerada principal modulador da inflamação e liga-se a alteração direta da proteína C corroborando para a disfunção endotelial. Nesta mesma linha, verificou-se que a malária falciparum grave pode estar associada a regulação negativa de vias anticoagulantes de endógenos normais (Wassmer, 2016).

A Malária Cerebral grave é ocasionada pela adesão dos receptores aos eritrócitos infectados e o mecanismo está associado com as proteínas do parasita PfEMP, ocluindo os vasos, devido isso, as manifestações comumente apresentadas no cérebro relacionam-se com inchaço súbito e rápido, inflamação e edema. Outrossim, há hipótese de que a infecção por *P. falciparum* com a remoção seletiva de eritrócitos pode acarretar na interrupção da barreira hematoencefálica, desse modo é possível que haja perda de citoproteção sugerindo a patologia da malária cerebral humana (Adams, 2021).

Nesta mesma linha, a MC é considerada como emergência médica devido as suas

apresentações clínicas consideradas graves, entre elas, convulsões e deficiência neurológica. Os biomarcadores da Malária identificados podem auxiliar no diagnóstico e planos terapêuticos, visualizou-se que a angiopoietina-Tie-2 é um mecanismo regulador da função vascular e pode estar ligado com o prognóstico grave da doença. De modo geral, a clínica dos pacientes é caracterizada por lesões cerebrais que podem se manifestar a longo prazo juntamente com deficiências neurocognitivas, como dificuldade de fala, déficit de memória, bem como complicações comuns da malária cerebral envolvendo hipoglicemia e hiperpirexia, sendo considerada de suma importância o diagnóstico e tratamento precoce para que ocorra uma menor taxa de mortalidade (Yusuf, 2017).

Além dos já citados mecanismos patológicos, o processo diagnóstico, dado majoritariamente a pacientes comatosos, com histórico de febre em locais preferencialmente endêmicos, no descarte de outras etiologias. O Trabalho evidencia, ainda, a importância de se encontrar formas assexuadas do *P. falciparum* em exames sanguíneos. Além disso, a revisão aponta a eficácia que a criação de testes rápidos para diagnóstico da doença teria para seu combate agilizado (LUZOLO, 2019).

Quanto aos fatores imunológicos da doença, cabe realçar a importância do acúmulo de leucócitos como fator importante no prognóstico, e correlacionando-o com a fisiopatologia. Nele, são evidenciados os mecanismos de ativação de células endoteliais e sequestro de células sanguíneas infectadas como percurso da MC (SIERRO, 2019). O papel da barreira hematoencefálica, e as possíveis intervenções terapêuticas para a DM são abordados em um estudo de revisão alemã. Nele, são detalhados os fatores pró-inflamatórios responsáveis pela manifestação da doença no sistema nervoso central (NISHANTH, 2019).

Ademais, (BRUNEEL, 2019) destaca também, a ativação de células endoteliais e o sequestro de eritrócitos infectados como vias patofisiológicas da doença, e acrescenta a disfunção de coagulação sanguínea, como outra responsável pelo processo. Ainda assim, polimorfismos genéticos do parasita e hospedeiro, quimio suscetibilidade, intensidade da imunidade anti-malária, presença de co-infecções, status nutricional do paciente, comorbidades e acesso a diferentes serviços de saúde são referenciados como outros fatores que podem atuar como determinantes no progresso da patologia em um indivíduo.

Uma das características marcantes da Malária Cerebral é a quebra da barreira hematoencefálica (BBB) pelo *Plasmodium falciparum* e isso acontece pelo sequestro de hemácias

infectadas com o Plasmodium para a BBB, após a quebra da BBB ocorre vazamento de fluido, edema vasogênico e herniação do cérebro. (Tunon-Ortiz A, Lamb TJ)

(FREIRE ANTUNES,LUCAS) expõe que os casos de MC geralmente são apresentados por encefalopatia difusa, convulsões, inconsciência, retinopatia e coma e que casos pediátricos são de piores prognósticos da mesma forma que (et al. Malar J) também descreve as principais características sendo estas e acrescentando ainda hemiplegia, ataxia, paresia e déficits na fala.

Em suma, foi feito uma pesquisa entre 11 pacientes (5 adultos e 6 crianças) com anormalidades na ressonância magnética, foi constatado que todos os pacientes apresentavam edema, todos tiveram espessamento cortical uni ou bilateral e com predominância de acometimento na porção posterior, foi observado também que em todos os pacientes adultos e metade dos casos pediátricos estes apresentaram: Edema vasogênico e citotóxico; Encefalopatia reversível posterior, (além de retinopatia em alguns dos casos) (Mohanty S).

8. JUSTIFICATIVA DE NÃO SUBMISSÃO AO CEP

Este é o projeto de pesquisa de uma revisão integrativa, que não será submetida ao Comitê de Ética e Pesquisa, porque, em seu desenvolvimento foram utilizados dados já divulgados em literaturas de saúde prévias, de domínio público. Nesse sentido, não serão feitas pesquisas com seres humanos e/ou animais, o que justifica seu não envio ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] BRASÍLIA, 27 DE OUTUBRO DE 1966; 145º DA INDEPENDÊNCIA E 78º DA REPÚBLICA. Lei nº LEI Nº 5.173, DE 27 DE OUTUBRO DE 1966., de 27 de outubro de 1966. Dispõe sobre o Plano de Valorização Econômica da Amazônia; extingue a Superintendência do Plano de Valorização Econômica da Amazônia (SPVEA), cria a Superintendência do Desenvolvimento da Amazônia (SUDAM), e dá outras providências. [S. l.], 27 out. 1966.
- [2] IBGE atualiza Mapa da Amazônia Legal. In: IBGE atualiza Mapa da Amazônia Legal. Agência IBGE notícias: Geociências, 16 jul. 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/28089-ibge-atualiza-mapa-da-amazonia-legal#:~:text=Em%201966%2C%20a%20Lei%205.173,oeste%20do%20meridiano%20de%2044%C2%BA>. Acesso em: 28 fev. 2021.
- [3] DETECÇÃO precoce de epidemias de malária no Brasil:: uma proposta de automação. Epidemiologia e Serviços de Saúde, [S. l.], p. 1 - 13, 1 jun. 2006.
- [4] NOBRE, C. A. “Recent Progress in Modeling Biome-Climate Interactions in Amazônia”. Resumo 19.2. Anais III Conf. Cient.do LBA, 27-29 de julho, 2004. Brasília, DF, Cd-Rom.
- [5] CONFALONIERI, Ulisses E. C.. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. Estudos Avançados, [S.L.], v. 19, n. 53, abr. 2005. FapUNIFESP (SciELO).
- [6] CRUZ, O. G. Considerações gerais sobre as condições sanitárias do rio Madeira. Rio de Janeiro, Papalaria Americana, 1910. Relatório sobre as condições médico-sanitárias do Valle do Amazonas. Rio de Janeiro, Jornal do Comércio, 1913.
- [7] DE BARROS, F. S. M.; HONORIO, N. A.; ARRUDA, M. E. Survivorship of *Anopheles darlingi* (Diptera: Culicidae) in Relation with Malaria Incidence in the Brazilian Amazon. Plos One, v. 6, n. 8, Aug 8 2011.
- [8] MARTINS-CAMPOS, K. M.; PINHEIRO, W. D.; VITOR-SILVA, S.; SIQUEIRA, A. M.; MELO, G. C.; RODRIGUES, I. C.; FE, N. F.; BARBOSA, M. D. V.; TADEI, W. P.; GUINOVART, C.; BASSAT, Q.; ALONSO, P. L.; LACERDA, M. V. G.; MONTEIRO, W. M. Integrated vector management targeting *Anopheles darlingi* populations decreases malaria incidence in an unstable transmission area, in the rural Brazilian Amazon. Malaria journal, v. 11, Oct 23 2012.

- [9] VALLE, D.; CLARK, J. Conservation Efforts May Increase Malaria Burden in the Brazilian Amazon. *Plos One*, v. 8, n. 3, Mar 6 2013.
- [10] CARDOSO, R. F.; GOLDENBERG, P. Malária no Estado do Amapá, Brasil, de 1970 a 2003: trajetória e controle. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, p. 1339-1348, 2007.
- [11] OLIVEIRA-FERREIRA, J.; LACERDA, M. V. G.; BRASIL, P.; LADISLAU, J. L. B.; TAUIL, P. L.; DANIEL-RIBEIRO, C. T. Malaria in Brazil: an overview. *Malaria journal*, v. 9, p. -, Apr 30 2010.
- [12] WHO. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94 Suppl 1:S1-90. Review
- [13] SAMPAIO, V. S. et al. Malaria in the state of amazonas: A typical brazilian tropical disease influenced by waves of economic development. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 48, n. Suppl I, p. 4-11, 2015.
- [14] WHO. World Malaria Report. [S.l: s.n.], 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019>>.
- [15] Carlos BC, Rona LDP, Christophides GK, Souza-Neto JA. A comprehensive analysis of malaria transmission in Brazil. *Pathog Glob Health.* 2019 Feb;113(1):1-13. doi: 10.1080/20477724.2019.1581463. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30829565; PMCID: PMC6425916.)
- [16] TAUIL, Pedro et al. A malária no Brasil. *Cafajeste. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, pág. 71-111, março de 1985. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X1985000100009&lng=en&nrm=iso>. acesso em 28 de fevereiro de 2021. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1985000100009> .
- [17] Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. p. 31-54. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
- [18] Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH, et al. The international limits and population at risk of Plasmodium vivax transmission in 2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8):e774.
- [19] GOMES, Andréia Patrícia et al . Malária grave por Plasmodium falciparum. *Rev. bras. ter. intensiva*, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 358-369, Sept. 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000300015&lng=en&nrm=iso>.

access on 28 Feb. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>.

[20] SIERRO, Frederic; GRAU, Georges E. R.. The Ins and Outs of Cerebral Malaria Pathogenesis: immunopathology, extracellular vesicles, immunometabolism, and trained immunity. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], v. 10, 17 abr. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00830>.

[21] BRUNEEL, F.. Human cerebral malaria: 2019 mini review. *Revue Neurologique*, [S.L.], v. 175, n. 7-8, p. 445-450, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.008>.

[22] LUZOLO, Ange Landela; NGOYI, Dieudonné Mumba. Cerebral malaria. *Brain Research Bulletin*, [S.L.], v. 145, p. 53-58, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.01.010>.

[23] KENDJO, Eric; HOUZÉ, Sandrine; MOURI, Oussama; TAIEB, Aida; GAY, Frédérick; JAURÉGUIBERRY, Stéphane; TANTAOUI, Ilhame; NDOUR, Papa A.; BUFFET, Pierre; PI-ARROUX, Martine. Epidemiologic Trends in Malaria Incidence Among Travelers Returning to Metropolitan France, 1996-2016. *Jama Network Open*, [S.L.], v. 2, n. 4, p. 1-2, 5 abr. 2019. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama-networkopen.2019.1691>.

[24] NISHANTH, Gopala; SCHLÜTER, Dirk. Blood–Brain Barrier in Cerebral Malaria: pathogenesis and therapeutic intervention. *Trends In Parasitology*, [S.L.], v. 35, n. 7, p. 516-528, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2019.04.010>.

[25] GHAZANFARI, N.; MUELLER, S. N.; HEATH, W. R. Cerebral Malaria in Mouse and Man. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n. September, p. 1–11, 2018.

[26] WHO. World malaria report. [S.l: s.n.], 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>>.

[27] Boivin MJ, Bangirana P, Byarugaba J, Opoka RO, Idro R, Jurek AM, et al. Cognitive impairment after cerebral malaria in children: a prospective study. *Pediatrics*. 2007;119:e360–6.

[28] Birbeck GL, Beare N, Lewallen S, Glover SJ, Molyneux ME, Kaplan PW, et al. Identification of malaria retinopathy improves the specificity of the clinical diagnosis of cerebral malaria: findings from a prospective cohort study. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82:231–4.