

**SEQUELAS NEUROCOGNITIVAS
DA MALÁRIA CEREBRAL EM CRIANÇAS DE
BENGUELA
ANGOLA**

**COOPERATIVA DAS ESCOLAS DO ENSINO SUPERIOR
POLITÉCNICO UNIVERSITÁRIO [CESPU] – PORTO -
PORTUGAL**

**SEQUELAS NEUROCOGNITIVAS DA MALÁRIA
CEREBRAL EM CRIANÇAS ANGOLANAS
DE BENGUELA
ANGOLA**

ANASTÁSIO VIANEKE

ORIENTADOR: PROF. DR. BRUNO PEIXOTO

ANGOLA/ Julho/ 2011

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, de feliz memória, e à mãe que me ensinaram a engatinhar, desde cedo, tanto à nível físico como a nível de aprendizagens, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que me ensinaram a dar os primeiros passos na vida, o meu profundo reconhecimento.

À Direcção da Cooperativa do Ensino Superior Politécnico e Universitário [CESPU] que se dignou estender a Cespua para Angola, agradeço profundamente.

À Cespua- Formação Angola que, com espírito de abnegação e sacrifício soube orientar-nos e dissipar as dúvidas sempre que se impusessem.

Um agradecimento especial ao professor Dr. Bruno Peixoto (Ph.D.), meu tutor, que com muito sacrifício e paciência soube direccionar-me, dar-me luz e abrir-me caminho para a ciência neuropsicológica.

A todos os nossos professores do Mestrado que com muito sacrifício, abnegação e entrega total nos transmitiram conhecimentos profundos de Psicologia Clínica e da Saúde a minha sempiterna gratidão.

Aos meus filhos que consentiram muito sacrifício a nível económico e afectivo, suportando as ausências do pai, os meus agradecimentos.

Aos meus colegas do Curso que me acolheram com muita amizade e em muito me ajudaram, o meu profundo reconhecimento.

E a todos quantos directa ou indirectamente, fizeram com que esse processo de Mestrado fosse possível a minha imensa gratidão.

RESUMO

SEQUELAS NEUROCOGNITIVAS DA MALÁRIA SEVERA EM CRIANÇAS ANGOLANAS

A malária severa [MS] é a forma mais comum de encefalopatia em crianças africanas. Durante a sua fase aguda sintomas como convulsões, agitação, alucinações, psicose, afectação da consciência e coma, são os mais severos e comuns. O estudo das sequelas neurocognitivas é um domínio relativamente novo de pesquisa, mas com uma importância reconhecida, por causa do elevado número de novas infecções e pelas suas implicações no desenvolvimento das crianças.

O nosso estudo tem dois grupos de crianças com idades entre os 6 e 15 anos: um grupo MS (n=50), composto por crianças que tiveram episódio agudo de malária severa nos últimos 6 a 12 meses; um grupo de controlo constituído por crianças sem história clínica da malária severa. Um pequeno conjunto de testes neuropsicológicos foram administrados a ambos os grupos.

Um grupo de MS obteve resultados significativamente mais baixos em Dígitos Indirectos [DI], Pesquisa de Símbolos [PS] e Código [C] da escala de Wechsler e na 4ª série do Teste de 5 dígitos.

De acordo com os resultados obtidos, o grupo de MS mostrou marcadas alterações na memória de trabalho, flexibilidade mental, velocidade de processamento e alternância da atenção. Apesar do carácter preliminar deste estudo, o primeiro conduzido em Angola, aponta claramente para a necessidade de implementar programas de reabilitação educacional e neuropsicológicos para esta população.

Palavras-Chave: Malária severa, Malária cerebral, avaliação neuropsicológica, neurologia pediátrica, crianças.

ABSTRACT

NEUROCOGNITIVE SEQUELS OF SEVERE MALARIA ON ANGOLAN CHILDREN

Severe malaria (SM) is the commonest form of encephalopathy in African children. During its acute phase symptoms like seizures, agitation, hallucinations, psychosis, impaired consciousness and coma, are the most severe and quite common. The study of the neurocognitive sequels is a relatively new field of research but with a recognized significance because of the high number of new infections and for its implication on children's development.

Our study has two groups of children with ages between 6 and 15 years: A SM group (n=50), comprised by children who had an acute episode of SM in the last 6 to 12 months; a control group made up of children with no clinical history of SM. A brief set of neuropsychological tests were administered to both groups.

The SM group obtained significant lower scores on inverse digits, symbol search and coding of the Weschsler scale, and on the fourth series of the five digit test.

In accordance to the obtained results, the SM group showed marked alterations on working memory, mental flexibility, processing speed and on alternated attention. Despite the preliminary character of this study, the first one ever conducted in Angola, it clearly points to the need to implement educational and neuropsychological rehabilitation programs on this population.

Key Words:

Severe Malaria; Cerebral Malaria; Neuropsychological assessment; Pediatric Neurology, Children.

ÍNDICE

Introdução	10
I- Malária: sua caracterização clínica e epidemiológica.....	11
1.1. Resenha Histórica da Malária.....	12
1.2. Conceito da malária.....	14
1.3. Caracterização da malária.....	15
1.4. Quadro etiológico da malária.....	17
1.4.1. Espécies de mosquitos.....	17
1.4.1.1. Espécie Gambiae.....	17
1.4.1.2. Espécie Funestus.....	17
1.5. Ciclo de transmissão da malária.....	18
1.6. Tipos de transmissão da malária.....	20
1.6.1. Tipos de mosquitos.....	20
1.7. Quadro sintomático e sindrômico.....	24
1.7.2. Quadro sintomático.....	24
1.7.1. Quadro sindrômico.....	25
1.8. Aspectos epidemiológicos da malária.....	27
1.8.1. Prevalência.....	28
1.8.2. Incidência.....	29
1.9. Malária grave ou complicada.....	30
1.9.1. Critérios de gravidade.....	30
1.9.2. Sinais e sintomas de malária grave e/ou complicada.....	30

1.10. Malária cerebral.....	32
1.10.1.Patogénese da malária cerebral.....	32
1.10.2. Quadro clínico da malária cerebral.....	34
1.10.3. Comprometimento de alguns órgãos pela malária cerebral.....	37
1.10.4. Síndrome neurológico Pós-Malária.....	37

II – PARTE PRÁTICA

2.1. Objectivos.....	40
2.2. Sujeitos e métodos.....	40
2.2.1. Amostra.....	40
2.2.2. Avaliação neuropsicológica.....	41
2.2.2.1. Memória de Dígitos.....	41
2.2.2.1.1. Aplicação do subteste de memória de Dígitos.....	41
2.2.2.1.2. Cotação do subteste de Memória de Dígitos.....	42
2.2.2.1.3. Administração.....	43
2.2.2.1.3.1. Dígitos em sentido Directo.....	43
2.2.2.1.3.2. Dígitos em sentido Inverso.....	43
2.2.2.2. Subteste Código.....	43
2.2.2.2.1. Cotação do Subteste de Código.....	44
2.2.2.3. Subteste de Pesquisa de Símbolos.....	45
2.2.2.3.1. Cotação do Subteste de Pesquisa de Símbolos.....	46
2.2.2.4. O Teste dos Cinco Dígitos.....	46
2.2.3. Procedimento.....	47

2.2.4. Análise Estatística.....	47
2.3. Resultados.....	49
2.4. Discussão.....	49
2.5. Conclusão.....	52
Bibliografia.....	53

INTRODUÇÃO

A malária ou paludismo, é uma doença infecciosa aguda ou crónica causada por protozoários parasitas do género *Plasmodium* transmitidos pela picada do mosquito *Anopheles* fêmea e cada uma de suas espécies determina aspectos diferentes para a enfermidade. Assim, salientam-se 4 espécies do parasita: - *Plasmodium falciparum*, *P. Vivax*, *P. Malariae*, *P. Ovale* (Pasqualotto & Schwarzbald, 2006).

A mais virulenta e grave é a que é provocada pela espécie de *Plasmodium Falciparum*. Esta espécie é responsável pelo surgimento da malária grave e complicada, como a cerebral (Paterson, Carrol, Midgly, Piethall & Brown, 1996).

Segundo a O.M.S. (Organização Mundial de Saúde [OMS], 2009) a malária é uma das frequentes causas de morte em crianças nos países endémicos: mata um milhão de crianças com menos de 5 anos a cada ano; mata uma criança africana a cada 30 segundos, e muitas crianças que sobrevivem a casos severos sofrem danos cerebrais graves e apresentam dificuldades de aprendizagem(dificuldades neurocognitivas). Estima-se que cerca de 300 a 500 milhões de pessoas, no mundo por ano, são infectadas com malária.

Angola é um País endémico, embora pela sua natureza geográfica a incidência não seja uniforme. Pois existem províncias mais endémicas que outras. As Províncias de Luanda, Benguela, Namibe, Cunene e Kuando Kubango são províncias de alto risco epidémico. Luanda pela sua densidade populacional e seu deficiente saneamento básico é a Província mais endémica. Benguela representa 28% dos casos de malária registados em 2009 a nível de Angola (Fortes, 2009). Pois, também tem saneamento básico incipiente a nível dos bairros.

A Malária Cerebral é provocada pelo *plasmodium falciparum* pela oclusão de vasos sanguíneos no cérebro pelos eritrócitos infectados. Esta condição é uma das complicações mais severas, especialmente comum entre crianças, atingindo uma taxa de mortalidade de 10 a 20%, não obstante à terapia (Dumas et al. 1986; Molyneux et al., 1989). Manifesta-se de forma súbita, muitas vezes, após uma convulsão generalizada; é

precedida de sonolência, confusão, desorientação, delírio ou agitação. A história prodrômica¹ nas crianças pode ser de apenas 6 a 12 horas. É comum o relato de convulsões; e um coma não despertável de pelo menos 30 minutos (Sambo e tal, 2000).

Apesar dos aspectos neurocognitivos, da fase aguda, se encontrarem bem descritos na literatura, o mesmo não acontece relativamente às sequelas ulteriores.

Antes de entrarmos, concretamente no tema em investigação referente às características da malária cerebral e suas sequelas neurocognitivas, vamos fazer um percurso sobre o conceito de Malária, Resenha histórica da malária; Epidemiologia, etiologia e fisiopatologia da malária, aspectos clínicos da malária e outros aspectos que nos fazem compreender a essência da malária.

Assim, o presente trabalho, consta de dois capítulos. O primeiro capítulo refere-se à malária, sua caracterização clínica e epidemiológica bem como à caracterização da malária cerebral e suas sequelas neurocognitivas. O segundo capítulo trata dos objectivos, e métodos, da amostra, da avaliação neuropsicológica, da apresentação dos resultados, da discussão e da conclusão. Finalmente, apresentaremos a referência bibliográfica.

¹ Prodrômica -conjunto de sistemas que indicam próxima manifestação de uma doença; proptia.

I- PARTE

1. MALÁRIA:

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA

Caracterização da Malária Cerebral e suas sequelas neurocognitivas

1.1. Breve resenha histórica da malária

Os seres humanos são infectados pela malária há 50.000 anos. Pensa-se que antes dessa data, o número de casos em humanos seria muito baixo em comparação com os elevados índices noutros animais. Este facto, sugere que os mosquitos que se alimentam dos outros animais fossem muito mais frequentes do que o *Anopheles*, que tem predilecção pelos humanos. Só com o início da agricultura, há 10.000 anos (em algumas regiões, mas noutras só há 5.000 anos) e com o crescimento populacional e destruição dos ambientes naturais desses outros animais e seus mosquitos, é que as populações de *Anopheles* explodiram em número, iniciando-se a verdadeira epidemia de malária que existe hoje (Ferreira, 2006).

Acredita-se que a malária tenha sido a principal causa de morte entre primatas precursores do *Homo sapiens*, como os *Australopithecus* (França, Santos & Villar, 2008).

A malária foi uma das doenças que mais atingiram o Império Romano e a sua base populacional e económica, levando à sua queda (França, Santos & Villar, 2008). Santo Agostinho, o primeiro Arcebispo de Canterbury, morreu de uma doença, que muito provavelmente era malária, em 597 a.C. (França, Santos & Villar, 2008).

Em Portugal houve até ao início do século XX alguma malária transmitida por *Anopheles* que se multiplicavam em pântanos. No entanto, nunca houve uma situação catastrófica como a actual em África, porque o clima frio nunca permitiu a multiplicação de um número suficiente de mosquitos. A drenagem dos pântanos reduziu, certamente, a incidência da doença. Poções contra a malária são conhecidas na china há 30 séculos. O princípio activo dessas poções, artemisinina, é hoje usada como droga importante no tratamento da malária. Os incas, no século XVI, e depois deles o

mundo todo, já usavam o extracto da casca da quina para o tratamento da malária (Camargo, 1999).

Em 1640, o espanhol Huan del Vego usou a tintura da casca da cinchona para tratar com sucesso a malária. No entanto, só em 1820, os franceses Pierre Pelletier e Joseph Caventou extraíram com sucesso a quinina, o princípio activo antimalárico, da tintura (Ferreira, 2006).

Foi o Italiano Giovanni Maria Lancisi que, em 1717, notando que eram os habitantes dos pântanos os que mais sofriam da doença, renomeou o paludismo de malária, significando maus ares (Camargo, 1999).

O causador da malária, o *Plasmodium*, foi descoberto pelo médico do Exército Francês, Charles Louis Alphonse Laveran, trabalhando na Argélia, que recebeu o Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina pelo seu trabalho, em 1907 (Ferreira, 2006).

Foi Sir Ronald Ross da Grã-Bretanha que trabalhou no Hospital Geral da Presidência, em Calcutá que em 1898, finalmente provou que a malária era transmitida por mosquitos (Ferreira, 2006 ; Camargo, 1999).

Existem relatos desta parasitose no Egipto, pois foram encontradas múmias com mais de 3.000 anos com esplenomegália. Também o papiro de Ebers datado de 1700 a.C. menciona pacientes acometidos com esplenomegália e febre (Ferreira, 2006).

A malária é conhecida desde a Antiguidade. Provavelmente, sua origem foi na África e daí então espalhou-se pelas áreas tropicais e subtropicais de todo o mundo (Pessoa, 1972 ; Ferreira, Luz, 2003).

A África, como berço da Humanidade, é também o berço de quase todos os parasitas e doenças infecciosas humanas, muitas das quais não existem em mais nenhum lado (Pessoa, 1972).

A Malária foi sempre desde a Antiguidade, um dos principais flagelos da Humanidade. Actualmente, pelo menos 300 milhões de pessoas contraem malária por ano em todo o mundo. Destas, cerca de 1,5 a 2 milhões morrem. Quase 3 mil crianças morrem por dia de malária na África subsariana (Ferreira,(2006 ; Queiroz, Teixeira & Teixeira, 2008).

Segundo a Saúde Pública de Angola (Ministério da Saúde de Angola [MinSA], 2009), Angola tem dos mosquitos mais violentos do Mundo (*Anopheles Gigante e Anopheles Esponestes*).

Mais de sete mil pessoas morreram como consequência de malária, em Angola durante o ano de 2006 (Julião, 2007).

1.2. Conceito da malária

A Malária – termo original – medieval italiano: “mala ária” que significa” mau ar”; e que a doença era chamada, anteriormente, de “agúe” ou “ febre” devido à sua ligação com pântanos (Goldman & Ansiello, 1991).

Portanto, o vocábulo, Malária é de origem italiana que se internacionalizou e que surge em obras, em Português, na mesma altura. O termo tradicional era sezonismo, de sezão, que remonta do séc. XIII (Goldman & Ansiello, 1991).

A Malária é uma doença infecciosa parasitária grave, transmitida pela picada do mosquito *Anopheles* Fêmea (Paterson, Carrol, Midgkly, Piethall & Brown, 1996; Tuon, 2010).

A Malária ou Paludismo constitui a hemohistoparasitose de maior incidência e prevalência a nível mundial (Orduna & Lhoveras, 2002).

Das várias contribuições sobre o conceito de malária, podemos concluir que a Malária é uma doença infecciosa aguda ou crónica causada por protozoários parasitas do género *Plasmodium* transmitidos pela picada do mosquito *Anopheles* fêmea e cada uma das suas espécies determina aspectos diferentes para a enfermidade (Rang & Dale, 2003).

Segundo a Organização Mundial de Saúde [OMS](2009), é uma das doenças mais importantes para a humanidade, devido ao seu impacto e custos. É um fardo para os países atingidos, sobretudo, em África (Africana Subsariana). Quase 3 biliões de pessoas vivem em regiões endémicas (ou seja, metade da Humanidade) em mais de 100 países.

Segundo Fortes (2009), em Angola registaram-se cerca de 3.126.241 casos de doença provocada pela malária. E mais de sete mil pessoas morreram por malária em 2006 (Julião, 2007).

1.3. Caracterização da Malária

A Malária é uma doença infecto- parasitária caracterizada por febres agudas, calafrios, cefaleias, vômitos, anorexia, fadiga, diarreia, anemia, arrepios de frio, tremores e, em alguns casos, complicações que afectam os rins, o fígado, o baço, o cérebro e o sangue. A Malária pode ter, inicialmente, sintomas muito semelhantes aos da gripe (Alves, 2007; França, Santos & Villar, 2008).

Portanto, a Malária caracteriza-se pelo aparecimento, na maioria dos pacientes, de febre, calafrios, cefaleia e diaforese. Outros sintomas incluem: mal-estar, náuseas, vômitos, mialgia, dor abdominal, diarreia leve e tosse seca (tosse não produtiva). Taquicardia, icterícia, palidez, hipotensão ortostática e esplenomegália, hepatomegalia ou megalepatia e obstrução de vasos sanguíneos no cérebro (nos casos graves da doença), situação que poderá levar à morte do indivíduo (Alves, 2007; França, et al, 2008).

A malária grave ou complicada é uma infecção parasitária multiorgânica de alto risco, sendo, por isso, uma emergência médica que requer uma avaliação clínica cuidadosa e tratamento urgente sempre que possível numa unidade de cuidados diferenciados. Na ausência de sinais e de sintomas de outra patologia, o diagnóstico clínico deve ser feito com base na história, nos sinais e sintomas de doença grave (Fortes, 2009); é um conceito essencialmente operacional que permite identificar os pacientes infectados com *P. falciparum* que requerem cuidados médicos de maior complexidade do que aqueles habitualmente disponíveis nas unidades básicas de saúde. Caracteriza-se pela incapacidade de os pacientes ingerirem antimaláricos, por apresentarem disfunções de órgãos vitais, por apresentarem altas parasitemias. A malária cerebral, o edema pulmonar, a insuficiência renal aguda, a anemia grave e/ ou sangramento constituem as maiores complicações da malária grave (Ferreira & Luz, 2006).

Considera-se forma clínica de apresentação de malária grave e/ou complicada, todo o doente que na presença de um teste para malária positivo, apresente uma ou mais das seguintes manifestações:

Há malária cerebral quando o doente não está consciente (avaliar o grau do coma de acordo com a escala de Glasgow - <11 ou Blantyre >3) e existam no sangue periférico formas assexuadas de *plasmodium falciparum* e excluídas outras causas de encefalopatia; ou malária com coma que persiste por mais de 30 minutos após uma convulsão (Fortes, 2009); e ainda quando o paciente apresenta:

- Manifestações de Disfunção Cerebral (agitação psicomotora, delírio, discurso incoerente, confusão, alteração do comportamento, estupor);
 - Encefalopatia
 - Anemia severa (Hto<20% ou Hb<5g/100 ml);
 - Hiperparasitemia (>100.000 parasitas/ mm³ Ou2% em indivíduos não imunes);
 - Hipertermia (temp.> 41°C);
 - Malária álgida (hipotensão arterial, desidratação severa, shock séptico);
 - Hiponatremia;
 - Disfunção hepática (icterícia)
 - Hemólise intravascular maciça ou Febre biliosa hemoglobinúrica;
 - Insuficiência renal e hepática;
 - Hipoglicemia,
 - Shock circulatório (Hipotensão, hipoperfusão)
 - Hemorragias, coagulação intravascular disseminada;
 - Anemia normocítica grave;
 - Alterações de hemostasia;
- (Orduna & Lhooveras, 2002; Fortes, 2009; Tuon, 2010).

Portanto, a malária cerebral é apresentação clínica mais comum e a principal causa de óbito em pacientes com malária grave e/ou complicada, com início súbito, após uma crise convulsiva generalizada ou gradual (ao longo de horas ou dias). A malária cerebral envolve a presença de parasitemia por *Plasmodium Falciparum*, com exclusão de outras causas (hipoglicemia, meningite bacteriana, encefalite viral). Do ponto de vista prático, qualquer alteração do estado mental deve ser tratada como malária cerebral (Alves, 2000).

1.4. QUADRO ETIOLÓGICO DA MALÁRIA

A Malária é provocada por duas espécies de mosquitos que dão origem à *Plasmodium*. As duas espécies de mosquitos mais importantes são: *gambiae* e *funestus*.

1.4.1. Espécie *Gambiae*.

Esta espécie constitui a família *Gambiae*. Reproduz-se abundantemente na época chuvosa. E é nessa época que mais infecta o homem (SPHA, 2010).

1.4.2. Espécie *Funestus*.

Esta espécie reproduz-se mais na época seca e, sobretudo, nos campos.

Põem ovos à grandes profundidades e, por isso, resistem às queimadas.

Têm uma grande resistência de deslocação. Conseguem percorrer distâncias superiores a 7 km. Estes mosquitos têm hábito secular e hereditário de se alimentarem do plasma sanguíneo humano. Por isso, se designam de *plasmodium*. Constituem parasitas que obrigatoriamente, se alimentam do conteúdo das células humanas. Alimentam-se, sobretudo, das hemácias, pois estas (hemácias) têm nutrientes propícios para os parasitas (SPHA, 2010)

O *gambiae* e *funestus* – só são eles que estão providos de glândulas salivares onde pode desenvolver-se o *plasmodium* (SPHA, 2010).

Existem quatro espécies distintas de *Plasmodium* que podem provocar a malária no ser humano:

- *Plasmodium Falciparum*;
- *Plasmodium vivax*;
- *Plasmodium Ovale*;
- *Plasmodium Malariae* (Ordun & Lhoveras, 2002).

A enfermidade ocasionada por cada tipo de parasita conhece-se com distintos nomes: *Plasmodium Falciparum*: febre terça maligna;

- *Plasmodium Vivax*: febre terça benigna;
- *Plasmodium Ovale*: febre terça;

- *Plasmodium Malariae*: febre quartã benigna (Orduna & Lhoveras, 2002).

É de ressaltar que só o mosquito *Anopheles* fêmea é que está implicado na transmissão de malária, por estar provido de glândulas salivares e alimentar-se do sangue humano. O *Anopheles* macho tem apenas a missão de fecundar o *Anopheles* fêmea. Ele alimenta-se da seiva das árvores e doutros fluidos e nutrientes fora do homem. Por isso, ele não é vector da transmissão da malária.

1.5. Ciclo de transmissão de malária

A infecção humana começa quando um mosquito *Anopheles* fêmea infectado inocula, no homem, esporozóitos dos plasmódios a partir da sua glândula salivar durante a hematofagia.

O *Gambiae* e *Funestus* – só são eles que estão providos de glândulas salivares onde pode desenvolver-se o *Plasmodium*.

Para perpetuarem o *Plasmodium*, chupam os gâmetas através da saliva e fecundam-se dentro do mosquito. Os gâmetas são ingeridos pelo mosquito, a partir do homem, emparelhados, e quando entram no mosquito apenas se fecundam e se multiplicam (Saúde Pública, Huambo – Angola [SPHA], 2010).

E quando picarem o homem o *Plasmodium* é introduzido neste através da saliva e em fracções de segundos (9^{''} a 10^{''}) chegam ao fígado do homem através do plasma sanguíneo. Daí a designação de *Plasmodium* (SPHA, 2010).

Os gâmetas no mosquito fecundam-se, formando o zigoto. Este amadurece, formando o oocineto que penetra e se enquista na parede intestinal do mosquito. O oocisto (célula-ovo) resultante, multiplica-se por divisão assexuada até romper-se e libertar grande quantidade de esporozóitos (móveis) que em seguida migram para a hemolinfa até às glândulas salivares do mosquito onde aguardam a inoculação no ser humano, na segunda picada (Luz, Ferreira, 2003).

Os esporozóitos¹ saem já activos do mosquito e penetram no sangue humano através da saliva pelos capilares linfáticos, chegando ao fígado em 9^{''} a 10^{''}. Os esporozóitos em

30 minutos e em menos de 60 minutos, aderem e invadem os hepatócitos. No interior de cada hepatócito, ocorre o processo de multiplicação por esquizogonia; num período de 12 (*P.Falciparum*) a 30 dias saem dos mesmos (na forma de merozoítos tissulares) em número que ronda os 30.000 parasitas (produto do *Plasmodium Falciparum*), para invadir e aderir às hemácias (fase eritrocítica), passando por um período de crescimento (trofozoítos) e multiplicação (esquizonte), no interior da hemácia, dando origem a esquizogonia eritrocítica, semelhante a anterior (Ferreira, 2003).

Os merozoítos na corrente sanguínea invadem as hemácias e se transformam em anel, depois em trofozoítos (merozoítos em crescimento) e esquizontes, formas assexuadas. Os esquizontes maduros ocasionam a ruptura das hemácias hospedeiras, libertando a próxima geração de merozoítos, produzindo a infecção sintomática à medida que invadem e destroem as hemácias (Krogstad, 2005).

Os sintomas que incluem tremores, arrepios de frio e febre só aparecem quando os glóbulos vermelhos do sangue, infectados pelos parasitas se rompem e libertam mais parasitas (os merozoítos) na circulação do sangue (Paterson, Carrol, Midgley, Piethall, Brown, 1996).

Os esporozoítos vêm camuflados de alimentos; o fígado, por isso, lança-os para o sangue e aí alojam-se nas hemácias onde se alimentam do conteúdo destas (Molunex, et al.,1989).

Quando as hemácias destroem o núcleo da célula, o líquido nuclear vai para o sangue e como é de cor amarelada, aparece a urina acastanhada do palúdico. Os arredores das hemácias, normalmente, têm a cor avermelhada (Fortes, 2009).

Portanto, a infecção humana começa quando um mosquito *Anopheles* fêmea inocula esporozoítos dos plasmódios a partir da sua glândula salivar durante a hemotofagia. Os esporozoítos² são transportados pela corrente sanguínea até ao fígado, onde invadem as células do parênquima hepático e começam o período de reprodução assexuada.

² Os esporozoítos- Cada uma das pequeníssimas células alongadas, provenientes da esporulação do ovo no ciclo evolutivo de alguns esporozoários que é um esporo durável ou zigoblasto (Diicion. L.Port. Porto Editora). são muito delgados, um tanto curvos, medindo 12 a 15 micra de comprimento, afilados em ambas as extremidades, possuem um núcleo alongado e são desprovidos de pigmento (Pessoa, 1972 de Ferreira, luz, 2003).

Mediante esse processo de ampliação (multiplicação), (conhecido como esquizogonia³ ou merogonia intra-hepática ou pré – eritrocitária), um único esporozóito produz vários merozóitos-filhos (Ferreira & Luz, 2003).

Nas infecções por *Plasmodium Vivax*, uma parcela das formas intra – hepáticas não se divide de imediato, permanecendo latente, na forma de hipnozoitos, por um período variável de 3 semanas a 1 ano ou mais antes que a reprodução comece, e são a causa das recidivas das infecções (Ferreira & Luz, 2003).

Mais tarde, a célula se rompe, libertando merozóitos móveis para a corrente sanguínea e rapidamente os merozóitos invadem os eritrócitos e se transformam em trofozoítos. Ao fim do ciclo evolutivo intra-eritrocitário, o parasita consumiu quase toda a hemoglobina e cresceu a ponto de ocupar a maior parte do eritrócito. Agora denomina-se esquizonte. Ocorrem múltiplas divisões celulares (esquizogonia ou merogonia), e o eritrócito se rompe para libertar 6 a 30 merozoitos-filhos, cada um, potencialmente, capaz de invadir um novo eritrócito e repetir o ciclo (Ferreira & Luz, 2003).

1.6. Tipos de transmissão da Malária

Para a Malária existem dois tipos de transmissão:

- Acidental; quando a transmissão é feita através de ferros, transfusão sanguínea, agulhas e transmissão transplacentária (Camargo, Silva & Ieda, 1999).
- Natural; quando a transmissão é feita através de dois seres: um predador ou hospedeiro intermediário (mosquito) e um outro, hospedeiro(o homem) (SPHA, 2010).

1.6.1. Tipos de Mosquitos

Para a transmissão da malária, existem dois subgrupos de mosquitos:

1. Existe um subgrupo de mosquitos que só infecta fora de casa, pois vivem fora das residências. Designam-se por exofílicos.

³ Esquizogonia -> do gr. Skhizein, “fender” + goneia, “Geração”.

- Fase do ciclo evolutivo de alguns esporozóitos, em que se verifica a formação de merozóitos (esporos imediatos)(Dicionário L. Port. Porto Editora).

Estes mosquitos além de viverem foras das residências também comem fora. Por comerem fora das casas, designam-se por exofágicos. Assim, esse subgrupo designa-se por exofílico e exofágico (SPHA, 2011).

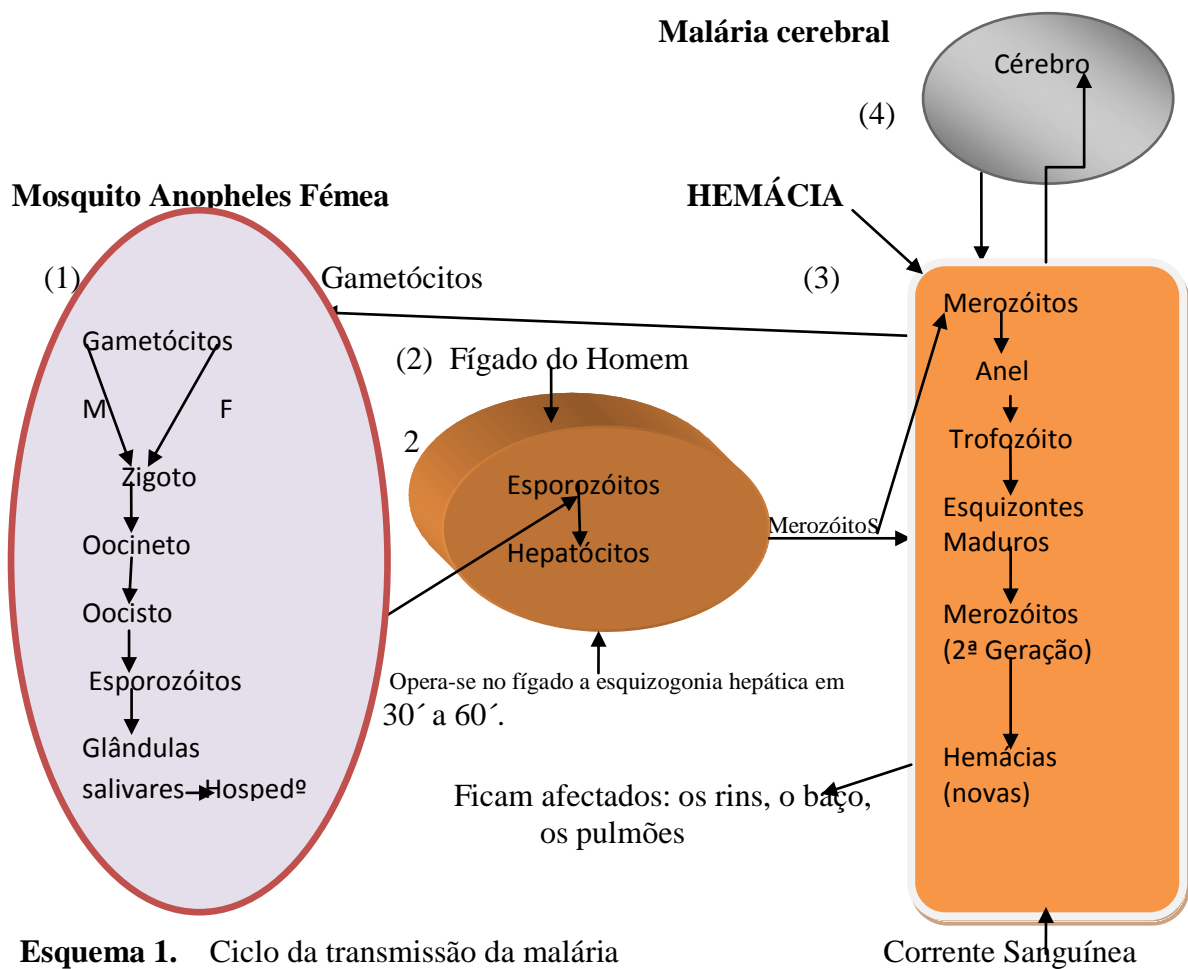
2. Outro subgrupo vive nas casas. Este tipo de mosquitos que vive dentro das casas, só infecta o homem dentro de casa. Por viver dentro das casas designa-se por endofílico. Este subgrupo de mosquitos também come dentro de casa. Por comer dentro de casa, chamam-se endofágicos (SPHA, 2011).

É de ressaltar que os ancestrais desses mosquitos só se alimentavam do sangue dos humanos. As espécies subsequentes conservam esse hábito e, até aos nossos dias, continuam a preda o homem; por isso, denominam-se de Antropofílicos (SPHA, 2011).

Outro tipo de mosquitos herdaram dos seus ancestrais hábitos de se alimentarem do sangue dos animais: são mosquitos Zoofílicos (SPHA, 2011).

A malária é transmitida pela picada das fêmeas de mosquitos do género *Anopheles*. A transmissão, geralmente, ocorre em regiões rurais e semi-rurais, mas pode ocorrer em áreas urbanas, principalmente em periferias. Em cidades situadas em locais cuja altitude seja superior a 1500 metros, o risco de aquisição de malária é pequeno. Os mosquitos têm maior actividade durante o período da noite, isto é, do crepúsculo ao amanhecer. Contaminam-se ao picar os portadores da doença, tornando-se o principal vector de transmissão desta para outras pessoas. O risco maior de aquisição de malária é no interior das habitações (através de mosquitos *endofílicos*), embora a transmissão também possa ocorrer ao ar livre (através de mosquitos *exofílicos*)(Dumas et al., 1986).

O mosquito da malária atinge números suficientes de indivíduos para a transmissão da doença em regiões onde as temperaturas médias sejam cerca de 20-30° C, e humidade alta. Só os mosquitos fêmeas picam o homem, pois alimentam-se de sangue. Os machos vivem de seivas de plantas. As larvas desenvolvem-se em águas paradas, e a prevalência máxima ocorre durante as estações de chuva abundante (Ferreira & Luz, 2003)



Esquema 1. Ciclo da transmissão da malária

Ilustração 1- Quando o anopheles fêmea pica um ser humano para se alimentar do seu sangue ingere gametócitos masculinos e femininos, formando um zigoto no intestino médio do insecto. Este zigoto amadurece formando oocinetos que penetra e se enquistam na parede do estômago do mosquito, transformando-se em oocisto. Daí libertam-se milhares de esporozóitos móveis resultantes da divisão assexuada. Em seguida migram pela hemolinfa até às glândulas salivares do mosquito onde aguardam a inoculação noutro hospedeiro humano (1). Duas das quatro espécies patogénicas ao ser humano (*P. Vivax* e *P. Ovale*) ficam latentes no

fígado(hipnozóitos) . Entre 2 a 11 meses ou mais, após a infecção inicial, os hipnozoitos podem ocasionar uma recaída da malária. Quando um mosquito infectado pica um ser humano, os esporozóitos através dos capilares linfáticos são transportados pelo sangue até ao fígado do homem (2), onde invadem os hepatócitos. No interior de cada hepatócito ocorre o processo de esquizogonia; num período de 7 a 12 dias rompem os hepatócitos e libertam os merozóitos que vão para a corrente sanguínea (3) invadindo as hemácias, transformando-se em anel depois em trofozóito e em esquizonte, formas assexuadas. Os esquizontes maduros ocasionam a ruptura das hemácias hospedeiras, libertando próxima geração de merozóitos que vão invadir novas hemácias. Aí, alimentam-se de todo o conteúdo hemático, incluindo o do núcleo, originando a urina amarelada do palúdico bem como as fezes escuras. Se os merozóitos através da corrente sanguínea invadirem o cérebro, vão originar dificuldade de circulação sanguínea cerebral, dando origem à oclusão de vasos sanguíneos no cérebro pelos eritrócitos infectados, provocando convulsões e coma.

Assim, surge a malária cerebral através da modificação na Barreira Hematoencefálica [BHE] e dano neuronal, resultante da activação endotelial e sequestro de eritrócitos parasitados na microcirculação cerebral (Lou et al, 2001) (4).

Neste ciclo, o *Plasmodium Falciparum* ataca, com muita rapidez, todas as células jovens e velhas. Aí está a sua gravidade, a sua virulência e sua letalidade.

As hemácias parasitadas também são destruídas e originam ora outros merozóitos, ora gametócitos, células precursoras dos gâmetas do parasita e que são tanto femininas (macrogametócitos) quanto masculinas (microgametócitos) (Ferreira, 2006).

Como surge a doença nos seres humanos?

A doença nos seres humanos é causada pelos efeitos directos da invasão e destruição eritrocitária pelo parasita assexuado e pela reacção do hospedeiro. Depois de uma série de ciclos assexuados (*Plasmodium Falciparum*) ou imediatamente após a sua libertação do fígado (*Plasmodium vivax*), alguns dos parasitas desenvolvem-se em formas sexuadas de vida longa, morfologicamente distintas, responsáveis por transmitir a malária (Rang & Dale, 2003).

Dos quatro tipos de plasmodium existentes, o mais agressivo e virulento é o *P. Falciparum* que se multiplica mais rapidamente e, conseqüentemente, invade e destrói mais hemácias que as outras espécies, causando assim, um quadro de anemia mais

imediatamente. Além disso, os glóbulos vermelhos parasitados pelo *P. Falciparum* sofrem transformações na sua estrutura que os tornam mais adesivos entre si e às paredes dos vasos sanguíneos, causando pequenos coágulos que podem gerar problemas cardíacos como trombose e embolias (Ferreira & Luz, 2003).

O *P. Falciparum* tem predileção por glóbulos vermelhos de qualquer idade (isto é, células hepáticas novas e velhas), o que explica que a parasitemia que se alcança durante a infecção por este último possa ser elevada, acompanhada dum quadro clínico grave que pode provocar a morte do paciente. O *P. Malariae*, por exemplo, só tem predileção pelas células velhas. O que o torna menos agressivo (Orduna & Lloveras, 2002; França et al, 2008).

Na Malária provocada por *P. Falciparum* à hemólise⁴ juntam-se outros fenómenos, como a libertação de citoquinas, os mecanismos de adesão e a alteração da permeabilidade vascular, que explicam o desenvolvimento de quadros clínicos graves. Na malária provocada pelo *P. Falciparum*, a duração da fase intra-hepática é de cinco dias e meio; a duração do ciclo eritrocitário é de 48 horas; o número de merozóitos libertos pelas células hepáticas afectadas pelo *P. Falciparum* é de 30.000 (Orduna & Lloveras, 2002). O que ultrapassa as outras espécies de *Plasmodium*, como, por exemplo, o *P. Vivax* que só liberta 10.000 (Orduna & Lloveras, 2002).

Portanto, a Malária pelo *P. Falciparum* – é muito mais grave do que outros tipos de malária, porque o parasita ataca todas as células vermelhas do sangue, não apenas as células jovens ou velhas, como o fazem outros tipos. Isto faz com que os glóbulos vermelhos se tornem muito pegajosos (Camargo, 1999).

1.7. Quadro Sintomático e Sindromático

1.7.1. Quadro sintomático

Os sintomas da malária envolvem a clássica tríade: febre, calafrio e dor de cabeça.

Sintomas gerais: como mal-estar, dor muscular, sudorese, náuseas e tonturas, podem preceder ou acompanhar a tríade sintomática, referenciada no parágrafo anterior.

Os sinais e sintomas da malária incluem:

⁴ Hemólise - Rompimento das hemácias.

Febre: o sintoma mais frequente, com subida rápida da temperatura que atinge 39° a 41°C, seguida de descida lenta, em 4 a 8 horas, e acompanhada habitualmente de cefaleias, mal-estar geral: sudação profusa, prostração, mialgias, artralgias são também sintomas frequentes, podendo, igualmente, surgir sintomas gastrointestinais, icterícia⁵ e colúria⁶(Queiroz, Teixeira & Teixeira, 2008; Sambo et al, 2000).

A Malária grave, que resulta do facto de o *Plasmodium* se sequestrar nos capilares dos órgãos vitais, pode incluir malária cerebral, anemia grave, hipoglicemia (concentração de glicose sanguínea inferior a 40mg/100ml), dor abdominal forte, sonolência e redução da consciência, podendo levar ao coma nos casos de malária cerebral e redução da consciência. A infecção de indivíduos não imunes pelo *Plasmodium Falciparum* pode resultar em forma grave e complicada, caracterizada pelo acometimento e disfunção de vários órgãos ou sistemas: sistema Nervoso Central, sistema hematopoiético, aparelho respiratório, fígado, sistema circulatório, rins e coagulação sanguínea intravascular disseminada e *shock*, anemia normocítica grave, edema pulmonar, esplenomegália e megalepatia (Sambo, et al, 2000; Queiroz, Teixeira & Teixeira, 2008; Tuon, 2010).

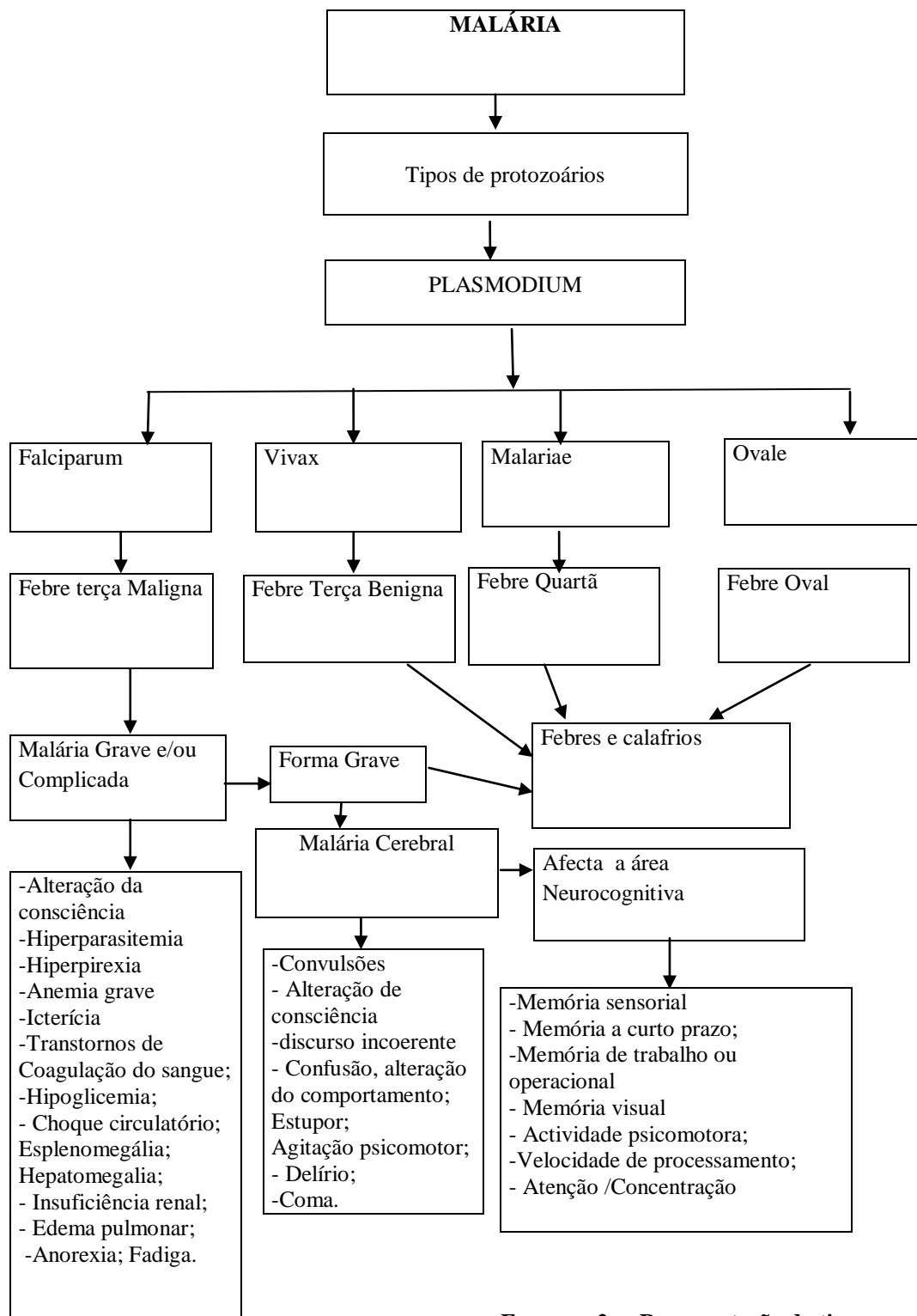
1.7.2. Quadro sindrômico

Outros sinais e sintomas estão presentes, em maior ou menor intensidade, na dependência do tempo de evolução da doença e da condição imune do paciente. Mal-estar geral, mialgias, artralgias, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, icterícia e hepatomegalia são achados comuns na malária por qualquer *Plasmodium*. (Severo, 2006).

Segundo Orduna & Lhoveras (2002) as formas mais graves e complicadas de malária estão associadas a *Plasmodium Falciparum* (terça maligna) que pode apresentar-se com um quadro clínico muito variável e com sintomas inespecíficos como febre, calafrios, cefaleia, astenia, decaimento e dor lombar(ver esquema 2). A periodicidade do ciclo, em caso de que se estabeleça, é de 48 horas. Também pode apresentar-se com um síndrome diarréico, sobretudo em crianças.

⁵ Icterícia, coloração amarelada da pele, conjuntivas e outras membranas mucosas, causadas por um excesso de pigmentos biliares no sangue. Em condições normais, estes pigmentos estão presentes no sangue como resultado da destruição da hemoglobina das hemácias.

⁶ Colúria, existência de pigmentos biliares na urina, geralmente, acompanhada de icterícia (do gr. Ourôn “urina” e -ia).



Esquema 2 - Representação do tipo de infecção e do quadro sindrômico da malária complicada.

1.8. Aspectos Epidemiológicos da Malária

A malária é uma doença tipicamente tropical que necessita de todos os factores envolvidos no seu ciclo para se manter endémica. Geralmente, acontece próximo às florestas, junto de pântanos e lagoas, com temperatura alta, onde reside o vector, em zonas com presença de pessoas infectadas, que permitem a persistência do parasita no seu reservatório humano (Braga, Alcântara, Silva & Nascimento, 2003).

A malária é endémica em África, numa boa parte do Sul e do Sudeste de Ásia, na América central e no Norte da América do Sul (Sambo, Borges & Borges, 2000; Rosas, 2003; Pessoa, 1972).

Actualmente, é endémica em mais de 90 países, com uma população exposta ao risco, aproximadamente, de 2.400 milhões de pessoas (Sambo et al, 2000; Queiroz, Teixeira & Teixeira, 2008).

A Organização Mundial de Saúde [OMS] estima em cerca de 300 a 500 milhões de pessoas no mundo por ano, com malária (Sambo, et al. , 2000).

Cada região do mundo tem a sua fauna específica de *Anopheles* e a epidemiologia da malária depende da composição dessa fauna (Camargo, 1999).

Em 1900, a maior parte (>80%) da superfície terrestre era afligida pela malária, que só poupava as regiões polares e sub-polares. Nem os mais avançados da Europa estavam a salvo. Os países mediterrânicos, mormente a Itália, eram os principais centros malarígenos do continente europeu (Camargo, 1999; França et al, 2008).

Angola é um País epidemiológico da malária. Salientamos que não tem uma incidência epidemiológica uniforme.

Assim, a parte norte do País classifica-se como de alta transmissão; o Centro e o Nordeste são de transmissão moderada estável, pese embora, algumas vezes se verifiquem alguns surtos epidemiológicos; o sul e o sudeste são de transmissão moderada e instável (Projecto SES- USAID – Malária, 2006).

Luanda é uma província considerada de risco endémico pelas suas características geomorfológicas e climáticas, pela sua elevada densidade demográfica peri-urbana e consequente deficiente saneamento do meio (Fortes, 2009).

Segundo Fortes (2009), em Angola predominam as infecções provocadas pelo *Plasmodium falciparum* (87%), seguido de *Plasmodium Vivax* (0%), *Plasmodium Ovale* (1%) e *Plasmodium Malariae* (2%) – resultado de estudos de 2007. Apesar de terem sido identificadas e implicadas várias espécies anofelinas na transmissão da doença, predomina o complexo do *Anopheles Gambiae* e *Anopheles funestus*.

Os mosquitos que afectam o homem desenvolvem-se em áreas pantanosas e com temperatura elevada. O Norte de Angola é bastante pluvioso, húmido e quente. Por isso, aí a incidência endémica de Malária é maior que no resto do País.

1.8.1.Prevalência

A malária constitui um grave problema nos trópicos. Afecta em todo o mundo 200 a 300 milhões de pessoas e mata, anualmente, só em África, mais de 1 milhão de indivíduos (O.M.S, 2009; Ferreira & Luz, 2003; Tuon, 2010).

A malária é prevalente, potencialmente, em todas as regiões tropicais de todos os continentes e em muitas regiões subtropicais. Hoje, em dia, a África é, particularmente atingida, estando poupadas apenas o norte e a África do Sul. Na América existe em toda a Região Central (México e países do istmo) e norte da América do Sul, incluindo mais de metade do território do Brasil (todo o Nordeste e Amazônia) e ainda nas Caraíbas (não existe no Sul, incluindo o sul do Brasil). Na Ásia está presente em todo o subcontinente indiano, Médio Oriente, Irão, Ásia Central, Sudeste asiático, Indonésia, Filipinas e sul da China. A Malária já existiu, mas foi erradicada no século XX da região mediterrânica, incluindo Sul da Europa: Portugal, Espanha, Itália, Sul da França e Grécia; e no Sul e Oeste dos EUA. Ao todo, vivem quase 3 biliões de pessoas em regiões endémicas (ou seja, metade da humanidade) em mais de 100 países (Goldman & Ansello, 1991; O.M.S, 2006; França, Santos & Villar, 2008).

Angola é um País endémico. Porém, pela sua natureza geográfica a sua endemicidade não é uniforme. Pois, existem províncias mais endémicas que outras. Assim, nas 18

províncias do País, regista-se uma transmissão mais elevada nas províncias nortenhas (Cabinda, Uíge, Malange, Kuanza Norte, Lunda Norte e Lunda Sul, Luanda); nas províncias do Centro (Kuanza-Sul, Benguela, Huambo, Bié, Moxico), existe uma transmissão moderada estável; nessas províncias do centro, Benguela tem maior índice de endemicidade; representa 28% dos casos de malária registados em 2009; nas Províncias do Sul (Namibe, Cunene, Huila e Kuando Kubango), a transmissão é moderada instável, podendo, ocorrer alguns surtos epidémicos. Nota-se um aumento de transmissão durante a estação das chuvas, com pico entre os meses de Janeiro e Maio (Ministério da Saúde da República de Angola [MinSaRA] /Programa Nacional de Controlo de malária [PNCM], 2008).

1.8.2. Incidência

A malária constitui um dos maiores problemas sanitários de grande parte das regiões tropicais.

As crianças das zonas afectadas sofrem crises repetidas, e muitas morrem. Só em África, a malária mata anualmente cerca de 1 milhão de crianças (Paterson, Carrol, Midgly, Piethal & Brown, 1996).

Segundo a Organização Mundial de Saúde [O.M.S], (2009) aproximadamente 3,2 bilhões de pessoas vivem em áreas de transmissão da doença e apresenta uma incidência anual de 350 – 500 milhões de casos, que resultam na morte de 1,5 a 2 milhões de pessoas, especialmente em decorrência da forma complicada da doença. Os países da África Tropical respondem por mais de 90% dos casos clínicos da malária no mundo e pela maioria dos casos letais, predominantemente, em crianças que vivem em áreas remotas, com difícil acesso a serviços médicos. A Malária mata 1 milhão de crianças com menos de 5 anos a cada ano; mata uma criança africana a cada 30 segundos e, muitas crianças que sobrevivem a casos severos sofrem danos cerebrais graves e apresentam dificuldades de aprendizagem (dificuldades neurocognitivas) (Queiroz et al, 2008; Tuon, 2008).

A O.M.S. (2009) estima em cerca de 300 a 500 milhões de pessoas, no mundo, por ano, infectadas pela malária. Ela mata cerca de 2 milhões de pessoas em cada ano, cerca de um milhão das quais são crianças com menos de 5 anos.

1.9. MALÁRIA GRAVE E/OU COMPLICADA

Depois de termos dado uma panorâmica geral sobre a Malária de forma holística, agora, vamos abordar sobre a malária grave e/ou complicada e mormente sobre a Malária Cerebral que é uma das formas clínicas da apresentação de malária grave e/ou complicada.

A malária grave ou complicada é uma infecção parasitária multiorgânica de alto risco, sendo, por isso, uma emergência médica que requer uma avaliação clínica cuidadosa e tratamento urgente sempre que possível numa unidade de cuidados diferenciados (Fortes, 2009);

É um conceito essencialmente operacional que permite identificar os pacientes infectados com *Plasmodium Falciparum* que requerem cuidados médicos de maior complexidade do que aqueles habitualmente disponíveis nas unidades básicas de saúde.

Enquadram-se na definição de malária grave e/ou complicada todos os pacientes:

1. Incapazes de ingerir antimaláricos;
2. Que apresentam disfunção de órgãos vitais;
3. Que apresentam altas parasitemias (Sambo, et al., 2000)

1.9.1. Critérios de gravidade

A malária grave é uma emergência médica pelo que requer uma avaliação clínica cuidadosa e tratamento urgente. Na ausência de sinais e de sintomas de outra patologia, o diagnóstico clínico deve ser feito com base na história, nos sinais e sintomas de doença grave (Programa Nacional de Controlo da Malária de Moçambique [PNCMM], 2005).

1.9.2. Sinais e sintomas de malária grave e/ou complicada

- Fraqueza extrema;
- Palpitação;
- Suores
- Visão turva;

- Agitação e fraqueza;
- Alteração da consciência, encefalopatia aguda e coma;
- Convulsões repetidas;
- Dificuldade respiratória (Edema agudo de pulmão, distress respiratório, respiração acidótica);
- Icterícia (Conjuntivas e palmas das mãos amareladas);
- Insuficiência renal (redução da diurese)
- Insuficiência hepática;
- hipoglicemia (glicemia <2.2mmol/l);
- Choque (pulso fraco, extremidades frias, hipotensão grave, hipoperfusão e confusão);
- Anemia normocítica grave (palidez das palmas e das mucosas, Hb<a 5g/dl ou hematocritos < de 15%);
- Acidose (pH<a 7,35);
- Hemoglobinúria;
- Malária cerebral (alteração do comportamento, convulsões, coma);
- Hemorragia espontânea (gengivas, pele e locais de punção nas veias; coagulação intravascular disseminada);
- hiperparasitemia (<5% hemácias parasitadas em não- imunes); >20% em semi-imunes).
- hiperpirexia (temperatura axilar >39,5°C);
- Urina escura (cor de coca-cola);
- Fezes escuras.

([PNCMM], 2005; Orduna & Lloveras, 2002; Sambo, et al, 2000; Tuon, 2008).

As outras formas de paludismo causadas por *Plasmodium vivax* (terçã benigna), *Plasmodium ovale* (terçã) e *Plasmodium Malariae* (quartã), geralmente, não produzem quadros graves nem complicados, excepto, às vezes, em crianças, velhos ou imunodeprimidos (Orduna & Lloveras, 2002).

A malária grave e/ ou complicada está ligada à duas características de *P. Falciparum* associadas à maior virulência dessa espécie:

1. A capacidade de produzir grande número de merozóitos ao final da esquizogonia hepática (cerca de 30.000).

2. A capacidade desses merozóitos invadirem hemácias de todas as idades.

No entanto, o principal factor de virulência de *Plasmodium Falciparum* está na capacidade de adesão das hemácias parasitadas por estágios maduros ao endotélio de pequenos vasos sanguíneos, particularmente de vénulas pós-capilares (fenómeno conhecido como citoaderência), bem como de adesão das hemácias não parasitadas (formando estruturas conhecidas como rosetas). Os fenómenos de citoaderência e formação de rosetas estão ligados à produção pelos trofozoítos maduros e esquizontes sanguíneos de *Plasmodium Falciparum*, de moléculas que são exportadas para a membrana das hemácias parasitadas, formando as protuberâncias, na sua superfície, conhecidas como *knobs* (Queiróz, Teixeira & Teixeira, 2008).

Nem toda a malária grave e/ou complicada traduz-se em malária cerebral.

A malária cerebral apresenta características *sui generis*. Tem um quadro clínico um pouco diferente do da malária grave.

1.10. MALÁRIA CEREBRAL

A malária cerebral é um dos sinais e sintomas da malária grave e/ou complicada.

Segundo a Organização Mundial de Saúde [O.M.S.], a Malária Cerebral 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. Contudo do ponto de vista prático, qualquer doente com malária falciparum e com perturbação do estado de consciência deve ser tratado como Malária Cerebral (Sambo, Borges & Borges, 2000; Fortes, 2009).

Segundo Fortes (2009), existe malária cerebral quando o doente não está consciente (avaliar o grau do coma de acordo com a escala de Glasgow <11 ou Blantyre <3) e existam no sangue periférico formas assexuadas de *Plasmodium falciparum* e excluídas outras causas de encefalopatia; ou malária com coma que persiste por mais de 30 minutos após uma convulsão.

1.10.1. Patogénese da Malária Cerebral

A malária grave e/ou complicada bem como a malária cerebral são provocadas pelo *Plasmodium Falciparum*, pois ataca todas as células, tanto novas como velhas e em pouco tempo; o que lhe confere um aspecto virulento e agressivo. Na malária provocada por *Plasmodium Falciparum* à hemólise juntam-se outros fenómenos, como a libertação de citoquinas e a alteração da permeabilidade vascular que explicam o surgimento e o desenvolvimento de quadros clínicos graves. A hemácia parasitada altera-se morfológicamente e desenvolve acúmulos ou nódulos (*knobs*) na sua membrana, que estão compostos por antígenos parasitários, entre os quais se encontra a proteína 1 (PfEMP1), mediante a qual se adere a receptores naturais do endotélio vascular. Esta adesão obstrui o fluxo sanguíneo capilar, sobretudo, a nível do cérebro, e é um dos mecanismos da malária cerebral (Orduna & Lloveras, 2002).

Altera-se também o fluxo sanguíneo noutros órgãos, como, por exemplo, no intestino, no rim e na placenta. A citoaderência é estimulada pela acção da integrina plaquetária e por citoquinas circulantes geradas por macrófagos activados (Orduna & Lloveras, 2002).

A microcirculação bloqueada vai conduzir ao entupimento dos vasos sanguíneos e ruptura das hemácias o que a nível cerebral vai fazer surgir a anoxia cerebral, provocando convulsões e, às vezes, associadas à casos de epilepsia (Sambo et al, 2000). Os possíveis mecanismos para a Malária Cerebral 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. A obstrução microvascular que impede a troca de glucose e de oxigénio através dos capilares, a hipoglicemia, a acidose láctica e a febre elevada contribuem para as principais manifestações da Malária Cerebral, nomeadamente convulsões e alteração do estado de consciência (Sambo et al, 2000).

Cerca de 10 a 12% dos doentes, que sobrevivem da Malária Cerebral, aquando da alta hospitalar, têm anomalias neurológicas (Sambo, et al., 2000). A disfunção cerebral manifesta-se através da agitação psicomotora, delírio, discurso incoerente, confusão, alteração do comportamento, estupor (Fortes, 2009; Tuon, 2010).

Nos doentes com malária cerebral, 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. 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 neurotransmissão. Na malária o coma não é devido ao aumento da pressão intracraniana (Sambo, Borges & Borges, 2000).

A teoria da obstrução mecânica sugere que a Malária Cerebral é uma consequência directa do sequestro de eritrócitos, que conduz à obstrução do fluxo cerebral e hipoxia⁷ cerebral (Berendt et al, 1994).

Alterações morfológicas, como a activação da microglia, redistribuição de astrócitos, modificações na barreira hematoencefálica (BHE) e dano neuronal, resultantes da

⁷ Hipoxia - diminuição do teor de oxigénio no sangue

ativação endotelial⁸ e sequestro de eritrócitos parasitados na microcirculação cerebral, já foram identificadas nos portadores da malária cerebral (Lou *et al.*, 2001).

1.10.2. Quadro Clínico da Malária Cerebral

A Malária cerebral manifesta-se através de:

1. Coma profundo na ausência de outra encefalopatia infecciosa ou metabólica.
2. Convulsões generalizadas: mais de duas crises convulsivas em 24 horas.
3. Anemia grave: concentração de hemoglobina sanguínea abaixo de 5g/ 100 ml ou hematócito inferior a 15 %, geralmente, requerem hemotransfusão.
4. Insuficiência renal aguda: concentração de creatina plasmática superior a 3 mg/100ml com débito urinário inferior a 400ml em 24 (12ml/kg/ dia em crianças).
5. Edema pulmonar e síndrome da angústia respiratória do adulto: se possível, com comprovação radiológica do edema pulmonar e monitoração de pressão capilar pulmonar ou venosa central.
6. Choque circulatório (Malária algida).
7. Acidose metabólica: níveis sanguíneos de bicarbonato abaixo de 15 mmol /L e PH sanguíneo abaixo de 7,35.
8. Alterações de hemostasia: hemorragias retinianas e gengivais, trombocitopenia.
9. Hemólise intravascular maciça ou febre hemoglobinúrica (*blackwater fever*).
10. Hipertermia.
11. Hiperparasitemia: parasitemia acima de 100 000 parasitas por microlitro de sangue.
12. Disfunção hepática e icterícia
13. Ruptura esplênica.

(Alves, 2006; Sambo et al, 2000; Krogstad, 2005 & PNCMM, 2005; Tuon, 2010).

As manifestações clínicas da malária dependem do estado imunitário prévio do hospedeiro. 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

⁸ Endotelial> de endotélio – que é um epitélio pavimentoso, simples, de origem mesodérmica; camada simples de células epiteliais, achatadas, muitas vezes de contornos sinuosos, que entra na constituição das serosas, vasos capilares.

imune e semi- imune. Em áreas de transmissão intensa de *Plasmodium Falciparum* é comum a parasitemia assintomática em adultos e a malária severa raramente ocorre nesse grupo etário, predominando nas grávidas e nos primeiros anos de vida (6 meses aos 3 anos), tornando-se progressivamente, menos frequente com o aumento da idade (Sambo et al., 2000).

Na Malária Cerebral, em doentes semi-ímmunes, 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 prodrômica⁹ é, geralmente, de vários dias nos adultos, mas nas crianças pode ser de apenas 6 a 12 horas. É comum o relato de convulsões (Sambo, et al., 2000).

À observação geral o doente está febril, taquicárdico, com boa perfusão¹⁰ periférica, hipotenso e não despertável (Severo, 2006 ; Krogstad, 2005).

A hiperventilação mantida é um sinal de mau prognóstico e pode ser devida à 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 diátese¹¹ 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 adenomegalia (Sambo, et al. 2000).

No exame neurológico, predominam os sinais de encefalopatia simétrica, podendo ou não estar presentes os seguintes: convulsões generalizadas ou, por vezes, focais. As crises convulsivas generalizadas repetidas associam-se à sequelas neurológicas residuais; postura de decorticação (flexão dos braços e extensão das pernas) ou, mais frequentemente, de descerebração¹² (extensão dos braços e das pernas), ou ainda, opistótonos: olhar geralmente normal ou divergente, mas sem evidencia de paresia dos músculos extra-oculares; pupilas, habitualmente, de tamanho médio e isorreactivas,

⁹ Pródromo – do gr. Pródromos – “mensageiro”, do lat. Prodromu – “ precursor”. Conjunto de sintomas que indicam próxima manifestação de uma doença.

¹⁰ Perfusão – introdução lenta e contínua de um líquido terapêutico na circulação sanguínea.

¹¹ Diátese – do gr. diathesis, “disposição”, pelo lat. Diathese -, “id” – predisposição do organismo ou tendência hereditária para determinadas doenças.

¹² Descerebração – intervenção da cirurgia experimental nos hemisférios cerebrais.

papiledema¹³ 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 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 cutâneos abdominais estão invariavelmente ausentes e as respostas plantares são extensoras em aproximadamente, metade dos doentes; tónus normal, aumentado ou diminuído; alterações dos nervos cranianos, bem como os sinais focais, incluindo as hemiplegias, são raras. Existe relato de um caso de malária cerebral como uma lesão isolada na protuberância, discutindo-se a possibilidade de se tratar de mielinólise pôntica (Queirós et al, 2008; Sambo et al, 2000).

A Malária cerebral restringe-se aos pacientes com *Malária Falciparum* em coma profundo, incapazes de localizar estímulos dolorosos, nos quais outras encefalopatias (infecciosas e metabólicas) tenham sido excluídas. Na escala de coma de Glasgow, coma profundo corresponde a um escore igual ou inferior a 9 (Sambo et al, 2000; Fortes, 2009).

1.10.3. Comprometimento de alguns órgãos pela Malária Cerebral

A malária grave e/ou complicada durante a sua evolução apresenta um quadro complexo de comprometimento de múltiplos órgãos em que a malária cerebral é um dos componentes. Assim, verificam-se alterações a nível de insuficiência renal, insuficiência respiratória, hemólise e à nível da ruptura esplénica. Pelo que a malária não só tem repercussão a nível da estrutura cerebral, como também afecta muitos outros órgãos, a exemplo dos que acabamos de referenciar.

1.10.4. Síndrome Neurológico Pós-Malária (SNPM)

Em alguns casos, após um episódio de Malária cerebral severa, foram descritas várias perturbações neurológicas classificadas como Síndrome neurológica pós-malária, traduzindo anomalias autolimitadas do sistema nervoso que ocorrem num período de

¹³ Papiledema > de papila e do gr. Oidema = inchaço, edema, s.m = Edema da papila óptica.

dois meses após recuperação da Malária cerebral. As várias manifestações estão bem documentadas durante ou após o desaparecimento da parasitemia e, em casos de ataxia cerebelosa, foram propostos mecanismos imunológicos (Sambo et al.,2000).

A relação entre o tratamento com mefloquina¹⁴ e o desenvolvimento da SNPM, sugere uma forte implicação etiológica desta na maior parte dos casos. Na literatura revista a maior parte dos estudos foram efectuados em crianças. Nestes estudos o *follow up* variou entre 1 e 6 meses e entre 9 e 27 meses após a alta hospitalar. Ambos constataram a relação entre a duração do coma e a ocorrência de sequelas, designadamente cegueira cortical e surdez cortical reversíveis, na maioria dos casos, ataxia e hemiplegia.

Após a MC, em aproximadamente 3% de adultos e em 10% das crianças há um défice neurológico persistente. O coma prolongado, a anemia, a hipoglicémia 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 (Alves, 2006; Sambo et al, 2000).

Em cerca de 60% dos casos há hemiparesia¹⁵ com um hemidéfice sensitivo variável e, por vezes, hemianopsia¹⁶ (Sambo et al, 2000).

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.

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 hiperproteínoorraquia 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 cerebelosa (Sambo et al., 2000).

¹⁴ Se houver outros fármacos disponíveis, não deverá usar-se mefloquina após o tratamento de malária grave com o referido fármaco. Os efeitos colaterais da mefloquina: tonturas, náuseas, vômitos.

¹⁵ **Hemiparesia**- Défice motor atenuado de distribuição hemiplérgica; (Do Gr. Hemi – “pela metade” + paresis, “ desfalecimento”+ ia.

¹⁶ **Hemianopsia** – (Do gr. Hemi, “pela metade”+ anopsia, “cegueira”)- ausência das funções visuais receptoras no semicampo ou numa parte do semicampo dos olhos.

II - PARTE

II - PARTE PRÁTICA

2.1. Objectivos

A Malária, como foi dito no capítulo anterior, constitui um dos grandes flagelos da Humanidade. É de salientar que quase 3 bilhões de pessoas vivem em regiões endémicas (ou seja metade da humanidade) em mais de 100 países. Em Angola, registaram-se cerca de 3.126.241 casos da doença provocada pela Malária. Sendo a malária uma das doenças mais graves e infecciosas em todo o mundo, é de extrema importância a identificação das complicações a ela associadas. Assim, o grande objectivo do presente trabalho de investigação é, determinar as sequelas neurocognitivas em crianças que apresentaram um quadro agudo de malária cerebral nos últimos 6 meses. Para tal, iremos comparar o desempenho em diversas provas neuropsicológicas do referido grupo, com o de crianças sem qualquer historial de malária complicada ou de malária cerebral.

Em função do objectivo postulado, formulamos a seguinte hipótese:

H1: O grupo de crianças com malária cerebral (nos últimos 6 meses) obterá pior desempenho em todas as provas neuropsicológicas quando comparados com o grupo de controlo.

2.2. SUJEITOS E MÉTODOS

2.2.1. AMOSTRA

A amostra é constituída por 99 crianças, organizadas em dois grupos: Um grupo malária (GM) (n=50), constituído por crianças que apresentaram um quadro agudo de malária cerebral nos últimos seis meses; um grupo de controlo (GC) (n=49), composto por crianças sem qualquer historial de malária cerebral. Na tabela 1, são expressas as características dos dois grupos, sendo que, estes não diferem entre eles no que respeita ao sexo ($\chi^2 = .247$; $p = .619$), idade ($p = .280$) e anos de escolaridade ($p = .312$).

As crianças que compõem o GM foram avaliadas no serviço de pediatria do Hospital Central de Benguela. As crianças do GC pertenciam a uma escola de Benguela. Não foram incluídas no estudo, crianças que apresentassem historial de perturbações neuro-

psiquiátricas, ou com sequelas neurológicas impeditivas à realização das provas. Duas crianças foram excluídas da amostra, por apresentarem grave afasia sensorial.

	Controlo	Malária
Sexo		
Masculino	25	28
Feminino	24	22
Idade (M/ DP)	11,86/ 1,53	11,42/ 2,37
Anos de escolaridade (M/ DP)	5,06/ 1,84	4,7/ 1,69

Tabela 1. Características sócio- demográficas da amostra

2.2.2. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Para a avaliação neuropsicológica elegemos um conjunto reduzido de provas, de forma a avaliar os aspectos neurocognitivos mais relevantes no menor espaço de tempo possível, que passamos a descrever.

A primeira lâmina do teste de 5 dígitos avaliou a velocidade do processamento verbal; e a segunda lâmina destinou-se a avaliar a velocidade de processamento de contagem.

A velocidade de processamento visual foi avaliada com o subteste de pesquisa de símbolos.

2.2.2.1. MEMÓRIA DE DÍGITOS

A memória de dígitos compõem-se de: Dígitos Directos (DD) e Dígitos Indirectos (DI). Os DD avaliam a atenção auditivo-verbal imediata, enquanto os DI constituem uma medida de memória de trabalho (Lezak, 1995).

2.2.2.1.1 Aplicação do subteste de Dígitos

Para a aplicação deste subteste, o investigador lê várias sequências de números ao sujeito e solicita-lhe que repita cada sequência, pela mesma ordem em que lhe foi apresentada (Dígitos em sentido Directo), ou pela ordem inversa (Dígitos em Sentido Inverso). Cada série é composto por dois ensaios, contendo cada um deles o mesmo

número de dígitos, embora sejam utilizados dígitos diferentes. Deve-se interromper os Dígitos em sentido Directo após insucesso em ambos os ensaios de uma mesma série.

Passar então para os Dígitos em sentido Inverso. Suspender os dígitos em Sentido Inverso após insucesso em ambos os ensaios de uma mesma série.

As duas partes de memória de Dígitos (em sentido Directo e em Sentido Inverso) são administradas separadamente. Administram-se os dígitos em sentido Inverso mesmo se o sujeito tiver uma pontuação de “0” pontos nos Dígitos em sentido Directo.

Deve ler-se os dígitos com uma cadência de 1 dígito por segundo, baixando ligeiramente a modulação da voz no último dígito da série. Depois de cada sequência, fazer uma pausa para que o sujeito possa responder.

Administrar ambos os ensaios de cada item, quer o sujeito tenha sido bem ou mal sucedido no primeiro ensaio.

2.2.2.1.2 Cotação do Subteste de Memória de Dígitos

Cada item é cotado com 2, 1 ou “0” pontos, do seguinte modo:

3 pontos se o sujeito passar em ambos os ensaios;

1 ponto se o sujeito passar somente num ensaio;

“0” pontos se o sujeito falhar ambos os ensaios.

Somam-se separadamente as cotações dos dígitos em sentido Directo e em Sentido Inverso.

Para cada ensaio de um item, registar 1 ou “0” na coluna “Cotação” da folha de registo.

Para cada item, a pontuação é a soma dos dois ensaios e é registada na coluna “Pontuação final 0, 1 ou 2”.

A pontuação total para dígitos em sentido Directo, corresponde à soma das pontuações dos itens. A pontuação total, para Dígitos em sentido Inverso, corresponde à soma das pontuações dos itens. A pontuação total, para o subteste Memória de dígitos, corresponde à soma das pontuações dos Dígitos em sentido Directo e Inverso.

A cotação máxima para os dígitos em sentido Directo é de 16 pontos; para os Dígitos em sentido Inverso é de 14 pontos. O total é de 30 pontos para o subteste.

2.2.2.1.3 Administração

2.2.2.1.3.1 Dígitos em Sentido Directo

Começar com o ensaio 1 do item 1; e dizer assim: “ Vou dizer-te alguns números. Ouve com atenção e quando eu acabar repete-os, exactamente, como eu disse”. Em áreas onde não se fala bem a língua Portuguesa, tivemos que utilizar a língua nativa: *Umbundu*.

2.2.2.1.3.2 Dígitos em Sentido Inverso

Começar os Dígitos em Sentido Inverso com o seguinte Item Exemplo. Dizer:

“Agora, vou dizer-te mais números, mas desta vez, quando eu parar, quero que os digas em sentido contrário. Por exemplo: se eu disser 8-2, o que é que tu dizes?

Fazer uma pausa para que o sujeito possa responder; se responder correctamente (2-8), dizer “Muito bem. É isso mesmo.”

Passar para ensaio 1 do item 1.

Se falhar no Item Exemplo, dizer:

“ Não devias dizer 2-8. Eu disse 8-2, por isso, para os dizeres em sentido contrário, devias dizer 2-8. Agora tenta com estes números. Lembra-te que tens de dizer os números ao contrário: 5-6”.

Quer o sujeito tenha sucesso ou não no segundo exemplo (5-6), passar para o ensaio 1 do item. Não dar ajuda no segundo exemplo nem nos itens seguintes.

Administrar ambos os ensaios de cada item, quer o sujeito tenha sido bem ou mal sucedido no primeiro ensaio.

Portanto, estes subtestes, foram aplicados para avaliar a memória auditiva imediata (/ecóica) ou a curto prazo (Dígitos Directos [DD]) e a memória de trabalho Dígitos Indirectos [DI]). Ambos constituem indicadores de concentração da atenção.

Aplicam-se para todas as idades.

2.2.2.2 SUBTESTE DO CÓDIGO

Neste subteste, pede-se ao sujeito que copie símbolos que estão associados à figuras geométricas (Código A) ou a números (Código B). Utilizando o modelo impresso na própria folha de respostas, o sujeito deverá desenhar, dentro de cada forma geométrica (Código A), ou por baixo de cada número (Código B), o símbolo correspondente. A

Pontuação do sujeito é determinada pelo número de símbolos correctamente reproduzidos no tempo limite de 120 segundos.

Aplicam-se todos os itens do subteste Código correspondente à idade do sujeito. 6 – 7 anos – itens do código A; 8-16 anos – itens do código B. Para este subteste do código deve ter-se em conta o tempo. O tempo limite é de 120 segundos.

Começar por destacar a folha de respostas para o subteste Código, da folha de Registo (Código A) na frente e Código B, no verso.

É de ressaltar que a superfície da mesa de trabalho deve ser lisa, ou então deve colocar-se uma cartolina por baixo da folha de resposta. Devem manter-se sempre 2 lápis (sem borracha) à mão, por o caso de se partir bico de algum deles durante a realização do subteste.

Se o sujeito saltar um item ou começar a preencher apenas itens do mesmo tipo, dizer: “Faz por ordem, todos de seguida. Não saltes nenhum”.

Chamar atenção para o primeiro item que o sujeito deixar por preencher e dizer: “Faz este também”.

Não se dá mais ajuda, a não ser para recordar ao sujeito, se tal for necessário, que deve continuar a trabalhar até que lhe digam para parar.

Os itens exemplos não são cronometrados. Começar a cronometrar imediatamente após terem sido dadas as instruções para o 1º item. Conceder 120 segundos para cada um dos códigos A e B e dizer: “Vamos parar aqui”.

Este é um teste que avalia o esforço sustido, eficácia e flexibilidade mental e velocidade de execução psicomotora (Lezack, 1995).

2.2.2.2.1.Cotação do subteste do Código).

Atribuir 1 ponto a cada símbolo correctamente desenhado. Não atribuir pontuação aos itens exemplo. A pontuação total corresponde ao número de símbolos desenhados de forma correcta. Na parte B não existem pontos de bonificação suplementares.

Para ambas as partes A e B é necessário o registo rigoroso do tempo ou da sua duração.

Na parte A, o sujeito que complete a totalidade dos itens de forma correcta, dentro dos 120 segundos recebem para além dos 59 pontos de bonificação suplementares em função do tempo despendido. O não acontece com a parte B.

O máximo de cotação para o código A é de 65 pontos e para o código B é de 119 pontos.

Uma resposta é considerada correcta, mesmo que o símbolo esteja desenhado de forma imperfeita, desde que seja claramente identificável com o modelo. Por exemplo, um sujeito que, no Código A, desenha dentro do círculo 2 linhas aproximadamente paralelas, não deve ser penalizado, mesmo que essas linhas interceptem o círculo ou não sejam exactamente paralelas ou do mesmo comprimento.

Atribuir pontuação ao sujeito se ele ao verificar que cometeu um erro num dado desenho, o corrige espontaneamente para cima ou ao lado da figura incorrecta.

O subteste do código destina-se a avaliar a memória visual (icónica) a curto prazo, a velocidade psicomotora, a atenção, a concentração, esforço sustido e a eficácia mental.

2.2.2.3 SUBTESTE DE PESQUISA DE SÍMBOLOS

Para a avaliação da velocidade de processamento visual, foi utilizado o subteste de pesquisa de símbolos (Lezack, 1995).

Como material para a execução deste subteste utiliza-se o caderno de Pesquisa de Símbolos (que contém as partes A e B); 2 lápis sem borracha; o cronómetro. Utilizámos o cronómetro do telemóvel; grelha de correcção para o subteste Pesquisa de Símbolos.

Parte A

Para cada um dos itens, o sujeito deve decidir, assinalando no quadro correspondente, se encontra (sim) ou (não) um determinado símbolo isolado, numa série de três símbolos.

Parte B

Para cada um dos itens, o sujeito deve decidir, assinalando no quadro correspondente, se encontra (sim) ou (não) um de dois símbolos isolados numa de cinco símbolos.

Para cada uma das duas partes (A e B) o sujeito deve responder ao maior número possível de itens, dentro de um tempo limite de 120 segundos.

Deve ter-se rigorosidade no tempo. Interromper a prova ao fim de 120 segundos.

2.2.2.3.1. Cotação do Subteste de Pesquisa de Símbolos

Para a cotação somaram-se os “sim” que estão certos e em seguida os “não” que estão certos e em seguida somou-se o total dos “sim” que estão certos e com os “não” certos, perfazendo assim a soma total do subteste.

A soma total ou a cotação máxima para a pesquisa de símbolos A é de 45 pontos; a cotação máxima para a pesquisa de símbolos B é de 45 pontos.

Administração da parte A (idade 6-7 anos).

Abrir o caderno de respostas na parte A, diante do testado. Apontar para o primeiro Item Exemplo e dizer:

“ Olhe bem para estes desenhos” (apontar da esquerda para a direita do sujeito, para todos os símbolos no Item Exemplo i).

Apontar para o símbolo isolado na coluna da esquerda e dizer:

“Podemos encontrar este desenho neste conjunto de desenho aqui” (apontar para a série de três símbolos, da esquerda para a direita do sujeito).

Apontar novamente para o símbolo na coluna da esquerda e dizer:

“veja, este desenho aqui é igual a este desenho aqui” (apontar para o símbolo correspondente na série de três símbolos). Então, o que temos de fazer é pôr uma cruz neste quadrado que diz “sim”.

Da mesma forma se orienta para colocar uma cruz no quadrado “não”, se não houver nenhum símbolo igual.

Se parecer confuso ou não compreender as instruções, fornecer uma explicação adicional, demonstrando novamente, a tarefa através dos Itens Exemplos.

2.2.2.4 O Teste dos 5 dígitos

O teste de cinco dígitos é constituído por 5 lâminas, cada uma contendo uma série de dígitos agrupados em 1, 2, 3, 4 e 5.

As duas primeiras lâminas medem a velocidade de processamento verbal e contagem.

A primeira lâmina avalia a manutenção de atenção e mede a velocidade de processamento de informação;

A 2ª lâmina mede a velocidade de processamento da contagem.

Na primeira lâmina, que avalia a manutenção de atenção e a velocidade de processamento de informação, o testado conta o número de dígitos; vai dizendo o

número de dígitos e o nome do dígito. Neste teste o que conta é o tempo que o testado gasta para realizar essa tarefa. O Investigador cronometra o tempo que o testado gasta na realização da prova; a pontuação obtida é o tempo alcançado para realização da prova. A primeira lâmina avalia a velocidade de processamento verbal.

Na 2ª Lâmina o testado conta o número de estilísticos que está dentro do pequeno rectângulo. O investigador regista o tempo gasto na realização da prova. Esta lâmina avalia a velocidade de processamento e contagem. A pontuação é, mais uma vez, o tempo dispendido.

A 3ª lâmina avalia a capacidade de inibição atencional. Nesta lâmina o testado conta o número de dígitos.

O investigador deve ter em conta o tempo que o testado gasta na realização da prova.

A 4ª lâmina avalia a alternância da atenção.

Nesta lâmina o investigador conta o número de dígitos e nos rectângulos marcados com azul, o testado diz o número dos dígitos aí existentes e o nome do dígito. A 1ª página é de treino e A 2ª de realização da prova. O testado vai alternando a atenção. E esta lâmina avalia exactamente a alternância da atenção.

O investigador deve registar com muita atenção e exactidão o tempo gasto na realização dessa prova.

Portanto, este teste avalia o processamento verbal e contagem; avalia a velocidade de processamento e contagem; a capacidade de inibição atencional; a alternância da atenção e a atenção selectiva.

2.2.3. Procedimento

O presente estudo teve o parecer favorável da direcção do Hospital Central de Benguela e, todos os participantes deram o seu consentimento informado. As avaliações neuropsicológicas efectuadas aos dois grupos decorreram em sala fechada. As provas foram aplicadas pela mesma ordem aos dois grupos.

2.2.4. Análise Estatística

A análise estatística foi efectuada através do programa informático IBM SPSS *statistics* versão 19.

Inicialmente, calculamos as frequências das variáveis independentes de tipo nominal, assim como a média e desvio padrão das variáveis contínuas. A comparação do desempenho nas provas neuropsicológicas entre os dois grupos, foi efectuada através do teste *t* de *student*.

Consideraram-se como sendo significativas, diferenças com $p < .05$.

2.3. RESULTADOS

Os resultados obtidos pelos dois grupos, assim como a significância da diferença entre eles, são apresentados na tabela 2

	Controlo		Malária		P
	M	DP	M	DP	
Dígitos Directos	9,18	1,185	8,90	1,581	,316
Dígitos Indirectos	6,41	1,273	5,22	1,093	,000
Código	52,67	12,554	46,54	12,752	,018
Procura de símbolos	40,41	5,951	36,60	10,176	,026
Dígitos 1	69,10	3,737	69,94	7,291	,475
Dígitos 2	79,43	5,128	80,20	6,639	,520
Dígitos 3	86,49	2,777	87,04	7,094	,614
Dígitos 4	95,67	3,145	99,12	8,724	,011

Tabela 2. Estatística descritiva relativa aos resultados obtidos nos testes e nível de significância.

Através da análise da referida tabela, podemos constatar que existem diferenças significativas no desempenho dos grupos. O GM evoca menos itens nos “dígitos indirectos” , estabelece menor número de ligações no “código”, identificam correctamente um menor número de símbolos. Apesar de não se verificarem diferenças significativas nas três primeiras provas do teste dos 5 dígitos, na última prova deste teste, o GM demora significativamente mais tempo a executar a tarefa.

2.4 DISCUSSÃO

O presente trabalho de investigação teve como objectivo, avaliar as sequelas neurocognitivas deixadas pela malária cerebral em crianças de 6 a 13 anos da Província de Benguela.

A investigação baseou-se em dois grupos de crianças:

Um grupo de crianças que tiveram episódio de malária cerebral há 6 meses que denominamos de Grupo de Malária [GM]. E um outro grupo constituído por crianças com a mesma idade, com igual nível de escolaridade, com equilíbrio do género, sem qualquer historial de malária cerebral e, sem episódios de malária não complicada no último ano. Esse grupo, denominamo-lo de Grupo de Controlo [GC].

Assim, o subteste da memória de dígitos avaliou-nos a memória auditiva imediata, através de Dígitos Directos [DD] e a memória de trabalho ou operativa, através de Dígitos Indirectos [DI]. Se no caso dos DD, não obtivemos diferenças significativas, facto que sugere a manutenção da atenção auditivo-verbal imediata, nos DI constatamos que o GM obteve resultados significativamente inferiores. Este dado é indicador de afectação, no GM, da memória de trabalho. O córtex pré-frontal está implicado na memória de trabalho (Fuster, 1993; Godman-Rakic, 1996; Tulving, 1995). As regiões frontais, para além de estarem implicadas nos aspectos estratégicos da memória, relacionam-se igualmente com o trabalho da atenção (Koski & Petrides, 2001), nomeadamente no trabalho de alternância selectiva da atenção (Posner & Petrides, 2001; La Berge, 1995). Este aspecto reflectiu-se nos nossos resultados, uma vez que, o GM, obteve piores resultados na 4ª lâmina do teste dos cinco dígitos. Nesta lâmina, é exigido ao sujeito que alterne a sua atenção e consequentemente, modifique a sua resposta, tendo em conta uma regra previamente estabelecida. Este é um “trabalho” tipicamente associado ao córtex pré-frontal (La Berge, 1995), tal como a memória de trabalho (Godman-Rakic, 1996).

Estes dados vão de encontro aos observados por outros autores. Holding e colegas (Holding, Stevenson, Peshu & Marsch, 1999), no Quénia e, Boivin (2002), no Senegal, já haviam reportado alterações ao nível das capacidades executivas da atenção e memória, em crianças com historial recente (6 meses) de malária cerebral. Outros

autores (Boivin et al., 2007), apontam para a persistência destes défices, dois anos após o quadro de malária cerebral.

No subteste do Código, o grupo malária apresenta resultados significativamente inferiores, sugerindo a afectação da velocidade psicomotora e a memória visual a curto prazo, a atenção, concentração, esforço sustido e a eficácia mental. A mesma tendência, foi observada na prova da Pesquisa de Símbolos, evidenciando o comprometimento da velocidade de processamento visual. As estruturas cerebrais implicadas nesta função são, o cerebelo, os gânglios da base e o córtex pré-motor (Cohen & Squire, 1980).

A diminuição da capacidade de *scanning* visual e de memória visual, já havia sido identificada em crianças Ganesas (Dugbartey, 2005; Dugbartey & Spellacy, 1997).

Curiosamente, a diminuição da velocidade de processamento visual e da capacidade de execução psicomotora, observadas nas provas anteriores, não se reflectiu nas primeiras lâminas do teste dos 5 dígitos. Isto poderá sugerir que, mais do que a velocidade de processamento, será a velocidade de execução psicomotora (não contemplada nos 5 dígitos), a função mais prejudicada.

2.5. CONCLUSÃO

Comparando crianças com historial recente de malária cerebral, com as de controlo, concluímos que, a malária cerebral, no período de 6 a 12 meses após o quadro agudo, tem como sequelas neurocognitivas:

- Diminuição da memória de trabalho;
- Diminuição da capacidade de atenção alternada;
- Diminuição na velocidade de processamento visual;
- Diminuição da velocidade de execução psicomotora.

Naturalmente que este estudo, comporta limitações, tais como: o reduzido número de sujeitos que constituem a amostra e, o número relativamente limitado de provas neuropsicológicas utilizadas. O nosso estudo investigativo não abordou todas as possíveis sequelas que a Malária Cerebral [MC] deixa em toda a actividade cognitiva ou neurocognitiva. Esta é vasta e complexa. O seu estudo holístico é fastidioso e extenso. No futuro, será importante ampliar o número de casos a estudar, assim como a variedade de funções cognitivas a serem estudadas.

O presente estudo, constituiu-se como sendo um primeiro passo para o estudo mais aprofundado das sequelas neurocognitivas deixadas pela malária cerebral. O objectivo final, será a identificação de áreas funcionais mais afectadas assim como, a implementação de estratégias recuperativas destas crianças. Apesar de modesto, este estudo deixa antever a necessidade de implementação de serviços de reabilitação, vocacionados para a intervenção em crianças com malária cerebral. Neste sentido, aproximámo-nos da perspectiva de Bangirana e colegas (Bangirana, Idro, John & Boivin, 2006), ao considerar a necessidade de se implementarem programas integrados e holísticos de reabilitação, que contemplem a reabilitação cognitiva, a modificação do ambiente através da estimulação da relação cuidador/ criança, terapia da fala, intervenções nutricionais, entre outras.

BIBLIOGRAFIA

- A Malária um desafio para as Universidades Africanas*. Monografias. Come (2010).
- Abrunhosa, M. A. & Leitão, M.(2005). *Psicologia*, Areal Editores.
- Abrunhosa, M.A.& Leitão, M.(3ª Ed). (1998). *Introdução à Psicologia* (Vols: 1 e 2). Edições ASA.
- Afonso. M (2009). *Diagnóstico e tratamento de Malária simples, grave e complicada*.
- Alecrim, M.G.C., Magalhães, L.C., Andrade, S.D., Alexandre, M.A., Alecrim, W.D.(2002). *Tratamento de Crianças de malária pelo Plasmodium Falciparum com derivados de artemisina*, Revista Brasileira de Medicina tropical, Brasil.
- Alecrim, W. D., Silva, E.B., Silva, V.A. & Alecrim, M.G.C (2000). *Tratamento da Malária: P. Falciparum da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 33: 163 – 168 – *Treatment of Children with malaria Plasmodium Falciparum with derivates artemisin*.
- Almeida, L. B (2006).*Introdução à Neurociência, arquitetura, função, interações e doença (1ª Ed.)*, Climepsi Editores.
- Álvarez, R. J.(2001). *Distúrbios Psicológicos Cotidianos*, Paulinas. S.Paulo, Brasil.
- Alves, A (2007). *Malária importada*, Associação de Medicina Brasileira –AMIB, S. Paulo/ Brasil.
- American Psychological Association* (5th Ed.). Washington, DC: Author.
- Ana, A. S (2003). *O Cérebro – Apanhado em Flagrante (1ª Ed.)*, Climepsi Editores, Lisboa.
- Baddeley, A. D (2000). *The episodic buffer: a new component of working memory?* Trends in Cognitive Sciences, 4, 417 – 423.
- Berendt, A. R., Tumer, G. D.& Newbold, C.I. *Cerebral Malaria: The sequestration hypothesis*. *Parasitol today*, 10(10): 412 – 414.
- Berendt, A.R., Ferguson, D.J. & Newbold, C.I. (1990). *Sequestration in Plasmodium Falciparum Malaria: sticky cells and sticky problems*. *Parasitol. Today*, 6/8 : 247 – 254.
- Boivin M.J(2002). *Effects of early cerebral malaria on cognitive ability in Senegalese children*. *Journal of Developmental and behavioral Pediatrics* 23, 353-364.
- Boivin, M.J(2002). *Effects of early cerebral Malaria on cognitive ability in Senegalese children*. *JDeV Behav. Pediatr*.

- Boivin, M.J., Bangivana, P., Byarugaba, J., Opoka, O. R., Idro, R.,Jurek, A.M & John, C. C (2007) Pediatrics. Official journal of the American Academy of Pediatrics. *Cognitive impairment After cerebral Malaria in Children: A Prospective Study.*
- Boivin,M. J., Bangirana, P., Byanugaba, J., Opoka, R.O., Idro, R.,Jurek, A.M & John, C.C (2007). *Cognitive Impairment After Cerebral Malaria in Children: A Prospective study.*
- Braghirolli, E. M. & Guy, P., Bisi R., luís, A. & Nicoletto, U.(2004), *Psicologia Geral*, (24ª Ed.), Editora Vozes, Petropolis.
- Camargo, E. P.(). *Malária, Maleita, Paludismo*. Brasil.
- Cathala, E. V. & Terland, C (2006). *Guia Prático Climepsi do Diagnóstico Médico(1ª Ed.)*, Climepsi, Lisboa.
- Céspedes, J.M.M. & Ustárroz, J.T. (2008). *Rehabilitación Neuropsicológica*. Proyecto Editorial, Psicologia Clínica, Editorial Sintesis, Madrid, España.
- Costa, M. F. (2005) *Dicionário de Termos Médicos*, Porto Editora, Lda.
- Cruz, J.(2004). *Morte Cerebral do Conceito à Ética* (1ª Edição), Climepsi Editores, Lisboa.
- Davidoff, L, (2001), *Introdução à Psicologia* (3ª Ed.), S. Paulo.
- Dicionário Enciclopédico de Psicologia (1ª Ed) (2008), Textografia.
- Dividino, R. Q. & Faigle, A (2004). *Distinção entre memória de curto prazo e memória de longo prazo*, Brasil.
- Doro, Roland & Pariot, Françoise(2001), *Dicionário de Psicologia*(1ª Ed), Lisboa.
- Doron, R. & Parot, F.(2001), *Dicionário de Psicologia* (1ª Ed.). Climpesi Editores, Lisboa.
- Eco, U.,(2010). *Como se faz uma Tese, em Ciências Humanas* (16ª Ed.), Editorial Presença.
- Enciclopédia “ Encarta” (2001).
- Estratégia Integrada de Promoção da Saúde para a Prevenção da Malária* (2008-2012) Direção Nacional de Saúde Pública, Angola.
- Fauman, M. A, Ph D, M.D(2002). *Guia de Estudo para o DSM IV* (1ª Edição). ClimEpsi Editores, Lisboa.
- Ferreira, P. (2006), *Comité de doenças Tropicais, Doenças Infecciosas e Parasitárias. Malária*. Editora Guanabara.

Ferreira, S.R. & Luz, E.(2003). *Metodologia. Malária no Estado do Paraná – Aspectos Históricos e Prognose.*

Fortes, F.(2009). *Programa Nacional de Controlo de Malária[PNCM], Estratégia de Promoção de Saúde para a Prevenção da Malária[EPSPM]*, Angola.

França, T C.C., Santos, M. G & Figueroa, J. D. V (2008). *Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia – Malaria: Historical aspects and Chemoterapy.* Divisão de Ensino e Pesquisa, Secção de Engenharia Química, Instituto Militar de Engenharia, Praça General Tibúrcio, 80. Rio de Janeiro R/ Brasil.

Gil, R(1999). *Neuropsicología*, Faculté de Medecine de Poitiers, Masson, S.A, Barcelona, España.

Gleitman, H (1999). *Psicologia* (4ª Ed) Fundação Calouste Gulbenkian/ Lisboa.

Grau, G. E & Kossodo, S (1994). *Cerebral Malaria: Mediators, mechanical obstruction or more?* Parasitol today 1994. 10 408- 409.

Grau, G. E., Mackengic, C.D., Carr., R.A., Redard, M., Pizzolato,G., Allasia, C., Cataldo, C., Taylor, T.E. & Molynoux, M.E.(2003). *Accumulation in brain microvessels in fatal Pediatric cerebral malaria.* Infect Dis, 2003. 187(3) 401-466.

Griffa, M.C. & Moreno, J.E.(2001). *Chaves para a Psicologia do Desenvolvimento(Tomo 1 e 2)*, Paulinas, S. Paulo, Brasil.

Harrison's Principals of Internal medicine(1998) 14th Ed. New York: McGraw – Hill Health Professions Division.

Holdings PA, Stevenson J, Peshu N & Marsh K(1999), Cognitive sequelae of malaria with impaired consciousness. *Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene* 93, 529 – 534.

Julião, P (2007). *Malária, a Indústria da morte em Angola.*

Kibara, M., Carter, J. A., Newton, C. R.J.C. (2006). *The effect of Plasmodium falciparum on cognition a sistematic review* (Vol. 7, nº4), Tropical Medicine and International Health, Blaokwell Publishing Ltd.

Kossodo, S & Grau, G.E (1993). *Profiles of cytokines production in relation with susceptibility to cerebral malaria.* J. Imunol, 1993. 151: 4811- 4820.

Krogstad, D.J (1993). *Blood and Time protozoan*, in Schaechter M. Medoff G. Einstein B I [eds]: *Mechanisms of microbial diseases*, 2nd Ed. Baltimore, Williams & Wilkins.

Leopoldino, J. F. S (1999). *Malaria and Stroke – UNIFESP- EPM, Disciplina de Neurologia*, S. Paulo/ Brasil.

- Leopoldino, J. F., Lukujima, M, M., Gabbai, A,A.(1991) *Malaria and stroke. Case Report.*
- Lesack, MD(1995). *Neuropsychological Assessment* (3th Ed). New York, Oxford University Press.
- Lou, J., Lucas, R. & Grau, G. E.(2001). *Pathogenesis of cerebral malária: recent experimental data and possible applications for humans.* Clin microbial. Rev. 14(4): 810 -820.
- Luz, E (2000). Anotações pessoais. Curitiba, PR., In litteris. Brasil.
- Luz, E(1977). *Alguns Aspectos Epidemiológicos da persistência de Transmissão de malária no litoral paranamense.* Tese apresentada à Comissão julgadora de cargo de professor titular, da Disciplina de Parasitologia Médica, do Departamento de Patologia Básica, Sector de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.
- Luz, E., Tomichi, G & Garollo, C.M.F(1990). *Reintrodução da Malária na área de Influência do lago Itaipu, Paraná.*
- Madeira, A. C. & Abreu, M.M. (2004), *Comunicar em Ciência, como redigir e apresentar trabalhos científicos*, Escolar Editora.
- Ministério da Saúde – Programa Nacional de Controlo da Malária[MinSA]/[PNM](2009). *Manual de Manejo de Casos de Malária.* Angola.
- Ministério da Saúde de Angola[MinSA], *Manual de Manejo de Casos de Malária*[MMCM], 2009.
- Ministério da Saúde, Direcção Nacional de Saúde Pública. *Programa Nacional de controlo da malária* (2008- 2012),[MinSA, DNSP], [PNM], Angola.
- Ministério da Saúde[MinSa] (2005), *Programa Nacional de Controlo da Malária, Normas de Manejo dos Casos de Malária* [PNCMM] , Moçambique.
- Mosby's Medical Dictionary* (8^a Ed). 2009, Elsevier.
- Noronha, M., (1991), *A Psicologia no dia –a –dia, o uso social da Psicologia*, Clássica
- Pasqualotto, A. C. & Chwarzbold, A. V, (2006). *Doenças Infeciosas*, Artmed, Editora, S.Paulo.
- Paterson, C., Midgley, P. & Brown (1996). *Enciclopédia Médica*, Selecções do Reader's Digest.
- Pereira, A. & Poupa, C. (2008). *Como escrever uma Tese* (4^a Ed.). Edições Sílabo, Lisboa.

- Pereira, O.G.,(1975). *Psicologia de Hoje*. Porto Editora.
- Pessoa, S. B.(1972). MAV. *Parasitologia Médica*. Guanabara, Rio de Janeiro.
- Poussin,G. (2001). *A criança e o Psicólogo*(1ª Ed.). Climepsi Crescendo, Lisboa.
- Queiroz, N.L., Teixeira, M.M & Teixeira, A. L. (2008). *Imunopatogénese da Malária Cerebral,(Immunopathogenesis of Cerebral Malaria)*, Rev. Bras. de Neurologia(Vol.44, nº1), Brasil.
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M. & Flower, R.J.,(2007) *Farmacologia* (6ª Ed.). Elsevier, Rio de Janeiro, Brasil.
- Ribeiro, J. L. P.,(2010), *Metodologia de Investigação em Psicologia e Saúde*(3ª Edição), Livpsic – Psicologia.
- Rosas, M. J (2003). *Prevenção da Malária*, Vale do Tejo, Lisboa.
- Sambo, M. R., Borges, A. & Borges, F(2000). *Malária Cerebral e Síndrome Neurológica Pós-malária – Cerebral malaria and post – malária neurological Syndrome – Medicina Interna* (Vol.7, nº 3.Lisboa.
- Sambo, M.R., Borges, A., Borges, F. (2000). *Malária cerebral e síndrome neurológica pós-malária*, Medicina Interna (vol. 7), Lisboa.
- Santo, A. E. S.(1992). *Delineamentos de Metodologia Científica*, Edições Loyola, São Paulo, Brasil.
- Severo, M. M. S.(2006), *Infecções Parasitárias, Malária*, Artmed, S. Paulo.
- Severo, M.M.S.,(1994). *Infecções Parasitárias – Malária*, Artmed Editora, S. Paulo.
- Siksou, M.(2002), *Introdução à Neuropsicologia*, Climepsi Editores. Lisboa.
- Vayer, P. & Roncin, C. (1994). *Psicologia Actual e Desenvolvimento, Epigénese Desenvolvimento e Psicologia*. Instituto Piaget, Lisboa.
- Veronesi, R (2006). *Comité de Doenças Tropicais (TDR). Doenças Infecciosas e Parasitárias*. Editora Guanabara.
- Wechsler, D (2003). *Escala de Inteligência de Wechsler para crianças* Investigações e Publicações Psicológicas.
- Wells, A. & Mathews, G (2001). *Atenção e Emoção, uma visão Clínica*(1ª Ed.), Climepsi Editores, Lisboa.
- World Health Organization [W. H. O](2000).*Severe Falciparum Malaria. Communicable Diseases Cluster*. Trans R. Soc Trop. Med Hyg 94: (suppl 1): S1 – S90.

World Health Organization[W. H. O.](2002). *International Travel and Health*. Genève.

World Health Organization[W.H.O.] (2000). *Severe and complicated malaria*. *Division of Control of Tropical Diseases*, *Trans R Soc. Trop. Med Hyg*, 94 (suppl. 1): S₁ – S90.

World Health Organization[WHO] (2006). *Roll Back Malaria*. Disponível em <http://mosquito.who>.