

## **As principais manifestações neurológicas decorrentes da malária cerebral no Brasil: uma revisão integrativa**

The main neurological manifestations resulting from Cerebral Malaria in Brazil: an integrative review

Las principales manifestaciones neurológicas resultantes de la malaria cerebral en Brasil: una revisión integradora

Recebido: 21/03/2022 | Revisado: 28/03/2022 | Aceito: 01/04/2022 | Publicado: 08/04/2022

**Vitor Lima Rocha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1299-3727>  
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil  
E-mail: [vitorrochaa@gmail.com](mailto:vitorrochaa@gmail.com)

**Jeremias Batista Vaz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0124-7606>  
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil  
E-mail: [jeremiasvaz2@gmail.com](mailto:jeremiasvaz2@gmail.com)

**Joyce Giovana da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6406-1043>  
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil  
E-mail: [anavoigsilva@gmail.com](mailto:anavoigsilva@gmail.com)

**Thaysa Renata Jorge Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-793X>  
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil  
E-mail: [thaysarenata22@hotmail.com](mailto:thaysarenata22@hotmail.com)

**Itamar Gonçalves Magalhães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2276-6288>  
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil  
E-mail: [itamar.goncalves@itpacpalmas.com.br](mailto:itamar.goncalves@itpacpalmas.com.br)

### **Resumo**

**Objetivo:** Compreender as principais manifestações neurológicas da malária cerebral no território brasileiro. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa que buscou literaturas entre os anos 2007 a 2022, através dos descritores “malária”, “doenças do sistema nervoso” e “Brasil”, pesquisados nas plataformas LILACS, PUBMED e SciELO. Foram utilizadas publicações com texto completo disponível, publicados entre 2007 e 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. Bem como, foram excluídos os estudos que não abordassem a proposta de pesquisa, além de estudos repetidos ou duplicados. **Resultados:** As manifestações neurológicas mais relatadas nos estudos apresentados caracterizam-se por edema cerebral, convulsões, coma, déficit cognitivo, comprometimento hipocampal e distúrbio da consciência. Outrossim, os sinais e sintomas clínicos de gravidade diferem-se em adultos e crianças, sendo que em ambos os casos podem configurar a forma letal da patologia. **Conclusão:** As principais manifestações neurológicas da doença envolvem coma, convulsões, alterações do tônus muscular, perda de reflexos, e disfunções comportamentais e motoras sem especificação. Apesar dos sinais e sintomas clínicos neurológicos encontrados, a Malária cerebral é uma doença ainda negligenciada, com diferenças de prognóstico entre as faixas etárias infantil e adulto.

**Palavras-chave:** Malária; Doenças do sistema nervoso; Brasil; Ensino de saúde.

### **Abstract**

**Objective:** To understand the main neurological manifestations of cerebral malaria in Brazil. **Methodology:** This is an integrative review that searched literature between the years 2007 to 2022, through the descriptors “malaria”, “diseases of the nervous system” and “Brazil”, researched on LILACS, PUBMED and SciELO platforms. Publications with full text available, published between 2007 and 2022, in English, Portuguese and Spanish were used. In addition, studies that did not address the research proposal, as well as repeated or duplicated studies were excluded. **Results:** The neurological manifestations most frequently reported in the studies presented are characterized by cerebral edema, seizures, coma, cognitive deficit, hippocampal impairment and disturbance of consciousness. Furthermore, the clinical signs and symptoms of severity differ in adults and children, and in both cases they can configure the lethal form of the pathology. **Conclusion:** The main neurological manifestations of the disease involve coma, seizures, changes in muscle tone, loss of reflexes, and unspecified behavioral and motor dysfunctions. Despite

the neurological clinical signs and symptoms found, cerebral malaria is still a neglected disease, with differences in prognosis between child and adult age groups.

**Keywords:** Malaria; Nervous system diseases; Brazil; Health teaching.

### Resumen

**Objetivo:** Comprender las principales manifestaciones neurológicas de la malaria cerebral en Brasil. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora que buscó literatura entre los años 2007 a 2022, a través de los descriptores “malaria”, “enfermedades del sistema nervioso” y “Brasil”, investigados en las plataformas LILACS, PUBMED y SciELO. Se utilizaron publicaciones con texto completo disponible, publicadas entre 2007 y 2022, en inglés, portugués y español. Así como también, se excluyeron los estudios que no abordaban la propuesta de investigación, así como los estudios repetidos o duplicados. **Resultados:** Las manifestaciones neurológicas más frecuentemente reportadas en los estudios presentados se caracterizan por edema cerebral, convulsiones, coma, déficit cognitivo, deterioro del hipocampo y alteración de la conciencia. Además, los signos y síntomas clínicos de gravedad difieren en adultos y niños, y en ambos casos pueden configurar la forma letal de la patología. **Conclusión:** Las principales manifestaciones neurológicas de la enfermedad incluyen coma, convulsiones, cambios en el tono muscular, pérdida de reflejos y disfunciones conductuales y motoras no especificadas. A pesar de los signos y síntomas clínicos neurológicos encontrados, la malaria cerebral sigue siendo una enfermedad desatendida, con diferencias en el pronóstico entre los grupos de edad de niños y adultos.

**Palabras clave:** Paludismo; Enfermedades del sistema nervioso; Brasil; Enseñanza en salud.

## 1. Introdução

A malária é uma doença infectocontagiosa, que atinge cerca de 241 milhões de pessoas por todo o planeta, e causou aproximadamente, 627.000 mortes registradas no ano de 2020. Em toda a América, cerca de 77% dos casos de Malária correspondem a três países da região, sendo estes Brasil, Colômbia e República Bolivariana da Venezuela (World Health Organization, 2021). Por ser um problema de saúde pública mundial que afeta populações de diferentes regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre, a Malária é uma das doenças parasitárias mais importantes do mundo (Barros *et al.*, 2011; Martins-Campos *et al.*, 2012; Valle & Clark, 2013).

Dentre as doenças transmissíveis, a malária é hoje o principal problema brasileiro. Constitui uma pandemia regional com destaque nos estados do Amapá, Pará, Acre, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Rondônia, Roraima e Tocantins que contribuem significativamente com registros de altas taxas da doença (Tauli *et al.*, 1985; Cardoso & Goldenberg, 2007; Oliveira-Ferreira *et al.*, 2010; Basilio *et al.*, 2019). Também chamada de paludismo, é transmitida pela fêmea do mosquito do gênero *Anopheles*, e seu agente etiológico é um protozoário do gênero *Plasmodium*.

No Brasil, apenas as espécies *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae* estão presentes (Martins & Daniel-Ribeiro, 2013). No entanto, existem 5 patógenos para a manifestação em humanos: *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi* e *P. falciparum*. Nesse sentido, é importante saber que o último desses possui alta relevância clínica, por ser o mais mortal, além de causar as maiores complicações da malária, como: acometimento do sistema nervoso central (malária cerebral), anemia grave, insuficiência renal, disfunção pulmonar, choque, coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia, acidose metabólica e disfunção hepática (Gomes *et al.*, 2011; Schmidt *et al.*, 2018; Andoh & Gyan, 2021).

A Malária Cerebral (MC) é a complicação mais letal da malária severa, e está diretamente relacionada a níveis importantes de mortalidade e morbidade, configurando a forma mais letal da doença (Sierro & Grau, 2019; Bruneel, 2019; Luzolo & Ngoyi, 2019). O principal grupo de risco são as crianças menores de cinco anos, grávidas, adultos com idade acima de 50 anos e pessoas primo infectadas (Ghazanfari *et al.*, 2018; World Health Organization, 2021). É importante notar que apesar da mortalidade infantil, pela doença, ser menor que a mortalidade em adultos, o prognóstico dos pacientes pediátricos possui taxa de crises epiléticas e déficits neurocognitivos maiores (Boivin *et al.*, 2007, Martins & Daniel-Ribeiro, 2013).

Diante disso, a malária constitui uma das principais protozooses dos países tropicais e subtropicais, e sua forma cerebral é a manifestação mais grave desta patologia. Portanto, como se trata de uma doença negligenciada, o estudo traz como objetivo compreender as principais manifestações neurológicas da malária cerebral no território brasileiro

## 2. Metodologia

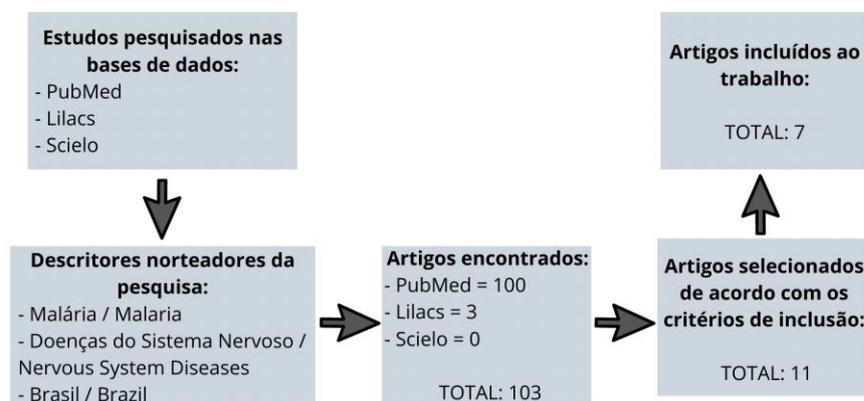
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, essa metodologia tem por finalidade reunir e sintetizar resultados de pesquisas que envolvem um determinado tema, de maneira que as informações sejam organizadas de forma sistemática e ordenada, na qual têm-se por base estudos realizados anteriormente (Mendes *et al.*, 2008; de Souza *et al.*, 2010).

Para a elaboração da revisão integrativa, os dados foram coletados no período de 2022 por meio da busca na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED), e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Empregou-se, para busca, terminologia em saúde disposta no *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em ciências da saúde (DeCS), sendo definidos como: malária (malaria); doenças do sistema nervoso (nervous system diseases); Brasil (Brazil). Os descritores foram cruzados com o operador booleano AND.

No que diz respeito aos critérios de inclusão, foram utilizadas publicações com texto completo disponível, publicados entre 2007 e 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. Nesta etapa foram excluídos os estudos que não abordassem a proposta de pesquisa, além de estudos repetidos ou duplicados.

Foram identificados 103 artigos científicos. Após a leitura e análise do título e resumos, outros 92 foram excluídos. Assim, 11 artigos foram lidos na íntegra e, com base nos critérios de inclusão e exclusão, apenas 7 artigos foram selecionados para compor este estudo (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma da seleção de artigos para o trabalho.



Fonte: Autores.

## 3. Resultados e Discussão

A priori, com uma pesquisa sucinta dos trabalhos encontrados, selecionou-se 7 artigos para a construção de um assunto mais específico. Tendo em vista o melhor aproveitamento das informações, os resultados oriundos da revisão integrativa foram sintetizados de forma descritiva através da Tabela 1, evidenciando os aspectos mais relevantes ao presente estudo.

**Tabela 1-** Características Representação dos artigos selecionados para composição do trabalho.

<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Ano</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Resultados relevantes</b>
Leão, L., Puty, B., Dolabela, M. F., Povoas, M. M., Né, Y. G. D. S., Eiró, L. G., Fagundes, N. C. F., Maia, L. C., & Lima, R. R.	Association of cerebral malaria and TNF- $\alpha$ levels: a systematic review	2020	Investigar a associação entre os níveis de TNF- $\alpha$ e a malária cerebral.	Foram expostas as dosagens plasmáticas de TNF- $\alpha$ , onde analisaram os níveis no sangue e cérebro (pós-Morten). Através disso, apenas cinco estudos mostraram níveis mais altos de TNF- $\alpha$ no grupo de malária cerebral em comparação com o grupo de malária grave.
de Miranda, A. S., Brant, F., Machado, F. S., Rachid, M. A., & Teixeira, A. L.	Improving cognitive outcome in cerebral malaria: insights from clinical and experimental research	2011	Entender as manifestações relacionadas às sequelas cognitivas provocadas e os possíveis mecanismos envolvidos na lesão cerebral, aspectos e restrições em relação às estratégias farmacológicas para melhorar o resultado cognitivo na MC.	Identificaram-se que as terapias neuroprotetoras e adjuvantes foram recentemente desenvolvidas em pesquisas clínicas e experimentais de MC na tentativa de aprimorar o resultado cognitivo.
Hirako, I. C., Assis, P. A., Galvão-Filho, B., Luster, A. D., Antonelli, L. R., & Gazzinelli, R. T.	Monocyte-derived dendritic cells in malaria	2019	Compreender a importância dos monócitos (MOs) e das células dendríticas derivadas do MO (MO-DCs) como a principal fonte de citocinas pró-inflamatórias durante a infecção aguda por <i>Plasmodium</i> e sua atribuição na patogenia da malária.	Observou-se que os MO-DCs quando migram para órgãos-alvo, aumentam a inflamação local, ocasionando danos teciduais e consequentes manifestações clínicas.
Barbosa-Silva, M. C., Lima, M. N., Battaglini, D., Robba, C., Pelosi, P., Rocco, P. R. M., & Maron-Gutierrez, T.	Encefalopatias associadas a doenças infecciosas	2021	Elucidar as variáveis estratégias terapêuticas emergentes e o papel da neuroinflamação das doenças infecciosas para desencadear encefalopatia.	Os estudos correlacionaram as patologias infecciosas de sepsis, malária, gripe e COVID-19 além das diferentes abordagens terapêuticas que permitiu observar os mais variados processos que desenvolvem encefalopatias.
Pereira, D. M. S., Carvalho Júnior, A. R., Lacerda, E. M. da C. B., da Silva, L. C. N., Marinho, C. R. F., André, E., & Fernandes, E. S.	Oxidative and nitrosative stresses in cerebral malaria: can we target them to avoid a bad prognosis?	2020	Discutir o papel do estresse oxidativo e nitrosativo na malária cerebral como resultado das interações com o hospedeiro <i>Plasmodium</i> incluindo as evidências nas intervenções farmacológicas e terapias adjuvantes como processos moduladores.	No geral, as pesquisas indicaram que o manejo do prognóstico da MC depende do ajuste fino entre o tempo de tratamento e o direcionamento das respostas oxidativas e nitrosativas do hospedeiro/parasita.
Martins, Y. C., & Daniel-Ribeiro, C. T.	A new hypothesis on the manifestation of cerebral malaria: The secret is in the liver	2013	Demonstrar a possibilidade do desenvolvimento de insuficiência hepática aguda (FHA) relacionado com a quebra da BHE serem as únicas condições necessárias e suficientes para explicar a patogênese da malária cerebral.	Concluiu-se que a hipótese pode associar que indivíduos predispostos à disfunção da BHE seriam mais suscetíveis ao desenvolvimento de MC.
Pereira, D. M. S., Teixeira, S. A., Murillo, O., Peixoto, E. P. M., Araújo, M. C., Sousa, N. C. F., Monteiro-Neto, V., Calixto, J. B., Cunha, T. M., Marinho, C. R. F., Muscará, M. N., & Fernandes, E. S.	TRPV1 Contributes to Cerebral Malaria Severity and Mortality by Regulating Brain Inflammation	2019	Indicar que o potencial receptor transitório vanilóide 1 pode exercer um papel protetor na infecção bacteriana e a importância do TRPV1 na malária cerebral foi investigada.	Novas descobertas indicam que a ativação endógena de TRPV1 protege os mamíferos de infecções bacterianas e que um antagonista não seletivo modula a resposta imune periférica à malária.

Fonte: Autores.

A malária, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, é a protozoose de maior impacto no mundo, e atinge cerca de 40% da população mundial (World Health Organization, 2000). No Brasil, 217 mil casos foram registrados em 2018, com o *P. vivax* responsável por 90% desses acometimentos (Sampaio *et al.*, 2015; World Health Organization, 2021). Sabe-se que a doença é endêmica nos estados que compõem a Amazônia brasileira, onde 99% de todos os seus casos brasileiros são registrados, e que a transmissão por *P. falciparum* é restrita a áreas de maior incidência como nos estados do Amazonas e Acre (Carlos *et al.*, 2019).

De acordo com (Barbosa-Silva *et al.*, 2021), por originar um quadro de distúrbio das funções cerebrais, de maneira temporária ou potencialmente permanente, a malária cerebral é considerada uma encefalopatia. Nesse sentido, sabe-se que a fisiopatologia da doença se manifesta por um quadro neuroinflamatório, com apoptose de células endoteliais e ruptura da barreira hematoencefálica, simultâneos uma inflamação sistêmica exacerbada. Isso aconteceria em vigência de uma hipóxia cerebral, induzida pela aderência dos eritrócitos parasitados à parede do endotélio vascular, bloqueando o fluxo sanguíneo, associada a ativação de monócitos e indução de mediadores pró-inflamatórios como interleucinas, fator estimulador de colônias de macrófagos, fator de necrose tumoral-alfa e linfotoxina (Martins & Daniel-Ribeiro, 2013) e (Leão *et al.*, 2020). É válido pontuar (Pereira *et al.*, 2020) e (Leão *et al.*, 2020), que a infecção por *P. falciparum* apresenta maior mortalidade entre os agentes etiológicos da malária, sendo ele o responsável pela manifestação mais grave da doença: a malária cerebral.

Dessa maneira, através do sequestro de eritrócitos infectados, disfunção endotelial, ativação do sistema imunológico, inflamação e coagulação desregulada (Bruneel, 2019; Luzolo & Ngoyi, 2019; Nishanth & Schlüter, 2019), a doença deixa mais de 25% de seus sobreviventes com sequelas, que incluem perda de função cognitiva e sensitiva, epilepsia e deficiências físicas (Sierro & Grau 2019). Seu quadro é caracterizado por cefaléia, queda do estado de consciência e crises epiléticas (Bruneel, 2019; Luzolo & Ngoyi, 2019; Nishanth & Schlüter, 2019). Além disso, sintomas como delirium (Bruneel, 2019), rigidez nuchal e fotofobia (Luzolo & Ngoyi, 2019) já foram relatados.

Quanto às manifestações neurológicas da doença, (Pereira *et al.*, 2020), (Pereira *et al.*, 2019) e (de Miranda *et al.*, 2011), em consonância, apontam que coma e convulsões fazem parte do quadro clínico. Além disso, em seu trabalho de 2020, o autor inclui alteração de tônus muscular, posturas anormais e perda de reflexos como parte da sintomatologia. (Hirako *et al.*, 2019), aponta que as convulsões apresentadas podem ser de classificação tanto focal, quanto generalizada. (Martins & Daniel-Ribeiro, 2013), explica que o possível mecanismo de desenvolvimento do coma, se dá através de anóxia focal do tecido cerebral e diminuição da remoção de produtos residuais. Diferente dos outros trabalhos encontrados, (de Miranda *et al.*, 2011) menciona disfunções comportamentais e motoras, sem especificá-las, no quadro de MC, embora, juntamente com (Barbosa-Silva *et al.*, 2021), evidencie o déficit/disfunção cognitiva.

A variedade e o tipo de complicações associadas à Malária Cerebral variam entre os dois grupos etários: enquanto as crianças desenvolvem mais frequentemente o envolvimento cerebral como falência mono-orgânica, os adultos geralmente apresentam disfunções orgânicas adicionais, como lesão renal aguda, icterícia e síndrome do desconforto respiratório agudo. (Sahu *et al.*, 2021). Com isso, as causas e a contribuição do inchaço cerebral para os sintomas neurológicos têm sido uma fonte de debate (Mishra & Newton, 2009), uma vez que o edema cerebral ocorre com frequência tanto no adulto (Mohanty *et al.*, 2011; Mohanty *et al.*, 2017) quanto na criança (Potchen *et al.*, 2012). Conforme (Seydel *et al.*, 2015), o aumento do volume cerebral pode ser grave e resultar em herniação do tronco cerebral, levando à morte por parada respiratória em crianças africanas, e o coma é muitas vezes acompanhado por febre, convulsões, acidose metabólica e hipoglicemia (Idro *et al.*, 2010; de Souza *et al.*, 2010). Isso difere dos adultos do Sudeste Asiático, que geralmente apresentam edema cerebral mais leve, não levando ao coma ou à morte (Maude *et al.*, 2014).

Por apresentar sintomas semelhantes a outras encefalopatias, o diagnóstico da MC muitas vezes não é feito em momento oportuno, atrasando o início do tratamento, além de poder ser acompanhada por falência múltipla dos órgãos,

como falência renal e pulmonar. (de Souza *et al.*, 2010). Mesmo com o tratamento, a patologia apresenta letalidade de 15% a 20% e os pacientes que sobrevivem podem apresentar déficit cognitivo (John *et al.*, 2008; Idro *et al.*, 2010). Em sua complicação, pode afetar áreas neurológicas cerebrais como o sistema límbico e o hipocampo, resultando na ineficácia da memória a curto prazo, memória de trabalho e até mesmo a memória a longo prazo. Outras áreas como o córtex pré-motor, Wernicke e Broca também podem ser afetadas. Quando há o comprometimento do córtex pré-frontal, há alteração na memória, perspectiva, raciocínio e até mesmo na consciência (Vale *et al.*, 2008), e em alguns casos apresentam hemiparesia (Vale *et al.*, 2008).

Nesse sentido, os pacientes que sobrevivem às manifestações neurológicas da doença, de acordo com (Pereira *et al.*, 2020), têm recuperação neurológica completa, embora alguns possam apresentar sequelas irreversíveis. Em concordância, (de Miranda *et al.*, 2011) evidenciou que 15 a 20% das crianças com MC morrem, e, aproximadamente 10 a 17% das que sobrevivem permanecem com comprometimento cognitivo significativo a longo prazo. Outrossim, (Leão *et al.*, 2020), inclui, sem dados estatísticos, que os indivíduos que sobreviveram à doença apresentam complicações neurológicas permanentes, como déficits cognitivos e de fala, alterações e cegueira cortical. Além disso, MC leva a disfunções neurológicas, incluindo convulsões e comprometimento da consciência e tem uma taxa de mortalidade de até 30% em pacientes tratados (Sahu *et al.*, 2021).

#### 4. Considerações Finais

Mediante os estudos analisados, compreende-se que as principais manifestações neurológicas da doença envolvem coma, convulsões, alterações do tônus muscular, perda de reflexos, e disfunções comportamentais e motoras sem especificação. Além de apresentar um quadro com distúrbio das funções cerebrais, podendo ser temporário ou alongar-se de forma permanente.

Embora seja um tema ainda negligenciado, difere o prognóstico da patologia de acordo com a faixa etária, já que em crianças as complicações podem evoluir com sequelas mais graves, entre elas o comprometimento cerebral com falência mono-orgânica e déficits neurocognitivos maiores. Portanto, conclui-se que embora existam casos em que a recuperação é total, a malária cerebral configura como a complicação mais letal da patologia, podendo apresentar sequelas irreversíveis e com alta taxa de morbimortalidade.

Sabe-se, portanto, que o presente artigo se faz relevante tendo em vista a escassez de informações que dizem respeito à apresentação clínica da doença. Além disso, é necessário salientar que grande parte dos trabalhos existentes sobre a malária cerebral foram abordados nas regiões subsaarianas da África, fato que diminui as chances de conhecimento acerca das especificidades dessa afecção em outras partes do mundo, incluindo o Brasil.

Entretanto, é de fundamental importância que haja novos estudos e abordagens diante da malária cerebral para que através destes consiga-se compreender os mecanismos envolvidos e os sinais e sintomas neurológicos mais frequentes e especificados da patologia visando uma melhor terapêutica, bem como, promoção e educação em saúde.

#### Referências

- Andoh, N. E., & Gyan, B. A. (2021). The Potential Roles of Glial Cells in the Neuropathogenesis of Cerebral Malaria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 741370. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.741370>
- Barbosa-Silva, M. C., Lima, M. N., Battaglini, D., Robba, C., Pelosi, P., Rocco, P. R. M., & Maron-Gutierrez, T. (2021). Infectious disease-associated encephalopathies. *Critical Care*, 25(1), 236. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03659-6>
- Basílio, G. F. C., Santana, L. F. & Moreira, M. (2019). Qual o papel do sistema imune nas mortes por malária? *Revista de Patologia do Tocantins*, 6(1): 58-62
- Barros, F. S. M. de, Honório, N. A., & Arruda, M. E. (2011). Survivorship of *Anopheles darlingi* (Diptera: Culicidae) in Relation with Malaria Incidence in the Brazilian Amazon. *PLoS ONE*, 6(8), e22388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022388>

- Boivin, M. J., Bangirana, P., Byarugaba, J., Opoka, R. O., Idro, R., Jurek, A. M., & John, C. C. (2007). Cognitive impairment after cerebral malaria in children: a prospective study. *Pediatrics*, 119(2), e360–e366. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2027>
- Braz, R., Andreozzi, V. L., & Kale, P. L. (2006). Detecção precoce de epidemias de malária no Brasil: uma proposta de automação. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 15(2), 21–33. <https://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742006000200004>
- Bruneel, F. (2019). Human cerebral malaria: 2019 mini review. *Revue Neurologique*, 175(7–8), 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.008>
- Cardoso, R. F., & Goldenberg, P. (2007). Malária no Estado do Amapá, Brasil, de 1970 a 2003: Trajetória e controle. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(6), 1339–1348. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600009>
- Carlos, B. C., Rona, L. D. P., Christophides, G. K., & Souza-Neto, J. A. (2019). A comprehensive analysis of malaria transmission in Brazil. *Pathogens and Global Health*, 113(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1581463>
- Confalonieri, U. E. C. (2005). Saúde na Amazônia: Um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. *Estudos Avançados*, 19(53), 221–236. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142005000100014>
- de Miranda, A. S., Brant, F., Machado, F. S., Rachid, M. A., & Teixeira, A. L. (2011). Improving cognitive outcome in cerebral malaria: Insights from clinical and experimental research. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 11(4), 285–295. <https://doi.org/10.2174/1871524911106040285>
- de Souza, J. B., Hafalla, J. C. R., Riley, E. M., & Couper, K. N. (2010). Cerebral malaria: Why experimental murine models are required to understand the pathogenesis of disease. *Parasitology*, 137(5), 755–772. <https://doi.org/10.1017/S0031182009991715>
- Ghazanfari, N., Mueller, S. N., & Heath, W. R. (2018). Cerebral Malaria in Mouse and Man. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02016>
- Gomes, A. P., Vitorino, R. R., Costa, A. de P., Mendonça, E. G. de, Oliveira, M. G. de A., & Siqueira-Batista, R. (2011). Malária grave por Plasmodium falciparum. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 23(3), 358–369. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>
- Guerra, C. A., Howes, R. E., Patil, A. P., Gething, P. W., Van Boeckel, T. P., Temperley, W. H., Kabaria, C. W., Tatem, A. J., Manh, B. H., Elyazar, I. R. F., Baird, J. K., Snow, R. W., & Hay, S. I. (2010). The International Limits and Population at Risk of Plasmodium vivax Transmission in 2009. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(8), e774. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000774>
- Hirako, I. C., Assis, P. A., Galvão-Filho, B., Luster, A. D., Antonelli, L. R., & Gazzinelli, R. T. (2019). Monocyte-derived dendritic cells in malaria. *Current Opinion in Microbiology*, 52, 139–150. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.08.002>
- Idro, R., Marsh, K., John, C. C., & Newton, C. R. J. (2010). Cerebral Malaria: Mechanisms of Brain Injury and Strategies for Improved Neurocognitive Outcome. *Pediatric Research*, 68(4), 267–274. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181ee738>
- John, C. C., Bangirana, P., Byarugaba, J., Opoka, R. O., Idro, R., Jurek, A. M., Wu, B., & Boivin, M. J. (2008). Cerebral Malaria in Children Is Associated With Long-term Cognitive Impairment. *Pediatrics*, 122(1), e92–e99. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3709>
- Kendjo, E., Houzé, S., Mouri, O., Taieb, A., Gay, F., Jauréguiberry, S., Tantaoui, I., Ndour, P. A., Buffet, P., Piarroux, M., Thellier, M., Piarroux, R., & for the French Imported Malaria Study Group. (2019). Epidemiologic Trends in Malaria Incidence Among Travelers Returning to Metropolitan France, 1996–2016. *JAMA Network Open*, 2(4), e191691. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.1691>
- Leão, L., Puty, B., Dolabela, M. F., Povoia, M. M., Né, Y. G. D. S., Eiró, L. G., Fagundes, N. C. F., Maia, L. C., & Lima, R. R. (2020). Association of cerebral malaria and TNF- $\alpha$  levels: A systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 442. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05107-2>
- Luzolo, A. L., & Ngoyi, D. M. (2019). Cerebral malaria. *Brain research bulletin*, 145, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.01.010>
- Martins, Y. C., & Daniel-Ribeiro, C. T. (2013). A new hypothesis on the manifestation of cerebral malaria: The secret is in the liver. *Medical Hypotheses*, 81(5), 777–783. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.08.005>
- Martins-Campos, K. M., Pinheiro, W. D., Vitor-Silva, S., Siqueira, A. M., Melo, G. C., Rodrigues, Í. C., Fé, N. F., Barbosa, M., Tadei, W. P., Guinovart, C., Bassat, Q., Alonso, P. L., Lacerda, M. V., & Monteiro, W. M. (2012). Integrated vector management targeting Anopheles darlingi populations decreases malaria incidence in an unstable transmission area, in the rural Brazilian Amazon. *Malaria Journal*, 11(1), 351. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-11-351>
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: Método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758–764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Mishra, S. K., & Newton, C. R. J. C. (2009). Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nature Reviews Neurology*, 5(4), 189–198. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.23>
- Mohanty, S., Benjamin, L. A., Majhi, M., Panda, P., Kampondeni, S., Sahu, P. K., Mohanty, A., Mahanta, K. C., Pattnaik, R., Mohanty, R. R., Joshi, S., Mohanty, A., Turnbull, I. W., Dondorp, A. M., Taylor, T. E., & Wassmer, S. C. (2017). Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Malaria Patients Reveals Distinct Pathogenetic Processes in Different Parts of the Brain. *MSphere*, 2(3). <https://doi.org/10.1128/mSphere.00193-17>
- Mohanty, S., Mishra, S. K., Pattnaik, R., Dutt, A. K., Pradhan, S., Das, B., Pattnaik, J., Mohanty, A. K., Lee, S. J., & Dondorp, A. M. (2011). Brain Swelling and Mannitol Therapy in Adult Cerebral Malaria: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 53(4), 349–355. <https://doi.org/10.1093/cid/cir405>
- Maude, R. J., Barkhof, F., Hassan, M. U., Ghose, A., Hossain, A., Abul Faiz, M., Choudhury, E., Rashid, R., Sayeed, A. A., Charunwatthana, P., Plewes, K., Kingston, H., Maude, R. R., Silamut, K., Day, N. P. J., White, N. J., & Dondorp, A. M. (2014). Magnetic resonance imaging of the brain in adults with severe falciparum malaria. *Malaria Journal*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-177>

- Nishanth, G., & Schlüter, D. (2019). Blood–Brain Barrier in Cerebral Malaria: Pathogenesis and Therapeutic Intervention. *Trends in Parasitology*, 35(7), 516–528. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.04.010>
- Oliveira-Ferreira, J., Lacerda, M. V., Brasil, P., Ladislau, J. L., Tauil, P. L., & Daniel-Ribeiro, C. T. (2010). Malaria in Brazil: an overview. *Malaria Journal*, 9(1), 115. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-9-115>
- Pereira, D. M. S., Carvalho Júnior, A. R., Lacerda, E. M. da C. B., da Silva, L. C. N., Marinho, C. R. F., André, E., & Fernandes, E. S. (2020). Oxidative and nitrosative stresses in cerebral malaria: can we target them to avoid a bad prognosis? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa032>
- Pereira, D. M. S., Teixeira, S. A., Murillo, O., Peixoto, E. P. M., Araújo, M. C., Sousa, N. C. F., Monteiro-Neto, V., Calixto, J. B., Cunha, T. M., Marinho, C. R. F., Muscará, M. N., & Fernandes, E. S. (2019). TRPV1 Contributes to Cerebral Malaria Severity and Mortality by Regulating Brain Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2019/9451671>
- Potchen, M. J., Kampondeni, S. D., Seydel, K. B., Birbeck, G. L., Hammond, C. A., Bradley, W. G., DeMarco, J. K., Glover, S. J., Ugorji, J. O., Latourette, M. T., Siebert, J. E., Molyneux, M. E., & Taylor, T. E. (2012). Acute Brain MRI Findings in 120 Malawian Children with Cerebral Malaria: New Insights into an Ancient Disease. *American Journal of Neuroradiology*, 33(9), 1740–1746. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3035>
- Sahu, P. K., Hoffmann, A., Majhi, M., Pattnaik, R., Patterson, C., Mahanta, K. C., Mohanty, A. K., Mohanty, R. R., Joshi, S., Mohanty, A., Bage, J., Maharana, S., Seitz, A., Bendszus, M., Sullivan, S. A., Turnbull, I. W., Dondorp, A. M., Gupta, H., Pirpamer, L., & Mohanty, S. (2020). Brain Magnetic Resonance Imaging Reveals Different Courses of Disease in Pediatric and Adult Cerebral Malaria. *Clinical Infectious Diseases*, 73(7), e2387–e2396. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1647>
- Sampaio, V. S., Siqueira, A. M., Alecrim, M. das G. C., Mourão, M. P. G., Marchesini, P. B., Albuquerque, B. C., Nascimento, J., Figueira, É. A. G., Alecrim, W. D., Monteiro, W. M., & Lacerda, M. V. G. (2015). Malaria in the State of Amazonas: a typical Brazilian tropical disease influenced by waves of economic development. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48(suppl 1), 4–11. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0275-2014>
- Schmidt, K. E., Kuepper, J. M., Schumak, B., Alferink, J., Hofmann, A., Howland, S. W., Rénia, L., Limmer, A., Specht, S., & Hoerauf, A. (2018). Doxycycline inhibits experimental cerebral malaria by reducing inflammatory immune reactions and tissue-degrading mediators. *PLoS ONE*, 13(2), e0192717. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192717>
- Seydel, K. B., Kampondeni, S. D., Valim, C., Potchen, M. J., Milner, D. A., Muwalo, F. W., Birbeck, G. L., Bradley, W. G., Fox, L. L., Glover, S. J., Hammond, C. A., Heyderman, R. S., Chilingulo, C. A., Molyneux, M. E., & Taylor, T. E. (2015). Brain Swelling and Death in Children with Cerebral Malaria. *New England Journal of Medicine*, 372(12), 1126–1137. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400116>
- Sierro, F., & Grau, G. E. R. (2019). The Ins and Outs of Cerebral Malaria Pathogenesis: Immunopathology, Extracellular Vesicles, Immunometabolism, and Trained Immunity. *Frontiers in Immunology*, 10, 830. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00830>
- Tauil, P., Deane, L., Sabroza, P., & Ribeiro, C. (1985). A malária no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 1(1), 71–111. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1985000100009>
- Vale, J., Matias, G., Canas, N., & Antunes, I. (2008). Síndrome neurológico agudo pós-malária. *Acta Médica Portuguesa*, 21(4), 387–390. <http://hdl.handle.net/10362/24883>
- Valle, D., & Clark, J. (2013). Conservation Efforts May Increase Malaria Burden in the Brazilian Amazon. *PLoS ONE*, 8(3), e57519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057519>
- World Health Organization. (2000). Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94, 1–90. [https://doi.org/10.1016/s0035-9203\(00\)90300-6](https://doi.org/10.1016/s0035-9203(00)90300-6)
- World Health Organization. (2021). *World malaria report 2021*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/350147>