**Módulo 3**

**Malária no Doente HIV+**

**Unidade 3 - Malária no Doente HIV+**

Introdução

Os doentes infectados pelo HIV têm maior risco de contrair malária e, às vezes, um risco aumentado de desenvolver malária grave. A malária é endémica em Moçambique, afectando grande parte da população. Todos os clínicos moçambicanos que trabalham com doentes seropositivos terão a oportunidade de observar muitos doentes co-infectados com malária e HIV, ou suspeitos de ter as duas infecções em simultâneo. É preciso que o Técnico de Medicina tenha uma abordagem sistemática do diagnóstico, do diagnóstico diferencial e do tratamento da malária no doente HIV (+), e que evite misturas desnecessárias e possivelmente tóxicas de antimaláricos e anti-retrovirais (e outros medicamentos) nesta população.

**Nesta unidade serão apresentados os seguintes conteúdos:**

* A importância da malária na população geral em Moçambique
* Interacções entre HIV e malária
* Interacções medicamentosas e efeitos adversos aos fármacos
* Tratamento da malária segundo as normas do Programa Nacional de Controlo da Malária
* Prevenção da malária no doente seropositivo

**Importância da Malária na População Geral em Moçambique**

A malária e o HIV existem em todo o país. Em outros capítulos já foram apresentados dados sobre a prevalência do HIV.

Uma pesquisa feita pelo Dr. Samuel Mabunda, do Programa Nacional de Controlo da Malária, descreveu a prevalência da parasitemia da malária em crianças ao nível nacional em 2002-3[[1]](#endnote-1), e constatou que a malária foi comum nas crianças em todo o país, e a prevalência mais baixa foi de 42% na província de Gaza e a mais alta foi de 88% em Cabo Delgado.

Neste capítulo vamos reforçar as diferenças entre a abordagem da malária em pessoas seronegativas e a abordagem da malária no doente infectado pelo HIV.

Em Moçambique, nem tudo que parece malária é realmente malária. Numa pesquisa realizada no distrito de Manhiça, somente 37,2% das crianças com febre tinham malária confirmada no laboratório[[2]](#endnote-2). No gráfico abaixo, retirado do mesmo artigo, pode-se observar a percentagem de casos de malária nestas crianças, por faixa etária, comparando com outras doenças.

**Figura 1: Idade da Criança Doente x Prevalência da Malária**

Relação entre a idade da criança doente e a prevalência de malária, na pesquisa realizada na Manhiça. Por exemplo, nas crianças com <1 mês de idade, a malária quase não causou doença; nas crianças de 1 a 6 meses de idade, a malária causou mais ou menos 15% das doenças; nas crianças de 4 a 15 anos, a prevalência foi quase de 40%.

A malária é uma das principais causas da mortalidade materna no país. Numa pesquisa realizada no Hospital Central de Maputo, a malária causou 23,0% dos óbitos maternos, mais que qualquer outra causa, incluindo hemorragia e endometrite. A morte materna causada pela malária foi ainda mais comum (quase duas vezes mais frequente) na época de chuva.[[3]](#endnote-3) As informações mais recentes sobre as causas da mortalidade materna mostram que a malária é responsável por 39,6% das mortes maternas e causas indirectas.[[4]](#endnote-4)

Não existem muitos dados sobre a prevalência ou incidência da malária nas pessoas seropositivas em Moçambique, mas é provável que a malária seja ainda mais comum nesta população que na população geral, pelas razões que serão a seguir apresentadas.

**Interacções entre HIV e Malária**

As principais interacções que podem ser observadas entre malária e HIV são:

1. Mudanças da carga viral na presença da malária sintomática;
2. Incidência elevada da malária no doente HIV+;
3. Prevalência elevada da malária na mulher grávida seropositiva e implicações na transmissão vertical;
4. Incidência elevada da malária severa e HIV;
5. Malária e anemia na pessoa seropositiva;
6. Falência terapêutica do tratamento antimalárico no doente HIV+;
7. Alterações das contagens de CD4 com malária sintomática;
8. Malária e desafios no diagnóstico diferencial e estadiamento dos doentes seropositivos;
9. Interacções medicamentosas.
10. **Carga Viral (de HIV) e Malária**

Na presença da infecção sintomática por *Plasmódio falciparum,* a carga viral sobe no doente seropositivo, podendo manter-se alta por 6 semanas ou mais, mesmo depois do tratamento e, seguidamente, baixar. Numa pesquisa realizada em Malawi (veja o quadro abaixo), a carga viral duplicou-se durante um episódio de malária sintomática, e logo voltou ao seu nível original[[5]](#endnote-5).

A importância deste efeito da malária na subida da carga viral é que a pessoa seropositiva provavelmente pode infectar o seu parceiro e/ou seu bebé mais facilmente neste período.

1. **Incidência da Malária no Doente HIV+**

As pessoas seropositivas correm mais risco de contrair uma malária sintomática. As pessoas com risco aumentado para contrair malária são as que têm a contagem CD4 mais baixa. Em dois estudos realizados no Uganda (o gráfico abaixo amostra os resultados do estudo de Whitworth), foi observado que as pessoas com CD4 < 200 cels/mm3 tinham malária sintomática mais frequentemente do que as pessoas com CD4 200-499 cels/mm3, e ambos grupos tinham malária mais frequentemente do que as pessoas com CD4>=500 cels/mm3.[[6]](#endnote-6),[[7]](#endnote-7) (Nas duas pesquisas, as pessoas seropositivas ainda não tomavam CTZ nem TARV).

O aumento na incidência da malária nas pessoas com CD4 baixo não implica que todo o caso de febre nesta população seja um caso de malária, porque também há aumento na incidência das IOs de estadio III e IV. O aumento na incidência das IOs nas pessoas com CD4 baixo é maior do que o aumento na incidência da malária. As implicações são:

* As pessoas seropositivas com contagem de CD4 baixa que não tomam medidas para prevenir a malária vão padecer mais de malária e suas consequências (febre, anemia, etc.);
* O diagnóstico diferencial da febre nas pessoas com contagem de CD4 baixa é mais difícil (veja o capítulo da febre).

**3. Prevalência da Malária na Mulher Grávida HIV+ e Implicações para a Transmissão Vertical**

Nas mulheres grávidas, o risco de ter malária (doença sintomática e/ou parasitemia assintomática) é maior. O risco mais alto verifica-se na primigesta.

O gráfico abaixo mostra a prevalência da malária em mulheres grávidas, num estudo realizado em Moçambique em dois distritos das províncias de Sofala e Manica, no período de alta transmissão da malária, 2003 - 2004[[8]](#endnote-8).

Nesta pesquisa, foi observada que a prevalência da malária é mais alta nas mulheres seropositivas, e nas mulheres na primeira e segunda gravidez. Apesar da alta prevalência da malária, quase todas as mulheres no estudo foram assintomáticas.

Quando há malária na gravidez, a mãe corre mais risco de morrer, quer seja directamente de uma malária grave, quer indirectamente de anemia severa relacionada com a malária. Além disso, a malária da mãe pode resultar numa série de consequências graves, incluindo aborto espontâneo, morte neonatal e prematuridade ou baixo peso à nascença.

O HIV/SIDA reduz a resistência da mulher à malária e, por isso, as mulheres infectadas com HIV são mais vulneráveis à malária antes e durante a gravidez. Por outro lado, durante os episódios da malária na mãe, o feto corre maior risco de ser infectado pelo HIV porque a presença da malária provoca um aumento na carga viral na placenta. Porém, esta relação entre malária materna e transmissão vertical do HIV ainda não foi confirmada.

**4. Malária Grave e HIV**

Onde a transmissão da malária é instável (não permanente), ela é mais grave na pessoa seropositiva. Uma pesquisa realizada num hospital na África do Sul, quase todos os sinais e sintomas de malária grave, incluindo insuficiência renal, coma, anemia severa, convulsões, icterícia, e edema pulmonar, foram mais frequentes nos doentes seropositivos.[[9]](#endnote-9)

**5. Malária e Anemia no Doente Seropositivo**

A malária provoca anemia em doentes tanto seropositivos como nos seronegativos. Mas, no doente seropositivo, a hemoglobina abaixa mais depois de um episódio de malária, e demora mais a subir.[[10]](#endnote-10)

**6. Malária e Falência Terapêutica no Doente Seropositivo**

É provável que o doente seropositivo não responda devidamente ao tratamento com antimaláricos. Por exemplo, numa pesquisa realizada em Quénia, os resultados de tratamento para malária sintomática foram[[11]](#endnote-11):

Em geral, os doentes seronegativos responderam melhor ao tratamento que os seropositivos. Como se pode verificar no gráfico, estes tiveram menor taxa de sucesso ao tratamento.

Quanto mais baixa for a contagem dos CD4, menor é a capacidade de resposta ao tratamento antimalárico. Por isso, em doentes com CD4< 200 cels/mm3, ocorre com mais frequência a falência terapêutica.

**7. Alterações na Contagem de CD4 na Presença da Malária Sintomática**

Durante um episódio de malária com sintomas, a contagem de CD4 baixa e só volta a subir depois do tratamento antimalárico[[12]](#endnote-12). Num estudo realizado na Zâmbia, a média do valor de CD4 dos participantes foi de 150 cels/mm3 mais baixo durante um episódio de malária (de 447 para 297) e a percentagem de doentes com CD4<200 cels/mm3 foi maior durante o episódio comparado ao CD4 45 dias depois do tratamento (28% para 13%).

*Dados da Zâmbia (Van Geertruyden, 2006):*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **CD4 (valor médio )** | **CD4<200 cels/mm3** |
| ***Com malária*** | *297* | *28,7%* |
| ***28-45 dias depois do tratamento*** | *447* | *13,2%* |

Durante um episódio de malária, é possível que uma pessoa venha a ter um CD4 <200 cels/mm3. Uma consequência de avaliar os pacientes para TARV durante um episódio de malária ou durante o período de incubação ou depois da doença poderá levar ao início prematuro do TARV.

**8. Estadiamento do SIDA e Malária**

Onde a malária é comum, corre-se mais risco de se fazer erros de estadiamento clínico e imunológico.

* ***Possíveis erros de estadiamento imunológico:***

Se medimos o CD4 durante ou imediatamente depois de um episódio de malária, podemos pensar que o doente está num estadio imunológico mais avançado do que no seu verdadeiro estadio, porque o CD4 pode baixar muito durante o episódio de malária.

A mesma situação pode também provocar um diagnóstico erróneo de falência terapêutica ao TARV.

* ***Possíveis erros de estadiamento clínico:***

A pessoa que vive numa área onde há transmissão constante da malária e não utiliza rede mosquiteira nem toma Cotrimoxazol pode ter febres repetidas devido aos repetidos episódios de malária.

A pessoa que tem febres repetidas *sem explicação* fica no estadio III de OMS. No entanto, a febre causada por malária não é “febre sem explicação”.

**É importante diferenciar**:

***“Febre persistente” ou “febre repetida” causada por malária e febre sem causa identificável.***

* A pessoa com febre repetida causada pela malária, com CD4 de 650 (por exemplo), não precisa de anti-retrovirais, mas precisa de uma rede mosquiteira e/ou pulverização domiciliar.
* A pessoa com febre persistente sem foco identificável, apesar do tratamento com antimaláricos e antibióticos, e com teste rápido e lâmina que não confirma a presença do parasita da malária, pode estar no estadio III.

***A anemia causada por malária ou anemia crónica causada pelo HIV***

* A presença da anemia crónica pode provocar a mesma confusão no estadiamento: A pessoa constantemente exposta à malária pode ter anemia crónica causada pela malária.
* A anemia crónica causada pelo HIV é definida como hemoglobina menos de 8 g/dl, sem resposta à antimaláricos, à sulfato ferroso, ao ácido fólico e ao albendazol, e sem outra causa identificada. Esta anemia crónica é um critério do estadio III. Mas, a pessoa que não toma Cotrimoxazol, não utiliza rede mosquiteira, não vive numa casa pulverizada, e tem CD4 baixo, pode ter anemia causada por episódios repetidos de malária.

**Interacções Medicamentosas e Efeitos Adversos a Fármacos**

Alguns medicamentos usados para tratar a malária têm interacções importantes com anti-retrovirais, assim como com *outros medicamentos* usados *nos pacientes com HIV-SIDA*. Outros medicamentos usados para tratar a malária têm efeitos adversos muito parecidos aos causados pelos anti-retrovirais e outros medicamentos importantes.

O tratamento da malária na pessoa seropositiva que está em TARV, Cotrimoxazol ou medicamentos para tuberculose muitas vezes não deve ser o mesmo tratamento dado à qualquer pessoa.

**Importante:** A malária mata. Normalmente, o risco de não tratar malária confirmada é maior do que o risco de misturar antimaláricos com outros medicamentos. Quando o antimalárico «ideal» não está disponível ou não existe, deve-se ***usar o antimalárico mais eficaz e mais seguro que estiver disponível.***

**Interacções e Efeitos Adversos Comuns entre Antimaláricos e outros Medicamentos usados no Tratamento de Pacientes com HIV/SIDA: Princípios para Selecção de Antimaláricos onde Existe mais de uma Opção para Tratar a Malária**



Tratamento da Malária Segundo as Normas do Programa Nacional de Controlo da Malária em Moçambique

Mesmo que existam certasinteracções e efeitos adversos comuns entre antimaláricos e outros medicamentos usados no tratamento de pacientes com HIV-SIDA, acima descritos, o Programa Nacional de Controlo da Malária considera que, até o momento, não existem dados suficientes que justifiquem a mudança nas recomendações gerais do tratamento da malária nos pacientes com HIV/SIDA.

As recomendações actuais da OMS/UNAIDS de profilaxia para as infecções oportunistas com CTZ permanecem inalteradas.

O tratamento com Fansidar (Sulfadoxina-Piremitamina) não deve ser administrado aos doentes que estejam a fazer CTZ\* tanto pela possibilidade de aumento no risco de efeitos adversos às sulfamidas como pelas possíveis resistências criadas entre ambos tratamentos.

O tratamento de malária segundo as Normas de Manejo de casos de Malária em Moçambique, já disponíveis em todas as Unidades Sanitárias do SNS, consiste de três linhas terapêuticas, sendo a primeira e segunda usadas na malária não complicada:

**1ª Linha de tratamento - Artemeter + Lumefantrina (AL)**

* Esta combinação deve ser usada em todos os casos de malária não complicada, sempre e quando não haja contra-indicação para o seu uso.
* A primeira toma deve ser feita na consulta sob a observação do profissional de saúde. Se vomitar em menos de 30 minutos, deve repetir a dose.
* Nos casos de malária não complicada em que haja contra-indicação ao uso da 1ª linha, deve-se fazer o tratamento com a 2ª linha.

**Apresentação:** O AL apresenta-se em comprimidos contendo 20 mg de **Arteméter** e 120 mg de **Lumefantrina**.

**Posologia:**

* *Via administração:* Oral
* *Dose*: 1.7mg/kg de **artemeter** e 12mg /kg de **lumefantrina** (4 comprimidos)
* *Dosagem*: 12/12 Horas
* *Posologia*: 3 dias (total de 6 doses)

**Contra-Indicações do AL:**

O AL está contra-indicado nas seguintes situações:

* No primeiro trimestre da gravidez;
* Hipersensibilidade conhecida ao artemeter ou a lumefantrine;
* Malária grave (não recomendado);
* Crianças com peso inferior a 5 kg;
* História familiar de morte súbita ou prolongamento congénito do intervalo QT do electrocardiograma devido ao risco de paragem cardíaca.

Na presença de contra-indicações, deve-se passar para 1a alternativa ou a tratamento de malária grave e/ou complicada.

**1ª Linha de tratamento alternativa- Artesunato + Amodiaquina (AS + AQ)**

**Apresentação:** Comprimidos de **100mg de Artesunato e 270 mg de Amodiaquina-base**

*Via administração:* Oral

Dose: 4mg/kg de artesunato e 10mg /kg de amodiaquina (2 comprimidos)

Dosagem: 24/24 horas

Posologia: 3 dias (total de 3 doses)

**Contra-indicações:**

A *Amodiaquina* (AQ) está contra-indicada nas seguintes situações:

* Malária grave (não recomendado);
* Retinopatia;
* Insuficiência hepática;
* Distúrbios hematológicos;
* Antecedentes de epilepsia;
* Hipersensibilidade conhecida à amodiaquina;

O *Artesunato* (AS) está contra-indicado nas seguintes situações:

* Malária grave (não recomendado);
* Primeiro trimestre da gravidez;
* Crianças com peso inferior a 5 kg;
* Hipersensibilidade ao artesunato ou outro derivado de artemisinina.

1. **Tratamento da Malária Complicada/grave**
2. **2ª linha de tratamento de eleição (Artesunato):**

*Apresentação:* ampolas contendo **60mg de ácido artesúnico** anídrico (pó) e uma ampola separada contendo solução de **bicarbonato sódico**

*Via administração:* EV ou IM (na porção anterior da coxa)

*Dose:* 2.4mg/kg

*Preparação:* Misturar o **ácido artesúnico com a** solução de **bicarbonato sódico**, depois diluir em **5ml de dextrose a 5%**

*Dosagem:* De 12/12 horas no dia 1 (de 24/24 horas nos dias subsequentes se o paciente ainda não tolera a via oral)

*Posologia:* 24h mínimo

logo que o paciente tolere a medicação oral

1. Iniciar a 1 linha (Artemeter +Lumefantrina ou Artesunato + Amodiaquina) ou
2. Passar para tratamento oral com comprimido de quinino (10mg/kg de 8 em 8 horas) para completar 21 doses para o quinino.
3. **2ª linha de tratamento alternativo (quinino):**

*Apresentação:*  comprimidos de 300mg de sulfato de quinino

ampolas de 300mg/ml ou 600mg/2ml de diclorato de quinino

*Via administração:* **EV** (por infusão) ou **Oral** (logo que o paciente tolere a medicação oral)

*Dose de ataque***:** A ser **utilizada excepcionalmente** 20 mg/kg diluído em 10 ml/kg de dextrose a 5% por via intravenosa, durante 4 horas (não ultrapassar a dose máxima de 1200 mg)

*Dose de manutenção***:**

10 mg/kg (máximo de 600 mg) diluído em 10 ml/kg de dextrose a 5% durante 4 horas, a iniciar 8 horas depois da dose de ataque e repetida de 8 em 8 horas até o paciente tomar a medicação por via oral.

Se o tratamento continuar por mais de 48 horas, deve-se reduzir a dose de quinina para 5 a 7 mg/kg, para evitar toxicidade.

Logo que o paciente possa tomar medicação por via oral, complete o tratamento com medicamento de 1ª linha de eleição ou alternativo.

Se houver, contra-indicação aos medicamentos de 1ª linha (de eleição ou alternativo), passe para quinino oral, na dose de 10 mg/kg de 8 em 8 horas, até completar 7 dias de tratamento (21 doses).

1. **Tratamento pré referência**

O risco de morte por malária grave é mais elevado nas primeiras 24 horas. O tempo entre a transferência e a chegada a US de referência é geralmente longo atrasando o início do tratamento.

Recomenda-se portanto como medida pré-referencia

1. Artesunato EV ou IM (1ª dose da 2ª Linha de tratamento eleição) ***ou***
2. Artesunato rectal (supositório)

*Apresentação: Supositório de 400mg*

*Via administração: Rectal*

*Dose:* 10mg/kg de peso corporal *(40-59 kg 1 supositório, 60-79 Kg 2 supositórios,*

*>80 kg 3 supositórios)*

***ou***

1. Quinino EV Infusão ou IM (1ª dose da 2ª Linha alternativo).

Para injecção intramuscular de **hidrocloridato de quinino** é preciso diluir o medicamento em dextrose a 5% (ou NaCl 0.9%) de forma a se obter concentrações de 60-100 mg/ml. Dividir em 2 doses para administração profunda nas partes anteriores de cada coxa

Em caso da impossibilidade de referência continuar o tratamento por via rectal IM ou EV até o paciente tolerar a medicação oral. Logo que o paciente possa tomar medicação por via oral, complete o tratamento com medicamento de 1ª linha de eleição ou alternativo.

**Tratamento da Malária na Gravidez:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tipo de malária** | **Idade gestacional** | **Medicamento** | **Posologia** |
| Não complicada | 1º Trimestre | Quinino oral | 10mg/kg (2 comprimidos de 300 mg) de 8 em 8 horas por 7 dias |
| 2º e 3º trimestre | Arteméter +  Lumefantrina  (Coartem) | Semelhante ao do tratamento da malária não complicada no adulto |
| Complicada/grave | 1º Trimestre | Quinino EV | Semelhante ao descrito no quinino EV. Deve acrescentar-se 30 ml de dextrose a 30% |
| 2º e 3º trimestre | **2ª Linha Eleição**  Artesunato EV/IM  **2ª Linha Alternativa**  Quinino EV | Semelhante ao do tratamento de malária grave do adulto |

Prevenção da Malária na Pessoa Seropositiva

A profilaxia com Cotrimoxazol serve para reduzir a incidência da malária nos adultos seropositivos. O uso de redes mosquiteiras contribui para a prevenção da malária. Num estudo realizado na Uganda, compara-se a incidência da malária (casos por 100 pessoas/ano) antes e depois de iniciar intervenções diferentes para a prevenção da malária[[13]](#endnote-13):

**Importância da Prevenção da Malária na Pessoa Seropositiva:**

Com a promoção de medidas para a prevenção da malária, pode-se evitar as múltiplas complicações da malária na pessoa infectada pelo HIV.

Em cada consulta médica, é importante avaliar a elegibilidade para Cotrimoxazol, e perguntar ao doente se tem e se está a usar devidamente a rede mosquiteira.

Se o doente com febre (ou outro sinal ou sintoma de malária) estiver a tomar Cotrimoxazol diário e estiver a usar correctamente a rede mosquiteira todas as noites, o risco de ter malária é muito mais baixo. Neste caso, o técnico deve procurar outra causa dos sintomas apresentados, ou confirmar a presença da malária com o teste rápido ou hematozoário antes de prescrever qualquer tratamento antimalárico.

Pontos-Chave

* A malária é mais frequente na pessoa seropositiva e pode ser mais grave.
* As relações entre malária, febre, anemia, variação do nível de CD4, e outros sinais e sintomas podem complicar o estadiamento e o diagnóstico diferencial. Para evitar erros e confusão, o técnico de medicina que trabalha onde a taxa de transmissão da malária é muito elevada deve conhecer bem estas interacções e complicações.
* É importante evitar interacções medicamentosas na pessoa HIV+ que toma TARV, Cotrimoxazol, e/ou medicamentos para tuberculose e precisa também de antimaláricos. Porém, como a malária pode matar, sempre ***é* necessário tratar a malária confirmada com o antimalárico mais seguro e eficaz que estiver disponível, quer seja ou não o antimalárico “ideal”.**
* É preciso evitar o tratamento com antimaláricos no doente com teste negativo de malária.
* A política nacional sobre tratamento da malária na pessoa seropositiva pode sofrer alterações no futuro; o Técnico de Medicina deve conhecer as mudanças nas normas nacionais.
* As pessoas HIV+ devem usar rede mosquiteira e CTZ, se indicado, para reduzir as complicações da malária.

Anexos

Anexos a esta unidade encontram-se os seguintes documentos:

**Algoritmo de diagnóstico e tratamento de malária** e **Algoritmo de diagnóstico e tratamento de malária na gravidez** segundo o tratamento proposto pelo Programa Nacional de Controlo da Malária.

1. **Algoritmo de diagnóstico e tratamento de malária**
2. **Algoritmo de diagnóstico e tratamento de malária na gravidez**

**Referências Bibliográficas**

1. Mabunda S *et al*. A country-wide malaria survey in Mozambique. 1. Plasmodium falciparum infection in children in different epidemiological settings. Malaria Journal 2008;7:216 doi:10.1186/1475-2875-7-216 [↑](#endnote-ref-1)
2. Guinovart C *et al*. Malaria in rural Mozambique. Part I: Children attending the outpatient clinic. Malaria Journal 2008;7:36. Doi 10.1186/1475-2875-7-36. [↑](#endnote-ref-2)
3. Romagosa C *et al*. Seasonal variations in maternal mortality in Maputo, Mozambique: the role of malaria. Tropical Medicine and International Health 2007;12:62-7. [↑](#endnote-ref-3)
4. MISAU, 2009, Avaliação de Necessidades em Saúde Materna e Neonatal em Moçambique [↑](#endnote-ref-4)
5. Kublin JG, Patnaik P, Jere CS, *et al*. Effect of *Plasmodium falciparum* malaria on concentration of HIV-1-RNA in blood of adults in rural Malawi: a prospective cohort study. *Lancet* 2005;365:233-40. [↑](#endnote-ref-5)
6. Whitworth J, Morgan D, Quiqley M, *et al*. Effect of HIV-1 and increasing immunosuppression on malaria parasitaemia and clinical episodes in adults in rural Uganda: a cohort study. *Lancet* 2000;356-1051-56. [↑](#endnote-ref-6)
7. French N, Nakiyingi J, Lugada E, Watera C, Whitworth JA, Gilks CF. Increasing rates of malarial fever with deteriorating immune status in HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2001;15:899-906. [↑](#endnote-ref-7)
8. Brentlinger P, Montoya P, Blanco Rojas AJ, Correia MA, Dgedge M, Saute F, Gimbel-Sherr K, Mercer MA, Gloyd S. Prevalence and predictors of maternal peripheral parasitemia in central Mozambique. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 2007;77:228-34. [↑](#endnote-ref-8)
9. Grimwade K, French N, Mbatha DD, Zungu D, Dedicoat M, Gilks CF. HIV infection as a cofactor for severe falciparum malaria in adults living in a region of unstable malaria transmission in South Africa. *AIDS* 2004;18:547-554. [↑](#endnote-ref-9)
10. Van Geertruyden J-P *et al*. Impact of HIV-1 infection on the hematological recovery after clinical malaria. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;50:200-205. [↑](#endnote-ref-10)
11. Shah S *et al*. HIV immunosuppression and antimalarial efficacy: sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated malaria in HIV-infected adults in Siaya, Kenya. J.Infect Dis 2006:194:1519-28. [↑](#endnote-ref-11)
12. Van Geertruyden J-P, Mulenga M, Kasongo W, Polman K, *et al*. CD4 T-cell count and HIV-1 infection in adults with uncomplicated malaria. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:363-367. [↑](#endnote-ref-12)
13. Mermin J, Ekwaru JP, Liechty CA, *et al*. Effect of co-trimoxazole prophylaxis, antiretroviral therapy, and insecticide-treated bednets on the frequency of malaria in HIV-1-infected adults in Uganda: a prospective cohort study. *Lancet* 2006;367:1256-61.

    \* WHO, 2006, Guidelines for the treatment of malaria [↑](#endnote-ref-13)