



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Malária Grave em Cuidados Intensivos Pediátricos: Revisão Casuística

Ana Beatriz da Gama Cunha Soares

JULHO'2020



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Malária Grave em Cuidados Intensivos Pediátricos: Revisão Casuística

Ana Beatriz da Gama Cunha Soares

Orientado por:

Dr.^a Leonor Boto

JULHO'2020

Resumo

Introdução: A malária é uma doença infecciosa causada por um parasita do género *Plasmodium*, com transmissão associada ao mosquito *Anopheles*. Atualmente em Portugal, apesar de não existir malária indígena, continuam a ser diagnosticados múltiplos casos anualmente, associados a viajantes e imigrantes com origem em países endémicos. A malária grave, definida pela OMS através de um conjunto de critérios clínicos e laboratoriais, é a forma complicada e potencialmente fatal da doença, sendo as crianças um grupo de risco. Neste trabalho procura-se caracterizar os internamentos por malária grave na UCIPed do HSM/CHULN.

Métodos: Estudo retrospectivo com base na consulta dos processos clínicos dos doentes internados em UCIP com malária grave entre janeiro de 2010 e junho de 2020. Foram analisados os dados demográficos, sintomas à apresentação, manifestações clínicas e laboratoriais, tratamento e intervenções. Análise estatística descritiva.

Resultados: Foram incluídos oito doentes, entre os 3 e os 17 anos (mediana de 11,5 anos), todos com estadia recente em África e infeção identificada por *P. falciparum*. Seis doentes eram residentes em países Africanos, e apenas uma criança realizou quimioprofilaxia. Todos os doentes apresentaram febre, anemia e trombocitopenia, as manifestações mais frequentes. Os principais critérios de gravidade foram a presença de choque, hiperparasitemia, lesão renal aguda, acidose metabólica e icterícia. Todos foram tratados com uma associação de quinino com doxiciclina ou clindamicina. Houve necessidade de ventilação invasiva em duas crianças, suporte aminérgico em quatro, suporte transfusional em cinco e expansão de volume em seis. Ocorreu um óbito.

Discussão: Esta série ilustra a gravidade potencial da malária e morbimortalidade associada. É essencial manter um elevado grau de suspeição para a doença em crianças com estadia em áreas endémicas e instituir terapêutica atempada, incluindo internamento em cuidados intensivos, em casos de malária grave, pela probabilidade de efeitos adversos da terapêutica e necessidade frequente de suporte de órgão.

Palavras-chave

Malária grave; malária importada; crianças; UCI

Abstract

Introduction: Malaria is an infectious disease caused by a parasite of the *Plasmodium* genus, commonly transmitted by the *Anopheles* mosquito. Although malaria isn't currently indigenous in Portugal, there are still multiple cases of malaria diagnosis yearly, associated with travelers and migrants from endemic countries. Severe malaria, defined by the World Health Organization by a series of clinical and laboratory criteria, is the complicated and life-threatening form of the disease, that disproportionately affects children. This paper aims to characterize the hospitalizations for severe malaria in the Pediatric ICU of HSM/CHULN.

Methods: Retrospective study based on a review of the records of patients admitted to a Pediatric ICU with severe malaria, between January 2010 and June 2020. The variables studied included demographic data, presenting symptoms, presentation, laboratory changes, treatment and interventions. Descriptive statistical analysis.

Results: Eight patients were included, with ages between 3 and 17 years old (median of 11.5 years), all of them with recent stay in Africa and confirmed infection by *P. falciparum*. Most patients resided in an African country and only one child received chemoprophylaxis. All patients showed fever, anemia and thrombocytopenia, the most frequent manifestations. The main criteria of severity found were the presence of shock, hyperparasitemia, renal failure, metabolic acidosis and jaundice. All children were treated with an association of quinine and either doxycycline or clindamycin. There was need for invasive ventilation in two children, aminergic support in four, transfusional support in five and fluid expansion in six. One child died.

Discussion: This series illustrates the potential severity of malaria and the associated morbimortality. A high degree of suspicion is essential in children who've stayed in endemic areas, as well as a timely therapeutic approach, including ICU admittance in severe cases, due to the risk of medication adverse effects and frequent need for organ support.

Keywords

Severe malaria; imported malaria; children; ICU

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Resumo	2
<i>Abstract</i>	3
Lista de abreviaturas	5
Introdução	6
Materiais e métodos	10
Resultados	11
Discussão	22
Conclusão	35
Anexo 1	36
Bibliografia	38

Lista de Abreviaturas

ARDS: do inglês *acute respiratory distress syndrome*

CE: concentrado eritrocitário

CHULN: Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte

CPM: ciclos por minuto

ECDC: *European Center for Disease Control*

EV: endovenoso

GCS: Escala de Coma de Glasgow (do inglês *Glasgow Coma Scale*)

HSM: Hospital de Santa Maria

LDH: lactato desidrogenase

LRA: lesão renal aguda

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: proteína C reativa

PCT: procalcitonina

PO: *per os*

SU: Serviço de Urgência

UCI: Unidade de Cuidados Intensivos

UCIPed: Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos

VFR: visita a amigos e familiares (do inglês, *visiting friends and relatives*)

VMI: ventilação mecânica invasiva

Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por um parasita do género *Plasmodium*, associada a transmissão por um vetor artrópode (o mosquito *Anopheles*). Existem várias espécies de *Plasmodium*, conhecendo-se apenas 5 capazes de infetar o ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, e *P. knowlesi*.¹

Atualmente a malária mantém-se um problema de saúde pública de ordem global, com a Organização Mundial de Saúde (OMS) a estimar 228 milhões de casos em 2018, a maioria destes (93%) em África. Das 405.000 mortes por malária reportadas nesse ano, 94% ocorreram na região africana, estimando-se que cerca de 85% da carga global de malária tenha origem em apenas 18 países da África subsaariana e na Índia. No entanto, apesar do número ainda elevado de casos, tanto a incidência global de malária como a sua mortalidade têm vindo a decrescer consistentemente na última década, graças aos esforços globais no sentido da sua erradicação. Não obstante, a população pediátrica permanece um dos grupos de maior risco, particularmente em regiões endémicas, merecendo um enfoque especial. Crianças com idade inferior a 5 anos são consideradas o grupo mais vulnerável, correspondendo a 67% da mortalidade em 2018 (272.000 crianças, em número absoluto).²

Focando o panorama nacional, a malária é considerada como estando erradicada em Portugal (declarado oficialmente pela OMS em 1973), com o último diagnóstico de malária autóctone/indígena em 1958.³ Apesar disso, foram reportados 668 casos confirmados de malária em Portugal entre 2013 e 2016, a maioria em doentes adultos,⁴ com o ECDC a reportar mais 92 casos confirmados em 2017.⁵ Estes casos de malária diagnosticados atualmente em Portugal traduzem situações de malária importada, definida como uma infeção por *Plasmodium* adquirida em área endémica, com manifestações clínicas e diagnóstico num local não-endémico. A malária importada é o resultado de migrações de indivíduos residentes em regiões endémicas, bem como viagens de residentes em Portugal para regiões de alta transmissão, por turismo, visita a amigos e familiares (VFR), motivos laborais, ou outros.⁶

Das espécies de *Plasmodium*, *P. falciparum* é o principal agente de malária a nível mundial, sendo também o responsável pela maioria da mortalidade. Este tem predomínio em África (99,7% dos casos na região africana em 2018), com a OMS a estimar que

em 2018 cerca de 24 milhões de crianças tenham tido infecção por *P. falciparum* na África subsaariana. A segunda espécie mais preponderante é *P. vivax*, embora seja responsável por apenas 3,3% dos casos de malária mundialmente. Este encontra-se principalmente associado à região do sudeste asiático, em que 50% das infecções por malária são por *P. vivax*, e à região das Américas, em que é responsável por 75% dos casos.²

Em relação à sua fisiopatologia, a malária tem por norma origem na picada do mosquito *Anopheles* fêmea, vetor e reservatório do parasita, que o insere na corrente sanguínea do hospedeiro picado. Raramente pode também ocorrer transmissão por via parentérica ou transplacentar. O *Plasmodium*, um parasita celular obrigatório, tem um ciclo de vida dependente do ser humano (fase assexuada) e do mosquito (fase sexuada). Ao serem inoculados na corrente sanguínea, os parasitas (na forma de esporozoítos) migram rapidamente, atingindo o fígado, onde infetam as células hepáticas e se multiplicam, formando esquizontes hepáticos. Estes eventualmente provocarão a rutura da célula hepática hospedeira com libertação de merozoítos de novo na circulação sanguínea, onde infetarão os eritrócitos. Dentro dos glóbulos vermelhos sanguíneos os merozoítos desenvolvem-se até à sua forma de trofozoíto, maturando até que ocorra a sua rutura com simultânea lise do eritrócito e libertação dos novos merozoítos na corrente sanguínea. *P. vivax* e *P. ovale* têm ainda a característica particular de produzirem hipnozoítos, capazes de ficar quiescentes no fígado durante até vários anos e provocar recaídas tardias.^{1,7,8}

As manifestações da doença são variáveis, bem como a sua gravidade, dependendo da espécie de *Plasmodium* e da resposta imune do hospedeiro. A apresentação mais característica de malária é a de paroxismos de febre elevada, acompanhados por calafrios, sudorese e cefaleia, ocorrendo a cada 48 ou 72h, dependendo do tipo de *Plasmodium*; estes paroxismos correspondem à fase de hemólise, com libertação dos merozoítos na corrente sanguínea. Porém, inicialmente, a malária pode apresentar-se de forma inespecífica com astenia, anorexia, cefaleia, dor abdominal, náuseas, vômitos e mialgias, assemelhando-se a uma síndrome viral. Em crianças, em particular, as manifestações podem ser menos típicas, com predomínio dos sintomas gastrointestinais e febre contínua, ou apenas irritabilidade e recusa alimentar em crianças pequenas; a apresentação clássica de febre terçã ou quartã pode estar presente na criança mais velha e no adolescente, sendo pouco frequente na criança pequena. Outras manifestações frequentes incluem palidez mucocutânea, icterícia (geralmente mais característica de

doença grave ou de doença hemolítica concomitante), hepatoesplenomegalia e taquicardia e/ou taquipneia relacionadas com a febre. Analiticamente, pode existir anemia (normocítica normocrômica), trombocitopenia, leucopenia ligeira ou leucocitose com neutrofilia, bem como elevação da proteína C reativa, bilirrubina, LDH e enzimas hepáticas. Está ainda associada a coagulopatia e elevação da ureia e creatinina.^{1,8,9}

O diagnóstico definitivo de malária é feito pela identificação de parasitas na observação microscópica do sangue periférico, ou através de técnicas imunocromatográficas (testes rápidos). A observação microscópica do sangue pode ser de dois tipos: gota espessa, que, ao conter um maior número de eritrócitos, permite identificar mais rapidamente a presença de parasitemia; e gota fina (esfregaço de sangue periférico) que permite a identificação da espécie concreta de *Plasmodium* e a quantificação do grau de parasitemia. Uma vez que a visualização do *Plasmodium* é mais provável durante um episódio de febre, é importante realizar o exame de forma sequencial (a cada 12h, aproximadamente) ao longo de 3 dias. Os testes rápidos detetam antígenos de *Plasmodium*, sendo capazes de distinguir *P. falciparum* de outras espécies (embora não sejam úteis em infeção por outras espécies ou parasitemia mista), mas incapazes de avaliar a parasitemia.^{1,8,9}

Com base na sua apresentação clínica e laboratorial, a malária pode ser dividida em malária não-complicada (infeção sintomática com parasitemia, sem sinais clínicos de gravidade e/ou evidência de disfunção de órgão), e em malária grave, definida pela presença de sinais clínicos ou laboratoriais de disfunção de órgão vital.^{7,10} Para caracterização de doença grave, a OMS apresenta um conjunto de critérios para identificação destes doentes, que podem ser consultados em pleno no Anexo 1. A malária grave tem na sua fisiopatologia o sequestro de eritrócitos parasitados na microvasculatura dos órgãos-alvo e está geralmente associada a infeção por *P. falciparum*, embora também possa ser provocada por *P. vivax* ou *P. knowlesi*.^{8,11} Em crianças verifica-se um risco aumentado de progressão rápida da doença, evolução para malária grave e morte, com 5-10% das crianças com malária importada a desenvolver doença complicada.^{6,12}

Um fator importante a considerar nas manifestações clínicas da doença e em particular na evolução para malária grave é a existência de imunidade parcial. Esta desenvolve-se em indivíduos residentes em áreas endémicas e, embora não proteja completamente contra a doença, pode fazer com que a sua apresentação seja mais moderada e impedir a progressão para malária grave. Por este motivo, dado que a aquisição de imunidade

depende da exposição repetida ao parasita, em áreas endémicas as crianças são um grupo particularmente vulnerável, justificando que a maioria das mortes por malária em África ocorra em crianças pequenas. Do mesmo modo, pela ausência de imunidade parcial, são ainda considerados como tendo maior risco de malária grave as grávidas, doentes imunocomprometidos e turistas ou viajantes que se dirijam a áreas endémicas.⁸⁻
¹⁰ Também o atraso no diagnóstico e início de tratamento adequado estão associados ao desenvolvimento de doença grave, necessidade de cuidados intensivos e mortalidade. Porém, em crianças, a evolução para malária grave pode ser extremamente rápida, dificultando o tratamento atempado na fase não-complicada, mesmo com um diagnóstico precoce, acrescendo ao risco deste grupo etário.^{6,10,12}

Em qualquer caso de malária, a terapêutica deve, então, ser iniciada precocemente, sendo dirigida à espécie de *Plasmodium* concreta, considerando o padrão de resistências antimaláricas do local onde ocorreu a infeção, a realização prévia de quimioprofilaxia e a gravidade do quadro.^{8,9} Em casos de malária grave, a terapêutica recomendada atualmente em Portugal é quinino EV mais um antibiótico, entre doxiciclina e clindamicina.⁸⁻¹⁰ Estes doentes devem ter monitorização próxima, idealmente em Unidade de Cuidados Intensivos pelo risco de complicações *life-threatening* e de efeitos secundários graves da terapêutica com quinino EV. Os principais efeitos adversos associados à perfusão do fármaco incluem arritmia ventricular, hipotensão, aumento do intervalo QT, hipoglicemia e quinconismo (zumbido, hipoacusia reversível, cefaleia e náusea), obrigando a monitorização cardiorrespiratória durante a sua administração. A pesquisa de *Plasmodium* é útil na monitorização da terapêutica, e deve ser realizada pelo menos uma vez por dia durante os primeiros 2 a 3 dias de internamento, de forma a avaliar a resposta do doente.^{8,9,13}

Apesar de não ser uma doença indígena de Portugal, a malária continua relevante atualmente pela globalização a que assistimos, com o elevado tráfego de e para regiões endémicas, potenciando os casos importados. Impõe-se assim a necessidade de a reconhecer como uma doença possível no panorama do nosso país, com morbimortalidade significativa, em particular na população pediátrica. Neste sentido, este trabalho procura a caracterização dos doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital de Santa Maria, em Lisboa, em contexto de malária grave.

Material e Métodos

Análise retrospectiva dos processos clínicos dos doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos do Hospital de Santa Maria/Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (HSM/CHULN) entre 1 de janeiro de 2010 e 30 de junho de 2020, com o diagnóstico de malária grave.

Os critérios de inclusão utilizados foram internamento na UCIPed durante o período do estudo e diagnóstico de malária, definido por identificação de *Plasmodium* no exame microscópico. Foram excluídos doentes que não apresentassem pelo menos um critério de malária grave, conforme os critérios apresentados pela Organização Mundial de Saúde, dispostos no Anexo a este documento.

Foram analisados os dados demográficos destes doentes, o parasita causador da infeção, os seus sintomas à apresentação, as manifestações clínicas e laboratoriais apresentadas durante o internamento, bem como os critérios de gravidade associados, os seus antecedentes e comorbilidades durante o internamento, o tratamento e intervenções realizadas, a duração de internamento na UCIPed e mortalidade.

Foi realizada a análise estatística descritiva dos dados, com recurso à ferramenta Microsoft Excel®.

Resultados

Identificou-se um total de 10 casos com diagnóstico de malária internados na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos durante o período de estudo, dos quais dois foram excluídos por não apresentarem critérios de malária grave. Verificaram-se dois casos em 2016, três em 2017, dois em 2019 e um em 2020 (Figura 1). Não foram encontrados doentes internados na Unidade com diagnóstico de malária previamente a 2016.

Analisando este grupo de 8 doentes verificou-se a existência de cinco crianças do sexo feminino e três do sexo masculino (Figura 1). As idades distribuíram-se entre os 3 e os 17 anos, com uma mediana de 11,5 anos. A maioria dos doentes eram adolescentes e apenas uma das crianças tinha menos de 5 anos (Figura 2).

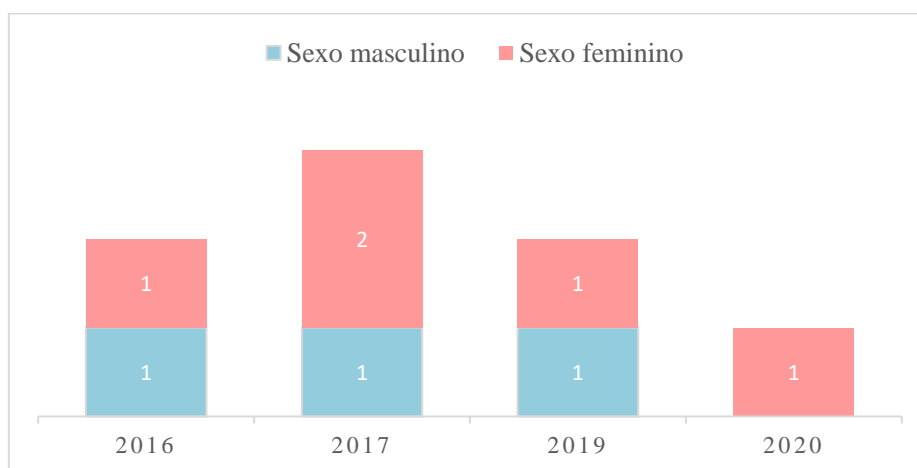


Figura 1 - Distribuição por ano e sexo

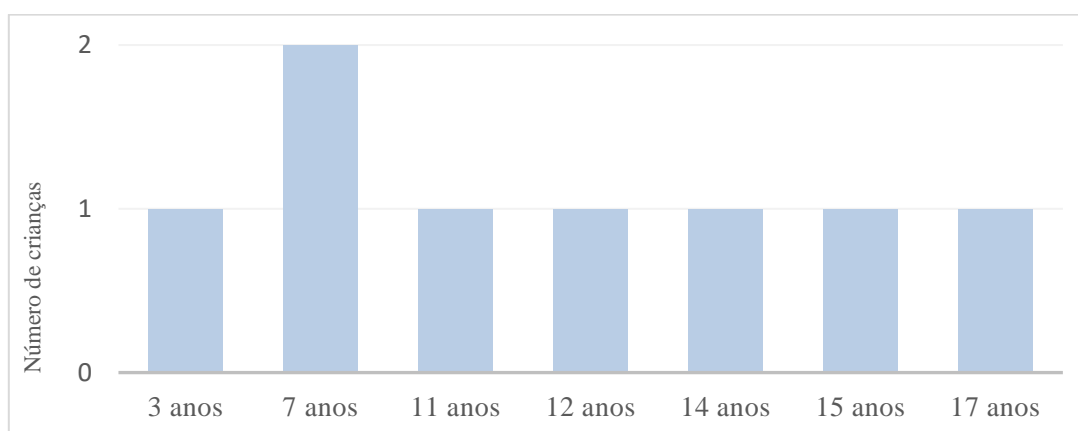


Figura 2 - Distribuição por idades

Em todos os 8 casos foi identificada infeção por *Plasmodium falciparum*, após estadia no continente africano. A maioria ocorreu em crianças residentes em países com transmissão local, recém-chegadas a Portugal – uma destas para tratamento de neoplasia, outra por motivo não clarificado e as restantes para férias. Apenas dois doentes eram residentes em países sem malária autóctone, uma em Portugal e outro em Espanha, tendo ambos estado de férias em países africanos, em visita a familiares. Apenas uma destas crianças realizou quimioprofilaxia para malária (neste caso com atovaquona e proguanil), efetuada de forma irregular. Quatro casos tiveram origem em Angola, um em Cabo Verde, um em Moçambique, um no Senegal e um na Guiné-Bissau.

Doente	Idade	Sexo	Admissão	País de residência e infeção	Realização de quimioprofilaxia	Espécie de <i>Plasmodium</i>	AP
1	7A	F	fevereiro 2016	Angola	N/A	<i>P. falciparum</i>	Malária
2	14A	M	julho 2016	Angola	N/A	<i>P. falciparum</i>	-
3	11A	F	setembro 2017	Cabo Verde	N/A	<i>P. falciparum</i>	-
4	15A	M	novembro 2017	Espanha (viajou para o Senegal)	Atovaquona + proguanil, de forma irregular	<i>P. falciparum</i>	Epilepsia criptogénica focal
5	7A	F	dezembro 2017	Moçambique	N/A	<i>P. falciparum</i>	-
6	3A	F	julho 2019	Angola	N/A	<i>P. falciparum</i>	Síndrome de Down, LMA, CIV, aplasia medular
7	12A	M	agosto 2019	Guiné-Bissau	N/A	<i>P. falciparum</i>	Malária
8	17A	F	janeiro 2020	Portugal (viajou para Angola)	Não realizou	<i>P. falciparum</i>	-

Tabela 1 - Dados demográficos

A: anos; AP: antecedentes pessoais; CIV: comunicação interventricular; F: feminino; LMA: leucemia mieloide aguda; M: masculino; N/A: não aplicável

De todas as crianças, apenas duas (ambas residentes em África) referiam episódios prévios de malária, não-complicada em ambos os casos, tratada oralmente. Relativamente a outros antecedentes, a maioria das crianças (6) era saudável, sem outra patologia conhecida. Uma doente apresentava trissomia 21, CIV corrigida e leucemia mieloide aguda sob quimioterapia, com aplasia medular, e outro apresentava epilepsia criptogénica focal.

Analisando os sintomas reportados pelos doentes à admissão (Tabela 2), os mais frequentes foram febre, vômitos, astenia, cefaleia, diarreia e dor abdominal. Apenas dois doentes não referiram qualquer queixa gastrointestinal. Um doente foi trazido ao SU no seguimento de um episódio de lipotimia. Analisando as características da febre, dois doentes reportavam calafrios e suores associados. Não foi possível obter informação sobre o padrão febril de todos os doentes, sabendo-se apenas que dois apresentavam febre contínua, sem paroxismos, uma doente referia um dia de apirexia sustentada entre episódios febris e outros períodos de apirexia de 8 horas entre picos (sem informação relativa a toma de antipiréticos).

Sintomas	Número de doentes (N=8)
Sistémicos	7
Febre	7
Astenia	5
Calafrios	2
Sudorese	2
Mialgias	1
Gastrointestinais	6
Vômitos	6
Diarreia	3
Dor abdominal	3
Anorexia/recusa alimentar	2
Neurológicos	4
Cefaleia	4
Lipotimia	1
Respiratórios	3
Tosse	2
Odinofagia	1
Urinários	2
Disúria	1
Urina escura	1

Tabela 2 – Sintomas reportados à admissão

Na sua avaliação inicial à admissão, todos os doentes apresentavam febre. A presença de hepatomegalia e icterícia também se revelaram frequentes, bem como palidez mucocutânea e taquicardia. Em três doentes houve alteração do estado de consciência, com obnubilação (Tabela 3). Analiticamente, todos os doentes tinham trombocitopenia na avaliação inicial, cinco tinham anemia e três hemoglobinúria.

Alterações ao exame objetivo	Número de doentes (N=8)
Exame geral	8
Febre	8
Exame cardiopulmonar	4
Taquicardia	4
Dificuldade respiratória	1
Exame mucocutâneo	4
Palidez	4
Icterícia	3
Sinais de desidratação	2
Exame abdominal	4
Hepatomegalia	4
Exame neurológico	3
Alteração do estado de consciência	3

Tabela 3 – Sinais no exame objetivo à admissão

Relativamente ao intervalo de tempo entre o princípio do quadro e a admissão hospitalar, este variou entre o próprio dia de início dos sintomas até 7 dias, com mediana de 4 dias (Tabela 4). Um dos doentes recorreu ao Serviço de Urgência no dia de início dos sintomas tendo realizado procura de *Plasmodium* que se verificou negativa, vindo a ficar internado 4 dias depois, ao recorrer novamente ao SU por persistência do quadro. Outra doente, o único óbito, também se dirigiu uma outra vez ao Serviço de Urgência, na véspera da sua admissão, não tendo sido pedida pesquisa de *Plasmodium*. Todos os outros doentes foram diagnosticados no primeiro dia em que procuraram assistência médica.

Doente	Tempo até admissão	Apresentação clínica e laboratorial
1	4 dias	Febre, calafrios, sudorese, dor abdominal, hepatomegalia, vômitos, recusa alimentar, astenia, palidez, anemia e trombocitopenia.
2	4 dias	Febre, tosse, icterícia, hepatomegalia, hemoglobinúria, fezes claras, astenia e trombocitopenia.
3	7 dias	Febre, calafrios, sudorese, vômitos, anorexia, cefaleia, astenia, trombocitopenia e anemia.
4	Próprio dia	Febre, taquicardia, cefaleia, lipotimia, alteração do estado de consciência, anemia e trombocitopenia.
5	2 dias	Febre, taquicardia, diarreia, vômitos, hepatomegalia, icterícia, palidez, desidratação, astenia, alteração do estado de consciência, anemia e trombocitopenia.
6	4 dias	Febre, dor abdominal, diarreia, vômitos, hepatomegalia, taquicardia, dificuldade respiratória, anemia e trombocitopenia.
7	2 dias	Febre, dor abdominal, diarreia, vômitos, cefaleia, palidez, desidratação, taquicardia, hemoglobinúria e trombocitopenia.
8	4 dias	Febre, vômitos, cefaleia, icterícia, palidez, mialgias, odinofagia, disúria e astenia, hemoglobinúria e trombocitopenia.

Tabela 4 – Manifestações e tempo desde início do caso até admissão por doente

Em relação à proveniência dos doentes, a maioria foi transferida a partir de um Serviço de Urgência: um doente desde o Serviço de Urgência Pediátrico do Hospital de Santa Maria e seis a partir de outros hospitais (todos na Grande Lisboa, exceto um caso, proveniente do Hospital de Évora). Estes 7 doentes tiveram o diagnóstico de malária confirmado ainda no SU, sendo transferidos para a Unidade de Cuidados Intensivos por presença de critérios de gravidade (sugestivos de malária grave). Apenas uma doente foi transferida do internamento, neste caso no Instituto Português de Oncologia, onde estava internada para seguimento de neoplasia. Esta foi transferida por instabilidade hemodinâmica, sendo diagnosticada com malária já na Unidade.

Durante o internamento todas as crianças mantiveram febre, com valor máximo de temperatura corporal entre 38,6°C e 40,0°C, com uma mediana de 39,1°C. Todas apresentaram taquicardia e seis entraram em choque; acrescentando aos três casos iniciais de icterícia, mais duas crianças desenvolveram esta manifestação, para um total de cinco; uma dessas crianças desenvolveu também hemoglobinúria, perfazendo quatro crianças no total. Uma doente teve um episódio convulsivo seguido de afundamento do estado de consciência (com necessidade de VMI) e duas tiveram episódios de discrasia hemorrágica (hemorragia digestiva, em ambos os casos). Ocorreu ARDS em um dos

casos, em possível contexto de sobrecarga de volume após tratamento ou infecção nosocomial (Tabela 5).

Complicações	Número de doentes (N=8)
Choque	6
Discrasia hemorrágica	2
Coma	1
Convulsão	1
ARDS	1

Tabela 5 – Complicações durante o internamento

Analiticamente, todos os doentes apresentaram anemia e trombocitopenia. O valor mínimo de plaquetas variou entre 5.000 e 36.000/ μ L, com uma mediana de 15.500 plaquetas/ μ L, e o de hemoglobina entre 5 e 12,2 g/dL, com uma mediana de 7,5 g/dL. Foi observada leucopenia em cinco doentes (mediana 3,25) e leucocitose em três (mediana de 16,48); apenas um doente manteve o valor de glóbulos brancos dentro do intervalo da normalidade. A parasitemia máxima registada variou entre 3 e 30%, com uma mediana de 16%; cinco doentes tiveram parasitemia acima de 10%. Todos os doentes apresentaram ainda elevação da proteína C reativa e da procalcitonina (PCR máxima mediana de 26,9 mg/dL, PCT máxima mediana de 8,32 ng/mL). A bilirrubina total máxima mediana foi de 3,96 mg/dL, variando entre 1,45 e 15,49 mg/dL, com quatro doentes com bilirrubinemia superior a 3 mg/dL.

	Intervalo	Média	Mediana
Hemoglobina (g/dL) (valor mínimo)	5-12,2	8,1	7,5
Plaquetas (/μL) (valor mínimo)	5.000-36.000	17.750	15.500
Parasitemia (%)* (valor máximo)	3-30	15,1	16
PCR (mg/dL) (valor máximo)	11,83-34,4	29,2	26,9
PCT (ng/mL)* (valor máximo)	3,55-183	57,0	8,32
Glicemia (mg/dL) (valor mínimo)	12-100	58,1	58
Ureia (mg/dL) (valor máximo)	20-103	58,2	53,5
Creatinina (mg/dL) (valor máximo)	0,51-1,37	0,94	0,95
Bilirrubina total (mg/dL) (valor máximo)	1,45-15,49	5,46	3,96

Tabela 6 - Dados analíticos; *resultados de apenas 7 doentes

Analisando os resultados referentes às manifestações clínicas e laboratoriais dos doentes e comparando-os com os critérios de malária grave presentes no Anexo 1, podemos perceber os mais frequentes nesta série de doentes: a presença de choque (o principal) e hiperparasitemia, seguidos de acidose metabólica, lesão renal aguda e icterícia (Figura 3). Os critérios presentes em cada caso podem ainda ser analisados na Tabela 7.

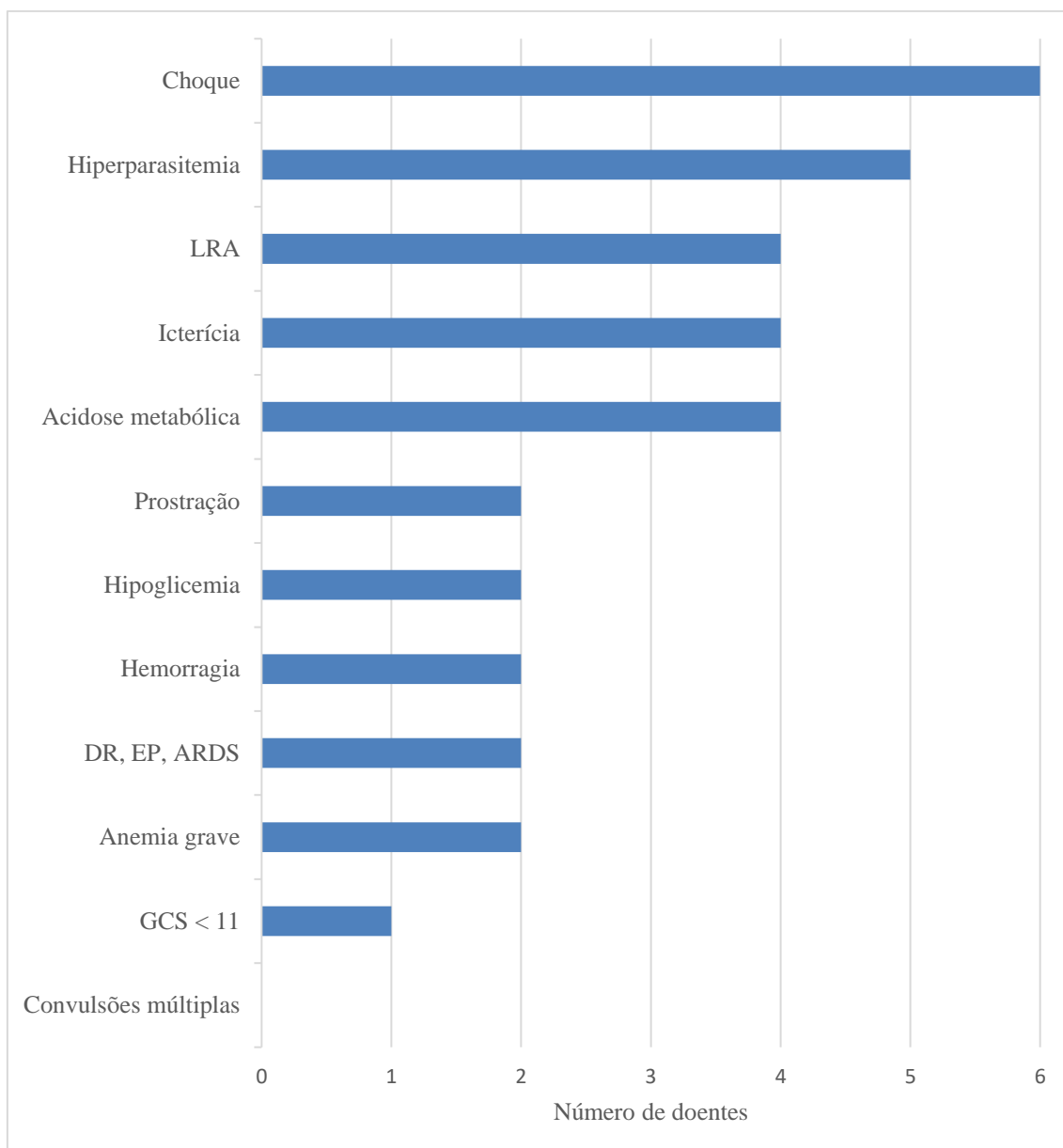


Figura 3 – Critérios de malária grave
ARDS: acute respiratory distress syndrome; DR: dificuldade respiratória; EP: edema pulmonar; GCS: Glasgow Coma Scale; LRA: lesão renal aguda

Doente	GSC < 11	Prostração	Convulsões	DR/ARDS/EP	Hemorragia	Choque	Acidose	HGI	Anemia grave	Icterícia	LRA	HP
1	X					X	X		X		X	X
2										X		
3		X				X						X
4		X										
5					X	X	X			X	X	X
6				X	X	X	X	X		X	X	X
7						X						
8				X		X	X	X	X	X	X	X

Tabela 7 – Critérios de malária grave por doente

ARDS: acute respiratory distress syndrome; *DR*: dificuldade respiratória; *EP*: edema pulmonar; *GCS*: Glasgow Coma Scale; *HGI*: hipoglicemia; *HP*: hiperparasitemia; *LRA*: lesão renal aguda

Considerando a terapêutica antimalárica, cinco doentes realizaram a associação de quinino e doxiciclina e três doentes foram tratados com quinino e clindamicina. Em todos estes doentes foi realizada inicialmente terapêutica endovenosa, durante pelo menos 24 horas, tal como protocolado, à exceção de uma doente, cujo tratamento inicial passou por clindamicina e quinino PO (transitando para EV por agravamento clínico). Verificou-se ainda que o tratamento com clindamicina foi o prescrito nos casos iniciais da série, sendo a doxiciclina utilizada nos casos mais recentes, a partir de 2017; esta alteração no tratamento foi independente da idade dos doentes e duas crianças com menos de 8 anos realizaram tratamento com doxiciclina. A duração média do tratamento EV foi de 4 dias, com mudança para terapêutica oral ou suspensão entre D2 e D7, conforme tolerância oral e grau de parasitemia (duas doentes realizaram terapêutica endovenosa apenas, durante 7 dias, e outra criança faleceu durante o tratamento). Dos oito doentes, foram reportados efeitos secundários em dois (hipoacusia transitória e um episódio de hipotensão associado à perfusão de quinino).

Duas crianças foram indicadas para exsanguinotransfusão, apesar de apenas uma a ter realizado (a outra doente faleceu antes que a intervenção fosse possível). Duas crianças

necessitaram de ventilação mecânica invasiva, uma após afundamento do estado de consciência e outra por ARDS. Foi necessária expansão de volume em seis doentes e realização de suporte aminérgico em quatro. Houve necessidade de suporte transfusional em cinco crianças: concentrado eritrocitário em cinco, concentrado plaquetário em três e plasma fresco congelado em duas. Nenhuma criança necessitou de terapêutica de substituição renal.

Doente	Complicações do internamento	Terapêutica antimalárica	Duração de terapêutica EV	Medidas de suporte	Terapêutica antibiótica	Duração do internamento
1	-	Quinino + clindamicina (inicialmente oral, depois EV)	N/A	VMI, suporte aminérgico, expansão de volume, CE	-	1 dia
2	-	Quinino + clindamicina EV	2 dias	-	-	2 dias
3	-	Quinino + clindamicina EV	4 dias	Suporte aminérgico, expansão de volume, CE	-	4 dias
4	-	Quinino + doxiciclina EV	3 dias	-	-	3 dias
5	-	Quinino + doxiciclina EV	4 dias	Expansão de volume, CP, PFC, CE, exsanguinotransfusão	-	5 dias
6	Pneumonia	Quinino + doxiciclina EV	7 dias	Suporte aminérgico, expansão de volume, CP, PFC, CE	Meropenem, vancomicina, anfotericina B	13 dias
7	-	Quinino + doxiciclina EV	2 dias	Expansão de volume	Ceftriaxone	2 dias
8	ARDS	Quinino + doxiciclina EV	7 dias	VMI, suporte aminérgico, expansão de volume, CP, CE	Vancomicina e piperacilina/tazobactam; meropenem, anfotericina B e linezolid	23 dias

Tabela 8 - Intervenções terapêuticas e complicações durante o internamento e duração de internamento na UCIPed

CE: concentrado eritrocitário; CP: concentrado plaquetário; EV: endovenoso; N/A: não aplicável; PFR: plasma fresco congelado; VMI: ventilação mecânica invasiva

Três crianças realizaram antibioticoterapia concomitante por suspeita de infecção bacteriana. Em seis doentes foram colhidas hemoculturas, todas estas com exame microbiológico negativo. Duas doentes apresentaram complicações respiratórias agudas durante o internamento, uma delas com pneumonia direita sem agente isolado, e a outra com desenvolvimento de ARDS em contexto de edema palúdico vs. infecção respiratória associada aos cuidados de saúde, também sem agente isolado.

Os *scores* PRISM aplicados a cada criança à admissão na Unidade estão dispostos na Tabela 9, juntamente com a respetiva probabilidade de morte e falências de órgão de cada doente. A probabilidade de morte média pelo PRISM era de 24,9%, tendo ocorrido apenas um óbito (mortalidade real 12,5%). Tratava-se de uma criança de 7 anos (doente 1), que no hospital de origem apresentava parasitemia 1,2% mas associada a choque e acidose metabólica, tendo iniciado terapêutica oral; na unidade manteve inicialmente essa via de administração, mas verificou-se agravamento clínico e laboratorial cerca de 5 horas após admissão (10h após diagnóstico), com episódio convulsivo seguido de afundamento do estado de consciência, lesão renal aguda, acidose metabólica, anemia grave e hiperparasitemia (>20%), não se tendo conseguido estabilização apesar do suporte instituído (VMI, suporte aminérgico e transfusão de CE).

Os restantes doentes obtiveram alta da UCI para enfermaria, de forma a continuarem cuidados. O tempo de internamento na Unidade variou entre 1 e 23 dias, com uma mediana de 3,5 dias.

Doente	PRISM	Probabilidade de morte	Falência de Órgão ⁴⁶	Outcome
1	52	99.62%	Cardiovascular, hematológica, neurológica, respiratória e renal.	Óbito
2	14	5.85%	Hematológica e hepática.	Alta para enfermaria
3	7	1.73%	Cardiovascular e hematológica.	Alta para enfermaria
4	2	0.51%	Hematológica.	Alta para enfermaria
5	16	12.95%	Cardiovascular, hematológica, hepática e renal.	Alta para enfermaria
6	26	64.68%	Cardiovascular, hepática, hematológica e renal.	Alta para enfermaria
7	4	0.74%	Cardiovascular e hematológica.	Alta para enfermaria
8	19	12.74%	Cardiovascular, hematológica, hepática, respiratória e renal.	Alta para enfermaria

Tabela 9 – PRISM, probabilidade de morte, falência de órgão e resultado por doente

Discussão

Neste trabalho apresenta-se a casuística de doentes internados por malária grave na Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos de um hospital terciário, o HSM/CHULN, entre 2010 e 2020. Este revelou alguns aspetos distintos de outras séries realizadas no mesmo âmbito.

A maioria das crianças era originária de países endémicos, estando transitoriamente em Portugal. Este achado é discordante do descrito em múltiplas outras séries de malária importada na Europa e na América do Norte, em que o mais frequente são casos de residentes permanentes do país em questão que regressam infetados após visita a um país endémico. É de destacar que as duas crianças desta série nessa situação se encontravam em visita a familiares. A infeção de viajantes VFR é o tipo de malária importada mais frequente em países desenvolvidos, particularmente associada a indivíduos imigrantes e seus descendentes, com risco estimado 8 vezes superior ao dos viajantes turistas; um estudo do Reino Unido reporta um risco 10 vezes superior em viajantes VFR para países Africanos.^{6,15-20}

O risco de infeção por malária em viajantes varia largamente dependendo de vários fatores, nomeadamente as regiões visitadas e itinerário preciso, a intensidade de transmissão nestas, a estação, o tipo de viagem e a adesão dos viajantes às recomendações preventivas. A prevenção da infeção é o passo essencial na minimização da morbimortalidade por malária, tendo como base a evicção da exposição ao mosquito vetor, evitando locais onde este é prevalente e utilizando medidas protetoras (redes, roupa adequada, repelente), e a quimioprofilaxia com fármacos antimaláricos. Assim, ao viajar para locais endémicos está indicada uma avaliação médica para recomendação de medidas profiláticas.¹⁴ O maior risco em viajantes VFR tem sido atribuído, por um lado, às características da estadia, com visita mais frequente a locais menos desenvolvidos e com piores condições de saúde pública do que aqueles que viajam por turismo ou motivos laborais, e tipicamente por maior período de tempo; por outro lado, estudos demonstram que viajantes VFR tendencialmente realizam medidas de prevenção insuficientes face a viajantes sem ligação ao país, procurando aconselhamento médico de forma menos frequente e tendo menor probabilidade de cumprirem as recomendações dadas. Isto é algo concordante com os doentes retratados neste trabalho, em que uma criança não realizou qualquer quimioprofilaxia e outra fez um regime

inadequado. Não foi encontrada informação sobre outras medidas de prevenção que estas crianças possam ter realizado, como a utilização de redes mosquiteiras ou repelente, por exemplo. É de acrescentar ainda que em situações VFR as crianças apresentam um risco acrescido face aos adultos que as acompanham, ao não terem desenvolvido a imunidade relativa que estes possam ter por exposição repetida prévia. Por outro lado, as crianças parecem ter níveis ainda menores de realização de quimioprofilaxia, comparativamente à população adulta.^{6,21}

Noutro âmbito, a grande maioria das crianças incluídas neste trabalho tinha uma idade superior a 5 anos, o limiar definido pela Organização Mundial de Saúde como tendo o maior risco para o desenvolvimento de malária grave em países de transmissão endémica. À exceção de Cabo Verde, os países de importação nestes casos são todos considerados pela Organização Mundial de Saúde como zonas de alta transmissão de malária; Cabo Verde, embora ainda apresente casos de malária endémica, é considerado uma região de baixa transmissão, encontrando-se a caminho da sua erradicação.^{2,14} Como já referido, este grupo etário de maior risco é definido com base no desenvolvimento de imunidade parcial à infeção por *Plasmodium*, que costuma ocorrer após os 5 anos em crianças sistematicamente expostas ao parasita (sendo ainda possível o desenvolvimento de doença grave, por não se tratar de imunidade total). No entanto, graças às iniciativas para o controlo e erradicação da malária em África, a intensidade de transmissão da doença tem vindo a reduzir progressivamente em certas regiões, presumindo-se, assim, um menor número de exposições ao parasita até aos 5 anos. Neste sentido, é possível que esta imunidade se comece a desenvolver tendencialmente mais tarde, com necessidade de expandir o grupo de risco. Uma revisão de estudos realizados em crianças africanas procurou relacionar a intensidade da transmissão de *Plasmodium falciparum* numa determinada região com a idade média de diagnóstico de malária grave em crianças, demonstrando que existe uma relação inversa entre a intensidade da transmissão de *P. falciparum* e a idade média de malária grave, com doentes tendencialmente mais velhos em áreas de menor transmissão.²²

Comparando com outras séries de malária importada, num estudo em hospitais franceses foi reportada uma mediana de idades de cerca de 8 anos em crianças internadas em Unidades de Cuidados Intensivos por malária grave e uma mediana de aproximadamente 7 anos em crianças diagnosticadas com malária não-grave no mesmo

período.¹⁶ Já num outro estudo francês, a média de idades em crianças com malária grave foi de 5,8 anos, comparando com uma média de 7,7 anos em crianças com malária não-complicada.¹⁵ Por outro lado, um estudo semelhante no Reino Unido apresentou uma mediana de 4 anos em crianças com malária grave vs. mediana de 9 anos em todas as crianças diagnosticadas com malária no mesmo período (grave e não-complicada).¹⁷ Numa revisão de estudos de malária importada (não-complicada e grave) realizados na América do Norte e Europa a mediana de idades variava entre os 5 e os 9 anos.⁶ Apesar destes dados demonstrarem maioritariamente idade superior a 5 anos, todos estes estudos demonstram menor idade como um fator prognóstico de maior mortalidade, de forma independente da aquisição de imunidade.

A mediana de idades de 11,5 anos no presente trabalho é bastante diferente da dos estudos já referidos. É possível que traduza de algum modo a população particular deste estudo, tratando-se maioritariamente de residentes em África transitoriamente de visita a Portugal, ou que seja apenas uma anomalia pelo tamanho do estudo. Contudo, esta aproxima-se dos dados de um outro Trabalho Final de Mestrado, de 2016, em que foram caracterizados os internamentos por malária pediátrica no HSM/CHULN, tendo sido reportadas média e mediana de idades de 10 anos.²³ A nível nacional, segundo os dados mais recentes apresentados pela Direção-Geral da Saúde, entre 2013 e 2016 a maioria dos casos de malária grave pediátrica ocorreram em crianças entre os 5 e os 14 anos (onze casos), com apenas quatro casos em crianças com 1 a 4 anos, e nenhum no primeiro ano de vida.⁴ Assim, seria interessante aumentar o alcance deste estudo e realizar a comparação entre a demografia de casos de malária não-complicada com os de malária grave.

Na totalidade de casos foi identificada infeção isolada por *P. falciparum*, de forma concordante com a epidemiologia do *Plasmodium*, uma vez que todos tiveram origem em África, onde esta é a espécie mais frequente, e pelo facto de serem casos de malária grave, estando *P. falciparum* classicamente descrito como o responsável pela forma complicada da doença. No entanto, como já referido, mais recentemente têm sido caracterizados cada vez mais casos de malária grave por outras espécies, particularmente *P. vivax*, com a população pediátrica a verificar-se mais suscetível a infeção grave por este parasita. Num estudo realizado no Brasil em crianças internadas por malária grave em Unidades de Cuidados Intensivos na Amazónia Oeste, a maioria

destas tinha infecção isolada por *P. vivax*, a espécie preponderante nesta região e com aumento progressivo do seu papel causal nas infecções graves. É de referir ainda que existem dados sugestivos de risco acrescido de malária grave em doentes com infecção simultânea por *P. falciparum* e *P. vivax*,^{10,18} embora um outro estudo tenha apresentado um risco 50% inferior de doença grave em situações de parasitemia mista, teorizando um efeito protetor de parasitemia crónica por *P. vivax* em infecções por *P. falciparum*.¹⁵

Na sua revisão de malária importada, *Ladhani et al* reportam a febre como o sintoma mais habitual em todos os estudos incluídos, seguido de queixas gastrointestinais (dor abdominal, anorexia, vómitos, diarreia).⁶ Também noutros estudos de malária importada (grave e não-complicada) não incluídos nesta revisão a febre foi ubiquamente o sintoma mais frequente, com uma proporção elevada de queixas de dor abdominal e vómitos.^{19,20,24} Já um estudo em França refere especificamente os sintomas que mais frequentemente motivaram a procura de cuidados de saúde: febre e queixas gastrointestinais.²⁵ Todos estes vão ao encontro do descrito também neste trabalho. Nos estudos referidos, a presença de hepatomegalia e esplenomegalia foram ainda apresentadas como das manifestações mais frequentes.^{6,19,20,24}

No que toca aos critérios definidores de doença grave, a Organização Mundial de Saúde destaca a malária cerebral, anemia grave, acidose metabólica com dificuldade respiratória e hipoglicemia como sendo as complicações mais importantes na malária grave a *P. falciparum* em crianças.¹⁰ Encontra-se ainda descrito pela OMS que a presença de choque, icterícia, lesão renal aguda e alterações da hemostase são relativamente infrequentes nesta população, considerações que visivelmente contrastam com os resultados obtidos neste estudo. Contudo, é importante notar que os dados apresentados pela OMS são, na sua maioria, retirados de estudos realizados em crianças africanas em zonas endémicas, verificando-se uma realidade diferente em estudos de malária grave importada em países industrializados. No estudo de maiores dimensões sobre malária grave importada em crianças, uma análise retrospectiva de doentes em França entre 1996 e 2005, os critérios de malária grave mais frequentemente encontrados foram a presença de hiperparasitemia, hipoglicemia, choque, alteração do estado de consciência, lesão renal e icterícia, sendo a associação de alterações neurológicas, hipoglicemia e icterícia o conjunto mais frequente. A presença de anemia grave, acidose metabólica, dificuldade respiratória e hemoglobinúria foram raras nesses

doentes.¹⁵ A existência de choque, a manifestação de gravidade mais frequente na presente série de doentes, foi descrita como sendo também das mais frequentes noutro estudo neste âmbito, tal como a presença de acidose metabólica e de hiperparasitemia.¹⁶

Relativamente à presença de lesão renal aguda, embora a OMS a descreva como uma complicação pouco habitual, a sua frequência varia conforme os estudos clínicos. Historicamente, tem vindo a ser definida de diferentes formas, havendo poucos dados concretos, uma vez que o débito urinário foi o parâmetro mais utilizado, excluindo à partida situações de lesão renal aguda não oligúrica. Um estudo em crianças no Uganda demonstrou que é uma manifestação frequente de malária grave (presente em aproximadamente metade das crianças) e se relaciona com maior tempo de internamento e mortalidade.²⁸ Nos estudos realizados em países desenvolvidos foi reportada como frequente e associada a maior risco de mortalidade.¹⁵⁻¹⁷ Também no presente trabalho esta foi uma das complicações mais frequentes, embora transitória e sem necessidade de terapêutica renal de substituição.

A presença de icterícia visível ao exame objetivo foi registada em cinco crianças; no entanto, sabe-se atualmente que este achado por si só não é indicativo de doença grave, sendo apenas um bom marcador quando acompanhado por um aumento da bilirrubinemia superior a 3 mg/dL e parasitemia superior a 2,5%.¹⁰ Assim, a icterícia foi considerada como um critério de gravidade em apenas quatro dos cinco doentes.

No que toca a anemia grave, esta tem uma frequência particularmente elevada em África, com a OMS a utilizar este parâmetro como um marcador indireto da carga de malária em crianças com menos de 5 anos em regiões endémicas. A anemia grave parece ainda ter uma incidência estável entre zonas com diferentes graus de transmissão, embora nestas crianças seja presumivelmente multifatorial em muitos casos, pela elevada carga de desnutrição.²² Contudo, ao analisar estudos de malária importada, bem como os dados deste trabalho, a sua incidência é bastante menor: embora nesta série todas as crianças tenham apresentado algum grau de anemia, apenas duas atingiram valores considerados pela OMS como critério de gravidade. Estes resultados podem em parte refletir as melhores condições nutricionais, mas talvez principalmente a existência e utilização de suporte transfusional precoce em centros hospitalares desenvolvidos.^{6,16,17,20}

A trombocitopenia é considerada como uma manifestação clássica de malária, presente em aproximadamente 45-71% dos casos de malária importada (vs. 50-65% em áreas endémicas). Em crianças, ao contrário do que é visto nos adultos, esta tipicamente não costuma estar associada a fenómenos hemorrágicos, mesmo para valores particularmente baixos,⁶ facto reforçado também por este trabalho; apesar da identificação de trombocitopenia inferior a 50.000/ μ L e coagulopatia terem sido ubíquas e consideradas como marcadores de gravidade para o internamento, apenas duas das crianças manifestaram clínica de discrasia hemorrágica (hemorragia digestiva, em ambos os casos), condição necessária para constituir critério de malária grave. Num dos estudos de malária grave importada já mencionados, apenas 46% dos doentes com malária grave apresentavam trombocitopenia (definida como um valor de plaquetas inferior a 50.000/ μ L), revelando-se, no entanto, como um bom marcador de gravidade, associada com malária grave vs. casos não complicados, bem como à necessidade de intervenção de suporte de órgão.¹⁶ Noutro estudo, o de maior dimensão, episódios de diátese hemorrágica foram a manifestação menos frequente e apenas 68% das crianças tinham trombocitopenia (definida como inferior a 150.000/ μ L). Contudo, também nesse estudo a trombocitopenia surgiu como um marcador indicativo de doença grave e de pior prognóstico.¹⁵

A hipoglicemia, uma das manifestações mais frequentes em áreas endémicas, foi pouco relevante no presente trabalho. É de notar que a presença de hipoglicemia por outra causa que não o consumo de glicose pelo parasita, nomeadamente como efeito secundário da perfusão endovenosa de quinino, pode ser um fator de confusão. Tal como a anemia, a sua frequência elevada em áreas endémicas pode também estar associada às características nutricionais desta população.⁶ Relativamente aos estudos realizados em doentes com malária importada, os dados diferem, sendo pouco frequente num¹⁶ e uma das manifestações mais frequentes noutro¹⁵ (tendo este incluído um maior número de doentes).

Considerando a malária cerebral (uma síndrome definida pela presença de convulsões, alteração do estado de consciência ou outros sinais neurológicos num doente com malária, sem outra causa atribuível), em áreas endémicas esta é mais frequentemente manifestada por episódios convulsivos. As convulsões, uma das manifestações mais frequentes de malária grave, não podem, no entanto, ser todas atribuídas a disfunção

cerebral pela própria infecção, estando muitas vezes associadas ao próprio estado febril ou hipoglicemia, devendo estas condições ser descartadas.^{10,26} Também por este motivo, para que a presença de crises convulsivas constitua critério para malária grave são necessárias pelo menos 2 convulsões em 24 horas. Sabe-se ainda que, em áreas endêmicas de África, as crianças têm maior probabilidade de ter malária grave manifestada por malária cerebral em zonas de baixa transmissão, comparativamente com áreas em que esta é mais intensa. Este fenómeno pode estar relacionado com a própria idade das crianças, em que crianças mais velhas têm maior probabilidade de envolvimento neurológico.²² Neste estudo apenas uma criança manifestou um episódio convulsivo, não tendo sido considerado um critério de gravidade por ter sido (de referir que a criança veio a falecer menos de 24 horas após a convulsão). Não obstante, após o episódio convulsivo, esta criança sofreu ainda de afundamento do estado de consciência com necessidade de ventilação mecânica invasiva, sendo por isso considerada como um caso de malária cerebral (o único nesta série). Observando as outras séries de malária grave importada já mencionadas, um estudo reportou a alteração do estado de consciência (GCS < 15) como a manifestação mais frequente nessas crianças, presente em maior proporção do que o encontrado em estudos em crianças africanas, com outros dois estudos a mostrar também maior grau de envolvimento neurológico do que o encontrado em África.^{16,17,27} Os autores de um destes estudos sugerem que tais resultados podem ser apenas a tradução da maior idade das crianças com malária importada comparativamente aos doentes em regiões endêmicas. Contudo, no presente trabalho, em que é descrita a maior idade média, o envolvimento neurológico foi pouco reportado. O caso isolado de malária cerebral ocorreu numa doente de 7 anos, tratando-se do único óbito.

É de notar ainda que o critério referente a prostração elevada foi de difícil interpretação pela natureza retrospectiva deste estudo, não sendo possível avaliar de forma inteiramente precisa o impacto que esta possa ter tido nas capacidades funcionais das crianças (a característica que marca a prostração como indicativa de gravidade) através da consulta dos processos. Deste modo, apesar deste trabalho reportar que dois doentes tenham tido este critério presente, esta é uma análise subjetiva a partir de dados incompletos, podendo em última análise ser díspar da realidade.

Em geral, os estudos de malária grave importada realizados em países desenvolvidos sugerem que os critérios apresentados pela OMS parecem ser adequados à identificação de doença grave nestes doentes, embora as manifestações mais habituais possam ser distintas das encontradas em casos endêmicos.¹⁵⁻¹⁷ No presente trabalho existem duas realidades paralelas a ter em consideração: por um lado, a maioria dos doentes era originário de uma região endêmica, ao contrário do que se verificou nos outros estudos em países desenvolvidos; por outro lado, estas crianças, apesar de residentes em áreas endêmicas, obtiveram tratamento num hospital terciário de um país industrializado, ao contrário do que se verificou nos estudos em que se baseiam os resultados da OMS. Assim, é de notar que este trabalho caracteriza uma população particular, diferente das descritas em estudos até à data.

A OMS destaca ainda a co-infecção bacteriana invasiva como um achado frequente em crianças com malária grave, segundo esta presente em cerca de 10% dos casos.¹⁰ Já numa meta-análise de estudos desenvolvidos na África subsaariana 6,4% das crianças internadas com malária grave tinham bacteriemia, com alguma variabilidade entre os estudos (4,6% a 16%).²⁹ Por outro lado, de forma mais semelhante aos resultados aqui descritos, no maior estudo de malária grave importada não existiu qualquer caso de bacteriemia, com referência a co-infecção bacteriana em cerca de 6% dos doentes, mas sem informação de em quantas crianças foram realizadas hemoculturas.¹⁵ Na presente série de doentes, não foi encontrada bacteriemia ou evidência microbiológica de infecção bacteriana em qualquer criança. Num caso houve diagnóstico de pneumonia durante o internamento, tratando-se, no entanto, de uma doente oncológica e imunossuprimida, em contexto de aplasia medular. Outra doente foi considerada como tendo uma possível infecção respiratória nosocomial, sem agente identificado.

Na meta-análise referida a presença de infecção bacteriana invasiva estava associada a maior mortalidade, e os principais microrganismos associados eram Gram negativos (principalmente *Salmonella* não-*typhi*, *E. coli*, entre outros agentes entéricos), com alguma prevalência de Gram positivos, principalmente *S. pneumoniae* e *S. aureus*. Um dos estudos incluídos nessa revisão comparou ainda a mortalidade entre Gram positivos e Gram negativos, parecendo ser substancialmente mais alta nestes últimos. Segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde, deve ser realizada antibioticoterapia de largo espetro em todas as crianças com malária grave residentes em áreas de

transmissão moderada e alta, pela elevada probabilidade de sobreposição com bacteriemia. Nas restantes, deve ser mantido um elevado nível de suspeição para infeção bacteriana invasiva concomitante, com administração precoce de antibióticos na presença de suspeita clínica.¹³

Para além da presença de bacteriemia existem diversos fatores prognósticos identificados. Um estudo prospetivo em crianças africanas de áreas de alta endemicidade identificou os principais fatores preditores de mortalidade como sendo a alteração do estado de consciência, icterícia, dificuldade respiratória e hipoglicemia.³⁰ Já uma sub-análise aos dados do estudo AQUAMAT, um ensaio clínico controlado e aleatorizado de grandes dimensões, encontrou como principais fatores de risco independentes de mortalidade a presença de acidose, malária cerebral, elevação da ureia (superior a 20 mg/dL) e doença crónica de base, com efeito sinérgico entre si.³¹ Ainda noutro estudo realizado no Quênia, a acidose/dificuldade respiratória, desidratação, elevação da creatinina (>80 mmol/L) e hipotensão foram identificados como marcadores de mortalidade, bem como a hipoglicemia e hipoxemia.³² Por outro lado, num estudo realizado na Índia, em que existe uma menor prevalência de *P. falciparum* e a apresentação de malária é relativamente diferente à descrita em crianças africanas, a dificuldade respiratória (geralmente utilizada como identificador clínico de acidose) e malária cerebral também foram reconhecidos como fatores de maior mortalidade, bem como a disfunção multiorgânica e hiperparasitemia.³³ No único óbito entre este grupo de doentes foram encontrados vários destes fatores de mau prognóstico: malária cerebral, choque, lesão renal aguda, acidose metabólica, anemia grave e hiperparasitemia.

Têm sido ainda efetuados estudos que procuram utilizar os marcadores inflamatórios como indicadores prognósticos. Em adultos com malária importada a *P. falciparum* foi demonstrado que a elevação de procalcitonina à admissão era um bom marcador para a distinção entre malária grave e não-complicada. Nesse estudo nenhum dos doentes com malária grave apresentava um valor de PCT dentro do intervalo da normalidade e o limite inferior de 5 ng/mL apresentou a maior especificidade e valor preditivo positivo para identificação dos casos de malária grave. Este estudo, embora de pequena dimensão, sugere a utilidade da procalcitonina como marcador de doença complicada na avaliação inicial de casos importados, em áreas não-endémicas.³⁴ De forma semelhante,

um outro estudo realizado em doentes adultos demonstrou a existência de correlação entre a elevação da PCT com maior probabilidade de malária grave e risco de mortalidade, bem como uma associação do valor deste marcador com os níveis de parasitemia.³⁵ Em crianças os dados, apesar de escassos, aparentam ser concordantes, com uma análise de apenas dois doentes com malária grave importada em Itália e um estudo maior em crianças africanas no Uganda a reportar conclusões semelhantes.^{36,37} No presente trabalho, esta foi avaliada em 7 doentes, encontrando-se elevada em todos (mediana de 8,32 ng/mL, com intervalo 3,55-183). Não estando atualmente contemplada como um critério de malária grave, esta poderá vir a tornar-se um marcador importante na estratificação do risco de gravidade e indicador prognóstico, podendo ainda colmatar algumas limitações na avaliação da parasitemia, nomeadamente dificuldades técnicas e variabilidade pelo sequestro de eritrócitos e ciclo de vida.³⁴⁻³⁶

Existem ainda outros biomarcadores promissores de doença grave e fatalidade, testados com bons resultados num estudo em crianças no Uganda, identificados com base nas vias de ativação endotelial envolvidas na fisiopatologia da malária grave (sTREM-1, sFlt-1, ICAM-1, IP-10 e angiopoetina-2).³⁷

Apesar de existirem, então, múltiplos fatores conhecidos de pior prognóstico e preditores de mortalidade, não existe ainda uma ferramenta objetiva e prática para identificar estas crianças de forma ativa e precoce. Assim, vários *scores* preditivos têm sido testados no que toca à sua aplicabilidade em doentes pediátricos com malária grave. O *score* PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*), um preditor de mortalidade em idade pediátrica utilizado em Cuidados Intensivos, com base em alterações da homeostasia independentemente da patologia de base, foi avaliado num estudo (com várias limitações apresentadas pelos autores) que indicou que, apesar de os resultados do *score* serem sobreponíveis à utilização dos critérios da OMS, este não era um preditor adequado de gravidade da doença e mortalidade.³⁸ Não obstante, o único óbito nesta série corresponde à doente com o resultado do *score* mais elevado (tratando-se de uma doente com falência multiorgânica nas primeiras 24 horas). A ferramenta sMODS (*simplified Multi-Organ Dysfunction Score*), embora ainda não validada, aparenta ser útil na identificação de malária grave, em substituição dos critérios oficiais da OMS, bem como um bom preditor de morbidade e mortalidade, ao ser utilizada em crianças africanas. Tratando-se de um *score* maioritariamente clínico, esta poderá ter utilidade

particularmente em cenários com poucos recursos.³⁹⁻⁴¹ O *Lambaréné Organ Dysfunction Score* (LODS), criado a partir de dados de malária grave em África e os preditores conhecidos de mortalidade, foi igualmente testado em crianças africanas, mostrando-se um bom preditor clínico de mortalidade nessa população.⁴² No entanto, todos estes foram testados em populações endémicas, sendo questionável a sua utilidade em centros com mais recursos como os encontrados em países desenvolvidos.

Considerando a terapêutica antimalárica realizada em outras séries de malária grave importada, é importante considerar a diferente disponibilidade de fármacos, bem como o período temporal abrangido nestes estudos, tendo as recomendações neste sentido evoluído e alterado bastante desde que o primeiro doente incluído nestes estudos foi admitido para tratamento, em 1996. Num dos estudos a maioria das crianças realizou terapêutica endovenosa com quinino, enquanto uma minoria recebeu artesunato endovenoso ou apenas terapêutica oral.¹⁶ No estudo de maiores dimensões, mas também o que reflete um período mais antigo, apenas 26,6% dos doentes realizaram quinino EV, com os restantes a receber halofantrina ou mefloquina PO.¹⁵ Nestes trabalhos não existe menção à ocorrência de efeitos adversos.

Atualmente o fármaco antimalárico recomendado pela OMS em casos de malária grave é o artesunato endovenoso ou intramuscular, no seguimento da evidência obtida a partir de um ensaio clínico de grandes dimensões que comparou a sua utilização à de quinino endovenoso em crianças africanas, mostrando a superioridade do artesunato a reduzir a mortalidade.^{13,45} No entanto, em Portugal este fármaco não se encontra disponível, estando então recomendada a utilização de quinino EV. A terapêutica endovenosa deve ser mantida durante pelo menos 24h, sendo posteriormente substituída por quinino oral. Paralelamente está ainda indicada a administração de mais um antibiótico, entre doxiciclina e clindamicina, por via oral, após melhoria clínica e passagem para quinino PO. A doxiciclina é considerada o fármaco preferencial, exceto em crianças com menos de 8 anos, nas quais se deve optar por clindamicina.^{8-10,13} Nesta série de doentes as recomendações relativamente ao uso de quinino foram cumpridas, à exceção de uma doente que iniciou a terapêutica com a formulação oral (iniciada no seu hospital de origem) por receio dos possíveis efeitos adversos da sua perfusão, face à instabilidade hemodinâmica que já apresentava. É de destacar que se tratou do único óbito nesta série, sendo possível que a instituição atempada de quinino EV tivesse evitado esse desfecho.

Em todos os doentes a administração de doxiciclina/clindamicina foi efetuada desde o início do tratamento conjuntamente com o quinino.

No que toca à gestão e cuidados destas crianças, é importante considerar que nos principais locais em que a malária é endémica o internamento em Unidades de Cuidados Intensivos não é uma realidade disponível a todos os doentes. Contudo, quando possível, a admissão em UCI encontra-se altamente recomendada em todas as crianças com malária grave.¹⁰ Em Portugal, estando aconselhada a terapêutica com quinino EV, a vigilância cardiorrespiratória numa Unidade de alta vigilância é essencial, pelos seus efeitos secundários. Nos outros trabalhos encontrados neste âmbito identificou-se uma frequência de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos bastante inferior ao número de casos reportados de malária grave, entre 3 a 38%, não refletindo as recomendações atuais. Os internamentos em UCI nestas séries foram motivados por necessidade de suporte de órgão ou maior vigilância.¹⁵⁻¹⁷ É de referir que no trabalho já mencionado sobre internamentos por malária em idade pediátrica no HSM/CHULN são referidas duas crianças com diagnóstico de malária grave que não foram admitidas na Unidade de Cuidados Intensivos (entre 2000 e 2016).²³

Noutros estudos de doentes com malária grave importada os procedimentos mais frequentes foram a transfusão de hemoderivados e a ventilação mecânica invasiva. A necessidade de expansão de volume e de suporte inotrópico variou entre séries. Nestas, apesar de a lesão renal aguda também ter sido frequente, não existiu necessidade de realização de terapêutica de substituição renal em qualquer doente, tal como o observado nos doentes aqui descritos.¹⁵⁻¹⁷

Relativamente ao uso de exsanguinotransfusão, esta tem sido utilizada historicamente como um método terapêutico adjuvante em crianças com malária grave e elevada parasitemia, como representado no caso observado neste trabalho (hiperparasitemia de 30%). Nos Protocolos de Urgência em Pediatria do HSM/CHULN este procedimento vem recomendado para crianças com um número de eritrócitos parasitados superior a 30% ou superior a 10%, se doença grave ou ausência de melhoria em 24 horas.⁹ No entanto, atualmente, a evidência e recomendações mais atuais não aconselham a sua realização. Duas revisões de estudos realizados sobre a eficácia deste procedimento, uma destas com meta-análise, indicam que não parecem existir benefícios a nível de sobrevivência e prognóstico destes doentes vs. aqueles não submetidos à intervenção.

Em crianças, os dados concretos sobre a sua utilidade são ainda mais escassos.^{43,44} Neste sentido, as recomendações mais atuais da Organização Mundial de Saúde para o tratamento de malária grave não apresentam a exsanguinotransfusão como um procedimento indicado nestes doentes.¹³ Neste conjunto de doentes, a única criança em que esta intervenção foi realizada apresentou bons resultados, com melhoria após o procedimento.

As principais limitações deste estudo prendem-se com a sua natureza retrospectiva e o número reduzido de doentes incluídos. O carácter retrospectivo confere um grau de incerteza aos resultados apresentados, sendo possível que existam falhas na informação recolhida a partir dos registos, bem como vieses na sua apresentação. Estas limitações tornam-se ainda mais preponderantes pela reduzida dimensão da amostra, implicando que não possam ser retiradas conclusões de forma significativa.

Conclusão

A malária permanece uma doença com impacto significativo no nosso país, potencialmente fatal. Assim, é importante que os prestadores de cuidados de saúde mantenham um elevado grau de suspeição para crianças que tenham estado em áreas endémicas, tendo presentes as manifestações de gravidade, de forma a poder fazer um diagnóstico precoce e orientação adequada do tratamento.

À data, existem ainda poucos estudos de malária pediátrica importada, particularmente incidindo em malária grave. Ainda assim, este trabalho encontra dados díspares do descrito em outras séries semelhantes, nomeadamente ao incluir uma maioria de doentes residentes em áreas endémicas e com uma idade bastante superior ao esperado, podendo ser apenas uma anomalia devido ao tamanho da amostra ou eventualmente traduzindo a realidade particular da malária importada em Portugal. São necessários estudos posteriores mais abrangentes de forma a poder tirar conclusões definitivas.

Anexo 1 – Critérios de Malária Grave¹³

Malária grave é definida por um ou mais dos seguintes critérios, na presença de parasitemia a *Plasmodium* e ausência de causa provável alternativa.

Alteração do estado de consciência	GCS < 11 ou <i>Blantyre Coma Score</i> < 3
Prostração	Incapacidade de andar, manter-se sentado, comer ou beber
Convulsões múltiplas	Mais de 2 episódios em 24 horas
Acidose metabólica	HCO ₃ < 15 mmol/L ou lactato ≥ 5 mmol/L Tipicamente manifestada por dificuldade respiratória (respirações rápidas, profundas e com esforço)
Hipoglicemia	Glicemia < 40 mg/dL
Anemia grave	Hb ≤ 5 g/dL ou Htc ≤ 15% em crianças com menos de 12 anos Hb < 7 g/dL ou Htc < 20% em crianças com mais de 12 anos Na presença de parasitemia > 100.000/μL
Lesão renal aguda	Creatinina sérica > 3 mg/dL ou ureia sérica > 20 mmol/L
Icterícia	Icterícia na presença de Bilirrubina total > 3 mg/dL e parasitemia > 100.000/μL
Dificuldade respiratória, ARDS ou edema pulmonar	Confirmado radiologicamente ou SatO ₂ < 92% em ar ambiente, com FR > 30 cpm

Hemorragia significativa	Epistáxis, gengivorragia ou hemorragia de locais de função recorrentes ou prolongadas Hematemeses ou melenas
Choque	Choque compensado: TRC \geq 3 segundos ou gradiente de temperatura no membro inferior, sem hipotensão Choque descompensado: PAS < 70 mmHg, com evidência de déficit de perfusão (extremidades frias ou aumento do TRC)
Hiperparasitemia	>10% em <i>P. falciparum</i> Sem limiar definido para <i>P. vivax</i>

GCS: Glasgow Coma Scale; cpm: ciclos por minuto; FR: frequência respiratória; Hb: hemoglobina; Htc: hematócrito; PAS: pressão arterial sistólica; SatO2: saturação de oxigênio; TRC: tempo de reperfusão capilar

Estes critérios são aplicáveis em qualquer idade para malária a qualquer espécie de *Plasmodium*, à exceção dos valores de parasitemia.

Bibliografia

1. Marcadante K, Robert M., Kliegman. *Nelson Essentials of Pediatrics*. 7th ed. Elsevier Inc.; 2014.
2. World Health Organization. *World Malaria Report 2019*.; 2019. Disponível em <https://www.who.int/publications-detail/world-malaria-report-2019> [acedido a 20 de abril 2020]
3. Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica. Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras - I Parte. *Rev Port Doenças Infecc*. 2014;10(2):45-86.
4. Direção-Geral da Saúde. *Doenças de Declaração Obrigatória*.; 2017. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/22529/1/Doen%C3%A7as%20de%20Declara%C3%A7%C3%A3o%20Obrigat%C3%B3ria%202013-2016%2C%20Volume%20I%20-%20Portugal.pdf> [acedido a 21 de abril 2020]
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Malaria - Annual Epidemiological Report for 2017. *Annu Epidemiol Rep Commun Dis Eur*. 2019;393(July):1-6. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/malaria-annual-epidemiological-report-2017> [acedido a 21 de abril 2020]
6. Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FAI, Shingadia D. Imported malaria in children: a review of clinical studies. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):349-357.
7. Antunes F. *Manual Sobre Doenças Infecciosas*. 2ª. Permanyer Portugal; 2012.
8. Cohee LM, Laufer MK. Malaria in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):851-866.
9. Vilardouro A, Prata F. Malária. In: Gomes AL (Ed.) *Protocolos de Urgência Em Pediatria*. 4.ª edição. ACSM Editora; 2019. 190-192
10. World Health Organization. *Management of Severe Malaria. A Practical Handbook (3rd Edition)*; 2012.
11. Conroy AL, Datta D, John CC. What causes severe malaria and its complications in children? Lessons learned over the past. *BMC Med*. 2019;17(1):10-13.
12. Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, Williams TN, Newton CRJC, Levin M. Management of severe malaria in children: Proposed guidelines for the United Kingdom. *Br Med J*. 2005;331(7512):337-343.
13. World Health Organization. *Guidelines for the Treatment of Malaria*.; 2015.
14. Tan KR, Arguin PM. CDC Yellow Book 2020 – Chapter 4 – Malaria. Disponível em: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious->

diseases/malaria [accedido a 20 de abril 2020]

15. Mornand P, Verret C, Minodier P, et al. Severe imported malaria in children in France. A national retrospective study from 1996 to 2005. *PLoS One*. 2017;12(7):1-18.
16. Lanneaux J, Dauger S, Pham LL, et al. Retrospective study of imported falciparum malaria in French paediatric intensive care units. *Arch Dis Child*. 2016;101(11):1004-1009.
17. Garbash M, Round J, Whitty CJM, et al. Intensive care admissions for children with imported malaria in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(12):1140-1142.
18. Hickey PW, Cape KE, Masuoka P, et al. A local, regional, and national assessment of pediatric malaria in the United States. *J Travel Med*. 2011;18(3):153-160.
19. Sánchez BS, Tato LMP, Martín SG, et al. Imported malaria in children in Madrid, Spain, 2007–2013. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(6):348-353.
20. Evans AB, Kulik D, Banerji A, et al. Imported pediatric malaria at the hospital for sick children, Toronto, Canada: a 16 year review. *BMC Pediatr*. 2014;14(1):1-9.
21. Angell SY, Behrens RH. Risk assessment and disease prevention in travelers visiting friends and relatives. *Infect Dis Clin North Am*. 2005;19(1):49-65.
22. Okiro EA, Al-Taiar A, Reyburn H, Idro R, Berkley JA, Snow RW. Age patterns of severe paediatric malaria and their relationship to Plasmodium falciparum transmission intensity. *Malar J*. 2009;8(1):1-11.
23. Vala BS. Malária em Idade Pediátrica: Realidade dos Últimos 16 Anos no Serviço de Pediatria do HSM/CHLN. 2017. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/30903/1/BeatrizSVala.pdf> [accedido a 14 de abril 2020]
24. Washam MC, Koranyi KI, O'Brien NF. Imported pediatric malaria. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(3):286-289.
25. Dubos F, Dauriac A, El Mansouf L, Courouble C, Aurel M, Martinot A. Imported malaria in children: incidence and risk factors for severity. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;66(2):169-174.
26. Maitland K. Management of severe paediatric malaria in resource-limited settings. *BMC Med*. 2015;13(1).
27. Hay F, Tréluyer JM, Orbach D, Jouvét P, Hubert P. Paludisme grave de l'enfant en réanimation enquête nationale 1990-1995. *Arch Pediatr*. 2000;7(11):1163-

1170.

28. Conroy AL, Hawkes M, Elphinstone RE, et al. Acute kidney injury is common in pediatric severe malaria and is associated with increased mortality. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(2):1-9.
29. Church J, Maitland K. Invasive bacterial co-infection in African children with Plasmodium falciparum malaria: a systematic review. *BMC Med.* 2014;12(1):1-16.
30. Marsh K, Forster D, Waruiru C, et al. Indicators of life-threatening malaria in african children. *N Engl J Med.* 1995;332(21):1399-1404.
31. Von Seidlein L, Olaosebikan R, Hendriksen ICE, et al. Predicting the clinical outcome of severe falciparum malaria in African children: Findings from a large randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2012;54(8):1080-1090.
32. Maitland K, Levin M, English M, et al. Severe P. falciparum malaria in Kenyan children: Evidence for hypovolaemia. *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 2003;96(6):427-434.
33. Tripathy R, Parida S, Das L, et al. Clinical manifestations and predictors of severe malaria in Indian children. *Pediatrics.* 2007;120(3).
34. Righi E, Merelli M, Arzese A, Siega P Della, Scarparo C, Bassetti M. Determination of PCT on admission is a useful tool for the assessment of disease severity in travelers with imported Plasmodium falciparum malaria. *Acta Parasitol.* 2016;61(2):412-418.
35. Chiwakata CB, Manegold C, Bönicke L, Waase I, Jülch C, Dietrich M. Procalcitonin as a Parameter of Disease Severity and Risk of Mortality in Patients with Plasmodium falciparum Malaria. *J Infect Dis.* 2001;183(7):1161-1164.
36. Carannante N, Rossi M, Fraganza F, et al. A high PCT level correlates with disease severity in Plasmodium falciparum malaria in children. *New Microbiol.* 2017;40(1):72-74.
37. Erdman LK, Dhabangi A, Musoke C, et al. Combinations of host biomarkers predict mortality among Ugandan children with severe malaria: A retrospective case-control study. *PLoS One.* 2011;6(2).
38. Gérardin P, Rogier C, Leteurtre S, Jouvencel P, Ka AS, Imbert P. Evaluation of Pediatric Risk of Mortality (PRISM) scoring in African children with falciparum malaria. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(1):45-47.
39. Winkler AS, Salmhofer G, Helbok R, Kalokola F, Matuja W, Schmutzhard E. In-hospital risk estimation in children with malaria - Early predictors of morbidity and mortality. *J Trop Pediatr.* 2008;54(3):184-191.

40. Helbok R, Dent W, Nacher M, et al. Use of the multi-organ dysfunction score as a tool to discriminate different levels of severity in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(3):372-375.
41. Helbok R, Issifou S, Matsiegui PB, et al. Simplified multi-organ dysfunction score predicts disability in African children with Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75(3):443-447.
42. Helbok R, Kendjo E, Issifou S, et al. The Lambaréné Organ Dysfunction Score (LODS) Is a Simple Clinical Predictor of Fatal Malaria in African Children. *J Infect Dis.* 2009;200(12):1834-1841.
43. Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange Transfusion as an Adjunct Therapy in Severe Plasmodium falciparum Malaria: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(9):1192-1198.
44. Tan KR, Wiegand RE, Arguin PM. Exchange transfusion for severe malaria: Evidence base and literature review. *Clin Infect Dis.* 2013;57(7):923-928.
45. Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): An open-label, randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1647-1657.
46. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1).