

MALÁRIA GRAVE A *PLASMODIUM FALCIPARUM* – A EXPERIÊNCIA DE UMA UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS

SEVERE IMPORTED *PLASMODIUM FALCIPARUM* MALARIA – EXPERIENCE OF AN INTENSIVE CARE UNIT

Raquel Maia¹, Frederico Batista², Énia Ornelas³, Amanda Fernandes⁴, Ramiro Carvalho⁵, Armindo Ramos⁶

RESUMO

Introdução: A malária é uma doença potencialmente fatal na ausência de tratamento dirigido e atempado. A sua forma grave é causada quase exclusivamente por *Plasmodium falciparum*.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo dos doentes com malária grave a *Plasmodium falciparum* admitidos no serviço de medicina intensiva (SMI) do Hospital de Cascais de Fevereiro/09 a Junho/17, com revisão do perfil clínico, terapêutica e *outcome* dos doentes, tendo em conta a gravidade da doença e o grau de parasitemia.

Resultados: Treze doentes foram internados no SMI: 8 em cuidados intensivos e 5 em cuidados intermédios. Nenhum cumpriu quimioprofilaxia. Todos os doentes cursaram com trombocitopenia grave; 8 necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI), dos quais 6 por *acute respiratory distress syndrome*; 4 doentes necessitaram de suporte aminérgico e 2 necessitaram de técnica dialítica. Os doentes com parasitemia $\geq 5\%$ foram mais frequentemente ventilados com VMI (80 vs. 50%) e mais precocemente (2,5 vs. 4,0 dias); tiveram maior disfunção de órgão (4 vs. 2 órgãos afectados) e apresentaram internamentos mais prolongados (11 vs. 6 dias). Verificou-se ainda um aumento da prevalência de infecções com o tempo de internamento ($p=0,005$, se tempo de internamento ≥ 8 dias). A taxa de mortalidade foi de 15% - 2 doentes, ambos em regime de cuidados intensivos, com uma mediana de idade 11 anos superior aos restantes.

Conclusão: Como reportado em estudos anteriores, o grau de parasitemia parece estar relacionado com a gravidade da doença. Paralelamente, a idade dos doentes e as intercorrências infecciosas também parecem determinantes do prognóstico da doença.

Palavras-chave: Malária falciparum; Unidade de cuidados intensivos; Síndrome do desconforto respiratório

ABSTRACT

Background: Malaria is a potentially fatal disease in the absence of targeted and timely treatment. Its severe form is caused almost exclusively by *Plasmodium falciparum*.

Methods: Retrospective study of patients with severe malaria admitted to the intensive care department (ICD) between February/09 and June/17. This study aims to review the clinical profile, therapies and outcome of patients, considering the severity of disease and the level of parasitaemia.

Results: Thirteen patients were admitted to the ICD: 8 in intensive care unit and 5 in intermediate care unit. None of the patients have done chemoprophylaxis. All patients had severe thrombocytopenia; 8 patients required invasive mechanical ventilation (IMV), 6 of them due to acute respiratory distress syndrome; 4 patients required aminergic support and two patients required dialytic technique. Patients with parasitaemia $\geq 5\%$ required more ventilation with IMV (80 vs. 50%) and were ventilated earlier (2.5 vs. 4.0 days); had more organ dysfunction (4 vs. 2 organs affected) and had longer hospitalizations (11 vs. 6.88 days). The prevalence of nosocomial infections is correlated with the length of stay ($p=0,005$, if admission period ≥ 8 days). Mortality rate was 15% - 2 patients, both in intensive care regimen, with a median age of 11 years older than the others.

Conclusion: As reported in previous studies, the level of parasitaemia appears to be related to the severity of the condition. At the same time, the age of the patients and infectious intercurrents also seem to contribute to the prognosis of the disease.

Keywords: Malaria falciparum; Intensive care unit; Respiratory distress syndrome

INTRODUÇÃO

A malária constitui ainda hoje um problema major de saúde pública em países não desenvolvidos.^{1, 2} De acordo com Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 214 milhões de pessoas são infectadas por *Plasmodium* a cada

ano, culminando em aproximadamente 610 mil mortes por ano. Apesar da expressividade dos números, a incidência de malária diminuiu nas últimas duas décadas – cerca de 18% face ao ano 2000. Paralelamente à questão de saúde pública,

¹Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina 4, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

²Interno de Medicina Interna, Serviço de Medicina 4, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

³Interna de Medicina Interna, Serviço de Medicina 3, Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal.

⁴Interna de Medicina Interna, Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Cascais, Portugal

⁵Unidade de Cuidados Intensivos, Fundação Champalimaud, Lisboa, Portugal

⁶Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital de Cascais Dr. José de Almeida, Cascais, Portugal

estima-se que em áreas endémicas com elevada prevalência, a malária seja responsável por um atraso no crescimento económico anual de 1,3%.

Nos países desenvolvidos estima-se que o número de infecções por malária adquiridas por viajantes internacionais, seja de aproximadamente 25 mil casos/ano. O diagnóstico nestes países é um desafio, na medida em que sendo menos frequente, a experiência no diagnóstico e no tratamento é menor, o que pode condicionar o prognóstico.³⁻⁵ Não obstante, os critérios diagnósticos de malária grave estabelecidos pela OMS em 1990⁶ e revistos em 2015,⁷ foram baseados em estudos desenvolvidos em áreas endémicas, não havendo, até à data, estudos robustos/consequentes de malária grave “importada” em países desenvolvidos, que possam validar os critérios diagnósticos fora das áreas endémicas.⁸

O diagnóstico de malária requer um elevado índice de suspeição, tendo em conta a baixa especificidade dos sintomas. No entanto, em todos os doentes com febre e história de viagem recente a área endémica, a hipótese de malária deve ser sempre considerada no diagnóstico diferencial, em especial naqueles com febre sem foco evidente. Uma vez efectuado o diagnóstico, o tratamento deve ser considerado emergente. A deterioração clínica e hemodinâmica surgem, habitualmente entre o terceiro e o sétimo dias após início do quadro febril, no entanto, em casos de elevada gravidade, a progressão pode ser fulminante, com disfunção multi-orgânica em poucas horas.^{9, 10} Nestas situações, apesar da instituição imediata da terapêutica e do tratamento de suporte em unidades de cuidados intensivos (UCI) a mortalidade pode atingir os 20%.¹¹ As formas graves de doença são quase exclusivas de infecção por *Plasmodium falciparum*.

A probabilidade de infecção a *Plasmodium* é maior nos indivíduos não-imunes. Admite-se que um indivíduo é não-imune, se for de origem não endémica ou tiver cumprido estadia em área endémica por um período inferior a dois anos. Os indivíduos não-imunes apresentam maior risco de contrair formas mais graves de doença.¹²

Este estudo tem como objectivo rever os perfis clínicos, terapêutica e *outcome* dos doentes com malária a *Plasmodium falciparum* admitidos numa unidade de cuidados intensivos, tendo em conta a gravidade de doença e o grau de parasitémia.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho: Estudo observacional retrospectivo de doentes admitidos no serviço de Medicina Intensiva (SMI) do Hospital de Cascais entre Fevereiro de 2009 e Junho de 2017 com o diagnóstico de malária - definido pela identificação de *Plasmodium* no esfregaço de sangue periférico. O tempo de *follow-up* foi entre 2-17 dias.

Crítérios de inclusão: Foram identificados todos os doentes admitidos no Hospital de Cascais com o diagnóstico de malária e incluídos no estudo todos os doentes com idade superior a 18 anos admitidos no SMI.

Variáveis avaliadas: após revisão dos processos clínicos, foram colhidos dados demográficos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais registados na base de dados hospitalar *Glint*[®].

Definiram-se as seguintes variáveis para o diagnóstico de malária grave: hemoglobina <5g/dL; plaquetas <50 x 10⁵/uL; *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) na presença de insuficiência respiratória aguda com hipoxémia com razão

PaO₂/FiO₂ <200, após exclusão do edema pulmonar cardiogénico; malária cerebral – alteração do estado de consciência (*Glasgow Coma Scale* (GCS) <11 e/ou >2 crises convulsivas em 24 horas e/ou persistência de coma 30 minutos após crise convulsiva, não explicados por outras causas; lesão renal aguda (LRA) – creatinina sérica >3mg/dL e/ou débito urinário <0.5mL/Kg/h; bilirrubina total sérica (BT) >3mg/dL; acidose metabólica grave – bicarbonato plasmático <15mmol/L e/ou lactacidémia ≥5mmol/L; glicémia <40mg/dL.

Foram admitidos em regime de intensivos doentes com pelo menos 1 critério de malária grave. Em regime de intermédios, foram admitidos doentes com a presença de um dos seguintes critérios – GCS entre 12 e 14; trombocitopenia <50 x 10⁵/uL isolada, temperatura timpânica ≥40°C; BT entre 1,5-3mg/dL – e doentes com malária não complicada pertencentes a grupos de risco – grávidas e/ou imunossupressão primária/secundária.

O grau de parasitémia (%) foi determinado de acordo com os métodos laboratoriais existentes.

Foram registadas as intercorrências infecciosas e consideradas como infecções nosocomiais qualquer infecção com início 72h após a admissão hospitalar.

Foi registada a mortalidade intra-hospitalar da coorte estudada.

Análise estatística: A análise estatística foi realizada com STATA[®] 14.0 (StataCorp). As variáveis categóricas foram definidas como proporções e foram analisadas com o teste exacto de Fisher e regressão logística. Foi analisada a normalidade das variáveis contínuas através do teste de Kolmogorov-Smirnov. As distribuições não normais foram definidas com mediana e intervalo entre quartis (25%, 75%) e comparadas através do teste de Wilcoxon e Kruskal-Wallis; as variáveis contínuas com distribuição normal foram definidas como média e desvio-padrão e comparadas com o teste-t de Student. Foi definido nível de significância estatística alfa menor que 0,05. Os doentes foram divididos e comparados de acordo com a percentagem de parasitémia (<5% e ≥5%). Foram também comparados os grupos de acordo com a estadia em regime de intensivos ou intermédios. Foi ainda realizada uma análise univariada comparando a mortalidade entre os grupos. Para estudar a associação de infecções nosocomiais e o prolongamento do internamento no SMI, foram definidos dois grupos: um grupo com tempo de internamento >8 dias e outro com ≤ 8 dias.

RESULTADOS

Quarenta e sete doentes foram admitidos no Hospital de Cascais por malária, no período do estudo. Destes, 13 doentes (27,7%) foram internados no SMI - 8 doentes em regime de cuidados intensivos (malária grave) e 5 doentes em regime de cuidados intermédios. As características dos dois grupos estão expostas na Tabela 1. Oito doentes eram oriundos de áreas endémicas [Guiné-Bissau (n=4), Angola (n=3) e Nigéria (n=1)], encontrando-se imigrados em Portugal há pelo menos 18 meses [intervalo: 18 meses-7 anos]; 5 doentes eram naturais e residentes em Portugal. Todos os doentes tiveram viagem recente a área endémica de malária (em contexto laboral ou em visita ao país de origem), previamente ao internamento no SMI e todos apresentavam esfregaço de sangue compatível com o diagnóstico de malária a *Plasmodium falciparum*. Nenhum doente cumpriu quimioprofilaxia.

Tabela 1: Análise comparativa de acordo com grau de gravidade (internamento em unidade de cuidados intensivos/intermédios)

	Cuidados Intensivos	Cuidados Intermédios
Doentes, n	8	5
Idade, anos (mediana)	58,1 (62,0)	44,8 (46,0)
Masculino (%)	7 (87,5%)	2 (40%)
Raça, N:C*	5:3 (N 62,5%)	3:2 (N 60%)
Imigrante:Viajante (I:V)	5:3 (I 62,50%)	3:2 (I 60%)
Parasitémia (<5% : ≥5%)	4:4	4:1
Tempo de internamento, dias	10,63 ± 3,29	5,00 ± 1,79
Disfunção órgão (mediana)	3,5 (4)	1,2 (1)
APACHE II	14,83 ± 3,43	n.a.
SAPS	35,50 ± 7,28	n.a.
VMI, n (%)	8 (100%)	0
Tempo até VMI, dias (mediana)	2,86 (3,0)	n.a.
LRA, n (%)	3 (37,5%)	0
TSR, n (%)	2 (25%)	0
Acidose	6 (75%)	0
TT > 40°C	3 (37,5%)	4 (80%)
Anemia grave ***	1 (12,5%)	0
Epilepsia refractária	1 (12,5%)	0
Infecções nosocomiais	4 (40%)	0
Mortalidade	2 (25%)	0

*Raça Negra (N); Raça caucasiana (C); **n=3 em cada grupo; VMI, ventilação mecânica invasiva; LRA, lesão renal aguda; TSR, técnica de substituição renal; TT, temperatura timpânica; ***Hemoglobina <5g/dL; n.a., não aplicável.

Grupo malária grave (Unidade Cuidados Intensivos), n=8.

Os doentes deste grupo estiveram internados, em média, 10,63 ± 3,08 dias e apresentavam uma mediana de idade de 58 anos. Todos os doentes cumpriram terapêutica com quinino e doxiciclina.

Estes doentes apresentaram quadros clínicos complexos, independentemente do valor de parasitémia [parasitémia ≥5% (n=4) e <5% (n=4)]. Todos os doentes evoluíram com trombocitopenia grave e insuficiência respiratória aguda com necessidade de VMI – 6 por ARDS, 1 por pneumonia bacteriana e 1 por malária cerebral refractária. Quatro doentes necessitaram de suporte aminérgico por choque distributivo; 2 necessitaram de técnica dialítica transitória e 1 efectuou suporte transfusional por anemia grave.

Quatro doentes apresentaram infecções nosocomiais: 2 pneumonias nosocomiais sem isolamento de agente microbiológico, uma pneumonia a *Candida albicans*; e uma bacteriémia a *Escherichia coli* de ponto de partida em cateterização venosa central.

A mortalidade foi de 25% (n=2), na sequência de intercorrências infecciosas.

Grupo malária não complicada (Unidade Cuidados Intermédios), n=5.

A média de internamento foi 5,00 ± 1,79 dias e os doentes apresentaram uma mediana de idade de 45 anos. Neste grupo esteve incluída uma grávida, que foi tratada com clindamicina

e quinino. Os restantes doentes cumpriram terapêutica com quinino e doxiciclina.

As formas de apresentação de doença foram mais frustes, prevalecendo a alteração ligeira do estado de consciência e a febre elevada. Mais frequentemente, a determinação de parasitémia foi inferior a 5% (n=4, 80%).

Todos os doentes evoluíram com trombocitopenia grave (isolada). Apenas a doente grávida apresentou discrasia hemorrágica (gengivorragias), tendo sido excluída associação com síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet levels*).

Nenhum doente necessitou de suporte órgão alvo e não foram registadas infecções nosocomiais ou mortes.

Estudo comparativo do grau de parasitémia, independentemente da gravidade da doença

Procedendo-se à análise comparativa entre os grupos de parasitémia, observa-se que 80% dos doentes com parasitémia ≥5% necessitaram de ventilação mecânica invasiva (vs. 50% nos doentes com parasitémia <5%). Estes doentes foram ventilados mais cedo (2,5 vs. 4,0 dias); apresentaram um maior número de órgãos afectados (mediana, 4,0 vs. 2,0) - sem diferença estatisticamente significativa - e tiveram uma duração de internamento duas vezes maior do que os doentes com parasitémia mais baixa (11,00 ± 4,24 vs. 6,88 ± 3,04 dias, p=0,065) – (Tabela 2 e Fig. 1).

Tabela 2: Análise comparativa de acordo com valor de parasitémia

	Parasitémia <5%	Parasitémia ≥5%	P
Doentes, n	8	5	
Idade, anos (mediana, IQR)	55,5 (35,0 ; 61,5)	61,0 (46,0 ; 63,0)	0,420
Masculino (%)	4 (50%)	5 (100%)	0,057
Raça, N:C*	5:3 (n 62,5%)	3:2 (n 60%)	0,279
Imigrante:Viajante (I:V)	5:3 (I 62,50%)	4:1 (I 80%)	0,506
UCI, dias	6,88 ± 3,04	11,00 ± 4,24	0,065
Disfunção órgão (mediana, IQR)	2,0 (1,0 ; 2,5)	4,0 (2,0 ; 4,0)	0,261
SAPS	36,67 ± 7,51**	34,33 ± 8,50**	0,825
VMI, n (%)	4 (50%)	4 (80%)	0,565
Tempo até VMI, dias (mediana, IQR)	4,0 (2,0 ; 13,5)	2,5 (2,0 ; 3,5)	0,272
TSR, n (%)	1 (12,5%)	1 (20%)	0,715
Acidose	3 (37,5%)	3 (60%)	0,429
TT > 40°C	3 (37,5%)	4 (80%)	0,135
Anemia grave***	0	1 (20%)	0,188
UCI vs. UCIP	4:4 (4, 50%)	4:1 (4, 80%)	0,279
Infecções nosocomiais	2 (25%)	2 (40%)	0,928
Mortalidade	2 (25%)	0	0,224

*Raça Negra (N); Raça caucasiana (C); **n=3 em cada grupo; IQR, *interquartile range*; VMI, ventilação mecânica invasiva; TSR, técnica de substituição renal; TT, temperatura timpânica; UCI, Unidade de cuidados intensivos; UCIP, Unidade de cuidados intermédios; ***Hemoglobina <5g/dL.

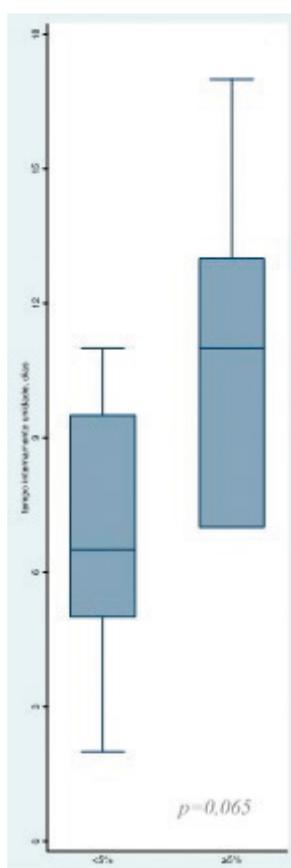


Figura 1: Tempo de internamento, de acordo com grau de parasitemia.

A prevalência de infecções nosocomiais foi sobreponível em ambos os grupos.

Os doentes que vieram a falecer no decorrer do internamento apresentavam ambos parasitemia à entrada <5%, sem diferença estatisticamente significativa.

Estudo comparativo entre a ocorrência de infecções nosocomiais e o prolongamento de internamento

Comparando os doentes internados pelos dias de internamento (Tabela 3), podemos observar que os doentes com internamentos superiores a 8 dias necessitaram de internamento em regime de cuidados intensivos (p=0,005). Observou-se ainda uma associação entre a ocorrência de infecções nosocomiais e um tempo de internamento superior a 8 dias (p=0,005).

Tabela 3: Análise comparativa de acordo com tempo de internamento

	≤ 8 dias	> 8 dias	p
Doentes, n	7	6	
Idade, anos (mediana, IQR)	54 (33 ; 59)	62 (37 ; 64)	0,500
Masculino (%)	4 (57%)	5 (83%)	0,559
Raça negra (%)	3 (43%)	5 (83%)	0,266
Imigrante:Viajante (I:V)	5:2 (I 71%)	4:2 (I 67%)	1,000
Disfunção órgão (mediana, IQR)	1 (1; 2)	4 (3; 4)	0,341
UCI	1 (14%)	6 (100%)	0,005
Infecções nosocomiais	0 (0%)	5 (83%)	0,005
Mortalidade	0 (0%)	2(33%)	0,192

IQR, interquartile range; UCI, unidade de cuidados intensivos

DISCUSSÃO

O diagnóstico de malária em áreas não endêmicas, dita “malária importada”, é uma realidade crescente nas últimas décadas - cerca de 25 mil casos/ano, na Europa. No entanto, ainda são poucos e com pequenas amostras os estudos efectuados nos países desenvolvidos. A confirmar a excepção, de referir o estudo de Bruneel et al. que reportou em 2002, em Paris, em regime de cuidados intensivos, 188 casos de malária a *P. falciparum*, 93 dos quais com critérios de malária grave. Já estava estabelecido na literatura que níveis elevados de parasitemia estavam relacionados com uma resposta inflamatória mais exuberante e consequentemente com maior disfunção de órgão. No entanto, Bruneel et al. constataram que, para além da hiperparasitemia, a presença de malária cerebral, edema pulmonar não cardiogénico, choque e acidose metabólica, estavam associadas a maior mortalidade.⁸ Pouco se constatou desde então, inclusivamente, aquando do período de revisão dos critérios de malária grave, em 2015. As alterações major efectuadas nessa altura, para além da actualização terapêutica, resumiram-se ao alargamento dos critérios de gravidade [exemplos: (1) alteração do estado de consciência, com GCS <11 pontos em 2015 e < 9 pontos em 1990; (2) anemia grave, se Hb < 7g/L em 2015 e < 5g/L em 1990], - o que os torna mais sensíveis, mas menos específicos - não tendo sido apontados elementos claros de prognóstico, nem homologadas formas de abordagem da doença, tendo em conta o seu grau de gravidade.

Actualmente, os derivados da artemisina constituem a terapêutica de primeira linha no tratamento da malária. No entanto, o seu uso em formulação endovenosa, está restrito a centros de referência, não se encontrando disponível na maioria das unidades de cuidados intensivos portuguesas, como é o caso do SMI do Hospital de Cascais. Na sua ausência, mantém-se consensual, o uso de quinino e doxiciclina, com excepção para as formas resistentes.

No nosso estudo verificou-se, à semelhança do demonstrado por Bruneel et al. que doentes com parasitemia mais elevada, tendencialmente apresentaram maior necessidade de internamento em regime de cuidados intensivos (80% vs. 50%), por apresentarem um maior número de órgãos em falência (mediana, 4,0 vs. 2,0, p=0,261). O atingimento multi-orgânico na malária resulta do seu mecanismo de lesão intravascular e da activação da imunidade inata. Na sequência da infecção, assiste-se ao início de uma cascata inflamatória exuberante com a produção massiva de citocinas e quimiocinas; activação e chamada ao local de macrófagos, neutrófilos, células *Natural killer* e células T apresentadoras de antigénios, que vão determinar dano vascular (com hemólise expressiva) e tecidual; sequestro dos eritrócitos infectados e adesão ao endotélio vascular (citoaderência); e formação de rosetas de eritrócitos, com subsequente obstrução e hipóxia local a determinar falência de órgão.¹³ Os fenómenos de sequestro da microcirculação são especialmente importantes ao nível cerebral, sendo muitas vezes responsáveis por lesão estrutural irreversível. Assim, quanto mais grave e mais expressivo é o insulto, maior o é dano. Verificamos ainda que os doentes com parasitemia mais alta (≥5%) necessitaram mais vezes de VMI (80% vs. 50%) e foram ventilados mais cedo (2,5 vs. 4,0 dias) na sequência de evolução em ARDS, o que espelha a sua maior gravidade.

O envolvimento pulmonar na malária é frequente e tem um espectro amplo de apresentação, desde formas subclínicas, com hipóxia e hipocapnia de padrão restritivo, a situações mais graves, como o edema pulmonar não cardiogénico/ARDS.¹⁴ A fisiopatologia do ARDS na malária não está bem esclarecida. Admite-se que haja uma contribuição do aumento da permeabilidade capilar pulmonar secundária a inflamação; da hipoalbuminémia e da fluidoterapia excessiva. Desta forma é importante privilegiar o suporte inotrópico precoce em detrimento da sobrecarga de volume.¹⁵

Estudos observacionais mostraram que aproximadamente 5% dos doentes com malária não complicada e 20-30% dos doentes com malária grave que necessitam de internamento num SMI podem evoluir com ARDS.¹⁴ No nosso estudo, 46,2% dos doentes necessitaram de VMI por ARDS.

A prevalência de infecções nosocomiais foi superior no grupo de doentes internados em regime de cuidados intensivos (4 vs. 0) mas curiosamente sobreponível nos dois grupos de parasitémia (2 vs. 2). A presença de infecções nosocomiais parece estar associada a internamentos mais prolongados (>8 dias, $p=0,005$) - provavelmente na sequência da instituição de técnicas de suporte de órgão invasivas - e foi a causa dos óbitos nesta coorte. Importa ressaltar que, apesar dos óbitos ocorridos integrarem o grupo de parasitémia <5%, estes doentes apresentavam uma mediana de idade de 69 anos - cerca de 11 anos mais velhos que os restantes doentes com malária grave.

Procedendo-se à análise dos dados, verifica-se que nenhum dos doentes admitidos no SMI cumpriu quimioprofilaxia.

Verifica-se ainda que, apesar de 8 dos 13 doentes serem oriundos de áreas endémicas, estavam imigrados em Portugal há pelo menos 18 meses, pelo que se pode equacionar perda de imunidade, com consequente aumento de risco de infecção aquando da re-exposição ao mosquito infectado. Foi, portanto, admitido que a coorte de doentes era constituída na sua globalidade por indivíduos não imunes, e por isso, a influência da imunidade no grau de gravidade de doença e de parasitémia não foi calculada.

As consequências da não realização de quimioprofilaxia não são negligenciáveis - 27,7% dos doentes foram internados no SMI, por necessidade de suporte de órgão; e a taxa de mortalidade foi de 15%. A prevenção é, por isso, essencial. Actualmente, são múltiplas as opções para a profilaxia disponíveis e, na sua grande maioria, a baixo custo, pelo que não se justifica correr o risco de exposição não protegida.

O nosso estudo apresenta várias limitações. Em primeiro lugar, uma vez que se trata de um estudo retrospectivo a população entre os dois grupos de parasitémia e de tempo de internamento é heterogénea e os resultados podem ser afectados por factores de confundimento, não podendo ser realizadas inferências causais. Em segundo lugar, o número limitado de doentes incluídos no estudo impossibilitou cálculos controlados para factores de confundimento e com significado estatístico. O facto de o estudo ter sido realizado num único centro local, não permite generalizar algumas das conclusões.

Apesar das limitações inerentes ao estudo, podemos concluir que, para além do grau de parasitémia, as intercorrências infecciosas e a idade dos doentes parecem também condicionar o prognóstico na infecção grave por *Plasmodium falciparum*.

Os autores não receberam qualquer financiamento para a realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. Muentener P, Schlagenhaut P, Steffen R. Imported malaria (1985-95): trends and perspectives. *Bull World Health Organ.* 1999;77:560-6.
2. Sachs J, Malaney P. The economic and social burden of malaria. *Nature.* 2002;415:680-5.
3. White NJ. The management of severe falciparum malaria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:673-4.
4. Gerardin P, Rogier C, Ka AS, Jouvencel P, Diatta B, Imbert P. Outcome of life-threatening malaria in African children requiring endotracheal intubation. *Malar J.* 2007;6:51.
5. Blumberg L, Lee RP, Lipman J, Beards S. Predictors of mortality in severe malaria: a two year experience in a non-endemic area. *Anaesth Intensive Care.* 1996;24:217-23.
6. Severe and complicated malaria. World Health Organization, Division of Control of Tropical Diseases. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1990;84 Suppl 2:1-65.
7. Guidelines for the Treatment of Malaria. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. 3rd ed. Geneva 2015.
8. Bruneel F, Hocqueloux L, Alberti C, Wolff M, Chevret S, Bedos JP, et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:684-9.
9. Legros F, Bouchaud O, Ancelle T, Arnaud A, Cojean S, Le Bras J, et al. Risk factors for imported fatal *Plasmodium falciparum* malaria, France, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:883-8.
10. Njuguna P, Newton C. Management of severe falciparum malaria. *J Postgrad Med.* 2004;50:45-50.
11. Salord F, Allaouchiche B, Gaussorgues P, Boibieux A, Sirodot M, Gerard-Boncompain M, et al. Severe falciparum malaria (21 cases). *Intensive Care Med.* 1991;17:449-54.
12. Jennings RM, JB DES, Todd JE, Armstrong M, Flanagan KL, Riley EM, et al. Imported *Plasmodium falciparum* malaria: are patients originating from disease-endemic areas less likely to develop severe disease? A prospective, observational study. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:1195-9.
13. Schofield L. Intravascular infiltrates and organ-specific inflammation in malaria pathogenesis. *Immunol Cell Biol.* 2007;85:130-7.
14. Mohan A, Sharma SK, Bollineni S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. *J Vector Borne Dis.* 2008;45:179-93.
15. Losert H, Schmid K, Wilfing A, Winkler S, Staudinger T, Kletzmayr J, et al. Experiences with severe *P. falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2000;26:195-201.