

LICETE COLOMBO CAMACHO RAMOS

**PREVALÊNCIA DA MALÁRIA CEREBRAL
NA PEDIATRIA-UNIDADE INFETO
CONTAGIOSA DO
HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO E SUA
PERTINÊNCIA PARA A NEUROPSICOLOGIA**

Orientador: Professor Doutor Jorge Oliveira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Psicologia e Ciências da Vida
Lisboa
2020**

LICETE COLOMBO CAMACHO RAMOS

**PREVALÊNCIA DA MALÁRIA CEREBRAL
NA PEDIATRIA-UNIDADE INFETO
CONTAGIOSA DO
HOSPITAL CENTRAL DE MAPUTO E SUA
PERTINÊNCIA PARA A NEUROPSICOLOGIA**

Dissertação defendida em provas públicas para a obtenção do Grau de Mestre no Curso de Mestrado em Neuropsicologia Aplicada, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, com o Despacho de Nomeação de Júri Nº 329/2019 de 16 de Dezembro de 2019, com a seguinte composição de Júri:

Presidente: Prof^a. Doutora Beatriz Rosa

Arguente: Prof. Doutor Pedro Rosa

Orientador: Prof. Doutor Jorge Oliveira

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Psicologia e Ciências da Vida
Lisboa
2020**

Epígrafe

O estudo neuropsicológico de lesões cerebrais locais pode, com toda justiça, ser encarado como a fonte principal de conceitos modernos sobre a organização funcional do cérebro como o órgão da atividade mental.
A.R.Luria

Dedicatória

Ao João, ao Yan e á Keara.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Professor Dr. Jorge Oliveira, a possibilidade de poder fazer este mestrado, agradecer as palavras de estímulo e motivação em momentos chave, ao apoio constante, as chamadas e os emails de resposta, e todas as soluções que me ajudou a encontrar para que pudesse chegar ao final.

Ao Professor Dr. Paulo Lopes, agradecer também a possibilidade para a realização deste mestrado.

Aos restantes professores deste mestrado, que tive o prazer de estabelecer contacto.

À Dra Eugenia, agradecer a permissão para a realização deste estudo, e congratular pela equipa fantástica que trabalha com ela.

À Dra. Rosel Salomão Pedro, a motivação e a crença nas minhas competências, demonstrando sempre disponibilidade face às minhas questões e aos meus pareceres.

Ao Dr. Artur Langa, que fez sempre acréscimos a esta temática tao importante, fazendo-me crer que devemos ir mais longe.

A todas as pessoas envolvidas: pacientes, auxiliares, técnicos, enfermeiros e médicos que apoiaram sempre com respostas às mais diversas necessidades.

À minha família, agradecer o apoio incondicional sob os diversos ângulos da minha vida.

Muito obrigada!

Resumo

A malária constitui uma das principais causas de mortalidade em Moçambique. As consequências desta infeção podem começar cedo na vida e continuar muito depois da exposição. A malária cerebral é uma forma severa da doença definida pelo coma e não por outras infeções do Sistema Nervoso Central, sendo a presença do parasita *Plasmodium falciparum* um requisito. Do ano de 2013 a 2018 foram examinados 4953 pacientes pediátricos do Hospital Central de Maputo, dos quais a Taxa de prevalência de Malária Cerebral encontrada foi de 9.8% (484), em idades compreendidas entre os 0 e os 12 anos em ambos os sexos. Segundo estudos recentes, as consequências da exposição de MC vão além da própria infeção e incluem cegueira temporária, epilepsia, alteração do comportamento e alterações ao nível da cognição, entre outras complicações ao nível da saúde geral. Deste modo, e a um nível individual, pode também manifestar-se através da perda de funções, comprometendo a aquisição de competências de aprendizagem e de realização profissional. Esta condição dá origem à encefalopatia aguda não traumática mais comum em África. Verificou-se no presente estudo que 7 (1.5%) dos casos de MC tiveram registo de sequelas imediatas. Cerca de 29 (6,0%) referem-se a pacientes infetados pelo vírus do VIH, dos quais 1 (0.2%) desencadearam óbito por MC. Todavia, não existem dados, estudos nem recursos para apoiarem na avaliação e guiarem na reabilitação da malária cerebral em Moçambique. Este estudo tem como objetivo principal estudar a prevalência da malária cerebral dos pacientes com entrada na unidade infecto-contagiosa da pediatria do Hospital Central de Maputo como base de estudos futuros no campo da neuropsicologia sugerindo a necessidade da avaliação precoce para identificação de casos em que a possibilidade da reabilitação neuropsicológica possa conduzir a um desenvolvimento mais saudável e adaptativo.

Palavras Chave: Malária Cerebral, Prevalência, Avaliação e Reabilitação Neuropsicológica

Abstract

Malaria is one of the main causes of mortality in Mozambique. The consequences of this infection can start early in life and continue long after exposure. Cerebral malaria is a severe form of the disease defined by coma and not by other infections of the Central Nervous System, and the presence of the parasite *Plasmodium falciparum* is a requirement. From 2013 to 2018, 4953 pediatric patients from the Central Hospital of Maputo were examined, of which the prevalence rate of cerebral malaria found was 9.8% (484), aged between 0 and 12 years in both sexes. According to recent studies, the consequences of exposure go beyond the infection itself and include temporary blindness, epilepsy, behavioural alterations and changes in cognition, among other general health complications. In this way, and at an individual level, the malaria effect can also be manifested through loss of functions, compromising the acquisition of learning and professional achievement. This condition gives rise to the most common non-traumatic encephalopathy in Africa. It was found in the present study that 7 (1.5%) of the cases of CM had a record of immediate sequelae. About 29 (6.0%) refer to patients infected by the HIV virus, of which 1 (0.2%) triggered death from CM. However, there is no data, studies or resources to support evaluation and guide the rehabilitation of cerebral malaria in Mozambique. This study aims to study the prevalence of cerebral malaria of patients admitted to the infectious-contagious unit of Paediatrics on Maputo Central Hospital as a basis for future studies in the field of neuropsychology suggesting the need for early assessment to identify cases in which the possibility of neuropsychological rehabilitation may lead to a healthier and more adaptive development..

Keywords: Cerebral Malaria, Prevalence, Neuropsychological Assessment and Rehabilitation

Abreviaturas, siglas e símbolos

PNCM	Plano Nacional de Controlo da Malária
OMS	Organização Mundial da Saúde
HCM	Hospital Central de Maputo
TDR	Testes de Diagnóstico Rápido
RTI	Rede tratada com inseticida
VIH	Vírus de Imunodeficiência Humana
SWI	Susceptibility – Wegihted Imaging
PF	Plasmodium Flaciparum
MC	Malária Cerebral
PI	Período de Internamento
CP	Carga Parasitaria

Índice

Introdução	10
Capítulo 1. Referencial Teórico.....	12
1.1. Malária em Moçambique	12
1.2. Malária Cerebral	14
1.2.1. Aspetos Neurológicos	15
1.2.2. Aspetos Neurocognitivos	16
1.3. Malaria cerebral e VIH	17
1.4. Avaliação e Reabilitação Neuropsicológica	19
Capítulo 2. Método	21
2.1. Amostra.....	21
2.2. Medidas.....	21
2.3. Análise Estatística.....	22
2.4. Procedimento	22
Capítulo 3. Resultados	22
Capítulo 4. Discussão	24
Bibliografia	28
Apêndices	I
Anexos	IX

Introdução

A Síndrome pós-malária é definida como o aparecimento de sintomas neurológicos e psiquiátricos em torno de 2 meses após a resolução da infecção por malária e onde os níveis de parasitemia são zero. Esta síndrome é encontrada em 0,1% dos pacientes com critérios graves de malária e clinicamente destaca-se pelo aparecimento de convulsões generalizadas, psicose, tremor ou ataxia cerebelar, sendo esta última a mais descrita naquelas relacionadas à Malaria cerebral. Outra sintomatologia descrita nesta síndrome são: mioclonia, afasia e estados confusionais (Misra, Kalita, Prabhakar, et al., 2011).

A Malaria Cerebral é uma encefalopatia simétrica e difusa, potencialmente reversível, causada principalmente por *P. falciparum*. A definição mais aceite inclui a confirmação da infecção por *P. falciparum* e a exclusão de outras causas de encefalite, uma vez que os sintomas neurológicos podem ser mimetizados por acidose metabólica, anemia ou hipoglicemia (Valentim, 2018), sendo requisito primordial o coma segundo a escala de Glasgow (<11/14 em adultos) e Blantyre (<2 em crianças), (OMS, 2018).

Devido à mortalidade elevada associada à malária cerebral, poucos estudos têm focado o fator da reabilitação em crianças com sequelas. Não existem estudos nem recursos para apoiarem na avaliação neuropsicológica, assim como guiarem na reabilitação em Moçambique. São necessários sistemas que detetem os danos cognitivos, desenvolvam e implementem a reabilitação neuropsicológica dos indivíduos afetados ao nível do País.

O Objetivo geral deste estudo assenta sobre a identificação da Prevalência de casos de Malária cerebral ao nível do Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo – Unidade Infeto Contagiosa, como base para estudos posteriores no campo da neuropsicologia, na medida em que não existem dados publicados ao nível desta complicação no País, impossibilitando o diagnóstico precoce e deste modo a reabilitação neuropsicológica em idade escolar, que viabilizaria um desenvolvimento mais adequado e ajustado de crianças detentoras de défice cognitivo pós-malaria cerebral. Os objetivos específicos assentam no estudo das associações entre as variáveis identificadas, que podem refletir ou não a determinação da doença, possibilitando uma busca ativa para

estudos posteriores no âmbito da avaliação neuropsicológica. A presente investigação insere-se assim sobre um estudo transversal retrospectivo

A dissertação está organizada por partes, a primeira parte assenta sob o referencial teórico acerca da Malária, tendo em conta o seu percurso histórico, conceito clínico e abordagem atual no mundo, segue-se ao enquadramento face à África Subsariana, seguindo-se à sua situação em Moçambique, lugar onde se enquadra a presente investigação. São abordadas prevalências e taxas de incidência segundo a OMS e o PNCM. É explicitado o conceito de malária cerebral, tendo em conta a revisão bibliográfica que tem vindo a abordar o tema nas ultimas décadas. Na segunda parte, é apresentado o método da investigação, expondo as características da amostra, a metodologia e do procedimento utilizado. A terceira parte refere-se aos resultados, tendo sido efetuada uma análise estatística bivariada para verificar a associação entre 4 variáveis (Proveniência, PI, CP, VIH). Na quarta parte, é efetuada a discussão, através da interpretação dos resultados e apresentada as considerações finais sobre a presente investigação com referencia às limitações e sugestões para estudos futuros.

Capítulo 1. Referencial Teórico

1.1. Malária em Moçambique

A Malária foi sempre desde a Antiguidade, um dos principais flagelos da Humanidade. É uma doença infecciosa aguda ou crónica causada por protozoários parasitas do género *Plasmodium*, transmitidos pela picada do mosquito *Anopheles* fêmea. Estes mosquitos têm o hábito secular e hereditário de se alimentarem do plasma sanguíneo humano, por isso, se designam de *Plasmodium*. Alimentam-se assim e sobretudo das hemácias, onde se encontram os nutrientes propícios aos parasitas (Rang e Dale, 2003).

Apesar de existirem mais do que 100 espécies (Patel, Pradep, Surti, et al, 2003) a malária humana é causada por quatro diferentes tipos de *Plasmodium* (*P. Falciparum*, *P. Vivax*, *P. Ovale*, e *P. Malarie*), no entanto os seres humanos podem também ser infetados por outras espécies de *Plasmodium* que normalmente infetam os animais (Pasqualotto & Schwarzbald, 2006).

Dos quatro tipos de *Plasmodium* existentes, o mais agressivo e virulento é o *Plasmodium falciparum* que se multiplica mais rapidamente e, conseqüentemente, invade e destrói mais hemácias que as outras espécies, causando assim, um quadro de anemia imediato. Esta espécie é responsável pelo surgimento da malária grave e/ou complicada, assim como a cerebral (Paterson, Carrol, Midgly, Piethall & Brown, 1996).

Crianças menores de 5 anos são o grupo mais vulnerável afetado pela malária. Em 2017, foram responsáveis por 61% (266.000) de todas as mortes por malária em todo o mundo (OMS, 2018). Muitas crianças que sobrevivem a casos severos sofrem danos cerebrais graves e apresentam dificuldades de aprendizagem (OMS, 2009).

Moçambique possui uma população estimada em 19 milhões de habitantes, compreendendo um total de 11 províncias e 146 distritos, sendo a malária uma das mais comuns e sérias doenças que afetam o País (MISAU, PNCM, 2012).

Segundo o Programa Nacional de Controle da Malária, estima-se que Moçambique tenha registado 8,3 milhões de novos casos em 2015 e que 15 mil pessoas tenham morrido nesse ano devido à malária, no entanto considera-se ter havido uma redução de 9% relativamente a 2014. Embora o número de mortes causado pela malária

tenha reduzido gradualmente desde 2012, a malária continua a ser a principal causa de mortalidade infantil em Moçambique (MISAU, PNCM, 2017).

Apesar do progresso e dos investimentos significativos ao nível do controlo da malária durante a última década, a doença continua a exercer um enorme peso na saúde pública em Moçambique

A prevalência da malária tem incidência em crianças de 6-59 meses de idade, por características seleccionadas. A prevalência da malária nas áreas rurais (47 por cento) é mais do que o dobro da prevalência encontrada nas áreas urbanas (19 por cento). As províncias de Zambézia e Nampula apresentam prevalências mais altas, 68 e 66 por cento, respetivamente, em comparação com Maputo, Província e cidade, que apresentam as prevalências mais baixas (3% e 2%) (IMASIDA, 2016).

Segundo o relatório anual do PNCM de 2017, a malária foi responsável por 45% das consultas externas, 23,5% dos internamentos hospitalares (todas as idades) e por 29% das mortes (Anexo III).

Os principais vetores da malária em Moçambique pertencem aos grupos *Anopheles funestus* e *Gâmbiae*. O *Plasmodium falciparum* é o parasita mais frequente, sendo responsável por mais de 90% de todas infeções maláricas, enquanto que infeções por *Plasmodium malariae* e *Plasmodium ovale* são observadas em 9% e 1%, respetivamente (Mabunda et. al, 2007).

As províncias com maiores taxas de prevalência do parasita (*P. falciparum*) foram a Zambézia (50.3%) e Nampula (60.4%), as províncias mais populosas do País. Apesar da redução do número de óbitos verificou-se no início de 2017 o registo de 2.281.635 casos de malária, contra 1.873.303 casos registados em igual período de 2016, o que representa um aumento de 22 por cento (MISAU, PNCM, 2017).

Uma das intervenções mais importantes na luta contra a malária em Moçambique nos últimos anos tem sido a promoção e a distribuição de RTI em todas as províncias do País, acompanhado de programas de comunicação e educação, motivando as famílias a definirem como prioridade deitar as crianças debaixo de uma RTI (IMASIDA, 2016).

1.2.Malária Cerebral

A malária cerebral é uma forma severa da doença definida pelo coma e não por outras infeções do SNC, sendo a presença do parasita *Plasmodium falciparum* um requisito. É provocada pela oclusão de vasos sanguíneos no cérebro pelos eritrócitos infetados, onde os mesmos aderem e obstruem o fluxo sanguíneo cerebral causando inflamação na microvasculatura cerebral (bem como noutros leitos vasculares). Se essa adesão puder ser evitada, é provável que a malária cerebral também seja (OMS, 2018; Hviid, Lavstsen, Jensen, 2018).

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

Esta condição dá origem á encefalopatia aguda, potencialmente reversível, não traumática mais comum em África e possivelmente no mundo (Molyneux, 1990). Adicionalmente ao coma (escala de Glasgow - <11 ou Blantyre >3) que persiste por mais de 30 minutos após uma convulsão (OMS, 2018), sinais e sintomas podem incluir hipoglicemia, hemiparesia, dificuldade respiratória (associado à acidose metabólica), e a ocorrência de múltiplas e prolongadas convulsões (Bondi, Brewster et al. 1990; Crawley et al., 1996; Molyneux et al. 1989).

Manifesta-se de forma súbita, muitas vezes, após uma convulsão generalizada; é precedida de sonolência, confusão, desorientação, delírio ou agitação. A história prodrómica nas crianças pode ser de apenas 6 a 12 horas (Dharmeshkumar, Pradeep, Surti, et al., 2003).

A fisiopatologia da MC não é exatamente conhecida, sendo hipóteses propostas a *hipótese de permeabilidade* (Maegraith e Fletcher), sugerindo que uma substância tóxica liberada pelos parasitas aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), resultando em edema cerebral, coma e morte; a *hipótese tóxica/ citocina*, defende um material glicolípídico semelhante à endotoxina bacteriana (não uma toxina no sentido estrito) liberado na rutura do merozoito; e a *hipótese Mecânica*, defende que a obstrução aparente ao fluxo sanguíneo no cérebro causado por eritrócitos parasitados pode ser a causa de coma e morte na malária cerebral (Oluwayemi, 2014).

1.2.1. Aspetos Neurológicos

A malária é uma doença parasitária sistêmica que envolve vários sistemas orgânicos em casos graves. Os pacientes apresentam um espectro de síndromes clínicas que variam do risco leve ao risco de vida. Fisiopatologicamente, acredita-se que esteja pelo menos parcialmente relacionado ao sequestro de eritrócitos infetados na microvasculatura do cérebro com consequente obstrução e hipoperfusão (Frolich et al., 2019), sendo que se as células sanguíneas cheias de parasitas bloquearem pequenos vasos sanguíneos no cérebro (malária cerebral), pode ocorrer inchaço ou danos no cérebro, cursando com convulsões e coma.

São poucos os estudos sobre os achados de neuroimagem na MC. Potchen et al. descreveram achados de neuroimagem em crianças com retinopatia confirmada por malária cerebral (Potchen, Birbeck, Demarco, Kampondeni, Beare, Molyneux, et al., 2010), no entanto numa das publicações de Potchen et al. são descritos os gânglios da base como o local mais comum de envolvimento em crianças com MC (Potchen, Kampondeni, Seydel, Birbeck, Hammond, Bradley, et al., 2012), podendo causar problemas ao nível do desenvolvimento ou expressão da linguagem e dificuldades ao nível do controle motor.

As sequelas neurológicas da MC encontram-se associadas a convulsões prolongadas, a coma prolongado e profundo, hipoglicemia, e anemia grave em alguns estudos, mas não em outros. Alguns déficits neurológicos são transitórios (por exemplo, ataxia), enquanto outros (por exemplo, hemiparesia e cegueira cortical), geralmente melhoram com o passar dos meses, embora possam não ser completamente resolvidos (Newton, Tran Tinh Hien, White, 2000).

Foram igualmente relatadas hemorragias petequiais difusas em toda a junção da substância branca-cinzenta, corpo caloso e cápsulas internas no SWI, bem como edema nos membros posteriores das cápsulas internas bilaterais (Nickerson, Tong, Raghavan, 2009).

A malária por *P. falciparum* é assim caracterizada por um estado de hipercoagulabilidade, a trombose venosa cerebral e do seio dural são possíveis complicações que poderiam ser perdidas na tomografia computadorizada do cérebro.

Micro hemorragias podem ser vistas na substância branca cerebral, mas não na substância cinzenta e na substância cinzenta e branca no cerebelo. (Hantson, Hernalsteen, 2010).

Complicações do sistema nervoso central (SNC) ocorrem em 2% dos pacientes com malária aguda. Estes incluem edema cerebral, infartos e hemorragias petequiais. Observações ilustram dois tipos de lesões cerebrais, o edema citotóxico reversível e lesões necróticas e hemorrágicas irreversíveis que podem explicar a persistência da hemiparesia (Taiaa, Amil, Darbi, 2015).

Os índices de mortalidade de malária cerebral são tão altos quantos 20% a 40%, mesmo com tratamentos agressivos (Enwere 2005; Maitland et al., 2004; Snow et al., 2003; Turner, 1997).

1.2.2. Aspetos Neurocognitivos

Apesar dos aspetos neurocognitivos da fase aguda encontrarem-se bem descritos na literatura, o mesmo não acontece relativamente às sequelas neurocognitivas posteriores.

Manifestações mais raras são os casos de síndrome de Gullain-Barre, ataxia cerebelar, sintomas extrapiramidais, neuropatia periférica, paralisia isolada e do nervo craniano, nistagmo (vertical e horizontal), cegueira por hemorragia vítrea e encefalomielite (Zapata, Trujillo, 2003).

A ocorrência de sequelas cognitivas e comportamentais após tratamento da malária cerebral tem igualmente sido descrita, principalmente em crianças. Adultos e crianças apresentam diferenças nas manifestações clínicas resultantes da MC. Geralmente, as crianças cursam com um espectro maior de alterações e apresentam deficits em vários domínios cognitivos após o tratamento da doença. (Silva de Miranda, Queiros, Rachid, Teixeira, 2010.) (Anexo VII e Anexo VIII).

Em crianças, anormalidades neurológicas residuais são mais comuns, com aproximadamente 12% ainda apresentando sintomas no momento da alta, incluindo hemiplegia, cegueira cortical, afasia e ataxia cerebelar. Encefalopatia e psicose após malária cerebral observaram-se em 5% dos pacientes adultos tomando mefloquina como acompanhamento oral no tratamento, sendo assim aconselhável que a mefloquina não deva ser usada na malária cerebral (Oluwayemi, Brown, Oyedeji, Oluwayemi, 2013).

Estudos retrospectivos, sublinham que as crianças sobreviventes de MC apresentam deficits cognitivos em varias áreas, incluindo linguagem, memoria, atenção, competências visuo-espaciais e discriminação somato-sensorial com duração até nove anos após a doença (Dugbartey, Spellacy, Dugbartey, 1998; Carter, Ross, Neville, et al., 2005).

A proporção de crianças sobreviventes de Malária com comprometimento da consciência deixado com sequelas de longo prazo é estimada em 5 a 20% (Van Hensbroek et al., 1997; Newton, 2001; Munglala Odera et al., 2004; Idro et al., 2007) e com sequelas neurocognitivas aproximadamente de 20% (Holding and Snow, 2001; Holding & Wekulo, 2004; Carter et al., 2005; Kihara et al., 2006). No total, traduz-se em aproximadamente 3/1000 crianças em áreas endémicas de malária que com alguma forte probabilidade irão desenvolver danos de longo prazo devido à doença da malária severa (Holding & Snow, 2001).

A prevalência de deficits neurológicos na alta entre os sobreviventes de MC varia entre 9 e 17,7%. Estes sintomas geralmente desaparecem completamente ao longo de um período de um a seis meses em mais da metade das crianças, mas um quarto ficará com grandes deficits neurológicos residuais (Olumese, Gbadegesin, Adeyemo, Brown, Walker, 1999).

1.3. Malaria cerebral e VIH

Estudos clínicos demonstraram que pessoas infetadas pelo VIH têm episódios mais frequentes e graves de malária, e os parâmetros de progressão da doença pioram em indivíduos durante episódios agudos de malária. No entanto, o efeito do VIH sobre o desenvolvimento da MC que é frequentemente fatal, ainda não foi caracterizado, no entanto estudos recentes indicam uma interação significativa (Hochman, Kim, 2012).

Pesquisas elaboradas na Africa do Sul referem que adultos não imunizados infetados pelo VIH têm um risco aumentado de malária grave. Este risco está associado a uma baixa contagem de células T CD4 +. (Cohen, Karstaedt, Frean, Thomas, Govender, Prentice, Dini, Galpin, Crewe-Brown, 2005).

Embora não tenham havido extensos estudos clínicos documentando os efeitos da co-infecção pelo VIH em casos graves de malária, incluindo MC, há evidências

experimentais crescentes que indicam um potencial significativo para exacerbação dos efeitos imunológicos e fisiológicos do VIH e da malária (Hochman, Kim, 2012).

Estudos desenvolvidos em MC pediátrica no Malawi, referem 103 autópsias em crianças que morreram de MC ou outras causas de coma. A prevalência do VIH foi de 14,5% nas crianças incluídas no estudo vs. 2% na população pediátrica geral do Malawi. Vinte e três por cento das crianças seropositivas morreram enquanto 17% das que não tinham VIH morreram. Observou-se também que as crianças infetadas pelo VIH com MC eram mais velhas que as crianças sem VIH (uma média de 99 meses vs. 32 meses) e não eram gravemente imunocomprometidas (Blum, 2015).

Moçambique é um País com uma prevalência elevada ao nível do VIH, a relação do VIH á Malaria cerebral pode ser um fator determinante no âmbito do estudo da Neuropsicologia sobre a Malaria cerebral, a avaliação pode assim considerar o VIH associado á Malaria cerebral como fator de exclusão ou de estudo paralelo no âmbito do desenvolvimento de défices paralelos associados ao facto da baixa imunidade ser propícia a um grau de maior severidade ao nível do défice cognitivo assim como no sucesso da reabilitação neuropsicológica.

Em estudos efetuados, o comprometimento cognitivo ou de desenvolvimento e / ou o novo aparecimento de problemas de comportamento relatados pelo cuidador ocorreram em 53% dos casos, em comparação com 20% dos pacientes no grupo controle (odds ratio 4,5; IC95% : 2,4 a 8,6; $P < 0,001$). No caso dos pacientes, o comprometimento do desenvolvimento ou cognitivo na avaliação de 12 meses foi associado ao status HIV positivo e baixa estatura na apresentação, febre e coma mais prolongados durante a admissão e atrofia grave ou anormalidades multifocais encontradas na RM no 1 mês avaliação (Langfitt, McDermott, Brim, Mboma, Potchen, Kampondeni, Seydel, Semrud-Clikeman, Tylor, 2019).

Sobreviventes de MC que são HIV positivos são, portanto, mais apropriados para vigilância clínica e serviços de intervenção precoce. A evidência acumulada é usada para apoiar os ensaios clínicos de intervenções agudas para resolver a febre mais cedo e melhorar a neuroprotecção durante a fase aguda da doença (Langfitt et al., 2019).

1.4. Avaliação e Reabilitação Neuropsicológica

Devido à alta mortalidade associada à malária cerebral, poucos estudos têm se concentrado na reabilitação de crianças com sequelas. Não há diretrizes para avaliar deficiências ou orientar a reabilitação (Bangirana, Idro, John, Boivin, 2006).

Num estudo longitudinal datado desde 1995 a 2011 em alguns países do Continente Africano sobre os resultados da avaliação neuropsicológica na malária severa em população pediátrica, demonstrou que os mecanismos neuropatológicos propostos e os resultados neuropsicológicos implicam uma variedade de caminhos para o risco e a resiliência. A revisão sistemática desses efeitos cerebrais / comportamentais está incorporada na consideração dos efeitos de uma rede complexa de pobreza, contribuindo com fatores de risco neuropsicológico mais distal (desnutrição) e protetor (educação) aos efeitos proximais da própria doença (Holding, Boivin, 2013).

Foi concluído no mesmo estudo acima citado a presença de défice nas áreas de estudo a seguir mencionadas, através do uso de diversos instrumentos de avaliação, nomeadamente das funções cognitivas gerais; conceção visual e preceptiva; Atenção; Memória; Linguagem; Velocidade de processamento; Motor e sensitivo; Transferência tátil; e comportamento. (Holding, Boivin, 2013).

Com o declínio da mortalidade infantil na região Africana e o crescente número de crianças expostas e, portanto, potencialmente prejudicadas, tornaram necessários sistemas que detetassem deficiências, desenvolvessem e implementassem programas de reabilitação. Áreas específicas incluem terapia física e ocupacional, terapia comportamental e da fala, reabilitação cognitiva e aparelhos auditivos. Num estudo preliminar de reabilitação cognitiva foram usados programas computadorizados, demonstrando melhores resultados neuropsicológicos e comportamentais em crianças expostas, sugerindo desta forma a possibilidade de intervenções semelhantes (Bangirana, Giordani, John, Page, Opoka, Boivin, 2009).

O treino computadorizado de reabilitação cognitiva (CCRT) pode ser benéfico para aliviar deficits neurocognitivos persistentes em sobreviventes de malária grave.

Foi concluído num estudo randomizado controlado de CCRT para coortes de crianças com malária grave e não-grave no Uganda, onde as crianças com malária designadas para o grupo de intervenção com CCRT limitado se apresentavam

significativamente melhores que nos controlos passivos no Índice de Processamento Mental, Processamento Sequencial - memória de trabalho, Pensamento Conceitual - planeamento / raciocínio. Num ano após o treino, as crianças com malária CCRT limitadas obtiveram deteção mais rápida ao nível da atenção e melhoraram o Índice Executivo Global em comparação aos controlos passivos (Boivin et al, 2019).

Crianças expostas à malária grave com comprometimento da linguagem no Quênia cumpriram os principais critérios do diagnóstico das perturbações da linguagem adquirida, tendo este sido um dos maiores estudos sobre distúrbios de linguagem adquirida após qualquer etiologia, sendo que os dados sugerem que a malária grave pode ser a causa mais comum de distúrbio da linguagem (Carter et al, 2006).

A Avaliação permite a identificação das áreas afetadas e a reabilitação serve como recuperação das funções cognitivas lesadas, levando assim ao melhoramento da qualidade de vida, assim como de um desenvolvimento mais adequado. A capacidade do cérebro para se recuperar de lesões também depende da idade, sendo que o cérebro jovem é especialmente mais eficiente na regeneração e reorganização (Davidoff, 2002), o cérebro estimulado continuamente faz com que determinadas ações se tornem mais efetivas, levando assim à auto perpetuação de comportamentos pretendidos.

O objetivo geral deste estudo pretende assim demonstrar a malária cerebral não só como um problema de saúde pública, mas também como um problema que afeta o desenvolvimento cognitivo e, portanto, educacional, impactando assim no contexto socio-económico do País. Na ausência de dados publicados ao nível desta complicação, sugere-se assim a identificação e estudo de casos através da prevalência para avaliação neuropsicológica e diagnóstico precoce do possível défice cognitivo ou sequela neurológica pós-malaria cerebral, e a reabilitação neuropsicológica como resposta ao melhor desenvolvimento de crianças em idade escolar.

Capítulo 2. Método

2.1. Amostra

A amostra deste estudo é constituída por um grupo clínico (N=484) composto por pacientes que deram entrada no Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo, no período de Janeiro de 2013 a Novembro de 2018, confirmados com o diagnóstico de MC com menos de 16 anos. A amostra foi recolhida através dos registos e processos clínicos referentes à entrada e saída dos pacientes.

O grupo clínico foi constituído por 272 participantes do género masculino (56,5%) e 209 participantes do género feminino (43,5%), 2 pacientes não apresentaram informação acerca do género. Cerca de 230 pacientes são menores de 5 anos (47.8%), 194 entre 5 a 10 anos (40.1%) e 58 são maiores de 10 anos (12.1%). A média de idades foi de 6 anos e o DP de 3,3 anos. Cerca de 252 pacientes provinham da Província de Maputo (55.0%), 199 da Cidade de Maputo (43.4%), 3 da Província de Gaza (0.7%), 2 de Inhambane (0.4%), 1 de Sofala (0.2%), e 1 de Tete (0.2%).

Foram considerados como critérios de exclusão todos os pacientes com comorbilidade psiquiátrica, deficiência física e mental, história de doença neurológica.

2.2. Medidas

As medidas usadas para a recolha dos dados obtidos assentaram em registos e processos clínicos do Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo.

Foram usados dados demográficos, proveniência, período de internamento, carga parasitaria observada por microscopia e VIH.

Foram consultados os relatórios referentes ao Plano Nacional de Luta contra a Malária do MISAU de Moçambique 2017 a 2022, a Estratégia Técnica Global para a Malaria 2016 a 2033 e o Relatório Mundial da Malaria de 2018 da OMS para encontrar valores de prevalência Nacional e Mundial referentes à Malária e à Malária cerebral em Moçambique.

2.3. Análise Estatística

Para a análise da informação foi usado o pacote estatístico IBM SPSS versão 23, o programa Microsoft Office Excel 2016. Foi efetuada a análise estatística bivariada (Tabela 3) para verificar a associação entre as variáveis encontradas. O programa Microsoft Office Excel 2016 para o cálculo das taxas de prevalência e a elaboração de gráficos.

2.4. Procedimento

Os dados deste estudo foram recolhidos através de registos e processos clínicos com diagnóstico de Malária Cerebral no Departamento de Pediatria – Unidade infeto-contagiosa do Hospital Central de Maputo, aprovados pela comissão científica. Os dados foram retirados por ano na unidade de infeto-contagiosos, com início em 2013, priorizando-se todos os casos mensais com referência ao diagnóstico de MC. Foram seguidamente identificados os dados demográficos, como o sexo e o género, assim como a proveniência, período de internamento (PI), e a carga parasitária observada por microscopia (CP), assim como por infeção por VIH associada, correspondente às variáveis deste estudo. Todos os dados foram recolhidos respeitando as questões éticas referentes aos princípios da confidencialidade, responsabilidade e integridade, assim como a não referência da identidade de cada paciente registado.

Capítulo 3. Resultados

Do ano de 2013 a 2018 foram examinados 4953 pacientes pediátricos dos quais a Taxa de prevalência de Malária Cerebral encontrada foi de 9.8% (484) (Gráfico 2).

Em termos de prevalência anual da Malária Cerebral, os resultados encontrados refletem 8.1% para 2013, 9.6% para 2014, 13.3% para 2015, 9.0% para 2016, 12% para 2017 e 6.5% para 2018, alcançando-se as maiores elevações em 2015 e 2017 (Gráfico 1). Em 2013 ocorreu uma maior frequência de casos de MC correspondente a 23.4% no mês de Setembro, em 2014 uma frequência de 20.8% no mês de Novembro, em 2015 uma frequência de 21.3% no mês de Outubro, em 2016 uma frequência de 29.3% no mês de

Junho, em 2017 uma frequência de 26.3% no mês de Setembro e em 2018 uma frequência de 16.1% no mês de Março, denotando-se frequências elevadas nos meses de Setembro, Outubro e Novembro, apesar de terem sido encontradas também elevações em Março de 2018 e Junho 2015 e 2016 (Gráfico 5). O Gráfico de variação do número de casos de Malaria durante o período de Janeiro de 2013 a Novembro 2018 demonstra elevações nos meses de Janeiro e Fevereiro de cada ano, demonstrando alguma discrepância em relação à variação da MC (Gráfico 6).

Relativamente à CP observada por microscopia através do sistema de cruzes, recomendado pela OMS, a estimativa da parasitemia deve ser realizada com a observação de 100 campos microscópicos (Anexo VI), sendo que 16.9% apresentaram acima de 10 parasitas por campo (++++), 15.5% de 1 -10 parasitas por 100 campos (+), 13.2% de 1-10 parasitas por campo (+++), 11.2% de 11 – 100 parasitas por 100 campos (++) e 42.4% não apresentou informação passível para análise (Gráfico 3), demonstrando que maior parte dos pacientes com resultado disponível apresentou uma carga parasitaria elevada (OMS, 2014).

Apenas 7 (1.5%) dos casos de MC tiveram registo de sequelas imediatas. Cerca de 29 (6,0%) referem-se a pacientes infetados pelo vírus do VIH, dos quais 1 (0.2%) desencadearam óbito por MC.

A análise Bi-variada (Qui-quadrado de Pearson) para associação de variáveis qualitativas denunciou uma associação significativa entre o género e infeção por VIH ($p=0.045$) havendo uma percentagem de 3.7% de indivíduos dos 5 a 10 anos com infeção pelo vírus. Foi encontrada também uma associação significativa entre o distrito de proveniência dos pacientes da cidade de Maputo e o resultado da CP ($p=0.040$) havendo uma maior carga parasitaria em pacientes dos distritos de Kamaxaquene com 9.4%. Não foi verificada a associação entre o género e as variáveis VIH ($p=0.30$), PI ($p=0.258$) e CP ($p=0.204$) respetivamente. Inclusivamente, não foi verificada a associação entre a faixa etária e o PI ($p=0.547$), assim como a CP ($p=0.443$). Não foi igualmente possível verificar associação entre a província de proveniência e o VIH ($p=0.949$), PI ($p=0.076$) e CP ($p=0.521$) (Tabela 1, Tabela 2 e Tabela 3).

A média encontrada respetiva ao PI foi de 7.1 e o DP de 4.6, sendo o período mínimo equivalente a 1 dia e o período máximo equivalente a 40 dias. A média de idades

foi de 6 anos e o DP de 3,3 anos, a idade mínima foi de 4 meses e a idade máxima de 12 anos.

Capítulo 4. Discussão

A presente investigação teve como objetivo estudar a prevalência da Malária Cerebral no Departamento de Pediatria do Hospital Central de Maputo, na medida em que dados relativos à proporção existente de casos em Moçambique não são reportados, e sugerir assim estudos futuros que se baseiem no diagnóstico da Malaria como malária cerebral numa das suas formas e não como uma forma de malária complicada, assim como a possibilidade de implementação da avaliação neuropsicológica em todos os casos após o episódio de doença com a intenção da identificação do comprometimento cognitivo, permitindo desta forma a introdução de técnicas de reabilitação neuropsicológica. Estudos atuais descrevem, todavia, a neuropsicologia como um dos estudos de apoio à prevenção e intervenção de uma das ameaças mais significativas à saúde pública das crianças africanas, a Malaria cerebral.

Na recolha de dados, constatou-se insuficiência de detalhes clínicos dos pacientes (semiologia) e na maior parte dos mesmos, fraca informação sociodemográfica, levando à fraca ou inexistente possibilidade de acesso ao paciente, não havendo assim muitos dados para estudos de causalidade, constituindo esta uma limitação do presente estudo.

Os dados encontrados refletem uma prevalência de 9.8% de casos de MC. Segundo um estudo recente com a mesma abordagem numa área propensa a inundações no Paquistão, a prevalência encontrada foi de 4% (Afzal, M.F; Sultan, M.A. 2013). Apesar deste valor se refletir como inferior ao valor apresentado pela presente pesquisa, as zonas com maior frequência parasitária na cidade de Maputo encontram-se em condições semelhantes, sendo que são áreas suburbanas e com menos condições de saneamento, nomeadamente KaMavota, KaMaxaquene e KaMubukwana (Tabela 3). Isto sugere que estas áreas são as mais propensas à identificação de casos de malária cerebral.

Moçambique apresenta a quarta maior frequência de Malaria ao nível mundial (Anexo 1), sendo esse o motivo de 45% das consultas externas, 56% dos internamentos pediátricos, 29% das mortes hospitalares e 42% das mortes de menores de 5 anos (Anexo III). Face a este cenário não é discriminado nos dados do Relatório disponível no Plano

do Programa Nacional de Controlo da Malaria (2017-2022) o tipo de complicação de Malaria associado aos internamentos pediátricos, sendo que os dados da Prevalência encontrada na presente pesquisa podem estar inclusos nos dados do PNCM (2015), porém não descritos.

Os dados do presente estudo são referentes a pacientes pediátricos do Hospital Central de Maputo, isto implica que são utentes que vivem na cidade de Maputo e nas províncias mais próximas. Segundo o gráfico obtido a partir do boletim epidemiológico semanal de 2015/2016, as províncias com maior percentagem de Malaria em menores de 5 anos são as províncias da região Centro e Norte, desta forma, a hipótese de que haja uma percentagem superior de Malaria Cerebral não reportada ao nível das províncias, poderá refletir-se sobre uma percentagem ainda maior ao nível do País (Anexo IV).

A caracterização da Malaria apenas como Complicada e Não Complicada, sem especificação dos tipos de complicação, poderá levar também a que as unidades sanitárias ao nível periférico, assim como a própria população não saiba discriminar os sinais e sintomas respetivos ao quadro de Malaria Cerebral (Misau, 2017).

Relativamente aos dados recolhidos que refletem as tendências na incidência da malária em 1000 habitantes e óbitos por malária em 100 000 habitantes de 2010 a 2016 (Anexo V), equiparam-se aos três primeiros anos desta pesquisa no que concerne á MC, porem entra em disparidade nos três anos subsequentes, manifestando uma oscilação nas frequências (Anexo V).

A estação das chuvas em Moçambique estende-se de Outubro a Maio, com possibilidade de pequenas quantidades fora deste intervalo. A maior parte da pluviosidade ocorre entre Novembro e Abril. O período de maior pluviosidade da estação estende-se de Dezembro a Janeiro, com Janeiro a ser o mês de maior pluviosidade em todo o País (WFP, 2017), facto este que converge com a tendência de frequência da Malária neste estudo, onde os maiores valores estão entre Dezembro e Março, porém para a MC existem algumas discrepâncias (Setembro de 2013, Junho de 2015, Junho de 2016, Setembro de 2017, Julho de 2018 – Gráfico 5 e 6) que sugerem um estudo mais profundo sobre a sazonalidade da MC e os seus fatores de risco ao nível do País.

Na sua maioria os pacientes tiveram uma carga parasitaria superior com cerca de 16.9% de casos com mais de 10 parasitas por campo, justificando-se como uma das

razões das complicações que resultam na MC, no entanto o resultado de 15.5% referente a 1 a 10 parasitas por 100 campos podem refletir os casos de pacientes que já chegaram medicados dos centros de saúde locais, indicando que se não tivessem recebido medicação os casos com carga parasitaria superior haveriam de se manifestar com frequência mais elevada (Gráfico 3).

Vários fatores contribuem para esta endemicidade, desde as condições climáticas e ambientais como as temperaturas favoráveis e os padrões de chuvas, bem como locais propícios para a reprodução do vetor, a situação sócio-económicas das populações, relacionadas com a pobreza, habitações inapropriadas e acesso limitado aos meios de prevenção.

Uma abordagem mais sensível e sofisticada para avaliar estes deficits na Malária foi desenvolvida, e assim que a investigação se expandiu, implicou na necessidade de compreensão da malária e na investigação do cérebro e do comportamento face à doença, incluindo a seleção de testes, a definição da exposição à doença, e a importância de se medir, contabilizando para uma série de fatores de fundo (Breman et al, 2001).

A validade da adaptação dos testes “ocidentais” tem sido questionada ao contexto africano, recomendando-se, em vez disso, o desenvolvimento de novas baterias de avaliação do desenvolvimento neurológico, mais apropriadas para essas configurações, juntamente com dados normativos específicos para a cultura-alvo (Chernoff et al. 2018).

A necessidade de reduzir os riscos, promover a resiliência, compreensão das sequelas a um nível cognitivo e remediar resultados negativos, tornam-se um dos objetivos futuros, sendo que a intervenção neuropsicológica na malária a um nível micro apresenta-se como uma importante contribuição para a habilidade de reduzir o peso potencial da doença no mesossistema (comunidade). Por outro lado, apresenta-se igualmente a importância da avaliação de sintomas que manifestem possível comprometimento cognitivo na infância e consequentemente comprometimento e/ou atraso no desenvolvimento subsequente da criança.

A medição neuropsicológica pode assim, ser usada para avaliar até que ponto a integridade dos domínios fundamentais do cérebro / comportamento é comprometida de forma consistente entre as configurações de uma determinada maneira para uma

determinada doença (por exemplo, MC). Da mesma forma, essas medidas também podem ser usadas para avaliar a melhoria da função, com base nas intervenções efetuadas.

Em resposta à necessidade de recursos corretivos alternativos no âmbito da reabilitação neuropsicológica, acessíveis e facilmente sustentáveis, vários pesquisadores têm-se voltado para o treino em computador com crianças com défice de atenção e dificuldades relacionadas, permitindo aplicativos de baixo custo. Estes têm sido defendidos por ambientes com poucos recursos em África (Bangirana et al. 2013).

Os programas de treino cognitivo já foram utilizados com sucesso em crianças com distúrbios psiquiátricos e médicos, com sequelas cognitivas conhecidas, incluindo cancro (Hardy et al. 2011), paralisia cerebral (Akhtina et al. 2003), autismo (Heimann et al. 1995); distúrbios motores sensoriais (Sandlund et al. 2009), traumatismo craniano (Hooft et al. 2005) e TDAH (Klingberg et al. 2002, 2005; Klingberg, 2010; Rabiner et al. 2010). Embora estes estudos tenham sido realizados principalmente em populações ocidentais e em áreas de alta economia, estudos demonstraram que resultados semelhantes de sucesso com treino baseado em computador podem ser potencialmente obtidos na melhoria de problemas cognitivos associados a distúrbios médicos mais prevalentes em ambientes com poucos recursos, especificamente malária cerebral (CM) (Bangirana et al. 2011) e HIV (Boivin et al. 2010).

Foi considerada limitação do presente estudo a falta de acesso a informações socio-demográficas em alguns processos, assim como contacto telefónico, e algumas outras informações de complemento clínico. Seria pertinente o desenvolvimento de um estudo longitudinal posterior que permitisse a identificação de casos de Malária cerebral em todo o território nacional, permitindo a subsequente avaliação neuropsicológica a partir do momento da alta, assim como passados 6 meses, havendo já alguns estudos desenvolvidos (Holding, Bovin, 2013), a estimulação cognitiva das áreas iniciariam um processo de reabilitação neuropsicológica que poderia contribuir para a minoração ou superação de deficits, permitindo o desenvolvimento adaptado.

Bibliografia

- Afzal, M.F., Sultan, M.A. (2013). Experience of Malaria in children of a flood affected área: A field hospital study. *Eastern Mediterranean Health Journal*, Vol.19, N17.
- Akhutina, T., Foreman, N., Krichevets, A., Matikka, L., Narhi, V., Pylaeva, N., Vahakuopus, J. (2003). Improving spatial functioning in children with cerebral palsy using computerized and traditional game tasks. *Disability and Rehabilitation*, 25, 1361–1371.
- Alger, J. (2001). Densidad parasitaria en malaria: Metodos de determinación y su interpretación. El Laboratorio em la Pratica Medica. *Rev Med Hond* 2001; 69:118-120.
- Bangirana, P., Idro, R., John, CC., Boivin, MJ., (2006) Rehabilitation for cognitive impairments after cerebral malaria in African children: strategies and limitations. *Trop Med Int Health*. 11:1341–1349.
- Bangirana, P., Giordani, B., John, CC., Page, C., Opoka, RO., Boivin, MJ., (2009). Immediate neuropsychological and behavioral benefits of computerized cognitive rehabilitation in Ugandan pediatric cerebral malaria survivors. *J Dev Behav Pediatr*. 30:310–318.
- Bangirana, P., Allebeck, P., Boivin, M.J., John, C.C., Page, C., Ehnvall, A., Musisi, S. (2011). Cognition, behaviour and academic skills after cognitive rehabilitation in Ugandan children surviving severe malaria: a randomised trial. *BMC Neurology* 11, 96.
- Bangirana, P., Boivin, M.J., Giordani, B. (2013). Computerized cognitive rehabilitation therapy (CCRT) for African children: evidence for neuropsychological benefit and

- future directions. In *Neuropsychology of Children in Africa: Perspectives on Risk and Resilience* (ed. M. J. Boivin and B. Giordani), pp. 277–298. *Springer Science and Business Media*: New York, NY, Specialty Topics in Pediatric Neuropsychology, DOI: 10.1007/978-1-4614-6834-9_1.
- Blum, K. (2015). Cerebral Malaria and HIV. *mBiosphere*
- Boivin, M., Nakasujja, N., Sikorskii, A., Ruiseñor-Escudero, H., Familiar-Lopez, I., Walhof, K., M van der Lugt, E., Opoka, R., Giordani, B. (2019). Neuropsychological benefits of computerized cognitive rehabilitation training in Ugandan children surviving severe malaria: A randomized controlled trial. *Brain Research Bulletin*. Volume 145, pages 117-128.
- Bondi, F. (1992). The incidence and outcome of neurological abnormalities in childhood cerebral malária: A long-term follow up of 62 survivors. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 86, 17-19.
- Brewster, D.R., Kwiatkowski, D., & White, N. J. (1990). Neurological sequel of cerebral malária in children. *Lancet*, 336, 1039 – 1043.
- Breman, J.G. (2001). The ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malária burden. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 64 (1-2 suppl), 1-11.
- Bronfenbrenner, U., Morris, P.A. (1998). The ecology of development processes. In W. Darmon & R. M. Lerner (Eds.), *Handbook of child psychology: Vol 1. Theoretical models of human development* (5th ed., pp. 993-1029). New York: Wiley.
- Carme, B., Bouquety, J.C., Plassart, H. (1993). Mortality and sequel due to cerebral malária in African children in Brazzaville, Congo. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 48, 216-221.

- Carneiro, I., Roca-Feltre, A., Griffin, J. T., Smith, L., Tanner, M., Schellenberg, J.A., et al. (2010). Age patterns of malária vary with severity, transmission intensity and seasonality in Sub-Saharan Africa: A Systematic review and pooled analysis. *Plos one*. 5(2), e 8988.
- Carter, J.A., Ross, A.J., Neville, B., et al., (2005). Developmental impairments following severe falciparum malaria in children. *Trop Med Int Health*. 10(1):3–10. [PubMed: 15655008].
- Carter, J.A., Mungala – Odera, V., Neville, B.G., Munira, G., Mturi, N., Mugumba, C., et al. (2005). Persistent neurocognitive impairments associated with severe falciparum malária in kenyan children. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 476-481.
- Chernoff, M., Laughton, B., Vhembo, T., Kamthunzi, P., Ariansen, J.L., Jean-Philippe, P., Ratswana, M., Familiar, I., Fairlie, L., Kabugho, E., Joyce, C., Zimmer, B., Boivin, M. (2018). Validity of Neuropsychological Testing in Young African Children Affected by HIV. *J Pediatr Infect Dis*; 13:185–201.
- Cohee, L., Laufer, M. (2018). Tackling malaria transmission in sub-Saharan Africa. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30197-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30197-9).
- Cohen, C., Karstaedt, A. Frean, J. Thomas, J. Govender, N. Prentice, E. Dini, L., Galpin, J. Crewe-Brown, H. (2005). Increased prevalence of severe malaria in HIV-infected adults in South Africa. 1;41(11):1631-7. Epub.
- Cordoliani, Y.S., Sarrazin, J.L. (1998). MR of Cerebral Malaria. *AJNR Am J Neuroradiol*. 19(5):871-874. PubMed.

- Crawley, J., Smith, S., Kirkham, F., Muthinji, P., Waruiru, C., & Marsh, K. (1996). Seizures and status epilepticus in childhood cerebral malária. *Quarterly Journal of Medicine*, 89 (8), 591-597.
- Dharmeshkumar, N., Pradeep, P., Surti, M. et al. (2003) Clinical manifestations of complicated malaria – an overview. *JLACM*;4(4):323–31
- Dugbartey, A.T., Spellacy, F.J., Dugbartey, M.T., (1998). Somatosensory discrimination deficits following pediatric cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 59(3):393–396. [PubMed: 9749631].
- Dugbartey A.T., Dugbartey M.T., Apedo M.Y. (1998). Delayed neuropsychiatric effects of malária in Ghana. 186(3): 183-6.
- Frölich, A., Tober-Lau, P., Schönfeld, M., Brehm, T., Kurth, F., Vinnemeier, C., Addo, M., Fiehler, J., Rolling, T. (2019). Brain magnetic resonance imaging in imported malaria. *Malaria Journal*, volume 18, Article number: 74.
- Gonçalves, B.; Kapulu, M.; Sawa, P.; et al. (2017). Examining the human infectious reservoir for Plasmodium falciparum malaria in areas of differing transmission intensity. *Nat Commun*; 8: 1133.
- Hantson, P., Hernalsteen, D. (2010). Reversible splenial lesion syndrome in cerebral malaria. *Journal of Neuroradiology*. 37(4): 243- 246. PubMed.
- Hardy, K.K., Willard, V.W., Bonner, M.J. (2011). Computerized cognitive training in survivors of childhood cancer: a pilot study. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 28, 27–33.
- Heimann, M., Nelson, K.E., Tjus, T., Gillberg, C. (1995). Increasing reading and communication skills in children with autism through an interactive multimedia computer program. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 25, 459–480.

- Hochman, S., Kim, K. (2012). The Impact of HIV Coinfection on Cerebral Malaria Pathogenesis. *J Neuroparasitology*, 3: 235-47.
- Holding, P., Abubakar, A., Kitsao, W.P. (2010). Where there are no tests. A Systematic approach to test adaptation. In M.L. Landow (Ed.), *Cognitive impairment: causes, diagnosis and treatments*, New York: *Nova Science Publishers, Inc.*
- Hooft, I.V., Andersson, K., Bergman, B., Sejersen, T., Von Wendt, L., Bartfai, S. (2005). Beneficial effect from a cognitive training programme on children with acquired brain injuries demonstrated in a controlled study. *Brain Injury* 19, 511–518.
- Hviid, L., Lavstsen, T., Jensen, A. (2018). A vaccine targeted specifically to prevent cerebral malaria – is there hope? *Expert Review of Vaccines*. 17:7, 565-567, DOI:10.1080/14760584.2018.1488591.
- Indro R., Carter J.A., Fegan G., Neville B.G., Newton C.R. (2006). Risk factor for persisting neurological and cognitive impairments following cerebral malária. *Arch Dis Child*. 91:142-148.
- Indro R., Marsh K., Chandy J.C., Newton C.R. (2010). Cerebral malária; Mechanisms of Brain injury and strategies for improved neuro-cognitive outcome, 68 (4): 267-274. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181eee738.
- Klingberg, T., Fernell, E., Olesen, P.J., Johson, M., Gustafsson, P., Dahlstrom, K., Gillberg, C.G., Forssberg, H., Westerberg, H. (2005). Computerized training of working memory in children with ADHD – a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 44, 177–186.
- Klingberg, T., Forssberg, H., Westerberg, H. (2002). Training of working memory in children with ADHD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 24, 781–791.

- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends in Cognitive Sciences* 14, 317–324.
- Mabunda, S., Mathe, G., Streat, E., Nery, S., Kilian, A., (2007). Inquérito Nacional sobre Indicadores de Malária em Moçambique (*IIM-2007*). Ministério da Saúde, Moçambique.
- Langfitt, JT., McDermott, MP., Brim, R., Mboma, S., Potchen, MJ., Kampondeni, SD., Seydel, KB., Semrud-Clikeman, M., Tylor, TE. (2019). Neurodevelopmental impairments 1 year after cerebral malaria. *Epub*. pii: e20181026. doi: 10.1542/peds.2018-1026.
- MISAU, Instituto Nacional de Estatística, (2016). Inquérito de Indicadores de Imunização, Malária e HIV/SIDA em Moçambique. Relatório de Indicadores Básicos. Maputo: Ministério da Saúde, República de Moçambique.
- MISAU, (2012). Programa Nacional de Controlo da Malária 2012-2016. Maputo: Ministério da Saúde, República de Moçambique.
- MISAU, (2017). Programa Nacional de Controlo da Malária 2017-2022. Maputo: Ministério da Saúde, República de Moçambique.
- Mishra, S., Newton, C. (2009) Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nat Rev Neurol*. 5(4):189–198.
- Misra, U.K., Kalita, J., Prabhakar, S., et al. (2011). Cerebral malaria and bacterial meningitis. *Ann Indian Acad Neurol*. 14(Suppl1): S35–39.
- Nankabirwa, J., Brooker S., Clarke S., et al. (2014). Malaria in school-age children in Africa: an increasingly important challenge. *Trop Med Int Health* 19: 1294–309.
- Newton, C., Tran Tinh Hien, White, N. (2000). Cerebral malaria. Neurological aspects of tropical disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:433–441.

- Nickerson, J.P., Tong, K.A., Raghavan, R. (2009). Imaging cerebral malaria with a susceptibility-weighted MR sequence. *AJNR Am J Neuroradiol*. 30(6): e85-e86.
- OMS (2014). Bases Del Diagnostico Microscopico Del Palodismo. *Segunda Edicion*. Mexico.
- OMS (2018). World Malaria Report, Geneva
- Olumese, P.E., Gbadegesin, R.A., Adeyemo, A.A., Brown, B., Walker, A. (1999). Neurological features of cerebral malaria in Nigerian children. *Ann Trop Paediatr* 19: 321-325.
- Oluwayemi, I.O., Brown, B.J., Oyediji, O.A., Oluwayemi, M.A. (2013). Neurological sequelae in survivors of cerebral malaria. *Pan Afr Med J* 15:88.
- Oluwayemi, I. (2014). Cerebral Malaria. *Malaria Chemotherapy Control & Elimination* 3:1 DOI: 10.4172/2090-2778.1000116.
- Oumkaltoum T., Amil, T. Darbi, A. et al. (2015). Hemiparesis post cerebral malaria. *Pan Afr Med J*. 20:1.
- Potchen, M.J., Birbeck, G.L., Demarco, J.K., Kampondeni, S.D., Beare, N., Molyneux, M.E., et al. (2010). Neuroimaging findings in children with retinopathy-confirmed cerebral malaria. *Eur J Radiol* 74(1): 262-268.
- Potchen, M.J., Kampondeni, S.D., Seydel, K.B., Birbeck, G.L., Hammond, C.A., Bradley, W.G., et al. (2012). Acute brain MRI findings in 120 Malawian children with cerebral malaria: new insights into an ancient disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 33(9): 1740-1746.
- Rabiner, D.L., Murray, D.W., Skinner, A.T., Malone, P.S. (2010). A randomized trial of two promising computer-based interventions for students with attention difficulties. *Journal of Abnormal Child Psychology* 38, 131–142.

- Sandlund M, McDonough S, Hager-Ross C (2009). Interactive computer play in rehabilitation of children with sensorimotor disorders: a systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology* 51, 173–179.
- Sambo M.R., Borges A., Borges F. (2000). Malária cerebral e síndrome neurológica pós-malaria. *Vol7 n3* 170-175.
- Silva de Miranda, A., Queiroz, N., Rachid, M., Teixeira, A., (2010). Sintomas neurológicos agudos e residuais na malária. *Bras Neurol* 46 (3): 35-41.
- Taiaa, O., Amil, T., Darbi, A. (2015). Hemiparesis post cerebral malária. *Pan African Medical Journal*. 20:1 doi:10.11604/pamj.2015.20.1.5568.
- Valentim, M. (2018) Cerebral Malaria. *Journal of Neurology & Stroke*. Vol 8 Issue 4.
- Walldorf, J., Cohee, L., Coalson J., et al. (2015) School-age children are a reservoir of malaria infection in Malawi. *PLoS One*; 10: e0134061.
- Zapata, C.H., Trujillo, S. (2003). “Malaria cerebral”. *IATREIA*. 16(3):202–216.

Apêndices

Tabela 1 - Tabela cruzada para associação entre variáveis *demográficas* e variável *clínica VIH* encontrada no diagnóstico da malaria cerebral

Variáveis			HIV		Total	Valor de <i>p</i>
			Negativo	Positivo		
Género	Feminino	fa	196	13	209	0.3
		%	40.70%	2.70%	43.50%	
	Masculino	fa	256	16	272	
		%	53.20%	3.30%	56.50%	
Faixa Etária	Menos de 60 meses	fa	221	9	230	0.045
		%	45.90%	1.90%	47.80%	
	De 61 a 120 meses	fa	175	18	193	
		%	36.40%	3.70%	40.10%	
	Acima de 121 Meses	fa	56	2	58	
		%	11.60%	0.40%	12.10%	
Provincias	Cidade de Maputo	fa	185	14	199	0.949
		%	40.40%	3.10%	43.40%	
	Gaza	fa	3	0	3	
		%	0.70%	0.00%	0.70%	
	Inhambane	fa	2	0	2	
		%	0.40%	0.00%	0.40%	
	Provincia de Maputo	fa	239	13	252	
		%	52.20%	2.80%	55.00%	
	Sofala	fa	1	0	1	
		%	0.20%	0.00%	0.20%	
Distritos da Cidade de Maputo	KaHlamankulo	fa	20	0	20	0.241
		%	10.30%	0.00%	10.30%	
	KaMavota	fa	73	5	78	
		%	37.40%	2.60%	40.00%	
	KaMaxaquene	fa	41	2	43	
		%	21.00%	1.00%	22.10%	
	KaMubukwana	fa	30	5	35	
		%	15.40%	2.60%	17.90%	
	KaMpumo	fa	11	0	11	
		%	5.60%	0.00%	5.60%	
	KaTembe	fa	8	0	8	
		%	4.10%	0.00%	4.10%	

Tabela 2 - Tabela cruzada para associação entre variáveis *Demográficas* e variável *clínica período de internamento* encontrada no diagnóstico da malaria cerebral

Variáveis			Período de Internamento				Total	Valor de <i>p</i>
			Menos de 10 dias	De 11 a 20 dias	De 21 a 30 dias	Acima de 31 dias		
Género	Feminino	fa	175	21	4	3	203	0.258
		%	37.00%	4.40%	0.80%	0.60%	42.90%	
	Masculino	fa	236	29	5	0	270	
		%	49.90%	6.10%	1.10%	0.00%	57.10%	
Faixa Etária	Menos de 60 meses	fa	190	29	6	1	226	0.547
		%	40.10%	6.10%	1.30%	0.20%	47.70%	
	De 61 a 120 meses	fa	170	16	2	2	190	
		%	35.90%	3.40%	0.40%	0.40%	40.10%	
	Acima de 121 Meses	fa	52	5	1	0	58	
		%	11.00%	1.10%	0.20%	0.00%	12.20%	
Províncias	Cidade de Maputo	fa	176	16	1	1	194	0.076
		%	39.10%	3.60%	0.20%	0.20%	43.10%	
	Gaza	fa	1	1	1	0	3	
		%	0.20%	0.20%	0.20%	0.00%	0.70%	
	Inhambane	fa	2	0	0	0	2	
		%	0.40%	0.00%	0.00%	0.00%	0.40%	
	Província de Maputo	fa	209	32	7	1	249	
		%	46.40%	7.10%	1.60%	0.20%	55.30%	
	Sofala	fa	1	0	0	0	1	
		%	0.20%	0.00%	0.00%	0.00%	0.20%	
	Tete	fa	1	0	0	0	1	
		%	0.20%	0.00%	0.00%	0.00%	0.20%	
Distritos da Cidade de Maputo	KaHlamankulo	fa	18	1	0	0	19	0.761
		%	9.50%	0.50%	0.00%	0.00%	10.00%	
	KaMavota	fa	69	7	0	0	76	
		%	36.30%	3.70%	0.00%	0.00%	40.00%	
	KaMaxaquene	fa	39	4	0	0	43	
		%	20.50%	2.10%	0.00%	0.00%	22.60%	
	KaMubukwana	fa	29	2	1	1	33	
		%	15.30%	1.10%	0.50%	0.50%	17.40%	
	KaMpfumo	fa	10	1	0	0	11	
		%	5.30%	0.50%	0.00%	0.00%	5.80%	
	KaTembe	fa	800.00%	0.00%	0.00%	0.00%	8	
		%	4.20%	0.00%	0.00%	0.00%	4.20%	

Tabela 3 - Tabela cruzada para associação entre variáveis *Demográficas* e variável *clínica microscopia* encontrada no diagnóstico da malária cerebral

Variáveis			Microscopia				Total	Valor de p
			(+) 1-10 Parasitas/100 campos	(++) 11-100 Parasitas/100 campos	(+++) 1-10 Parasitas/campo	(++++>10 Parasitas/campo		
Género	Feminino	fa	35	20	23	42	120	0.204
		%	12.80%	7.30%	8.40%	15.40%	44.00%	
	Masculino	fa	39	33	41	40	153	
		%	14.30%	12.10%	15.00%	14.70%	56.00%	
Faixa Etária	Menos de 60 meses	fa	41	30	33	37	141	0.443
		%	15.00%	10.90%	12.00%	13.50%	51.50%	
	De 61 a 120 meses	fa	20	18	22	36	96	
		%	7.30%	6.60%	8.00%	13.10%	35.00%	
	Acima de 121 Meses	fa	13	6	9	9	37	
		%	4.70%	2.20%	3.30%	3.30%	13.50%	
Províncias	Cidade de Maputo	fa	28	23	26	31	108	0.521
		%	10.70%	8.80%	10.00%	11.90%	41.40%	
	Gaza	fa	2	0	0	0	2	
		%	0.80%	0.00%	0.00%	0.00%	0.80%	
	Inhambane	fa	1	1	0	0	2	
		%	0.40%	0.40%	0.00%	0.00%	0.80%	
	Província de Maputo	fa	38	27	35	47	147	
		%	14.60%	10.30%	13.40%	18.00%	56.30%	
	Sofala	fa	0	0	0	1	1	
		%	0.00%	0.00%	0.00%	0.40%	0.40%	
	Tete	fa	0	0	1	0	1	
		%	0.00%	0.00%	0.40%	0.00%	0.40%	
Distritos da Cidade de Maputo	KaHlamankulo	fa	1	3	2	3	9	0.04
		%	0.90%	2.80%	1.90%	2.80%	8.50%	
	KaMavota	fa	19	8	8	8	43	
		%	17.90%	7.50%	7.50%	7.50%	40.60%	
	KaMaxaquene	fa	3	4	8	10	25	
		%	2.80%	3.80%	7.50%	9.40%	23.60%	
	KaMubukwana	fa	2	5	6	8	21	
		%	1.90%	4.70%	5.70%	7.50%	19.80%	
	KaMpfumo	fa	1	4	0	2	7	
		%	0.90%	3.80%	0.00%	1.90%	6.60%	
	KaTembe	fa	0	0	1	0	1	
		%	0.00%	0.00%	0.90%	0.00%	0.90%	

Gráfico 1 - Prevalência anual da Malaria Cerebral no Departamento de Pediatria - Infeto-contagioso

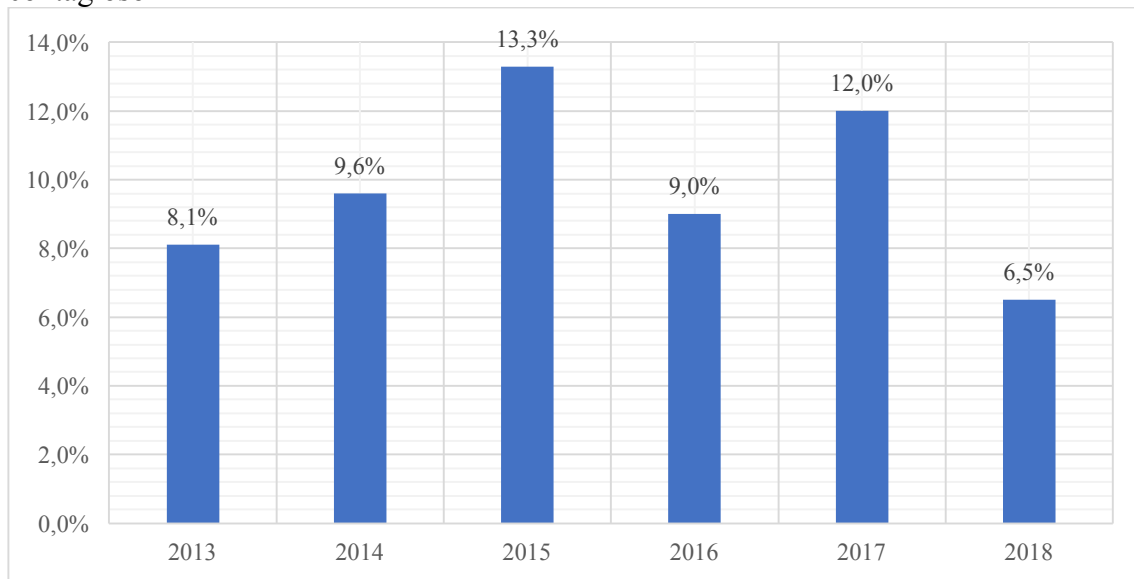


Gráfico 2 - Media da prevalência por ano

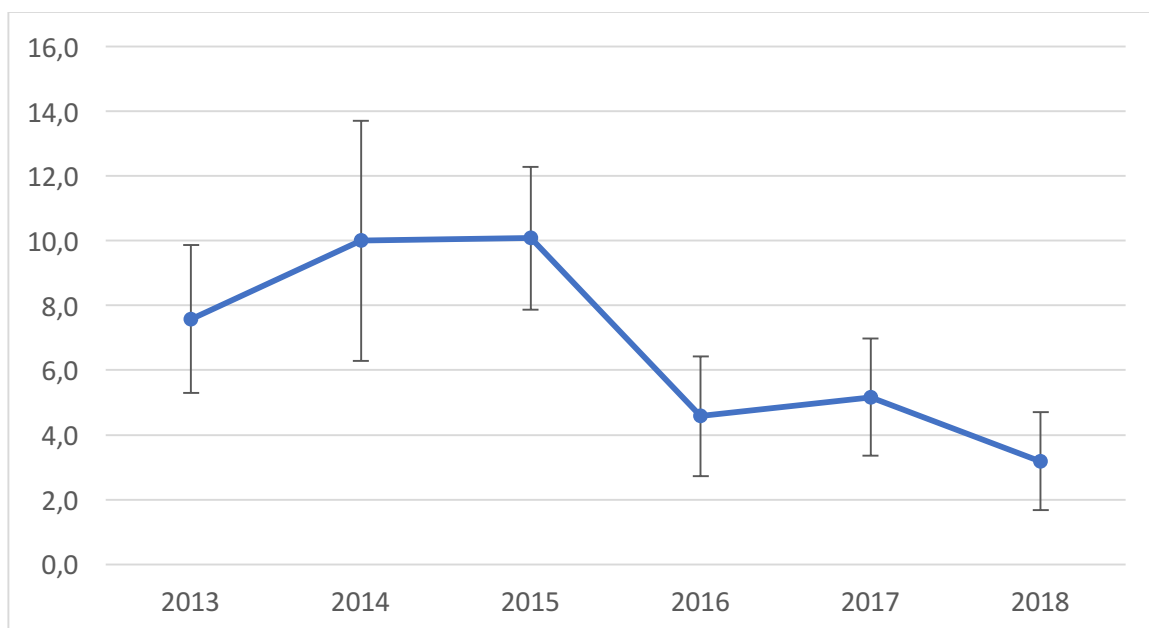


Gráfico 3 - Carga parasitária por microscopia

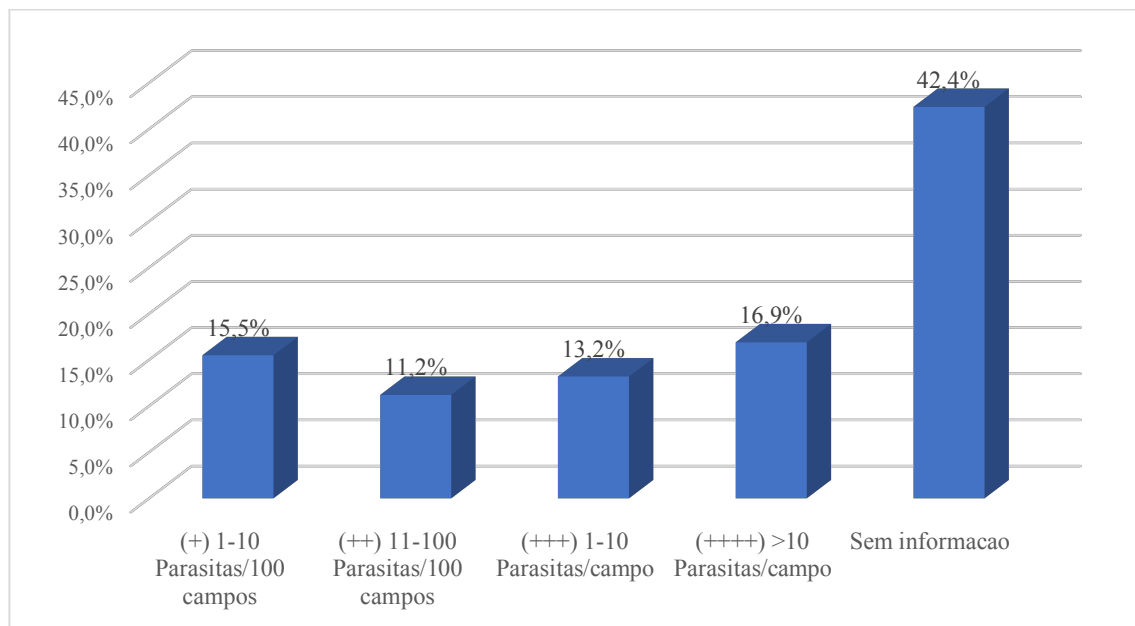


Gráfico 4 - Dias de Internamento com diagnostico de MC no Departamento de Pediatria do HCM

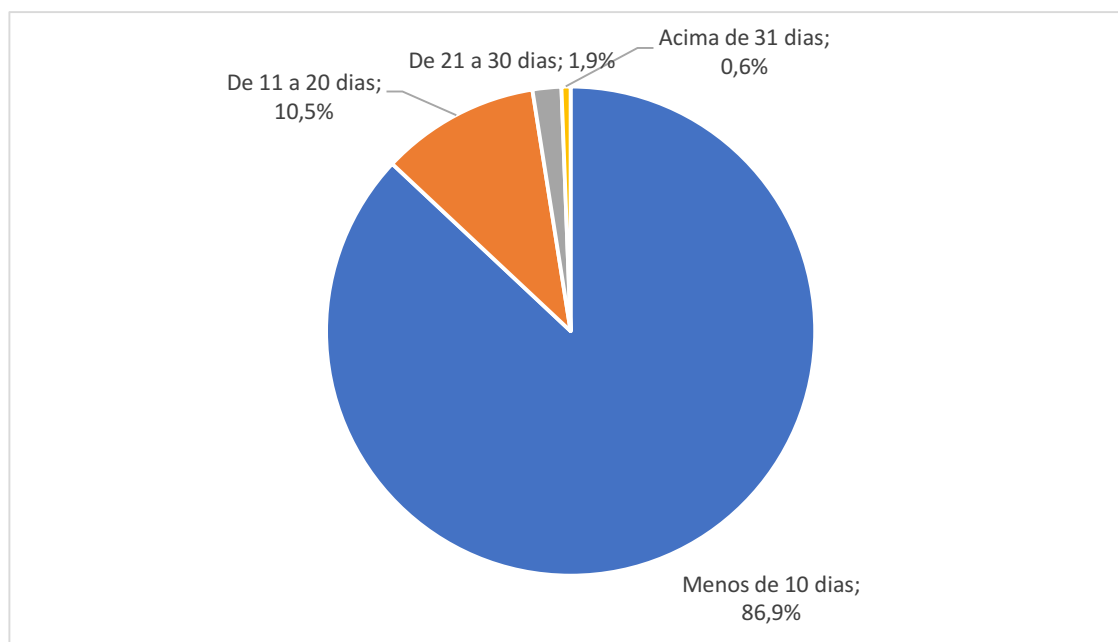


Gráfico 5 - Frequência de casos de malaria cerebral mensal

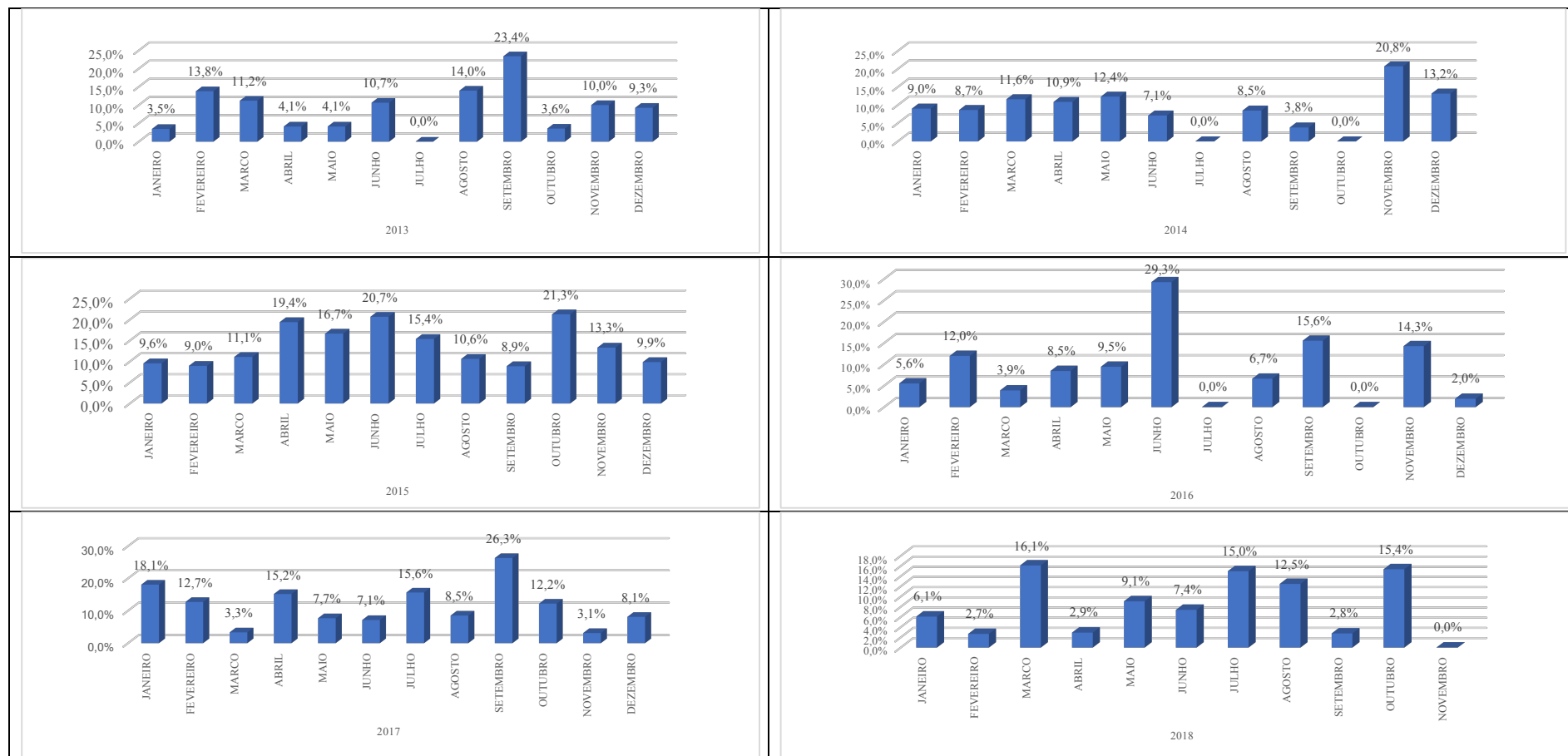
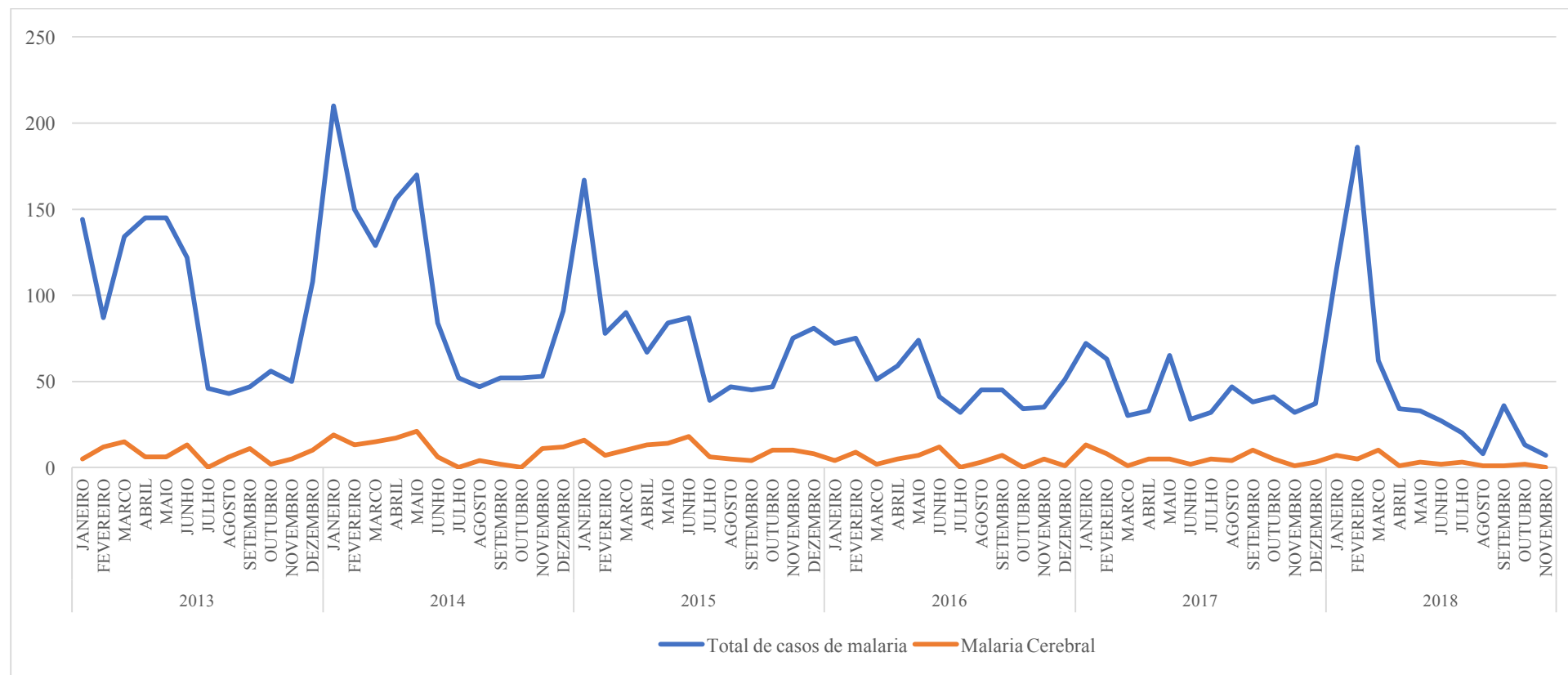
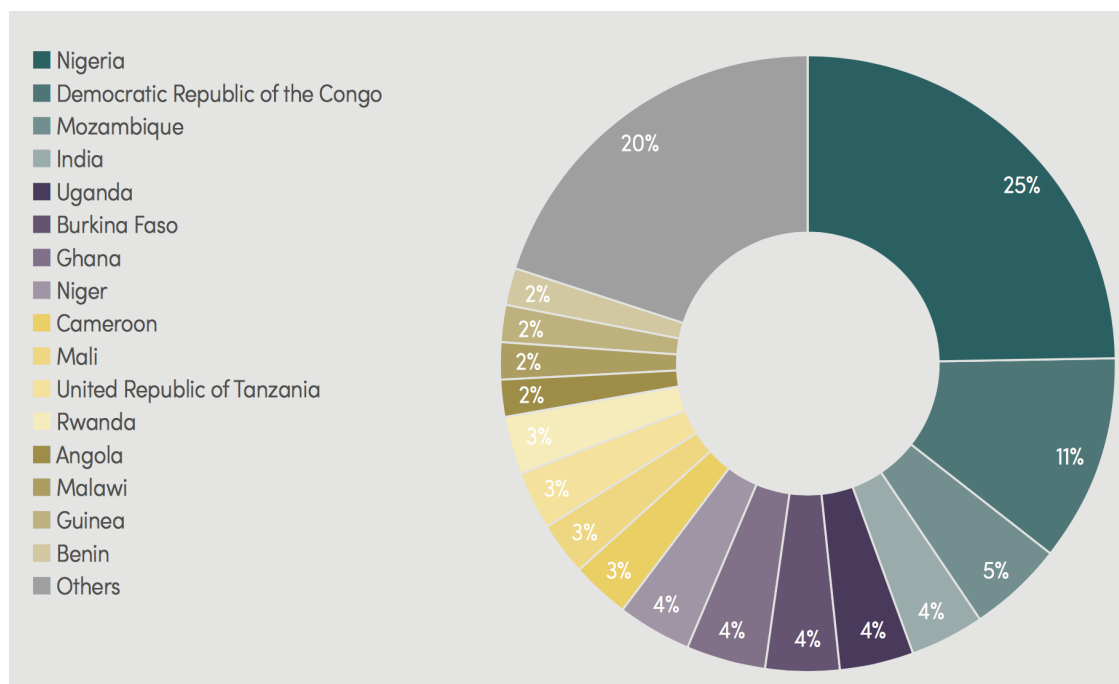


Gráfico 6 - Variação do numero de casos de malaria e de malaria cerebral durante o período de Janeiro de 2013 a Novembro de 2018.

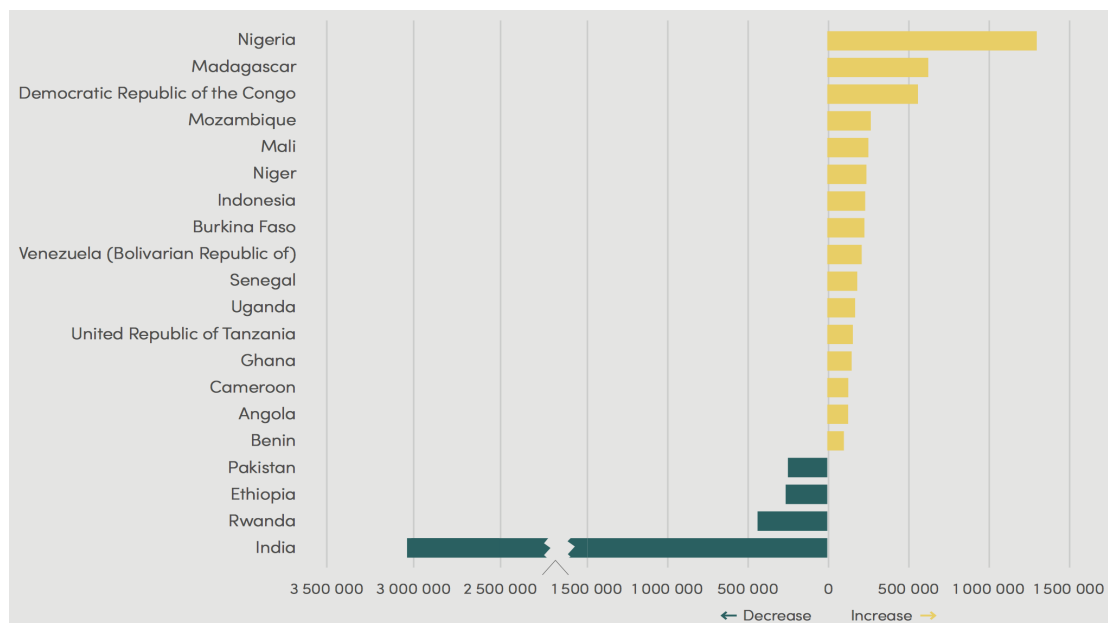


Anexos

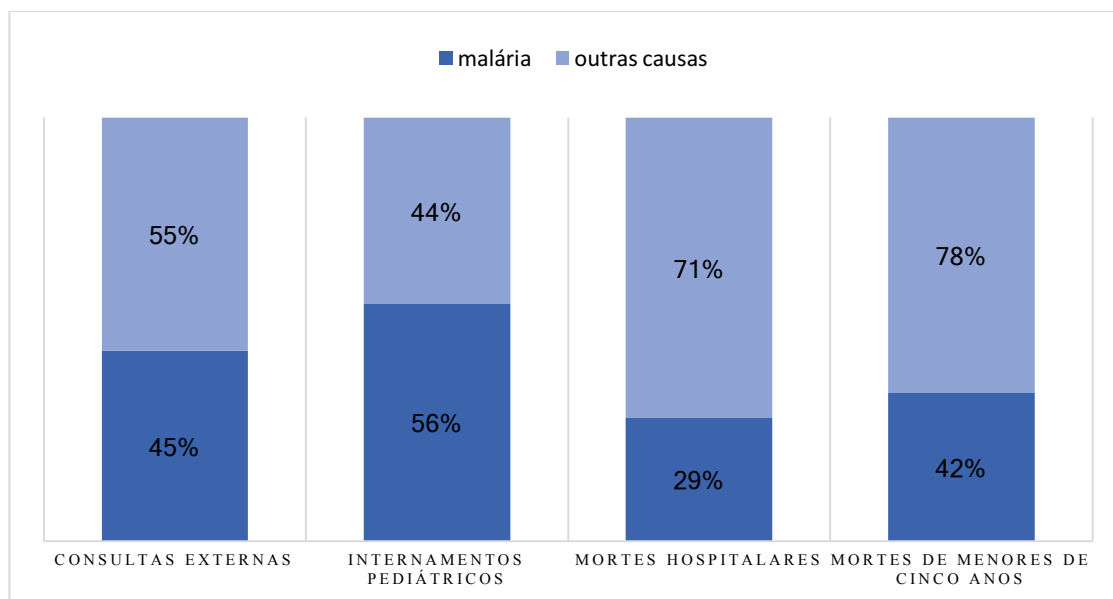
Anexo I. Participação estimada do país no total de casos de malária, 2017 (WHO, 2018)



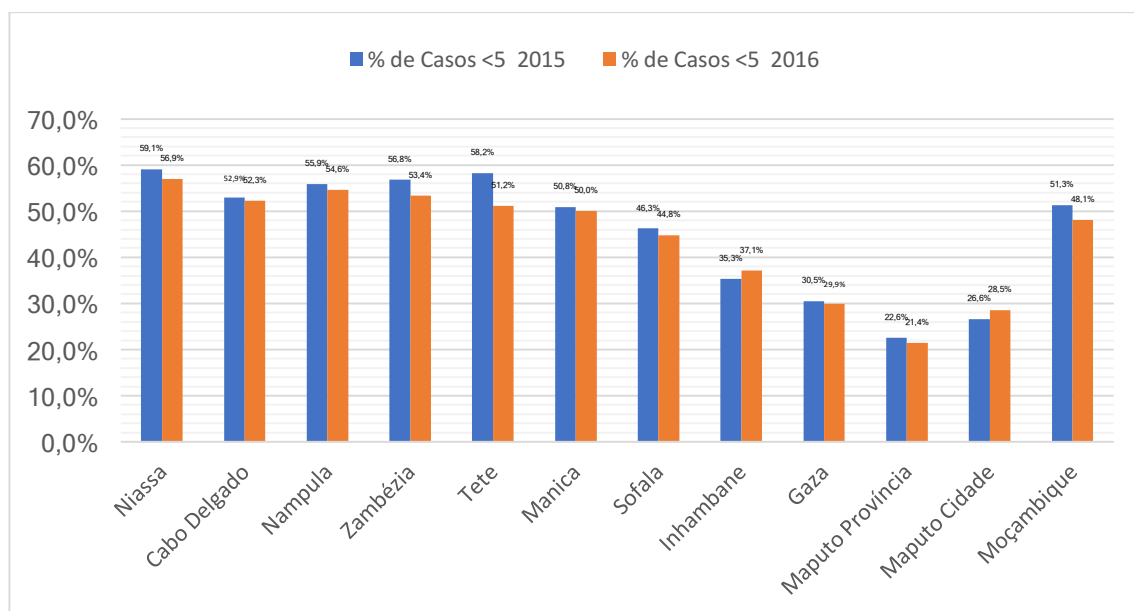
Anexo II. Países de alta carga com uma redução estimada (verde) ou aumento (amarelo) de mais de 100.000 casos de malária entre 2016 e 2017 (WHO, 2018)



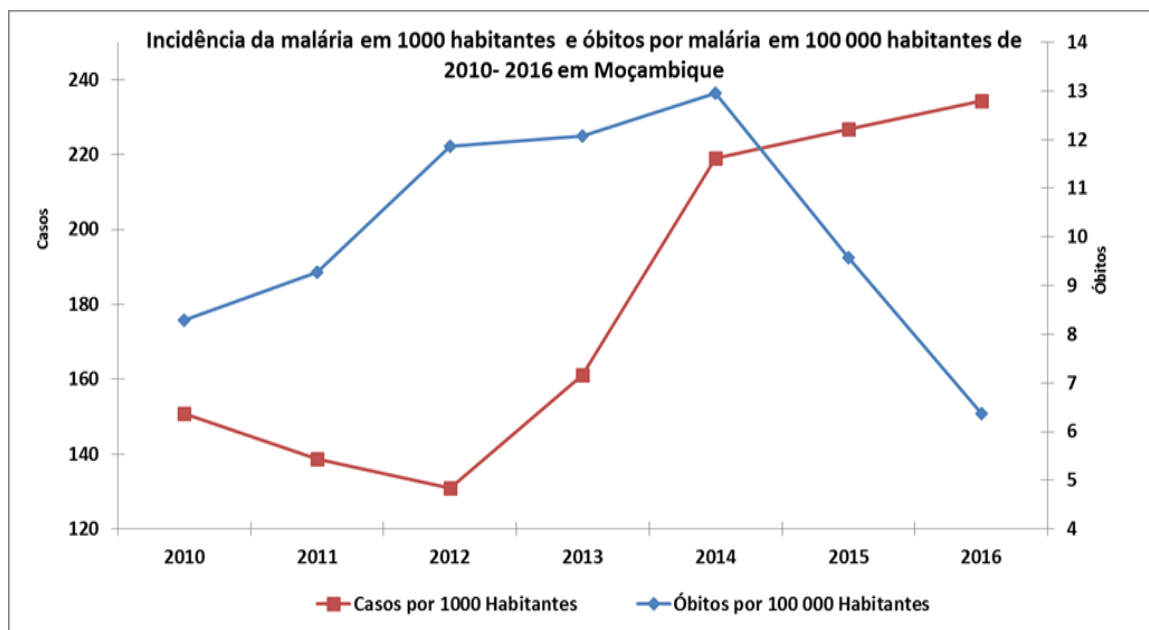
Anexo III. Percentagem de todas as consultas, hospitalizações e mortes devido à malária em relação a todas as outras causas em Moçambique relativas a 2015 (Relatório Anual do PNCM, 2015).



Anexo IV. Percentagem de casos de malária em crianças menores de cinco anos, por província, em 2015 e 2016 Fonte: Boletim epidemiológico semanal (BES) 2015 e 2016



Anexo V. Tendências na incidência da malária em 1000 habitantes e óbitos por malária em 100 000 habitantes de 2010 a 2016 (Relatório anual PNCM, 2016)



Anexo VI. Densidade Parasitaria correspondente ao Sistema de Cruces OMS (A, Jackeline 2001)

Densidad parasitaria por Cruces	Parasitemia observada
+	1-10 parásitos en 100 campos
++	11-100 parásitos en 100 campos
+++	2-10 parásitos por campo
++++	>10 parásitos por campo

Anexo VII. Diferença entre crianças e adultos com malaria cerebral (Idro et al, 2005)

Manifestações Clínicas	Crianças	Adultos
Coma	Desenvolvimento rápido, frequentemente após crises epiléticas	Desenvolvimento gradual, após episódios de sonolência, desorientação, agitação (delirium) por 2 a 3 dias ou ocorrência de crises epilética
Episódios de crise Epilética	> 60% apresentam episódio de crise epilética durante admissão hospitalar	20% apresentam episódio de crise epilética
Sinais neurológicos	Sinais neurológicos em > 30% associado a aumento da pressão intracraniana (PIC); alterações retinianas em > 60%; edema cerebral confirmado por tomografia computadorizada em 40%	Geralmente cursam com síndrome do neurônio motor superior; outros sinais neurológicos e alterações retinianas são menos comuns
Recuperação da consciência	Rápida: 24-48 horas após admissão hospitalar	Lenta: 48 horas após admissão hospitalar; alguns casos 1 semana
Mortalidade	18,6% a 75% dos óbitos ocorrem 24 horas após admissão hospitalar	20% a 50% dos óbitos ocorrem 24 horas após admissão hospitalar

Anexo VIII. Estudos que investigam a permanência de alterações cognitivas, motoras e comportamentais após resolução do quadro de malaria cerebral

Autor / Ano	País	População (anos)	Descrição Clínica	Critério Diagnóstico	Nº de Casos	Controle	Seguimento (meses)	Desenho	Tipos de Sequelas Descritas
Boivin (2002)	Senegal	5 a 12	MC	Critério da OMS para MC	29	29	± 36	Caso-Controle	Alterações Visuais, de linguagem; memória e atenção
Carter et al. (2005a, b)	Quênia	6 a 10	MC	Escala de Coma de Blantyre ≤ 2	152	179	>24	Coorte	Alterações Visuais, auditivas, de linguagem; memória, atenção e comportamento
Carter et al. (2006)	Quênia	6 a 10	MC	Escala de Coma de Blantyre ≤ 2	152	179	>24	Coorte	Alterações em diferentes aspectos da linguagem
Idro et al. (2006)	Quênia	6 a 9	MC	Critério da OMS para MC	143	179	20	Coorte	Alterações de linguagem; memória, atenção, comportamento e função motora
Boivin et al. (2007)	Uganda	5 a 12	MC	Critério da OMS para MC	44	89	6	Coorte	Alterações de memória, prospectivo atenção e aprendizado
John et al. (2008)	Uganda	5 a 12	MC	Critério da OMS para MC	44	89	24	Coorte prospectivo	Alterações de memória, atenção e aprendizado
Opoka et al. (2009)	Uganda	3 a 12	MC	Critério da OMS para MC	82	105	24	Coorte prospectivo	Hiperreflexia, hipertonia, quadriparesia, alterações visuais, auditivas e de atenção

MC: malária cerebral; OMS: Organização Mundial de Saúde.