

Malária – Estudo Retrospectivo de 12 Anos no Hospital de Braga

Malária – A 12 Years Retrospective Study at Braga Hospital

Margarida Monteiro¹, Ana Vilaça¹, Teresa Pimentel¹, Alexandra Estrada²

Resumo

Introdução: A malária é a doença parasitária mais importante no Homem. Em Portugal os últimos casos endémicos foram diagnosticados em 1959 e desde então, todos os casos foram importados. Caracterizar os casos de malária, diagnosticados num Hospital Português, entre 2002 e 2013.

Material e Métodos: Análise retrospectiva das características clínicas e epidemiológicas dos doentes com pesquisa de *Plasmodium* positiva.

Resultados: Obtivemos uma amostra de 51 doentes. A idade média dos doentes era de 38 anos e 44 eram do sexo masculino. A maioria era de nacionalidade portuguesa. O continente Africano foi a origem da infecção na maior parte dos casos, os restantes eram provenientes de Timor e do Brasil. Em relação ao motivo da viagem, a maior parte encontrava-se no estrangeiro por motivos profissionais. A maioria tinha antecedentes de malária e não fez profilaxia. Os sintomas mais frequentes foram a febre, cefaleias e mialgias. Quanto a alterações analíticas, as mais frequentes foram a elevação dos marcadores inflamatórios, trombocitopenia e alterações hepáticas. Quinze apresentaram critérios de malária grave e o *Plasmodium* mais frequentemente detectado foi o *P. falciparum*. A maioria dos doentes necessitou de internamento hospitalar e a combinação doxyciclina e quinina foi a terapêutica mais utilizada. Durante estes 12 anos verificou-se um óbito (taxa de mortalidade global de 2%).

Conclusão: A mudança nos destinos de emigração e as longas estadias em zonas endémicas vai certamente continuar a aumentar o número de casos de malária. É por isso necessário melhorar os meios de diagnóstico, o tratamento e o aconselhamento pré-viagem.

Palavras-chave: Antimaláricos; Estudos Retrospectivos; Hospitais Gerais; Malária; Portugal; Viagem

Introdução

A malária é a doença parasitária mais importante no Homem. Cinco espécies de *Plasmodium* são classificadas como parasitas: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*. No entanto, quase todas as mortes por malária são causadas pelo *P. falciparum*.¹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2012 ocorreram 207 milhões de casos de malária e 627 000 mortes causadas pela infecção.² Em 2013 a doença foi considerada endémica em 104 países e territórios.³ Na Europa a maioria dos casos são importados. O número de casos declarados pelos países da União Europeia tem-se mantido estável nos últimos anos (cerca de um caso por 100 000 habitantes/ano), sendo que, mais de 80% são importados de países africanos.^{4,5}

Abstract

Background: Malaria represents the most significant of parasitic diseases in humans. The last endemic cases reported in Portugal date back to 1959 and since then all cases have been imported. Objective: characterize the malaria cases diagnosed in a Portuguese hospital from 2002 to 2013.

Material and Methods: Retrospective analysis of the clinical and epidemiological characteristics of the patients positive for *Plasmodium*.

Results: The study sample included 51 patients, 44 of which were male, and with a mean age of 38 years old. The majority of the patients were of Portuguese nationality and the most common origin of transmission was Africa, followed by Timor and Brazil. Most of the patients were Portuguese professionals working abroad with previous history of malaria that were not on chemoprophylaxis. The most common symptom was fever followed by headache and myalgia, associated with raised inflammatory markers, thrombocytopenia and liver dysfunction. *Plasmodium falciparum* was the most common diagnosed species and 15 patients filled the criteria for severe malaria. Most cases required hospital admission and the most frequent treatment consisted of quinine and doxycycline. Throughout the 12 years there was only 1 case of death which represents an overall mortality rate of 2%.

Conclusion: New trends in emigration destinations and long-term travelers to endemic countries will certainly increase the number of malaria cases. It is therefore vital direct to our efforts into the improvement of diagnostic methods, treatment and pre-travel advice.

Keywords: Antimalarials; Hospitals, General; Malaria; Portugal; Retrospective Studies; Travel

Em Portugal os últimos casos endémicos foram diagnosticados em 1959 e desde então, todos os casos identificados foram importados.⁶ Nas últimas décadas, o aumento do volume de viagens internacionais, nomeadamente para destinos tropicais, e as migrações populacionais entre Portugal e os Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (PALOP), situados em regiões endémicas, acarretaram um aumento do número de casos.⁷⁻⁹ Nos países não endémicos a doença é pouco frequente, levando a menor experiência e possibilidade de atraso no diagnóstico e tratamento adequados, associados ao aumento da morbimortalidade.^{10,11} Este trabalho tem como objectivo caracterizar os casos de malária importada, diagnosticados num Hospital Central de Portugal, entre 2002 e 2013.

Tabela 1: Critérios de malária grave^{1, 12, 13}

Alteração do estado de consciência, prostração ou coma
Incapacidade de se alimentar
Múltiplas convulsões (mais de 2 episódios em 24 horas)
Dificuldade respiratória (“respiração acidótica”)
Hipotensão ou choque (tensão arterial sistólica < 70 mmHg, nos adultos)
Hemorragia espontânea anormal
Edema pulmonar/ARDS (acute respiratory distress syndrome)
Hipoglicemia (glicose sérica < 40 mg/dL)
Acidose metabólica (bicarbonato sérico < 15 mmHg ou pH < 7,25)
Anemia normocítica grave (hemoglobina < 5 g/dL)
Hemoglobinúria
Hiperparasitemia (>2% em áreas de transmissão de baixa intensidade ou > 5% em áreas de transmissão de alta intensidade)
Hiperlactacidemia (lactatos > 5 mmol/L)
Insuficiência renal (creatinina sérica > 3 mg/dL ou débito urinário < 400 mL em 24 horas)
Bilirrubina sérica > 3 mg/dL, em conjunto com evidência de outra disfunção de órgão vital

Material e Métodos

Foi realizada uma análise retrospectiva das características clínicas e epidemiológicas dos doentes com resultado positivo para pesquisa de *Plasmodium*, por microscopia óptica no esfregaço de sangue periférico, no período decorrido entre 1/01/2002 e 31/12/2013. Foram excluídos os doentes sem informação disponível no processo clínico e aqueles em que o diagnóstico de malária foi efectuado noutra instituição de saúde, já tratados ou ainda em tratamento. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade à data do diagnóstico; género e naturalidade do doente; ano do diagnóstico; país de origem da infecção; motivo da viagem; realização ou não de quimioprofilaxia; antecedentes de malária no passado; tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico; tempo entre o regresso da viagem e o diagnóstico; sintomas e resultados laboratoriais; espécie do parasita, recorrendo a duas das formas de diagnóstico: pesquisa de antigénio do *P. falciparum* e *P. ovale/vivax/malariae* (disponível no hospital desde 2007), e determinação do ADN do *Plasmodium* por biologia molecular (disponível no hospital desde 2010); quantificação da parasitemia; critérios de malária grave (Tabela 1); local de tratamento, terapêutica realizada, tempo de internamento e evolução clínica.

Resultados

Identificaram-se 64 doentes com pesquisa positiva de *Plasmodium*. Foram seleccionados os doentes com diagnóstico de novo de malária no Hospital de Braga. Treze casos foram excluídos da amostra: 5 doentes por não haver informação clínica e 8 doentes com diagnóstico de malária realizado noutra instituição de saúde, em tratamento ou já tratados. Obtivemos assim uma amostra final de 51 doentes.

DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Analisámos 50 casos de malária em adultos e 1 caso em idade pediátrica (6 anos). A idade média dos doentes era de 38 anos ± 11 (mínimo 6; máximo 70) e 44 eram do sexo masculino (86,3%). Quarenta e um doentes eram portugueses (80,4%) e os restan-

tes eram naturais de Angola (5 doentes; 9,8%), Timor (1 doente; 2,0%), Senegal (1 doente; 2,0%), São Tomé e Príncipe (1 doente; 2,0%) ou naturalidade desconhecida (2 doentes; 4,0%).

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

O país de origem da infecção era conhecido em 50 casos : 42 (82,4%) eram provenientes dos PALOP (Angola – 32 casos, Moçambique - 8 casos, Guiné-Bissau - 1 caso, São Tomé e Príncipe - 1 caso); 5 (19,6%) de outros países africanos (Camarões, Gana, Malawi, Senegal e Congo, com 1 caso cada); 1 (2,0%) caso de Timor e 2 (3,9%) casos eram provenientes do Brasil. Foram diagnosticados entre 2 a 6 casos por ano, excepto em 2013, ano em que foram diagnosticados 15 casos de malária (29%). Na figura 1 é possível ver a distribuição de casos por ano e principais países de origem.

Relativamente ao motivo da viagem, pela informação disponível em apenas 27 doentes, verificou-se que 19 (70,4%) se encontravam no exterior por motivos profissionais e que 8 (29,6%) eram residentes ou ex-residentes dos países onde adquiriram a infecção.

De 34 doentes em que dispomos de informação acerca da realização de profilaxia verificamos que esta foi realizada em apenas 4 doentes (11,8%).

Relativamente a episódios de malária no passado, pela informação disponível em 32 doentes, verificamos que 12 (37,5%) foram diagnosticados com o 1º episódio de malária e 20 (62,5%) tinham antecedentes de malária no passado.

CARACTERIZAÇÃO DA INFECÇÃO

Exceptuando um doente em que o diagnóstico de malária foi feito 9 meses depois de ter chegado a Portugal, o tempo médio entre o regresso da viagem e o diagnóstico da infecção foi de 10 dias (mínimo 0 dias, máximo 41 dias;

Tabela 2: Sintomas e alterações analíticas mais frequentes

Sintomas e alterações analíticas	Total (n=51)	Malária não grave (n=32)	Malária grave (n=19)
	n (%)	n (%)	n (%)
Febre	51 (100,0%)	32 (100,0%)	19 (100,0%)
Mialgias	31 (60,8%)	20 (62,5%)	11 (57,9%)
Cefaleias	26 (51,0%)	19 (59,4%)	7 (36,8%)
Sintomas gastrointestinais	25 (49,0%)	15 (46,8%)	10 (52,6%)
Elevação dos marcadores inflamatórios (proteína C reactiva ou velocidade de sedimentação)	48 (94,1%)	29 (90,6%)	19 (100,0%)
Trombocitopenia	44 (86,3%)	26 (81,3%)	18 (94,7%)
Alterações hepáticas (elevação das transaminases ou bilirrubina total)	41 (80,4%)	26 (81,3%)	15 (78,9%)
Anemia	30 (58,8%)	15 (46,8%)	15 (78,9%)
Alterações da coagulação (prolongamento do aPTT ou TP)	13 (25,5%)	4 (12,5%)	9 (47,4%)
Lesão renal aguda	7 (13,7%)	1 (3,1%)	6 (31,6%)

em 13 doentes não dispomos desta informação). O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico da infecção foi de 5 dias (mínimo 0 dias, máximo 21 dias; informação disponível em 44 doentes).

Os sintomas, alterações analíticas mais comuns e a parasitémia estão descritos no quadro 2 e 3 respectivamente.

Desde 2007 dispomos da pesquisa de antigénio do *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium ovale/vivax/malariae*. O quadro 4 é referente aos resultados deste teste (disponível em 33 doentes).

A pesquisa de ADN do *Plasmodium* foi efectuada em 5 doentes e revelou infecção por *Plasmodium falciparum*, excluindo a infecção mista.

Dos 51 doentes, 19 (37,3%) apresentaram critérios de malária grave. Os critérios de gravidade mais frequentes foram a hiperparasitémia (superior a 2% nos doentes não imunes ou superior a 5% em qualquer doente) e a hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 3 mg/dL na presença de outra disfunção de órgão).

TRATAMENTO E EVOLUÇÃO

A maioria dos doentes necessitou de internamento hospitalar. Dos 51 doentes, 5 (9,8%) necessitaram de admissão na Unidade de Cuidados Intensivos, 37 (72,5%) foram internados na Enfermaria ou Unidade de Cuidados Intermédios e 9 (17,6%) realizaram tratamento em ambulatório.

Os dados sobre os fármacos utilizados no tratamento estavam disponíveis em 50 doentes. Com excepção de um doente, todos os outros, com critérios de malária grave, foram tratados com quinina e doxiciclina. A combinação doxiciclina e quinina foi a terapêutica mais utilizada (70,0% dos casos, ou seja 35 doentes, 2 dos quais asso-

ciados ao tratamento com primaquina pela evidência de infecção por *Plasmodium ovale*). A média de tempo de internamento hospitalar dos 5 doentes admitidos, inicialmente, na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) foi de 21 dias (mínimo 5; máximo 45). Excluindo os 2 doentes transferidos para o Hospital da Área de Residência (sobre os quais não dispomos de informação), a média do tempo de internamento dos doentes admitidos na Enfermaria/ Unidade de Cuidados Intermédios foi de 6 dias (mínimo 2; máximo 15). Durante estes 12 anos um dos doentes admitidos na UCIP por malária grave teve uma evolução desfavorável, tendo vindo a falecer ao fim de 5 dias de internamento (taxa de mortalidade global de 2%).

Discussão

Este trabalho foi realizado no Hospital de Braga, hospital de referência para a Região do Minho. Serve actualmente uma área directa de cerca de 275.000 utentes e, sendo um Hospital Central, abrange globalmente uma área de cerca de 1.100.000 de habitantes.¹⁴ Entre 2002 e 2013 foram identificados 64 doentes com pesquisa positiva de *Plasmodium* no sangue periférico, 13 dos quais foram excluídos do estudo. Obtivemos assim uma amostra final de 51 doentes.

Na nossa amostra observou-se um predomínio de casos do sexo masculino em idade activa (96% dos doentes/n=49 tinham idades compreendidas entre 24 e 58 anos), reflectindo padrões populacionais de viajantes e não factores de risco para a infecção, o que é concordante com as estatísticas europeias⁵ e com as casuísticas mais recentes realizadas em Portugal.^{8,11,12,15-17} O número de casos diagnosticados por ano no Hospital de Braga, após anos de estabilidade, teve em 2013 um aumento exponencial.

Tabela 3: Quantificação da parasitémia

Parasitémia	Total (n=29)	Malária não grave (n=16)	Malária grave (n=13)
Mínima – Máxima	0,1 – 43%	0,1 – 5%	3 – 43%
Média	7%	1%	11%

Tabela 4: Resultado dos testes rápidos de diagnóstico.

Pesquisa de antígeno (N = 33)	n (%)
Antígeno <i>Plasmodium falciparum</i> positivo; Antígeno <i>Plasmodium ovale/vivax/malariae</i> negativo	19 (57,6%)
Antígeno <i>Plasmodium falciparum</i> negativo; Antígeno <i>Plasmodium ovale/vivax/malariae</i> positivo	1 (3,0%)
Antígeno <i>Plasmodium falciparum</i> positivo; Antígeno <i>Plasmodium ovale/vivax/malariae</i> positivo	12 (36,4%)
Antígeno <i>Plasmodium falciparum</i> negativo; Antígeno <i>Plasmodium ovale/vivax/malariae</i> negativo	1 (3,0%)

Segundo a Direcção Geral de Saúde entre 2002 e 2012 foram notificados em Portugal 577 casos de malária, 28 dos quais referentes às unidades territoriais/NUT do Cávado e Ave (que englobam todos os concelhos do distrito de Braga e Mondim de Basto).¹⁸⁻²⁰ Em igual período foram diagnosticados no Hospital de Braga 36 casos de malária importada o que indica a subnotificação da infecção em Portugal, já anteriormente descrita.^{15,16}

Segundo o Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças o continente africano é o local mais frequente de origem da infecção.⁶ Na nossa amostra a maioria das infecções foi adquirida em África (94% dos doentes). Enfatizamos ainda o facto de Angola e Moçambique serem a origem da infecção em 80% dos casos. Com a crise económica e financeira nos últimos anos a emigração cresceu rapidamente e alterou-se a composição dos destinos. Segundo o Observatório da Emigração, estima-se que hoje terão como destino Angola e Moçambique 10 a 12% dos emigrantes portugueses, antigos países de origem de imigração para Portugal, transformados atualmente em países de destino da emigração portuguesa.^{8,21} Em relação ao motivo da viagem, realização de profilaxia e antecedentes prévios de malária obtivemos pouca informação nos processos clínicos, indicando a necessidade de melhores registos. Na série que agora se apresenta, razões de ordem profissional são referidas como motivo de viagem em 19 doentes (70%), não tendo a maioria dos doentes realizado profilaxia farmacológica, o que pode reflectir um aconselhamento inadequado ao viajante ou insuficiente percepção da gravidade. Estas alterações sociodemográficas associadas a longas estadias em zonas endémicas, pouca adesão à profilaxia e viagens frequentes a Portugal, poderão justificar o aumento de casos de malária importada nos últimos anos.¹⁶ Consideramos que é necessário recolher e registar nos processos clínicos mais informação sobre os factores de risco de malária e as medidas preventivas tomadas pelos viajantes, no sentido de melhorar a avaliação da eficácia da quimioprofilaxia na prevenção, opinião partilhada por outros autores.¹⁵

Clinicamente, a hipertermia estava presente em todos os casos diagnosticados. O intervalo de tempo entre o regresso do país endémico e o diagnóstico de malária foi variável, existindo na nossa amostra um caso de malária num doente timorense em Portugal

há 9 meses. Analiticamente o aumento dos marcadores inflamatórios e a trombocitopenia foram as alterações mais frequentes (presentes em mais de 85% dos doentes). O diagnóstico de malária tem que ser equacionado nos doentes com achados clínicos e analíticos sugestivos, mesmo que os sintomas se tenham iniciado meses após o regresso do país endémico.

Actualmente, na abordagem do doente com suspeita de malária a OMS considera a microscopia o exame padrão para o diagnóstico da infecção.²² Os testes rápidos de diagnóstico (TDR) e a microscopia são as primeiras ferramentas de diagnóstico em qualquer situação epidemiológica, incluindo áreas de baixa transmissão.²³ Nos países não endémicos como Portugal, o diagnóstico por microscopia óptica pode estar dificultado, dada a menor experiência dos profissionais de saúde.²⁴ Nos últimos anos, no sentido de ultrapassar as dificuldades desta técnica tradicional, foram surgindo outras técnicas mais simples para a detecção do parasita. Os TDR são fáceis de utilizar e requerem pouco treino para a interpretação dos resultados.²⁵ Além disso podem ser úteis na identificação das infecções por *P. vivax* e *P. ovale* pela necessidade de terapêutica específica para a eliminação dos hipnozoítos.²² No entanto, a sensibilidade destes exames de diagnóstico pode ser um problema, particularmente nas populações não-imunes.²⁵ Os TDR comercializados têm uma sensibilidade e especificidade muito variável, não permitem distinguir entre infecções recentes ou antigas e não devem ser usados para monitorização terapêutica.^{22,26} Técnicas por amplificação de ácidos nucleicos estão também disponíveis e são mais sensíveis na detecção dos parasitas quando comparados com a microscopia e os TDR.²³ Na nossa amostra, a espécie detectada com maior frequência foi o *P. falciparum* (32 doentes) mas em 40% destes casos o antígeno para *P. ovale/vivax/malariae* foi também positivo. Estes casos poderão traduzir infecção mista ou corresponderem a falsos positivos para infecção por *P. ovale/vivax/malariae* (por exemplo, por parasitémias elevadas por *P. falciparum*²⁶).

O tratamento da malária não complicada e da malária grave por *P. falciparum* encontra-se esquematizado na tabela 5. Dos fármacos de 1ª linha aprovados actualmente para o tratamento da malária não complicada temos disponíveis em Portugal a combinação arteméter/lumefantrina, artesunato/mefloquina e atovaquona/cloridrato de proguanil.

Tabela 5: Tratamento da malária não complicada e malária grave.^{13, 27, 29}

	Primeira linha	Segunda linha
Malária não complicada	Arteméter/lumefantrina Artesunato/amodiaquina Artesunato/mefloquina Artesunato/Sulfadoxina-pirimetamina Diidroartemisinina/piperaquina Atavaquona/cloridrato de proguanil	Quinina/doxiciclina Quinina/clindamicina Mefloquina
Malária grave	Artesunato ev	Quinina ev

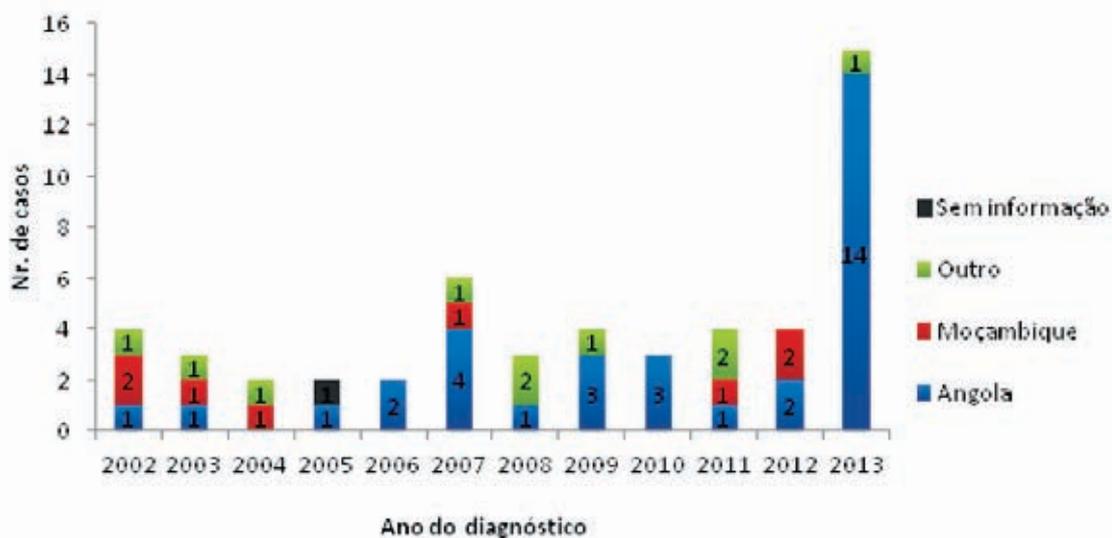


Figura 1: Distribuição de casos por ano e principais países de origem.

drato de proguanilo. Os fármacos de 2ª linha estão todos disponíveis (mefloquina, quinina/doxiciclina ou quinina/clindamicina).^{27,28} Para o tratamento da malária grave por *P. falciparum* apenas temos disponível em Portugal a quinina em solução injectável (ainda não está disponível o artesunato em solução injectável). Nestes casos, após evolução favorável, a quinina pode ser alterada para a via oral com um tratamento combinado baseado em artemisina ou com a associação quinina/doxiciclina.

Referimos, de seguida, duas situações particulares. Nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, pela necessidade de erradicação dos hipnozoítos, deve ser associado ao tratamento a primaquina. Na mulher grávida o tratamento tem também algumas particularidades especiais. Nos casos da malária não complicada, no 1º trimestre está recomendado a terapêutica com quinina/clindamicina enquanto que no 2º/3º trimestre a terapêutica de 1ª linha é a associação arteméter/lumefantrina. Nos casos de malária grave, no 1º trimestre pode-se optar por quinina endovenosa (ev) ou pelo artesunato ev. No 2º/3º trimestre o fármaco de 1ª linha é o artesunato ev.

Na nossa amostra, todos os doentes com critérios de malária grave foram tratados com a associação quinina e doxiciclina (com a excepção do doente que faleceu na UCIP – tratado apenas com quinina endovenosa).

Na literatura, a idade avançada está associada a um aumento do tempo de internamento e da morbimortalidade, sendo a idade considerada um factor de risco independente para uma evolução desfavorável.^{4,16,30-32} Na nossa amostra verificou-se apenas um óbito e este ocorreu no único doente com mais de 60 anos (70 anos).

Conclusão

Com este trabalho tentamos contribuir para um melhor conhecimento da malária importada em Portugal, e em particular, na nossa região. Ao contrário das casuísticas publicadas em Portugal, analisamos casos de malária em todo o seu espectro de gravidade: tratamento em ambulatório, necessidade de internamento hospitalar e admissão em Unidade de Cuidados Intensi-

vos. A mudança nos destinos de emigração e as longas estadias dos emigrantes Portugueses em zonas endémicas vai certamente continuar a aumentar o número de casos de malária importada em Portugal. É por isso essencial melhorar os meios de diagnóstico, otimizar as condições de tratamento e reforçar a importância do aconselhamento pré-viagem e da profilaxia. ■

Protecção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

*Correspondência: Margarida Monteiro - margaridaup@gmail.com
Travessa Vasco da Gama, nº 327
4740-302 Esposende*

Recebido: 24.12.2014

Aceite: 10.04.2015

Referências

- Olser W. Malaria. In: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 3452-69.
- World Health Organization. Global Malaria Programme, World Malaria Report 2013 [consultado em Outubro 2014] Disponível em: <http://www.who.int/malaria>.
- Checkley AM, Smith A, Smith V, Blaze M, Bradley D, Chiodini PL, et al.

- Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ*. 2012;344:e2116
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2013: Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013.
 5. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA. Stockholm: ECDC; 2014.
 6. Direção Geral da Saúde. Comunicado do Director Geral da Saúde - Malaria [consultado em Outubro 2014] Disponível em: <http://dgs.pt>
 7. Palma dos Reis I, Serafim C, Valério B, Araújo R, Silvestre J, Mendes V, et al. Malaria grave importada em doentes críticos. *Acta Med Port*. 2012 ;25:271-6.
 8. Badiaga S, Brouqui P, Carpentier JP, Hovette P, Duigou F, Manelli JC, et al. Severe imported malaria: clinical presentation at the time of hospital admission and outcome in 42 cases diagnosed from 1996 to 2002. *J Emerg Med*. 2005;29:375-82.
 9. Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevé P, Gascón J, Treviño B, Muñoz J, et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. *Malar J*. 2008;7:56.
 10. Santos LC, Abreu CF, Xerinda SM, Tavares M, Lucas R, Sarmiento AC. Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases. *Malar J*. 2012;11:96.
 11. Ferreira S, Barbosa P. Malaria importada em Portugal – experiencia de um Hospital do Norte do País. *Rev Port Doencas Infecciosas*. 2009;5:25-30.
 12. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94 Suppl 1:S1-90.
 13. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd ed. Geneva: WHO;2010.
 14. Relatório anual sobre o acesso a cuidados de saúde Hospital de Braga, 31 de março de 2014 [consultado em Outubro 2014] Disponível em: <https://www.hospitaldebraga.pt/Section/O+Hospital/Indicadores++Est+t%C3%ADsticas/822>.
 15. Castro L, Cardoso AI, Queirós L, Gonçalves G. Malaria na região norte de Portugal (1993- 2002) - Caracterização Epidemiológica. *Acta Med Port*. 2004;17:291-8.
 16. Fonseca AG, Dias SS, Baptista JL, Torgal J. The burden of imported malaria in Portugal 2003 to 2012. *J Travel Med*. 2014 ;21:354-6.
 17. Estrada H, Miranda I, Ferrão MJ. Malaria grave em cuidados intensivos. *Rev Soc Port Med Interna*. 2002;9:215.
 18. Doenças de Declaração Obrigatória 2002-2006. Direção Geral de Saúde 2007 [consultado em Outubro 2014] Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008987.pdf>.
 19. Doenças de Declaração Obrigatória 2004-2008. Direção Geral de Saúde 2010 [consultado em Outubro 2014] Disponível em: http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/1FE557EF-97D1-4C6F-9C40-36529B45538C/0/DoencasDeclaracaoObrigatorio_DGS.pdf.
 20. Direção Geral da Saúde. Doenças de Declaração Obrigatória 2002-2006 [consultado em Outubro 2014] Disponível em: <http://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2008-2012-volume-i-pdf.aspx> e <http://www.portaldasauade.pt/NR/rdonlyres/7ABA8F98-C26D-45D8-A45B-1AC6BC-09C8DB/0/ddo.pdf>.
 21. Pires RP, Pereira C, Azevedo J, Ribeiro AC. Emigração Portuguesa: Relatório estatístico 2014, Lisboa: Observatório da Emigração e Rede Migra, Instituto Universitário de Lisboa; 2014.
 22. Global Malaria Programme, Policy brief on malaria diagnostics in low-transmission settings, World Health Organization September 2014[consultado em Outubro 2014] Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/malaria-diagnosis-low-transmission-settings-sep2014.pdf>.
 23. World Health Organization. Global Malaria Programme: Policy brief on malaria diagnostics in lowtransmission settings, September 2014 [consultado em Outubro 2014] Disponível em: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-recommendation-diagnostics-low-transmission-settings-mar2014.pdf>.
 24. Tangpukdee N, Duangdee C, Wilairatana P, Krudsood S. Malaria diagnosis: a brief review. *Korean J Parasitol*. 2009;47:93-102.
 25. Moody A. Rapid diagnostic tests for malaria parasites. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:66-78.
 26. Wilson ML. Malaria rapid diagnostic tests. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1637-41.
 27. Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, et al. Management of imported malaria in Europe. *Malar J*. 2012;11:328.
 28. Infarmed [consultado em Outubro 2014] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/>.
 29. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Malaria: Guidelines for clinicians, 2013 [consultado em Dezembro 2014] Disponível em: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/clinicalguidance.pdf>.
 30. Bruneel F, Tubach F, Corne P, Megarbane B, Mira J-P, et al. Severe imported falciparum malaria: A cohort Study in 400 critically ill adults. *Plos One*. 2010;5:e13236.
 31. Gjørup IE, Rønn A. Malaria in elderly nonimmune travelers. *J Travel Med*. 2002;9:91-3.
 32. Mühlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjørup I, Coulaud JP, Clerinx J, Puente S, et al. Age as a risk factor for severe manifestations and fatal outcome of falciparum malaria in European patients: observations from TropNetEurop and SIMPID Surveillance Data. *Clin Infect Dis*. 2003;36:990-5.