



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE
MALÁRIA NO HOSPITAL DE FARO**

TIAGO MARTINS BRANCO

**DISSERTAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
MEDICINA TROPICAL**

MARÇO 2022



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL

**ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE
MALÁRIA NO HOSPITAL DE FARO**

Autor: Tiago Martins Branco

Orientadora: Professora Cláudia Conceição

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em Medicina Tropical

AGRADECIMENTOS

Esta tese de mestrado foi realizada graças à colaboração do Centro Hospitalar e Universitário do Algarve – Unidade de Faro e aos seus funcionários, aos quais quero agradecer.

À Professora Cláudia Conceição, pela orientação, tenacidade e apoio na elaboração deste trabalho.

À Mestre Ana Oliveira pela revisão e apoio no trabalho estatístico.

À minha família, pelo seu constante e inabalável apoio.

RESUMO

Este estudo faz uma análise epidemiológica dos casos de malária internados no Hospital de Faro. Foram incluídos no estudo 53 indivíduos, delineando o perfil do doente internado com malária – homem, meia-idade, que viajou em trabalho, não realizou quimioprofilaxia, e apresentou-se nos cuidados de saúde com febre e com infecção por *Plasmodium falciparum*. Analiticamente destacou-se a elevação da bilirrubina e dos parâmetros inflamatórios. Houve uma tendência para admitir doentes em unidades de cuidados intermédios/intensivos superior para a severidade esperada pelos critérios da OMS, que necessita de estudos posteriores.

Palavras-Chave: Malária importada, Epidemiologia de Malária, Perfil de Viajante

ABSTRACT

This study makes an epidemiological analysis of malaria cases admitted to Hospital de Faro. 53 individuals were included in the study, outlining the profile of the patient hospitalized with malaria – middle-aged man who traveled for work, did not undergo chemoprophylaxis, with *Plasmodium falciparum* infection, whose main complaint was fever. Analytically, the elevation of bilirubin and inflammatory parameters was highlighted. There was a higher tendency to admit patients to intermediate/intensive care units for the severity expected by the WHO criteria, which needs further studies.

Keywords: Imported Malaria, Malaria Epidemiology, Traveler's Profile

ÍNDICE

<i>INTRODUÇÃO</i>	1
<i>MATERIAL E MÉTODOS</i>	3
POPULAÇÃO.....	3
VARIÁVEIS.....	4
ANÁLISES DE DADOS	6
<i>RESULTADOS</i>	7
<i>DISCUSSÃO</i>	16
CARACTERÍSTICAS DO VIAJANTE E VIAGEM	16
PARASITA INFETANTE	17
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS CASOS DE PALUDISMO	18
MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS DOS CASOS DE PALUDISMO.....	19
ABORDAGEM TERAPÊUTICA	19
LIMITAÇÕES	22
<i>CONSIDERAÇÕES FINAIS</i>	24
<i>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	25
<i>LISTA DE GRÁFICOS</i>	28
<i>LISTA DE TABELAS</i>	28
<i>ANEXO 1 TABELA DE OPERACIONALIZAÇÃO DE VARIÁVEIS</i>	29
<i>ANEXO 2 CRITÉRIOS DE MALÁRIA SEVERA SEGUNDO OMS</i>	30

LISTA DE ABREVIATURA

Por ordem alfabética.

AIQ – Amplitude Interquartil

CHUA – Centro Hospitalar Universitário do Algarve

DDO – Doenças de Declaração Obrigatória

DGS – Direção Geral de Saúde

ECG – Escala de Coma de Glasgow

GDH – Grupos de Diagnósticos Homogéneos

GT – Gradiente de Temperatura ao longo das Extremidades

ICD-9 – International Statistical Classification of Diseases 9

INR – International Randomized Ratio

NE – Não especificado nos registos

OMS – Organização Mundial de Saúde

pCr – Proteína C Reativa

SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

TRC – Tempo de Reperusão Capilar

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UCInt – Unidade de Cuidados Intermédios

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

INTRODUÇÃO

A malária é uma das infeções parasitárias que mais mortes humanas provocou ao longo da história da humanidade. Transmitida através de um vetor (picada do mosquito *Anopheles*), esta doença apresenta um vasto espectro de manifestações clínicas, desde quadros assintomáticos até sépsis com falência multiorgânica. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2019 ocorreram cerca de 409 000 mortes por malária com uma incidência estimada de 57 por cada 2000 indivíduos. Apesar da tendência decrescente, os números ainda são preocupantes. (1,2)

Considerando critérios definidos pela OMS, define-se esta doença como erradicada, erradicada na Europa, Canadá, Estados Unidos da América e Rússia. Os casos reportados nestes países são unicamente importados, ou seja, diagnosticados em pessoas que a contraíram noutra país (migrantes ou viajantes). Portugal batalhou com a malária ao longo dos seus oito séculos de existência enquanto país autónomo. Tal como outros países europeus, a maioria dos casos autóctones ocorria nos meses de Verão e Outono, e assolavam áreas mais rurais, nomeadamente os distritos de Beja, Évora, Setúbal e Coimbra. Felizmente e após um enorme esforço das autoridades sanitárias, em 1973 a malária autóctone foi considerada erradicada neste país. (1,3,4,5,6,7)

Todavia, uma atitude vigilante é necessária. Existem descrições na literatura de vários episódios de transmissão local, indicando que o vetor e as condições necessárias para a propagação deste agente mantêm-se presentes, porém adormecidas. (1,7,8,9,10)

Mais presentemente, segundo dados da Direção Geral de Saúde (DGS) no intervalo de 2008-2018 foram notificados 727 casos de paludismo em Portugal (em indivíduos com idade igual ou superior a 15 anos), sendo que apenas 29 foram notificados na Região de Saúde do Algarve. Estes números derivam de um sistema de vigilância epidemiológica (Doenças de Declaração Obrigatória - DDO), onde tanto o médico assistente como o patologista clínico que validou o exame de diagnóstico têm a obrigação legal de notificar as autoridades sempre que seja identificado um caso de malária, entre outras doenças. (2,5)

Não obstante desta obrigação legal, a notificação de alguns doentes com paludismo não chega a ser efetuada, o que conduz a uma subestimação do seu número real. Por isso, neste trabalho será utilizado um método de informação diferente, o sistema de

classificação dos doentes internados em hospitais utilizado em Portugal conhecido como Grupos de Diagnósticos Homogéneos (GDH's). Esta categorização separa os pacientes em grupos relativamente homogéneos consoante determinadas características clínicas, sendo particularmente utilizado na área gestão hospitalar para a alocação de recursos. Para além disso, do ponto de vista epidemiológico, os GDH's garantem que todos os doentes admitidos num hospital tenham os seus diagnósticos anotados, não incorrendo assim numa subvalorização. Não obstante, esta classificação diz respeito a episódios e não a indivíduos, o que pode igualmente falsear os números (sobrevalorizá-los). Sendo necessária uma análise mais cuidada para evitar este viés. (7, 11, 12)

Assumindo que o paludismo é uma doença importada em Portugal (i.e., número baixo de casos a nível nacional), que apresenta um risco de reemergência e que pode ter uma mortalidade apreciável, a caracterização e a vigilância epidemiológica dos casos de malária assumem um papel verdadeiramente importante. Sendo a unidade de Faro do Centro Hospitalar e Universitário do Algarve (CHUA), o hospital de referência na região, e tendo em conta a sua proximidade com o Aeroporto Internacional de Faro, achou-se que uma avaliação dos casos desta infeção parasitária nesta instituição seria ilustrativa dos cuidados de saúde de pessoas com malária na região.

Este estado de alerta permanente gera não só evidência e conhecimento para se conseguir tecer políticas de saúde concordantes com a realidade, mas também conduzem a uma melhoria dos cuidados prestados através do seu papel de auditoria. (7)

Assim desenhou-se um estudo observacional, transversal e descritivo com a intenção de caracterizar socio-demograficamente e clinicamente os doentes com malária admitidos no CHUA – Unidade de Faro no período de 2008-2018, de forma a obter-se um melhor conhecimento sobre as particularidades demográficas e clínicas destes pacientes e dos cuidados a que foram submetidos.

POPULAÇÃO, MATERIAL E MÉTODOS

POPULAÇÃO

Recolheu-se informação de processos clínicos eletrónicos de doentes internados com o diagnóstico de paludismo no CHUA – Unidade de Faro no período de 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2018.

Para a identificação dos doentes utilizou a classificação GDH, tendo-se incluído os pacientes codificados com os seguintes números:

- 084 Malária
- 084.0 Malária por Falciparum [malignant tertian]
- 084.1 Malária por Vivax malaria [benign tertian]
- 084.2 Malária Quartã
- 084.3 Malária Ovale
- 084.4 Outro tipo de Malária
- 084.5 Malária mista
- 084.6 Malária não especificada
- 084.7 Malária Induzida
- 084.8 Blackwater fever
- 084.9 Outras complicações perniciosas de Malária

Note-se que esta classificação ainda recorre ao *International Statistical Classification of Diseases 9* (ICD-9), a versão utilizada pelo gabinete de estatística do CHUA. (13)

Deste conjunto de doentes selecionou-se aqueles que tinham idade igual ou superior a 18 anos e malária confirmada laboratorialmente, quer por teste de antigénio, quer por observação direta sob microscopia. O teste de antigénio utilizado variou ao longo do período de estudo, sendo que foram utilizadas diferentes marcas, com consequentes sensibilidades e especificidades díspares.

VARIÁVEIS

Após a seleção dos doentes, foi feita a sua caracterização recolhendo dados sociodemográficos, clínicos e analíticos (tabela 1). Uma tabela com operacionalização das variáveis está disponível no Anexo 1.

Tabela 1 Variáveis selecionadas e momento de colheita da informação

Categoria (momento de colheita)	Variáveis
Dados Sociodemográficos (colhidos na admissão)	Idade
	Género
	Nacionalidade
	Profissão
	País provável onde adquiriu a infeção
	Motivo da viagem
	Residência
Dados Clínicos (colhidos durante todo o internamento, incluindo a admissão)	Mês e ano de admissão
	Antecedentes pessoais
	Tempo entre início de sintomas e procura de ajuda médica
	Tempo entre início de sintomas e administração de antimalárico
	Febre (pico máximo e número de dias de febre)
	Tensão Arterial Diastólica e Sistólica na admissão e mínimas durante toda a hospitalização
	Saturação Periférica de Oxigénio na admissão e mínima durante toda a hospitalização
	Score na Escala de Coma de Glasgow na admissão e mínima durante toda a hospitalização
	Presença de critérios de malária severa segundo OMS na admissão e durante toda a hospitalização (conferir anexo 2)

Tabela 2 Variáveis selecionadas e momento de colheita (continuação)

Categoria (momento de colheita)	Variáveis
Dados de exames complementares de diagnóstico (colhidos durante todo o internamento, incluindo a admissão)	Hemoglobina Sérica na admissão e mínima durante toda a hospitalização Número absoluto de Leucócitos na admissão e máximo durante toda a hospitalização Proteína C reativa (pCr) na admissão e máxima durante toda a hospitalização Creatinina Sérica na admissão e máxima durante toda a hospitalização Razão Normalizada Internacional na admissão e máxima durante toda a hospitalização (do inglês <i>International Randomized Ratio</i> , INR) Bilirrubina Total sérica na admissão e máxima durante toda a hospitalização Glicémia na admissão e máxima/mínima durante toda a hospitalização Espécie de Parasita Parasitémia (máxima) Radiografia do Tórax compatível com edema pulmonar (12)
Aspectos terapêuticos	Local de tratamento (unidades especializadas e/ou enfermarias gerais) Antimalárico utilizado no internamento Oxigenioterapia suplementar Fluidoterapia utiliza (tipo)
Evolução da doença	Dias de internamento (totais e em cada unidade especializada de forma individual) Desfecho

A escolha dos parâmetros clinico-laboratoriais para colheita teve por base critérios de classificação da OMS (Anexo 2) para definir malária severa, somando-se outros que estão

classicamente associados a quadros de malária. Foi feita uma descrição do quadro na admissão hospitalar, a fim de avaliar como os doentes com paludismo apresentam-se nos cuidados de saúde. Posteriormente, recolheu-se parâmetros de monitorização clínica e laboratorial registados ao longo do internamento, com o objetivo de aferir a gravidade de cada caso.

Tendo em conta a realidade das anotações clínicas, na secção relativa à sintomatologia assumiu-se que queixas não escritas nos registos não foram reportadas pelo doente e que consequentemente não estavam presentes.

ANÁLISES DE DADOS

Os dados foram tratados estatisticamente com recurso ao programa *Microsoft Office Excel 2021* e *Statistics Package for the Social Sciences 23, 2015*. Descreveu-se a distribuição de cada uma das variáveis através de percentagens ou medidas de tendência central (mediana) e medidas de dispersão (intervalo interquartil).

Variáveis nominais: percentagens

Variáveis ordinais: mediana e intervalo interquartil

Variáveis quantitativas: mediana e intervalo interquartil

RESULTADOS

Recolheu-se dados de 59 indivíduos, sendo que apenas 53 cumpriam critérios de inclusão (1 recusou internamento, 2 não tinham diagnóstico laboratorial de malária e 3 tinham menos de 18 anos).

A tabela 2 expõe as características sociodemográficas da população em estudo e dados relevantes sobre quimioprofilaxia. Não se registaram dados referentes à profissão, pois esta não constava na maioria dos processos clínicos.

O gráfico 1 mostra a frequência anual de casos.

Em termos de antecedentes pessoais registados, 54,7% dos indivíduos tinham pelo menos um antecedente (caracterizados na tabela 3).

Tabela 3 Características Sociodemográficas da População em Estudo

Característica	
Idade – Mediana \pm AIQ	43 \pm 11,5 anos
Idade por Categorias – n (%)	
18-24 anos	4 (7,5)
25-34 anos	7 (13,2)
35-44 anos	20 (37,7)
45-54 anos	17 (32,1)
55-64 anos	5 (9,4)
\geq 65 anos	0 (0)
Género Feminino – n (%)	4 (7,5)

Tabela 4 Características Sociodemográficas da População em Estudo (continuação)

Característica	
Nacionalidade – n (%)	
Portuguesa	37 (67,9)
Guineense de Bissau	6 (11,3)
Nigeriana	2 (3,8)
NE	2 (3,8)
Outras*	7 (13,2)
Residência – n (%)	
Albufeira	6 (11,3)
Faro	8 (15,1)
Loulé	9 (17,0)
Lagos	3 (5,7)
Outros concelhos no distrito de Faro*	8 (15,1)
Outros concelhos fora do distrito de Faro*	8 (15,1)
Fora de Portugal*	9 (17,0)
Destino de Viagem – n (%)	
Angola	19 (35,8)
Guiné-Equatorial	5 (9,4)
Guiné-Bissau	5 (9,4)
Moçambique	4 (7,5)
Serra Leoa	4 (7,5)
Outros*	9 (17,0)
NE	7 (13,2)
Duração da Viagem (N=43) – Mediana ± AIQ	6 ± 11 semanas

Tabela 5 Características Sociodemográficas da População em Estudo (continuação)

Característica	
Motivo de Viagem – n (%)	
Lazer	1 (1,9)
Visitar Família/Amigos	2 (3,8)
Trabalho	20 (37,7)
Residência	13 (24,5)
NE	17 (32,1)
Quimioprofilaxia – n (%)	
Prescrita	11 (20,8)
Cumpriu Posologia (N=11)	5 (45,5)
Tipo (N=11)	
Mefloquina	5 (45,5)
Cloroquina	2 (18,1)
Atovaquona+Proguanil	1 (9,1)
NE	3 (27,3)

Quando não referido N=53. AIQ – Amplitude Interquartil NE – Não especificado nos registros;
 *Considerando que as baixas frequências destas outras opções podem comprometer o anonimato, opta-se por não especificar.

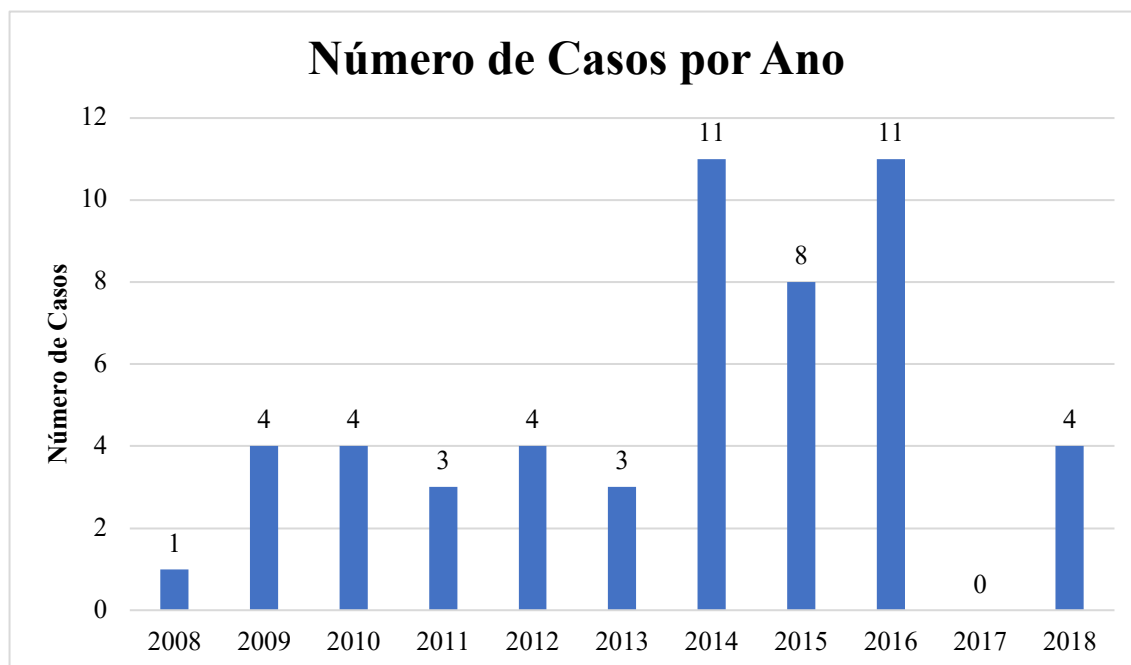


Gráfico 1 Número de Casos de Malária Internados ao longo dos 11 anos de estudo

Tabela 3 Antecedentes Pessoais da População em Estudo

Antecedentes Pessoais	n (%)
Episódios Prévios de Malária*	23 (43,4)
Dislipidemia	4 (7,5)
Alcoolismo crónico	3 (5,7)
Tabagismo ativo	2 (3,8)
Outros [#]	5 (9,4)

Quando não referido N=53. *Apenas relatados pelos doentes, desconhece-se se houve comprovação com teste diagnóstico; [#]Outros diagnósticos incluem: Acidente Isquémico Transitório, Cardiopatia Isquémica não tipificada, Hepatite C crónica, Nefropatia por IgA, Úlcera Péptica.

Clinicamente, os casos de malária manifestaram-se maioritariamente por febre, como reportaram 84,9% dos indivíduos. A tabela 4 demonstra a frequência dos vários sintomas registados como manifestações de malária na população. Não houve nenhum registo referente a convulsões, epistáxis, gengivorragias, metrorragias ou sangramento de locais de punção. A tabela 5 revela as manifestações clínicas e valores de exames laboratoriais chave utilizados para a classificação de malária severa da população em estudo no

momento da admissão. Demonstra ainda dados clinico-laboratoriais referentes ao pior valor (máximo ou mínimo conforme indicado) durante todo o tempo de estadia no hospital.

Dos dados disponíveis, 15 (28,3%) doentes cumpriam os critérios para Malária Severa descritos pela OMS (Anexo 2), sendo que 9 já os apresentavam à admissão. O gráfico 2 mostra a distribuição das espécies de *Plasmodium* encontradas na população.

Tabela 4 Manifestações Clínicas da População em Estudo

Sintoma	
Febre	
Presença de febre – n (%)	45 (84,9)
Pico máximo de temperatura registada (N=16) – Mediana ± AIQ	39 ± 2 °C
Duração do quadro febril (N=38) – Mediana ± AIQ	1 ± 2 dias
Arrepios – n (%)	27 (50,9)
Sudorese Profusa – n (%)	15 (28,3)
Náuseas ou Vómitos – n (%)	21 (39,6)
Cefaleias – n (%)	29 (54,7)
Tosse – n (%)	3 (5,7)
Diarreia – n (%)	12 (22,6)
Dor abdominal – n (%)	6 (11,3)
Artralgias – n (%)	9 (17)
Mialgias – n (%)	32 (60,4)
Prostração – n (%)	6 (11,3)
Lombalgia – n (%)	3 (5,7)
Hematemeses – n (%)	1 (1,9)
Hematoquésias – n (%)	1 (1,9)

Quando não referido N=53. AIQ – Amplitude Interquartil.

Tabela 5 Dados Clínico-Laboratoriais da População em Estudo

Dados Clínico-Laboratoriais	À Admissão	Toda a Estadia Hospitalar
Desorientação temporal, espacial e/ou pessoal – n (%)	1 (1,9)	1 (1,9)
Icterícia* – n (%)	12 (22,6)	12 (22,6)
Pressão Arterial Sistólica – Mediana ± AIQ	110 ± 34 mmHg	-
Pressão Arterial Diastólica – Mediana ± AIQ	68 ± 18,5 mmHg	-
TRC > 3 segundos – n (%)	1 (1,9)	4 (7,5)
Extremidades Frias – n (%)	0 (0)	2 (3,8)
GT – n (%)	0 (0)	2 (3,8)
Crítérios de Choque Descompensado [#] – n (%)	2 (3,8)	2 (3,8)
Crítérios de Choque Compensado ^{&} – n (%)	1 (1,9)	5 (9,4)
Saturação Periférica de Oxigénio – Mediana ± AIQ	97,5 ± 2 % (N=30)	96 ± 3 % (N=31)
ECG < 11 pontos – n (%)	1 (1,9)	3 (5,7)
Glicémia < 40 mg/dL – n (%)	1 (1,9)	7 (13,2)
Parasitémia > 10% (N=42) – n (%)	7 (16,7)	7 (16,7)
Anemia Malárica Grave ⁺ – n (%)	0 (0)	1 (1,9)
Hemoglobina Sérica – Mediana ± AIQ	14 ± 1,9 g/dL	11,5 ± 3,3 g/dL
Hematócrito – Mediana ± AIQ	40 ± 6 %	33 ± 10 % [§]
Leucócitos – Mediana ± AIQ	6 ± 3,1 células por mm ³	7,4 ± 2,3 células por mm ³ [§]
Plaquetas – Mediana ± AIQ	72 ± 3,1 x 10 ³ células por mm ³	63 ± 3,1 x 10 ³ células por mm ³ [§]
Proteína C Reativa – Mediana ± AIQ	120 ± 165 mg/L	178 ± 141,5 mg/L
Creatinina Sérica – Mediana ± AIQ	1 ± 0,2 mg/dL	1 ± 0,4 mg/dL [§]
INR – Mediana ± AIQ	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,3
Bilirrubina Total – Mediana ± AIQ	1,6 ± 1,9 mg/dL	1,9 ± 2 mg/dL [§]

Tabela 5 Dados Clínico-Laboratoriais da População em Estudo (continuação)

Dados Clínico-Laboratoriais	À Admissão	Toda a Estadia Hospitalar
Glicémia – Mediana ± AIQ	107 ± 35,5 mg/dL	Mínima – 89 ± 27,5 mg/dL Máxima – 154 ± 61,5 mg/dL
Parasitémia – Mediana ± AIQ	1 ± 4 % (N=39)	1,3 ± 5,3 % (N=42)
VIH Positivo– n (%)	2 (4,7)	

Quando não referido N=53. AIQ – Amplitude Interquartil; TRC – Tempo de Reperusão Capilar; GT – Gradiente de Temperatura ao longo das Extremidades; ECG – Escala de Coma de Glasgow; INR – International Normalized Ratio; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana. *Dos doentes que apresentavam icterícia, 7 e 9 (à admissão e durante a estadia, respetivamente) apresentavam valores de bilirrubina >3 mg/dL e parasitémia >100 000 parasitas/μL, cumprindo os critérios para malária severa; # definido por Pressão Arterial Sistólica < 80 mmHg; & definido por Pressão Arterial Sistólica ≥ 80 mmHg e tempo de reperusão capilar > 3 segundos ou gradiente de temperatura ao longo das extremidades; +definida por hemoglobina < 7g/dL ou hematócrito <20 % na presença de pelo menos 10000/μL; § pior valor assumido como o mais baixo atingido pelo doente; § pior valor assumido como o mais alto atingido pelo doente.

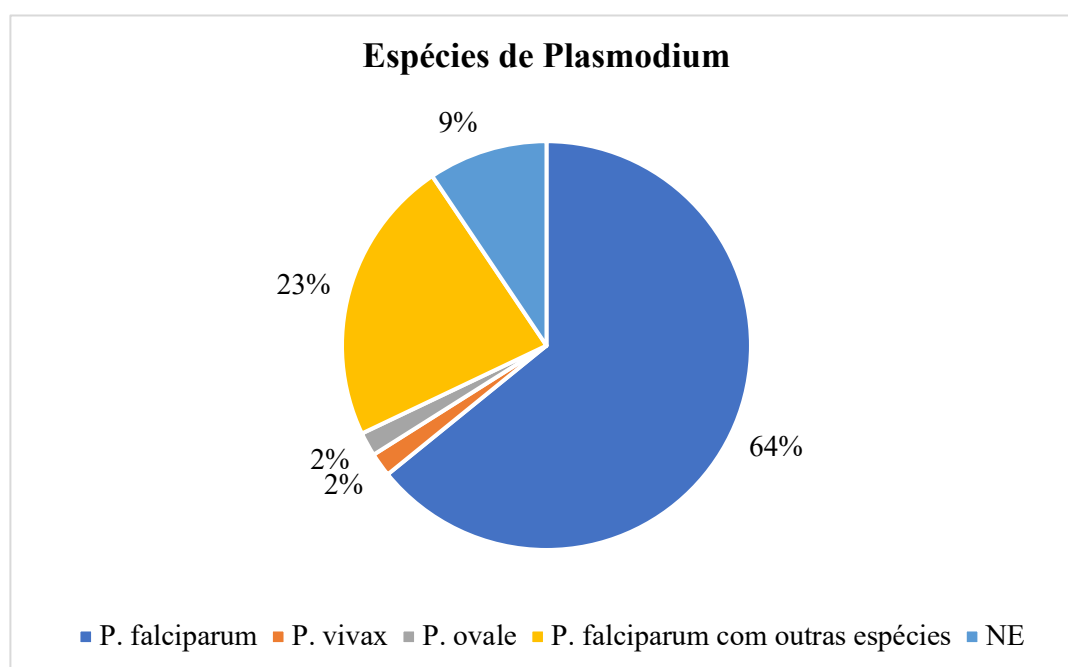


Gráfico 2 Espécies de *Plasmodium* encontradas na população em estudo, como reportadas pelo laboratório. Nas parasitémias mistas as “outras espécies” não foram especificadas pelo laboratório. NE – Não Especificado nos registos

Tabela 6 Abordagem Terapêutica

Fator Terapêutico	
Tempo entre início de sintomas e procura de assistência médica (N=46) – Mediana ± AIQ	3 ± 4 dias
Tempo entre início de sintomas e administração de antimalárico (N=46) – Mediana ± AIQ	4 ± 3,25 dias
Local de Internamento – n (%)	
Necessidade de UCI	6 (11,3)
Necessidade de UCInt	9 (17)
Internamento em Enfermaria Geral	38 (71,7)
Oxigenioterapia – n (%)	27 (50,9)
Fluidoterapia (N=52) – n (%)	28 (53,8)
Tipo de Fluidoterapia (N=52) – n (%)	
Cloreto de Sódio a 0,9%	11 (20,8)
Dextrose a 5%	12 (22,6)
Dextrose a 20%	3 (5,7)
Cloreto de Sódio a 0,9% com Dextrose a 5%	6 (11,3)
Polielectrolítico Simples	5 (9,5)
Polielectrolítico com Dextrose a 5%	4 (7,5)
Albumina a 20%	1 (1,9)
NE	1 (1,9)
Dias de Internamento – Mediana ± AIQ	5 ± 4 dias
Dias de Internamento em UCI (N=5) – Mediana ± AIQ	10 ± 10 dias
Dias de Internamento em UCInt (N=12) – Mediana ± AIQ	2,5 ± 3 dias

Quando não referido N=53. UCI – Unidade de Cuidados Intensivos; UCInt – Unidade de Cuidados Intermédios; NE – Não especificado nos registos; AIQ – Amplitude Interquartil.

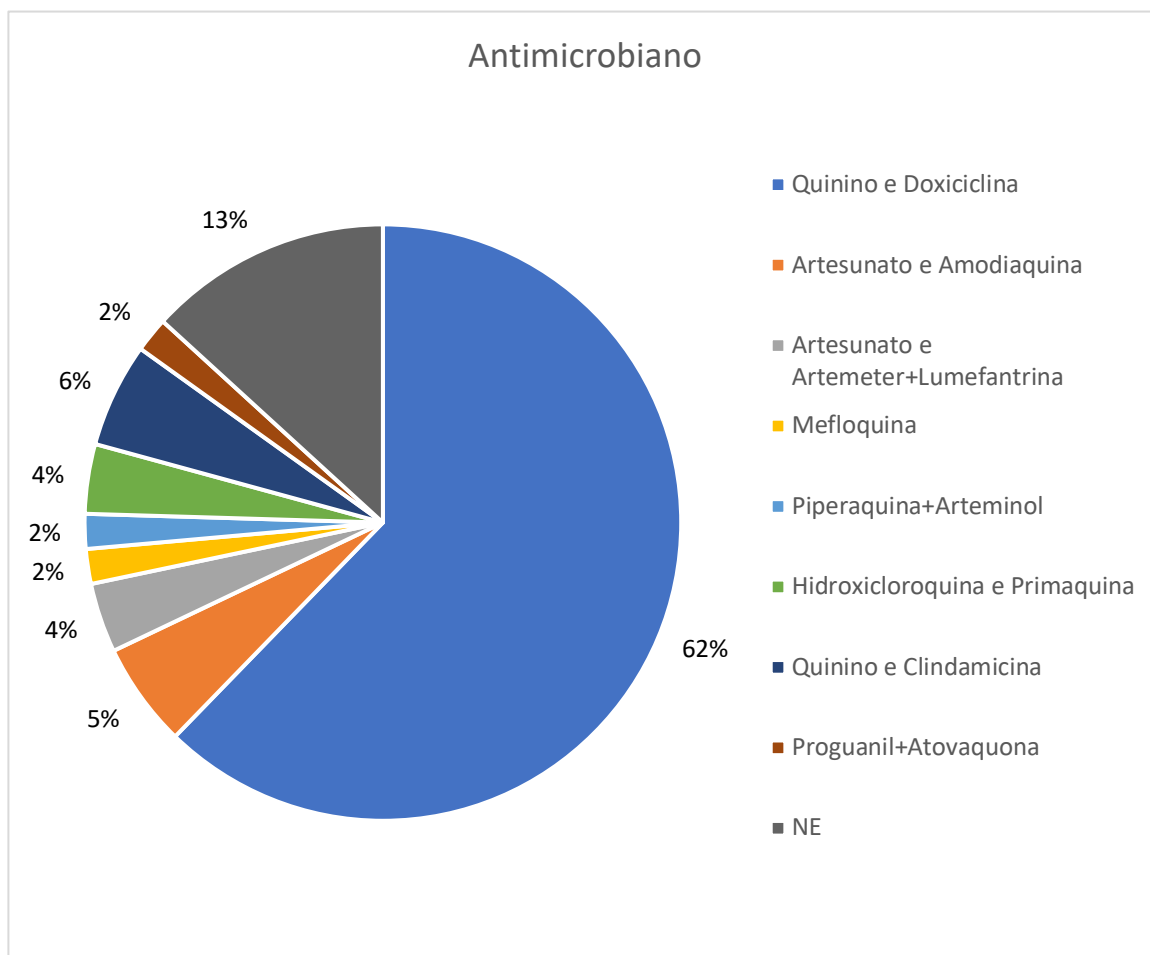


Gráfico 3 Antimicrobiano utilizado. NE – Não Especificado nos registos

Na tabela 6 podem ser consultados os diferentes aspetos relativos à abordagem terapêutica (incluindo a perceção do doente da necessidade de cuidados médicos). Já o gráfico 3 revela a opção de antimicrobiano escolhida. De realçar que apenas um doente necessitou de transfusões de concentrados eritrocitários, e que nenhum precisou transfusão de plaquetas ou de fatores de coagulação.

Por último, verificou-se 1 óbito (1,9%) nesta série, que ocorreu num indivíduo com internamento prolongado e múltiplas intercorrências. A causa de morte foi devida as estas intercorrências e não relacionada com malária (diretamente).

DISCUSSÃO

Podemos averiguar que os casos de malária assistidos no Hospital de Faro que necessitam de internamento são escassos. Num período de 11 anos houve apenas 53 doentes com diagnóstico laboratorial de malária confirmado a precisar de internamento. Assim regista-se uma mediana de 4 casos por ano, com um aumento da incidência entre 2014-2016, muito provavelmente relacionado com o pico de migração experienciado nessas datas.

Note-se que este número encontrado revela o quão subnotificados são os casos de malária no Algarve, uma vez que, no mesmo período, foram notificados em todo o Algarve (incluindo casos hospitalares e de ambulatório) 29 casos. Esta realidade já é mencionada por Fonseca (2014). (5,7)

CARACTERÍSTICAS DO VIAJANTE E VIAGEM

Da análise da tabela 2 pode-se criar um estereótipo do doente com malária: homem português de meia-idade que viajou por trabalho e não realizou quimioprofilaxia. Este tipo de viajante é congruente com outros estudos e sugerem um dos principais perfis de viajantes em Portugal. De facto, as características principais são muito semelhantes às encontradas por Monteiro (2015), Fonseca (2014) e Santos (2012). (7, 15,16,17, 18)

O destino de viagem mais concorrido foi Angola, com 35,8% dos casos. Tendo em conta a história e os laços económicos entre Portugal e este país africano, este resultado era expectável. Outras ex-colónias também ocupam lugares cimeiros (Guiné-Bissau e Moçambique com 9,4% e 7,5% dos casos, respetivamente), muito provavelmente pela mesma razão. Em Santos (2012), as ex-colónias também tiveram um lugar de destaque, em particular Angola. (18)

Trabalho e retorno ao país natal foram os motivos de viagem mais usuais, com 37.7% e 24.5% dos indivíduos, respetivamente. Contudo de notar que esta informação frequentemente não se encontrava nos registos clínicos (em 32.1% dos casos), o que pode levar a uma interpretação incorreta.

Tal como em Fonseca (2014) e em Santos (2012), em termos de quimioprofilaxia, uma percentagem muito diminuta tinha prescrição médica e desses muito poucos a cumpriram

na totalidade (apenas 5 dos 53 dos indivíduos cumpriu profilaxia). Mefloquina, atovaquona+proguanil e cloroquina foram as escolhas. A última opção é um pouco desconcertante, visto que é conhecida a resistência do *Plasmodium* no continente africano, não estando assim esta recomendada para profilaxia. Contudo o uso deste fármaco para profilaxia também é reportado noutros estudos, o que leva a sugerir uma necessidade de atualização por parte do médico prescritor e do viajante em relação ao padrão de resistências (7, 18, 19)

Incidindo agora sob a saúde prévia destes doentes, repare-se que 43,4% dos participantes já tinha sofrido pelo menos um episódio de paludismo prévio. Conjetura-se que isto poderá ser reflexo de más práticas de prevenção primária de malária como o uso de quimioprofilaxia (recorda-se que apenas 5 dos 43 indivíduos realizou efetivamente esta medida preventiva, ou seja, apenas 5,7%). Dois doentes tiveram o diagnóstico inaugural de infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), não obstante nenhum com critérios para Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

PARASITA INFETANTE

A espécie de parasita infetante foi predominantemente *Plasmodium falciparum* (87% de todos os casos), sendo que em 23% de todos os doentes havia múltiplas espécies (o *P. falciparum* entre elas). Considerando que esta espécie é responsável pela maioria dos casos de malária grave e que normalmente estes é que requerem internamento, é expectável que seja a espécie preponderante. Ressalva-se que poder-se-á estar perante um viés de seleção, pois esta amostra não representa todos os casos de paludismo em Portugal. Todavia pensa-se que caracteriza bem a população de doentes com malária que necessitam de internamento.

Curiosamente 9% e 23% dos casos a espécie infetante registada pelo laboratório foi “não especificada” e “*P. falciparum* e outras espécies”, respetivamente. Estes resultados devem-se possivelmente à inexperiência do patologista a identificar a espécie de *Plasmodium* (tendo em conta que a malária não é uma doença frequente em Portugal e a categorização requer prática constante) e ao desconhecimento de que a especiação tem implicações terapêuticas.

Em termos de parasitémias atingidas, só houve quantificação em 42 indivíduos, com

valores medianos de 1,3% e amplitude interquartil de 5,3%. Esta parasitemia mediana relativamente baixa com necessidade de internamento, ou seja, com gravidade clínica, poderá indicar que o limiar utilizado para definir hiperparasitemia (i.e., que defina malária severa) necessita de ser reduzido quando aplicado a populações sem semi-imunidade. Estes achados também são propostos por Tangpukdee (2012), quando sugerem um valor de *cutoff* de 0,5%. (20)

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS CASOS DE PALUDISMO

Este estudo é um exemplo do pleomorfismo de apresentação de casos de malária, existindo queixas em vários sistemas distintos, como músculo-esquelético, respiratório, digestivo e neurológico. Novamente os achados são muito sobreponíveis aos encontrados por Monteiro (2015). (15)

A febre foi o sintoma mais reportado (84,9% dos indivíduos), com um pico máximo mediano de 39°C e uma duração mediana de 1 dia. Esta curta duração poderá ser justificada pelo facto de ser um sintoma de doença considerado como grave pela população, o que leva a procura de assistência médica rapidamente e conseqüentemente ao início de tratamento eficaz. De notar que em apenas dois doentes foram solicitados exames para despiste de outras infeções tropicais, nomeadamente testes serológicos para dengue (considerando a epidemiologia da época, isto é surto de dengue no país de destino). Ambos revelaram-se negativos.

O segundo, terceiro e quarto sintomas mais referidos foram, respetivamente, mialgias (60,4%), cefaleias (54,7%) e arrepios (50,9%). Estes em conjunto com a febre caracterizam a síndrome febril clássico associado a malária.

Mudando o foco de sintomas para sinais, a manifestação clínica mais frequente foi a icterícia (22,6%), tão sobejamente associada à hemólise palúdica. De notar que clinicamente foi possível identificar 5 casos de disfunção cardiovascular (i.e., choque) e 3 casos de disfunção neurológica (i.e., Escala de Coma de Glasgow < 11 pontos), o que realça a importância de parâmetros clínicos para a identificação de casos de malária severa.

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS DOS CASOS DE PALUDISMO

Laboratorialmente foi possível identificar uma deterioração dos doentes ao longo do internamento. Houve uma redução da hemoglobina (hemoglobina mediana à entrada de 14 g/dL para 11,5 g/dL durante todo o internamento), porém apenas um paciente apresentou critérios de anemia palúdica grave e apenas esse necessitou de transfusões sanguíneas, refletindo a ausência de gravidade desta queda mediana. A trombocitopenia foi um marco nesta população, porém sempre assintomática. A ausência de discrasia hemorrágica e a ausência de transfusões de concentrados de plaquetas ou de fatores de coagulação, testemunham igualmente a não seriedade desta manifestação laboratorial neste estudo.

Considerando o metabolismo destes doentes, houve no total 7 episódios de hipoglicémia grave (i.e. < 40 mg/dL) que definem malária severa. Todavia dois *confounding bias* estão presentes, um que poderá subestimar esta manifestação e outro que a poderá sobrestimar. Um dos fármacos mais utilizados para o tratamento de malária nesta série foi o quinino, que tem como reação adversa frequente hipoglicémias. Isso poderá sobrestimar a incidência de hipoglicémia grave na população, o que em parte justifica o surgimento de mais 6 doentes com hipoglicémias já sob tratamento. Por outro lado, a utilização de fluidoterapia com dextrose tem o potencial de subestimar esta manifestação.

Finalmente, como seria de esperar em termos laboratoriais, esta população teve valores de Proteína C Reativa (marcador de inflamação) elevados, com um incremento ao longo do internamento. Isto demonstra a inflamação sistémica provocada por este parasita.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Falando primeiro da abordagem terapêutica por parte do doente, houve uma mediana de 3 dias entre o início dos sintomas e a procura de assistência médica e de 4 dias entre o começo da sintomatologia e o início de tratamento. Da experiência clínica, o primeiro atraso poderá dever-se a dois fatores: uma urgência em voltar para Portugal e procurar ajuda médica apenas neste país; desconhecimento da população geral da severidade dos casos de malária (como indica igualmente a ausência de quimioprofilaxia). Contudo isto contrasta com a procura de ajuda médica em caso de febre. Especula-se que sendo a

sintomatologia inicial frustrante e inespecífica, poderia conduzir a uma desvalorização por parte do doente (até ao surgimento de febre). O segundo atraso possivelmente terá uma origem multifatorial desde:

- Reconhecimento de que se está perante um viajante (nem sempre referido pelo doente e nem sempre questionado pelo médico)
- Encaminhamento do doente de um serviço de urgência periférico para o Hospital de Faro, onde há capacidade laboratorial para testar malária (este fator não se aplica a doentes que tenham procurado auxílio primeiramente na instituição referida)
- Realização do teste e obtenção do resultado (desde que o médico pede o exame complementar é necessário que: um enfermeiro colha o sangue; que o técnico processe a amostra e efetue o teste; que o próprio médico veja o resultado)
- Prescrição de antipalúdico (desde que o diagnóstico é conhecido, normalmente as seguintes ações são necessárias: pesquisa por parte do médico de qual o tratamento e posologia recomendados, prescrição do medicamento, envio do produto por parte do farmacêutico, administração do fármaco por enfermeiro)

Todos estes procedimentos demoram tempo e se a isto se juntar o ambiente caótico de um serviço de urgência, é espetável que ocorra um retardamento na toma do medicamento. Isto justifica facilmente a mediana de 1 dia entre a procura de assistência médica e a toma de antipalúdico.

Não obstante, pode-se concluir que é necessário instruir de forma mais intensa os viajantes sobre estes riscos, pois o primeiro passo na terapêutica de qualquer enfermidade é o reconhecimento da sua gravidade. Para além disso, o atraso na administração de antimalárico tem impacto no prognóstico, pelo que quanto mais precoce for o seu início menor será a mortalidade. Sugestões semelhantes são feitas por Fonseca (2014) e por Palma dos Reis (2012). (7,19)

Não se pode abordar o aspeto terapêutico, sem primeiro refletir sobre o grau de severidade de malária, pois este influencia o tratamento. Usando os critérios de gravidade da OMS (anexo 2) encontra-se nesta série 15 (28,3%) doentes que cumpriam estes

critérios para malária severa, sendo que 9 já os apresentavam à admissão. Em todos os casos o parasita infetante foi *P. falciparum* ou infecção mista de *P. falciparum* e outras espécies não identificadas. As razões para esta classificação foram: icterícia palúdica grave, choque compensado, choque descompensado, Escala de Coma de Glasgow < 11 pontos, hipoglicémia severa e parasitémia superior a 10%. De realçar que apesar de alguns indivíduos terem hemoglobinas baixas, nesta série apenas um chegou ao limiar de anemia palúdica grave.

Tendo em consideração os critérios de malária grave da OMS, apenas 15 doentes poderiam ser classificados como tal. Contudo os clínicos deliberaram que existiam mais 2 casos de malária severa, perfazendo um total de 17 doentes. Isto infere-se pela necessidade de internamento em unidades mais diferenciadas do que uma enfermaria geral (Unidade de Cuidados Intermédios ou Unidade de Cuidados Intensivos). Pode-se observar ainda que muitos dos doentes internados apenas fizeram terapêutica oral, ou seja, casos assumidos como malária não complicada ficaram internados (presume-se) para vigilância. Especula-se que esta escolha de local de tratamento (unidade diferenciada VS enfermaria geral e ambiente hospitalar VS ambulatório, respetivamente) se deva a uma perspetiva clínica subjetiva de gravidade, partilhada no mínimo por dois médicos (médico generalista que assiste o doente no serviço de urgência e o médico que interna). Não obstante, isto pode ser apenas espelho da precaução de profissionais de saúde não habituados a tratar casos de malária e a sua consciência de que esta pode ser uma enfermidade fatal. Este excesso de zelo tem como consequência o aumento dos custos nos cuidados destes doentes, podendo não ser de todo justificado. O presente trabalho não foi desenhado nem tem a potência para validar tais afirmações, pelo que outros estudos deverão ser equacionados para avaliar a adequação dos critérios de severidade da OMS para profissionais não familiarizados com esta patologia e para avaliar a necessidade de internamento em doentes com paludismo em ambiente não endémico.

Em relação ao antimalárico escolhido houve uma clara preferência pela combinação quinino+doxiciclina (62%). Contudo a escolha do medicamento dependia da disponibilidade local e pouco da vontade do médico assistente. Constrangimentos semelhantes são experienciados por Palma dos Reis (2012) e Santos (2012). (18, 19)

No CHUA, atualmente não existe um protocolo de atuação no serviço de urgência para

a abordagem a doentes com malária. De facto, até há relativamente pouco tempo a utilização do artesunato variava, pois este não estava sempre disponível na farmácia hospitalar. Todavia, considerando que este fármaco era requerido e necessário para tratamento destes doentes, houve uma remodelação e agora já faz parte do reportório habitual da farmácia desta instituição. Isto apenas enfatiza a importância do estado de vigilância constante e da realização de trabalhos semelhantes a esta tese, para adaptar a prática clínica à realidade local.

Ainda no que toca aos antipalúdicos, note-se que a primaquina não foi utilizada em nenhum doente, apesar das recomendações sugerirem o seu uso em casos de malária por *P. vivax* ou por *P. ovalae*. As razões para tal ocorrência são desconhecidas, contudo o facto de o laboratório emitir o resultado “*P. falciparum* e outras espécies” poderá condicionar o clínico a focar-se no *P. falciparum* e “ignorar” as restantes espécies. (2)

Tendo em conta que Portugal não é um país endémico para malária, a utilização de primaquina para reduzir a transmissibilidade do *P. falciparum* não está recomendada. Contudo, considerando que se está perante uma população de viajantes, poder-se-ia ter equacionado o seu uso no tratamento de doentes com *P. falciparum* que iriam viajar para áreas de baixa endemicidade. (2)

O tratamento não passou apenas por antipalúdicos. A fluidoterapia foi utilizada em 53,8% dos doentes e a oxigenioterapia em 50,9%, mostrando a necessidade de várias armas terapêuticas para o tratamento deste tipo de doentes.

LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser apontadas, pois os resultados devem ser interpretados à sua luz.

A amostra foi diminuta. Ao longo dos 11 anos de estudo apenas necessitaram de internamento pouco mais de 50 doentes com malária, fazendo desta uma doença pouco frequente em Portugal. Números semelhantes são apontado por Monteiro (2015). (15)

Outra limitação advém da utilização de registos médicos para estudos epidemiológicos. Estes registos não são escritos com o intuito de investigação, mas sim com o necessário para a assistência ao doente. Desta forma a colheita dos dados foi um

pouco conturbada, surgindo com alguma frequência doentes sem referência a certas variáveis em estudo.

Exames para outras infecções tropicais não estão disponíveis no hospital de Faro, sendo realizados em instituições exteriores (pedidos subordinados a burocracia considerável e resultados sujeitos a demora). Teria sido importante ter-se realizado estas análises, uma vez que por vezes há concomitância de infecção de malária com outros agentes dos trópicos. Isto, para além de ter implicações clínicas, pode constituir uma variável de confundimento e, conseqüentemente, uma limitação.

Estas três contingências fizeram com que se optasse por não realizar testes de inferência estatística. Numa era onde o *P-hacking* é comum, o autor não quis ceder a essa tentação. O trabalho não foi desenhado de forma a possuir potência suficiente a fim de garantir um baixo número de falsos negativos e não tem tamanho aceitável para obter uma taxa de falsos positivos razoável. Para além disso o foco principal desta tese de mestrado é reunir e descrever dados sobre uma realidade ainda não documentada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A malária é uma doença cuja severidade pode ser considerável. Apesar de não existir casos autóctones em Portugal, esta patologia aparece nos serviços de urgência, sendo por isso necessária uma vigilância ativa. É espetável que os casos aumentem ao longo dos anos, fruto do aumento das viagens internacionais e da migração. Nesta pequena série o doente típico encontrado foi homem de meia-idade que viaja por trabalho, que não cumpre quimioprofilaxia, que se apresenta no serviço de urgência com febre e com infeção por *Plasmodium falciparum*. Estes achados são semelhantes aos encontrados por outras séries em Portugal. Observou-se igualmente uma perceção de gravidade por parte dos clínicos que por vezes não cumpre os critérios de gravidade internacionais, bem como uma facilidade para o internamento hospitalar. Estudos para verificar se esta cautela é necessária ou não deverão ser equacionados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harrison, T., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. and Loscalzo, J. (2015) *Harrison's principles of internal medicine*. 19ª Edição. Nova Iorque: McGraw-Hill
2. World Health Organization (2021), *WHO Guidelines for Malaria*. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1332432/retrieve>. (Consultado a 13/03/2022)
3. Morais, J. (2014) “Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras — I parte“. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 10, pp 47-53
4. Morais, J. (2014) “Malária em Portugal: passado, presente e perspectivas futuras — II parte“. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 10, pp. 113-121
5. Governo da República Portuguesa – Ministério da Saúde. (2018) *Doenças de Declaração Obrigatória*. Disponível em: https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/doencas-de-declaracao-obrigatoria/table/?flg=pt&disjunctive.regiao_de_saude_de_notificacao&disjunctive.residencia_nut_iii&disjunctive.doenca_de_declaracao_obrigatoria&disjunctive.sexo&disjunctive.grupo_etario&sort=tempo. (Consultado a 13/03/2022)
6. Gomes, E., Capinha, C., Rocha, J. and Sousa, C. (2016) Mapping Risk of Malaria Transmission in Mainland Portugal Using a Mathematical Modelling Approach. *PLOS ONE*, 11, doi: 10.1371/journal.pone.0164788
7. Fonseca, A., Dias, S., Baptista, J., Torgal, J. (2014) “The Burden of Imported Malaria in Portugal 2003 to 2012”, *Journal of Travel Medicine*, 21 (5): 354–356. doi: 10.1111/jtm.12141
8. Center for Disease Control USA. (2018) *CDC - Malaria - Malaria Prevention Recommendations: Malaria Outbreak in Ginosa, Italy*. Atlanta: CDC. Disponível em: https://www.cdc.gov/malaria/new_info/2017/Italy_2017.html (Consultado a 8 de Maio de 2018).
9. European Centre for Disease Prevention and Control. (2018) *Malaria outbreak in Greece (2012-13)*. Solna: ECDC. Disponível em:

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/malaria/threats-and-outbreaks/malaria-outbreak-greece-2012-13> (Consultado a 8 de Maio de 2018).
10. European Centre for Disease Prevention and Control. (2018) *Malaria, “autochthonous” - Italy*. Solna: ECDC. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/malaria-autochthonous-italy> (Consultado a 8 de Maio de 2018).
 11. Ministério da Saúde de Portugal. (2018) *Grupos de Diagnósticos Homogéneos*. Lisboa: Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www2.acss.min-saude.pt/Default.aspx?TabId=460&language=pt-PT> (Consultado a 9 Out. 2018).
 12. Fonseca, A., Dias, S., Baptista, J., Torgal, J. (2014) “The Burden of Imported Malaria in Portugal 2003 to 2012”. *Journal of Travel Medicine*, 21, 354–356. doi: 10.1111/jtm.12141
 13. Buck, C. (2014) *ICD-9-CM for Hospitals Vol. 1, 2 & 3*. Filadélfia: Saunders
 14. Weerakkody, Y. (2022) “Pulmonary edema “. *Radiopaedia.org*. doi: <https://doi.org/10.53347/rID-16256>
 15. Monteiro, M., Vilaça, A., Pimentel, T., Estrada, A. (2015) “Malária – Estudo Retrospectivo de 12 Anos no Hospital de Braga”, *Medicina Interna – Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*, 22(4), 190-195. Disponível em: https://www.spmi.pt/revista/vol22/vol22_n4_2015_190_195.pdf (consultado a 30/03/2022)
 16. Conceição, C., Medeiros, M., Pereira, N., Gonçalves, L., Antunes, A., Blondé E., Teodósio, R., Araújo, C., Pereira, F. (2021) “Problemas de Saúde Durante e Após a Viagem: Um Estudo Observacional Prospetivo Numa Consulta de Viajante em Portugal”, *Acta Médica Portuguesa*, 34(12), 842-850. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.14098>
 17. Prazeres, F. (2022, fevereiro). Carta ao Editor Referente a “Problemas de Saúde Durante e Após a Viagem: Um Estudo Observacional Prospetivo Numa Consulta de Viajante em Portugal” [Carta ao Editor]. *Acta Médica Portuguesa*, 152-159. doi: <https://doi.org/10.20344/amp.17641>
 18. Santos, L., Abreu, C., Xerinda, S., Tavares, M., Lucas, R., Sarmiento, A. (2012)

“Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases” *Malaria Journal* 11:96 Disponível em:

<https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-11-96>

(consultado a 06/07/2022)

19. Palma dos Reis, I. *et al* (2012) “Malaria Grave Importada em Doentes Críticos”, *Acta Médica Portuguesa*, 25(5):271-276
20. Tangpukdee, N., Krudsood, S., Kano, S., Wilairatana, P. (2012) “Falciparum malaria parasitemia index for predicting severe malaria”, *International Journal of Hematology*, 34(3), 320-7. doi: 10.1111/j.1751-553X.2011.01398.x

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis selecionadas e momento de colheita

Tabela 2 – Características Sociodemográficas da População em Estudo

Tabela 3 – Antecedentes Pessoais da População em Estudo

Tabela 4 – Manifestações Clínicas da População em Estudo

Tabela 5 – Dados Clínico-Laboratoriais da População em Estudo

Tabela 6 – Abordagem Terapêutica

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de Casos de Malária Internados ao longo dos 11 anos de estudo

Gráfico 2 – Espécies de *plasmodium* encontradas na população em estudo.

Gráfico 3 – Antimicrobiano utilizado

**ANEXO 1 TABELA DE OPERACIONALIZAÇÃO DE
VARIÁVEIS**

Número da Variável	Variável	Notação		Escala de Medida	Domínio	Definição
1	Idade	Idade		Quantitativa Discreta	18 a 100	Idade do(a) doente em anos
2	Género	Genero		Qualitativa Nominal	0 – Masculino 1 – Feminino	Género do(a) doente
3	Nacionalidade	Nacional		Qualitativa Nominal	- NR -Não registado	Nacionalidade registada no processo
4	Profissão	Profissao	Qualitativa Nominal	- NR -Não registado	Profissão registada no processo	
5	País de provável aquisição	Pais_aquisicao	Qualitativa Nominal	- NR -Não registado	País onde provavelmente o(a) doente terá adquirido malária de acordo com os dados registados	
6	Motivo de Viagem	Motivo_viagem		Qualitativa Nominal	0 – Lazer 1 – Visitar Familiares 2 – Trabalho/Voluntariado NR -Não registado	Motivo de viagem associada ao episódio de malária de acordo com dados registados no processo
7	Residência	Residencia		Qualitativa Nominal	1- Portugal 2 - NR -Não registado	País de residência do(a) doente registado no processo

8	Mês e Ano de Admissão	MA_admissao	Qualitativa Intervalar	01/2008-12/2018	Data de admissão do(a) doente
9	Antecedentes Pessoais	AP	Qualitativa Nominal	- NR -Não registado	Antecedentes pessoais diagnosticados previamente à viagem registados no processo
10	Tempo entre início de sintomas e procura médica	T_medico	Quantitativa Discreta	Horas NR -Não registado	Tempo que decorreu entre o início dos sintomas e a procura de ajuda médica
11	Tempo entre início de sintomas e tratamento	T_tratamento	Quantitativa Discreta	Horas NR -Não registado	Tempo que decorreu entre o início dos sintomas e o início de medicamentos antimaláricos
12	Febre (queixa)	Febre_1	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de febre (temperatura axilar superior ou igual a 38,0 °C) ou sensação de febre não mensurada, pelo doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica
13	Febre (pico máximo)	Febre_2	Quantitativa Contínua	38,0 – 42,0	Temperatura máxima registada durante o período de doença em graus Celsius, medida pelo profissional de saúde ou

					relatada pelo doente ou acompanhante
14	Febre resolução	Febre_3	Quantitativa Discreta	Dias	Dias desde início de febre até à sua resolução
15	Arrepios	Arrepios	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de arrepios, pelo doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica
16	Suores	Suores	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de suores, pelo doente ou seu acompanhante antes da procura de ajuda médica
17	Náuseas	Nauseas	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de náuseas, pelo doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica
18	Cefaleias	Cefaleias	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de cefaleias, pelo doente ou seu acompanhante antes da procura de ajuda médica
19	Tosse	Tosse	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de tosse, pelo doente ou seu

					acompanhante, antes da procura de ajuda médica
20	Diarreia	Diarreia	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de diarreia pelo doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica
21	Dor abdominal	Dor_abdominal	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de dor abdominal, pelo doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica
22	Artralgias	Artralgias	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de artralgias, pelo doente ou seu acompanhante, O(A) doente ou acompanhante refere como queixa
23	Mialgias	Mialgias	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de mialgias, pelo doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica
24	Prostração	Prostracao_a	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de sensação de cansaço extremo que impossibilita a deambulação ou o levante sem auxílio, pelo

					doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica
25	Desorientação Espacial	Desorientacao_e	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Observada desorientação espacial (o/a doente não consegue responder de forma adequada à questão “onde está?”) por acompanhante ou profissional de saúde, antes ou durante a admissão
26	Desorientação Temporal	Desorientacao_t	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Observada desorientação temporal (o/a doente não consegue responder de forma adequada a uma das seguintes questões: “que dia da semana é hoje?”; “que dia do mês é hoje?”) por acompanhante ou profissional de saúde, antes ou durante a admissão
27	Desorientação Pessoal	Desorientacao_p	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Observada desorientação pessoal (o/a doente não consegue responder de

					forma adequada à questão “qual é o seu nome?”) por acompanhante ou profissional de saúde, antes ou durante a admissão
28	Convulsões	Convulsoes	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Observada convulsão pelo(a) acompanhante ou profissional de saúde, antes ou durante a admissão
29	Icterícia	Ictericia	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Icterícia observada por profissional de saúde antes ou durante a admissão
30	Epistáxis	Epistaxis	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de epistaxis prolongada ou frequente, pelo doente ou seu acompanhante, antes da procura de ajuda médica ou observada por profissional de saúde no momento de admissão
31	Gengivorragias	Gengivorragias	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de gengivorragia prolongada ou frequente, pelo doente ou seu acompanhante,

					antes da procura de ajuda médica ou observada por profissional de saúde no momento de admissão
32	Hemorragia Digestiva Alta	HDA	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de vómito de sangue ou com sangue, pelo doente ou seu acompanhante antes da procura de ajuda médica ou observada por profissional de saúde no momento de admissão
33	Hemorragia Digestiva Baixa	HDB	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Registo de queixa de perda de sangue pelo ânus, pelo doente ou seu acompanhante antes da procura de ajuda médica ou observada por profissional de saúde no momento de admissão
34	Metrorragias	Metrorragias	0 – Negado ou não registado	0 – Negado ou não registado	Registo de queixa de perda prolongada ou frequente de sangue pela vagina, pelo doente ou seu acompanhante antes da procura de ajuda médica

					ou observada por profissional de saúde no momento de admissão
35	Sangramento de Local de Punção	Sangramento_puncao	Qualitativa Nominal	0 – Negado ou não registado 1 – Registado	Observado por profissional de saúde sangramento prolongado ou frequente de um local de punção
36	Pressão Arterial Sistólica na Admissão	PAS_a	Quantitativa Contínua	0-250 NR -Não registado	Pressão Arterial Sistólica medida na admissão em mmHg
37	Pressão Arterial Diastólica na Admissão	PAD_a	Quantitativa Contínua	0-250 NR -Não registado	Pressão Arterial Diastólica medida na admissão em mmHg
38	Pressão Arterial Sistólica mínima durante o internamento	PAS_i	Quantitativa Contínua	0-250 NR -Não registado	Pressão Arterial Sistólica mínima medida durante o internamento em mmHg
39	Pressão Arterial Diastólica mínima durante o internamento	PAD_i	Quantitativa Contínua	0-250 NR -Não registado	Pressão Arterial Diastólica mínima medida durante o internamento em mmHg
40	Extremidades frias na admissão	EF_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de extremidades frias, observado por profissional de saúde

41	Tempo de reperfusão capilar na admissão	TRC_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de tempo de reperfusão capilar superior ou igual a 3 segundos, observado por profissional de saúde
42	Gradiente de temperatura ao longo dos membros na admissão	GT_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de gradiente de temperatura ao longo dos membros, observado por profissional de saúde
43	Débito urinário na admissão	DU_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de débito urinária inferior a < 0,5 mL/kg/min, observado por profissional de saúde
44	Pressão arterial sistólica inferior a 80 na admissão	PAS80_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de pressão arterial sistólica inferior a 80 mmHg, observado por profissional de saúde
45	Choque na Admissão	Choque_a	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim	Variável composta pela presença da resposta 1 em pelo menos 3 das seguintes variáveis na admissão: 39-43

46	Extremidades frias no internamento	EF_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de extremidades frias, observado por profissional de saúde
47	Tempo de reperfusão capilar no internamento	TRC_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de tempo de reperfusão capilar superior ou igual a 3 segundos, observado por profissional de saúde
48	Gradiente de temperatura ao longo dos membros no internamento	GT_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de gradiente de temperatura ao longo dos membros, observado por profissional de saúde
49	Débito urinário no internamento	DU_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de débito urinária inferior a < 0,5 mL/kg/min, observado por profissional de saúde
50	Pressão arterial sistólica inferior a 80 no internamento	PAS80_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de pressão arterial sistólica inferior a 80 mmHg, observado por profissional de saúde
51	Choque no internamento	Choque_i	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim	Variável composta pela presença da resposta 1 em pelo menos 3 das seguintes variáveis: 45-49

52	Saturação Periférica de O2 na Admissão	SatO2_a	Quantitativa Contínua	0-100 NR -Não registado	Saturação Periférica de O2 medida na admissão em percentagem
53	Saturação Periférica de O2 mínima durante o internamento	SatO2_m	Quantitativa Contínua	0-250 NR -Não registado	Saturação Periférica de O2 mínima medida durante o internamento em mmHg
54	Escala de Coma de Glasgow <11 na admissão	ECG_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de Escala de Coma de Glasgow <11 na admissão
55	Convulsões em 24 horas na admissão	C24_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de duas ou mais convulsões em 24 horas na admissão
56	Hipoglicémia na admissão	Hipogli_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Glicémia inferior < 40 mg/dL na admissão
57	Anemia severa na admissão	Anemia_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Hemoglobina inferior a 70 g/L com contagem de parasitas superior a 10000/ μ L na admissão
58	Creatinina elevada na admissão	Creat_ele_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Creatinina na admissão superior a 3 mg/dL
59	Bilirrubina elevada na admissão	Bili_ele_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Bilirrubina Total na admissão superior a 3 mg/dL com contagem de

					parasitas superior a 100000/ μ L na admissão
60	Hemorragia na admissão	Hemorragia_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Variável composta pela presença da resposta 1 em pelo menos uma das seguintes variáveis: 34, 35, 36, 37, ou 39
61	Parasitémia superior a 10% na admissão	Parasitemia10_a	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Parasitémia superior a 10% na admissão
62	Critérios de Malária Severa na Admissão	Crit_sev_a	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim	Variável composta pela presença da resposta 1 em pelo menos uma das seguintes variáveis: 23, 44, 53-60, 87
63	Escala de Coma de Glasgow <11 durante o internamento	ECG_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de Escala de Coma de Glasgow <11 durante o internamento
64	Prostração durante o internamento	Prostracao_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de prostração (como descrita na variável 23) durante o internamento
65	Convulsões em 24 horas durante o internamento	C24_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Registo de duas ou mais convulsões em 24 horas durante o internamento

66	Bicarbonato sérico inferior < 15 mmol/L durante o internamento	HCO3<15_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Bicarbonato sérico inferior < 15 mmol/L durante o internamento
67	Hipoglicémia durante o internamento	Hipogli_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Glicémia inferior < 40 mg/dL durante o internamento
68	Anemia severa durante o internamento	Anemia_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Hemoglobina inferior a 70 g/L com contagem de parasitas superior a 10000/μL durante o internamento
69	Creatinina elevada durante o internamento	Creat_ele_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Creatinina durante o internamento superior a 3 mg/dL
70	Bilirrubina elevada durante o internamento	Bili_ele_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Bilirrubina Total durante o internamento superior a 3 mg/dL com contagem de parasitas superior a 100000/μL durante o internamento
71	Hemorragia durante o internamento	Hemorragia_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Presença durante o internamento de: gengivorragia prolongada ou frequente, de epistáxis

					prolongada ou frequente, de sangramento de local de punção prolongado ou frequente, de hemorragia digestiva baixa ou de hemorragia digestiva alta
72	Parasitémia superior a 10% durante o internamento	Parasitemia10_i	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Parasitémia superior a 10% durante o internamento
73	Critérios de Malária Severa durante o Internamento	Crit_sev_i	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim	Variável composta pela presença da resposta 1 em pelo menos uma das seguintes variáveis: 50, 62-71, 88
74	Quimioprofilaxia	Quimio_c	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim NR -Não registado	Realização de quimioprofilaxia
75	Adesão à quimioprofilaxia			0 – Não completa 1 - Completa NR -Não registado	Registo das declarações do doente/acompanhante sobre se cumpriu a quimioprofilaxia como prescrito, antes, durante e após a viagem

76	Quimioprofilaxia Tipo	Quimio_t	Qualitativa Nominal	- Mefloquina - Atavaquona + proguanilo (Malarone) - Doxiciclina - NR -Não registado	Medicamento registado como usado na quimioprofilaxia
77	Hemoglobina na Admissão	Hb_a	Quantitativa Contínua	20 a 180 NR -Não registado	Valor de hemoglobina na admissão em g/L
78	Leucócitos na Admissão	Leuc_a	Quantitativa Contínua	0 a 50 NR -Não registado	Valor de leucócitos na admissão em $N \times 10^9$ leucócitos/L
79	Plaquetas na Admissão	Plaq_a	Quantitativa Contínua	0 a 1000 NR -Não registado	Valor de plaquetas na admissão em $N \times 10^9$ plaquetas/L
80	Hematócrito na Admissão	HT_a	Quantitativa Contínua	10 a 70 NR -Não registado	Valor de hematócrito na admissão em percentagem
81	Proteína C Reactiva na Admissão	PCR_a	Quantitativa Contínua	3 a 700 NR -Não registado	Valor de pCr na admissão em mg/L
82	Creatinina na Admissão	Creat_a	Quantitativa Contínua	0,5 a 15 NR -Não registado	Valor de creatinina na admissão em mg/dL
83	INR na Admissão	INR_a	Quantitativa Contínua	0,5-10 NR -Não registado	Valor de INR na admissão
84	Bilirrubina Total na Admissão	BT_a	Quantitativa Contínua	0 a 15 NR -Não registado	Valor de bilirrubina total na admissão em mg/dL
85	Glicémia na Admissão	Gli_a	Quantitativa Contínua	0-700 NR -Não registado	Valor de glicémia na admissão em mg/dL

86	Espécie de Parasita	Especie	Qualitativa Nominal	0 – Plasmodium falciparum 1 – Plasmodium vivax 2 – Plasmodium ovale 3 – Plasmodium malarie 4 – Plasmodium knowlesi 5 – Espécie não referida	Espécie de Parasita
87	Parasitemia na Admissão	Parasitemia_a	Quantitativa Contínua	0 – 100 NR -Não registado	Valor de parasitemia na admissão em perctagem
88	Edema Pulmonar na Admissão	EP_a	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim - NR -Não registado	Evidência de edema pulmonar na radiografia do tórax na admissão
89	Edema Pulmonar durante o internamento	EP_i	Qualitativa Nominal	0 – Não 1 – Sim - NR -Não registado	Evidência durante o internamento de edema pulmonar na radiografia do tórax
90	Hemoglobina mínima no internamento	Hb_i	Quantitativa Contínua	20 a 180 NR -Não registado	Valor mínimo de hemoglobina durante o internamento em g/L
91	Hematócrito mínimo no internamento	Ht_min	Quantitativa Contínua	10 a 70 NR -Não registado	Valor de Hematócrito mínimo durante o internamento em percentagem

92	Hematócrito máximo no internamento	Ht_max	Quantitativa Contínua	10 a 70 NR -Não registado	Valor de Hematócrito máximo durante o internamento em percentagem
93	Leucócitos mínimos no internamento	Leuc_min	Quantitativa Contínua	0 a 50 NR -Não registado	Valor de leucócitos mínimo durante o internamento em $N \times 10^9$ leucócitos/L
94	Leucócitos máximos no internamento	Leuc_max	Quantitativa Contínua	0 a 50 NR -Não registado	Valor de leucócitos máximo durante o internamento em $N \times 10^9$ leucócitos/L
95	Plaquetas mínimas no internamento	Plaq_min	Quantitativa Contínua	0 a 1000 NR -Não registado	Valor de Plaquetas mínimo durante o internamento em $N \times 10^9$ plaquetas/L
96	Plaquetas máximas no internamento	Plaq_max	Quantitativa Contínua	0 a 1000 NR -Não registado	Valor de Plaquetas máximo durante o internamento em $N \times 10^9$ plaquetas/L
97	Proteína C Reactiva Máxima durante o Internamento	PCR_i	Quantitativa Contínua	3 a 700 NR -Não registado	Valor de pCr máximo durante o internamento em mg/L

98	Creatinina máxima máximo durante o internamento	Creat_i	Quantitativa Contínua	0,5 a 15 NR -Não registado	Valor de creatinina máxima durante o internamento em mg/dL
99	INR máximo durante o internamento	INR_i	Quantitativa Contínua	0,5-10 NR -Não registado	Valor de INR máximo durante o internamento
100	Bilirrubina Total máximo durante o internamento	BT_i	Quantitativa Contínua	0 a 15 NR -Não registado	Valor de bilirrubina total máximo durante o internamento em mg/dL
101	Glicémia (máxima no internamento)	Gli_max	Quantitativa Contínua	0-700 NR -Não registado	Valor máximo de glicémia durante o internamento em mg/dL
102	Glicémia (mínima no internamento)	Gli_min	Quantitativa Contínua	0-700 NR -Não registado	Valor mínimo de glicémia durante o internamento em mg/dL
103	Parasitémia máxima durante o internamento	Parasitemia_i	Quantitativa Contínua	0 – 100 NR -Não registado	Percentagem de parasitémia máximo durante o internamento
104	VIH	VIH	Qualitativa Nominal	0 – Negativo 1 – Novo diagnóstico 2 – Previamente positivo sem estar medicado	Estado do participante em relação a infecção por VIH

				3 – Previamente positivo a cumprir medicação	
105	Local de Tratamento	Local	Qualitativa Nominal	0 – Enfermaria Geral de Medicina Interna 1 – Enfermaria Geral de Infecçciologia 2 – Unidade de Cuidados Intermédios 3 – Unidade de Cuidados Intensivos	Tipo de enfermaria onde o (a) doente ficou internado
106	Antimicrobianos para malária	Antimicro	Qualitativa Nominal	- NR -Não registado	Antimicrobianos usados para o tratamento directo de malária
107	O2 suplementar	O2_sup	Qualitativa Nominal	0 – Não ou não registado 1 – Sim	Uso de oxigenoterapia
108	Fluidoterapia (tipo)	Fluido_t	Qualitativa Nominal	- NR -Não registado	Tipo de fluído endovenoso utilizado nas primeiras 72 horas de internamento
109	Dias de Internamento em Unidade de Cuidados Intensivos	Dias_inten	Quantitativa Discreta	-	Número de dias de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos (o dia de entrada e o de saída contabilizam um dia cada)

110	Dias de Internamento em Unidade de Cuidados Intermédios	Dias_inter	Quantitativa Discreta	-	Número de dias de internamento em Unidade de Cuidados Intermédios (o dia de entrada e o de saída contabilizam um dia cada)
111	Dias de Internamento total	Dias_t	Quantitativa Discreta	-	Número de dias total de internamento (o dia de entrada e o de saída contabilizam um dia cada)
112	Desfecho	Desfecho	Qualitativa Nominal	0 – Vivo (a) 1 – Falecido (a) 2 – Transferência 3 – Alta contra parecer médico	Desfecho do internamento

**ANEXO 2 CRITÉRIOS DE MALÁRIA SEVERA SEGUNDO
OMS**

- Alteração do Estado de Consciência: prejudicada: Escala de Coma de Glasgow < 11 em adultos ou Escala de Blantyre < 3 em crianças
- Prostração: Fraqueza generalizada de modo que o doente não consegue sentar-se, ficar em pé ou andar sem ajuda
- Convulsões múltiplas: Mais de dois episódios em 24 horas
- Acidose: déficit de base > 8 mEq/L ou, se não disponível, um nível de bicarbonato plasmático < 15 mmol/L ou lactato plasmático venoso \geq 5 mmol/L. A acidose grave manifesta-se clinicamente como desconforto respiratório (respiração rápida, profunda e difícil).
- Hipoglicemia: glicose no sangue ou plasma < 2,2 mmol/L (< 40 mg/dL)
- Anemia malárica grave: concentração de hemoglobina \leq 5 g/dL ou hematócrito \leq 15% em crianças < 12 anos de idade (< 7 g/dL e < 20%, respetivamente, em adultos) com parasitemias > 10000/ μ L
- Lesão renal aguda: Creatinina sérica > 265 μ mol/L (3 mg/dL) ou ureia no sangue > 20 mmol/L
- Icterícia: bilirrubina plasmática ou sérica > 50 μ mol/L (3 mg/dL) com parasitemia > 100000/ μ L
- Edema pulmonar: confirmado radiologicamente ou oxigênio saturação de oxigênio < 92% em ar ambiente com frequência respiratória > 30 ciclos por minuto, muitas vezes acompanhada de tiragem torácica e crepitações na auscultação
- Díástase Hemorrágica: Inclui epistáxis recorrente ou prolongada do nariz, gengivorragias, sangramento de locais de punção venosa; hemateméses ou melenas

- Choque: Choque compensado é definido como tempo de reperfusão capilar ≥ 3 segundos ou gradiente de temperatura na perna (distal a proximal), sem hipotensão. Choque descompensado é definido como pressão arterial sistólica < 70 mmHg em crianças ou < 80 mmHg em adultos, com evidência de perfusão prejudicada (periferia fria ou tempo de reperfusão capilar prolongado).
- Hiperparasitemia: *P. falciparum* parasitemia $> 10\%$