

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Malária – Revisão retrospectiva de casos
hospitalizados no Centro Hospitalar e
Universitário do Porto**

Rui André Mendes Ribeiro

M

2020



U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina - Universidade do Porto

“Malária – Revisão retrospectiva de casos hospitalizados no Centro Hospitalar e Universitário do Porto”

Rui André Mendes Ribeiro

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

ruiamribeiro28@gmail.com

Orientador: Dr. Arlindo Paulo de Sá Guimas

- Assistente Hospitalar Graduado no Centro Hospitalar Universitário do Porto
- Colaborador Externo de Medicina II no MIM do ICBAS

Coorientador: Doutor Rui Sarmento e Castro

- Assistente Graduado Sénior no Centro Hospitalar Universitário do Porto
- Diretor do Departamento de Medicina do Centro Hospitalar do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

- Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal



Porto, maio de 2020

O aluno,

Rui André Mendes Ribeiro

Rui André Mendes Ribeiro

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

Porto, maio de 2020

Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Arlindo Guimas, pelo apoio, dedicação, motivação e disponibilidade na realização deste projeto, apesar da situação mais complicada e conturbada em que a concretização da tese se inseriu, numa época pandémica do covid-19. Agradecer ainda por me acompanhar durante toda esta jornada, pela transmissão pragmática, visão crítica e precisa de conhecimentos imprescindíveis a este estudo, que certamente me ajudarão ao longo da vida.

Ao meu coorientador, Doutor Rui Sarmiento e Castro, pela disponibilidade e apoio na concretização deste projeto e contributo durante o estudo.

A toda a minha família, em especial aos meus pais, por me terem acompanhado ao longo deste percurso da faculdade e por fazerem parte da minha vida.

À Joana pois sempre me incentivou, acompanhou e ajudou na finalização deste projeto. A todos os meus amigos e amigas, pela força, boa disposição, disponibilidade e amizade.

Resumo

Introdução: Atualmente, na Europa, apesar da maioria dos países serem considerados livres de malária, os casos registados desta patologia têm vindo a aumentar ao longo dos últimos anos. Muitas áreas continuam endémicas e a utilização de medidas preventivas continuam inadequadas ou insuficientes. Com o aumento da mobilidade verificado para zonas onde a malária é considerada endémica, e com Portugal a manter ligações privilegiadas com algumas destas regiões do globo, novas preocupações têm surgido, como o aumento da incidência de casos de malária importada ou casos de maior gravidade clínica. A malária, patologia causada pelos parasitas do género *Plasmodium*, deve suspeitar-se quando um doente que esteve numa zona endémica apresenta sintomatologia como febre, muitas vezes associada a paroxismos clássicos e regulares e tremores intensos. De acordo com a sintomatologia, esta divide-se em malária não complicada ou malária severa, com repercussões ao nível da decisão terapêutica e do prognóstico associado.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo efetuar uma caracterização epidemiológica, clínica e terapêutica de todos os casos de malária diagnosticados no Centro Hospitalar e Universitário do Porto nos últimos 7 anos e posterior comparação com os dados existentes na literatura. Pretende-se ainda fazer uma avaliação do *outcome* final, verificando na amostra fatores de risco para uma evolução adversa.

Material e Métodos: Trata-se de um estudo de investigação observacional retrospectivo, com recurso aos registos clínicos de todos os casos diagnosticados com malária no CHUP, desde o dia 1 de janeiro de 2012 até 31 de dezembro de 2018, em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos.

Resultados: Integraram o estudo, um total de 95 casos, 79 do sexo masculino (80%) com idade média de 41,4 anos. Destes, 80% eram europeus com o provável local de infeção (70,5%) em Angola. O pico de incidência verificou-se em 2014 com 21 casos e durante os meses de junho, julho e agosto com 40% dos casos registados. A maioria dos doentes não apresentava co-morbilidades (69,5%) nem efetuou profilaxia previamente (88,4%). As principais manifestações clínicas apresentadas foram febre (95,8%), mialgias (66,3%) e cefaleias (57,9%). Nos doentes com classificação de malária severa, 34 casos (35,8%), as principais manifestações de severidade foram trombocitopenia (76,5%) e hiperparasitémia (70,6%). A espécie mais comumente identificada foi o *P. falciparum* (75,8%) e o tratamento realizado foi em 74,7% dos casos, quinino e doxiciclina durante 6,7 dias. A maioria dos doentes, 47,5% dos casos, não apresentou complicações associadas, e dos que apresentaram foram principalmente alterações auditivas (17,9%) ou gastrointestinais (11,6%). O *score* de gravidade médio dos casos diagnosticados com malária situou-se nos 1,58 pontos. A idade avançada ($p<0,001$), a inexistência de profilaxia ($p=0,008$) e a existência de co-morbilidades ($p<0,001$) foram associadas a *outcome* menos favoráveis com significância estatística.

Conclusões: Os resultados obtidos neste trabalho estão globalmente em linha com os descritos na literatura, nomeadamente na vertente descritiva da epidemiologia, manifestações clínicas e no grau de severidade. Como fatores de pior prognóstico e maior severidade clínica são destacados a idade avançada, a existência de co-morbilidades ou a não realização de profilaxia adequada, previamente a viagens para zonas endémicas de malária.

Palavras-chave: Malária, Plasmódio, Antimaláricos, Malária não complicada, Malária severa, Hospitalização por malária.

Abstract

Introduction: Currently, in Europe, despite the fact that most countries are considered to be free of malaria, registered cases of this pathology have been increasing over the past few years. Many areas remain endemic and the use of preventive measures remains inadequate or insufficient. With the increasing mobility in areas where malaria is considered endemic, and with Portugal maintaining privileged links with some of these regions of the globe, new concerns have emerged, such as the risk of an increased incidence of imported malaria cases or cases of greater clinical severity. Malaria, a pathology caused by parasites belonging to the genus *Plasmodium*, can be suspected when a patient was in an endemic area, and has symptoms such as fever, often associated with classic and regular paroxysms and severe tremors. According to the symptoms, malaria disease can be categorized as uncomplicated or severe, with repercussions on the treatment decision and associated prognosis.

Objectives: The present work aims to carry out an epidemiological, clinical and therapeutic characterization of all malaria cases diagnosed at the Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUP) in the last 7 years and subsequent comparison with the existing data in the literature as well as an assessment of the final outcome, verifying in the studied population the risk factors for an unfavorable evolution.

Methodology: This is a retrospective observational investigation study, using the clinical records of all cases diagnosed with malaria in CHUP from January 1, 2012 to December 31, 2018, in patients aged 18 years or over.

Results: A total of 95 cases were part of the study, 79 were male (80%) and the average age was 41.4 years. Of these, 80% were Europeans with the infection site (70.5%) likely in Angola. The peak incidence was observed in 2014 with 21 cases and during June, July and August with 40% of registered cases. Most patients did not have co-morbidities (69.5%) or had previously undergone prophylaxis (88.4%). The main clinical manifestations presented were fever (95.8%), myalgia (66.3%) and headache (57.9%). Of the patients with severe malaria classification, 34 cases (35.8%), the main severity manifestations were thrombocytopenia (76.5%) and hyperparasitemia (70.6%). The species most commonly identified was *P. falciparum* (75.8%) and the treatment performed in 74.7% of the cases, was quinine and doxycycline for 6.7 days. The majority of patients, 47.5% of the cases, did not have any associated complications, and those who did were mainly hearing impaired (17.9%) or gastrointestinal alterations (11.6%). The average severity score of the cases diagnosed with malaria was 1.58 points. Advanced age ($p < 0.001$), no prophylaxis ($p = 0.008$) and co-morbidities ($p < 0.001$) were associated with less favorable outcomes with statistical significance.

Conclusion: The results obtained in this work are globally in line with those described in the literature, namely in the descriptive aspect of epidemiology, clinical findings and therapy performed. The advanced age, the previous existence of co-morbidities or the lack of correct prophylaxis performed prior to trips to endemic malaria areas are highlighted, as the factors of worse prognosis and greater clinical severity of the pathology.

Key-words: Malaria, *Plasmodium*, Antimalarials, Uncomplicated malaria, Severe malaria, Malaria hospitalization.

Índice

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice de Figuras.....	ix
Índice de Tabelas.....	ix
Índice de Gráficos.....	x
Índice de Siglas e Abreviaturas.....	x
1. Introdução.....	1
1.1. Definição.....	1
1.2. Etiologia e Epidemiologia.....	1
1.3. Fisiopatologia.....	2
1.4. Manifestações Clínicas.....	2
1.4.1. Malária não complicada.....	3
1.4.2. Malária Severa.....	3
1.5. Diagnóstico.....	4
1.5.1. Métodos de diagnóstico disponíveis.....	4
1.5.2. Diagnósticos diferenciais.....	5
1.6. Tratamento.....	5
1.6.1. Tratamento de malária não complicada.....	6
1.6.2. Tratamento de malária severa.....	6
1.7. Prognóstico.....	7
1.8. Prevenção.....	7
2. Objetivos.....	9
3. Material e Métodos.....	10
3.1. Revisão Bibliográfica.....	10
3.1. Fase investigacional.....	10
4. Resultados.....	12
5. Discussão.....	19
6. Conclusão.....	22
Referências Bibliográficas.....	23
Anexos.....	26
Anexo 1 – Figura 1 e 2, territórios com casos reportados de malária e ciclo de vida do plasmódio respetivamente.....	26
Anexo 2 – Classificação de malária severa.....	27

Anexo 3 – Classificação do nível de disfunção orgânica	27
Anexo 4 – Score de severidade da malária	28
Anexo 5 – Correlação entre score de gravidade e probabilidade de morte na malária severa	28
Anexo 6 – Dados demográficos e epidemiológicos dos doentes diagnosticados com malária	29
Anexo 7 – Médias e desvios-padrão dos doentes diagnosticados com malária.....	32
Anexo 8 – Resultados SPSS para análises correlacionais	32

Índice de Figuras

Figura 1 – Locais de proveniência dos doentes diagnosticados com malária que integraram o presente estudo (Selecionados: Angola, Moçambique, República Centro Africana, Guiné, República do Congo, Gabão, Costa do Marfim, Gana, Camarões, Mali, Nigéria, Senegal e Serra Leoa).....	13
Figura 2 – Territórios com casos reportados de malária até ao ano de 2016. Imagem do <i>World Health Organization</i> . Adaptado de (39).	26
Figura 3 – Esquema representativo do ciclo de vida do plasmódio. Imagem do <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> . Adaptado de (40).	26

Índice de Tabelas

Tabela I – Possíveis fatores de prognóstico.....	17
Tabela II – Critérios de classificação de malária severa, preditores de mau prognóstico. Adaptado de (11).....	27
Tabela III – Critérios de classificação do nível de disfunção orgânica na malária. Adaptado de (26).....	27
Tabela IV – Score de severidade da malária de acordo com a disfunção orgânica. Adaptado de (26).....	28
Tabela V – Score de severidade da malária e a probabilidade de morte associada. Adaptado de (26).....	28
Tabela VI – Dados demográficos e epidemiológicos dos doentes diagnosticados com malária no CHUP (n=95).....	29
Tabela VII – Médias e desvios-padrão dos dados dos doentes diagnosticados com malária no CHUP (n=95).	32
Tabela VIII – Resultados SPSS nas análises correlacionais das variáveis propostas como possíveis fatores de prognóstico.....	32

Índice de Gráficos

Gráfico 1 – Distribuição dos doentes por sexo.	12
Gráfico 2 – Distribuição dos doentes por idade.	12
Gráfico 3 – Distribuição dos doentes por ano do diagnóstico.	13
Gráfico 4 – Distribuição dos doentes por mês do diagnóstico.	13
Gráfico 5 – Manifestações mais comuns apresentadas à admissão nos doentes diagnosticados com malária.	14
Gráfico 6 – Manifestações apresentadas à admissão nos doentes diagnosticados com malária severa.	15
Gráfico 7 – Distribuição da classificação do score de gravidade nos doentes diagnosticados com malária.	15
Gráfico 8 – Espécie identificada nos doentes diagnosticados com malária.	16

Índice de Siglas e Abreviaturas

ARDS – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

CHUP – Centro Hospitalar e Universitário do Porto

G6PD - Glicose-6-fosfato desidrogenase

Hb – Hemoglobina

IM – Intra muscular

IV – Intra venoso

SNC – Sistema nervoso central

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TLC – Contagem total de leucócitos

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

WHO – *World Health Organization*

1. Introdução

Atualmente, na Europa, apesar da maioria dos países serem considerados livres da malária, os casos registados desta patologia têm vindo a aumentar ao longo dos anos, de 4920 casos em 2011 para 8393 em 2017. ⁽¹⁾

Embora a prevalência da malária em termos globais tenha diminuído, muitas áreas continuam endémicas e a utilização de medidas preventivas continua inadequada ou insuficiente. Considerando o fenómeno do aquecimento global e o aumento exponencial de viagens internacionais para regiões tropicais, com cerca de 10-15 milhões de turistas europeus, estas questões representam um grave problema nomeadamente para viajantes que se desloquem a estas zonas do globo. ⁽²⁻⁴⁾

Com o aumento da mobilidade verificado para países onde a malária é considerada endémica e com Portugal a manter ligações privilegiadas, culturais, comerciais e linguísticas, com algumas destas zonas do globo, novas preocupações têm surgido, sobretudo o risco de aumento da incidência de casos de malária importada ou o risco de surgimento de situações de maior gravidade clínica. Em Portugal, os últimos registos de malária autóctone remontam a 1959, contudo continua a existir um número crescente de casos diagnosticados de malária importada, cerca de 150 por ano, entre 2013 e 2016, pelo que se deve estar preparado para o surgimento de mais casos da doença, de forma a permitir um diagnóstico e terapêutica precoce e otimizada. ^(2, 5, 6)

1.1. Definição

A malária é uma doença infecciosa transmitida por artrópodes e causada por parasitas do género *Plasmodium*. ^(4, 7, 8) Os humanos adquirem normalmente a doença após contacto com o vector infetado, neste caso o mosquito. Mais raramente esta transmissão pode ocorrer por transfusão sanguínea, transplantes de órgãos ou por transmissão vertical. ^(7, 8)

Deve ser considerado este diagnóstico em doentes com febre alta associada a tremores e história prévia de viagens a locais onde a malária é endémica, pois são doentes que provavelmente nunca tiveram contacto com o parasita e assim considerados de maior risco. Além disso, doentes jovens, com idade inferior a 5 anos ou doentes grávidas, são considerados grupos de maior risco pelo desenvolvimento de malária severa ou anemia e baixo peso ao nascimento respetivamente. ^(4, 7)

1.2. Etiologia e Epidemiologia

A malária é de uma patologia cuja transmissão se faz pela picada de mosquito, nomeadamente o *Anopheles* fêmea, pela saliva que contém o esporozoítio do plasmódio. ⁽⁴⁾

Os agentes atualmente identificados e transmitidos aos seres humanos incluem as espécies *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. knowlesi* e *P. malariae*, sendo o *P. falciparum* a causa mais comum de malária. ^(4,7,9)

Em 2018, a *World Health Organization (WHO)* reportou 219 milhões de casos de malária e 435 mil mortes associadas, sendo que cerca de 90% ocorreram na África subsariana. Esta patologia é endêmica em regiões tropicais e subtropicais, devido às condições climáticas mais propícias ao seu desenvolvimento. Estas zonas incluem África subsariana, Ásia e América Latina, tal como é possível observar no mapa de dispersão da figura 2 (ver anexos). Pelo contrário, zonas do globo como a América do Norte, Europa e Austrália não registam casos da patologia. ^(4,10)

1.3. Fisiopatologia

A nível da fisiopatologia da malária, após a picada do mosquito e contacto com a saliva que contém o esporozoítio do plasmódio, este entra na corrente sanguínea e aloja-se no fígado, onde se desenvolve por reprodução assexuada em esquizontes, sendo que algumas formas intra-hepáticas podem permanecer latentes (hipnozoítos), levando a recidivas da doença anos mais tarde. Esta patologia tem um período de incubação de aproximadamente 12-35 dias, dependendo da espécie em questão. ^(4,9,11)

Posteriormente, com o avançar da doença, as células hepáticas entram em lise e libertam os merozoítos em circulação, que invadem os eritrócitos e multiplicam-se dando origem a trofozoítos e mais esquizontes. Esta é a fase em que o diagnóstico é possível, recorrendo a métodos auxiliares de diagnóstico. ^(4,8)

Nesta altura inicia-se o estadio sintomático, pela destruição e rutura eritrocitária e pela resposta imunológica do hospedeiro. De referir que alguns parasitas eritrocitários (merozoítos) podem originar gametócitos diferenciados que são responsáveis pela transmissão da malária e perpetuação do ciclo após nova ingestão pelo mosquito, tal como é possível verificar na figura 3 (ver anexos). ^(4,12)

O processo sintomático é assim caracterizado pela degradação da hemoglobina, como processo do metabolismo dos plasmódios nos eritrócitos. Ocorrem alterações da membrana celular dos eritrócitos, com proteínas de superfície que promovem a adesão e aglutinação eritrocitária e posterior bloqueio de capilares de vénulas. ^(8,12)

O nível de parasitemia periférica subestima o verdadeiro número de parasitas no corpo pois este desenvolve-se em órgãos como o fígado e o baço, locais onde escapa à resposta imunitária. ^(4,12)

1.4. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas associadas à malária podem ser diversas, dependendo da imunidade, idade ou co-morbilidades associadas do doente e da espécie do parasita em questão. ^(13, 14)

Inicialmente ocorre uma ativação dos mecanismos de defesa inespecíficos, com aumento da *clearance* e filtração do parasita no baço. Esta resposta imune pode levar a proteção parcial contra a doença, mas não contra a infecção, o que justifica a parasitemia assintomática comum em áreas endêmicas. ^(4, 13)

1.4.1. Malária não complicada

No que se refere à malária não complicada, posteriormente à ruptura de esquizontes e libertação de substâncias ativadoras dos macrófagos, ocorre a manifestação major da patologia, a febre, muitas vezes associada a paroxismos clássicos e regulares e a tremores intensos. ^(8, 13)

Outros sintomas inespecíficos da patologia incluem também o mal-estar, anemia, cefaleias, fadiga, mialgias, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, tosse, anorexia, diarreia, hipotensão ortostática e hipersudorese profusa. Outras manifestações clínicas são a esplenomegalia e hepatomegalia, icterícia ligeira, hiperbilirrubinemia e sinais de anemia. ^(7, 13)

Assim, a malária não complicada consiste em sintomas da infecção pelo *Plasmodium*, com teste parasitológico positivo e parasitemia <4%, sem sintomas consistentes de malária severa. ⁽¹⁴⁾

1.4.2. Malária Severa

Na classificação de malária severa e como critérios de gravidade da patologia, (ver tabela II nos anexos), estão incluídos os seguintes sintomas: ^(11, 15)

- Hipoglicemia, por falha da gliconeogénese hepática, aumento do consumo pelo hospedeiro ou pelo tratamento com quinino;
- Acidose metabólica láctica, pela produção láctica do parasita, pelo metabolismo anaeróbio aumentado e hipovolemia do doente;
- Lesão renal aguda, com hemoglobinúria por interferência eritrocitária na microcirculação renal, pela hipovolemia e hemólise disseminada;
- Alterações hematológicas, como anemia hemolítica e eritropoiese ineficaz, aumento da sequestração e *clearance* dos eritrócitos no baço, trombocitopenia ligeira, coagulação intravascular disseminada;
- Malária cerebral, com conseqüente coma, encefalopatia ou crises epiléticas e retinopatia malárica;
- Alterações do estado mental;
- Insuficiência hepática;

- Choque;
- Edema pulmonar não cardiogénico / ARDS;
- Icterícia;
- Parasitémia elevada (> 5%);

Quando estamos perante um caso de malária de evolução crónica, esta pode manifestar-se por síndrome nefrótica com lesão através dos imunocomplexos, esplenomegalia hiperreactiva com anemia ou pancitopenia, e linfoma de Burkitt devido à desregulação imune e maior suscetibilidade a linfomas por vírus, infeção VIH e maior taxa de infeções bacterianas. De referir que a infeção por *P. falciparum*, está associada a maior virulência e a maior número de casos fatais. ^(4, 11)

Podem também ocorrer infeções recorrentes de malária, como resultado de falhas no tratamento, resistência ao fármaco, reativação do parasita ou mesmo por uma re-infeção. ^(11, 13)

1.5. Diagnóstico

No que se refere à malária, um diagnóstico atempado é um princípio crítico para uma prescrição de tratamento apropriado, com vista à redução de morbilidade e mortalidade associada a esta patologia. Relativamente ao diagnóstico, este suspeita-se tendo em conta as manifestações clínicas mais características como a febre prolongada (> 37,5°C), mialgias, dores de cabeça, anemia e com exposição epidemiológica relevante, em áreas onde a malária é endémica. ^(11, 16)

O diagnóstico estabelece-se quando os sintomas são consistentes com a patologia e o teste para a malária é positivo, no entanto, se a suspeita clínica for relevante, é aceite um diagnóstico presumido com iniciação de terapêutica empírica. ^(17, 18)

Relativamente aos métodos de diagnóstico, é importante que estes estabeleçam a presença ou ausência de infeção, determinem a espécie subjacente, quantifiquem a parasitémia e no aspeto de seguimento, monitorizem a resposta ao tratamento antimalárico. ^(7, 17)

1.5.1. Métodos de diagnóstico disponíveis

Como métodos de diagnóstico da malária e identificação do parasita destacam-se os seguintes:

- Visualização em microscópio ótico de esfregaço de gota fina ou espessa de sangue, com recurso a coloração Wright/Giemsa para deteção do parasita. Método *standard* e mais comumente usado em contexto clínico que permite identificar na maioria dos casos a infeção, a densidade do parasita e a espécie

associada. Se o teste é negativo e a suspeita clínica se mantém, deve repetir-se nas 48-72 horas subsequentes. ^(5, 16, 19)

- Testes rápidos de diagnóstico com recurso a antígenos do parasita que incluem a proteína rica em histidina 2 (HRP2), desidrogenase láctica do *Plasmodium* (pLDH) e a aldolase. Método rápido, que deve ser usado de acordo com a suspeita e maior prevalência de uma espécie em concreto, não permite no entanto, uma informação quantitativa da densidade do parasita. ^(16, 19)
- Testes moleculares, só realizados em centros de referência, com deteção de ácido nucleico de *Plasmodium*. São mais sensíveis e utilizam como recurso a PCR. Normalmente são usados em fases mais posteriores, para identificação de espécie ou mutações que confirmam resistências ao tratamento com antimaláricos ou no desenvolvimento de vacinas. ^(16, 19)

Não há resultados de testes laboratoriais de rotina específicos para a malária, no entanto é comum encontrar alterações hematológicas, como anemia normocrômica e normocítica, trombocitopenia, sobretudo em casos graves, monocitose, linfopenia, eosinopenia e outras alterações como hiperbilirrubinemia. Outros achados em casos graves são os sinais de disfunção de órgão (alterações da ureia e creatinina ou transaminases). ⁽¹⁷⁾

1.5.2. Diagnósticos diferenciais

Como diagnósticos diferenciais destacam-se os seguintes: ^(11, 18)

- Meningite;
- Pneumonia;
- Sépsis por bacteriemia;
- Febre tifoide;
- Febre hemorrágica vírica;
- Leptospirose;
- Dengue;

Estes deverão ser descartados recorrendo ao exame clínico e a meios auxiliares de diagnóstico para um tratamento imediato e eficaz.

1.6. Tratamento

Relativamente ao tratamento da malária, este consiste em administração de terapêutica antimalárica e tratamento de suporte. A escolha farmacológica dependerá da severidade da infeção, da resistência aos fármacos por parte do agente e do doente. ^(7, 11) A malária deve sempre ser considerada uma emergência médica, principalmente nas infeções por *P. falciparum*, o doente deve ser referenciado para o Hospital onde o diagnóstico e tratamento corretos possam ser rapidamente estabelecidos. ⁽⁵⁾

1.6.1. Tratamento de malária não complicada

No que se refere ao tratamento, e nomeadamente na espécie mais comum, o *P. falciparum*, está descrito que se tratada rapidamente, a mortalidade associada é baixa, mas podem existir complicações graves. (7, 11)

Assim, como primeira abordagem está preconizado o diagnóstico com esfregaço de gota de sangue periférico ou teste rápido de antigénio. Se for negativo mas existir alta suspeita deve repetir-se a cada 12-24h, até 3 vezes. De seguida, iniciar tratamento imediato por via oral: (11, 20, 21)

- Malária resistente à cloroquina
 - 1º linha são combinações orais baseadas em artemisina durante 3 dias, sendo que as doses variam consoante o peso do doente:
 - Artemeter (20-80 mg) - lumefantina (120-480 mg) 2x/dia;
 - Artesunato (25-200 mg) - amodiaquina (67,5-540 mg) ou mefloquina (55-440 mg) ou pironaridina (60-720 mg) ou sulfadoxina-pirimetamina (250-1500 mg) 1x/dia;
 - Dihidroartemisina (20-200 mg) - piperaquina (160-1600 mg) 1x/dia;
 - 2º linha com atovaquona-proguanil 250mg 4x/dia, durante 3 dias;
 - 3º linha com quinino 542 mg 3x/dia durante 3 dias, mais doxiciclina 100 mg 2x/dia ou tetraciclina 250 mg 4x/dia durante 7 dias;
 - 4º linha com mefloquina 686 mg, seguido de 456 mg após 6-12 horas;
- Malária sensível à cloroquina
 - 1º linha é cloroquina 600mg, seguido de 310 mg às 6, 24 e 48 horas;
 - 2º linha é hidroxicloroquina 620mg, seguido de 310 mg às 6, 24 e 48 horas;

A hospitalização para observação da terapêutica e monitorização da parasitémia só está indicada em doentes jovens, imunocomprometidos, doentes sem imunidade adquirida (de áreas não endémicas) ou elevado risco de progressão para malária severa. Se os sintomas negativarem, não está também preconizado a monitorização da parasitémia. (11, 20)

1.6.2. Tratamento de malária severa

Esta deve ser considerada uma emergência médica e tratada prontamente com terapêutica de suporte adequada e com terapêutica antimalárica da seguinte forma: (11, 15, 21)

- 1º linha com artesunato 2,4 mg/Kg IV, seguido de mais 2,4 mg/Kg IV nas 12-24 horas seguintes e 2,4 mg/Kg via oral 1x/dia durante 3 dias;

- 2ª linha com artemeter 3,2 mg/Kg IV, seguido de mais 1,6 mg/Kg IM 1x/dia durante 3 dias;
- 3ª linha com quinino 16,7 mg/kg em 5% de dextrose durante 4 horas, seguido de 8,35 mg/kg durante as 4 horas seguintes ou quinidino 6,25 mg/kg em soro fisiológico durante 1/2 horas, seguido de 0,0125 mg/kg/minuto em infusão contínua durante as 24 horas seguintes juntamente com doxiciclina 100mg 2x/dia ou clindamicina 20mg/kg/dia dividido em 3 doses, durante 7 dias;

O artesunato e artemeter pertencem ao grupo dos derivados de artemisina, já o quinino e quinidino pertencem ao grupo dos alcaloides de quinona. Numa primeira abordagem devem ser usadas as vias IV ou em alternativa IM, nas primeiras 24 horas, quando o doente tolerar, deve passar-se para terapêutica oral. Nas grávidas ou nas crianças, o uso de artesunato é considerado seguro. ^(11,22)

Como tratamento adjuvante está preconizado a hidratação, controlo da glicemia, tratamento da acidose, ventilação, monitorização cardíaca, controlo da temperatura, transfusões ou uso de corticoterapia. No que se refere ao tratamento farmacológico, deve ter-se particular atenção ao quinino que pode agravar casos de hipoglicemia, convulsões ou arritmias fatais. O artesunato pode provocar o agravamento da anemia e o quinidino pode levar a alterações da condução elétrica cardíaca. ^(11, 15)

Durante o tratamento deve fazer-se uma monitorização da densidade do parasita a cada 12 horas, nos primeiros 3 dias, que deverá diminuir, estando presumivelmente livre do parasita ao fim de 7 dias se o tratamento for eficaz. ^(21,22)

1.7. Prognóstico

A malária quando tratada atempadamente e de forma adequada, tem um prognóstico geralmente favorável, com recuperação total do doente, principalmente nos casos de malária não complicada. No entanto, nos casos de malária classificada como severa, a doença pode progredir rapidamente com elevada morbimortalidade e mau prognóstico, mesmo com tratamento adequado. ^(7, 10)

Doentes com idade inferior a 5 anos ou doentes grávidas, bem como todos os critérios de classificação de malária severa, são considerados como fatores de mau prognóstico. ^(11, 19) Outros doentes de risco são os militares que viajam em missões para zonas endémicas, viajantes com infeção VIH, idosos, viajantes que não efetuaram profilaxia e imunocomprometidos. ^(5, 23)

1.8. Prevenção

Apesar de se tratar de uma patologia erradicada na maioria dos países desenvolvidos, alguns casos são ainda reportados, com elevados custos associados. Assim, medidas de

prevenção primária e secundária revestem-se de grande importância, sobretudo em indivíduos de elevado risco de contraírem a doença. ⁽²⁴⁾

A nível da prevenção, estão descritas algumas medidas gerais, nomeadamente para viajantes a zonas endémicas, como o uso de redes mosquiteiras, fechar janelas, evitar dormir ao ar livre, usar repelentes de insetos ou permetrina para a roupa, evitar atividades ao ar livre do pôr-do-sol ao nascer do sol e em áreas de água estagnada. ^(11, 14)

No que se refere à profilaxia farmacológica, previamente a viagens a zonas endémicas com elevada prevalência do *P. falciparum*, está preconizado o uso de cloroquina 300-500 mg 1x/semana, 1 semana antes da viagem e terminar 4 semanas após a viagem. No caso de zonas endémicas com elevada prevalência do *P. falciparum*, mas resistente à cloroquina, está preconizado o uso de mefloquina 250 mg 1x/semana, atovaquona-proguanil 250+100/dia ou doxiciclina 100 mg/dia. Em zonas com elevada prevalência de *P. vivax* ou *P. ovale*, a profilaxia deverá ser com primaquina ou tafenoquina 1x/dia, 1 dia antes da viagem e terminar 1 semana após a viagem. ^(11, 25) Nas grávidas ou nas crianças, o uso de cloroquina ou mefloquina é considerado seguro. Se ocorrer desenvolvimento de patologia, mesmo com profilaxia, o antimalárico deve ser alterado. ⁽²⁵⁾

Está descrito na literatura que muitos dos viajantes apenas desenvolveram malária, pois não efetuaram um regime de quimioprofilaxia efetivo e eficaz, nem tomaram medidas de proteção individual para evitar a picada do mosquito. ^(23, 25)

Estão descritas algumas hemoglobinopatias como protetoras do desenvolvimento de malária, entre as quais, drepanocitose, ovalocitose hereditária, talassémia e deficiência de G6PD, hemoglobina C e E. ⁽⁸⁾

2. Objetivos

Numa fase inicial, o objetivo do presente trabalho foi efetuar uma breve revisão da literatura sobre a malária nas vertentes da etiologia, epidemiologia, fisiologia, manifestações clínicas, critérios de severidade, diagnóstico, prevenção, tratamento e prognóstico associado.

De seguida, na fase de investigação, o presente trabalho teve como objetivo principal efetuar uma caracterização demográfica, epidemiológica, clínica e terapêutica de todos os casos de malária diagnosticados no Centro Hospitalar e Universitário do Porto, nos últimos 7 anos, em doentes com idade igual ou superior a 18 anos e comparar com os dados já existentes na literatura.

Posteriormente, pretendeu-se avaliar o *outcome* final utilizando para tal, *scores* de severidade da malária e verificar na população estudada, se existem fatores de risco para uma evolução desfavorável decorrentes da malária, bem como do internamento e tratamento associados a esta patologia.

3. Material e Métodos

3.1. Revisão Bibliográfica

Efetuiu-se uma revisão bibliográfica sobre a patologia da malária usando artigos científicos e revisões sistemáticas em duas bases de dados, *Pubmed* e *Scopus*.

A pesquisa foi iniciada a 17 de Setembro de 2019 usando os termos “malária”¹, “*Plasmodium falciparum*”, “acute malaria”¹, “antimalarials”¹, “uncomplicated malaria” and “hospitalization” como palavras-chave. Apenas foram considerados os artigos escritos em português ou em inglês, desde o ano 2000 até 15 de Outubro de 2019.

Durante o processo de revisão dos mesmos, outros artigos e livros foram considerados relevantes e acrescentados à bibliografia inicial. Após remoção de duplicados, triagem perante título e abstract dos mesmos, um total de 40 documentos integraram esta revisão bibliográfica.

3.1. Fase investigacional

A informação foi obtida e processada sob a forma de formulário, recorrendo-se aos registos clínicos hospitalares e processos eletrónicos de todos os casos diagnosticados com malária no Centro Hospitalar e Universitário do Porto, desde o dia 1 de janeiro de 2012 até 31 de Dezembro de 2018, com idade igual ou superior a 18 anos. Neste mesmo período foram internados no CHUP 95 casos diagnosticados ou suspeitos de malária (código 0.84 ICD9 e desde novembro de 2016, o código ICD10).

Os dados recolhidos incluíam variáveis demográficas (sexo, idade, nacionalidade), viagens recentes, fatores de risco, co-morbilidades do doente, a existência de profilaxia prévia, data do início das manifestações e data do internamento, sinais e sintomas do doente, bem como a presença de fatores de gravidade de malária severa (ver anexo, tabela II).

Foram ainda recolhidos dados dos exames complementares de diagnóstico relativamente ao método de diagnóstico utilizado e espécie isolada, abordagem terapêutica adotada, tempo de tratamento, evolução clínica e complicações decorrentes do tratamento, bem como a existência ou não de sequelas na alta hospitalar.

Para o cálculo do nível de severidade da malária, recorreu-se a um score descrito na literatura (MSS), para permitir posteriormente uma determinação de fatores de risco para uma evolução desfavorável decorrentes da patologia (ver anexos, tabela III, IV e V). Assim, após confirmação do diagnóstico, os dados bioquímicos e do exame objetivo considerados para a análise da severidade foram os piores nas últimas 24 horas, após a admissão

¹ Termo MeSH

hospitalar. No score atribuído para a disfunção de órgão, um valor anormal detetado era suficiente para a sua classificação. ⁽²⁶⁾

Para a realização deste estudo obteve-se o parecer favorável do Gabinete de Coordenação e Investigação do departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI) do CHUP, da Comissão de Ética do CHUP, do Conselho de Administração, da Direção Clínica do CHUP e ainda do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI). O consentimento informado não foi necessário para o estudo observacional em questão.

Relativamente às análises estatísticas, recorreu-se ao *software* SPSS versão 24.0 – PASW. Para a caracterização da amostra efetuou-se a estatística descritiva do SPSS. Após análise dos histogramas e verificação da normalidade das variáveis, efetuou-se o teste do qui-quadrado em variáveis dicotómicas para análise univariada e teste o *t-Student* ou *U Mann-Whitney* para análise de variáveis contínuas paramétricas ou não paramétricas, respetivamente. Correlação bivariável verificada com testes de correlação de *Pearson* ou *Spearman*, consoante variável paramétrica ou não paramétrica, respetivamente.

Quanto à significância estatística esta foi considerada com intervalo de confiança de 95% e $p < 0,05$. Posteriormente todos os resultados obtidos foram comparados com os dados já existentes e descritos na literatura.

4. Resultados

No período considerado do estudo, de 1 de janeiro de 2012 até 31 de dezembro de 2018, foram admitidos no CHUP, 95 casos com diagnóstico de malária.

Os dados demográficos, clínicos, terapêuticos e epidemiológicos encontram-se sumarizados esquematicamente na tabela VI e VII dos anexos.

Dentro dos 95 casos deste estudo, um total de 79 doentes eram do sexo masculino (80%) e 16 do sexo feminino (20%) (gráfico 1). A média de idades foi de 41,4 anos ($\pm 15,1$) e a mediana de 38 anos, com a maior concentração de doentes entre os 26-44 anos (47,4%) em ambos os sexos (gráfico 2).

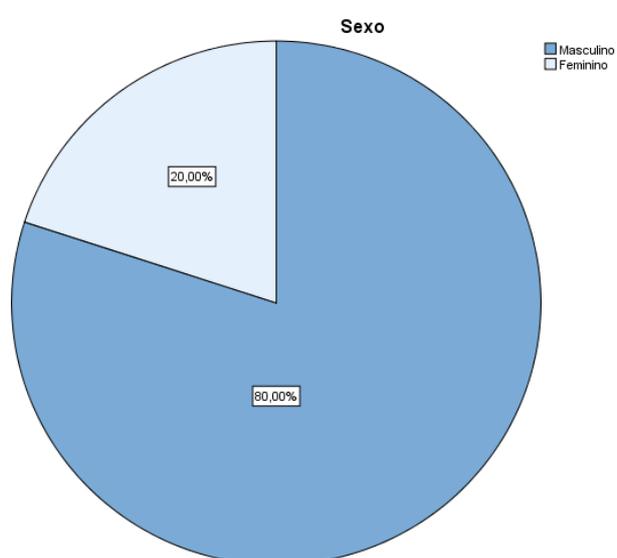


Gráfico 1 - Distribuição dos doentes por sexo.

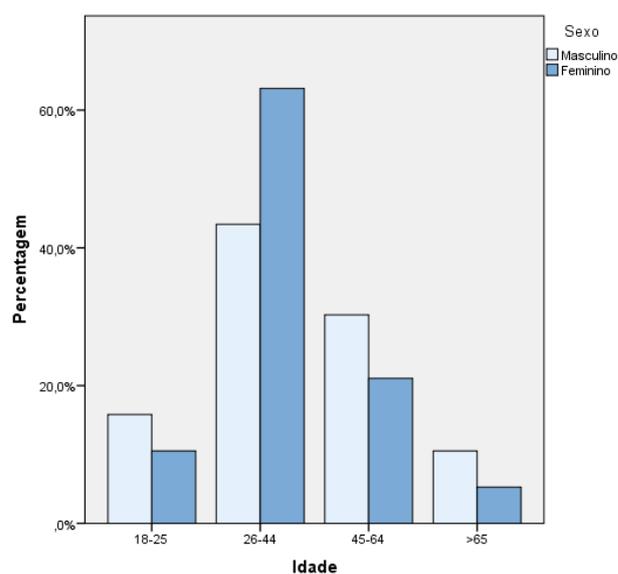


Gráfico 2 - Distribuição dos doentes por idade.

No que se refere à nacionalidade, 80% eram europeus (todos portugueses), 20% distribuíram-se entre angolanos (13,7%), guineenses (2,1%) e os restantes (4,2%) eram de outras nacionalidades (moçambicanos, ganeses, malianos e senegaleses).

Relativamente ao provável local de infeção correlacionado com viagens recentes que os doentes realizaram, cerca de 70,5% foram provenientes de Angola, 12,6% de Moçambique e os restantes 16,9% distribuíram-se por outros países do continente africano, tal como é possível observar na figura 1.

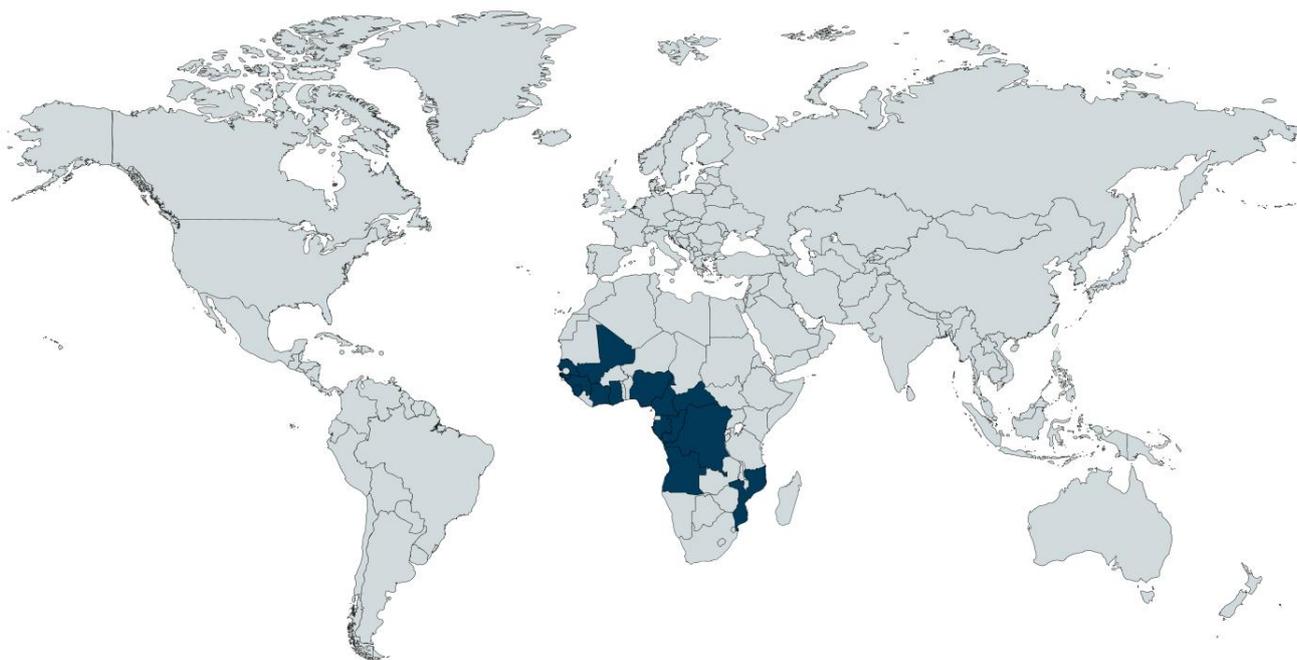


Figura 1 – Locais de proveniência dos doentes diagnosticados com malária que integraram o presente estudo (Selecionados: Angola, Moçambique, República Centro Africana, Guiné, República do Congo, Gabão, Costa do Marfim, Gana, Camarões, Mali, Nigéria, Senegal e Serra Leoa).

No que se refere à distribuição dos doentes por anos, estes variaram entre um mínimo de 8 casos em 2013 e 21 casos em 2014 (gráfico 3), com um predomínio nos meses de junho (11,6%), julho (13,3%), agosto (14,7%) e dezembro (10,5%), (gráfico 4).

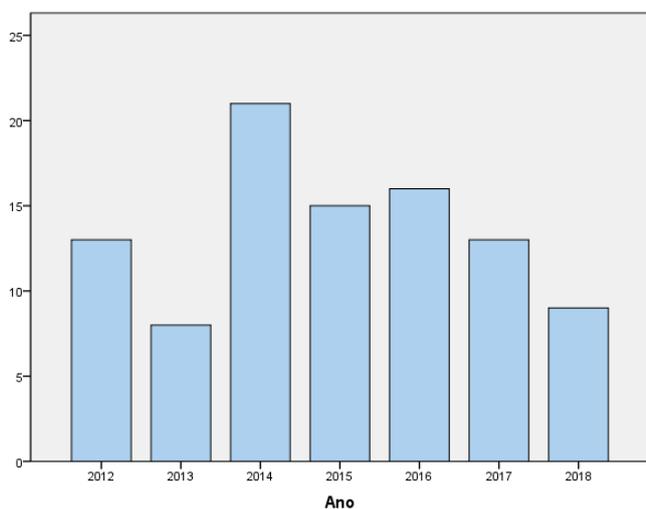


Gráfico 3 – Distribuição dos doentes por ano do diagnóstico.

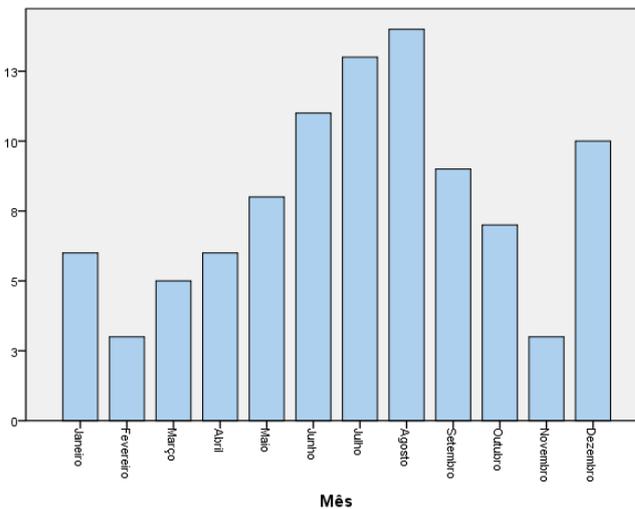


Gráfico 4 – Distribuição dos doentes por mês do diagnóstico

Em 29 casos (30,5%), os doentes tinham co-morbilidades prévias (como enfarte do miocárdio, doença pulmonar obstrutiva, dislipidemia, hipertensão ou patologia renal), 33

casos dos doentes diagnosticados com malária (34,7%) tinham história de paludismo prévio a este diagnóstico e apenas 11 doentes (11,6%) tinham efetuado profilaxia previamente.

A maioria dos diagnósticos, 77,9% foram efetuados no CHUP e 22,1% dos doentes vinham com o diagnóstico já estabelecido noutras instituições.

Na admissão, todos os doentes apresentaram manifestações clínicas, sendo a média de dias desde o início dos sintomas até à vinda ao serviço de urgência de 4,8 dias ($\pm 3,02$). Destes, 95,8% tinham febre, 66,3% quadro de mialgias, 57,9% cefaleias, 36,8% arrepios, 28,4% náuseas, 26,4% diarreia, 25,3% vômitos, 16,8% icterícia, 9,5 % astenia e 6,3 % artralguas (gráfico 5). A média da temperatura, nos doentes em que a febre foi objetivada foi de 39,16 °C ($\pm 0,78$).

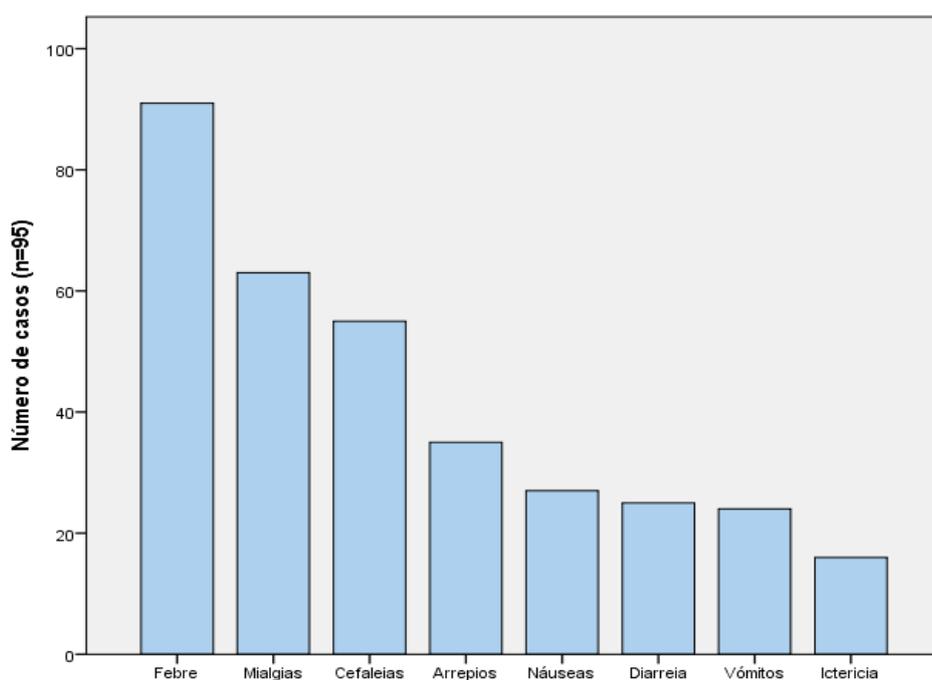


Gráfico 5 – Manifestações mais comuns apresentadas à admissão nos doentes diagnosticados com malária.

O diagnóstico de malária severa foi obtido em 34 doentes (35,8%), dos quais 32,4% apresentaram prostração, 20,6% anemia, 70,6% hiperparasitemia, 76,5% trombocitopenia e 32,4% hiperbilirrubinemia (gráfico 6). Outras manifestações menos frequentes incluíram desidratação ou lesão renal aguda.

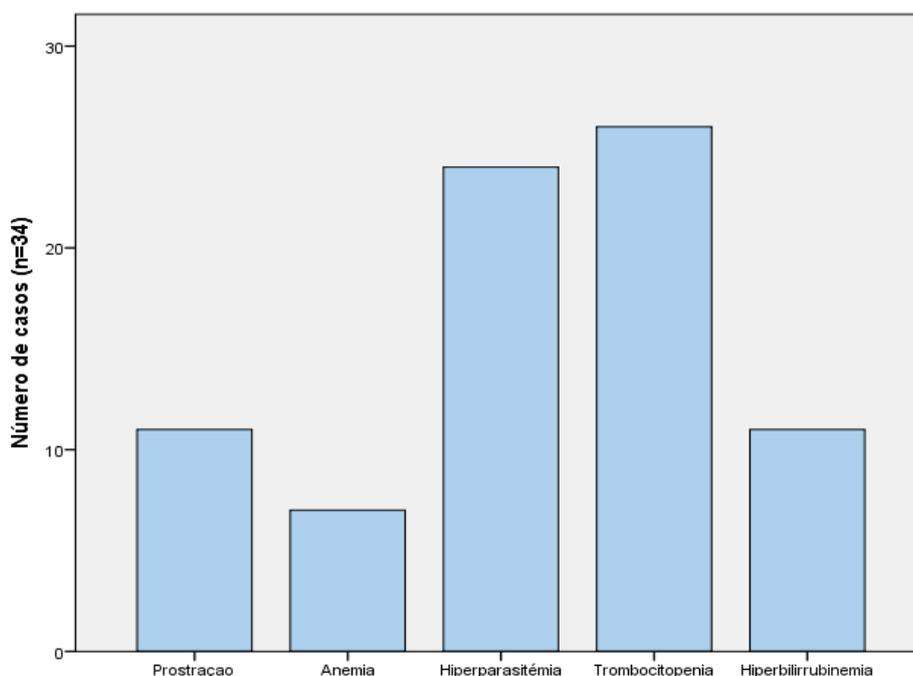


Gráfico 6 – Manifestações apresentadas à admissão nos doentes diagnosticados com malária severa.

Relativamente ao score de gravidade calculado para cada doente nas primeiras 24 horas, em média este situou-se em 1,58 pontos ($\pm 2,04$), com um mínimo de 0 e um máximo de 12 pontos, com a distribuição dos scores apresentada no gráfico 7.

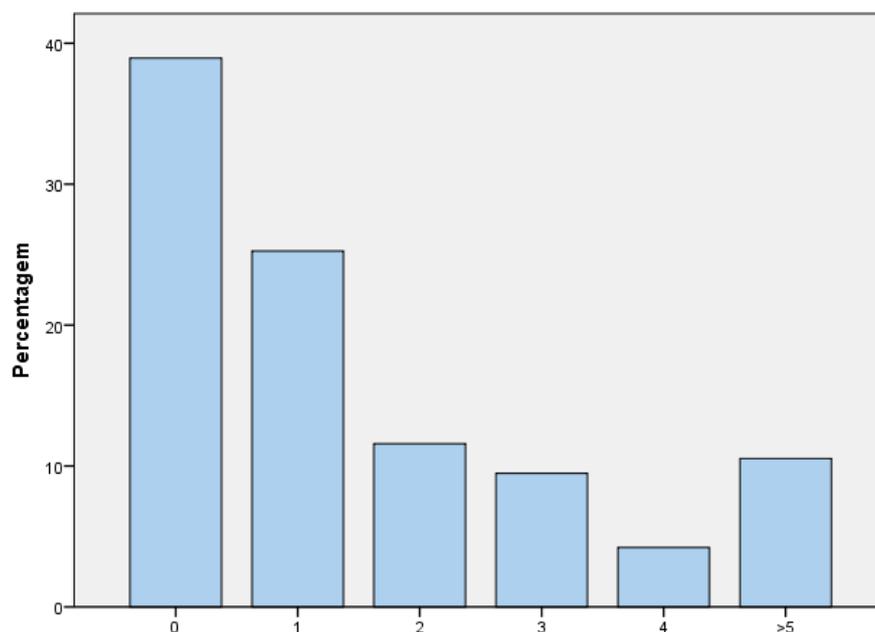


Gráfico 7 – Distribuição da classificação do score de gravidade nos doentes diagnosticados com malária.

Os estudos serológicos efetuados aos doentes revelaram que a grande maioria, 75,8% foram identificados com *P. falciparum*, 3,2% *P. vivax*, 4,2% *P. ovale*, 4,2% *P. malariae*, 5,3% com infeção mista e 7,4% com identificação indeterminada (gráfico 8).

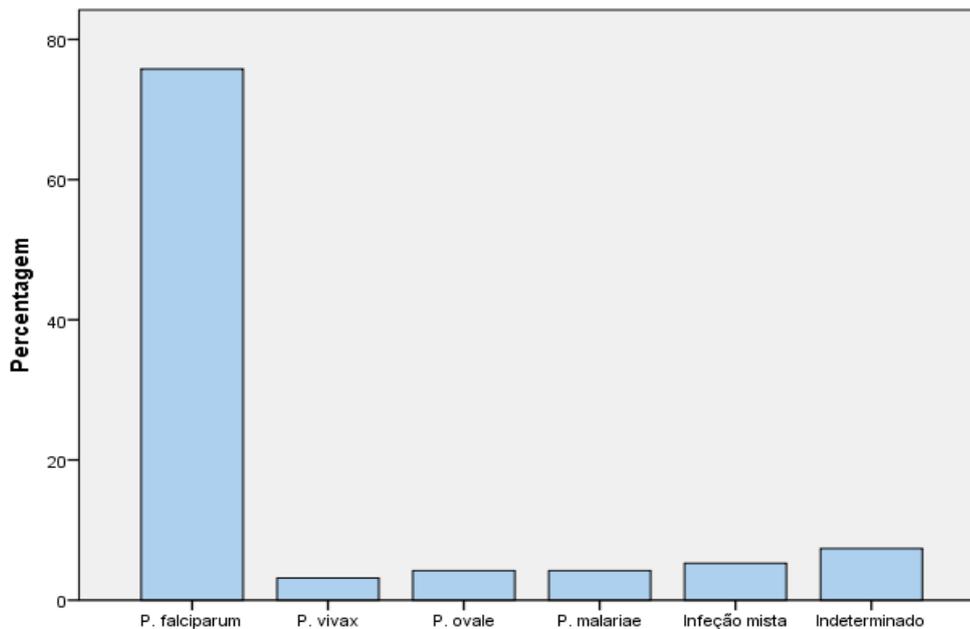


Gráfico 8 – Espécie identificada nos doentes diagnosticados com malária.

No que diz respeito ao tratamento, 71 dos doentes foram tratados com quinino e doxiciclina (74,7%) durante em média 6,7 dias, 7 doentes tratados com artemeter e lumefantina (7,4%) durante em média 3,86 dias, 5 doentes com dihidroartemisina e piperquina (5,3%) durante em média 4,2 dias, 4 casos tratados com quinino e clindamicina (4,2%) durante em média 6,75 dias, 3 doentes tratados com hidroxicloroquina (3,2%) durante em média 3,33 dias, 2 doentes com mefloquina durante em média 4 dias, 1 doente foi tratado com atovaquona e proguanil durante 3 dias, 1 caso com quinino e ciprofloxacina durante 10 dias e, por último, houve 1 doente tratado com artemeter e doxiciclina durante 7 dias. No global, o tempo de tratamento total foi em média de 6,20 dias ($\pm 1,78$).

O tempo de internamento médio dos doentes foi de 5,83 dias ($\pm 4,70$), com um mínimo de 1 dia e um máximo de 42 dias de internamento.

Por fim, no total dos 95 casos diagnosticados, 45 doentes (47,4%) não referiram quaisquer complicações decorrentes do internamento, todavia, 17 doentes (17,9%) relataram alterações auditivas, 8 doentes (8,4%) hipotensão, 11 casos (11,6%) de alterações gastrointestinais, 6 casos (6,3%) de hipoglicemia, 9 casos (9,47%) de trombocitopenia, 2 doentes (2,1%) com atingimento do sistema nervoso central e outras complicações isoladas que incluíam insuficiência respiratória, lesão renal aguda, aumento do intervalo QT, miocardite e anemias.

Foram analisados alguns fatores como possíveis preditores de mau prognóstico no que concerne à malária, de acordo com a classificação de severa ou não, e com o *score* de gravidade (ver tabela I e anexos, tabela VIII):

1. Idade do doente, em que idades mais altas tinham uma relação estatisticamente significativa com a severidade da patologia.
2. Se efetuou ou não profilaxia previamente, em que o uso de profilaxia prévia se correlacionou de forma estatisticamente significativa com uma menor severidade da doença.
3. A existência de co-morbilidades, onde foi possível verificar que, o facto de o doente apresentar co-morbilidades teve uma relação estatisticamente significativa com a maior severidade da doença.
4. A história ou não de paludismo onde não houve diferenças estatisticamente significativas, ou seja, o facto de ter história prévia de malária não conferiu alterações quanto à severidade da malária.
5. O facto de se tratar de um doente europeu ou não europeu, que não revelou diferenças estatisticamente significativas.
6. Sexo do doente, onde não se verificaram diferenças entre sexo masculino ou feminino e a severidade apresentada.
7. O valor absoluto de temperatura ao diagnóstico, que não relevou diferenças significativas com a severidade da malária.
8. A espécie identificada, que também não relevou diferenças estatisticamente significativas com a severidade da patologia.
9. Por fim, o ano de internamento do doente que não relevou diferenças significativas com a severidade ou não da malária.

Tabela I – Possíveis fatores de prognóstico.

Variáveis com fatores de prognóstico	Malária Severa	Score de gravidade
Idade ⁽¹⁾	<0,001*	<0,001*
Profilaxia ⁽²⁾	0,008*	0,044*
Co-morbilidades ⁽²⁾	<0,001*	<0,001*
Paludismo prévio ⁽²⁾	0,593	0,437
Nacionalidade ⁽³⁾	0,669	0,163
Sexo ⁽²⁾	0,915	0,824
Valor temperatura ⁽⁴⁾	0,753	0,310
Espécie identificada ⁽⁵⁾	0,824	0,265
Ano de Internamento ⁽⁵⁾	0,685	0,450

* valor com significância estatística ($p < 0,05$) e com um intervalo de confiança de 95%.

- (1) Variável paramétrica, usado teste *t-Student* para verificar correlação com variável “Malária severa” e correlação de Pearson na variável “Score de gravidade”.
- (2) Variável dicotômica, usado teste qui-quadrado para verificar correlação com variável “Malária severa” e *U Mann-Whitney* na variável não paramétrica “Score de gravidade”.
- (3) Variável dicotômica (tendo-se considerado a divisão de grupos entre europeu ou não europeu), usado teste qui-quadrado para verificar correlação com variável “Malária severa” e *U Mann-Whitney* na variável não paramétrica “Score de gravidade”.
- (4) Variável não paramétrica, *U Mann-Whitney* para verificar correlação com variável “Malária severa” e correlação de *Spearman* na variável não paramétrica “Score de gravidade”.
- (5) Variável dicotômica, usado teste qui-quadrado para verificar correlação com variável “Malária severa” e com a variável “Score de gravidade” (subgrupos 0, 1, 2, 3, 4 e >5).

5. Discussão

Este estudo refere-se a uma investigação observacional retrospectiva, com as limitações inerentes a um estudo retrospectivo baseado em casos hospitalares, com um número limitado de doentes que não permite uma extrapolação generalizada dos resultados.

O número de casos poderá estar subestimado, visto não incluir casos assintomáticos, podendo também verificar-se algum viés, pois apenas foram estudados doentes que tiveram necessidade de internamento hospitalar, sendo estes, naturalmente, os casos com maior gravidade associada.

Em Portugal, o número confirmado de casos de malária registou uma subida de 71 casos em 2012, para 197 em 2016 (pico entre 2013-2016), sendo que em 2017 registou uma descida para os 92 casos. ⁽¹⁾ Neste trabalho, também se verificou uma tendência de aumento dos casos diagnosticados, entre 2014-2017, com posterior descida em 2018, estando também concordantes com os restantes dados da União Europeia. ⁽¹⁾

Foi possível verificar neste estudo um predomínio do sexo masculino (80%), concordante com estudos efetuados noutros países europeus, onde se verificou também um predomínio do sexo masculino (60% a 75%). ^(3, 6, 9, 27-33) No que se refere à idade média dos doentes, esta situou-se nos 41,4 anos e a mediana nos 38 anos, em linha com outros estudos onde descrevem uma média de 31,4 a 41,9 anos ^(28, 29, 32, 34, 35) e uma mediana de 35 a 40 anos. ^(3, 6, 27, 30)

A malária, considerada uma patologia de carácter sazonal, teve um pico de casos nos meses de junho, julho, agosto e dezembro, no nosso estudo, o que está de acordo com outros estudos de incidência já efetuados (verão com 28% e outono com 34%, meses de Agosto e Setembro). ^(3, 9, 30-32, 34) Esta distribuição sazonal e a média de idades apresentada para o diagnóstico desta patologia poderá refletir o padrão dos típicos viajantes a estas zonas endémicas de malária, como imigrantes, viajantes que visitam o seu país de origem, ou viajantes esporádicos, contribuindo assim para o aumento de casos importados desta patologia.

A maioria dos casos identificados verificaram-se em doentes europeus (80%), tal como descrito num estudo realizado em 2011 em Itália (55,3%) ⁽²⁷⁾. Pelo contrário, outros autores relatam um predomínio de doentes não europeus (59% a 82%) ^(3, 9, 28, 30, 32), sendo que a maioria é concordante na provável origem da infeção, com ponto de partida em países da África subsariana (78% a 95,3%), tal como se verificou no presente estudo. ^(2, 3, 6, 9, 27, 28, 30, 32, 36) Num trabalho realizado nos Emirados Árabes Unidos, esta relação não se verifica, sendo descrito como provável origem da infeção, países da Ásia ocidental. ⁽³⁴⁾

Os resultados obtidos no presente trabalho, demonstram um predomínio do *P. falciparum* com 75,8%, seguido do *P. ovale* e *P. malarie* (4,2%) e, por fim, o *P. vivax* (3,2%), tal como está descrito na restante literatura, onde se verificou um predomínio do *P. falciparum* (67% a 87%) a nível europeu, em países como Itália, França, Espanha, Reino Unido e Suíça^(2, 3, 6, 9, 27, 29, 30, 36), e em países africanos como Etiópia e Malawi ou no continente americano, nos Estados Unidos da América^(31, 32, 37). No que se refere às espécies menos comuns, estão descritos na literatura os seguintes resultados *P. vivax* (13,1% a 34%), *P. ovale* (3,1% a 6%) e *P. malarie* (0,3% a 2%), valores concordante com a presente investigação.^(27, 28, 30, 32, 36)

Noutras áreas do globo, como na Ásia ocidental e Oceânia, o *P. vivax* (68,9% a 78) é o agente predominante.^(33, 34)

Nesta casuística, o período de internamento foi em média de 5,83 dias e mediana de 5 dias, concordante com estudos já efetuados, onde foram obtidos resultados com médias de 4,36 a 8,35 dias^(6, 9, 32) e medianas de 2-6 dias em países europeus^(3, 27, 28, 30) ou 2 a 5 dias fora da Europa.^(33-35, 37) A maioria dos doentes deste estudo não apresentava co-morbilidades (69,5%), tal como descrito na literatura (83%), em que a prevalência é relativamente baixa.⁽³²⁾

Do total de 95 doentes, no que se refere às manifestações clínicas, as mais comuns foram febre (95,8%), mialgias (66,3%), cefaleias (57,9%), arrepios (36,8%) náuseas (28,4%) e diarreias (26,3%), com um período de início de 4,8 dias em média e 4 dias de mediana. Na literatura está documentada uma mediana de 5 a 8 dias, desde o início dos sintomas até ao internamento, sendo os sintomas mais comuns a febre (64% a 96%), arrepios (59,5% a 78%), dores de cabeça (27,2% a 74%), náuseas e vômitos (35% a 53%) e mialgias (34,5% a 53%). Dentro da malária severa as manifestações mais comuns apresentadas no nosso estudo foram prostração (32,4%), trombocitopenia (76,5%), hiperbilirrubinemia (32,4%), anemia (20,6%) e hiperparasitémia (70,6%), congruente com os resultados obtidos noutros estudos onde está descrito uma prevalência de prostração (58%), trombocitopenia (14% a 82%), aumento das transaminases (33 %), anemia (7% a 30%) e hiperparasitémia (25% a 32%) como os mais comuns.^(27, 28, 32-34, 37)

A prevalência de doentes diagnosticados com malária severa de acordo com os critérios da WHO neste estudo foi de 35,8%, ligeiramente acima dos valores descritos na literatura onde se referem valores de 4% a 21,7%.^(9, 27-29, 32, 36)

Em relação às complicações, as mais comuns nesta análise foram alterações auditivas (17,9%) ou gastrointestinais (11,6%), hipotensão (8,4%), trombocitopenias (9,5%) e atingimento SNC (2,1%), de encontro com o que está descrito na literatura, com valores de hipotensão em 9,6% dos doentes, trombocitopenias em 7,2%, atingimento do SNC em 4,3-6,3%, ARDS com 4,1% a 5,3% e icterícia com 3,7%.^(9, 35) Outros estudos descrevem ainda

complicações em 0,9% a 6% dos doentes que necessitaram de ventilação, 0,5% de hemodiálise e 0,1% a 10% de transfusão sanguínea, algo que não foi avaliado durante a presente investigação. (3, 9, 32, 36) Um estudo realizado apenas com doentes internados em unidades de cuidados intensivos relata valores de 42% dos doentes que necessitaram de ventilação, 42% de hemodiálise e 48% de transfusão sanguínea. (35)

O número de mortes associadas, no nosso estudo foi de 1,05%, valor em linha com a literatura onde estão descritos casos a nível europeu que variam entre 0,28% a 3,18%. (2, 3, 6, 9, 28-30, 36)

O tratamento mais comumente utilizado neste estudo, em 74,7% dos doentes, foi o quinino e doxiciclina, terapêutica de 3^o linha, quer na malária não complicada, quer na malária severa, algo discordante com a literatura onde predominam terapias com mefloquina (71,9%), atovaquona/proguanil (29%), artemeter/lumefantina (19%), quinino e doxiciclina (9,2% a 24%) para o *P. falciparum* e cloroquina e primaquina (52,1% a 82,5%) noutras espécies. (27, 32, 34)

Medidas de quimioprevenção foram usadas em 11,6% dos doentes, concordante com dados obtidos na restante literatura onde estão descritos valores de 4% a 18% com uso de forma adequada, com predomínio da mefloquina (17,4% a 56,2%) e doxiciclina (21,7%). (27, 30, 32, 33, 36)

A nível de *outcomes*, nesta revisão revelaram-se como fatores de mau prognóstico, tendo em conta o *score* de severidade de malária (MSS), a idade avançada do doente, a existência de co-morbilidades associadas (cardíacas, respiratórias ou renais) ou ainda a inexistência de uma profilaxia prévia. Estes resultados estão em linha com os dados documentados na literatura onde está descrito como fatores de pior prognóstico, o aumento de idade (6, 28) e ausência de profilaxia, algo em que se deverá investir para prevenção e diminuição da incidência desta patologia. Outros fatores estão também descritos na bibliografia como infeções múltiplas, doentes de origem europeia ou hiperparasitémia, mas tal relação não se verificou neste estudo. (28, 32, 38)

6. Conclusão

A malária é uma patologia com elevados custos diretos e indiretos, pelo que uma prevenção adequada revela-se de grande importância, sobretudo em populações de alto risco, algo que não se tem vindo a registar, nomeadamente numa correta profilaxia. O diagnóstico deverá assentar essencialmente nos achados clínicos e confirmação por microscopia para quantificação da parasitemia e proporcionar um eficaz tratamento.

O *P. falciparum* é a espécie mais comumente diagnosticada, sendo que a prevalência global da doença diminuiu nos últimos anos, bem como as mortes associadas. Contudo, considerando o fenómeno do aquecimento global e do aumento do tráfego de pessoas e mercadorias, fatores que poderão contribuir para a reintrodução da malária na Europa, têm feito com que os casos reportados como malária importada tenham vindo a aumentar na União Europeia. Assim, é absolutamente necessário reforçar a vigilância epidemiológica, de forma a permitir o diagnóstico e terapêutica precoce e eficaz desta patologia.

Os dados que foram obtidos neste trabalho estão de uma forma global, em linha com os descritos na literatura, sem diferenças estatísticas significativas, nomeadamente na vertente descritiva e demográfica dos doentes, da epidemiologia da patologia, nas manifestações clínicas apresentadas e no grau de severidade.

No que se refere ao tratamento efetuado, nesta investigação verificou-se que a grande maioria dos doentes não foi tratada com terapêutica considerada de primeira linha quer no caso de malária não complicada, quer no caso de malária com critérios de severidade, estando assim discordante com a literatura.

A provável razão para este facto poderá dever-se a questões de disponibilidade dos fármacos e à gestão efetuada neste serviço de internamento do CHUP. Todavia, as taxas de sucesso e recuperação dos doentes, bem como a taxa de mortalidade estão em linha com os resultados da restante literatura, mesmo não utilizando a terapêutica de primeira linha preconizada.

Os fatores associados a pior prognóstico neste estudo e com significância estatística, relacionaram-se com o aumento da idade do doente, o facto de este apresentar comorbilidades associadas (cardíacas, respiratórias ou renais) ou ainda a inexistência de uma profilaxia prévia e eficaz, antes de viagens para zonas de risco e onde a malária é considerada endémica. Por fim, referir que os resultados obtidos deverão ser considerados dentro do contexto em que foram produzidos, sem generalizações, pois a amostra é relativamente reduzida, o que não invalida o estudo em si, visto ter sido possível identificar prováveis índices de pior prognóstico da patologia dentro da amostra considerada.

Referências Bibliográficas

1. Annual Epidemiological Report 2017 - Malaria. European Centre for Disease Prevention and Control; 2019.
2. Odolini S, Gautret P, Parola P. Epidemiology of imported malaria in the mediterranean region. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2012;4(1).
3. Panin F, Orlandini E, Galli L, De Martino M, Chiappini E. Increasing imported malaria in children and adults in Tuscany, Italy, (2000 to 2017): A retrospective analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2019;29:34-9.
4. Milner DA, Jr. Malaria Pathogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2018;8(1).
5. Malária ou Paludismo - Orientações e Circulares Informativas. In: Saúde Snd, editor.: Direção Geral da Saúde; 2017. p. 7.
6. Fonseca AG, Dias SS, Baptista JL, Torgal J. The burden of imported malaria in Portugal 2003 to 2012. *Journal of travel medicine*. 2014;21(5):354-6.
7. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJ, Targett GA. Malaria. *Lancet (London, England)*. 2005;365(9469):1487-98.
8. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed: McGraw-Hill Education; 2015.
9. Khuu D, Eberhard ML, Bristow BN, Javanbakht M, Ash LR, Shafir SC, et al. Malaria-Related Hospitalizations in the United States, 2000-2014. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2017;97(1):213-21.
10. Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, et al. Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet (London, England)*. 2012;379(9814):413-31.
11. Guidelines for the treatment of malaria - 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.
12. Moxon CA, Grau GE, Craig AG. Malaria: modification of the red blood cell and consequences in the human host. *British journal of haematology*. 2011;154(6):670-9.
13. Svenson JE, MacLean JD, Gyorkos TW, Keystone J. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Archives of internal medicine*. 1995;155(8):861-8.
14. Kiszewski AE, Teklehaimanot A. A review of the clinical and epidemiologic burdens of epidemic malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2004;71(2 Suppl):128-35.
15. Twomey PS, Smith BL, McDermott C, Novitt-Moreno A, McCarthy W, Kachur SP, et al. Intravenous Artesunate for the Treatment of Severe and Complicated Malaria in the United States: Clinical Use Under an Investigational New Drug Protocol. *Annals of internal medicine*. 2015;163(7):498-506.
16. Bell D, Wongsrichanalai C, Barnwell JW. Ensuring quality and access for malaria diagnosis: how can it be achieved? *Nature reviews Microbiology*. 2006;4(9 Suppl):S7-20.

17. Rakotonirina H, Barnadas C, Raheerijafy R, Andrianantenaina H, Ratsimbasoa A, Randrianasolo L, et al. Accuracy and reliability of malaria diagnostic techniques for guiding febrile outpatient treatment in malaria-endemic countries. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2008;78(2):217-21.
18. D'Acremont V, Lengeler C, Mshinda H, Mtasiwa D, Tanner M, Genton B. Time to move from presumptive malaria treatment to laboratory-confirmed diagnosis and treatment in African children with fever. *PLoS medicine*. 2009;6(1):e252.
19. Abanyie FA, Arguin PM, Gutman J. State of malaria diagnostic testing at clinical laboratories in the United States, 2010: a nationwide survey. *Malaria journal*. 2011;10:340.
20. Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, Win T, Aung PP, Oo AP, et al. Effectiveness of five artemisinin combination regimens with or without primaquine in uncomplicated falciparum malaria: an open-label randomised trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(10):673-81.
21. Malaria - guidelines for treatment of malaria: Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [updated November 14, 2018] July 22, 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>.
22. Griffith KS, Lewis LS, Mali S, Parise ME. Treatment of malaria in the United States: a systematic review. *Jama*. 2007;297(20):2264-77.
23. Krause G, Schoneberg I, Altmann D, Stark K. Chemoprophylaxis and malaria death rates. *Emerging infectious diseases*. 2006;12(3):447-51.
24. Khuu D, Eberhard ML, Bristow BN, Javanbakht M, Ash LR, Shafir SC, et al. Economic impact of malaria-related hospitalizations in the United States, 2000-2014. *Journal of infection and public health*. 2019;12(3):424-33.
25. Steinhardt LC, Magill AJ, Arguin PM. Review: Malaria chemoprophylaxis for travelers to Latin America. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011;85(6):1015-24.
26. Mohapatra MK, Das SP. The malaria severity score: a method for severity assessment and risk prediction of hospital mortality for falciparum malaria in adults. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2009;57:119-26.
27. Antinori S, Cigardi B, Galimberti L, Orlando G, Schifanella L, Milazzo L, et al. Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *Journal of travel medicine*. 2011;18(6):379-85.
28. Herrador Z, Fernandez-Martinez B, Quesada-Cubo V, Diaz-Garcia O, Cano R, Benito A, et al. Imported cases of malaria in Spain: observational study using nationally reported statistics and surveillance data, 2002-2015. *Malaria journal*. 2019;18(1):230.
29. Casalino E, Etienne A, Mentre F, Houze S. Hospitalization and ambulatory care in imported-malaria: evaluation of trends and impact on mortality. A prospective multicentric 14-year observational study. *Malaria journal*. 2016;15:312.
30. Rees E, Saavedra-Campos M, Usdin M, Anderson C, Freedman J, de Burgh J, et al. Trend analysis of imported malaria in London; observational study 2000 to 2014. *Travel medicine and infectious disease*. 2017;17:35-42.

31. Gebretsadik D, Feleke DG, Fiseha M. Eight-year trend analysis of malaria prevalence in Kombolcha, South Wollo, north-central Ethiopia: a retrospective study. *Parasites & vectors*. 2018;11(1):55.
32. Akselrod H, Swierzbinski MJ, Zheng Z, Keiser J, Parenti DM, Simon GL. Characteristics and Severity of Disease among 100 Cases of Imported Malaria Seen at a U.S. University Hospital, 2000-2017. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2018;99(6):1511-7.
33. Robinson P, Jenney AW, Tachado M, Yung A, Manitta J, Taylor K, et al. Imported malaria treated in Melbourne, Australia: epidemiology and clinical features in 246 patients. *Journal of travel medicine*. 2001;8(2):76-81.
34. Nilles EJ, Alosert M, Mohtasham MA, Saif M, Sulaiman L, Seliem RM, et al. Epidemiological and clinical characteristics of imported malaria in the United Arab Emirates. *Journal of travel medicine*. 2014;21(3):201-6.
35. Sahu S, Mohanty NK, Rath J, Patnaik SB. Spectrum of malaria complications in an intensive care unit. *Singapore medical journal*. 2010;51(3):226-9.
36. Nuesch R, Scheller M, Gyr N. Hospital admissions for malaria in Basel, Switzerland: an epidemiological review of 150 cases. *Journal of travel medicine*. 2000;7(2):95-7.
37. Segula D, Frosch AP, SanJoaquin M, Taulo D, Skarbinski J, Mathanga DP, et al. Prevalence and spectrum of illness among hospitalized adults with malaria in Blantyre, Malawi. *Malaria journal*. 2014;13:391.
38. Muhlberger N, Jelinek T, Behrens RH, Gjorup I, Coulaud JP, Clerinx J, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2003;36(8):990-5.
39. World malaria report: World Health Organization; 2017 [updated 2017] July 21, 2019]. Available from: <https://www.who.int/malaria>.
40. Malaria - Lifecycle: Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [updated November 14, 2018] July 21, 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>.

Anexos

Anexo 1 – Figura 1 e 2, territórios com casos reportados de malária e ciclo de vida do plasmódio respetivamente

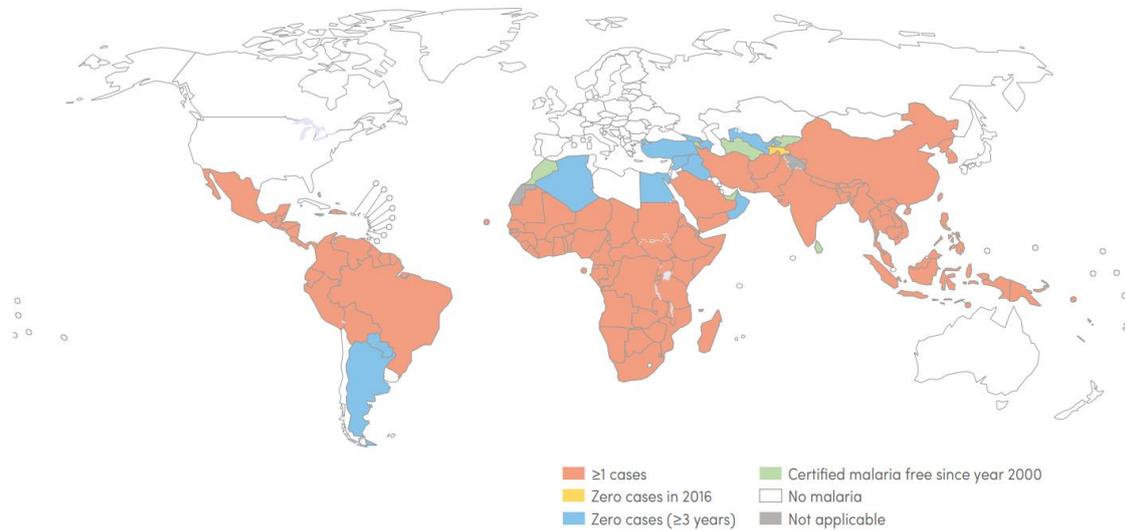


Figura 2 – Territórios com casos reportados de malária até ao ano de 2016. Imagem do *World Health Organization*. Adaptado de (39).

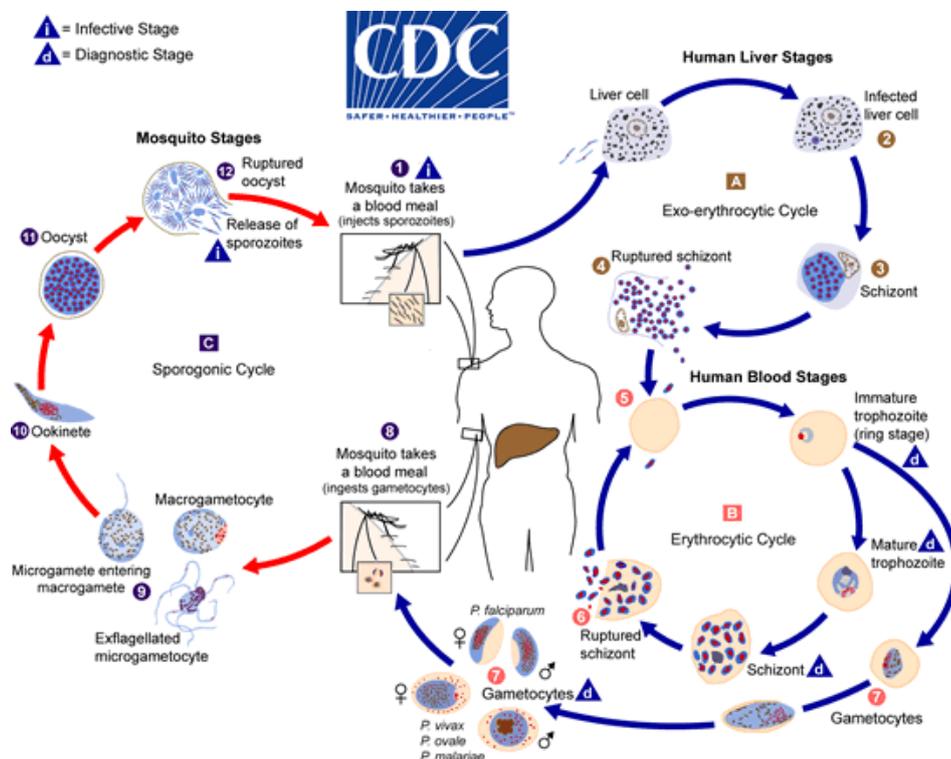


Figura 3 – Esquema representativo do ciclo de vida do plasmódio. Imagem do *Centers for Disease Control and Prevention*. Adaptado de (40).

Anexo 2 – Classificação de malária severa

Tabela II – Critérios de classificação de malária severa, preditores de mau prognóstico. Adaptado de (11).

Malária Severa	
Sinais	Preditores de mau prognóstico
Acidose	Ph <7,25, lactatos >5 mmol/L ou bicarbonato <15 mmol/L
Hipoglicemia	<40 mg/dL se >5 anos
Anemia grave	Hemoglobina <6 g/dL
Leucocitose	>12000/uL
Trombocitopenia	<50000/mcL
Coagulopatia	TP prolongado >3 seg.; fibrinogénio >200
Lesão hepática	Elevação >3x das transaminases
Disfunção renal	Creatinina sérica >3 mg/dL
Icterícia	Bilirrubina >3 mg/dL
Edema pulmonar	Raio X ou SpO ₂ em ar ambiente <92%
Sangramento significativo	Epistáxis, hemorragia gengival, hematemese, melenas
Choque	TA sistólica <80 mmHg ou sinais de má perfusão
Hiperparasitémia	>2% em não imune ou >5% em semi-imune
Depressão estado de consciência	Escala de Glasgow <11
Prostração	Fraqueza generalizada
Convulsões	>2 episódios em 24h

Anexo 3 – Classificação do nível de disfunção orgânica

Tabela III – Critérios de classificação do nível de disfunção orgânica na malária. Adaptado de (26).

Malária Severa				
Disfunção por órgão	Nível 0	Nível I	Nível II	Nível III
1 – Neurológico				
Escala de Glasgow	14-15	10-13	7-9	0-6
2 – Renal				
Ureia (mg/dl)	10,0-36,0	37,0-59,0	60,0-119,0	>120
Creatinina (mg/dl)	0,6-1,2	1,3-1,9	2,0-4,9	>5,0

3 – Cardiovascular				
Batimentos Cardíacos / min	51-119	120-139	>140 ou <51	-
Pressão Sistólica (mmHg)	90-160	70-89	41-69	-
4 – Respiratório				
Ciclos Respiratórios / min	20-30	31-40	>41	-
5 – Hematológico				
Hb (gm/dl)	10,0-13,9	7,0-9,9	<7,0	-
TLC (/cmm)	4001-16,000	2001-4000	<2000	-
Plaquetas (/cmm)	80000-2500000	<80000	-	-
6 – Hepático				
Bilirrubina (mg/dl)	<2,0	>2,0	-	-
7 – Metabólico				
Glucose	60,0-110,0	<60,0	-	-

Anexo 4 – Score de severidade da malária

Tabela IV – Score de severidade da malária de acordo com a disfunção orgânica. Adaptado de (26).

Disfunção por órgão	Nível de severidade			
	0	I	II	III
1 – Neurológico	Score 0	Score 1	Score 3	Score 5
2 – Renal	Score 0	Score 1	Score 3	Score 5
3 – Cardiovascular	Score 0	Score 1	Score 3	-
4 – Respiratório	Score 0	Score 1	Score 3	-
5 – Hematológico	Score 0	Score 1	Score 3	-
6 – Hepático	Score 0	Score 1	-	-
7 – Metabólico	Score 0	Score 1	-	-

Anexo 5 – Correlação entre score de gravidade e probabilidade de morte na malária severa

Tabela V – Score de severidade da malária e a probabilidade de morte associada. Adaptado de (26).

Nível de severidade	
Score de severidade total	Probabilidade de morte

0	1,2
1	3,1
2	4,8
3	7,5
4	10,5
5	12,0
6	21,1
7	31,1
8	40,1
9	51,8
10	61,7
11	70,8
12	81,8
13	88,8
14	92,0
15	94,6
16	96,1
17	97,2
18	98,5
19	99,2
20	99,5
21	99,7

Anexo 6 - Dados demográficos e epidemiológicos dos doentes diagnosticados com malária

Tabela VI - Dados demográficos e epidemiológicos dos doentes diagnosticados com malária no CHUP (n=95).

Dados demográficos e clínicos	Número de Casos	Percentagem %
Sexo:		
Masculino	79	80,0
Feminino	16	20,0
Idade:		
18-25	14	14,7

26-44	45	47,4
45-64	27	28,4
>65	9	9,5
Nacionalidade:		
Europeu	79	80,0
Não europeu	16	20,0
Local de infeção:		
Angola	67	70,5
Moçambique	12	12,6
Guiné	4	4,2
Outros países africanos	12	12,7
Ano internamento:		
2012	13	13,7
2013	8	8,4
2014	21	22,1
2015	15	15,8
2016	16	16,8
2017	13	13,7
2018	9	9,5
Sazonalidade:		
Janeiro	6	6,3
Fevereiro	3	3,2
Março	5	5,3
Abril	6	6,3
Maio	8	8,4
Junho	11	11,6
Julho	13	13,7
Agosto	14	14,7
Setembro	9	9,5
Outubro	7	7,4
Novembro	3	3,2
Dezembro	10	10,5
Co-morbilidades:		
Não	66	69,5
Sim	29	30,5
História de paludismo:		
Sim	33	34,7
Não	62	65,3
Local do diagnóstico:		

CHUP	74	77,9
Externo	21	22,1
Profilaxia:		
Sim	11	11,6
Não	84	88,4
Manifestações clínicas:		
Febre	91	95,8
Mialgias	63	66,3
Náuseas	27	28,4
Cefaleias	55	57,9
Arrepios	35	36,8
Diarreia	25	26,3
Vômitos	24	25,3
Icterícia	16	16,8
Malária severa:		
Sim	34	35,8
Não	61	64,2
Manifestações clínicas severidade (n=34):		
Trombocitopenia	26	76,5
Prostração	11	32,4
Hiperparasitêmia	24	70,6
Hiperbilirrubinemia	11	32,4
Anemia	7	20,6
Espécie identificada:		
<i>P. falciparum</i>	72	75,8
<i>P. vivax</i>	3	3,2
<i>P. Ovale</i>	4	4,2
<i>P. malariae</i>	4	4,2
Mista	5	5,3
Indeterminada	7	7,4
Tratamento:		
Quinino e doxiciclina	71	74,7
Quinino e clindamicina	4	4,2
Quinino e ciprofloxacina	1	1,1
Dihidroartemisinina e piperaquina	5	5,3
Atovaquona e proguanil	1	1,1
Artemeter e lumefantina	7	7,4
Artemeter e doxiciclina	1	1,1
Hidroxicloroquina	3	3,2

Mefloquina	2	2,1
Complicações:		
Sem intercorrências	45	47,4
Alterações auditivas	17	17,9
Hipotensão	8	8,4
Alterações gastrointestinais	11	11,6
Hipoglicemias	6	6,3
Trombocitopenias	9	9,5
Atingimento SNC	2	2,1
Score de gravidade:		
0	37	38,9
1	24	25,3
2	11	11,6
3	9	9,5
4	4	4,2
>5	10	10,5

Anexo 7 – Médias e desvios-padrão dos doentes diagnosticados com malária

Tabela VII – Médias e desvios-padrão dos dados dos doentes diagnosticados com malária no CHUP (n=95).

Dados demográficos e clínicos	Média	Desvio Padrão
Idade	41,4 anos	± 15,1
Dias desde o início da doença até a apresentação clínica	4,8 dias	± 3,02
Temperatura	39,16 °C	± 0,78
Tempo de tratamento	6,20 dias	± 1,78
Tempo de internamento	5,83 dias	± 4,70
Score de gravidade	1,58	± 2,04

Anexo 8 – Resultados SPSS para análises correlacionais

Tabela VIII – Resultados SPSS nas análises correlacionais das variáveis propostas como possíveis fatores de prognóstico.

Variáveis prognósticas	Malári Severa	Score de Gravidade
1 – Idade	Teste <i>t-Student</i> p<0,001	Correlação de <i>Pearson</i> p<0,001

2 – Profilaxia	Teste qui-quadrado p=0,008	Teste <i>U Mann-Whitney</i> p=0,044
3 – Co-morbilidades	Teste qui-quadrado p<0,001	Teste <i>U Mann-Whitney</i> p<0,001
4 – Paludismo prévio	Teste qui-quadrado p=0,593	Teste <i>U Mann-Whitney</i> p=0,437
5 – Nacionalidade	Teste qui-quadrado p=0,669	Teste <i>U Mann-Whitney</i> p=0,163
6 – Sexo	Teste qui-quadrado p=0,915	Teste <i>U Mann-Whitney</i> p=0,824
7 – Valor temperatura	Teste <i>U Mann-Whitney</i> p=0,753	Correlação de <i>Spearman</i> p=0,310
8 – Espécie identificada	Teste qui-quadrado p=0,824	Teste qui-quadrado p=0,265
9 – Ano de Internamento	Teste qui-quadrado p=0,685	Teste qui-quadrado p=0,450