ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Malária importada em Portugal - experiência de um Hospital do Norte do País

Imported Malaria in Portugal - the experience of a Northern Hospital

/ S. Ferreira[1] / R. Barros[2] / P. Leuschner[1] / P. Paiva[1] / P. Barbosa[1]

[1] Serviço de Medicina do Hospital de Santo António, Porto
[2] Serviço de Medicina do Hospital de Pedro Hispano, Matosinhos

Correspondência:
Sofia Ferreira
Rua do Passeio Alegre, 322, 3ºdto
4150-571 Porto
Telefone: 917921549
e-mail: sophiarferreira@yahoo.com

Trabalho realizado no Hospital de Santo António, Porto, Portugal

/ Resumo

Introdução: A malária importada é um problema crescente em muitos países ocidentais. O aumento do número de casos deve-se não só ao número cada vez maior de turistas que viajam para áreas endémicas, como também ao crescimento da população de imigrantes provenientes desses países. O atraso no reconhecimento e tratamento da malária associa-se a aumento da morbimortalidade.
Objectivos: Caracterizar os doentes com malária internados num Hospital Português.
Métodos: Estudo retrospectivo que incluiu os casos de malária importada confirmada microscopicamente, internados no nosso Hospital entre de 1999 a 2005.
Resultados: Foram incluídos 41 doentes com uma idade média de 61 anos. Todos foram infectados em África, 37% eram semi-imunes e apenas um fez quimioprofilaxia adequada. Todos os doentes tinham febre na apresentação. O tempo médio desde a chegada a Portugal e o início dos sintomas foi de 18 dias. A espécie de *Plasmodium* mais frequente foi *P. falciparum*. A parasitemia média na admissão foi de 8%. Vinte e um doentes tinham malária severa. A taxa de mortalidade foi de 7%.
Conclusões/ discussão: A malária importada em Portugal tem origem maioritária em países de África sub-sahariana. No contexto clínico adequado, o diagnóstico deve ser considerado mesmo semanas após o regresso do país endémico. Quimioprofilaxia adequada, diagnóstico e tratamento rápidos são fundamentais para reduzir a morbimortalidade.

Palavras-chave: malária; malária importada; malária grave.

/ Abstract

Background: Imported malaria is an increasing problem in many western countries. The rise is due to travelers visiting endemic areas for work or tourism or immigrants from tropical countries. Delay in recognition and treatment of malaria is associated with increase in morbidity and mortality.
Aim: This study was conducted to characterize hospitalized patients with malaria imported to Portugal.
Methods: A retrospective study was done on all cases of imported, microscopically confirmed, and admitted at our hospital between 1999 and 2005.

Results: We have included 41 patients with a mean age of 61 years. All patients acquired malaria in Africa, 63% were non-immune and only one patient made adequate chemoprophylaxis. All patients had fever. The mean time between arrival to Portugal and symptom onset was 18 days. The more frequent species of Plasmodium was P. falciparum. The mean parasitemia on admission was 8%. Twenty-one patients had severe malaria. The mortality rate was 7%. Conclusions/Discussion: Origen of imported malaria in Portugal is mainly from African sub-saharian countries. In the adequate clinical context, the diagnosis should be considered even weeks after traveling. An adequate chemoprophylaxis and a rapid diagnosis and treatment are crucial in order to reduce morbimortality.

Key-words: *Malaria; imported malaria; severe malaria.*

/ Introdução

A malária é uma doença potencialmente fatal, endémica em mais de 100 países tropicais e subtropicais. A malária importada é um problema crescente em muitos países ocidentais, não só pelo número cada vez maior de turistas que visitam áreas endémicas, como também de imigrantes provenientes desses mesmos países. Por ano, aproximadamente 125 milhões de viajantes internacionais visitam áreas endémicas e cerca de 30000 contraem malária (1, 2). Em Portugal, estima-se a ocorrência de 80 casos por ano (3), mas não há dados recentes publicados.

Durante a época de transmissão da malária, que varia consoante a região, todos os viajantes não imunes e os semi-imunes que são picados pelo vector da doença, a fêmea do mosquito *Anopheles sp*, estão em risco de contrair malária (2). É de salientar que os indivíduos semi-imunes estão em risco de infecção, simplesmente a severidade do quadro é geralmente limitada (4).

A maioria dos casos de malária em turistas ocorre por incumprimento do medicamento antimalárico profiláctico prescrito, profilaxia inadequada ou mesmo ausência de profilaxia, isto aliado a uma má prevenção das picadas de mosquito (2). A probabilidade de ter malária em viajantes não imunes, que permanecem em África Sub-Sahriana por um mês e não tomam profilaxia, é de um em cinquenta (1).

A demora no diagnóstico e tratamento da doença estão associados a um aumento da morbilidade e da mortalidade (5, 6). Uma vez que 90% dos viajantes que contraem malária apenas ficam sintomáticos após regressar ao país de origem, o reconhecimento da doença e o tratamento adequado estão dependentes da preparação dos médicos e laboratórios de países não endémicos (6).

/ Objectivos

Caracterizar a malária importada em doentes internados num Hospital Central em Portugal, com o objectivo final de melhorar a prevenção, reconhecimento, abordagem e tratamento desta doença.

/ Métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo, com base na revisão dos processos clínicos de todos os doentes internados com malária microscopicamente confirmada num Hospital central do Norte de Portugal, entre Janeiro de 1999 e Dezembro de 2005. Registaram-se dados demográficos e epidemiológicos, apresentação clínica, achados laboratoriais, tratamento, complicações e resultado.

Definiu-se malária importada como aquela que tendo sido adquirida numa região endémica, foi diagnosticada e tratada depois do regresso a Portugal (6, 7).

Doente semi-imune foi definido como aquele que nasceu e teve como principal local de residência um país endémico para a malária (8).

Malária severa foi definida de acordo com os critérios da OMS publicados em 2000 (9).

/ Resultados

Foram incluídos 41 doentes, 21 dos quais com critérios de gravidade - "malária severa". A idade média foi de 61 anos, tendo a maioria dos doentes entre 21 e 65 anos. A idade média do grupo "malária não severa" foi de 43 anos e do grupo "malária severa" de 37 anos. Setenta e seis por cento dos doentes eram do sexo masculino, 61% de raça caucasiana e 39% de raça negróide.

Todos os doentes tinham como zona endémica de origem a África sub-sahariana, na sua maioria Angola e Moçambique (gráfico 1). A maioria foi infectada no Verão ou no Outono (61%), mas foram infectados doentes em todas as estações do ano.

Trinta e sete por cento dos doentes foram considerados semi--imunes. Este grupo representou 43% dos doentes com "malária severa". Vinte e dois por cento dos doentes permaneceram em áreas endémicas por mais de um ano (gráfico 2).

O tempo médio entre a chegada a Portugal e os sintomas iniciais, no grupo "malária severa", foi de nove dias (entre um dia antes da chegada e 59 dias após), e de 27 dias no grupo de "malária não severa" (entre três dias antes da chegada e 180 dias após) (quadro I). O tempo médio entre o início dos sintomas e a procura de cuidados médicos foi de quatro dias no grupo de "malária severa" e de três dias no grupo de "malária não severa". Em todos os doentes o diagnóstico foi feito na altura da observação inicial.

Apenas um doente fez a quimioprofilaxia adequada para o país endémico em questão. Oitenta por cento dos doentes não fez nenhum tipo de profilaxia e cinco tomaram cloroquina.

A apresentação clínica e principais alterações analíticas estão registadas na Tabela II. Todos os doentes tiveram febre e essa foi a queixa principal em 97,5%. Outros sintomas e alterações analíticas foram menos frequentes.

A parasitemia inicial foi quantificada em 25 doentes. A parasitemia média no grupo "malária não severa" foi de 2%, no grupo "malária severa" de 13% e de 17% no subgrupo internado em Cuidados Intensivos.

O *Plasmodium* foi caracterizado em 34% dos doentes. Trinta e oito por cento dos doentes com "malária severa" e 15% dos doentes com "malária não severa" tinham *Plasmodium falciparum*. Identificou-se *Plasmodium vivax* em 3 doentes, dois deles com "malária severa".

Gráfico 1 País de origem dos doentes

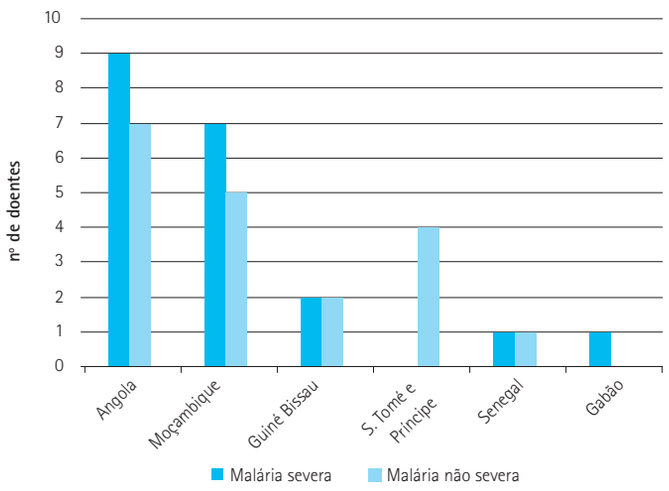


Gráfico 2 Tempo de permanência na região endémica

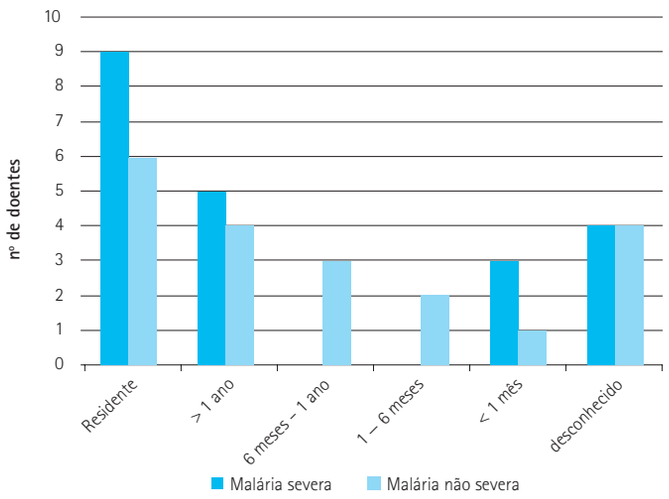


Gráfico 3 Critérios de gravidade

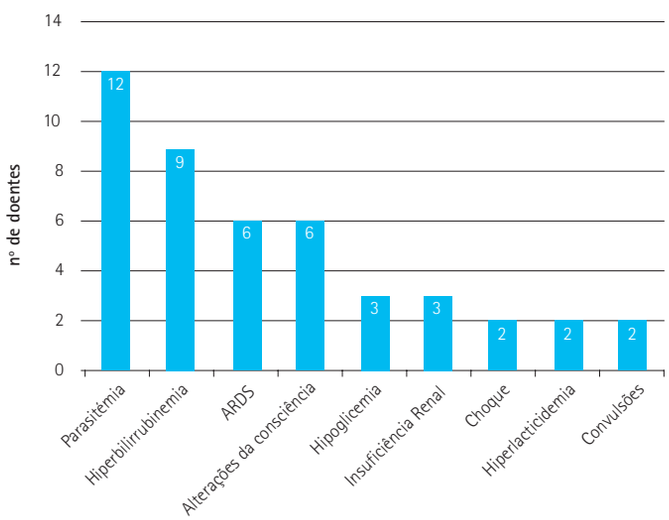


TABELA I – INTERVALOS DE TEMPO

	Malária severa	Malária não severa	Total
Primeiros sintomas (dias desde a chegada a Portugal)	9 dias (-1 a 59)	27 dias (-3 a 180)	18 dias
Diagnóstico e tratamento	4 dias	3 dias	3 dias
Alta	11 dias (4 a 33)	6 dias (1 a13)	8 dias

TABELA II – APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DADOS ANALÍTICOS

	Malária severa (n= 21)	Malária não severa (n=20)	Total (n=41)
Febre	21 (100%)	20 (100%)	41 (100%)
Mialgias	6 (29%)	8 (40%)	14 (34%)
Cefaleias	11 (52%)	8 (40%)	19 (46%)
Vómitos	4 (19%)	5 (25%)	9 (22%)
Diarreia	1 (5%)	1 (5%)	2 (5%)
Dor abdominal	2 (9,5%)	2 (10%)	4 (10%)
Icterícia	13 (62%) Média: 5,84mg/dl	10 (50%) Média: 2,89mg/dl	23 (56%)
Alterações da consciência	6 (29%)	-	6 (15%)
Convulsões	2 (9,5%)	-	2 (5%)
Anemia	13 (62%)	8 (40%)	21 (51%)
Hemólise	14 (67%)	11 (55%)	25 (61%)
Insuficiência renal	3 (14%)	-	3 (7%)
Hipoglicemia	3 (14%)	-	2+1 (7%)
Trombocitopenia	15 (71%) Média: 51000/µl	14 (70%) Média: 63785/µl	29 (71%)

Sessenta e seis por cento dos doentes foram tratados com quinino intravenoso e doxiciclina, seis doentes foram tratados só com quinino (incluindo uma mulher grávida), cinco doentes foram tratados com cloroquina e um com cloroquina e primaquina. O registo do tratamento realizado não estava disponível em três doentes.

O critério de gravidade mais comum foi um elevado nível de parasitemia (gráfico 3). Três doentes tinham quatro critérios de gravidade, um doente tinha três, treze doentes tinham dois e quatro doentes tinham apenas um.

Oito doentes foram internados nos Cuidados Intensivos: seis com necessidade de ventilação mecânica no contexto de ARDS, um após paragem cardiorespiratória, e o outro por alterações da consciência. Estes seis doentes correspondem a 19,5% do grupo total, e 38% do grupo "malária severa".

O tempo médio de internamento foi de 11 dias (entre quatro e 33) no grupo "malária severa" e de seis dias (entre um e 13) do grupo "malária não severa".

Três doentes faleceram, todos com "malária severa", correspondendo a uma taxa de mortalidade global de 7% (14% no grupo de "malária severa" e 37,5% do grupo internado nos Cuidados Intensivos). Um dos doentes falecidos era semi-imune. Os critérios de gravidade dos doentes falecidos foram: ARDS num dos doentes; convulsões, alteração do estado de consciência, parasitemia elevada (10%), hiperbilirrubinemia e ARDS num outro; convulsões e insuficiência renal no terceiro.

Foram registadas sequelas de relevo em dois doentes: tetraparésia, amputação dos dedos e cegueira de cores num doente; síndrome restritivo pulmonar no outro.

/ Discussão

Este trabalho caracteriza doentes internados com malária num país europeu. Um número desconhecido e possivelmente elevado de doentes com formas menos graves da doença tiveram alta directamente do Serviço de Urgência e não foram por isso incluídos. Por este mesmo motivo, os autores descrevem uma elevada percentagem de doentes com critérios de gravidade.

Portugal tem ainda hoje uma forte ligação com as suas ex-colónias em África, países endémicos de origem de grande parte dos doentes incluídos neste estudo. Os autores descrevem assim uma elevada percentagem de doentes semi-imunes, o que se correlaciona com o elevado número de imigrantes vindos de África. Surpreendentemente, o número de doentes semi-imunes no grupo "malária severa" é elevado (mais elevado do que no grupo "malária não severa"); provavelmente alguns doentes considerados semi-imunes tinham já perdido a sua imunidade, por terem estado por períodos prolongados fora das áreas endémicas.

O risco de transmissão de malária nos países endémicos varia sazonalmente, sendo mais elevado na época das chuvas. Todos os doentes incluídos neste trabalho, adquiriram malária em países em que a transmissão é possível durante todo o ano, ou pelo menos quatro a seis meses por ano. Assim sendo, a exclusão do diagnóstico não deve ser baseada na época do ano em que o doente esteve na região de risco.

A grande maioria dos doentes não fez nenhum tipo de quimioprofilaxia o que reflecte um aconselhamento inadequado ao viajante, ou, mais provavelmente, ignorância por parte dos doentes sobre a natureza potencialmente fatal da doença. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores (7). A cloroquina, usada por cinco doentes, é uma profilaxia inadequada para a África sub-sahariana. Para os seis países de origem deste grupo de doentes, a profilaxia recomendada é tipo IV (2), o que significa um elevado risco de malária por *Plasmodium falciparum* e multirresistência aos antipalúdicos, pelo que o tipo de profilaxia recomendada consiste na prevenção da picada do mosquito e quimioprofilaxia com mefloquina, doxiciclina ou atovaquona--proguanilo.

Febre num doente regressado de uma área endémica é um sinal inespecífico mas altamente sensível de malária. Os clínicos devem fazer um esforço para o esclarecimento do sintoma e devem ter um baixo limiar para a realização de um esfregaço. Os outros sintomas e sinais são menos sensíveis. Os dados analíticos, apesar de importantes, são inespecíficos. Foi interessante observar que 49% dos doentes não tinha anemia, e que 44% não tinha icterícia nem hiperbilirrubinemia, portanto, a ausência dos "sinais clássicos" de hemólise não exclui o diagnóstico.

Os sintomas de malária só se desenvolvem na fase eritrocítica do ciclo de vida do *Plasmodium* (4). Neste trabalho, os autores observaram que o intervalo entre a chegada a Portugal e o início dos sintomas foi três vezes superior no grupo da malária não severa em relação ao da malária severa. Este facto pode ter relação com "inoculação com baixa dose de parasitas" (4). Um grande intervalo de tempo entre a chegada de um país endémico e os sintomas iniciais, não deve ser um critério de exclusão do diagnóstico de malária e esta deve ser considerada mesmo se os sintomas se iniciam meses após a viagem.

A taxa de mortalidade observada no grupo "malária severa" é semelhante à descrita noutros estudos (11). Os autores observaram uma relação directa entre o risco de morte e o nível de parasitemia, particularmente para os doentes não imunes, facto descrito já por outros autores (4). De uma enorme importância em termos de prática clínica, é o conhecimento sobre a capacidade única da infecção por *Plasmodium falciparum* ser fatal (1, 7). Neste estudo, o elevado número de doentes com parasitemia não quantificada e espécie de *Plasmodium* não caracterizada, implicou que todos os incluídos tenham sido tratados, pelo menos inicialmente, como tendo uma infecção potencialmente severa. Os dois doentes com malária severa e infecção por *Plasmodium vivax*, provavelmente tinham infecção mista, dado que apesar de todas as subespécies causarem uma doença febril e debilitante, apenas a infecção por *P. falciparum* tem um risco considerável de morte (10, 12).

O regime terapêutico tendo como base o quinino, usado na maioria dos doentes, é aceitável, dado que a região endémica de origem se caracteriza por sensibilidade ao quinino e resistência à cloroquina. Assim sendo, a cloroquina não é um esquema aconselhável para doentes infectados na África sub-sahariana, embora neste estudo o uso desta droga em monoterapia não tenha tido relação com falência terapêutica ou morte.



/ Bibliografia

1. Kain KC, Keystone JS. "Malaria in travelers. Epidemiology, disease and prevention". *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:267.

2. International travel and health. Malaria. World Health Organization 2005; Chapter 7: 132-151.

3. Legros F, Danis, M. and Eurosurveillance Editorial Board. "Surveillance of malaria in European Union countries". *Eurosurveillance May 1998*; vol 3. nº5: 45-47.

4. Leder K, Weller PF. "Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis of malaria". *Uptodate 2006* (www.UpToDate.com).

5. Greenberg A, Lobel HO. "Mortality from Plasmodium Falciparum malaria in travelers from the United States". *Ann Intern Med* 1990; 113:326-7.

6. Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, Keystone JS. "Imported Malaria: Prospective Analysis if Problems in Diagnosis and Management". *Clin Infect Dis* 1998; 27: 142-9.

7. Jelinek T, Nothdurft HD, Loscher T. "Malaria in Nonimmune Travelers: a synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients". *J Travel Med* 1994; 1:199-202.

8. Bunn A, Escombe R, Armstrong M, Whitty C.J.M, Doherty J.F. Falciparum "Malaria in malaria-naïve travelers and African visitors". *Q J Med* 2004. 97: 645-649

9. Severe malaria. World Health Organization. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94 (Suppl 1):1-90.

10. Mackintosh C.L, Beeson J.G, Marsh K. "Clinical features and pathogenesis of severe malaria". *Trends Parasitol* 2004; 20(12):597-603.

11. Corne P, Klouche K, Basset D, Amigues L, Béraud J. J, Jonquet O. "Paludisme grave d'importation chez l'adulte: étude retrospective de 32 cas admis en reanimation". *Pathologie Biologie* 2004; 52: 622- 626.

12. Baird J.K. "Efectiveness of antimalarial drugs". *N Engl J Med* 2005; 352: 1565-77