



## Estudo dos casos suspeitos de malária importada, um Centro de Referência na região extra-Amazônica

Otilia Lupi MD\* *otilia dot lupi at ipec dot fiocruz dot br*

Centro de Informação Estratégica em Vigilância em Saúde, FIOCRUZ; Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, Brasil

Ana Cláudia Vidigal MD

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, Brasil

Cecília Longo MD

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, Brasil

Anielle de Pina Costa MD

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, Brasil

Renata Pedro Saraiva MD

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, Brasil

Claudio Tadeu Daniel Ribeiro MD PhD

Laboratório de Pesquisas em Malária/Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil

Patrícia Brasil MD PhD

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, Brasil

# : autor responsável

DOI <http://dx.doi.org/10.13070/rs.pt.1.613>

Date 2014-03-19

Cite as Research pt 2014;1:613

licença CC-BY

### Resumo

No Brasil, 99,8% dos casos de malária ocorrem na região amazônica, 83,7% destes por *P.vivax*. Taxas de letalidade 70,8 vezes maiores têm chamado a atenção das autoridades brasileiras. A baixa especificidade do quadro clínico inicial, sobreposto a outras doenças febris agudas e o risco potencial de malária grave representam um desafio extra nas regiões não-endêmicas.

**Objetivo:** Estudar os determinantes de risco dos casos de malária importada na extra- Amazônia que expliquem as elevadas taxas de morbi-letalidade observadas.

**Método:** Estudo retrospectivo dos 406 casos suspeitos de malária atendidos em Centro de Referência no Rio de Janeiro entre 2005 e 2010, que foi responsável pelo atendimento de 25% de todos os casos suspeitos do estado.

**Resultados:** Dos 406 suspeitos, 115(28,3%) foram confirmados. A distribuição segundo a espécie de Plasmodium: 72(62,6%) *P.vivax* e 24(20,8%) *P.falciparum*. Houve predomínio dos homens (68,2%), a mediana de idade foi de 35 anos. Observou-se também uma escolaridade elevada (34,8% com nível médio ou mais). A taxa de letalidade total foi de 1,7%. Apenas 29,1% dos casos foram investigados para malária nas primeiras 48h do início dos sintomas. Países da África/Ásia foram a provável fonte de infecção para 124(30,5%), com uma OR= 23,3 (IC: 6,91-83,5) para infecção por *P.falciparum*.

**Conclusão:** O crescimento econômico brasileiro aumentou a presença de empresas de mineração, construção e petróleo em áreas endêmicas, especialmente na África. Dois desafios são definidos para este cenário em regiões não-endêmicas: a dificuldade de diagnóstico preciso e tratamento da malária potencialmente grave.

### English Abstract

In Brazil, 99.8% of malaria cases occur in the Amazon region; 83.7% of them are due to *P. vivax*. Malaria cases at extra-Amazon regions has a much higher case-fatality rate (70.8% higher), and this has drawn the attention of the Brazilian authorities. The low specificity of initial clinical presentation, overlap with other acute febrile diseases, and the potential risk of severe malaria represent an extra challenge for unaffected regions.

**Objective:** Study the risk factors for the imported malaria at extra-Amazon regions that can explain the high rates of morbidity and mortality observed.

**Method:** A retrospective study was carried out at a Reference Center in Rio de Janeiro, which was responsible for 25% of all suspected cases of malaria reported between 2005 and 2010.

**Results:** Among 406 suspects, 115 (28.3%) were confirmed. The distribution according to species of Plasmodium was 72 (62.6%) *P. vivax* and 24 (20.8%) *P. falciparum*. Men predominated (68.2%) with a median age of 35 years. There was also a high level of scholary (34.8% finished school or went to the college). The mortality rate was 1.7%. Only 29.1% of cases were screened for malaria 48 hours before the onset of symptom. Countries in Africa / Asia were the likely source of infection for 124 (30.5%), with an OR = 23.3 (CI: 6.91 to 83.5) for *P. falciparum* infection.

**Conclusion:** The Brazilian economic growth has increased the presence of mining companies, construction and oil in endemic areas, especially in Africa. Two challenges are defined for this scenario in non-endemic

regions: the difficulty of accurate diagnosis and treatment of potentially severe malaria.

### Introdução

No Brasil 99,8% dos casos de malária confirmados anualmente encontram-se na região da Amazônia Legal, que compreende nove estados onde residem 12,3% da população brasileira. Historicamente existe uma associação entre os ciclos econômicos brasileiros e o padrão de risco da doença no território nacional. Em 2010 foram registrados 333.339 novos casos de malária, 83,7% pelo *Plasmodium vivax*. O Estado do Pará notificou 135.206 (41%) e o Estado do Amazonas 74.130 (22%) [1] [2].

O recente aquecimento econômico do país aumentou o número de empreendimento da construção civil e da indústria de mineração e exploração petróleo nas regiões endêmicas do país e também no continente africano [3] [4]. A mudança no padrão das malárias importadas nos estados indenés já começa a refletir esse fenômeno. É possível observar no Rio de Janeiro o aumento do número de casos suspeitos de malária e uma sugestiva elevação percentual dos casos de malária por *P. falciparum*, importados do continente africano [2].

Nas regiões não endêmicas, como o Rio de Janeiro, o desafio é lidar com os baixos níveis de suspeição e o diagnóstico diferencial com as doenças febris endêmicas, principalmente a Dengue [5] [6]. Além disso, é notória a pouca familiaridade das equipes de assistência no manejo dos pacientes e suas complicações. Um dos pontos críticos é a dificuldade do diagnóstico específico que depende do treinamento contínuo de técnicos microscopistas, expertise difícil de ser mantido fora de áreas endêmicas. Soma-se a isso a sobreposição de pacientes não imunes e pacientes parcialmente imunes, dificultando a padronização dos procedimentos. Assim, como o relatado na literatura internacional, as taxas de letalidade e morbidade das regiões indenés são muito elevadas, no Rio de Janeiro chega a ser 70 vezes a da região Amazônica [1].

Torna-se, portanto, relevante a descrição das características epidemiológicas dos casos suspeitos e confirmados de malária notificados por um centro de referência para doenças tropicais situado fora da Amazônia Legal. O presente estudo pretende identificar possíveis determinantes de risco para a malária grave e subsidiar a elaboração ações de prevenção e assistências.

### Metodologia:

Foi realizado um estudo retrospectivo dos dados obtidos a partir da ficha de investigação do SINAN/MS dos casos suspeitos de malária no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010. O IPEC/FIOCRUZ é um dos cinco serviços de referência para malária no Estado do Rio de Janeiro e é responsável pelo atendimento a cerca de 25% dos casos confirmados de malária no Estado. Exatamente por tratar-se de um centro de referência, funciona como uma unidade de suporte para outros serviços não especializados, confirmando o diagnóstico, dispensando a medicação específica e reavaliando os pacientes em qualquer uma das etapas da assistência. Em função dessas especificidades os dados obtidos a partir das notificações por vezes permanecem definitivamente incompletos, e isso ocorre mais frequentemente quando o caso está internado em outra unidade de saúde ou houve retorno para a sua residência fixa de origem.

Os dados coletados foram consolidados e analisados utilizando o programa Epi Info 6.04. O Cálculo da Razão das Chances foi utilizado como medida de associação e a significância estatística das associações entre as variáveis clínicas e epidemiológicas foi testada utilizando o teste Chi-quadrado, o intervalo de confiança e o p-valor. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos com o p-valor <0,05.

Durante o período estudado ocorreram duas modificações na estrutura da ficha, com a inclusão e exclusão de variáveis. Resultando em dois períodos distintos: 2005-07 e 2008-10. O preenchimento de algumas variáveis ficou prejudicado em função destas alterações, dificultando a análise de alguns dados disponíveis importantes como, por exemplo, o esquema terapêutico.

### Resultados e discussão

Entre 2005 e 2010 foram notificados pelo IPEC/FIOCRUZ 406 casos suspeitos de malária, destes 115 (28,3%) foram casos confirmados. Ao longo do período é possível observar uma discreta tendência de elevação do número de casos suspeitos, esta tendência fica mais evidente quando observamos os casos confirmados (figura 1). A distribuição dos casos

[ampliar]

suspeitos segundo a semana epidemiológica de início dos sinais e sintomas demonstra uma concentração dos casos entre novembro e março, ou seja, uma sazonalidade diferente das regiões endêmicas na América Latina e na África que têm incidências mais elevadas entre junho e agosto [7]. Este padrão peculiar parece estar relacionado ao aumento do fluxo de viagens e visitantes nesta época do ano (figura 2).

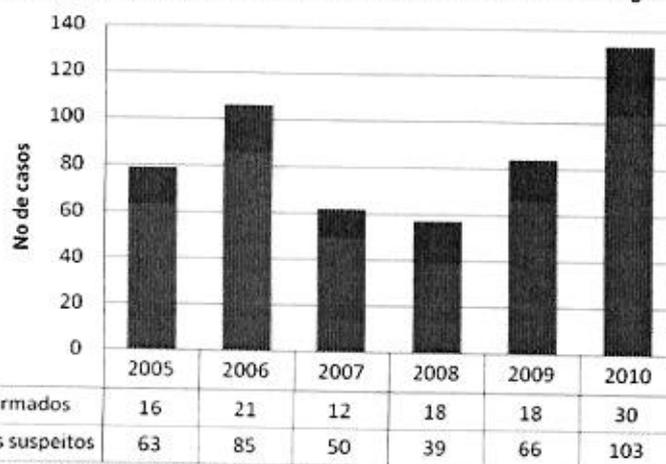


Figure 1. Casos suspeitos de Malária, 2005-10. IPEC/FIOCRUZ.

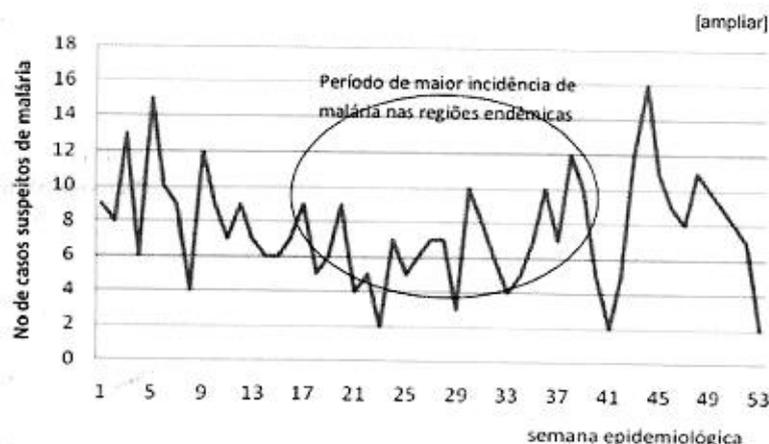


Figure 2. Distribuição segundo a semana epidemiológica dos casos suspeitos de malária, 2005-10. IPEC/FIOCRUZ.

A distribuição quanto ao sexo e a idade dos casos suspeitos revelam um predomínio de homens (68, 2%) principalmente de adultos jovens 70, 8% do total de casos. O mesmo padrão pode ser observado para os casos confirmados. A mediana de idade foi de 35 anos (tabela 1). Em função do potencial de gravidade da malária no período gravídico é importante destacar a participação das mulheres em idade fértil, assim observamos que 93 (70%) das mulheres encontram-se neste período.

Dentre as que tiveram o diagnóstico de malária confirmado 22 (73, 3%), estavam entre 10 e 49 anos. Entretanto apenas uma gestante no primeiro trimestre foi identificada e o diagnóstico de malária foi descartado.

A distribuição quanto à raça/cor revela o predomínio de indivíduos classificados como brancos tanto para os casos confirmados como para os descartados, mas cabe ressaltar o pequeno valor desta informação em função da desigualdade dos critérios de classificação (tabela 1).

A descrição da escolaridade ficou muito prejudicada pela alta frequência de ignorados, 137 casos (33, 7%) não tiveram essa informação registrada. Ainda assim 40 (34, 8%) dos casos confirmados declararam ter nível médio completo ou nível superior, esse padrão é muito diferente do observado na região Amazônica onde a doença é mais comum entre trabalhadores rurais de baixa escolaridade [1] [2]. A ausência de informação no registro da profissão declarada foi de 64% (260 notificações) prejudicando o uso dessa variável. A declaração da atividade de risco também teve um percentual muito elevado de ausência de registro, 135 (33, 4%); daqueles com a informação registrada 138 (34%) declararam estar viajando em áreas endêmicas (tabela 1).

A distribuição dos casos quanto ao local de residência não é pertinente para a discussão sobre malária importada, exceto se o objetivo fosse avaliar a distribuição instalada da assistência especializada. Uma parte substancial dos casos suspeitos e também dos confirmados não reside de maneira fixa no Estado do Rio de Janeiro, assim os endereços declarados correspondem em muitos casos a hotéis, hospitais ou a casa de familiares. Da mesma forma a classificação de caso autóctone e importado conforme a estrutura da ficha de investigação se refere ao município de moradia fixa declarado. Cabe salientar que dentre os 406 casos suspeitos, foram investigados 8 (1, 97%) casos autóctones do Estado do Rio de Janeiro, desses dois foram confirmados. A malária autóctone de áreas não endêmicas de Mata Atlântica é um evento raro, mas reconhecido há muito tempo, ocorre de forma esporádica e pode gerar pequenos aglomerados de casos. A presença de vetores Anofelinos eficientes na transmissão da malária nas áreas de Mata Atlântica torna ainda mais relevante a vigilância e o tratamento imediato dos casos importados para evitar reintroduções da doença nestas áreas, assim como a investigação de todos os casos suspeitos de autoctonia [1] [8].

Como o estudo se refere a uma região não endêmica algumas variáveis refletem a origem dos dados a partir de um serviço de referência, assim observamos o predomínio de pacientes sintomáticos investigados 355 (87, 4%) e a realização das lâminas a partir da demanda espontânea 375 (92, 4%), denominada busca passiva. Essas variáveis são utilizadas pelo Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) para monitorar a adesão dos

municípios na região endêmica às diretrizes do programa nacional. A presença de 15 (3, 7%) casos notificados a partir do controle de cura reflete o fato de estarmos lidando com uma doença que ocorre em viajantes, muitos destes trazem kits terapêuticos e até diagnósticos de seus países de origem e procuram assistência apenas para a confirmação da cura [9] [10] [11].

	Casos confirmados	Casos descartados	Total de suspeitos
Sexo	Masculino 85 (73,9%)	Masculino 192 (65,9%)	Masculino 277 (68,2%)
	Feminino 30 (26,1%)	Feminino 98 (33,7%)	Feminino 128 (31,5%)
	Ignorado 0	Ignorado 1 (0,34%)	Ignorado 1 (0,2%)
Raça	Branca 68 (59,1%)	Branca 170 (48,1%)	Branca 238 (58,6%)
	Não-branca 39 (33,9%)	Não-branca 83 (28,5%)	Não-branca 122(30,0%)
	Ignorado 06 (6,9%)	Ignorado 38 (13,0%)	Ignorado 46 (11,3%)
Mediana de Idade	33 anos	36 anos	35 anos
Local de origem provável da infecção	América latina 79 (68,7%)	América latina 154 (52,9%)	América Latina 233 (57,4%)
	Ásia ou África 28 (24,3%)	Ásia ou África 93 (31,9%)	Ásia ou África 124 (30,5%)
	Ignorado 8 (6,9%)	Ignorado 41 (14,1%)	Ignorado 49 (12,1%)
Escolaridade	>=EM completo 45 (39,1%)	>=EM completo 97 (33,3%)	>=EM completo 142 (34,9%)
	Ignorado 29 (25,2%)	Ignorado 108 (37,1%)	Ignorado 137 (33,7%)
	Não se aplica 1 (0,9%)	Não se aplica 10 (8,7%)	Não se aplica 11 (2,7%)

Tabela 1. Descrição geral dos casos suspeitos de malária 2005-10. IPEC/FIOCRUZ.

A informação sobre o local provável de aquisição da infecção é obtida na história de deslocamento nos últimos 15 dias antes do início dos sinais e sintomas, em função de período médio de incubação. Este parâmetro é válido para a região endêmica. No caso deste estudo o intervalo de 15 dias foi desconsiderado, e o último deslocamento para região endêmica foi considerado como o local provável de infecção. As regiões identificadas foram re-classificadas em dois grupos: América Latina e Ásia-África. Esta re-classificação pretende ser capaz de inferir o risco potencial de infecção por *P. falciparum*, mais prevalente na Ásia-África que na América Latina e remete a tentativa de estudar determinantes da malária grave [1] [11].

Considerando todo o período entre 2005 e 2010, observa-se que 233 (57, 4%) casos suspeitos tinham como local provável de aquisição da infecção regiões da América Latina e 124 (30, 5%) os continentes asiático ou africano (tabela 1). Apenas com essa informação preliminar já é possível compreender que a malária importada para o Estado do Rio de Janeiro tem uma probabilidade maior de ser ocasionada pelo *P. falciparum* do que o observado na região endêmica do Brasil. Esse fato isoladamente eleva muito o potencial de morbi-letalidade dos casos importado. Assim a suspeita de malária em um indivíduo proveniente da Ásia ou África representa *a priori* a suspeita de um caso de malária por *P. falciparum* dada à epidemiologia destas regiões. Este fato justifica a necessidade de fortalecer um sistema ágil e eficiente para a confirmação diagnóstica etiológica de certeza e viabilizar a infra-estrutura de assistência para casos potencialmente graves [1] [12].

Ocorreram dois óbitos no período estudado, um por *P. falciparum* e outro por *P. vivax*. A letalidade total observada no grupo estudado foi de 1, 7%, quarenta e cinco vezes a letalidade descrita em 2008 na região amazônica, sendo 3, 22% para as infecções por *P. falciparum* e 1, 26% para *P. vivax* respectivamente [1] [12].

Outro fator importante, que também está vinculado ao local provável de aquisição da infecção, é o risco de infecção por cepas resistentes, especialmente de *P. falciparum*; os padrões de resistência na África e na Ásia são variados e muito diferentes do padrão nacional, dificultando ainda mais o manejo destes casos [9] [13].

Além da frequência mais elevada de infecções por *P. falciparum* (tabela 2) dois outros fatores interferem na maior letalidade dos casos observados na região extra Amazônica, um percentual maior de primo-infectados e o retardo no diagnóstico em função da baixa suspeição e da dificuldade em ter acesso a serviços capacitados neste diagnóstico [1] [9] [12]. O presente estudo não pôde avaliar o índice de primo-infectados, esta informação não foi colhida sistematicamente. Indiretamente é possível estimar que o tempo entre o início dos sintomas e o acesso ao diagnóstico e ao tratamento adequado seja um bom indicador para avaliar o retardo no tratamento adequado. O Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) preconiza que todo caso suspeito de malária deva ser investigado e tratado no máximo em 48h.

RESULTADO	Freqüência	Percentual
Negativo	296	72,9%
<i>P. falciparum</i>	24	5,9%
<i>P. vivax</i>	72	17,7%
<i>P. falciparum</i> e <i>P. vivax</i>	7	1,7%
<i>P. malariae</i>	2	0,5%
<i>P. ovale</i>	1	0,2%
Ignorado	4	1,0%
Total	406	100,0%

Tabela 2. Distribuição dos resultados das microscopias realizadas, 2005-10. IPEC/FIOCRUZ.

Observamos que 105 (29, 1%) casos suspeitos foram investigados conforme a recomendação do PNCM e 256 (63, 1%) foram investigados tardiamente. Cabe ressaltar que 99 (27, 4%) só foram investigados depois de 10 dias (tabela 3). Para os pacientes que só foram investigados após o início do tratamento auto-administrado ou para aqueles assintomáticos esse cálculo não é pertinente, para 22 (5, 4%) essa informação não pôde ser calculada [1] [9] [13].

Intervalo de tempo	Frequência	Percentual
Até que 2 dias	105	29,1%
3-5 dias	95	26,3%
6-10 dias	62	17,2%
Maior que 10 dias	99	27,4%
Total	361*	100,0%

**Tabela 3.** Tempo de doença antes do diagnóstico (dias), 2005-10, IPEC/FIOCRUZ.

\*Total de casos com informação conhecida

As informações sobre o tratamento administrado aos casos confirmados são pouco consistentes, prejudicando qualquer tentativa de análise. Apenas 68 (59, 13%) dos casos confirmados tiveram o registro do esquema recomendado. Esse fato se deve ao momento em que a ficha é preenchida, por que o caso é notificado no momento da suspeita e a definição do esquema terapêutico é feita posteriormente podendo ainda ser alterado em função da revisão das lâminas e da evolução dos casos. Além disso, os protocolos de tratamento preconizados no Brasil foram alterados a partir de 2009 e até a presente data a ficha não foi adequadamente atualizada induzindo erros no registro [1] [9] [10].

Foram realizadas algumas tabulações com o objetivo de investigar se houve uma mudança na origem provável dos casos ao longo do período estudado e a repercussão dessa mudança. Os casos foram divididos em dois triênios (2005-07 e 2008-10) e foi calculada a Razão das Chances (OR) e o Chi-quadrado para os casos provenientes da Ásia/África e da América Latina. Inicialmente todos os casos suspeitos foram considerados em conjunto e não houve diferença significativa obtendo-se uma OR= 1, 0989 (IC: 0, 7881-1, 7055) e o Chi-quadrado não corrigido= 0, 1769 (p valor: 0, 674). Em seguida a mesma tabulação foi realizada apenas para os casos confirmados, obtendo-se OR= 1, 51 (IC: 0, 56- 4, 16) e o Chi-quadrado não corrigido= 0, 877 (p valor: 0, 37), também sem significância estatística. Concluímos que os dados brutos sugerem uma tendência de elevação do total de casos e uma participação maior dos casos provenientes da Ásia ou África, mas ainda sem significância estatística (tabela não mostrada).

A segunda tabulação pretende testar se a origem provável dos casos interfere na confirmação diagnóstica e se foi observado que os casos de malária provavelmente adquiridos na América Latina têm uma chance maior de serem confirmados, com uma OR= 1, 8785 (IC: 1, 134-3, 11) e Chi-quadrado não corrigido= 6, 08 (p valor: 0, 013). Esse achado pode refletir o uso de tratamentos auto-administrados e quimioprofilaxias, largamente utilizada por viajantes que visitam o continente africano e asiático, mas uma prática pouco utilizada no Brasil, que foi a principal fonte dos casos da América Latina (tabela não mostrada) [10] [13].

A terceira tabulação pretende avaliar se para os casos confirmados com identificação da espécie do plasmódio conhecida a origem provável da infecção pode ser identificada como um fator de risco. Observamos que a chance de uma infecção ser por *P. falciparum* é maior quando o caso tem procedência do continente asiático ou africano, ainda que a OR obtida tenha um intervalo de confiança muito amplo (tabela 4). Esse achado corrobora a hipótese de que no Estado do Rio de Janeiro, existe um potencial mais elevado das formas graves de malária por que recebemos mais casos vindos dos continentes asiáticos e africano [1] [2].

### Conclusão

As diretrizes brasileiras de prevenção e controle da malária têm sido construídas tendo por base os desafios encontrados nas regiões endêmicas do território nacional. Ainda que representem um percentual inferior a 0, 5% do total de casos notificados no país, as regiões indenes têm registrado taxas de morbiletalidade muito elevadas e o enfrentamento deste problema tem se mostrado difícil e complexo [1] [9]. A identificação de possíveis determinantes de risco para malária grave torna-se essencial para orientar o manejo adequado.

No presente estudo foi possível traçar um panorama geral dos casos suspeitos e confirmados a partir da casuística notificada por um Centro de Referência para Doenças Infecciosas, entretanto em virtude da fonte de dados utilizada algumas variáveis pertinentes não puderam ser avaliadas. Características epidemiológicas como a idade e a escolaridade sugerem que a malária importada observada no Estado do Rio de Janeiro incida sobre uma população diferente da região endêmica [1]. O longo tempo entre o início dos sintomas e o momento do diagnóstico reflete o despreparo da rede de assistência para lidar com esta urgência médica e pode explicar pelo menos em parte os desfechos desfavoráveis. Finalmente, a associação estatisticamente significativa entre do local provável de infecção e a chance de ser uma malária por *P. falciparum*, portanto com potencial de gravidade, permite propor que estratégias que identifiquem esses indivíduos e facilitem o seu acesso ao diagnóstico e tratamento correto em centros especializados o mais rápido possível podem ter impacto sobre a morbiletalidade nas regiões indenes.

Origem provável da Infecção	<i>P. falciparum</i>	Não <i>P. falciparum</i>
Ásia ou África	21	7
América Latina	9	70

**Table 4.** Comparação entre a origem provável da infecção e a espécie de plasmódio identificada, IPEC/FIOCRUZ. OR= 23,3 (IC: 6,91-83,5) e o Chi-quadrado não corrigido= 41,4 (p valor< 0,00001)

## referências

1. Oliveira-Ferreira J, Lacerda M, Brasil P, Ladislau J, Tauil P, Daniel-Ribeiro C. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J.* 2010;9:115  
pubmed publisher
2. Sistema de Informações Gerenciais de Malária - SIG-Malária. Available from: [dw.saude.gov.br/malaria](http://dw.saude.gov.br/malaria)
3. Ferreira M. Research gaps and challenges for malaria control in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2011;27:2284-6  
pubmed
4. Ferreira M, da Silva-Nunes M. Evidence-based public health and prospects for malaria control in Brazil. *J Infect Dev Ctries.* 2010;4:533-45  
pubmed
5. Santana V, Lavezzo L, Mondini A, Terzian A, Bronzoni R, Rossit A, et al. Concurrent Dengue and malaria in the Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43:508-11  
pubmed
6. Costa A, Bressan C, Pedro R, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza P, et al. [Delayed diagnosis of malaria in a dengue endemic area in the Brazilian extra-Amazon: recent experience of a malaria surveillance unit in state of Rio de Janeiro]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43:571-4  
pubmed
7. Conway D. Molecular epidemiology of malaria. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20:188-204  
pubmed
8. Cerutti C, Boulos M, Coutinho A, Hatab M, Falqueto A, Rezende H, et al. Epidemiologic aspects of the malaria transmission cycle in an area of very low incidence in Brazil. *Malar J.* 2007;6:33  
pubmed
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prático de tratamento da malária no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.36 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria Técnica de Gestão. Guia para profissionais de saúde sobre prevenção da malária em viajantes / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Diretoria Técnica de Gestão. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.24 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos.
11. Brasil P, de Pina Costa A, Pedro R, da Silveira Bressan C, da Silva S, Tauil P, et al. Unexpectedly long incubation period of *Plasmodium vivax* malaria, in the absence of chemoprophylaxis, in patients diagnosed outside the transmission area in Brazil. *Malar J.* 2011;10:122  
pubmed publisher
12. Daniel-Ribeiro C, Lacerda M, Oliveira-Ferreira J. [*Plasmodium vivax* malaria in the Brazilian Amazon: some aspects of its epidemiology, clinical spectrum and naturally induced immune responses]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2008;101:243-8  
pubmed
13. Gama B, Lacerda M, Daniel-Ribeiro C, Ferreira-da-Cruz M. Chemoresistance of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* parasites in Brazil: consequences on disease morbidity and control. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011;106:159-66  
pubmed

ISSN : 2334-1009