

# CASOS NOTIFICADOS DE MALÁRIA EM UM HOSPITAL DE ENSINO DO OESTE DO PARANÁ NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2019

## NOTIFIED MALARIA CASES IN A TEACHING HOSPITAL FROM WESTERN PARANÁ IN THE FIRST SEMESTER OF 2019

Karoline Freitas, Nicole Jansen Rabello, Taynara Cristine Da Paixão, Thaís De Oliveira Busarello, Eline Da Rós Moro, Gabriel Ribeiro Rosa, Sônia De Lucena Mioranza\*

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Paraná, Brasil, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Colegiado de Medicina.

\*Autor correspondente: smioranza@terra.com.br;

### RESUMO

**Introdução:** A malária consiste em uma doença infecciosa febril aguda, não contagiosa, podendo ter evolução rápida, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos pelo vetor fêmea do mosquito *Anopheles*. No Brasil encontramos *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. As manifestações clínicas caracterizam-se, principalmente, por febre elevada, sudorese, calafrios, cefaleia e dores no corpo. Apesar de ser endêmica da região amazônica, a letalidade da malária fora desta região é cerca de 80 vezes maior devido ao atraso, tanto do diagnóstico quanto do início da terapêutica. **Objetivos:** Relatar o perfil epidemiológico de pacientes com suspeita de malária. **Metodologia:** Estudo descritivo, observacional e transversal. **Resultados:** Foram atendidos no HUOP 13 casos suspeitos de pacientes com malária, sendo que 69,23% (9) eram do sexo masculino e 61,53% (8) eram brancos. A média geral de idade observada foi de 50,15 anos. Sinais e sintomas como febre e mialgia foram relatados em apenas um caso, após viagem à região endêmica. Os casos suspeitos foram encaminhados à Vigilância Epidemiológica do município por ser um agravo passível de notificação compulsória. Os métodos de diagnóstico laboratorial utilizados foram a gota espessa (GE) e o teste rápido – imunocromatográfico (TR). Das suspeitas de malária, 46,15% (6) foram confirmadas com características morfológicas de *P. vivax* em todos dos casos. O tratamento foi relatado em apenas dois casos, ambos utilizaram a Primaquina 5 mg associado a Cloroquina, de diferentes formas. **Conclusões:** Observou-se uma maior incidência da espécie *P. vivax*, caracterizado pelo quadro febril e mialgia, predominante em pacientes do sexo masculino. Tanto os sintomas, como detalhes em relação a terapêutica não foram relatados no prontuário do paciente na maioria dos casos. Apesar do quadro de atendimento emergencial, especialmente longe de áreas endêmicas, o quadro febril

inespecífico da malária pode ser confundido com outras doenças e, assim, conduzir ao diagnóstico e tratamento tardios, complicações graves e a morte.

**Palavras-chave:** *Malária; Plasmodium vivax; Epidemiologia*

### ABSTRACT

**Introduction:** *Malaria consists in an infectious, non-contagious, acute, feverish disease, likely to have a rapid evolution of symptoms, caused by protozoa from the Plasmodium genus and transmitted by an infected female Anopheles mosquito. In Brazil, only P. vivax, P. falciparum and P. malariae can be found. The clinical manifestations are mainly characterized by high fever, sweating, chills, migraines and body pain. In spite of being an endemic parasitosis from Amazonia, its lethality in other regions is about 80 times higher due to late diagnosis and treatment. Objectives:* report the epidemiological profile of suspected malaria cases. **Methods:** *Descriptive, observational and transversal study. Results:* 13 suspect malaria cases were assisted at HUOP, of which 69,23% (9) were males and 61,53% (8) were white. The average age of the patients was 50,15. Signals and symptoms such as fever and myalgia were reported in only one case, after a trip to endemic region. The suspect cases were forwarded to the city's Epidemiological Surveillance, as malaria is a compulsory notification disease. The laboratorial diagnostic methods were the thick blood smear and the fast immunochromatographic test. 46,15% (6) of the suspect cases were confirmed and had morphological characteristics of P. vivax. The treatment was reported in only two cases, both Primaquine 5mg associated to Chloroquine were used, but in different ways. **Conclusions:** A higher incidence of P. vivax was observed, characterized by fever and myalgia, predominantly in males from ages 50 to 60. The symptoms and therapeutic-related details were not reported in the patients' medical record, in most of the cases. Because it is a distress of emergency care, especially in non-endemic areas, the nonspecific feverish picture might be misdiagnosed with other diseases, and lead to late diagnosis and treatment, complications and death. **Key-words:** *Malária; Plasmodium vivax; Epidemiology*

## 1. INTRODUÇÃO

A malária consiste em uma doença infecciosa febril aguda, não contagiosa, podendo ter evolução rápida, representando um grande problema de saúde pública no Brasil, sendo, por isso, uma doença de notificação compulsória. Em 2016, no Brasil, foram 129.246 novos casos de malária, de acordo com o Boletim Epidemiológico disponibilizado pela Secretaria de Vigilância em Saúde (2019).

Causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitidos pelo vetor fêmea do mosquito *Anopheles* sp., esta parasitose apresenta quatro espécies de vetores: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*, entretanto, no Brasil observa-se a predominância de *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. Sua transmissão natural se dá durante o repasto sanguíneo da fêmea infectada no ser humano (MONTEIRO; RIBEIRO;

FERNANDES, 2013), podendo ocorrer mais raramente a transmissão induzida por transfusão sanguínea, compartilhamento de seringas/agulhas contaminadas, acidentes laboratoriais e malária congênita, que acarreta agravos para o feto ou recém-nascido (NEVES, 2004).

As manifestações clínicas caracterizam-se por febre elevada, sudorese profusa, calafrios, cefaléia, mialgia, mal estar, cansaço e fraqueza, sendo que o acesso malárico decorre da ruptura das hemácias ao final da esquizogonia. Os sintomas podem ainda ser acompanhados de vômitos, náusea, diarreia, dor abdominal e falta de apetite (GOMES, *et al.* 2011). Ao exame físico, é possível notar o baço aumentado, além de palidez. Se não tratada, pode progredir para uma malária grave, a qual apresenta insuficiência renal aguda, edema pulmonar agudo, hipoglicemia, insuficiência hepática e hemorragias, podendo ser fatal (NEVES, 2004).

Para confirmação do diagnóstico da malária é necessário analisar as características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais, sendo este último feito através de uma pesquisa do parasito no sangue periférico, pelo método de gota espessa, esfregaço sanguíneo e teste rápido para malária (BRASIL, 2010).

Diante de um intenso processo migratório da população da região endêmica, Amazônia, para a região extra-amazônica, observou-se uma eclosão de surtos maláricos, no qual foram registrados 499 casos de malária entre 2014 a 2016 de acordo com o Ministério da Saúde. Existe um atraso no descobrimento da doença nesta região, sendo apenas 19% dos casos diagnosticados e tratados dentro de 48 horas após a sintomatologia (LORENZ *et al.*, 2015).

Como consequência, a letalidade da doença é cerca de 80 vezes maior na região extra-amazônica, devido a falta de capacitação dos profissionais de saúde sobre a epidemiologia espacial e temporal da doença, culminando em diagnósticos errôneos (LORENZ *et al.*, 2015). Por essa razão, indica-se a necessidade de vigilância, de medidas de controle, combate e prevenção e de investimento em pesquisas para o desenvolvimento de vacina que contemple os múltiplos estágios do parasito.

Desta forma o presente estudo teve por objetivo relatar o perfil epidemiológico de pacientes com suspeita de malária atendidos no Hospital Universitário do Oeste do Paraná no primeiro semestre de 2019.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, observacional e transversal realizado em um hospital de ensino, localizado em Cascavel - oeste do Paraná. A coleta de dados ocorreu mediante análise de todos os casos suspeitos de malária submetidos a pesquisa de *Plasmodium* sp. pelos métodos de gota espessa e teste rápido de malária, no período compreendido entre janeiro a junho de 2019.

A amostra foi composta por 13 prontuários eletrônicos, revisados através do Sistema Tasy® (*software* de gestão hospitalar), sendo as seguintes variáveis

epidemiológicas analisadas: sexo, idade, nacionalidade, cor, procedência, residência, suspeitas e/ou sintomatologia que acarretaram na investigação, tipo de método, data, resultado e caracterização do protozoário observado nos exames.

A análise estatística foi realizada por meio de cálculo de frequência relativa para as variáveis qualitativas e de média e porcentagens para as variáveis quantitativas. Por tratar-se de um estudo com seres humanos, o trabalho respeitou a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade ASSIS GURGACZ, Cascavel-PR, parecer nº 3.167.787, 25/02/2019.

### 3. RESULTADOS

No primeiro semestre de 2019, 13 casos suspeitos de malária foram investigados mediante realização de esfregaço de Gota Espessa (GE) e Teste Rápido (TR) de malária. Destes, 69,23% (9) eram do sexo masculino e a média geral de idade foi de 50,15 anos, com variação de 3 a 77 anos, sendo observado desvio padrão de  $\pm 20$ , em que em que cerca de 68,2% dos pacientes encontraram-se próximo a essa faixa etária. Dos casos suspeitos, todos brasileiros, 61,53% (8) eram brancos e 53,84% (7) tiveram como setor de origem o Pronto Socorro (tabela 1), indicando o impacto das manifestações clínicas desta infecção.

No que diz respeito à procedência, houve predomínio da região sul, sendo que 61,53% (8) dos casos eram do Paraná, seguido da região norte, com 15,38% (2), representada pelos estados do Macapá e Amazonas. Já em relação a residência, apenas 7,69% (1) dos casos correspondiam a moradores da região amazônica.

Apesar da baixa prevalência de casos autóctones na região extra-amazônica, anualmente infecções deste tipo são registradas (BRASIL, 2015), indicando a necessidade de vigilância constante, com o objetivo de se detectar e tratar rapidamente, evitando-se o aumento da transmissão autóctone. Visto que o estado do Paraná enquadra-se nas regiões de hipoendemicidade de malária, responsáveis por 11% dos registros de casos desta parasitose (LORENZ *et al*, 2015), baixa foi a taxa prevalência bem como de casos suspeitos observados no município quando comparado a localidades do norte e nordeste do país.

Observa-se ainda que, apesar de a maioria dos casos de malária serem registrados em ambientes rurais, nos últimos anos o percentual de participação das áreas urbanas vem aumentando, principalmente em grandes cidades (BRASIL, 2015), à semelhança dos casos identificados no município de Cascavel. Tal fato, no estado do Paraná, pode estar associado à receptividade da malária em algumas áreas, tornando-as vulneráveis à reintrodução da doença, dado o considerável fluxo de indivíduos advindos de regiões endêmicas, conforme evidenciado pelos dois casos investigados neste estudo. A manutenção do vetor transmissor em algumas regiões do estado também

traz riscos para ocorrência de casos autóctones da doença, inspirando a necessidade de vigilância e de cuidados.

Em 2018, no estado do Paraná, dos 43 casos de malária, 9,30% (4) foram notificados em Cascavel, segundo município com maior prevalência no período. Quanto à caracterização do perfil destas notificações, a totalidade dos casos ocorreu em homens, brancos e ao resultado parasitológico todos indicaram presença da espécie de *P. vivax*, corroborando assim com os resultados levantados no ano subsequente. Entretanto, divergências relacionadas a prevalência de faixa etária mais jovem, 20 a 39 anos, e ocorrência dos casos no segundo semestre de 2018 foram observadas (BRASIL, 2018).

Quanto aos métodos laboratoriais para investigação dos casos suspeitos, foram utilizados tanto a Gota Espessa (GE) quanto o Teste Rápido Imunocromatográfico (TR). Tradicionalmente, o diagnóstico da doença é feito pela visualização microscópica do plasmódio em exame da gota espessa de sangue, corada pela técnica de Giemsa ou de Walker. Entretanto, apesar de a microscopia ser considerada o padrão-ouro para o diagnóstico e monitoramento da malária, muitos fatores podem interferir nos resultados obtidos como a habilidade técnica no preparo da lâmina, a qualidade ótica e iluminação do microscópio, a competência por parte do microscopista e o grau de parasitemia (BRASIL, 2009).

Por essa razão, nas últimas décadas tem-se desenvolvido testes que utilizam os princípios da imunocromatografia para o diagnóstico rápido (TDR) de malária, os quais se baseiam na captura de derivados proteicos maláricos (antígenos alvos) por anticorpos monoclonais reativos a tais antígenos encontrados no sangue periférico infectado por protozoários do gênero *Plasmodium* sp. (SOUSA, 2013). Nessa perspectiva, o Teste Rápido Imunocromatográfico (TR) utilizado nos pacientes deste estudo permitiu discriminar o *P. falciparum* das demais espécies e, nos casos de reação positiva, indicou a presença de espécies distintas do *P. falciparum*, o que confirmou os achados pela Gota Espessa.

Nesse contexto, mediante realização da GE, das suspeitas de malária, 46,15% (6) foram confirmadas, apresentando protozoários com características morfológicas de *P. vivax* em todos os casos. Sendo assim, é importante ressaltar que a infecção pelo *P. vivax* está concentrada na região Sul, principalmente no Paraná, já a infecção dupla ocorre predominantemente na região Centro-Oeste, enquanto que as infecções ocasionadas pelo *P. falciparum* são registradas em todo o resto do território brasileiro (LORENZ *et al.*, 2015), logo, essa análise é coerente com a prevalência de casos de malária por *P. vivax* no estado do Paraná.

Ademais, o exame da lâmina de gota espessa em microscopia de luz também possibilita determinar a densidade parasitária, útil para a avaliação prognóstica. Para tal, deve-se examinar mais de 100 campos microscópicos - o equivalente a 0,2 microlitros ( $\mu$ l) de sangue - e referir os achados a partir de 1 (um) parasito contado por campo, assim, o resultado será registrado da seguinte forma: 1 parasito/campo microscópico corresponde a +; de 2 a 20 parasitos/campo microscópico, ++; de 21 a 200



parasitos/campo microscópico, +++ ; mais de 200 parasitos/campo microscópico, ++++ (BRASIL, 2009). Portanto, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da saúde, a densidade parasitária em 50% (3) dos casos confirmados foi correspondente a “duas cruzes”, a qual considera-se como “moderada”, uma vez que pacientes hiperparasitados são aqueles que apresentam, ao exame da gota espessa, positividade igual ou superior a três cruzes ou presença de esquizontes com qualquer nível de parasitemia (ANDRADE, 2010).

Tabela 1. Caracterização dos casos suspeitos de malária investigados no primeiro semestre de 2019 em um hospital de ensino do oeste do Paraná.

<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Variável</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Setor de coleta ou solicitação?</b>			<b>Raça/cor</b>		
<i>Pronto Socorro</i>	7	53,846%	<i>Branco</i>	8	61,538%
<i>Ambulatório de especialidades</i>	3	23,076%	<i>Pardo</i>	4	30,769%
<i>Enfermaria</i>	3	23,076%	<i>Não informado</i>	1	7,692%
<b>Faixa etária</b>			<b>Sexo</b>		
<i>0-10</i>	1	7,70%	<i>Masculino</i>	9	69,23%
<i>21-30</i>	2	15,40%	<i>Feminino</i>	4	30,77%
<i>41-50</i>	1	7,70%			
<i>51-60</i>	5	38,46%			
<i>61-70</i>	3	23,08%			
<i>71-80</i>	1	7,70%			

Fonte: os autores.

Sinais e sintomas como febre e mialgia foram relatados em apenas um caso, após viagem à região endêmica, sendo que a febre é quase sempre presente e o sintoma mais comum em infecções por *Plasmodium*. Nessa perspectiva, observa-se que mais de 85% dos viajantes que adquiriram malária irão apresentar sintomas apenas após o retorno da área endêmica (FMUSP, 2013), uma vez que o período de incubação pode variar de acordo com as espécies infectantes: 8 semanas para *P. falciparum* e cerca de 1 ano para *P. vivax* e *P. ovale*. Sendo assim, o estado febril coincide com a ruptura de hemácias com liberação de merozoítos na circulação, levando à resposta imune mediada por macrófagos com liberação de citocinas inflamatórias (FMUSP, 2013). Os quadro de infecções por *P. vivax* caracterizam-se pela febre terçã benigna (picos a cada 48 horas), enquanto que a febre terçã maligna (picos a cada 36 ou 48 horas) é própria de infecções por *P. falciparum*.

Ainda, outros sintomas comuns são mialgia, cefaleia, calafrios e astenia intensa, relativamente variáveis de acordo com cada caso (FMUSP, 2013). Assim, a partir da

análise dos dados, percebe-se que o perfil epidemiológico dos casos apresenta uma discrepância em relação à literatura: apenas 15,38% (2) dos pacientes eram procedentes da região Amazônica, enquanto a literatura afirma que a região extra-Amazônica possui 88,9% dos casos importados (LORENZ *et al.*, 2015).

Além disso, todos os casos suspeitos foram encaminhados à Vigilância Epidemiológica do município por ser um agravo passível de notificação compulsória, logo, todo caso suspeito deve ser comunicado às autoridades de saúde em até 24 horas. A partir dessas notificações, pode-se realizar a prevenção de propagação da doença em grande escala. A notificação também deve ser registrada no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), utilizando a Ficha de Investigação de Malária. Devem-se registrar também todos os exames de controle de cura à verificação da conduta e da sensibilidade e especificidade dos métodos utilizados (PARÁIBA, 2019), bem como discorrer sobre o tratamento estabelecido.

No que tange a conduta farmacológica, dos casos confirmados, o tratamento foi relatado em apenas dois (33,33%) prontuários, sendo em ambos instituído o uso de Cloroquina, por três dias, com uso de quatro comprimidos no primeiro dia e três comprimidos nos demais dias, e de um comprimido durante sete dias. A Primaquina 5 mg, como terapia coadjuvante, também foi elencada nesses dois casos, divergindo quanto ao período de uso recomendado, um por 7 dias e outro por 14 dias.

A terapêutica farmacológica recomendada pelo Ministério da Saúde depende de fatores como a espécie e o estágio do *Plasmodium* sp., a idade do paciente, problemas de saúde associados, além da gravidade da doença. Quanto ao estágio, o tratamento visa atingir a interrupção da esquizogonia sanguínea - responsável pela patogenia e manifestações clínicas da doença (NEVES, 2004), a destruição dos hipnozoítos - responsáveis pela recaídas tardias - ou impedir o desenvolvimento das formas sexuadas do parasito (BRASIL, 2019). A doença quando detectada precocemente tem tratamento bastante simples, sendo que os medicamentos mais usados para o tratamento da malária, no Brasil, são a Primaquina e a Cloroquina, geralmente associados, esquema observado na conduta farmacológica.

Ainda segundo o Ministério da Saúde, o tratamento recomendado para o *Plasmodium vivax* é utilizar a Cloroquina por três dias associado com a Primaquina por 7 ou 14 dias - em 7 dias para facilitar a adesão ou em 14 dias quando houver recaída. No caso de recaída, após o tratamento com a Primaquina, é indicado o uso profilático de Cloroquina semanal por 12 semanas (BRASIL, 2019). A Cloroquina tem atividade esquizonticida e gametocitocida - esta última especialmente para *P. vivax*. A dose estabelecida, para crianças e para adultos, é de 25 mg de base/kg, administrada por três dias, já o regime farmacocinético adequado consiste em 10 mg/kg no primeiro dia e 7,5 mg/kg no 2º e 3º dias (BRASIL, 2019).

A Primaquina, por sua vez, age contra os gametócitos de todas as espécies de *Plasmodium* sp. e contra hipnozoítos de *P. vivax*. Para a infecção por *P. vivax*, a Primaquina deve ser utilizada associada à Cloroquina, durante sete dias, na dose de 0,50

mg de base/kg. Também tem como característica agir como profilática causal, ou seja, tem capacidade de destruir os esporozoítos antes que interiorizam nos hepatócitos. (NEVES, 2004). Nessa perspectiva, sabe-se que o diagnóstico oportuno e o tratamento farmacológico imediato são estratégias para minimizar a transmissão da malária e controlar a doença, sendo que o início do tratamento em um intervalo inferior a 48 horas após os primeiros sintomas evita a progressão para uma doença grave associada à hospitalização ou ao óbito (OLIVEIRA-FERREIRA et al, 2010).

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos aspectos analisados, é fato que a alta taxa de mortalidade da malária em regiões extra-Amazônicas relaciona-se ao caráter emergencial desta, portanto, um diagnóstico precoce e uma terapia eficaz podem ser facilitados com a utilização de Testes Rápidos Imunocromatográficos (TR), complementando o método da Gota Espessa (GE), padrão-ouro para identificação da espécie em questão. A partir disso, entre os casos suspeito de malária, observou-se uma maior incidência da espécie *P. vivax*, caracterizado pelo quadro febril e mialgia, predominante em pacientes do sexo masculino entre 50 e 60 anos e em pacientes brancos.

Dessa forma, é importante acompanhar os pacientes através de lâmina de verificação de cura (LVC) no 7º, 14º e 21º dias do período de tratamento, conduta necessária para observar a redução progressiva da parasitemia, determinar a eficácia do tratamento e identificar recaídas. Assim sendo, visto que recaídas são definidas como o reaparecimento das manifestações clínicas no paciente, esse monitoramento permite detectar precocemente uma recidiva de infecção pelo *P. vivax*, espécie predominante na região em questão. Nesse sentido, vale ressaltar que o controle de cura é fundamental para o conhecimento dos padrões de respostas às drogas e, por consequência, definir as áreas onde há maior ou menor resistência aos antimaláricos mais usados, representados nessa análise pela associação da Primaquina com a Cloroquina - um dos protocolos recomendados pelo Ministério da Saúde.

Nessa perspectiva, por ser uma doença tropical negligenciada, existe uma certa dificuldade dos profissionais de saúde em reconhecer os sinais e sintomas dessa doença, os quais se confundem com outras comorbidades. Sendo assim, muitas vezes o quadro febril inespecífico pode conduzir ao diagnóstico e tratamento tardios, complicações graves e até a morte. Por esse motivo, a atenção e a habilidade médica são imprescindíveis para o diagnóstico precoce e diferencial, além do manejo adequado do paciente, a fim de reduzir a gravidade e a mortalidade da malária.

Ademais, diante de um quadro clínico suspeito, a solicitação do exame da gota espessa e do teste rápido imunocromatográfico, bem como o estabelecimento do tratamento conforme o protocolo foram essenciais para evitar complicações indesejadas. Entretanto, entre os pacientes confirmados, tanto os sintomas quanto os detalhes em relação à terapêutica - na maioria dos casos - não foram relatados no prontuário



eletrônico do paciente. Sendo assim, especialmente longe de áreas endêmicas, a notificação compulsória à vigilância epidemiológica deve ser feita com mais prudência em casos suspeitos ou confirmados, sobretudo nos casos de urgência.

## 5. REFERÊNCIAS

ANDRADE, B. B. **Identificação de potenciais determinantes imunológicos de gravidade da malária humana**. 2010. 160f. Tese (Doutorado em Patologia Humana) - Faculdade de Medicina da UFBA. Universidade Federal da Bahia, Bahia.

BRASIL. Ministério da Saúde. DataSUS. **Malária - casos confirmados notificados no sistema de informação de agravos de notificação – Paraná**, 2018. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/malapr.def>>. Acesso em: 13 ago. 2019.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Descrição do processo de monitoramento dos testes de diagnóstico rápido de malária, Brasil, 2014 a 2016. Vol. 50, Nº 12, mar. 2019.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim epidemiológico**. Situação epidemiológica da malária no Brasil, 2012 e 2013. Vol. 46, Nº 43, 2015.

\_\_\_\_\_. 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.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária**. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <[https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2016/06/manual\\_diagnostico\\_malaria.pdf](https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2016/06/manual_diagnostico_malaria.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2019.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de Terapêutica da Malária**. – Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2001. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu\\_terapeutica\\_malaria.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_terapeutica_malaria.pdf)> Acesso em: 14 ago. 2019.

FMUSP. **Patologia de Febres Hemorrágicas**. Universidade de São Paulo, São Paulo. Faculdade de Medicina da USP, 2013. Disponível em: <<http://www2.fm.usp.br/pfh/mostrahp.php?origem=pfh&xcod=Malaria>>. Acesso em: 14 ago. 2019.

GOMES, A. G; VITORINO, R. R; COSTA, A. P; MENDONÇA E. G; OLIVEIRA, M. G. A; BATISTA, R. S. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, 23(3):358-369, 2011.

LORENZ, C; VIRGINIO, F; AGUIAR, B. S; SUESDEK, L; CHIARAVALLOTI-NETO, F. **Spatial and temporal epidemiology of malaria in extra-Amazonian regions of Brazil.** Malaria journal, 14, article number: 408, 2015.

MONTEIRO, M. R. C. C; RIBEIRO, M.C; FERNANDES, S.C. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil.** Rev Pan-Amaz Saude 2013; 4(2):33-43.

NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

OLIVEIRA-FERREIRA J., LACERDA M.V.G, BRASIL P., LADISLAU J.L.B., TAUIL P.L., DANIEL-RIBEIRO, C. T. **Malaria in Brazil: na overview.** Malaria Journal 2010; 9:115.

PARAÍBA. Secretaria de Estado da Saúde. **Nota técnica Nº 02/2019 – NDTA /GOVE/GEVS/SES-PB.** Disponível em: <[https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2019/04/NOTA\\_CLINICA\\_02\\_MALARIA\\_2019.pdf](https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2019/04/NOTA_CLINICA_02_MALARIA_2019.pdf)>. Acesso em: 13 ago. 2019.

SOUSA, L. P. **OPTIMAL-IT®: Uma revisão de seu desempenho no diagnóstico de malária.** Scientia Amazonia, v. 2, n.2, 29-41, 2013. Disponível em: <<http://scientia-amazonia.org/wp-content/uploads/2016/06/v2-n2-29-41-2013.pdf>>. Acesso em: 16 ago. 2019.