



**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO DE PÓS - GRADUAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E
HEMATOLÓGICAS
PÓS - GRADUAÇÃO *LATU SENSU* EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E
LABORATORIAL**

CLEBSON RODRIGUES DE JESUS MENDES

**ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DA
MALÁRIA**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – 2022



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO DE PÓS - GRADUAÇÃO EM ANÁLISES CLÍNICAS E
HEMATOLÓGICAS
PÓS - GRADUAÇÃO *LATU SENSU* EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E
LABORATORIAL

CLEBSON RODRIGUES DE JESUS MENDES

ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS NO DIAGNÓSTICO DA
MALÁRIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T) para obtenção do título de especialização *Lato Sensu* em Hematologia Clínica e Laboratorial.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – 2022

RESUMO : A malária é uma hemoparasitose infecciosa febril aguda, considerada um grave problema de saúde pública mundial. Seus sintomas na maioria das vezes são indistinguíveis de sintomas causados por outras doenças como hepatite viral, dengue e leptospirose o que dificulta seu diagnóstico. Por isso, esse trabalho visa fazer uma revisão bibliográfica sobre os principais aspectos clínicos e laboratoriais no diagnóstico da malária com o objetivo alertar os profissionais da saúde da importância de saberem diagnosticar/suspeitar corretamente a malária, tendo em vista que a chave para a redução da taxa de mortalidade é o seu diagnóstico precoce. O diagnóstico laboratorial da malária é baseado na gota espessa, no qual o *Plasmodium* é visualizado microscopicamente após coloração pela técnica de Giemsa ou de Walker. Essa técnica possui alta sensibilidade, porém necessitam que os profissionais estejam preparados para identificar os hemoparasitas nas distinções sanguínea, uma vez que a microscopia ainda é considerada padrão ouro no diagnóstico laboratorial.

Descritores: Alterações hematológicas, Diagnóstico laboratorial, Malária, Microscopia.

ABSTRACT: Malaria is an acute febrile infectious hemoparasitosis, considered a serious public health problem worldwide. Its symptoms are most often indistinguishable from symptoms caused by other diseases such as viral hepatitis, dengue and leptospirosis, which makes its diagnosis difficult. Therefore, this work aims to carry out a literature review on the main clinical and laboratory aspects in the diagnosis of malaria in order to alert health professionals of the importance of knowing how to correctly diagnose/suspicion malaria, considering that the key to the reduction of malaria mortality rate is your early diagnosis. The laboratory diagnosis of malaria is based on the thick smear, in which *Plasmodium* is microscopically visualized after staining using the Giemsa or Walker technique. This technique has high sensitivity, but requires professionals to be prepared to identify hemoparasites in blood distinctions, since microscopy is still considered the gold standard in laboratory diagnosis.

Keywords: Hematological Changes, Laboratory diagnosis, Malaria, Microscopy.

INTRODUÇÃO

A malária é uma hemoparasitose infecciosa febril aguda. Considerada um grave problema de saúde pública no mundo, sendo uma das doenças de maior impacto na morbimortalidade. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 228 milhões de novos casos da doença foram notificados no mundo apenas em 2019, além da ocorrência de mais 405 mil mortes, a maioria entre crianças ⁽¹⁾.

No Brasil, a maioria dos casos de malária ocorre na região Amazônica, composta pelos estados da Região Norte, Maranhão e Mato Grosso. Na região extra-amazônica a doença geralmente costuma ser negligenciada o que acarreta retardo no seu diagnóstico e tratamento, podendo desencadear até o óbito do paciente ⁽²⁾. Além disso, a transmissão residual de malária em estados da região extra-amazônia, principalmente em áreas de Mata Atlântica (São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e Rio de Janeiro) observa-se, segundo os dados preliminares de 2019 do Ministério da Saúde, uma alta letalidade podendo chegar até ser 128 vezes maior que na região Amazônica ⁽³⁾.

A doença tem por agente etiológico é um protozoário intra-eritrocitário do gênero *Plasmodium* que ao entrar em contato com o organismo, migra até o fígado e, em seguida, à corrente sanguínea onde invade os glóbulos vermelhos, destruindo-os. A partir do momento da destruição aparecem os primeiros sintomas da doença, tais como febre, com calafrios, dores de cabeça e no corpo, tremores e intensa sudorese. ⁽⁴⁾

Por isso, de um modo geral a malária deve ser suspeitada no caso de febre e exposição epidemiológica relevante (residência ou viagem para áreas endêmicas). No entanto, os sintomas causados pela malária são muitas vezes indistinguíveis de sintomas causados por doenças como hepatite viral, dengue e leptospirose, entre outras, o que dificulta seu diagnóstico ⁽⁵⁾.

Dessa maneira, o presente trabalho visa fazer uma revisão bibliográfica sobre os principais aspectos clínicos e laboratoriais no diagnóstico da malária com o objetivo alertar os profissionais da saúde da importância de saberem diagnosticar/suspeitar corretamente a malária, tendo em vista que a chave para a redução da taxa de mortalidade é o seu diagnóstico precoce.

OBJETIVO

Considerando que a associação de critérios clínicos e epidemiológicos é imprescindível para a suspeita da malária, que o diagnóstico precoce/preciso dessa hemoparasitose é fundamental para o seu controle e tratamento adequado e que muitas vezes ela é negligenciada, principalmente nas áreas extra-amazônica, o presente trabalho objetivou-se a descrever brevemente os principais aspectos clínicos e laboratoriais no diagnóstico da malária com intuito de alertar os profissionais da saúde da importância de saberem suspeitar/diagnosticar corretamente a malária.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica de artigos pesquisados na base de dados de plataformas digitais como SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*U. S. National Library of Medicine*) e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) utilizando os seguintes descritores: “*Diagnóstico Malária*”, “*Malária Sistêmica*”, “*Malária e alterações hematológicas*”. Posteriormente, os artigos foram selecionados, comparados e discutidos com os dados relevantes ao tema. Além da utilização de artigos, também foram usados livros e manuais como parte integrante do levantamento bibliográfico.

DISCUSSÃO

No panorama mundial das hemoparasitoses, a malária continua a ser um dos mais relevantes problemas de saúde pública e em nosso país também persiste como uma das principais questões, em especial na região Amazônica, que registra cerca de 90% dos casos e onde a transmissão da doença está diretamente relacionada às condições ambientais e socioculturais^{6,7}.

Mas é na região extra-amazônica que a malária apresenta maior letalidade, seja devido ao diagnóstico tardio, seja por manejo clínico inadequado dos casos esporádicos importados de áreas endêmicas ou mesmo autóctones em poucos estados^{6,7}. Soma-se a isso ao fato do Brasil possuir uma extensa fronteira com outros países da América do Sul, destes sete possuem transmissão de malária⁷. O fluxo migratório entre estes países e o Brasil traz desafios para o controle da malária importada, principalmente para casos

notificados de viajantes no Brasil. Além disso, a movimentação de pessoas portadoras da doença por locais onde há presença de vetores ainda não infectados pode transformar aquela área em um novo foco de malária, expondo a população à intensa transmissão, que com níveis altos de parasitemia, podem levar a casos clinicamente muito graves⁸.

Como se sabe a malária é uma doença infecciosa cujo agente etiológico é um protozoário do gênero *Plasmodium*. As espécies associadas à malária humana são: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale* (essa, de transmissão natural apenas na África). Não há registro de transmissão autóctone do *P. ovale* no país, porém já foram notificados casos importados em países do continente africano^{10,2}.

A transmissão natural da malária ocorre por meio da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles*. Após um período de replicação e amadurecimento no fígado, são formados esquizontes teciduais, cuja ruptura libera uma grande quantidade de merozoítos na circulação sanguínea. Os merozoítos interagem com as proteínas da membrana eritrocitária e invadem as hemácias onde se transformam em trofozoítos e amadurecem para esquizontes de células vermelhas, rompendo-as eventualmente¹¹.

Na epidemiologia brasileira, conforme o Boletim Epidemiológico de 2020, aproximadamente 89,3% dos casos autóctones de malária do Brasil foram de malária *P. vivax*⁷. Apenas 10,7% (16.327) dos casos foram por *P. falciparum*, espécie de plasmódio que causa a forma mais grave e letal da doença, uma vez que afeta uma proporção maior de hemácias que outros tipos de malária, e conseqüentemente uma hemólise mais rápida, fazendo da malária uma causa importante de anemia hemolítica^{9,10}.

ASPECTOS CLÍNICOS DOS PACIENTES COM MALÁRIA

As manifestações clínicas e as alterações laboratoriais são bastante variáveis na malária. Os sintomas da malária envolvem a clássica tríade febre, calafrio e dor de cabeça. Sintomas gerais – como mal-estar, dor muscular, sudorese, náusea e tontura – podem preceder ou acompanhar a tríade sintomática¹².

Contudo, esse quadro clássico pode ser alterado pelo uso de drogas profiláticas ou aquisição de imunidade, e muitos desses sintomas podem ou não estar presentes e até mesmo todos podem estar ausentes¹³. Nos casos complicados, podem ainda ocorrer dor

abdominal forte, sonolência e redução da consciência – podendo levar ao coma nos casos de malária cerebral^{3, 13}. A ausência de parâmetros clínicos específicos que permitam confirmar a infecção justifica a necessidade de métodos laboratoriais para o diagnóstico da malária.

Além disso, a presença da parasitemia não se relaciona com as manifestações clínicas, isto é, não há associação entre pico febril e positividade do exame microscópico^{6, 2}. Embora os ciclos evolutivos das espécies causadoras sejam similares, do ponto de vista patológico a infecção malárica apresenta diferenciações que podem determinar as variações na evolução clínica da doença³.

Dado à inespecificidade dos sinais e sintomas provocados pelo *Plasmodium*, o diagnóstico clínico da malária não é preciso, pois outras doenças febris agudas podem apresentar sinais e sintomas semelhantes, tais como a dengue, a febre amarela, a leptospirose, a febre tifóide e muitas outras^{2, 3, 6}. Desta forma, o diagnóstico nem sempre é preciso/precoce, o que aumenta a letalidade e gravidade da patologia².

A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA MALÁRIA

O diagnóstico preciso/precoce com início do tratamento oportuno e adequado é preconizado pelo Ministério da Saúde, já que o atraso no diagnóstico é um fator de agravamento da doença⁶. O diagnóstico laboratorial da malária é baseado na gota espessa, nos testes rápidos ou no uso da reação em cadeia da polimerase (PCR).

Tradicionalmente a gota espessa é o exame padrão-ouro, no qual o *Plasmodium* é visualizado microscopicamente após coloração pela técnica de Giemsa ou de Walker. Essa técnica possui alta sensibilidade, porém necessita de profissionais treinados para sua realização, objetivando a detecção e diferenciação das espécies de plasmódios³.

Vale ressaltar que o exame microscópico do sangue pode ser feito em esfregaço delgado (distendido) ou espesso (gota espessa). A gota espessa é corada pela técnica de Walker (azul de metileno e Giemsa) e o esfregaço delgado é corado pelo Giemsa, após fixação com álcool metílico. Além do baixo custo, ambas permitem identificar, com facilidade e precisão, a espécie do plasmódio. Esses métodos também possibilitam quantificar a intensidade do parasitismo, mediante a determinação da parasitemia por volume (μl ou mm^3) de sangue^{2, 3, 6}. Na prática, o método da gota espessa é o mais

utilizado, uma vez que a concentração do sangue por campo microscópico favorece o encontro do parasito. Já o esfregaço delgado, por sua vez, é a melhor técnica para análise da morfologia parasitária, podendo ser útil para esclarecer dúvidas na identificação de espécies.

Apesar do exame da gota espessa apresentar inquestionável vantagem para o diagnóstico, uma série de fatores pode interferir nos resultados obtidos, entre eles: a habilidade técnica no preparo da lâmina, seu manuseio e coloração; qualidade ótica e iluminação do microscópio e erros na identificação das espécies, o que poderia levar a administração de antimaláricos inadequados para as infecções¹⁴. Considerando-se esses fatores, realizar o diagnóstico específico de malária torna-se difícil em muitos locais, seja pela precariedade dos serviços de saúde, seja pela dificuldade de acesso da população aos centros de diagnóstico. Por esta razão, nos últimos anos métodos alternativos e/ou complementares ao exame da gota espessa têm sido disponibilizados. Entre as propostas hoje disponíveis para o breve diagnóstico da malária, destacam-se os testes rápidos que são uma importante ferramenta de ampliação da rede de diagnóstico e tratamento para malária, principalmente em áreas remotas ou em locais onde a microscopia é de difícil realização.

Em 1986, uma proteína rica em histidina, denominada Pf-HRP2, foi identificada no *P. falciparum*. Posteriormente, verificou-se sua presença no plasma de pacientes agudamente infectados com *P. falciparum*. A partir de 1993, houve grande desenvolvimento de testes imunocromatográficos baseados na captura qualitativa da Pf-HRP2. Mais recentemente, métodos de diagnóstico rápido da malária foram desenvolvidos utilizando anticorpos monoclonais e policlonais dirigidos contra a proteína Pf-HRP2 e contra a enzima desidrogenase láctica (pDHL) das quatro espécies de plasmódio^{1, 6,14}. Estes testes têm a vantagem de diferenciar o *P. falciparum* das demais espécies, as quais são identificadas como não *P. falciparum*. Possui alta sensibilidade e alta especificidade, é fácil de ser utilizado e permite o diagnóstico rápido em cerca de 15 a 20 minutos, mas não mede os níveis de parasitemia e possui custo mais elevado que o método da gota espessa.

Com o desenvolvimento da tecnologia de amplificação do DNA dos plasmódios usando a reação em cadeia da polimerase (PCR), o diagnóstico da malária baseado na detecção de ácido nucléico mostrou grande progresso em termos de eficácia. Porém o

diagnóstico de malária através da PCR ainda é restrito aos grandes laboratórios, em virtude do custo elevado, reagentes necessários e alta complexidade técnica.

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

De todos os órgãos ou sistema que a malária pode afetar, o sistema hematológico é o mais afetado. No interior do eritrócito, na fase intra-eritrocítica, os organismos maláricos dividem-se assexuadamente para produzir um esquizonte. No processo, eles utilizam 25% a 75% da hemoglobina da célula, sofrem lise e rompem-se, liberando os merozoítos que vão invadir outras hemácias¹².

O merozoíto liga-se à hemácia em qualquer ponto do microorganismo; depois, ele se reorienta de modo que atinja o local da ligação na sua extremidade apical, formando-se então uma ligação entre o parasita e o eritrócito^{12,13}. Das espécies que infectam o homem, o *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale* invadem apenas reticulócitos; *Plasmodium malariae* invade células maduras e *Plasmodium falciparum* invade eritrócitos de todas as idades¹². A hemácia parasitada torna-se totalmente deformada, desenvolvendo-se uma invaginação no local da ligação à medida que o parasita penetra na célula^{13,14}. A membrana então se fecha na base da invaginação deixando o organismo dentro de um vacúolo revestido pela membrana do eritrócito¹⁵.

Quanto maior o número de merozoítos formados, maior o grau de hemólise. Os eritrócitos parasitados, ao atravessar a polpa vermelha do baço, sofrem alterações em suas membranas¹⁵. Os macrófagos esplênicos tentam retirar os plasmódios do interior das células parasitadas. Ocorre lesão da membrana, formando-se eritrócitos esféricos (esferócitos), que são fagocitados logo a seguir ou após novas passagens pela circulação esplênica. É a hemólise extravascular resultado do hiperesplenismo¹².

A anemia hemolítica é acompanhada de diminuição da haptoglobina e aumento da fragilidade osmótica das hemácias^{16,18}. Além disso, a hemólise pode acontecer devido à deposição de anticorpos IgG e frações do sistema complemento na superfície das hemácias, facilitando a eritrofagocitose^{17,18}.

No hemograma, isso se reflete como anemia do tipo normocítica e normocrômica de variável intensidade, decorrente de vários fatores, dentre eles o seqüestro esplênico de hemácias e a massiva destruição dessas células pelos ciclos replicativos do parasito¹¹. Entretanto é freqüente anemia associada á malária ser

microcítica e hipocrômica, uma vez que nas regiões endêmicas é comum a deficiência de ferro.

O RDW descreve o intervalo de alterações no tamanho dos eritrócitos que, em sua maioria, se apresenta aumentado após a invasão pelo agente causador da malária. Há relatos de que os valores encontrados são mais elevados nos pacientes com malária do que nos que não têm a doença^{16, 17}. Embora o papel do RDW no diagnóstico da malária seja discutível, a presença de RDW aumentado correlacionou-se bem com a macrocitose em um estudo realizado, portanto, a combinação de RDW e VCM pode ser útil¹⁷. A variação no RDW é atribuída à infecção de células vermelhas por parasitas da malária (especialmente *P. vivax*), o que torna as hemácias macrocíticas. Os aumentos iniciais no tamanho são seguidos pela ruptura dos eritrócitos infectados. Como o ciclo nunca é sincronizado, parasitas em mais de um estágio de desenvolvimento, geralmente, são vistos no esfregaço de sangue, portanto, em glóbulos vermelhos de diferentes tamanhos. Isso não é visto na malária por *P. falciparum*, na qual os eritrócitos mantêm seu tamanho original^{6,18}.

De modo geral, a série leucocitária apresenta-se com leucopenia, apresentando em algumas situações, desvio a esquerda. Acredita-se que a leucopenia seja devida à localização atípica dos leucócitos na circulação periférica, do seqüestro esplênico e de outros reservatórios marginais, em vez de depleção ou estase¹⁸. Além disso, pode-se também encontrar linfócitos atípicos, fagocitose de eritrócitos parasitados por monócitos, pigmentos maláricos nos monócitos e, ocasionalmente, nos neutrófilos. A presença de pigmento malárico nos leucócitos está associada à presença da espécie *falciparum*⁶. Monócitos com pigmentos podem ser vistos por vários dias no esfregaço de sangue periférico, mesmo após eliminação de eritrócitos parasitados. Esse pigmento é a homozóina, que é um produto oriundo da degradação da hemoglobina. Ele pode ser visto em esfregaços e é birrefringente à luz polarizada^{1, 3,6}.

Com relação às plaquetas as alterações mais frequentemente relatadas são a redução de seu número, isto é, a trombocitopenia, cujos mecanismos causadores descritos são a destruição periférica, a alta remoção pelo baço e o excessivo consumo das plaquetas associado ao fenômeno da coagulação intravascular disseminada¹⁹. Além da redução em número, a função plaquetária também está comprometida nesses pacientes, geralmente evidenciada pelas alterações do volume e de outras características dessas células, as quais estão diretamente associadas com seu funcionamento¹⁹.

PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

Além do hemograma, outros exames são alterados à medida que aumenta o comprometimento sistêmico, podendo ser encontradas alterações da função renal e hepática, com alargamento do tempo de ativação da protrombina, hiperbilirrubinemia às custas de bilirrubina indireta e hipoalbuminemia em casos mais graves^{6,16}.

Vale destacar que as bilirrubinas podem estar elevadas tanto na hepatite como em casos de malária. Na malária, predomina a fração não conjugada, devido à hemólise, diferentemente da hepatite que o aumento ocorre tanto na fração não conjugada como conjugada, com predomínio desta última. Entretanto, nas formas mais graves, a elevação de bilirrubina acontece com a fração conjugada devido comprometimento hepático²⁰.

O aumento de enzimas hepáticas, tanto TGO/AST quanto TGP/ALT, ocorre nas formas graves do *P. falciparum*. Podem ocorrer elevações discretas nos quadros causados por *P. vivax*, decorrentes da ruptura de hepatócitos na fase pré-eritrocitária do ciclo do parasita^{17, 18,20}.

Pode haver aumentos discretos na dosagem de uréia e creatinina na fase inicial da doença, principalmente devido à desidratação causada pela sudorese intensa e vômitos. Em alguns tipos de malária pode ocorrer necrose tubular renal com necessidade em alguns casos de terapia de hemodiálise até que haja recuperação e melhora de função renal^{19,20}.

TRATAMENTO DA MALÁRIA

O tratamento da malária envolve diferentes medicamentos em diferentes regimes terapêuticos e duração variável. Atualmente há uma certa resistência aos antimaláricos, devido á seu uso indiscriminado^{3, 2,6}.

Ventura, 2010 nos lembra nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*, alguns parasitos se desenvolvem rapidamente, enquanto outros ficam em estado de latência no hepatócito. São, por isso, denominados hipnozoítos (do grego hipnos, sono). Esses hipnozoítos são responsáveis pelas recaídas da doença, que ocorrem após períodos variáveis de incubação (geralmente dentro de seis meses)¹². Por isso, o objetivo do tratamento de *P. vivax* e de *P. ovale* é curar tanto a forma sanguínea quanto a forma hepática (cura radical), e assim prevenir recrudescência e recaída, respectivamente³.

Para isso, usa-se a combinação de dois medicamentos: cloroquina e primaquina. Lembrando que a prescrição e a dispensação dos antimaláricos no Brasil deve ser feita apenas com resultado laboratorial confirmatório.

O Ministério da Saúde, por meio da política nacional de tratamento da malária, disponibiliza gratuitamente os medicamentos antimaláricos em todo o território nacional. Assim o tratamento adequado e oportuno previne a ocorrência de casos graves e, conseqüentemente, o óbito por malária, além de eliminar fontes de infecção para os mosquitos, contribuindo para a redução da transmissão da doença^{1, 3}.

CONCLUSÃO

Após a revisão bibliográfica em livros, artigos científicos, dentre outros meios, foi possível concluir que vários autores concordam que o diagnóstico precoce é essencial para o tratamento correto e oportuno da malária, contribuindo assim para reduzir sua gravidade e letalidade.

Para isso, é fundamental que o profissional da área da saúde considere a malária no diagnóstico diferencial de uma síndrome febril, analisando a apresentação clínica da doença e os dados epidemiológicos. Uma vez feita a suspeita de malária é imprescindível que o laboratorista esteja preparado para identificar os hemoparasitas nas distinções sanguínea, uma vez que a microscopia ainda é considerada padrão ouro no diagnóstico laboratorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. World Health Organization. World malaria report 2020. Disponível em: < <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791> >. Acesso: 23/11/2021
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prática de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) Acesso: 24/10/2021
3. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de vigilância em saúde. Malária: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção [Internet]. Ministério da Saúde. Disponível em: < <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/malaria> >. Acesso: 23/10/2021
4. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JL, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. Malar J. 2010;9:115.
5. Costa AP, Bressan CS, Pedro RS, Valls-de-Souza R, Silva S, Souza PR, et al. Diagnóstico tardio de malária em áreas endêmicas de dengue na extra-Amazônia

- Brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no estado do Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010 set-out;43(5):571-4.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria_diag_manual_final.pdf>. Acesso: 25/11/2021.
 7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico/Malária 2020. Nov. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2020/boletim_especial_malaria_1dez20_final.pdf> Acesso: 25/11/2021
 8. Siqueira S, Marchesini P, Torres RM, Rodovalho S, Chaves T. Malária na atenção básica. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2018.
 9. Gomes, Andréia Patrícia et al. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [online]. 2011, v. 23, n. 3 [Acessado 22 Dezembro 2021] , pp. 358-369. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>>. Epub 24 Out 2011. ISSN 1982-4335. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000300015>.
 10. WHO. Severe falciparum malaria. World Health Organization, Communicable Diseases Cluster. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94 Suppl 1:S1-90. Review.
 11. NAOUM FA. Doenças que alteram os exames hematológicos. Atheneu, Rio de Janeiro, 2017.
 12. Ventura, A.M.R.S. Anemia da Malária por *Plasmodium vivax*: Estudo Clínico e Laboratorial em Crianças e Adolescentes.[Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2010.
 13. Duarte, C.S. Estudos de Qsar-2D em Quinolina Metanol com Atividade frente ao *Plasmodium falciparum* .[Tese de Mestrado].Manaus – AM: Universidade do Amazonas; 2012.
 14. Hanscheid, T. Current strategies to avoid misdiagnosis of malaria. *Clinical microbiology and infection*, v. 9, n. 6, p. 497–504, jun. 2003. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00640.x
 15. Oliveira, M .S. Caracterização hematológica em crianças, com malária vivax, diagnosticadas e tratadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM)- .[Tese de Mestrado]– Universidade do Estado do Amazonas. Programa de Pós- graduação em Doenças Tropicais e Infecciosas. Manaus-AM, 2004. 80 pag.
 16. Gonzalez, Brunnell et al. Variações hematológicas em pacientes com malária por *Plasmodium vivax* antes, durante e após o tratamento. **Investir. clin** , Maracaibo, v. 50, n. 2 P. 187-201, junho 2009. Disponível em <http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332009000200006&lng=es&nrm=iso>. acessado em 21 nov. 2021.

17. Antunes, RS, Morais AF. Correlação de alterações hematológicas em doenças parasitárias Correlation of hematological changes in parasitic diseases. RBAC. 2019;51(3):191-5
18. Ravel R. Laboratório clínico - aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6^a Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan; 1997. p. 44.
19. Maina, R. N. et al. Impact of Plasmodium falciparum infection on haematological parameters in children living in Western Kenya. Malaria journal, v. 9 Suppl 3, n. 3, p. S4, jan. 2010.
20. Amaral, CN; Albuquerque, YD; Pinto, AYN, Souza JM. A importância do perfil clínico-laboratorial no diagnóstico diferencial entre malária e hepatite aguda viral. Jornal de Pediatria.2003. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000500010>> . Acesso: 22/11/2021.