

## ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA NA MALÁRIA

Raquel Cristine Fagundes da Silva<sup>1</sup>; Paulo Henrique da Silva Lima<sup>2,4</sup>; Angélica Gadêlha dos Santos<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Graduanda de Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; <sup>2</sup> Farmacêutico – Centro Universitário Uningá, Mestre em Geografia (UFMS); <sup>3</sup> Biomédica – FITL/AEMS, Esp. em Imagenologia – UNYLEYA, Esp. em Hematologia Clínica e Laboratorial – FACERES; <sup>4</sup> Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

\*autor correspondente: ANGELICA.GADELHA@hotmail.com

### RESUMO

Atualmente, anemia e a malária existem no Brasil todo, onde cabe ressaltar que a malária é uma doença que causa infecção, através de protozoários pertencentes à classe *Sporozoa*, família *Plasmodiidae*, gênero *Plasmodium*, sendo uma infecção debilitante, por vezes fatal e amplamente distribuída entre as regiões tropicais e subtropicais do globo. Cabe destacar que são quatro espécies que infectam e produzem a doença nos brasileiros, que são: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* e *Plasmodium vivax*. A malária divide o território brasileiro em duas áreas: a Região Endêmica, constituída pelos estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, e a Região Não-Endêmica, constituída pelos demais estados da federação. Atualmente, o Estado do Amazonas é o estado que apresenta maior número de casos da doença. Mesmo na Região Endêmica, onde a doença é considerada endêmica, a malária não se transmite com igual rapidez ou intensidade. A dinâmica de transmissão da doença é variável, dependente da interação de fatores ambientais, socioculturais, econômicos e políticos. A conjugação desses fatores determina os níveis de riscos para contrair a doença, bem como a viabilidade das medidas de controle. A luta contra a malária no Brasil já perdura por mais de meio século, passando por várias estratégias de combate.

**PALAVRAS-CHAVE:** anemia, malária, protozoários, transmissão.

### 1 INTRODUÇÃO

A malária causa grande problema de saúde em uma vasta região dos trópicos e subtópicos e representa riscos sérios de saúde para pessoas que viajam para regiões de clima quente, como por exemplo, a região do Nordeste brasileiro. Os mosquitos portadores da malária desenvolvem resistência aos inseticidas e os parasitas, a alguns antibióticos. Em consequência disso, há dificuldade no controle da taxa de infecção e na propagação da doença (OLIVEIRA, 2004).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) relatou os impactos da doença infecciosa malária e seus impactos sobre a população brasileira, tendo em vista que continua aumentando, ocasião em

que se estima que ocorram uma média de um milhão de mortes por ano, esses dados representam um alto risco para viajantes e migrantes em áreas não endêmicas (ALVES et al., 2002).

No Brasil, o maior número de casos é registrado na região Amazônica, já que as condições ambientais e socioculturais favorecem a expansão da transmissão, onde é importante destacar que a malária é uma doença parasitária de evolução rápida, e pode se tornar grave, ocasião em que a anemia hemolítica uma manifestação frequente da malária, a qual ocorre fatores, incluindo destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropoiese e perda sanguínea, decorrente de eventual coagulação. Insta mencionar que a doença malária

*falciparum*, afeta uma proporção maior de hemácias que outros tipos de malária e é muito mais grave, e posteriormente uma hemólise mais rápida e pode ser fatal em questão de horas após o aparecimento dos primeiros sintomas (OLIVEIRA, 2004).

O objetivo deste trabalho científico é verificar através de dados bibliográficos da Organização Mundial da Saúde a relação entre a anemia hemolítica e a malária são vários mecanismos envolvidos podem estar interligados são aumento da destruição dos eritrócitos quanto a diminuição da produção destes pela medula óssea. Desse modo são visados aspectos clínicos e laboratoriais apresentados nessa doença, que são apontados inúmeros, de acordo com a idade e sexo do indivíduo (BRASIL, 2009).

Diante disso é importante destacar que a malária é uma doença parasitária, que pode se tornar grave, ocasião em que a anemia hemolítica uma manifestação frequente da malária, a qual ocorre fatores, incluindo destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropoiese e perda sanguínea, decorrente de eventual coagulopatia. O objetivo deste trabalho foi verificar através de dados bibliográficos da Organização Mundial da Saúde a relação entre a anemia hemolítica e a malária são vários mecanismos envolvidos podem estar interligados são aumento da destruição dos eritrócitos quanto a diminuição da produção destes pela medula óssea (BRASIL, 2009).

A metodologia usada para o preparo do artigo científico foi o lógico dedutivo, baseado numa revisão bibliográfica, na qual compreendeu a leitura de obras de referência. Foram utilizadas informações constantes em páginas de internet e de outros diversos órgãos, leitura de artigos encontrados em páginas especializadas em biomedicina, onde foi desenvolvido com o uso do método, baseado numa revisão bibliográfica, na qual compreendeu-se com a leitura de obras

de grande referência, os artigos científicos utilizados nas plataformas de pesquisas, tais como *Scielo* e *Lilacs*, de acordo com os materiais admitidos pela Associação Brasileira de Normas Técnicas.

## 2 CONCEITO DA DOENÇA INFECCIOSA MALÁRIA

A malária é uma doença parasitária infecciosa febril aguda, de grande impacto social, principalmente nos países situados nas regiões tropicais e subtropicais (OLIVEIRA, 2004). Ao longo da história, em diversos registros, é possível observar a característica intermitente da febre malárica, que contribuiu para revelar a presença da doença e identificá-la como tal. Acredita-se que esta seja uma das enfermidades mais antigas da humanidade e que, provavelmente, tenha se originado na África, de onde se disseminou para outras regiões (RETIEF; CILLIERS, 2006; CARTER; MENDIS, 2002).

Nessas populações, a morbidade e mortalidade são ainda muito maiores, devido a dificuldades e/ou escassez de ações de controle, diagnóstico e tratamento adequado e de acordo com o Relatório Mundial da Malária de 2015, o número estimado de casos de malária em todo o mundo caiu 18%, passando de 262 milhões no ano 2000 para 214 milhões em 2015. Levando-se em conta o crescimento da população, estima-se que a incidência da malária diminuiu 37%, entre 2000 e 2015. Mais de quarenta por cento da população mundial vive em áreas endêmicas para a malária, totalizando cento e cinco países, onde as áreas de transmissão da malária no mundo: 79% do total de casos estimados ocorrem no continente Africano; 15% no sudeste Asiático, 5% no leste do Mediterrâneo, 0.8% no oeste do Pacífico, 0.5% na região das Américas e um percentual bem menor na Europa (BRASIL, 2009).

Seu quadro clínico típico é

caracterizado por febre precedida de calafrios, seguida de sudorese profunda, fraqueza e cefaleia que ocorrem em padrões cíclicos, dependendo da espécie de *Plasmodium* infectante. Os mosquitos da malária, conhecidos por carapanã, muriçoca, savela, mosquito-prego e bicuda, pertencem à ordem *Diptera*, família *Culicidae*, gênero *Anopheles meigen*, 1818, onde compreendem 400 espécies, das quais cerca de sessenta são encontradas no Brasil (OLIVEIRA, 2004).

No Brasil, as primeiras espécies estão associadas à malária em seres humanos, os quais são também o único reservatório vertebrado significativo dessas três espécies de *Plasmodium* não possuem indícios de transmissão autóctone do *P. ovale* no país, porém já foram notificados casos importados em países do continente africano (OLI-VEIRA, 2004).

Em alguns pacientes aparecem sintomas prodromicos vários dias antes dos paroxismos da doença, como náuseas, vômitos, astenia, fadiga e anorexia. Apesar dos avanços no conhecimento sobre a doença, a malária continua a ser causa significativa de morbidade e mortalidade nas áreas onde é prevalente, tendo impacto devastador na saúde e subsistência das pessoas em todo o mundo, especialmente nas populações mais pobres e vulneráveis (WHO, 2013).

O risco de transmissão da malária depende do horário de atividade dos vetores, que são abundantes nos horários crepusculares (entardecer e amanhecer), mas picam durante toda a noite e os mosquitos varia de acordo com cada espécie, nas diferentes regiões e ao longo do ano (OLIVEIRA, 2004).

## 2.1 Ciclo evolutivo do *Plasmodium* spp.

Os parasitos da malária têm dois ciclos distintos: um que ocorre no vertebrado, hospedeiro intermediário (fase assexuada) e outro no vetor considerado

hospedeiro definitivo, em que se processa a fase sexuada (MUTIS et al., 2005).

As formas infectantes do plasmódio no homem são os esporozoítos, originados por meio de um processo de multiplicação sexuada, que ocorre no mosquito anofelino fêmea, conhecido por esporogonia. Ao picar o homem durante o repasto sanguíneo, essas fêmeas podem inocular os esporozoítos abrigados em glândulas salivares, nos capilares cutâneos do homem os quais atingem os hepatócitos em torno de trinta a sessenta minutos. As proteínas circunsporozoítas (CSPs) são as moléculas de adesão, que reconhecem e aderem às moléculas sulfatadas da membrana dos hepatócitos, para penetrar na célula hepática onde desenvolvem a primeira esquizogonia (PRUDÊNCIO et al., 2006).

Ao penetrar no hepatócito, forma-se o vacúolo parasitóforo, no qual os esporozoítas diferenciam-se em trofozoítos pré-eritrocíticos que se multiplicarão por divisão assexuada, dando origem aos esquizontes teciduais e, posteriormente, evoluem para milhares de merozoítos que invadirão os eritrócitos (MOTA et al., 2004).

Em um período de 8-15 dias, dependendo da espécie de plasmódio e da imunidade do paciente. Essa fase do ciclo antecede o ciclo sanguíneo e conhecida como eritrocítica, pré-eritrocítica ou tecidual. Muitos parasitos são fagocitados e destruídos enquanto outros sobrevivem e vão invadir as hemácias (DAMASCENO, 2013).

Durante a fase eritrocítica, os merozoítas que apresentam tropismo para os eritrócitos fundem-se com a membrana das hemácias através de receptores específicos, as proteínas de superfície de merozoítos (MSP). A interação entre os ligantes das extremidades apical do parasito e os receptores presentes na membrana dos eritrócitos facilita a invasão, tornando a célula vacuolada onde o protozoário se desenvolve e se

diferencia em trofozoíta, sob a forma de anel. O trofozoíta evolui e logo se transforma em esquizonte, que vai romper as células sanguíneas liberando novos merozoítas, que vão invadir outras hemácias, reiniciando o ciclo eritrocítico. Esta fase do ciclo, denominada esquizogonia eritrocitária, é responsável pelo paroxismo febril, devido a liberação de citocinas como fator de necrose tumoral (TNF), interleucina (IL)-1, (IL)-6 e (IL)-2 (KROTOSKI, 1985).

O período de incubação da malária inclui o ciclo pré-eritrocítico, e difere segundo as espécies envolvidas. Por sua vez, o ciclo eritrocítico determina as manifestações clínicas da doença. A depender da duração de cada um desses ciclos, o paroxismo febril pode ser observado em intervalos regulares, dependendo da espécie *Plasmodium*, como o *P. falciparum* e o *P. vivax*, com intervalos de 48 horas, e o *P. malruariae*, com intervalos de 72 horas. No entanto, na prática clínica, tais paroxismos podem não ser observados, devido a infecções mistas de plasmódio, por diferenças na resposta imune específica ou por tratamento precoce ou irregular (REY, 2008).

O conhecimento sobre o ciclo do plasmódio evoluiu e recentemente, verificou-se por técnicas de PCR (reação em cadeia polimerase), que os esporozoítos de *P. yoelli*, antes de entrarem em contato com os capilares cutâneos e penetrarem na corrente circulatória, a fim de alcançarem o fígado, permanecem na derme do camundongo (SINNIS; COPPI, 2007).

## 2.2 Destruição dos eritrócitos

O aumento da destruição dos eritrócitos pode resultar da atuação direta do parasita ou resposta imune do hospedeiro diante da infecção. A hemólise ocorre depois de completadas 48 horas do ciclo eritrocítico. Assim, a gravidade da anemia pode não estar correlacionada à densidade parasitária (DAMASCENO, 2013).

O *P. vivax* infecta preferencialmente os reticulócitos que estão em menor número na circulação. Já o *P. falciparum*, uma espécie mais virulenta, invade as hemácias de todas as idades e tem, portanto, uma parasitemia mais elevada (PHILLIPS; PASVOL, 1992; WARRELL et al., 1990). Fatores genéticos dos hospedeiros podem contribuir para variabilidade de fenótipos de malária e podem ajudar a determinar alguns dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença causada pelo *Plasmodium falciparum* (DAMASCENO, 2013).

A ativação da resposta imune humoral do hospedeiro é vista durante a fase aguda da doença, momento em que se pode observar a proliferação dos macrófagos com aumento de sua atividade e posterior fagocitose de eritrócitos parasitados e não parasitados. A infecção pelo *P. falciparum* não somente altera a constituição lipídica da membrana, mas também proporciona alteração da deformabilidade destes eritrócitos, principalmente dos parasitados (OMODEO; SALE et al., 2003; EGAN et al., 2002).

A distribuição mundial da malária é semelhante ao alelo mutado para G6PD, validando a hipótese de que o parasita cresce mais lentamente em células que apresentam atividade deficiente da enzima (LUZZATTO; BIENZLE, 1979). Essa é uma enzima expressa em todos os tecidos, mas sua deficiência manifesta-se essencialmente nas hemácias. Ela é responsável por catalisar a primeira reação na via pentose fosfato, produzindo NADPH, molécula essencial para proteção das células contra o estresse oxidativo (DAMASCENO, 2013). Sendo assim, a única fonte de NADPH para hemácia é através da enzima G6PD, pois não ela não possui mitocôndria, dando a ela resistência contra o dano oxidativo diminuindo o risco de hemólise se o indivíduo possuir deficiência da enzima G6PD.

### 3 ANEMIA

Anemia é um termo aplicado tanto a uma síndrome clínica quanto a um quadro laboratorial caracterizado pela diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue ou da concentração de hemácias por unidade de volume, em relação aos parâmetros de sangue periférico de uma população de referência (OLIVEIRA, 2004). Em indivíduos normais, o hematócrito e os níveis de hemoglobina variam de acordo com a fase do desenvolvimento individual, a estimulação hormonal, tensão de oxigênio no ambiente, idade e sexo (OLIVEIRA, 2004).

#### 3.1 Anemia hemolítica na malária

A anemia na malária é uma complicação clínica que ocorre em 1,5-88% dos indivíduos. As formas graves de anemia são descritas principalmente nas infecções por *P. falciparum* (DAMASCENO, 2013). Na anemia hemolítica além do aumento da produção de hemácias, ocorre simultaneamente a destruição delas. O eritrócito, em estado fisiológico normal, tem um tempo de vida de 120 dias, na anemia hemolítica ocorre o encurtamento desse tempo (SABINO, 2016).

A anemia é acompanhada de diminuição da haptoglobina e aumento da fragilidade osmótica das hemácias, onde o baço remove as hemácias parasitadas e as hemácias não parasitadas que foram danificadas por invasão anterior dos parasitas e a hemólise pode acontecer devido a disposição de anticorpos IgG e frações do sistema complemento na superfície das hemácias, facilitando a eritrofagocitose (VENTURA, 2010).

A anemia na malária é explicada pelas causas da hipofunção medular evidenciada por certo grau de disenteropese, onde embora os precursores eritroblásticos medulares não sofram parasitose pelos plasmócitos, eles não têm diferenciação normal, entre outros

motivos, por deficiência em fosfatos, pela presença de hemólise intramedular, e certo grau de hemólise influenciada pela própria medicação antimalárica (VENTURA, 2010).

Nas anemias hemolíticas, a produção de hemácias pela medula óssea está aumentada, mas o aumento não é suficiente para compensar a acentuada redução de sua sobrevivência, tendo como consequência o aumento do catabolismo da hemoglobina, como a elevação de bilirrubina indireta, icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia (VENTURA, 2010).

Em 1988, no município de Humaitá, no estado do Amazonas, foram estudados 32 doentes com idade variando entre 12-44 anos, diagnosticados positivamente para malária *falciparum*, registrando-se esplenomegalia e anemia, assim, ressaltando a importância da esplenomegalia na gênese da anemia na malária (OLIVEIRA, 2004).

#### 4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

Os sintomas da malária envolvem a clássica tríade febre, calafrio e dor de cabeça. Também são sintomas comuns desta doença: mal-estar, cefaleia, dores musculares, náuseas e tonturas, seguidos de uma sensação de frio, acompanhada de tremor, febre, suor e aumento de temperatura. O referido quadro clínico 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 ausentes (FERREIRA; MORAES, 2013).

Há casos que podem ainda ocorrer dor abdominal forte, sonolência e redução da consciência, podendo levar ao coma nos casos de malária cerebral, pois a ausência de parâmetros clínicos específicos permite confirmar a infecção justificando a necessidade de métodos laboratoriais para o diagnóstico da malária, pois cabe destacar que a presença da

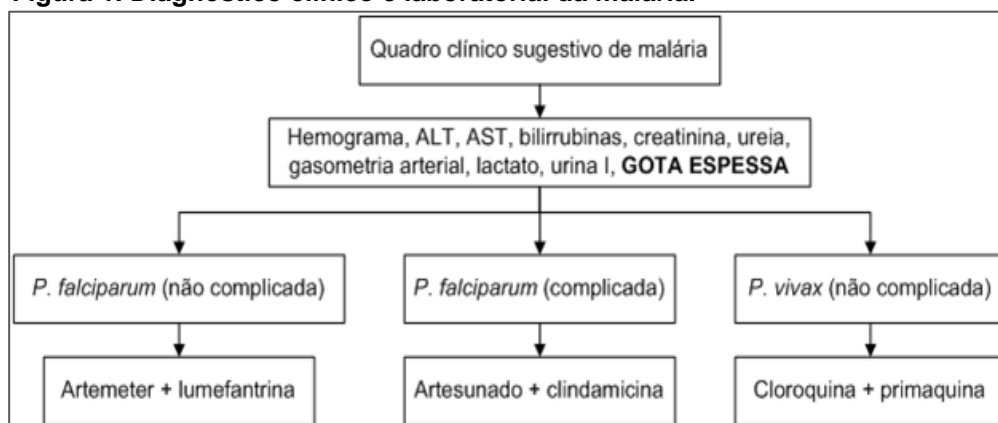
parasitemia não se relaciona com as manifestações clínicas, isto é, não há associação entre pico febril e positividade do exame microscópico (FERREIRA; MORAES, 2013).

Embora os ciclos evolutivos das espécies causadoras sejam similares, do ponto de vista patológico a infecção malarica apresenta diferenciações que podem determinar as variações na evolução clínica da doença, e em relação à infecção de indivíduos não imunes pelo *P. falciparum* pode resultar em forma grave e complicada, caracterizada pelo acometimento e disfunção de vários órgãos ou sistemas: sistema nervoso central, sistema hematopoiético, aparelho respiratório, fígado, sistema circulatório, rins e coagulação sanguínea (BRASIL, 2009). No hemograma, há anemia normocítica e normocrômica de variável intensidade,

resultante do processo hemolítico. Podendo ocorrer discreta leucocitose com monocitose e, frequentemente, há plaquetopenia (GOMES et al., 2011).

O diagnóstico da doença é realizado pela visualização microscópica do *Plasmodium* em exame da gota espessa de sangue, corada pela técnica de Giemsa ou de Walker, e em distensão sanguínea, que permite a identificação da espécie, mas apresenta menor sensibilidade, que apesar da microscopia ser considerada o padrão-ouro para o diagnóstico e o monitoramento do tratamento da malária, essa técnica exige pessoal treinado e experiente no exame de distensões sanguíneas, conforme explicação na Figura 1 (GOMES et al., 2011). No esfregaço sanguíneo são observados trofozoítos dentro das hemácias ou gametócito (SABINO, 2016).

Figura 1. Diagnóstico clínico e laboratorial da malária.



Fonte: Extraído de Francisco, 2010.

Outros exames tornam-se alterados à medida que aumenta o comprometimento sistêmico e a intensidade do órgão acometido. Assim, pode ocorrer aumento das transaminases, dificilmente ultrapassando o valor entre 5-10 vezes o limite superior. Pode ocorrer hiperbilirrubinemia, com predomínio da forma indireta. hipoalbuminemia é encontrada nos casos mais graves. O exame de urina pode revelar hemoglobinúria e alterações indiretas do acometimento renal (cilindros hialinos ou granulados). O exame radiológico do tórax pode revelar

infiltrado alveolar nos casos de malária pulmonar (FRANCISCO, 2010).

Desta forma, os exames preconizados pelo Ministério da Saúde são: gota espessa, considerado o exame padrão-ouro para diagnóstico da malária, que permite a contagem da parasitemia, sendo fator importante na gravidade da infecção por *P. falciparum*, além de permitir o acompanhamento da queda da mesma, após o início da terapêutica. Cabe fazer a extensão sanguínea, a qual permite a identificação da morfologia do protozoário, e a diferenciação da espécie

infectante, é importante para a adequação do tratamento (FERREIRA; MORAES, 2013).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo, realizado através de pesquisa bibliográfica em livros, artigos científicos, dentre outros meios, foi possível concluir que vários autores associam a anemia como fator importante da malária, ou seja, trata-se de uma manifestação frequente e precoce da malária, a qual ocorre devido a múltiplos fatores, incluindo destruição ou sequestro dos eritrócitos.

Solicita mencionar que cerca de quatrocentos e trinta mil pessoas morrem por causa da malária e a maioria delas são crianças menos de cinco anos de idade nas regiões pobres, pois a doença causa impactos socioeconômicos, representando uma grande carga para a receita de alguns países onde é endêmica e demandando ainda mais esforços dos serviços de saúde locais, já que a complicação clínica mais grave da malária é a anemia hemolítica intravascular aguda, que ocorre raramente durante o curso clínico da infecção pelo *P. falciparum*, onde deve-se mencionar que aos viajantes para áreas endêmicas quimioprofilaxia, Informações sobre países onde a malária é endêmica durante a gestação é uma ameaça grave à mãe e ao feto (VENTURA, 2010).

É importante destacar que é fundamental o treinamento do profissional para identificação do parasita nas distinções sanguínea, uma vez que, a microscopia ainda é considerada padrão ouro no diagnóstico laboratorial, pois com o acompanhamento adequado, as medidas de suporte avançado e o diagnóstico rápido diminuem a letalidade relacionada à enfermidade e não se deve substituir ou relegar, para segundo plano, as medidas de controle da doença em todo o mundo (VENTURA, 2010).

Todo paciente portador dessa

espécie de plasmódio deve merecer atenção especial, de modo a receber tratamento imediato, essencial para prevenir tais complicações (GOMES et al., 2011). A anemia da malária é uma complicação clínica observada em pessoas adultas, condição esta que deve ser adequadamente avaliada e tratada, devido ao risco de morbidade e mortalidade, observada também para esta população (VENTURA, 2010).

A espécie predominantemente envolvida com a gravidade da anemia foi o *P. falciparum*, embora o *P. vivax* também tenha sido relacionado a essa complicação clínica em algumas áreas endêmicas, em virtude da resistência ao antimalárico, sem evidências de comprometimento medular atribuído a essa espécie, onde descritos como fatores de risco para anemia grave na malária a presença de hemoglobina S, o maior tempo de duração da doença, a coinfeção por helmintos, o aumento da densidade parasitária, tendo em vista que a hemoglobina é foi um fator relacionado à proteção ao risco de desenvolvimento de anemia (VENTURA, 2010).

A distribuição mundial da malária é semelhante ao alelo mutado para G6PD, validando a hipótese de que o parasita cresce mais lentamente em células que apresentam atividade deficiente da enzima (LUZZATTO; BIENZLE, 1979).

Essa é uma enzima expressa em todos os tecidos, mas sua deficiência manifesta-se essencialmente nas hemácias. Ela é responsável por catalisar a primeira reação na via pentose fosfato, produzindo NADPH, molécula essencial para proteção das células contra o estresse oxidativo (DAMASCENO, 2013).

Sendo assim, a única fonte de NADPH para hemácia é através da enzima G6PD, pois não ela não possui mitocôndria, dando a ela resistência contra o dano oxidativo diminuindo o risco de hemólise se o indivíduo possuir deficiência da enzima G6PD. O uso de medicamentos foi identificado nos estudos

como fator precipitante de hemólise, como a primaquina (em indivíduos com deficiência da G6PD) e mefloquina, halofantrina e artesunato, mesmo em pacientes não deficientes de G6PD. (DAMASCENO, 2013). Contudo, a contribuição clínico-terapêutica, finalizar que o paciente deve ser avaliado quanto à identificação da deficiência de G6PD e avaliação do grau da atividade enzimática antes do início do esquema terapêutico e as alterações no tratamento específico da malária para prevenção de hemólise induzida pelo medicamento podem não ser necessárias. A supressão da primaquina pode levar a recaídas de malária por *P. vivax*, configurando-se maior risco à saúde do paciente e da população, se comparado ao risco irrelevante de hemólise por um defeito enzimático brando do indivíduo, que, nesse caso, pode ser monitorado durante o tratamento, pois vale ressaltar que o acompanhamento adequado, as medidas de suporte avançado e o diagnóstico rápido diminuem a letalidade relacionada à enfermidade.

## REFERÊNCIAS

ALVES, E. P. et al. Ações de controle de endemias Malária. 1d. Brasília: MS, 2002. Disponível em <<https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/malaria.pdf>>. Acesso em 2 de jul. 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de diagnóstico laboratorial da malária. 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. p 116. 2009.

CARTER, R.; MENDIS, K. N. Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria. *Clin Microbiol*, v. 15. p 564-594. 2002.

DAMASCENO, L. S. Anemia na malária em adultos: uma revisão sistêmica. 79 f.

Dissertação (Mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas) – Instituto de pesquisa Clínica Evandro Chagas. Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro. 2013.

DI NUZZO. V. P. D; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 5, 2004.

FERREIRA, A. W; MORAES, S. L. Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

FRANCISCO, F. D. MALÁRIA. Disponível em: <<https://www.medicina-net.com.br/conteudos/revi-soes/2701/malaria.htm>>. Acesso em 6 de ago. 2021.

GOMES, A. P; VITORINO, R. R; COSTA, A.P; MENDONÇA, E.G; OLIVEIRA, M.G.A; BATISTA, R.S. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. *Rev Bras Ter Intensiva*, v. 23, n. 3, p 358-369, 2011.

KROSTOSKI, W. A. Discovery of the hypnozoite and new theory of malária relapse. *Transactions of the Royal Society of tropical medicine and Hygiene*, v. 79. p 1-11, 1985.

LUZZATTO, L; BIENZLE, U. The Malaria-G6PD hypothesis. v. 1, p 84-1183. 1979.

OLIVEIRA, M. S. Caracterização hematológica em crianças, com malária vivax, diagnosticadas e tratadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM)- Dissertação de Mestrado – Universidade do Estado do Amazonas. Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais e Infecciosas. Manaus-AM. P 80. 2004.

PHILLIPIS, R. E; PASVOL. Anemia of plasmodium falciparum malária.

Baillière's Clin. Hematol. V. 5. 1992.

PRUDÊNCIO, M. RODRIGUEZ, A. MOTA, M. M. The silente path to thousands of merozoites: the plasmodium liver stage. Nat Ver Microbiol. V. 4. P. 849-856. 2006.

REY, L. Os plasmódios e a Malária: II. A doença: REY, L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p 222-248. 2008.

SINNIS, P. COPPI, A. A long and winding road: the plasmodium sporozoite's journey in the mammalian host. Parasitol Int. v. 56. p 171-178. 2007.

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.

WARRELL, D. A. Severe and complicated malária. Trans. R. Soc. Med Hyg. V. 84. P 1-65. 1990.

WHO – World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Malaria Report 2013. World Health Organization, 78 p. ISBN 978 92 4 156390 1 (NLM classification: WC 765). Acesso em: 02 de jul de 2021.