

**FACULDADE DE PATOS DE MINAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

MIRIAN DAIANE DE OLIVEIRA

**CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA FALCIFORME E
MALÁRIA: aspectos clínicos**

**PATOS DE MINAS
2010**

MIRIAN DAIANE DE OLIVEIRA

**CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA FALCIFORME E
MALÁRIA: aspectos clínicos**

Monografia apresentada à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de Graduação em Biomedicina.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Sandra Regina Afonso Cardoso.

**PATOS DE MINAS
2010**

616.936	OLIVEIRA, Mirian Daiane
O48a	<p>Correlação entre doença falciforme e malária: aspectos clínicos./ Mirian Daiane de Oliveira – Orientadora: Prof^a. Dr^a.Sandra Regina Afonso Cardoso. Patos de Minas/ MG: [s.n], 2010. 54 p.: il.</p> <p>Monografia de Graduação - Faculdade Patos de Minas. Curso de Bacharel em Biomedicina</p> <p>1 Anemia falciforme, 2 Malária. 3 <i>Plasmodium falciparum</i> . I. Mirian Daiane de Oliveira II. Título.</p>

Fonte: Faculdade Patos de Minas – FPM. Biblioteca.

MIRIAN DAIANE DE OLIVEIRA

CORRELAÇÃO ENTRE DOENÇA FALCIFORME E MALÁRIA: ASPECTOS CLÍNICOS

Monografia aprovada em 05 de novembro de 2010, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof.Dr^a. Sandra Regina Afonso Cardoso
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Ms. Jean Limongi
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Ms. Márden Estevão Mattos Júnior
Faculdade Patos de Minas

Aos meus pais Doralice e
Dedé e aos meus irmãos
Cristiano e Hugo pelo apoio
e carinho nesta caminhada.
Amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida, pois sem Ele esse trabalho não seria realizado;

Mamãe... Quero muito te agradecer por tudo o que fez por mim sempre. Sua amizade, companheirismo, amor e dedicação. Você que nunca mediu esforços para que eu chegasse até aqui, ficarei eternamente agradecida e saiba que você é o maior e o melhor presente que Deus me deu... Te amo eternamente.

Papai... Você é meu maior motivo de orgulho... Sua coragem, sabedoria, determinação e a educação que sempre me proporcionou foi que me fizeram ser a pessoa que hoje sou; por isso, te agradeço e saiba que estarei sempre ao seu lado para o que você precisar, da mesma maneira que você esteve sempre pronto a me ajudar. Esta vitória também é sua... Te amo muito...

Aos meus irmãos Hugo e Cristiano e a minha cunhada Tamires, obrigado pelo amor e companheirismo.

A minha orientadora Sandra e a professora Nayara pelos ensinamentos e pelo tempo dedicado a mim.

Ms.Wendel, obrigada pela paciência e por compartilhar comigo seu conhecimento.

Gabi e demais companheiras de trabalho, a vocês serei eternamente grata pela compreensão e companheirismo.

Colegas... Foi muito bom compartilhar estes quatro anos da minha vida com vocês. De agora em diante, cada um seguirá seu próprio caminho, mas as lembranças irão ficar na memória eternamente. Sucesso a todos.

Mestres... Meu carinho especial a vocês... Obrigada pelos ensinamentos e pela amizade, levarei vocês sempre comigo. Hoje, termino mais uma etapa da minha vida certa de que tudo o que aqui passei durante estes quatro anos, me fizeram crescer muito e com certeza isso só foi possível com a colaboração de vocês, que nunca mediram esforços para repassar a mim os seus conhecimentos.

Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece como eu mergulhei. Não se preocupe em entender, viver ultrapassa qualquer entendimento.

Clarice Lispector

RESUMO

A origem da hemoglobina S, desenvolvida através de uma mutação, pela troca do glutamato pela valina na posição 6 do braço curto do cromossomo 11, ainda continua sendo alvo de várias hipóteses. A teoria escrita por Haldane em 1949, defendendo a idéia de seleção natural segundo padrões mendelianos, é bastante aceita no meio científico até os dias atuais. Essa seleção ocorreu para beneficiar a população que vivia em regiões endêmicas de malária, doença que apresenta alto índice de mortalidade em todas as faixas etárias. Apesar da presença da hemoglobina S implicar em algumas ou várias complicações para o portador, esse fato favorece para a proteção desse indivíduo contra a infecção pelo *Plasmodium falciparum*, que é a espécie que causa a forma mais grave da malária. Tal fato deve-se a ausência de receptores específicos na membrana do eritrócito devido as alterações na célula falciforme. Esses receptores, como é o caso da glicoforina A, facilitam a entrada do parasita para o interior da célula. Sem eles, o merozoíto não consegue albergar o interior das células e conseqüentemente, cessa o ciclo biológico, impedindo o desenvolvimento do parasita em todos os seus estágios. Para a realização desta pesquisa bibliográfica, utilizaram-se livros, periódicos e artigos buscando os autores mais relevantes da área, a fim de abarcar, de maneira mais eficiente, todos os conceitos que possam delinear este estudo. Apesar das diversas evidências, esse assunto ainda carece de novas pesquisas, uma vez que o acervo existente a respeito do mesmo ainda é apenas subjetivo.

Palavras-chave: Anemia falciforme, Malária, *Plasmodium falciparum*.

ABSTRACT

The origins of the Hemoglobin S, developed through a mutation, due to an exchange of glutamic acid to valine in the sixth position of the short arm of chromosome 11, continues to be the object of many hypotheses. The theory written by Haldane in 1949, in defense of the idea of natural selection by mendelian standards continues to be widely accepted in scientific circles. This selection occurred to the benefit of a population who lives in endemically malaria infected regions, disease which responsible for high mortality rates throughout all age groups. Although the presence of hemoglobin S is associated with many health complications to the carrier, it promotes the individual's protection against infection of *Plasmodium falciparum*, which is the species responsible for the most severe type of malaria. This is due to the absence of specific receptors on the sickle-cell altered erythrocyte membrane. These receptors, as with the case of the glycoporphin A, facilitate the parasites' entry to the cell's interior. Without them, the merozoite is unable to reach the cell's interior, thereby bringing the cessation of the biological cycle, thwarting the parasites in all its developmental stages. In the realization of this bibliographic research were utilized books, periodicals, e articles, looking for the most relevant authors in the field, to the end of efficiently delineating all the concepts of this study. Despite evidentially diversified, this topic still requires further study, the relating existing achieve being only subjective.

Key words: Sickle-cell Anemia, Malaria, *Plasmodium falciparum*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Cruzamento de casal HbAS.....	18
Figura 2-	Substituição aminoácido glutamato pela valina.....	19
Figura 3-	Presença de drepanócitos em esfregaço sanguíneo.....	23
Figura 4-	Reticulocitose em anemia com eritropoiese acentuada.....	23
Figura 5-	Eletroforese alcalina em acetato de celulose.....	24
Figura 6-	Eletroforese ácida de hemoglobinas em gel de agarose.....	24
Figura 7-	<i>Anopheles sp.</i>	28
Figura 8-	Ciclo vida <i>Plasmodium sp.</i>	31
Figura 9-	Formas <i>Plasmodium falciparum.</i>	34
Figura 10-	Componentes da membrana do eritrócito.....	37
Figura 11-	Estrutura dos fosfolípidos e molécula de colesterol.....	38
Figura 12-	N-Acetilgalactosamina galactose e ácido acetilneuramínico.....	38
Figura 13-	Membrana falciforme e normal.....	40
Figura 14-	M.E.V. evidenciando macrofagocitose de eritrócitos defeituosos.....	41

LISTA DE ABREVIATURAS

CHCM-	Concentração de hemoglobina corpuscular média
Cl ⁻	Cloro
CO ₂	Dióxido de carbono
Desoxi-HbS-	Hemoglobina S desoxigenada
EM-	Esfingomielina
FC-	Fosfatidilcolina
FE-	Fosfatidiletanolamina
FI-	Fosfatidilinositol
FS-	Fosfatidilserina
G6PD-	Glicose-6-fosfato-desidrogenase
GAG-	Guanina/Adenina/Guanina
GTG-	Guanina/Timina/Guanina
HbAS-	Hemoglobina AS
HbF-	Hemoglobina fetal
HbS-	Hemoglobina S
HCM-	Hemoglobina corpuscular média
HCO ₃ ⁻	Bicarbonato
HRP	Histidine rich protein
IgA-	Imunoglobulina A
IgE-	Imunoglobulina E
IgG-	Imunoglobulina G
IgG-	Imunoglobulina G

IgM-	Imunoglobulina M
K ⁺ -	Potássio
M.E.V	Microscopia eletrônica de varredura
Na ⁺ -	Sódio
O ₂ -	Oxigênio
OMS-	Organização Mundial de Saúde
OPAS-	Organização Panamericana de Saúde
Oxi-HbS-	Hemoglobina S oxigenada
PCR-	Reação em cadeia de polimerase
SMF-	Sistema monocítico fagocitário
SRE-	Sistema reticulo endotelial
VCM-	Volume corpuscular médio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	ANEMIA FALCIFORME	17
2.1	Histórico	17
2.2	Aspectos gerais do traço falciforme e da anemia falciforme	17
2.3	Sintomas	20
2.3.1	Crise de oclusão vascular.....	20
2.3.2	Crise aplástica.....	21
2.3.3	Crise de sequestração aguda.....	21
2.4	Diagnóstico	22
2.4.1	Exame físico.....	22
2.4.2	Exames complementares.....	22
2.5	Tratamento	25
3	MALÁRIA	26
3.1	Histórico	26
3.2	A malária como problema de saúde pública	27
3.3	Agente etiológico e transmissão	28
3.4	Ciclo biológico	29
3.4.1	Hospedeiro invertebrado.....	29
3.4.2	Hospedeiro vertebrado.....	29

3.5	Manifestações clínicas	31
3.5.1	Sintomas iniciais.....	31
3.5.2	Infecção pelo <i>Plasmodium falciparum</i>	32
3.6	Diagnóstico	35
3.7	Tratamento	36
4	ASPECTOS DE RESISTÊNCIA A MALÁRIA	37
4.1	Componentes da membrana normal	37
4.2	Alterações na membrana do eritrócito falciforme	40
4.3	Resistência ao plasmódio	41
4.4	Imunidade na malária	42
4.4.1	Imunidade natural.....	43
4.4.2	Imunidade adquirida.....	43
4.5	Mecanismos envolvidos na resistência ao plasmódio	44
4.5.1	Hipótese anemia falciforme.....	44
4.6	Proteção ao nascimento e na infância	45
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
	REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

O surgimento da hemoglobina S (HbS) sempre foi alvo de diversas hipóteses e evidências, uma vez que a mais importante delas deve-se a alta incidência dessa hemoglobinopatia em regiões tropicais e subtropicais em áreas endêmicas dentro do cinturão da malária; referenciando a relação existente entre a manutenção desse polimorfismo genético e o aumento da resistência de heterozigotos e homozigotos de HbS para a infecção ocasionada pelo *Plasmodium falciparum*.

Os objetivos desse estudo são: informar a sociedade em geral sobre a direta relação existente entre o surgimento da anemia falciforme e a resistência ao *Plasmodium falciparum*, elucidar sua importância, bem como, demonstrar todas as hipóteses defendidas por diversos estudiosos a cerca desse tema.

Essa pesquisa se caracteriza por um estudo de revisão literária que por diversos fatores, mostra-se importante pelo fato de aumentar o conhecimento das pessoas a respeito do tema, com a finalidade de induzir mais estudiosos a pesquisarem sobre essa relação.

No contexto encontram-se referências do ano de 1949 a 2010, onde com isso, fica evidenciado que desde muito tempo esse tema vem sendo abordado, porém são necessários mais estudos, pois, nem todas as hipóteses ainda foram totalmente comprovadas.

Para o desenvolvimento e conclusão deste, foram utilizados livros, artigos e periódicos, sempre buscando os autores de maior relevância. Finalizando assim, um total de referências suficientes para demonstrar e constatar que este trabalho torna-se verídico para o tema apresentado.

Desde os primórdios da humanidade, a malária vem sendo relatada como um problema de saúde pública mundial quer seja pela sua magnitude, expansão, morbidade e letalidade. Está diretamente relacionada às condições sociais e sanitárias, afetando diretamente o desenvolvimento físico, psicossomático e social das pessoas, tendo sua prevalência em regiões pobres como o continente africano

que concentra aproximadamente 85% do total de casos do mundo e no Brasil, a região da Amazônia (NAJERA *et al*, 1991; WHO, 2008; NEVES, 2004).

Vários estudos comprovam que nas regiões endêmicas, houve um processo de seleção natural, na tentativa de minimizar os efeitos letais dessa doença, conferindo proteção a tais indivíduos dessa área, principalmente pelo *Plasmodium falciparum*, que é a espécie que causa a forma mais grave da doença. O fato é que houve uma mutação no cromossomo 11, ocorrida no gene beta globina na posição 6. Houve uma substituição do códon GAG que caracteriza o glutamato pelo códon GTG que representa o aminoácido valina. Surgiu então, a HbS diferenciada por métodos eletroforéticos da hemoglobina A normal. Tal modificação fez com que ocorressem diversas alterações na membrana do eritrócito (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; INÍGUEZ, 2003).

A presença da HbS ainda não está completamente esclarecida, embora a hipótese proposta por Haldane em 1949, sobre a seleção natural ainda é muito aceita no meio científico até os dias atuais (MAZZI, 2002; TORRES, 2005).

A relação entre parasita e hospedeiro deriva de diversos fatores que auxiliam nesse controle. A célula falciforme apresenta alterações na sua membrana como a ausência da proteína glicoforina A que é a responsável pela interação com o *Plasmodium falciparum* e também a proteína Banda 3 que estimula a troca iônica através da membrana. A exposição da fosfatidilserina quando há desoxigenação do eritrócito auxilia para que ocorra adesão das células ao endotélio vascular (REY, 2008; ALBERTS *et al*, 2002).

Diversas idéias são defendidas por outros estudiosos. Friedman e Trager (1981) se sustentam na hipótese de que quando há interação entre o plasmódio e a hemácia, ocorrem várias alterações na membrana que induzem as células a se aderirem ao endotélio vascular, devido a baixa quantidade de oxigênio e perda excessiva de potássio que afeta diretamente a membrana do parasita impedindo seu desenvolvimento e sua multiplicação.

Segundo Hebbel (2003), com a invasão parasitária, o eritrócito falciforme se torna instável e quando a interação é detectada pelos constituintes da membrana, a fagocitose é acelerada para evitar a disseminação da infecção.

O primeiro capítulo aborda todos os aspectos da anemia falciforme: seu conceito, histórico, a sintomatologia, tratamento e diagnóstico, mostrando a

importância dessa doença que afeta várias pessoas e que necessita de cuidados especiais, pois o tratamento ainda é paliativo.

O segundo capítulo desse trabalho relata todas as características da malária, sua origem, forma de transmissão, ciclo biológico do parasito, manifestações clínicas, métodos terapêuticos e de diagnóstico, mostrando a relevância dessa parasitose que ainda afeta um número alarmante de pessoas em muitos países, causando mais de um milhão de óbitos anualmente.

O terceiro capítulo trata das respostas imunológicas desencadeadas pelo organismo hospedeiro para proteção e todas as modificações ocorridas nos eritrócitos devido a mutação que originou a HbS e sua relação com a resistência desencadeada por esses indivíduos à infecção pelo *Plasmodium falciparum*.

2 ANEMIA FALCIFORME

2.1 Histórico

Essa doença foi descrita pela primeira vez em 1910, pelo médico americano James B. Herrick, que apresentou o caso de um paciente jovem negro chamado Walter Clement Noel, que era natural das Antilhas e que havia emigrado para Chicago. Ele apresentava um quadro de anemia severa seguida de icterícia. Então Herrick diagnosticou o rapaz como sendo portador de anemia hemolítica, no qual identificou as células vermelhas do sangue com formato de foice (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003; FRY, 2005).

A partir daí muitos estudos surgiram e a confirmação de apenas pacientes negros apresentarem essas alterações. Em 1923, o pediatra Virgil Preston Sydenstricker, escreveu e publicou um artigo evidenciando a importância de estudar mais essa doença que até então se apresentava afetando os dois sexos de pacientes negros e também pessoas da mesma família. Foi a partir de então, que a conexão entre raça negra e anemia falciforme foi imposta (PENA, 2008). A causa dessas alterações somente foi descoberta em 1949, quando Linus Pauling, Itano e Wells, através do método de eletroforese, denominaram a presença da “sickle hemoglobin” ou hemoglobina falcizante que era a responsável por essas alterações. Para a divulgação no meio científico, referenciou-se a primeira letra da palavra “sickle”, denominando então a hemoglobina S. Esses pesquisadores constataram que essa hemoglobina estava presente majoritariamente na população negra, confirmando a relação que Sydenstricker havia feito em 1923 (GALIZA NETO; PITOMBEIRA, 2003).

2.2 Aspectos gerais do traço falciforme e da anemia falciforme

O traço falciforme não é considerado uma doença. Indivíduos portadores dessa alteração são assintomáticos e levam uma vida normal e saudável. O que

ocorre é uma alteração em apenas um gene de hemoglobina S, apresentando um gene de hemoglobina normal A, sendo, portanto heterozigotos e representados por HbAS. No Brasil, estima-se o nascimento de 200.000 indivíduos portadores do traço anualmente (CANÇADO, 2007).

O único problema existe quando há a união de duas pessoas com traço falcêmico, que podem gerar descendentes com anemia falciforme, sendo importante nesse caso o aconselhamento genético (BRASIL, 2007).

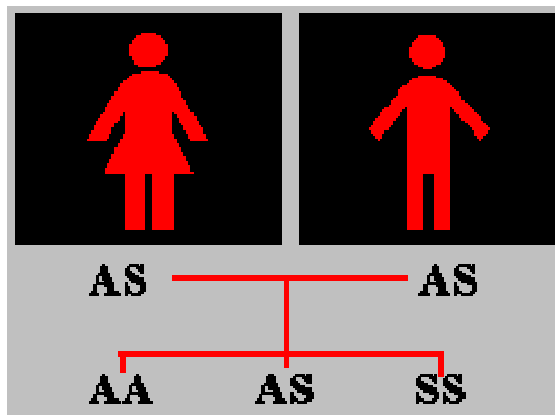


Figura 1 - Cruzamento de casal HbAS

Fonte: www.professor.bio.br

A anemia falciforme é uma doença de caráter hereditário que acomete pessoas principalmente da raça negra, embora devido a miscigenação intensa pode também aparecer em pessoas da raça branca ou parda. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 2.500 crianças com anemia falciforme nascem no Brasil anualmente e a cada 1000 nascidas vivas 30 são portadoras do traço falcêmico (BENEVIDES *et al*, 2005).

Trata-se de uma anemia hemolítica hereditária crônica, caracterizada pela alteração dos glóbulos vermelhos, por apresentar a substituição de um aminoácido em duas cadeias da hemoglobina. A modificação ocorre no gene beta-globina que ao invés de apresentar a hemoglobina A formada por duas cadeias α e duas cadeias β ($\alpha_2 \beta_2$) que é a hemoglobina normal, apresentam a hemoglobina alterada S, que é caracterizada por duas cadeias α normais e alteração nos genes da cadeia β ($\beta^S \beta^S$). Quando ocorre homozigose dessa hemoglobina alterada, o indivíduo herda a anemia falciforme, representada por SS (LORENZI, 2006).

Em condições precárias de concentração de oxigênio, a hemoglobina S forma cristais que caracterizam a forma dos eritrócitos em foice, também conhecidas como drepanócitos. O problema é que quando o eritrócito libera o oxigênio nos tecidos, a

hemoglobina fica desoxigenada e se polimeriza, fazendo com que a célula se torne rígida e ganhe este aspecto alterado. Isso faz com que haja acumulação e obstrução da circulação, principalmente nos pequenos capilares, causando oclusão vascular e lesão nos tecidos de todo o corpo (COSTA, 2001).

O defeito ocorre devido a uma mutação de um gene beta globina na posição 6 do cromossomo 11, onde há a substituição de uma base nitrogenada do códon GAG para a GTG, fazendo a substituição do aminoácido glutamato, também conhecido como ácido glutâmico por outro aminoácido neutro, a valina diferenciando quanto a carga elétrica entre a hemoglobina normal e a hemoglobina S. Essas alterações interferem na morfologia das hemácias que além de não conseguirem fazer um transporte efetivo de oxigênio, ficam mais susceptíveis ao rompimento causando severa anemia em indivíduos portadores (INÍGUEZ *et al*, 2003; COSTA, 2001).

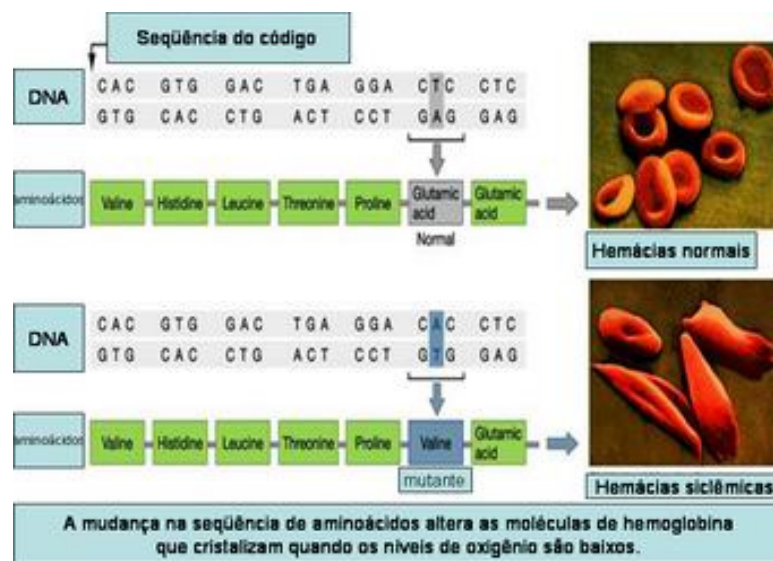


Figura 2 – Substituição do aminoácido glutamato pela valina

Fonte: www.marcobueno.net

Com todas essas modificações, a membrana dos eritrócitos também sofre alterações, acarretando em fosforilação anormal, defeitos na bomba Na/K causados pela perda de potássio e água para o meio extracelular que resultam em desidratação dos mesmos e também elevação da taxa de auto oxidação que estimula a fagocitose por macrófagos tissulares (LORENZI, 2006).

Essa doença é descoberta nos primeiros meses de vida, quando a hemoglobina fetal (HbF) é substituída pela HbS. O teste realizado é o teste do

pezinho, mostrando mais uma vez sua importância, pois se a anemia falciforme for descoberta antes de iniciar os primeiros sintomas, o tratamento apesar de não apresentar cura, poderá ser iniciado cedo para obtenção de uma maior qualidade de vida quando o mesmo estiver adulto (ANVISA, 2002).

2.3 Sintomas

O portador da anemia falciforme é caracterizado por manifestar diversos sinais e sintomas desde o início de sua vida (RAPAPORT, 1990).

A anemia manifestada é do tipo hemolítico crônica, que se apresenta de forma severa quando há a substituição da HbF pela HbS. Justamente pelo fato da anemia desencadeada ser hemolítica, o portador também manifesta sinais de icterícia de grau variado e ainda crises que podem ser ou não desenvolvidas pelo fato do aparecimento de quadros infecciosos intermitentes (VERRASTRO *et al*, 2005).

2.3.1 Crise de oclusão vascular

Dentre essas crises podemos destacar a oclusão da microcirculação devido ao aspecto falciforme dos eritrócitos que se tornam rígidos, dificultando assim, a passagem dos mesmos pela corrente sanguínea. A consequência da aderência desses eritrócitos ao endotélio vascular faz com que haja a diminuição do fluxo sanguíneo nos capilares, causando estase venosa e hipóxia, levando a crises dolorosas e posteriormente a necrose, facilitando dessa maneira, o aparecimento de seqüelas que podem comprometer o funcionamento de órgãos e tecidos, prejudicando o bem estar do paciente falciforme (BRASIL, 2009).

Há o desenvolvimento de dactilite que se manifesta por apresentar edemaciamento das mãos e dos pés devido a inflamação dos membros. Um dos principais órgãos afetados é o baço que logo na primeira infância observa-se um esplenomegalia, decorrente da formação de trombos e posteriormente infartos, pelo seqüestro das hemácias alteradas. Com o passar do tempo esse órgão se torna atrofiado e fibrótico (RAPAPORT, 1990). Esse processo é chamado de auto-esplenectomia. Por volta dos 10 anos de idade, o baço já apresenta perda de função na maioria dos indivíduos (VERRASTRO *et al*, 2005).

O paciente esplenectomizado se torna mais susceptível a infecções que ocorrem principalmente por microorganismos como o *Haemophilus influenzae* tipo b, o pneumococo e também as salmonelas. Essas infecções favorecem a produção de citocinas inflamatórias, que aumentam a expressão de moléculas de adesão, facilitando ainda mais a agregação dos eritrócitos e também de polimorfonucleares ao endotélio vascular. Os indivíduos portadores de anemia falciforme devido a asplenia, ficam cerca de 30 a 100 vezes aproximadamente com maior risco de infectar-se em relação a crianças saudáveis (LOGETTO *et al*, 1999).

Essas oclusões podem acarretar ainda infarto do miocárdio, da medula óssea, disfunção hepática e renal, priapismo, formação de lesões nos membros e retardos neurológicos (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

2.3.2 Crise Aplástica

A crise aplástica é decorrente das infecções repetidas, o que faz com que a medula torne-se aplástica, ou seja, ocorre uma diminuição na produção de todos os tipos celulares pela mesma. Quando ocorre agravamento da anemia, existem fatores que propiciam a essas crises, como a presença de infecções ocasionadas principalmente pelo parvovírus humano, hemólise por deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), sangramentos, seqüestro hepático ou esplênico. Em casos severos, quando a hemoglobina apresentar valores abaixo de 5 mg/dl ou ainda quando houver insuficiência crônica de algum órgão, transfusões sanguíneas podem ser solicitadas. Os sintomas mais frequentes são: hipotensão, dispnéia, cansaço extremo e insuficiência cardíaca. Se não tratar rapidamente, o paciente pode ir a óbito por colapso cardiovascular (ÂNGULO, 2003).

2.3.3 Crises de sequestração aguda

É comum em crianças que apresentam esplenomegalia. Ocorre um aumento exagerado do baço por causa do aprisionamento dos eritrócitos no seu interior. Conseqüentemente, os níveis de hemoglobina caem acentuadamente e então deve ser realizada transfusão sanguínea para evitar que haja choque hipovolêmico e posteriormente óbito (REZENDE, 2009).

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é realizado através do exame físico e também exames complementares como hemograma, teste de falcização dos eritrócitos e eletroforese de hemoglobina (NAOUM, 2000).

2.4.1 Exame físico

Os pacientes portadores de anemia falciforme apresentam-se na maioria das vezes, altos, magros e com dígitos longos e delgados devido ao atraso de desenvolvimento das epífises ósseas e também hiperemia da placa de crescimento. Ainda apresentam icterícia, retinopatia proliferativa, ulcerações nos membros inferiores, especificamente nos tornozelos e ainda hepatomegalia e esplenomegalia em crianças, sendo que em pacientes adultos, o baço sofre atrofia e então fica impalpável (RAPAPORT, 1990).

2.4.2 Exames complementares

O hemograma revela a presença de uma anemia normocítica normocrômica, com diminuição dos níveis de hemoglobina que varia no intervalo de 6 a 9 mg/dl. Os índices hematimétricos: volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração hemoglobina corpuscular média (CHCM) apresentam valores normais (VERRASTRO *et al*, 2005).

No esfregaço sanguíneo há alterações das células com a presença de drepanócitos, com poiquilocitose, anisocitose, reticulocitose, policromasia e hemácias em alvo. Corpúsculos de Howell-Jolly e siderócitos também podem ser visualizados após a ocorrência de fibrose esplênica, mostrando a incapacidade do baço de remover esses corpúsculos e inclusão dos eritrócitos. Pode haver uma pequena leucocitose variável entre 12000 e 15000/mm³, decorrente da atrofia do baço e das infecções recorrentes e também é comum o aumento do número de plaquetas (LORENZI, 2006).

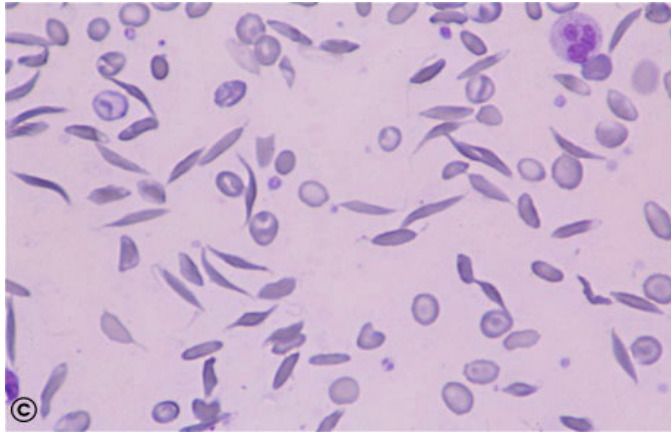


Figura 3 - Presença de drepanócitos em esfregaço sanguíneo

Fonte: www.ciencianews.com.br

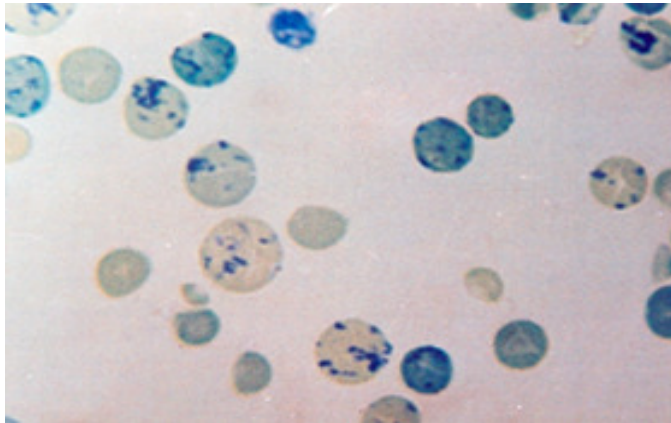


Figura 4 - Reticulocitose em anemia com eritropoiese acentuada

Fonte: www.ciencianews.com.br

O teste de falcização consiste na avaliação qualitativa para pesquisa da presença de hemoglobina S nas hemácias. É uma técnica utilizada por meio da desoxigenação da hemoglobina através de reagentes especiais como o metabissulfito de sódio 2%, que reduzem a oxigenação entre a lâmina e a lamínula. Deve-se tomar muito cuidado ao realizar este teste, pois ele não apresenta alta sensibilidade, propiciando o aparecimento de resultados falso-negativos (NAOUM; 2000).

Para obter um diagnóstico preciso e confirmatório é necessário a realização de uma eletroforese de hemoglobina que serve para identificar a presença ou não de hemoglobinas variáveis, por meio da movimentação no gel da hemoglobina de acordo com sua carga elétrica, também chamado de ponto isoelétrico. Podem ser realizados os testes de eletroforese ácida e eletroforese alcalina. Ambas são muito

sensíveis, porém em amostras que apresentam diferentes genótipos, quando a presença de HbS na eletroforese alcalina é detectada, é necessário que se realize a eletroforese ácida para confirmação, uma vez que existem outras hemoglobinas variantes que migram na mesma posição da HbS. A diferença é que na eletroforese ácida, além das hemoglobinas migrarem por ponto isoelétrico, existe um outro fator chamado de endosmose, que é um processo físico-químico que faz com que haja diferentes interações elétricas entre as hemoglobinas variantes e as proteínas do gel de agarose, fazendo certo discernimento entre os 22 tipos de hemoglobinas variantes (NAOUM; NAOUM, 2004).

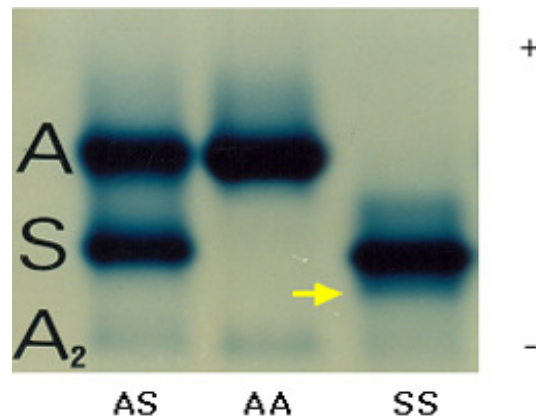


Figura 5 - Eletroforese alcalina em acetato celulose diferenciando os genótipos AA, AS e SS

Fonte: www.ciencianews.com.br

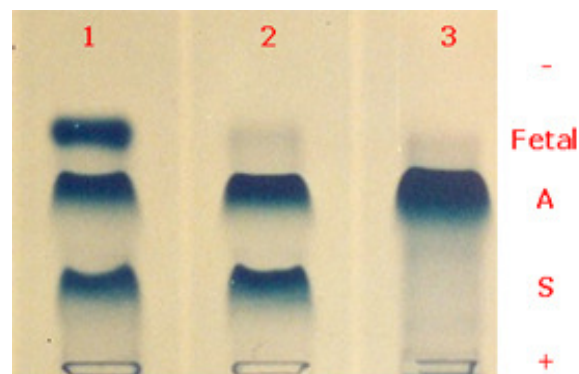


Figura 6 - Eletroforese ácida de hemoglobinas em gel de agarose (1) Hb ASF, (2) Hb AS; (3) Hb AA

Fonte: www.ciencianews.com.br

2.5 Tratamento

Ainda não existe uma cura efetiva para a anemia falciforme. O que se tem a fazer é tentar diminuir os índices de mortalidade e morbidade, através do diagnóstico precoce, a fim de prevenir possíveis complicações. Estima-se que quando as medidas profiláticas não são tomadas para as infecções, a taxa de mortalidade em crianças com anemia falciforme atinge 25% até os cinco anos de idade (LEIKEN *et al.*, 1989).

Deve ser realizado acompanhamento multiprofissional especializado para tratar os sinais e sintomas evidentes a fim de tentar melhorar a condição de vida e o prognóstico do paciente (ANVISA, 2002).

Estas medidas incluem tratamento precoce das infecções com o uso de antibioticoterapia, vacinação adequada, boa nutrição e hidratação, suplementação com ácido fólico diário, evitar mudanças climáticas extremas (ANVISA, 2001).

Para a redução das crises dolorosas são utilizados medicamentos analgésicos, que muitas vezes são necessários em grande escala. Para tentar minimizar os efeitos da crise aplástica e de sequestração esplênica, transfusão sanguínea é indicada, sendo que esse procedimento somente deve ser realizada em caso de queda brusca da hemoglobina, pois o excesso de hemácias normais para um paciente que apresente níveis de hemoglobina entre 6 e 9 mg/dl pode causar hiperviscosidade do sangue, piorando o quadro de oclusão vascular do mesmo (RAPAPORT,1990).

Novos tratamentos estão sendo estudados como é o caso de transplantes alogênicos e há a constante busca por novos fármacos capazes de reverter esse quadro. Vale ainda ressaltar a grande importância do aconselhamento genético quando o casal é heterozigoto para HbS, a fim de evitar o nascimento de crianças homozigotas para HbS (VERRASTRO *et al*, 2005).

3 MALÁRIA

3.1 Histórico

Desde os primórdios da humanidade, a malária tem sido observada em manuscritos, sendo apresentada a população mundial por seu caráter intermitente e único que se diferencia de todas as outras doenças febris. Devido a esse caráter, essa doença é citada desde a era pré-Cristã, na história médica ocidental por Hipócrates, que descreveu todas as suas características de ocorrência sazonal e os ataques febris inconfundíveis (CAMARGO, 1995).

O nome malária somente surgiu no início do século XIX, quando pesquisadores defendiam a idéia de que essa doença era causada por vapores oriundos dos pântanos tiberianos e que quando exalados causavam todo esse mal. Todos eles associavam a malária a regiões pantanosas, várzeas e também alagadiços. Foi daí que se designou a “mal aria”, que tem o significado literal de “mau ar”. De forma semelhante, os franceses criaram o termo “paludismo”, que significa pântano, para se referenciar a malária (NEVES, 2004; 2005; CAMARGO, 1995; FRANÇA *et al*, 2008).

Em 1880, na Argélia, Charles Louis Alphonse Laveran, médico francês do exército, conseguiu observar a presença de organismos em movimento no sangue a fresco de um soldado francês infectado com malária (STANLEY, 1991). Inicialmente, esses organismos receberam o nome de *Oscillaria malariae*. Houve então a confirmação de que a malária era uma hemoparasitose, quando em 1884, Gerhardt, reproduziu a doença a partir de uma hemotransfusão com sangue infectado (DI SANTI; BOULOS, 2008).

No ano seguinte, o ciclo de vida assexuado foi descrito por Golgi e seus colaboradores, o qual recebeu o nome em homenagem ao seu descritor, sendo portando denominado: ciclo de Golgi. Em 1891, foi desenvolvida uma técnica de coloração por Romanowsky, que permitia a visualização da morfologia dos parasitos. Em um trabalho na Índia, Ronald Ross, em 1897, percebeu que havia formas oocísticas no estômago de mosquitos que haviam realizado hematofagia em

um paciente malarígeno, fato que no ano subsequente, fez com que ele transmitisse o parasito entre aves através de um mosquito do gênero *Culex* infectado. Foi graças a essas observações que em 1898 e 1899, foi desvendado o ciclo completo de desenvolvimento do parasito da malária no homem e na fêmea do mosquito *Anopheles*, pelos estudiosos italianos Amico Bignami, Giuseppe Bastianelli e Batista Grassi, que conseguiram desvendar três espécies desse parasito em mosquitos desse gênero (NEVES, 2004).

Durante a primeira metade do século XX muitas pesquisas eram dedicadas ao controle da malária, especialmente no sentido de reduzir ou eliminar a presença de criadouros do inseto transmissor, o que se mostrou bastante eficiente em algumas situações (BARATA, 1995).

Há alguns anos atrás a malária era considerada uma doença endêmica em todos os continentes, porém com a campanha de erradicação desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Organização Panamericana de Saúde (OPS) e também pelo governo norte-americano a partir de 1960, essa situação pode ser um pouco controlada (BARATA, 1995).

Em 1969, na XXII Assembléia Mundial da Saúde, foi proposta a classificação das áreas maláricas para fins de erradicação a curto e também a longo prazo. Essa recomendação foi insustentável, uma vez que cada região diferia uma da outra, em virtude de aspectos sociais, entomológicos, sanitários e epidemiológicos, o que fez com que cada país adotasse uma estratégia diversificada, em decorrência desses fatores divergentes (LOIOLA *et al*, 2002).

3.2 A malária como problema de saúde pública

A malária é uma doença em expansão geográfica que acomete milhões de pessoas anualmente, sendo considerado um grave problema de saúde pública, seja pela sua magnitude, expansão, morbidade e letalidade. Estima-se que cerca de 300 milhões de pessoas que abrigam áreas subtropicais e tropicais no planeta são afetadas; e destas mais de um milhão chegam a óbito anualmente (NEVES, 2004).

A maioria dos casos de malária se concentra no continente africano, que abrange cerca de 85% do total de casos da doença e 90% das infecções atuais. A cada ano surgem pelo menos 110 milhões de casos novos, que são distribuídos em

100 países, com maior prevalência na África, na Ásia e também nas Américas. (NAJERA *et al.*, 1991; WHO, 2008).

Atualmente, a malária apresenta-se como uma doença focal na maioria dos países afetados, atingindo apenas algumas regiões que continuam apresentando transmissão natural da infecção devido principalmente a fatores que propiciam o desenvolvimento do vetor e seu possível contato com as pessoas (BARATA, 1995).

3.3 Agente etiológico e transmissão

O gênero *Plasmodium*, agrupa espécies de protozoários pertencentes ao filo Apicomplexa e família *Plasmodiidae*, abrangendo cerca de 150 espécies causadoras da malária, das quais podem ser encontradas parasitando o homem, cinco espécies distintas: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi* (NEVES, 2005).

A transmissão dessa doença se dá através da picada do mosquito infectado, sendo eles do gênero *Anopheles spp*, os quais apresentam hábito vespertino e noturno, possuindo como hospedeiro invertebrado, fêmeas dos insetos hematófagos conhecidos como anofelinos e como hospedeiro vertebrado, encontra-se parasitando o homem (REY, 2001).



Figura 7- *Anopheles spp*
Fonte: www.medent.usyd.edu

3.4 Ciclo biológico

O ciclo de vida desse parasito é heteroxênico, pois ele passa-se em dois hospedeiros; sendo um deles vertebrado e o segundo um invertebrado. No hospedeiro vertebrado, o *Plasmodium sp.* se reproduz por um processo denominado esquizogonia e no invertebrado o tipo de reprodução é do tipo esporogonia (NEVES, 2006).

3.4.1 Hospedeiro Invertebrado

Os anofelinos se infectam durante o repasto sanguíneo, quando picam hospedeiros que estejam contaminados com a doença. A reprodução começa nos insetos, uma vez que apenas os gametócitos conseguem fazer tal reprodução, dando origem ao ciclo sexuado, também chamado de esporogônico (NEVES, 2004).

É justamente no intestino médio do inseto, que a gametogênese é estimulada, devido a vários fatores como temperatura abaixo de 30°C e aumento de pH, fazendo com que o gametócito feminino se transforme em um macrogameta e o gametócito masculino se transforma em oito microgametas, por um processo denominado de exflagelação. Pouco tempo decorrido deste fato, haverá a fecundação, onde a junção de um microgameta a um macrogameta, dará origem ao ovo ou zigoto. Cerca de 24 horas depois, esse zigoto passa a ter movimentações próprias e então, passa a ser chamado de oocineto. A partir daí, ao atingir o endotélio do intestino médio, o parasita irá se alojar e se encistar na camada epitelial do órgão, recebendo o nome nesse estágio de oocisto. Quando ocorre o rompimento desses oocistos, são liberados os esporozoítos, que se disseminarão por toda a hemolinfa até atingir as glândulas salivares, onde serão inoculados posteriormente no hospedeiro vertebrado durante o repasto sanguíneo, completando, assim o ciclo do parasita no hospedeiro invertebrado (REY, 2001).

3.4.2 Hospedeiro Vertebrado

Através da picada do inseto vetor, as formas de esporozoítos infectantes são inoculadas no homem durante o repasto sanguíneo. Esses esporozoítos desaparecem da corrente sanguínea rapidamente, onde migram para os

hepatócitos, evoluem e sofrem mudanças, iniciando assim, o ciclo exoeritrocítico, também conhecido como fase pré-eritrocítica ou tissular. Por reprodução assexuada, esses esporozoítos dividem-se por esquizogonia, dando origem a uma célula multinucleada e grande, denominada de esquizonte. Esse esquizonte começa a se dividir várias vezes, formando então as formas que recebem o nome de merozoítos. Essas formas se rompem e lesam os hepatócitos. A lesão a novos hepatócitos repete-se por várias vezes. Este período de incubação varia de acordo com a espécie em questão, e leva entre 7 e 10 dias para o *P. falciparum*, aproximadamente de 10 a 17 dias para o *P. ovale* e o *P. vivax* e de 18 a 40 dias, podendo atingir ainda mais tempo para o *P. malariae*. Vale ressaltar que o indivíduo infectado permanece assintomático nessa fase (RODRIGUES, 2007). Nesse mesmo período, as espécies *P. vivax* e o *P. ovale* formam os hipnozoítos, por apresentarem um desenvolvimento lento de alguns dos seus esporozoítos. Essas formas ficam latentes e são as responsáveis pelas recaídas da doença meses ou até mesmo anos após a infecção inicial (BRASIL, 2005).

Após esta etapa, alguns destes merozoítos, começam a penetrar o interior dos glóbulos vermelhos, dando início ao ciclo eritrocítico. Lembrando que o *P. malariae* somente interage com eritrócitos velhos, o *P. vivax* invade preferencialmente os jovens e o *P. falciparum*, hemácias em qualquer fase evolutiva (BRASIL, 2005). Para que haja essa interação entre eritrócito e parasito, é necessário que haja a presença de receptores específicos, como por exemplo, as glicoforinas que são receptores presentes na membrana dos eritrócitos que ajudam no alojamento do *P.falciparum*.

No interior das hemácias, passamos a ter os trofozoítos jovens que se apresentam em forma de anel. Esse trofozoíto amadurece e se reproduz dando origem aos esquizontes sanguíneos, tardiamente se transformam em merozoítos que, posteriormente, irão romper e invadir outros eritrócitos. Esse ciclo eritrocítico se repete por muitas vezes. Nas infecções pelo *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* e *Plasmodium ovale* a cada 48 horas e pelo *Plasmodium malariae* a cada 72 horas (RODRIGUES, 2007).

Depois disso, há a diferenciação em estágios sexuais, dando origem aos gametócitos que são as formas que se desenvolvem no interior do hospedeiro invertebrado e que darão origem aos esporozoítos (NEVES, 2005).

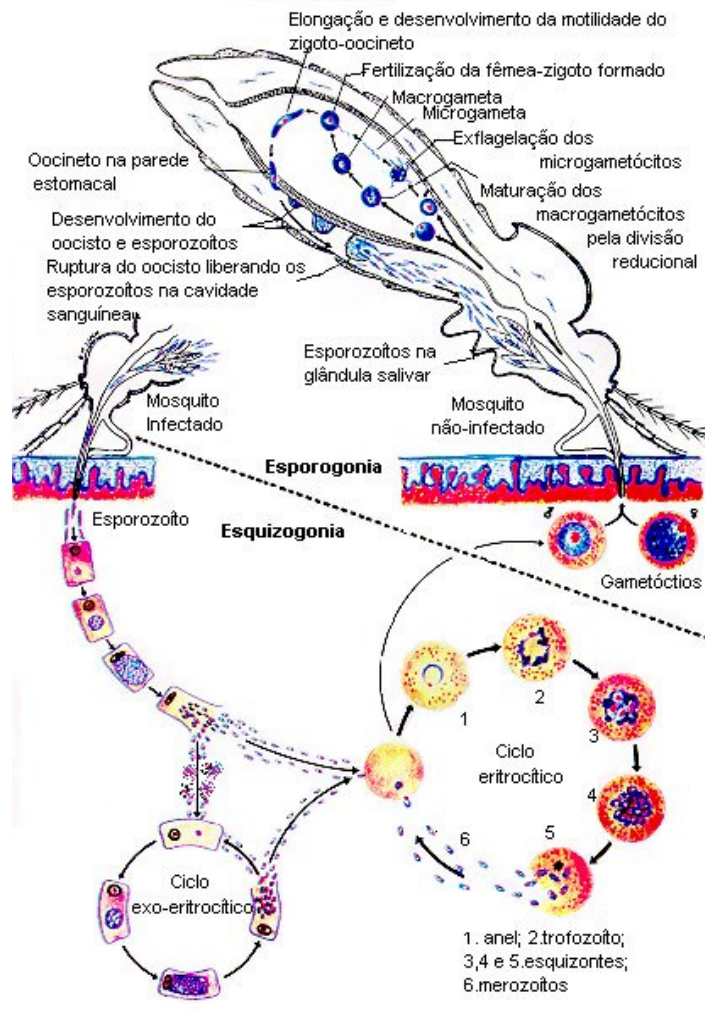


Figura 8 - Ciclo de vida *Plasmodium* sp.
Fonte: www.ib.usp.br

3.5 Manifestações clínicas

3.5.1 Sintomas iniciais

Os sintomas iniciais da malária são inespecíficos, e são causados pela liberação de toxinas durante a destruição das hemácias e liberação do parasitas. Esses sintomas são: febre, calafrio, dor de cabeça, dor muscular, sudorese, náusea e tontura, dentre outros (BRASIL, 2005).

As manifestações clínicas somente aparecem quando o paciente encontra-se na fase eritrocítica. A resposta imune do organismo a sucessivos ataques é

imediate. Isto ocorre devido ao alto índice de destruição dos eritrócitos pelos merozoítos e também pelas citocinas secretadas, fazendo com que haja toxicidade e outras reações decorrentes das particularidades existentes entre as espécies distintas (NEVES, 2005).

O indivíduo apresenta uma anemia de grau variado em função da destruição dos eritrócitos. Esse fato na maioria das vezes, não ocorre devido a parasitemia, mas sim por respostas imunes que são motivadas por processos como a destruição de hemácias saudáveis, aumento da fagocitose dessas células pelo baço, produção de auto anticorpos ou ainda por um processo conhecido como deseritropoiese que é a resposta diminuída da medula óssea devido a ação das citocinas secretadas (DI SANTI; BOULOS, 2008).

A malária apresenta-se como uma patologia sistêmica, pois provoca alterações na maioria dos órgãos, variando-as de acordo com a espécie, podendo aparecer de forma benigna ou até mesmo fatal (REY, 2010).

Devido a alta destruição das células sanguíneas, o transporte de oxigênio fica comprometido, levando a anóxia dos tecidos. Ocorre vasoconstrição das artérias e dilatação dos capilares, o que agrava o quadro e ainda o alto consumo de glicose pelos parasitas e a inibição da fosforilação oxidativa nas vias hepáticas, faz com que haja o aumento da glicólise anaeróbia. Resultante da destruição celular é comum o lançamento de ácido láctico, restos celulares e pigmentos como a hemozoína na circulação do hospedeiro. A hemozoína é fagocitada pelas células do sistema monocítico fagocitário (SMF) e com o passar do tempo começa a se acumular nos tecidos e órgãos, modificando sua cor, deixando-os com um aspecto mais escuro (REY, 2002).

3.5.2 Infecção pelo *Plasmodium falciparum*

Com certeza, o *Plasmodium falciparum* é o causador da forma mais grave da doença, sendo o responsável por aproximadamente 95% dos óbitos maláricos anualmente (CAMARGO, 2003). Ele se diferencia morfológicamente e em vários outros aspectos das outras espécies (MARKEL, 2003).

Essa espécie está confinada basicamente a regiões tropicais e subtropicais, sendo a única capaz de infectar células em qualquer estágio de vida (DI SANTI; BOULOS, 2008).

Na circulação sanguínea é comum encontrarmos os trofozoítos (REY, 2001). As outras formas existentes, somente se desenvolvem na fase eritrocítica, onde encontram uma concentração ideal de dióxido de carbono (CO₂) para seu desenvolvimento (DI SANTI; BOULOS, 2008).

O trofozoíta apresenta-se em forma de um anel minúsculo, hialino, podendo ainda mostrar a presença de dois pequenos pontos de cromatina e leves movimentos amebóides. Nas infecções ocasionadas pelo *P. falciparum*, existem as granulações de Maurer que são fendas revestidas de membranas e de comprimento distinto, presentes no estroma da hemácia. Essas granulações são muito difíceis de serem visualizadas em microscopia óptica e na fase inicial da parasitemia (MARKEL *et al*, 2003; REY, 2001).

Os gametócitos mostram-se morfológicamente alongados e curvos, sendo formados no momento em que o parasita se adere ao endotélio vascular. Os macrogametócitos possuem as extremidades afiladas e uma coloração azul intensa, com núcleos que se dispõem na periferia ou no centro, sendo circundados de grânulos de hemozoína. Os microgametócitos têm o formato de uma salsicha e são menos encurvados que os macrogametócitos. O citoplasma aparece recoberto por pigmento malárico e a coloração do mesmo em tons fracos de azul ou rosa (NEVES, 2005; REY, 2008; DI SANTI; BOULOS, 2008).

Os esquizontes possuem a capacidade de produzir até 36 merozoítos durante sua evolução e somente são observados em infecções muito graves (MARKEL *et al*, 2003).

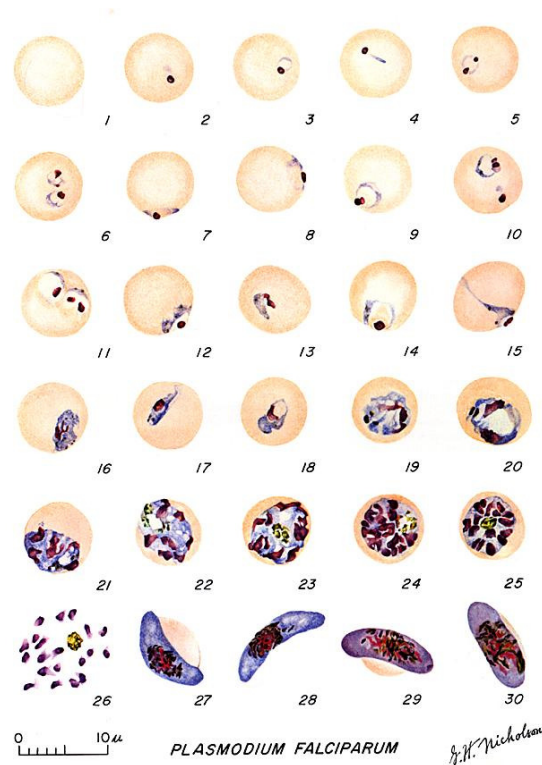


Figura 9 - Formas *P. falciparum*

Fonte: www.dpd.cdc.gov

O *P. falciparum*, é o responsável pela febre terçã maligna, que se refere aos intervalos de crises que o paciente sofre. “Terçã” significa que os picos de febre ocorrem de três em três dias, e “maligna”, indica que é a forma mais grave da doença, podendo até mesmo levar o indivíduo a óbito (RODRIGUES, 2003).

Os sintomas iniciais são muito inespecíficos, sendo semelhantes aos de uma gripe. A infecção causada por essa espécie muda o quadro clínico rapidamente, causando calafrios repetitivos, náuseas, vômitos, dor abdominal intensa, desidratação e diarreia. Nessa fase, a anemia severa é evidente, com presença de icterícia, devido a alta destruição dos eritrócitos e também por mecanismos imunes desenvolvidos pelo próprio organismo. Pode acontecer hepatoesplenomegalia, alteração da cascata de coagulação sanguínea e acometer vários órgãos e sistemas como os rins, o fígado, aparelho respiratório, sistema hematopoiético e ainda o cérebro. Quando a infecção acomete o cérebro, qualquer mudança deve ser muito bem observada, uma vez que alterações de comportamento, consciência, delírio, torpor, dentre outras podem significar apenas alterações temporárias decorrentes das crises febris, porém podem significar um quadro muito grave capaz de levar o indivíduo ao coma e até mesmo a morte (REY, 2010; BRASIL, 2005).

O indivíduo infectado por essa espécie de plasmódio e portador de todas essas características deve receber uma atenção especial de todas as equipes de saúde, priorizando o atendimento com tratamento imediato, na tentativa de melhorar o prognóstico do paciente, evitando tais complicações (BRASIL, 2005).

3.6 Diagnóstico

O diagnóstico da malária é específico e deve ser realizada uma abordagem clínica bem detalhada com a finalidade de emitir um resultado preciso. É importante verificar o contexto epidemiológico principalmente em locais onde os métodos laboratoriais são escassos. Ainda é essencial que se faça a diferenciação da espécie, uma vez que os procedimentos terapêuticos a serem utilizados são diferentes (DI SANTI; BOULOS, 2008).

Existem vários procedimentos que podem levar a um resultado exato e confiante. Dentre eles, mais utilizado é o método de gota espessa. Ele é caracterizado por uma punção digital, na qual se realiza a confecção de duas lâminas. Em uma delas, deve-se realizar um esfregaço fino, que posteriormente, precisa ser corado com Giemsa ou Leishman. A outra lâmina é utilizada para realizar o método de gota espessa. Ambas deverão ser analisadas cuidadosamente ao microscópio óptico para verificação da presença de parasitos. É importante analisar também a presença de alterações leucocitárias como o aparecimento de pigmentos maláricos no citoplasma dessas células, uma vez que isto pode significar o início de uma infecção, devendo realizar a confirmação dias após os primeiros exames suspeitos (REY, 2002; DI SANTI; BOULOS, 2008).

Nas áreas endêmicas, e principalmente em locais que apresentam precariedade em métodos diagnósticos como estes, é necessário a utilização de testes rápidos, que apresentam a metodologia imunocromatográfica como, por exemplo, o ParaSight e o ICT Malaria Pf que se baseiam na captura dos antígenos do *P. falciparum* através da *histidine rich protein II* (HRP II), proteína secretada pelo parasita durante sua evolução (REY, 2010).

Existe uma outra técnica, esta de biologia molecular, bastante utilizada que é a PCR (reação em cadeia de polimerase). Ela realiza a amplificação de uma seqüência de DNA específica do parasito, através da enzima Taq Polimerase. É um método muito bom, pois apresenta alta sensibilidade e especificidade sendo capaz

de detectar pequenas parasitemias que não são identificadas com métodos convencionais. O único problema da PCR é o custo elevado, o que inviabiliza a sua prática em vários locais (DI SANTI; BOULOS, 2008).

3.7 Tratamento

O tratamento utilizado para a malária, varia de acordo com a gravidade da infecção, a idade do paciente e a espécie do *Plasmodium* em questão. Também existem condições especiais como a gestação e a idade que impedem o uso de alguns medicamentos (REY, 2001).

O tratamento a ser utilizado é gratuito, de acordo com uma política nacional do Ministério da Saúde, sendo que os medicamentos podem ser solicitados em qualquer unidade do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2008).

Os medicamentos hoje disponíveis agem independentemente um do outro, de forma específica, tentando reduzir o desenvolvimento da infecção no hospedeiro. Entre esses mecanismos temos a interrupção da forma esquizogonia, que é a responsável pela manifestação dos sintomas devido a patogenia, destruição dos parasitos latentes a fim de evitar recaídas, e também tentar o desenvolvimento dos gametócitos do parasito que são os responsáveis pela propagação da doença (BRASIL, 2008).

Entre essas drogas podemos citar o uso de cloroquina, primaquina, pirimetamina, trimetoprina, sulfadoxina, dapsona, tetraciclina, quinina, mefloquina, dentre outros, ressaltando que cada um desses medicamentos é utilizado por diferentes condições de infecção (MARKEL *et al*, 2003).

4 ASPECTOS DE RESISTÊNCIA A MALÁRIA

4.1 Componentes da membrana normal

A membrana do eritrócito é formada por uma dupla camada de lipídeos associada a várias proteínas. Ela é importante para evitar que os componentes intracelulares entrem em contato direto com o líquido extracelular. Além disso, ela é responsável por selecionar nutrientes, íons e moléculas importantes à sobrevivência do eritrócito e facilitar a deformabilidade do mesmo quando precisar (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997).

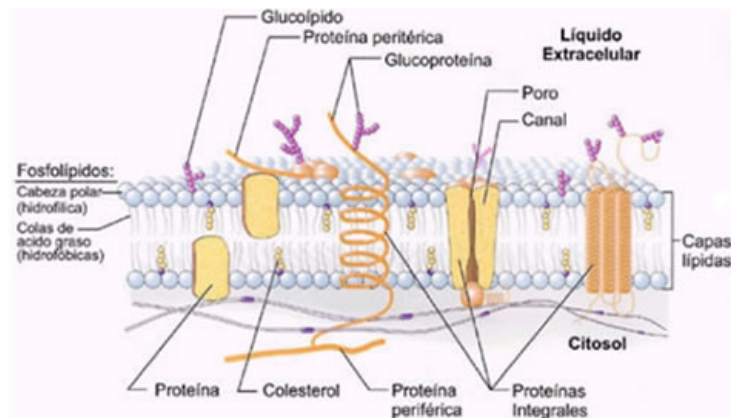


Figura 10 – Componentes membrana do eritrócito
Fonte: ALBERTS, 2002

Essa estrutura é composta por moléculas livres de colesterol e por vários fosfolipídeos. Os fosfolipídeos apresentam características anfipáticas, ou seja, possuem uma extremidade polar hidrofílica e outra extremidade hidrofóbica que somente se interage com a outra porção hidrofóbica da bicamada lipídica. Com isso, os fosfolipídeos em meio aquoso, dispõem-se de uma maneira planar, o que diminui o gasto de energia da célula (ALBERTS *et al*, 2002).

As moléculas de colesterol aumentam as propriedades de permeabilidade das duplas camadas lipídicas. Ela torna a bicamada lipídica menos sujeita a deformações, e assim, diminui a permeabilidade da membrana (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1997).

Os principais fosfolípidos são a fosfatidilcolina (FC), fosfatidiletanolamina (FE), esfingomiéline (EM), fosfatidilserina (FS) e fosfatidilinositol (FI) e pequenos fosfolípidos (ALBERTS *et al*, 2002).

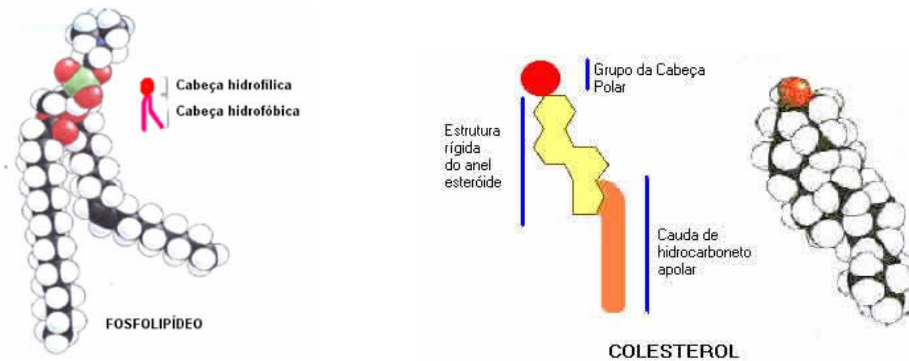


Figura 11 - Estrutura dos fosfolípidos e molécula de colesterol
 Fonte: ALBERTS, 2002

A disposição desses elementos se dá pela seguinte ordem: na camada externa da dupla membrana, encontra-se o colesterol livre, a fosfatidilcolina e a esfingomiéline. Já do lado interno, estão localizados a fosfatidilserina e a fosfatidiletanolamina (ALBERTS *et al*, 1997).

Os carboidratos presentes na membrana são estruturas de tetrassacarídeos que contêm basicamente uma molécula de N-Acetilgalactosamina, uma galactose e duas moléculas de ácido acetilneuramínico. A presença do ácido siálico é importante para a hidratação da membrana e também é responsável por contribuir para a carga negativa líquida. Isso faz com que os eritrócitos consigam migrar por toda corrente sanguínea sem que hajam oclusões devido a aderência dos mesmos ao endotélio vascular. A carga negativa contribui para a proteção dos eritrócitos contra diversos patógenos e microorganismos (KARP, 1999).

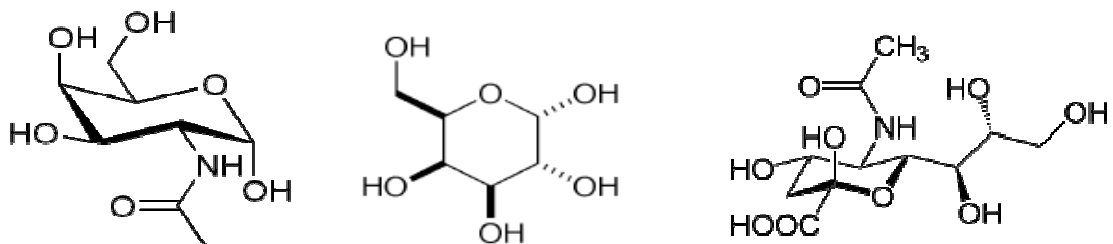


Figura 12: N-Acetilgalactosamina galactose e ácido acetilneuramínico
 Fonte: www.biologia.edu.ar

As proteínas presentes na membrana celular são divididas em três classes distintas: as integrantes, as citoesqueléticas e as proteínas âncoras. Dentre as proteínas integrantes, temos a glicoforina A e a Banda 3. A glicoforina A é uma sialoglicoproteína, ou seja, uma das principais proteínas de membrana. Ela, juntamente com a glicoforina B, são responsáveis pelos carboidratos presentes na estrutura das hemácias. Encontra-se apontada para a parte exterior da membrana (OMOTO, 2008).

A proteína Banda 3 é a responsável pelo controle iônico através da membrana, permitindo que o bicarbonato (HCO_3^-) atravesse a membrana em troca do cloro (Cl^-) (ALBERTS *et al*, 2002).

As proteínas citoesqueléticas e âncoras se dispõem projetadas para o lado interno da membrana e formam o esqueleto fibrilar que é responsável pelo formato do eritrócito e pela regulação do movimento das proteínas integrantes. A espectrina é flexível e fibrosa e é a maior das proteínas. Ela liga-se diretamente a uma proteína denominada anquirina que respectivamente prende-se a proteína integrante Banda 3. Ainda temos as proteínas actina e miosina que se encontram unidas na porção terminal da espectrina. Essas duas proteínas são responsáveis pela contratilidade do eritrócito (DE ROBERTIS; HIB, 2001).

As proteínas periféricas auxiliam no movimento de substratos e também de co-fatores entre o meio extracelular e o meio intracelular. Para que esse controle seja efetivo, a participação da bomba de sódio e potássio é muito importante. A cada três íons de sódio que saem para o meio extracelular, dois íons de potássio entram para o interior da célula. Através desse tipo de transporte, a célula controla a entrada e saída desses íons, provocando, assim, a estabilidade do volume celular e a concentração de água no interior da célula (KARP, 1999).

Também temos a bomba de cálcio que controla a quantidade desse íon, a fim de evitar que haja o aumento da concentração do mesmo no interior da célula. O cálcio é responsável pela estabilização da estrutura fosfolipídica. Se apresentado em altas concentrações, pode prejudicar a função de flexibilidade e conseqüentemente a deformidade do eritrócito (ALBERTS *et al*, 1997).

4.2 Alterações na membrana do eritrócito falciforme

Na célula falciforme, a fosfatidilserina encontra-se na superfície externa da bicamada lipídica, ao contrário da disposição da mesma no eritrócito normal que se localiza na porção interna da membrana (NAOUM; NAOUM, 2004).

Quando há desoxigenação do eritrócito, ocorre a exposição da fosfatidilserina na camada externa. Esse fato aumenta as chances de vaso oclusão pela aderência facilitada das células ao endotélio vascular (HIRUMA *et al*, 1995).

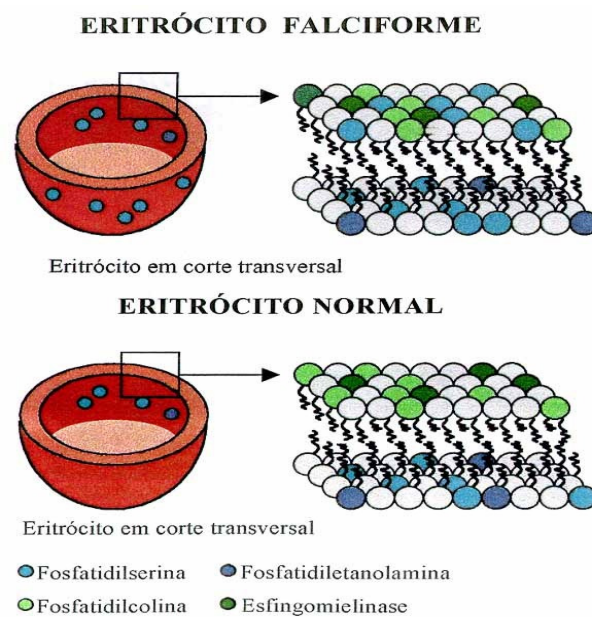


Figura 13 – Membrana falciforme e normal
Fonte: www.ciencianews.com.br

Como já visto anteriormente, o *P. falciparum* necessita de receptores específicos que facilitem a sua entrada. Um desses principais receptores é a glicoforina A. Admite-se que a ausência das glicoforinas nos eritrócitos, favorece a resistência contra invasão do parasito da malária. É observado que em células que apresentam a HbS, há uma deficiência desse receptor de membrana. Além disso, o nível de ácido siálico encontra-se diminuído nos mesmos, favorecendo para que conseqüentemente, esses eritrócitos apresentem-se mais resistentes a invasão parasitária pelo *P. falciparum* (OMOTO, 2008).

Essa proteção não é conferida a todos os eritrócitos, uma vez que quando o parasita consegue ultrapassar as barreiras e os merozoítos invadem o interior das células, foi observado que há uma prevalência de falcização nas células parasitadas em relação aos eritrócitos não infectados (SODIPO *et al*, 1989).

Pelo fato dos eritrócitos parasitados sofrerem falcização imediatamente após a infecção, essas células logo são fagocitadas pelo SMF, o que acarreta uma piora no quadro anêmico desse paciente. Essas alterações são comprovadas através de estudo *“in vitro”*, que relatam sobre a infecção pelo *P. falciparum*, confirmando a hipótese de que esse parasita auxilia na rapidez da alteração morfológica das hemácias, ao serem responsáveis pela diminuição do pH intracelular e da oxigenação da hemoglobina (TORRES; DOMINGOS, 2005).

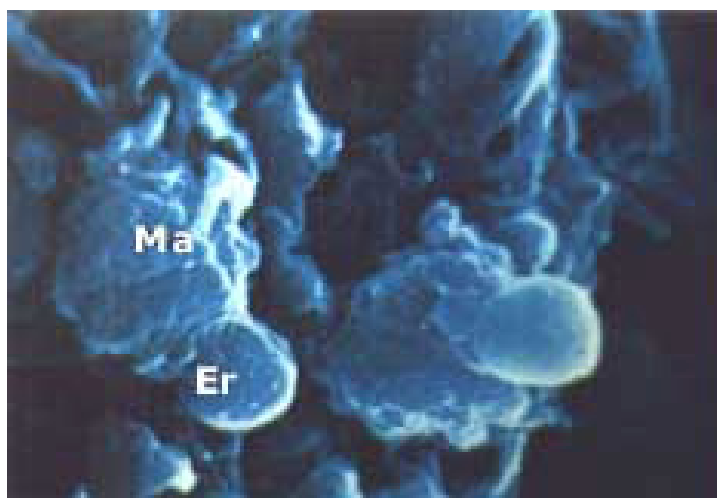


Figura 14 – M.E.V. evidenciando macrofagocitose de eritrócitos defeituosos

Fonte: www.ciencianews.com.br

4.3 Resistência ao plasmódio

Todo esse processo de resistência é oriundo de padrões mendelianos, através da seleção natural naquelas regiões consideradas endêmicas, onde grande parte da população local fica susceptível a infecção por esse plasmódio (SODIPO *et al*, 1989).

Algumas dessas pessoas nunca desenvolvem a doença e algumas outras apresentam apenas as formas benignas da mesma. Em áreas de intensa transmissão de malária, indivíduos heterozigotos que apresentam a doença falciforme são protegidos e apresentam vantagens seletivas sobre indivíduos homozigotos que podem se infectar e vir a morrer de malária (DRUILHE; PERIGON, 1994).

São vários os fatores que controlam a relação entre parasita e hospedeiro. A resistência a malária pode ser decorrente de diversos fatores como genéticos, fisiológicos, imunidade adquirida humoral que faz com que haja resistência ao plasmódio, podendo até mesmo acarretar sua destruição ou reduzir a susceptibilidade do hospedeiro aos efeitos maléficos por ele produzido (REY, 2008).

Existem vários aspectos ainda não bem detalhados e esclarecidos sobre o surgimento da hemoglobina S. Admite-se que há hipóteses a serem confirmados sobre mecanismos complementares e alternativos que nos confirme sobre a seleção heterozigótica pelo *P. falciparum* (MAZZI, 2002).

As hemoglobinopatias têm provido uma das poucas demonstrações convincentes da seleção, influenciando a frequência de único gene na população humana. A alta taxa de desordens, tais como a anemia falciforme e a beta-talassemia, ocorridas em áreas subtropicais ou tropicais dentro do cinturão da malária, levou Haldane a propor que a malária pode ser o agente seletivo responsável que balanceia a perda dos genes para a talassemia e a anemia falciforme, por morte prematura dos homozigotos a partir do aumento do valor adaptativo de heterozigotos no ambiente com malária (TORRES; DOMINGOS, 2005).

4.4 Imunidade na malária

Devido a infecção pela malária, o organismo desenvolve respostas imunes, que pode ser tanto humoral quanto celular. De acordo com o grau de infecção, o parasito é exposto ao sistema imune em maior ou menor grau em função do seu estágio de desenvolvimento. A melhor resposta imune efetiva do organismo hospedeiro ocorre durante o ciclo eritrocítico e oferece proteção contra os antígenos parasitários ou ainda a mitógenos policlonais (CARTER; MENDES, 1992).

A imunidade gerada pelo organismo em resposta ao *P. falciparum* é muito variável, podendo ser absoluta ou relativa. A imunidade absoluta diz respeito a não evolução do plasmódio como, por exemplo alguma espécie que somente acomete aves e que de maneira nenhuma infecta humanos. A imunidade relativa ocorre quando, por exemplo, determinada espécie de plasmódio que se apresenta em macacos começa a infectar e se desenvolver no homem, porém o organismo desenvolve respostas imunes que são capazes de eliminar o parasita antes do início dos sintomas (REY, 2008).

4.4.1 Imunidade natural

Os plasmódios encontram facilidade de albergar as células sanguíneas, quando encontram receptores específicos na membrana, que lhes confere essa adesão (NEVES, 2004).

Esses receptores fazem parte do conjunto de determinantes que, nas hemácias humanas, são mais de trezentos (REY, 2001).

O *P. vivax* requer a presença do caráter Duffy positivo para conseguir penetrar nos eritrócitos. Já o *P. falciparum* requer a presença do receptor glicoforina A na membrana das hemácias para poder invadi-las (MARKEL *et al*, 2003).

Fatores ainda desconhecidos tornam algumas pessoas resistentes ou ainda fazem essas mesmas só apresentarem quadros benignos de malária (RODRIGUES *et al*, 2003).

4.4.2 Imunidade adquirida

A infecção malárica é acompanhada de importante hipergamaglobulinemia, mas apenas 5 a 10% das imunoglobulinas G produzidas reagem especificamente com os antígenos parasitários (REY, 2002).

A taxa de imunidade do hospedeiro varia de acordo com o tempo de infecção, da mesma maneira que a presença desses antígenos varia de acordo com a espécie e com a fase do ciclo parasitário (DI SANTI; BOULOS, 2008).

Quando o indivíduo desenvolve imunidade contra uma determinada espécie, isso não significa que o mesmo apresente proteção contra as outras espécies existentes (REY, 2008).

Essa resistência já foi confirmada por diversos estudos, e foi comprovado que, a infecção ocasionada pelo *P. falciparum*, não impede que haja a reprodução dos parasitos, mesmo com a presença de altos títulos de anticorpos (REY, 2002).

Mesmo que o indivíduo seja autóctone da área endêmica, iniciando sua exposição ao parasita desde pequeno, isso não oferece total proteção ao mesmo (BARATA, 1995).

Nas regiões hiperendêmicas, as crianças recebem das mães imunoglobulinas IgG, pela placenta, e durante o aleitamento recebem IgAs específicas, que oferecem uma maior taxa de proteção (MARKEL *et al*, 2003).

A imunidade celular participa da ativação de linfócitos e da produção de linfocinas, assim como da fagocitose dos parasitos por macrófagos, na tentativa de não deixar que ocorra a disseminação da infecção (REY, 2001).

4.5 Mecanismos envolvidos na resistência ao plasmódio

Tudo depende da capacidade de resposta do sistema macrocítico linfocitário em combater os parasitas, sendo que essa função é bem desencadeada quando na membrana dos eritrócitos não existem os receptores específicos que facilitam a entrada dos parasitas no interior dos mesmos. Ocorre a interação entre as moléculas de superfície do parasita e esses receptores (REY, 2010).

4.5.1 Hipótese anemia falciforme

Se ocorrer algum problema na morfologia dos eritrócitos, essa interação fica comprometida, dificultando a propagação da infecção.

Essa resistência está ligada diretamente a anemia falciforme, uma vez que devido a alterações morfológicas decorrentes da substituição da valina pelo ácido glutâmico no cromossomo 11, ocorrem mudanças na sua estrutura. Conseqüentemente, há uma queda no nível de potássio intracelular, devido a baixa afinidade da HbS pelo oxigênio e tornando a mesma inadequada para o desenvolvimento do plasmódio. Pessoas heterozigotas também apresentam essa proteção (INÍGUEZ *et al*, 2003).

Na anemia falciforme, a Oxi-HbS é muito solúvel e a desoxi-HbS polimeriza-se facilmente, formando agregados celulares e conseqüentemente deformações das mesmas. Devido a diminuição da tensão do O₂, outros fatores como pH, quantidade de metaglobinas, dentre outros, também se alteram dificultando ainda mais a atração entre hemoglobina e oxigênio (COSTA, 2001).

São vários os mecanismos que envolvem as hipóteses de resistência ao parasita. Segundo Friedman e Trager (1981), quando o parasita da malária entra em contato com a célula hospedeira, ocorrem alterações em sua membrana que as levam a se aderir ao endotélio vascular. Nas células falciformes, há uma pequena quantidade de oxigenação e por isso acontece modificação na sua forma, devido a

perda excessiva do potássio que afeta diretamente a membrana dos parasitas, impedindo a sua multiplicação.

De acordo com um estudo realizado por Elghetany e Davey (2008), principalmente crianças portadoras do traço falcêmico são muito protegidos dos efeitos letais da malária causada pelo *P. falciparum*, o que favorece para uma maior disseminação da HbS na África Central.

Vários estudos têm demonstrado que os indivíduos portadores da HbS, apresentam de 50 a 90% menor chance de contrair a doença. Além disso, as que desenvolvem a doença apresentam um baixo nível de parasitemia e as que contraem a forma mais grave, apresentam um índice de sobrevivência muito superior àquelas com homozigose para hemoglobina normal (AA) (TORRES; DOMINGOS, 2005).

Mesmo com essa proteção favorável aos portadores da HbS, quando o parasita consegue albergar nos eritrócitos desses indivíduos, percebe-se que há um agravamento da anemia, que cai a níveis de hemoglobina entre 5,0 e 6,0 mg/dl (SODIPO *et al*, 1989).

Outro estudioso de nome Hebbel (2003), defende a idéia de que com a invasão parasitária, o eritrócito defeituoso se torna instável e quando a invasão é detectável pelas proteínas de membrana a fagocitose é acelerada para remover essas células.

4.6 Proteção ao nascimento e na infância

Em áreas endêmicas, os recém nascidos são protegidos até os seis meses de vida da infecção causada pelo *P. falciparum*. Estudos comprovam que essa proteção é oriunda do recebimento de anticorpos maternos pela placenta e também pelo alto índice de HbF nos primeiros meses de vida o que gera um local desapropriado ao desenvolvimento do parasita (DRUILE; PERIGON, 1994).

É comum encontrar no sangue do cordão umbilical imunoglobulinas M (IgM) e também anticorpos IgE anti-*Plasmodium falciparum*. Esse fato deve-se a possível infecção durante a gestação o que leva o sistema imune a se ativar através dos linfócitos B, estimulando essa resposta (JAKOBSEM *et al*, 1998).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A malária é uma parasitose cosmopolita que ainda atinge milhões de pessoas anualmente e apresenta uma alta taxa de mortalidade.

Nas áreas endêmicas dessa enfermidade, há muito tempo atrás, ocorreu uma mutação na cadeia beta globina na posição 6 do cromossomo 11, que fez a substituição do aminoácido glutamato pela valina. Essa mutação fez com que ocorressem alterações na membrana do eritrócito na tentativa de oferecer proteção aos indivíduos residentes no cinturão malárico, devido a alta taxa de mortalidade em decorrência dessa parasitose.

A partir daí, muitas evidências surgiram a respeito dessa hemoglobinopatia, sendo que vários pesquisadores defendem idéias diferenciadas. Em 1949, Haldane propôs que a HbS surgiu em decorrência da letalidade da malária como uma forma de tornar esses indivíduos resistentes a essa patologia por meio de seleção natural, como uma típica herança mendeliana. Tal fato é ainda muito aceito na comunidade científica (TORRES; DOMINGOS, 2005). Segundo Hebbel (2003), essa relação se firma na instabilidade das células falciformes, cujas proteínas de membrana reconhecem a invasão e agilizam a fagocitose das mesmas. Para Friedman e Trager (1981), quando o *P. falciparum* tenta albergar o interior dos eritrócitos, várias modificações ocorrem na membrana, que devido a diminuição do O₂ e também da perda de potássio, ocasiona perfurações na membrana do parasita, impedindo seu desenvolvimento e posteriormente sua disseminação.

A relação entre a presença de HbS e a resistência a malária de acordo com um estudo realizado por Pascal *et al* (2004), é realmente verídica. De acordo com eles, os portadores do traço e da anemia falciforme são realmente menos propensos a desenvolver essa parasitose se comparado a indivíduos portadores de hemoglobina AA.

Existem muitas evidências, porém não se sabe ao certo a relação de resistência da anemia falciforme e a malária, pois os estudos ainda são escassos, devendo-se aprofundar nas pesquisas a cerca desse tema. Sabe-se que com a

ausência da glicoforina A e também da proteína “Banda 3”, o *P. falciparum* não consegue penetrar no interior do eritrócito por falta desse receptor e também pelo desequilíbrio iônico ocasionado pela proteína “Banda 3”.

Este trabalho mostra sua importância por informar a população sobre esse tema de uma maneira simples e completa, ressaltando que esse assunto é pouco conhecido. Além de abrir caminhos na tentativa de incentivar mais pesquisadores a estudarem sobre esse assunto que ainda permanece com várias incógnitas.

REFERÊNCIAS

ALBERTS, B. *et al.* - **Biologia Molecular da Célula**. 3ª ed. Artes Médicas, 1997.

_____. **Fundamentos da Biologia Celular: uma introdução à biologia molecular da célula**. Porto Alegre: Artmed, 2002.

ÂNGULO IL. Crises falciformes. **Medicina, Ribeirão Preto**, **36**: 427-430, abr./dez. 2003. Disponível em: <http://www.fmrp.usp.br/revista/2003/36n2_e4/33_crisis_falciform.pdf> Acesso em: 10 set 2010.

ANVISA. Ministério da Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília, 2001. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Ministério da Saúde. **Manual do agente de saúde: guia sobre doenças falciformes para agentes**. Brasília, 2002. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BARATA, R. C. B. Malaria in Brazil: Trends in the Last Ten Years. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, 11 (1): 128-136, Jan/Mar, 1995. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v11n1/v11n1a11.pdf>> Acesso em: 17 ago 2010.

BENEVIDES, M. A. S. *et al.* **Perspectiva da equidade no pacto nacional pela redução da mortalidade materna e neonatal: atenção à saúde das mulheres negras**. Ministério da Saúde, 2005. 20 p. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde).

BRAGA, E. M.; FONTES, C. J. F. Plasmodium - Malária. In: NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 11ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia prático de tratamento da malária no Brasil**. Ministério da Saúde. Brasília, 2010. 36 p. (Série A: Normas e Manuais Técnicos).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de educação em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 36 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Manual da anemia falciforme para a população**. Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 20 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 112 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

CAMARGO, E. P. A malária encenada no grande teatro social. **Estudos Avançados**. São Paulo, v. 9, n. 24, Ago. 1995. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S01030141995000200010&lng=en&nrm=iso> Acesso em: 27 set. 2010.

_____. Malária, maleita, paludismo. **Ciência e Cultura**. 2003, v. 55, n. 1, pp. 26-29. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252003000100021&script=sci_arttext> Acesso em: 24 jul 2010.

CANÇADO, R.D. Doenças Falciformes. *Prática Hospitalar*. Ano IX, nº. 50, mar/abr 2007. Disponível em: <<http://www.praticahospitalar.com.br/pratica%2050/pdfs/mat%2008-50.pdf>> Acesso em: 17 set 2010

CANÇADO, R.D, JESUS, J. A. A doença falciforme no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. 2007; 29: 204-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842007000300002&script=sci_arttext> Acesso em: 19 ago 2010.

CARTER, R, MENDIS, K. Transmission immunity in malaria: reflections on the underlying immune mechanisms during natural infections and following artificial immunization. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 87(3):169-73, 1992. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&srcgoogl&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=121096&indexSearch=ID>> Acesso em: 10 ago 2010.

COSTA, F.F. Anemia Falciforme. In: ZAGO, M.A.; FALÇÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia . Fundamentos e Prática**. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria** - Vol. 80, Nº5, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n5/v80n5a04.pdf>> Acesso em: 29 jul 2010.

DE ROBERTIS, E. M. F, HIB, J. **Bases da Biologia Celular e Molecular**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

DI SANTI, S. M.; BOULOS, M. Protozoários – Malária. In: CIMERMAN, B. **Parasitologia Humana e seus fundamentos gerais**. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

DRUILHE, P.; PERIGON, J.L. Mechanisms of defense against *P. falciparum* asexual blood stages in humans. **Immunol Letters** 1994; 41: 115-20. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8002025> > Acesso em: 01 set 2010.

ELGHETANY, M.T.; DAVEY, F.R. Distúrbios eritrocitários. In: HENRY, J.B. **Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais**. 20ª ed. São Paulo: Manole, 2008.

FRANÇA, T.C.C.; SANTOS, M.G.; VILLAR, J.K.F. Malária: Aspectos históricos e quimioterapia. **Química Nova**. Vol. 31, No. 5, 1271-1278, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-0422008000500060&script=sci_arttext> Acesso em: 02 set 2010.

FRIEDMAN, M.J.; TRAGER W. The biochemistry of resistance to malaria. **Sci Am**. 1981, 244 (3): 154-64. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6163210>> Acesso em: 30 jul 2010.

FRY, P.H. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro. **História, Ciências, Saúde**. Manguinhos, v. 12, n. 2, p. 374-70, maio-ago. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v12n2/06.pdf> > Acesso em: 29 jul 2010.

GALIZA NETO, G.C; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 51-56, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v39n1/v39n1a10.pdf>> Acesso em: 12 ago 2010

HEBBEL, R.P. Sickle hemoglobin instability: a mechanism for malarial protection. **Redox Rep**. 2003, 8 (5): 238-40. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962356>> Acesso: 02 ago 2010.

HIRUMA, H. et al. Sickle cell rheology is determined by polymer fraction - not cell morphology. **Am J Hematol** 1995; 48: 19-28. Disponível em: <<http://online.library.wiley.com/doi/10.1002/ajh.2830480105/abstract>> Acesso em: 24 ago 2010.

INÍGUEZ, E.D., LÓPEZ, M. A. C.; JULIAN, M. E. C. GARCÍA P.G. Detecção precoce neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en La comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. **An Pediatr**. 2003;58:146-55. Disponível em: < <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14692388> > Acesso em: 08 ago 2010.

JAKOBSEN, P.H. et AL. Inflammatory reaction in placental blood of *Plasmodium falciparum* – infected women and high concentrations of soluble E-selectin and a circulating *P. falciparum* protein in the Cord sera. **Immunology** 1998; 93: 264-9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1364187/>> Acesso em: 27 jul 2010.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. - **Biologia Celular e Molecular**. 6ª ed. Guanabara Koogan,1997

KARP, G. - **Cell and Molecular Biology : Concepts and Experiments**. 2ª ed. New York, 1999.

LEIKEN, S.T. *et al.* The Cooperative Study of Sickle Cell Diseases: Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. **Pediatrics**. 1989; 84: 500-8. Disponível em: < <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/84/3/500> > Acesso em: 14 jul 2010.

LOGGETTO, S.R.; PELLEGRINI-BRAGA, J.A.; COSTA-CARVALHO, B. T.; SOLÉ, D. Alterações imunológicas em pacientes com anemia falciforme. **Rev Bras Alerg Immunopatol**. 1999; 22:77-82. Disponível em: <<http://basesbirem.e.br/cgiin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&bbase=LILCS&lang=p&nextActionInk&exprSearch273909&indexSearch=ID>> Acesso em: 02 set 2010.

LOIOLA, C. C. P.; SILVA, C. J. M.; TAUILL, P. L. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. **Revista Panamericana de Saúde Pública**. Washington, Vol.11, nº4, Abril/2002. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S10209892002000400005&lng=en&nrm=iso>. Acesso: 29 ago 2010.

LORENZI, T.F. **Manual de hematologia: propedêutica e clínica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MARKEL, E. K.; JOHN, D. T.; KROTOSKI, W. A. **Parasitologia Médica**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MAZZI, M.M. Investigação da fertilidade diferencial das heterozigotas como um eventual mecanismo homeostático de manutenção do polimorfismo da hemoglobina S e talassemia beta. 2002. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2002.

NAJERA, J.; LIESE, B.; HAMMER, J. S., 1991. **Health Sector Priorities Review: malaria.** Washington, DC: The World Bank.

NAOUM, P.C. **Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2000; 22: 05-22. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbhh/v22n1/13434.pdf>> Acesso: 09 set 2010.

NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A. **Doença das células falciformes.** 1ª ed. São Paulo: Sarvier, 2004.

NEVES, D. P. **Parasitologia Dinâmica.** 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2006.

_____. **Parasitologia humana.** 10ª ed. São Paulo: Atheneu, 2004.

_____. **Parasitologia Humana.** 11ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

OMOTO, R. **Análise molecular do gene da glicoforina B (GYPB) na população brasileira descendente de africanos.** 2008. 84 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2008.

PASCAL, R. *et al.* Hemoglobin C is associated with reduce Plasmodium falciparum parasitemia and low risk of mild malaria attack. **Human Molecular Genetics.** 2004; 13 (1): 1-6. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-8484200500100013&script=sci_arttext> Acesso em: 30 set 2010.

PENA, S. Anemia falciforme: uma doença geográfica. **Ciência Hoje.** Rio de Janeiro, 2008. Disponível em: < <http://cienciahoje.uol.com.br/colunas/deriva-genetica/anemia-falciforme-uma-doenca-geografica/>> Acesso em: 19 set 2010.

RAPAPORT, S.I. **Introdução a Hematologia.** 2ª ed. São Paulo: Roca, 1990.

REY, L. **Parasitologia.** 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

_____. Parasitologia: **parasitas e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

_____. **Bases da Parasitologia Médica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

_____. _____. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

REZENDE, P.V. *et al.* Sequestro esplênico agudo em anemia falciforme. **Jornal de Pediatria**. Vol. 85, Nº 2, 2009. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572009000200013&script=sci_abstract&tlng=pt > Acesso em: 07 set 2010.

RODRIGUES, A.G.R. Malária e Babesiose. **Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2007**. Disponível em: <http://cc0410.med.up.pt/microdesgravadas/29_Plasmodium_Babesia.pdf> Acesso em: 23 jul 2010.

RODRIGUES, M. H. *et al.* Serological detection of Plasmodium vivax malaria using recombinant proteins corresponding to the 19 - kDa C-terminal region of the merozoite surface protein-1. *Malaria Journal* . 2: 39, 2003. Disponível em: < <http://malariajournal.com/content/2/1/39> > Acesso em: 03 ago 2010.

SODIPO, J.O.A.*et al.* Parasitic infection in sickle cell crisis: Nigerian experience. **Journal of the national medical association**. Vol. 89, nº. 4, 1989. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2608210/>> Acesso em: 14 ago 2010.

STANLEY, C. *et al.* Malaria – Obstacles and opportunities A report of the Committee for the Study on Malarial Prevention and Control: Status Review and Alternative Strategies, Division of International Health **Institute of Medicine, National Academy Press**: Washington D.C., 1991. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422008000500060&script=sci_arttext> Acesso em: 25 ago 2010.

TORRES, F.R. DOMINGOS, C.R.B. Hemoglobinas Humanas – hipótese malária ou efeito materno? **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São Paulo, 2005: 27(1): 53:60. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbhh/v27n1/v27n1a13.pdf>> Acesso em: 03 set 2010.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T. F.; WENDEL NETO, S. **Hematologia e Hemoterapia: fundamentos de morfologia, patologia e clínica**. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

WHO (World Health Organization). 2008. **Report on a Technical Consultation on Research in Support of Malaria Control in the Amazon Basin.** TDR/FIELDMAL/SC/ AMAI 88.3. Geneva: WHO (Mimeo).