

### **Grupo 5:**

Danilo Chaves da Silva Ramos de Souza	NºUSP: 10694289
Ingrid Sancho de Farias	NºUSP: 10560814
Luan Barbosa Ribeiro	NºUSP: 10301582
Maire Oliveira da Silva	NºUSP: 12974250

## **MALÁRIA**

### **1. Caracterização da doença e do agente etiológico**

O paludismo popularmente conhecido como **malária** é uma das mais importantes doenças parasitárias que acomete anualmente, milhões de pessoas, tendo como sintomas característicos acessos intermitentes de febre, calafrios, cefaléia e sudorese Oakley et al, 2011.

Os agentes etiológicos responsáveis por esta infecção são protozoários do gênero Plasmodium, no total possuem 5 espécies capazes de causar malária humana, *P. ovale*, *P. knowles*, *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*; apenas as três últimas espécies citadas estão presentes no Brasil, sendo estas transmitidas por insetos da ordem dos dípteros da família Culicidae e do gênero Anopheles, todos são disseminados através da picada de mosquitos fêmeas infectados por plasmodium transmitindo a infecção ao sangue humano. Existem ainda casos raros em que a transmissão ocorre por outro meio que coloque uma pessoa sadia em contato com o sangue infectado, como o compartilhamento de seringas (consumidores de drogas), transfusão de sangue ou até mesmo de mãe para feto, na gravidez.

Segundo o manual de ações de controle da malária, produzido pelo Ministério da Saúde em 2005, para conhecer bem a doença e entender a ação dos medicamentos antimaláricos, para a administração adequada do tratamento, é necessário o conhecimento do ciclo biológico dos plasmódios. Existem duas formas de reprodução dos mesmos: a reprodução assexuada, denominada esquizogonia, que se desenvolve no ser humano, e outra sexuada, chamada esporogonia, cuja evolução se faz no hospedeiro invertebrado, o mosquito. Na **figura 1** é possível visualizar de forma esquemática os ciclos comentados nesta discussão.

O ciclo esquizogônico (assexuado), que ocorre no hospedeiro intermediário, se dá pela inoculação das formas do plasmódio denominadas de esporozoítos, os quais circulam na corrente sanguínea até penetrarem o fígado e baço. Nessa fase, ocorre a reprodução que origina a forma denominada de merozoítos. Alguns protozoários, como o *P. vivax*, produzem também formas latentes – os hipnozoítos – que são responsáveis pelas recaídas da doença meses ou anos depois da transmissão.

Em seguida, os merozoítos são lançados na corrente sanguínea e invadem as hemácias, onde sofrem novas divisões múltiplas e acabam por romper essas células sanguíneas. É nesse momento que o indivíduo infectado começa a apresentar os sintomas da doença. Esse ciclo, denominado eritrocítico, continua até que apareçam formas que não mais se dividam, os gametócitos, os quais são ingeridos pelo mosquito ao picar uma pessoa infectada. Dessa forma, quando a fêmea de um anofelino suga o sangue do indivíduo com plasmódios circulantes, que ao serem ingeridos originam os gametas masculinos e femininos e a fecundação dos gametas produz o oocineto. Este penetra na parede do estômago e, dessa forma, se dá a reprodução sexuada ou esporogonia. O oocineto resultante cai na hemolinfa do mosquito, transformando-se em oocisto, o qual dá origem a esporozoítos, que se alojam nas glândulas salivares do mosquito e partir daí as fêmeas tornam-se infectantes e, portanto, aptas a transmitir a malária.

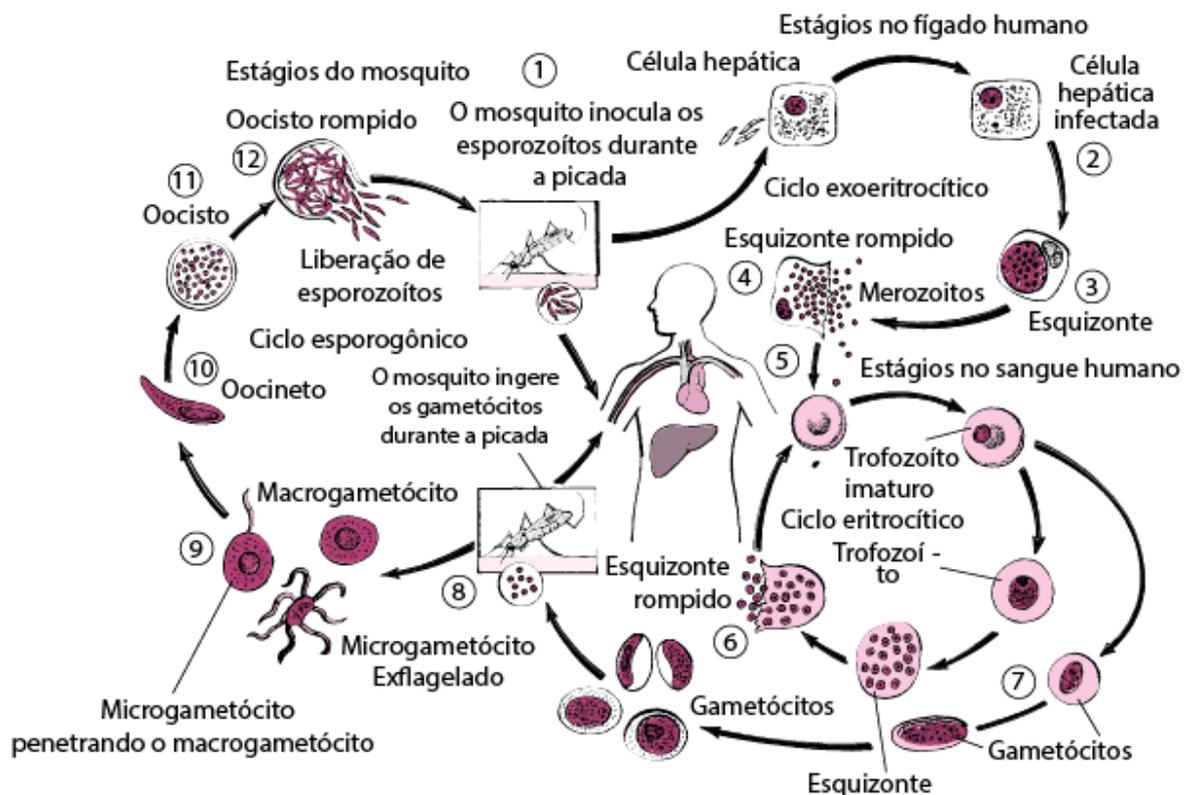


Figura 1. Ciclo de vida do *Plasmodium*, Manuais MSD edição para profissionais

A febre é um dos sintomas mais característicos da malária, ocorrendo ciclicamente a cada 48 ou 72h, dependendo da espécie de *Plasmodium*. A febre malárica é desencadeada pela liberação de toxinas do parasita (entre as quais hemozoína e GPI) quando do rompimento dos eritrócitos infectados. Células fagocíticas presentes na circulação, no fígado e no pulmão reconhecem essas toxinas por meio de receptores de reconhecimento de padrões (TLR9 para hemozoína e TLR2 e TLR4 para GPI, entre outros) e liberam grandes quantidades de pirógenos endógenos como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6. Os pirógenos agem nos centros termorreguladores do hipotálamo e induzem aumento de temperatura; eles podem tanto atravessar a barreira hemato-encefálica quanto sinalizar em neurônios sensoriais periféricos que, então, levam a estimulação do hipotálamo.

## 2. Resposta imunológica ao parasita

A febre malárica beneficia o *Plasmodium* de diferentes formas. Aumentos cíclicos de temperatura favorecem o desenvolvimento do parasita, posto que

reduzem o tempo de progressão entre os estágios eritrocíticos do ciclo de vida do parasita. Além disso, a exposição a altas temperaturas tem a capacidade de sincronizar culturas antes assíncronas, o que pode permitir com que os parasitas controlem a duração dos diferentes estágios de seu ciclo de vida, algo que teria implicações em aspectos como a invasão de eritrócitos por merozoítos.

A resposta imune inata contra o Plasmodium, vencidas as barreiras naturais, inicia-se no fígado. No citoplasma dos hepatócitos, o RNA do parasita é reconhecido por receptores MDA5 e MAVS, o que desencadeia uma resposta dependente de interferons do tipo I (IFN I); por meio da sinalização de IFN I, ocorre recrutamento de células secretoras de IFN- $\gamma$  (principalmente, células NK e células NKT). A sinalização de IFN- $\gamma$  induz a expressão da NO sintetase e, conseqüentemente, a produção de NO, o que inibe o crescimento do parasita nos hepatócitos.

O hospedeiro também desencadeia resposta imune inata contra o parasita quando este está em sua fase sanguínea. Macrófagos são capazes de fagocitar merozoítos e eritrócitos infectados, o que pode contribuir para o clearance do parasita, auxiliando na resolução da infecção. Por outro lado, a fagocitose de componentes do parasita leva os macrófagos a um estado disfuncional, no qual eles se encontram incapazes de secretar as quimiocinas e citocinas que promoveriam a resposta imune adaptativa ao parasita; dessa forma, a secreção dessas moléculas depende das células dendríticas (DCs) para a devida construção da resposta imunológica. DCs, além de promoverem apresentação de antígenos para células T, produzem quimiocinas e citocinas que recrutam e ativam células NK e NKT produtoras de IFN- $\gamma$ ; o IFN- $\gamma$  ativa macrófagos e neutrófilos e direciona a resposta imune adaptativa para o perfil Th1.

Destaca-se, ainda, o papel de células T  $\gamma\delta$ . Essas células são ativadas por antígenos fosforilados do parasita e liberam grânulos de granulísina, uma proteína formadora de poro com atividade citotóxica contra o merozoíto. Além disso, células T  $\gamma\delta$  produzem grandes quantidades de IFN- $\gamma$  e ativam DCs.

A resposta imune inata desencadeada contra o Plasmodium pode ser influenciada por polimorfismos genéticos do hospedeiro, o qual passa a apresentar suscetibilidade ou resistência a certos aspectos da doença. Polimorfismo de perda de função no gene que codifica o TLR4 está relacionado à predisposição a malária severa. Isso ocorre, possivelmente, porque a deficiência no TLR4 leva ao menor reconhecimento de PAMPs (especialmente o GPI), o que induz menor resposta ao

parasita no início da doença e menor ativação da resposta imune adaptativa, resultando em dificuldade de resolver a infecção e progressão para quadro grave. Por outro lado, diferentes polimorfismos de ganho de função no gene que codifica a NO sintetase estão relacionados a proteção contra malária severa. Indivíduos que apresentam esses polimorfismos possuem maior produção basal de NO, tendo, por conta disso, maior facilidade em controlar a infecção uma vez que o NO possui efeito antiparasitário contra as formas hepática e sanguínea do parasita. Além disso, a maior produção de NO também reduz a expressão de moléculas que contribuem para a aderência de eritrócitos infectados na vasculatura e a expressão de TNF (o qual, juntamente com outras moléculas pró-inflamatórias, já foi relacionado a quadros graves a doença).

A resposta imune adaptativa inicia-se quando DCs dos linfonodos drenantes da pele e do fígado apresentam antígenos de esporozoítos, merozoítos e hepatócitos e eritrócitos infectados a células T CD4+ e CD8+. Células T CD4+ desenvolvem perfil Th1 e secretam IFN- $\gamma$ , o qual ativa macrófagos e neutrófilos, aumentando sua capacidade fagocítica e sua produção de NO, o que contribui para a eliminação do parasita.

Células T CD4+ também se desenvolvem em células Tfh (células presentes no centro germinativo dos órgãos linfóides secundários), as quais interagem diretamente com células B e influenciam o processo de geração de anticorpos, promovendo troca de isotipo e hipermutação somática. Os anticorpos gerados contra o parasita podem ser direcionados para diferentes fases dos seu ciclo de vida, entre as quais esporozoíto e merozoíto e contra o eritrócito infectado. Eles atuam opsonizando os eritrócitos infectados, impedindo a entrada dos merozoítos nos eritrócitos ou eliminando diretamente os esporozoítos por ADCC.

Células T CD8+ podem promover morte de hepatócitos infectados por meio de perforinas e granzimas. Além disso, também produzem IFN- $\gamma$ , ativando macrófagos e neutrófilos.

Os diferentes cursos da doença variam de paciente para paciente, e o maior causador dessas variações são as respostas imunes desencadeadas por cada indivíduo. A infecção por malária pode levar a patologias como a malária cerebral, principalmente caracterizada por uma hiper parasitemia e excessiva produção de citocinas pró-inflamatórias, levando a uma **tempestade de citocinas**, seguida pelo aumento na expressão de moléculas de adesão, que contribui para o sequestro de

eritrócitos parasitados na microvasculatura cerebral<sup>10</sup>. A produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como o IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  estão associados à supressão da eritropoiese. Essas citocinas contribuem para a redução da produção da eritropoetina e aumento da eritrofagocitose, levando assim a um quadro de anemia grave nos pacientes infectados<sup>23</sup>. A formação de imunocomplexos também influencia no curso da doença, uma vez que esses agregados podem interferir na microcirculação podendo levar, por exemplo, a uma lesão renal aguda<sup>18</sup>.

### **3. Complicações graves da doença**

A insuficiência respiratória aguda é uma complicação temida em adultos com malária falciparum grave (principalmente em mulheres grávidas), que também pode ocorrer em infecções por *P. vivax* e *P. knowlesi*<sup>1,18</sup>. O aumento da permeabilidade capilar pulmonar se desenvolve em até 30% dos pacientes adultos e frequentemente se manifesta após o início do tratamento antimalárico. A patogênese não é totalmente compreendida, mas o dano endotelial mediado pela inflamação pode ter um papel importante. O papel do sequestro do parasita vascular pulmonar não é claro. Na ausência de ventilação mecânica, a mortalidade da síndrome do desconforto respiratório agudo excede 80%. Com ventilação mecânica, a letalidade ainda excede 50% na malária falciparum. O prognóstico é melhor na malária vivax. A insuficiência respiratória aguda geralmente ocorre alguns dias após a instalação da malária, mas pode surgir logo após ou até posterior ao tratamento antimalárico. O edema pulmonar pode evoluir para SARA (síndrome da angústia respiratória aguda), geralmente devido ao aumento da permeabilidade capilar pulmonar<sup>18</sup>.

A lesão renal aguda também é comum em adultos com malária grave. Ele se comporta clínica e patologicamente em forma de necrose tubular aguda. O *P. falciparum* é a espécie causadora da maior parte dos casos de insuficiência renal aguda (IRA), a qual contém, além da necrose tubular, a nefrite intersticial e a glomerulonefrite como achados anátomo-patológicos<sup>5, 13</sup>. Nesta infecção, as alterações tubulares são mais evidentes do que as glomerulares, podendo variar desde um pequeno acometimento até necrose tubular aguda e IRA, frequentemente oligúrica e hipercatabólica. Os eritrócitos infectados pelo parasito, apresentam protruções eletrodensas em sua superfície, que facilita a aderência destes às células endoteliais de vênulas e capilares de diversos órgãos, como os rins, além da

presença de adesinas do *Plasmodium* – como os knobs –, contribuindo para a maior gravidade da doença, através do fenômeno conhecido por citoaderência, que é o principal evento das complicações relacionadas à malária, sendo definida como a ligação mediada pelos receptores das hemácias infectadas pelo *P. falciparum* ao endotélio capilar, sendo um fenômeno biológico ativado pelo parasita e não pelo hospedeiro<sup>5</sup>. Concomitantemente à citoaderência, existe também o processo de formação de rosetas, em que as células infectadas aderem a células não-infectadas, produzindo um efeito sinérgico dos dois fenômenos na patogênese da malária grave, com formação de agregados celulares que interferem na microcirculação. A citoaderência e os eventos embólicos na microcirculação, juntamente com a diminuição da deformabilidade das hemácias reduzem o fluxo sanguíneo sistêmico e causam isquemia renal. A lesão renal aguda está frequentemente associada à disfunção de vários outros órgãos vitais (levando a alta mortalidade) ou pode se desenvolver mais lentamente à medida que outras manifestações da doença remitem. O diagnóstico para IRA ocorre nas situações em que há oligúria (diurese inferior a 400ml/24 horas) e elevação sérica de creatinina e uréia. A hemofiltração ou diálise precoce melhora substancialmente os resultados, especialmente na insuficiência renal hipercatabólica aguda<sup>5, 18</sup>.

Dentre as complicações graves da infecção por *Plasmodium*, nós temos a Malária Cerebral que se trata de uma manifestação clínica relativamente comum da malária grave e a principal causa de óbito, com uma letalidade de 10% a 50%. A malária cerebral ocorre com uma frequência variável, atingindo 0,01% a 16% dos pacientes. É principalmente caracterizada por uma hiper parasitemia e excessiva produção de um tipo de citocinas pró-inflamatórias, seguida pelo aumento na expressão de moléculas de adesão, que contribui para o sequestro de eritrócitos parasitados na microvasculatura cerebral<sup>10</sup>. Nesse sentido, por meio da expressão e transporte dessas moléculas de adesão à superfície de eritrócitos infectados (com destaque à proteína PfEMP1 e às famílias de proteínas RIFINs e STEVORs) o *P. falciparum* gera a formação de rosetas (a ligação de hemácias infectadas a outras não infectadas), bem como a citoaderência entre hemácias infectadas e sua ligação ao endotélio. Dessa forma, os parasitas em células vermelhas sequestradas em capilares periféricos escapam à eliminação esplênica. Além disso, esses agrupamentos de células aderidos aos capilares promovem a obstrução do fluxo sanguíneo periférico, reduzindo a perfusão tecidual e podendo causar hipóxia de

órgãos como o fígado, os rins e o cérebro. A respeito de lesões associadas a este último órgão, os mecanismos de fisiopatologia da malária cerebral ainda são pouco compreendidos. Um problema fundamental na avaliação da patogênese da malária cerebral é a escassez de dados em humanos, pois os testes em tecido cerebral são invasivos, sendo coletados apenas em autópsia. As principais hipóteses para o acometimento dos pacientes à malária cerebral são duas, a teoria mecânica e a teoria da inflamação. Dentre os processos que ocorrem na teoria mecânica, podemos citar: o sequestro de hemácias, entupimento de vênulas e capilares, que comprometem o fluxo sanguíneo e provocam hipóxia (e consequente aumento no metabolismo anaeróbico, produzindo maiores níveis de lactato e com redução do pH local). Assim, não somente a função cognitiva é prejudicada, como também os reflexos sensoriais, podendo ocorrer convulsões, encefalopatia difusa (por vezes localizada) e hemiparesia. A segunda teoria explica a malária cerebral a partir da intensa resposta imune caracterizada pela liberação de citocinas pró inflamatórias (associadas à imunogenicidade de DAMPs liberados por eritrócitos mortos e de antígenos do parasita), aumentando a permeabilidade da barreira hemato-encefálica e causando hipertensão intracraniana, sobretudo em crianças. Esse quadro instala-se de forma progressiva, com manifestações que incluem cefaléia, alterações de comportamento, desorientação, convulsões e coma <sup>10, 18</sup>. Na maior parte dos casos em que a infecção se torna mais severa, o sequestro de células vermelhas nos vasos do tecidos atingidos pode ser observado em análise anátomo-patológica.

Um outro órgão no qual se verifica a presença de agrupamentos de eritrócitos sequestrados e que, assim como os anteriores, também demanda alta perfusão sanguínea é o fígado. Durante a infecção, é comum a ocorrência de morte celular aumentada nesse órgão, não somente pelo rompimento de hepatócitos na liberação de merossomos, mas também pela inflamação no tecido durante a infecção. A presença de células de Kupffer reativas, contendo hemozoína (pigmento do parasita) e eritrócitos parasitados ou não parasitados, é uma frequente característica anátomo-patológica do órgão. Assim, não são raros os casos de malária com hepatoesplenomegalia<sup>36,37</sup>.

Algumas patologias, infecciosas ou não, podem gerar alterações fisiopatológicas semelhantes à malária, dificultando assim o seu diagnóstico. A anemia hemolítica autoimune pode gerar alterações fisiopatológicas semelhantes à infecção por malária, uma vez que é caracterizada como uma condição autoimune

na qual os anticorpos do organismo promovem a destruição das hemácias. O fenômeno de hemólise também ocorre na anemia malárica e leva a um aumento da lise dos eritrócitos, produção reduzida da série vermelha e aumento da captação esplênica, reduzindo assim a quantidade de hemácias circulantes no indivíduo <sup>8</sup>.

As alterações fisiopatológicas da malária também se correlacionam com indivíduos que estão infectados com o vírus da dengue que desenvolvem a forma grave da doença (dengue hemorrágica), pois esses pacientes apresentam graves quadros de trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas). A infecção pelo *P. falciparum* parece estar associada com um estado pró coagulante, caracterizado por trombocitopenia e ativação da cascata de coagulação e sistema fibrinolítico. Contudo, a ocorrência de eventos hemorrágicos na malária é incomum<sup>11,28</sup>.

Dessa forma, exames laboratoriais, associados à sintomatologia, são de extrema importância na determinação do diagnóstico da malária. Sob suspeita clínica de paludismo, é feita a pesquisa do parasita e de alterações morfológicas em células vermelhas associadas a essa parasitose, em esfregaço de sangue periférico com coloração de Giemsa. Assim, diferentes formas do desenvolvimento do plasmodium podem ser observadas em eritrócitos infectados. O diagnóstico diferencial entre as diferentes espécies se baseia no nível de parasitemia e na morfologia do parasita e das células vermelhas parasitadas. Quando se observa uma alta parasitemia, com mais do que 5% das células vermelhas infectadas, é provável que se trate de *P. falciparum*. Essa espécie também é a única cujos gametócitos possuem forma alongada (em “lua crescente”) e eventualmente podem ser observadas granulações de Maurer no citoplasma dos eritrócitos parasitados. *P. ovale* e *P. vivax* se assemelham pelo maior tamanho da célula parasitada, que possui formato ovalado ou fimbriado (isto é, emitindo digitações), além de poderem apresentar granulações de Schüffner (os quais representam vesículas semelhantes a invaginações de pinocitose). Uma maneira de se distinguir estas duas espécies é pelo aspecto do esquizonte maduro: *P. ovale* possui em média 8 merozoítos em arranjo de roseta, enquanto *P. vivax* pode ter de 12 a 24 merozoítos compartilhando o mesmo citoplasma. Por fim, o *P. malariae* é o único cujos trofozoítos são capazes de ocupar de 50% a 75% do volume da célula parasitada, além de poder apresentar granulações de Ziemann <sup>32-34</sup>.

A anemia em pacientes com malária é usualmente normocítica e normocrômica, isto é, as hemácias possuem volume celular e concentração de

hemoglobina corpuscular normais. Contudo, a redução na eritropoiese devido ao cenário inflamatório gera baixa presença de reticulócitos na circulação. Além disso, pode ser verificada maior quantidade de linfócitos e monócitos, bem como a eventual presença do pigmento malárico em monócitos e neutrófilos. Ainda sobre aspectos hematológicos, aspirados e biópsias de medula desses pacientes apresentam-se hipercelulares e com desenvolvimento alterado da linhagem eritrocítica (cujos precursores apresentam anormalidades citoplasmáticas e nucleares). Como ocorre o sequestro do *P. falciparum* em capilares e vênulas, o parasita pode também ser encontrado nessas amostras de medula<sup>35</sup>.

#### **4. Modelos de estudo da malária**

Existem enormes dificuldades em se estudar a malária humana e, devido a isso, diversos modelos experimentais têm sido cada vez mais utilizados. Os primatas neotropicais dos gêneros *Saimiri* e *Aotus* esplenectomizados são os modelos recomendados para estudos experimentais em malária, visto que podem ser infectados por plasmódios humanos. São utilizados também os camundongos, que são considerados modelo para estudo da malária cerebral<sup>29,30</sup>.

#### **5. Referências**

1. ASHLEY, Elizabeth A.; PHYO, Aung Pyae; WOODROW, Charles J. Malaria. *Lancet*, v. 391, n. 10130, p. 1608-1621, 2018.
2. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ações de Controle da Malária. Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica. Distrito Federal: Editora MS. 2005.
3. CLARK, Ian A. et al. Pathogenesis of malaria and clinically similar conditions. *Clinical microbiology reviews*, v. 17, n. 3, p. 509-539, 2004.
4. DONDORP, A. M. et al. Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. *The Journal of infectious diseases*, v. 197, n. 1, p. 79-84, 2008.
5. GÖTZ, Anton et al. Innate immunity to malaria. In: *Malaria*. Springer, Cham, 2017. p. 3-25.
6. GOWDA, D.; WU, Xianzhu. Parasite recognition and signaling mechanisms in innate immune responses to malaria. *Frontiers in immunology*, v. 9, p. 3006, 2018.
7. HALDAR, Kasturi; MOHANDAS, Narla. Malaria, erythrocytic infection, and anemia. *ASH Education Program Book*, v. 2009, n. 1, p. 87-93, 2009.

8. HOBBS, Maurine R. et al. A new NOS2 promoter polymorphism associated with increased nitric oxide production and protection from severe malaria in Tanzanian and Kenyan children. *The Lancet*, v. 360, n. 9344, p. 1468-1475, 2002.
9. IDRO, Richard et al. Cerebral malaria: mechanisms of brain injury and strategies for improved neurocognitive outcome. *Pediatric research*, v. 68, n. 4, p. 267-274, 2010.
10. IVOMB, Francischetti; SEYDEL, K. B.; MONTEIRO, R. Q. Blood Coagulation. Inflammation, and Malaria. *Microcirculation*, p. 81-107, 2008.
11. KING, Thayer; LAMB, Tracey. Interferon- $\gamma$ : the Jekyll and Hyde of malaria. *PLoS pathogens*, v. 11, n. 10, p. e1005118, 2015.
12. KIRCHGATTER, Karin; DEL PORTILLO, Hernando A. Clinical and molecular aspects of severe malaria. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 77, p. 455-475, 2005.
13. KUN, Jürgen F. et al. Nitric oxide synthase 2Lambaréné (G-954C), increased nitric oxide production, and protection against malaria. *The Journal of infectious diseases*, v. 184, n. 3, p. 330-336, 2001.
14. KURUP, Samarchith P.; BUTLER, Noah S.; HARTY, John T. T cell-mediated immunity to malaria. *Nature Reviews Immunology*, v. 19, n. 7, p. 457-471, 2019.
15. KWIATKOWSKI, DOMINIC. Febrile temperatures can synchronize the growth of *Plasmodium falciparum* in vitro. *The Journal of experimental medicine*, v. 169, n. 1, p. 357-361, 1989.
16. MANUAL MSD - Versão Para Profissionais da Saúde. Ciclo de vida do *Plasmodium*. Disponível em: [https://www.msmanuals.com/pt/profissional/multimedia/figure/inf\\_plasmodium\\_life\\_cycle\\_pt](https://www.msmanuals.com/pt/profissional/multimedia/figure/inf_plasmodium_life_cycle_pt) >. Acesso em: 20/10/2021.
17. MILLER, Louis H. et al. The pathogenic basis of malaria. *Nature*, v. 415, n. 6872, p. 673-679, 2002.
18. MOCKENHAUPT, Frank P. et al. Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: common TLR-4 variants predispose to severe malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 103, n. 1, p. 177-182, 2006.
19. MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. *Microbiologia médica*. 7. ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2014
20. OAKLEY, Miranda S. et al. Clinical and molecular aspects of malaria fever. *Trends in parasitology*, v. 27, n. 10, p. 442-449, 2011.
21. SEBINA, Ismail; HAQUE, Ashraful. Effects of type I interferons in malaria. *Immunology*, v. 155, n. 2, p. 176-185, 2018.
22. WEATHERALL, David J. et al. Malaria and the red cell. *ASH Education Program Book*, v. 2002, n. 1, p. 35-57, 2002.
23. WU, Xianzhu et al. Phagosomal acidification prevents macrophage inflammatory cytokine production to malaria, and dendritic cells are the major source at the early stages of infection: implication for malaria protective immunity development. *Journal of Biological Chemistry*, v. 290, n. 38, p. 23135-23147, 2015.
24. CLARK I.A.; ALLEVA L.M.; MILLS A.C.; COWDEN WB. Patogênese da malária e condições clínicas semelhantes. *Clin Microbiol Rev* . 2004; 17 (3): 509-539. doi: 10.1128 / CMR.17.3.509-539.2004

25. MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. Microbiologia médica. 7. ed. Rio de Janeiro (RJ): ELSEVIER, 2014
26. Manual para Profissionais de Saúde na Atenção Básica, Ações de controle da malária, Ministério da saúde, Editora MS, Distrito Federal, 2005. imagem retirada: [https://www.msmanuals.com/pt/profissional/multimedia/figure/inf\\_plasmodium\\_life\\_cycle\\_pt](https://www.msmanuals.com/pt/profissional/multimedia/figure/inf_plasmodium_life_cycle_pt) acesso 20/10/2021 15:37
27. Costa Ade P, Bressan Cda S, Pedro RS, et al. Diagnóstico tardio de malária em área endêmica de dengue na extra-Amazônia Brasileira: experiência recente de uma unidade sentinela no estado do Rio de Janeiro [Delayed diagnosis of malaria in a dengue endemic area in the Brazilian extra-Amazon: recent experience of a malaria surveillance unit in state of Rio de Janeiro]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(5):571-574.
28. ANTUNES, Lucas Freire. Caracterização fenotípica e funcional de células do sistema imune inato na malária cerebral experimental. 2020. 81 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Parasitária) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2020.
29. Pratt-Riccio LR, Riccio EKP, Bianco-Junior C, Alves FA, Baptista BO, Totino PRR, et al. Uso de modelos de primatas neotropicais para pesquisa em malária: um histórico dos 25 anos de colaboração entre o Laboratório de Pesquisa em Malária (IOC, Fiocruz) e o Centro Nacional de Primatas (IEC, SVS). *Rev Pan Amaz Saude.* 2021;12 num esp:e202100462
30. Das BS et al. Malaria and Acute Kidney Injury. 2008. *Seminars in Nephrology.*
31. M. A. Levesque, A. D. Sullivan and S. R. Meshnick Splenic and Hepatic Hemozoin in mice after malaria parasite clearance.
32. Elizabeth A. Zeibig. Parasitologia Clínica: uma abordagem clínico-laboratorial. 2ª edição. 2014.
33. Catherine N. Otto. Rodak's Hematology: clinical principles and applications. Chapter 22: extrinsic defects leading to increased erythrocyte destruction - nonimmune causes. 6ª edição. 2020.
34. Mary Klassen-Fisher, Adolfo Filpo-Betancourt, Ronald C. Neafie. Atlas of Diagnostic Hematology. Chapter 17: Infectious processes in blood and bone marrow. 2021.
35. David J. Roberts. Hematology. 7ª edição. Chapter 158 - Hematologic aspects of parasitic diseases.
36. Parnpen Viriyavejakul, Vasant Khachonsaksumet, Chuchard Punsawad. Liver changes in severe Plasmodium falciparum malaria: histopathology, apoptosis and nuclear factor kappa B expression. 2014.
37. Oranan Prommano, Urai Chaisri, Gareth DH Turner, Polrat Wilairatana, David JP Ferguson, Parnpen Viriyavejakul, Nicholas J White and Emsri Pongponratn. A quantitative ultrastructural study of the liver and the spleen in fatal falciparum malaria. 2005.