

# Anticorpos anti-eritrocitários em pacientes com Coombs direto positivo infectados com malária por *P.vivax* e *P.falciparum*

## Anti-erythrocytes antibodies in patients with positive direct Coombs infected with *P.vivax* and *P.falciparum* malaria

Cristina Motta Ferreira; Maria das Graças da Costa Alecrim; William Antunes Ferreira; Felicien Gonçalves Vasquez & Nelson Abraham Fraiji

**RESUMO** - Para se determinar a prevalência de anticorpos anti-eritrocitários de grupo sanguíneo foram analisadas 247 amostras de sangue de pacientes com malária *vivax* e *falciparum* com teste de Coombs direto positivo atendidos na Fundação de Medicina Tropical Manaus-Amazonas no período entre setembro/99 a março/2000. Realizaram-se os testes laboratoriais de Coombs direto, dosagens de hemoglobina, bilirrubina e eletroforese de proteínas. Das amostras testadas, 13,3 % apresentaram Coombs direto positivo, sendo o anticorpo da classe IgG (33,3 %) o mais freqüente. Dos pacientes com malária *vivax* e Coombs direto positivo, 17% apresentaram anemia possivelmente devido a hemólise por auto-imunidade com o envolvimento da gamaglobulina IgG. Não foram detectados anticorpos contra antígenos de grupos sanguíneos nem aloanticorpos séricos. Torna-se necessário a realização de outras pesquisas para avaliação da existência de associação entre a positividade do Coombs direto e anemia ou se a mesma interfere ou não com o curso da doença.

**PALAVRAS-CHAVE** - Hemoglobina, Citocinas, Fenotipagem, Antiglobulina, Linfócitos.

**SUMMARY** - To determine the prevalence of anti-erythrocytes blood group antibodies 247 blood samples were analysed in patients with *vivax* and *falciparum* malariae with positive direct Coombs tests at the Tropical Medicine hospital in Manaus-Amazonas from september/99 to mars/2000. Direct Coombs tests, hemoglobin and bilirubin titration and protein electrophoresis were performed on the serum samples. Of the tested samples, 13,3% presented positive direct Coombs tests and the IgG class (33,3 %) was the most frequent. Of the patients with *vivax* malaria and positive direct Coombs, 36,4% presented anaemia possibly due to autoimmune hemolysis with the involvement of the IgG gamaglobulin. No any antibody against blood group antigens nor alloantibody were detected in the patient's serum. It becomes necessary to continue this researches for evaluate the association between the positivity of the direct Coombs tests and anaemia and if interferes with the course of the disease.

**KEYWORDS** - Hemoglobin, citocin, antiglobulin, fenotyping, linfocytes

### INTRODUÇÃO

A malária continua sendo uma doença com grande impacto social no mundo e cerca de 300 a 500 milhões de pessoas são infectadas anualmente. Nos Estados Unidos, a estimativa é de 1000 casos/ano com 5 a 10 mortes (Hickmann, 2003; OMS, 2003). Na África o número de óbitos anuais oscila de 1 a 1,5 milhões, sendo as crianças com idade entre um a cinco anos as mais atingidas. No Brasil, no ano de 2000 foram registrados 605.408 casos de malária sendo 122.820 por *P. falciparum* e 475.674 por *P. vivax*, 6021 por *P. falciparum*+ *P. vivax* e 893 por *P. malari-ae* (FMT/IMT-AM/Funasa, 2000).

A patogênese da malária é bem conhecida, sendo decorrente do ciclo eritrocítico do *Plasmodium*. A malária causada pelo *P.falciparum* é a mais severa devido ao fato de produzir doença microvascular, o que a torna diferente fisiopatologicamente da malária *vivax* que, em certas condições, pode apresentar quadro clínico de menor gravidade, devido a resposta imune ser mais do tipo inflamatória e hemolítica (Hickmann, 2003).

As hemácias quando parasitadas pelo *P.falciparum*, deformam-se e tendem a se aderir aos pequenos vasos (citoaderência) bloqueando-os e diminuindo a perfusão tecidual, ocasionando acidose metabólica. As hemácias lisadas liberam os merozoítos e o sistema imunológico sofre estimulação respondendo com a ativação de diferentes tipos celulares como os linfócitos T, macrófagos e liberação de citocinas, como o TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa), que contribui para o quadro febril característico da doença (Hickmann, 2003; Bouharoun *et al.*, 1990; Kakkilaya,

2000). A anemia presente nos pacientes com malária decorre da lise eritrocitária e pelo efeito supressivo do TNF- $\alpha$  na eritropoiese. A hipoglicemia freqüentemente observada na infecção pelo *P.falciparum*, é causada pela depleção do glicogênio hepático, do consumo parasitário e pelos níveis elevados do TNF- $\alpha$  (Hickmann, 2003; Corbett, 2003; Bouharoun *et al.*, 1990; Kakkilaya, 2000).

Em decorrência disto, o sistema imune estimula a produção de anticorpos anti-eritrocitários que podem ser tanto da classe IgM quanto IgG. A ação isolada da IgM não limita o crescimento parasitário, sendo necessário o envolvimento dos monócitos sanguíneos via receptor Fc dessa imunoglobulina, após ligação ao parasita (Bouharoun *et al.*, 1990; Kakkilaya, 2000). A alteração da membrana dos eritrócitos infectados (Knobs) estimula a produção de anticorpos IgG que também aderem na superfície das hemácias não parasitadas induzindo a uma lise imuno mediada, que pode ocorrer de forma rápida, periódica, em intervalos de horas ou dias (Crane, 1991; Ritter *et al.*, 1993; Jakobsen *et al.*, 1977; Amil *et al.*, 2000).

Essa lise imuno mediada pode ocasionar anemia hemolítica tanto por anticorpos quentes (IgG) quanto frios (IgM) ou ambos (IgG + IgM), com dois mecanismos: O primeiro, seria caracterizado por hemólise intravascular na qual o anticorpo se ligaria aos eritrócitos ativando o sistema complemento, ocasionando a lise. Baseados nesta hipótese, Crane *et al.* (1991) e Ritter *et al.* (1993) observaram em seu estudo que quatro entre dez pacientes infectados com *P.falciparum* apresentaram episódios de hemólise prolongada, mesmo após a eliminação do parasita. Já o segundo mecanismo de hemólise, caracterizado por lise extravascular, ocor-

Recebido em 24/03/2006

Aprovado em 20/07/2007

<sup>1</sup>Mestre em Patologia Tropical - Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Centro Universitário Nilton Lins; <sup>2</sup>Doutora em Doenças Tropicais. Fundação de Medicina Tropical do Amazonas; <sup>3</sup>Mestre em Patologia Tropical. Fundação Alfredo da Matta; <sup>4</sup>Doutor em Hematologia. Universidade Federal do Amazonas.

ria devido a destruição eritrocitária pelo sistema retículo-endotelial, decorrente da sensibilização por anticorpos IgG ou IgG e complemento (C3).

Uma das formas laboratoriais de se detectar hemácias sensibilizadas por anticorpo e/ou complemento é através do teste de Coombs direto (teste da antiglobulina direta) (Salawu *et al.*, 2002). Foi após a introdução dessa metodologia que vários casos de anemia acentuada e alguns com positividade prolongada foram detectados (Nkrumak, 1973; Mc Gregor, 1978; Woodruff, 1979; Facer, 1979; Abdalla *et al.*, 1982). Na região norte do Brasil, mais precisamente no estado do Amazonas, mesmo com elevada incidência anual da doença, ainda pouco se sabe sobre a presença ou não desses anticorpos no sangue de pacientes e a relação ou não com quadro de anemia hemolítica grave comumente observado na clínica. No intuito de se responder a esta questão, Colauto e colaboradores (1981), realizaram um estudo no município de Humaitá, interior do Estado do Amazonas, e não detectaram aloanticorpos eritrocitários para grupo sanguíneo e nem positividade nos testes de Coombs direto. Dados referentes a anticorpos anti-eritrocitários relacionados com sistemas de grupos sanguíneos e anemia hemolítica na cidade de Manaus-Amazonas, ainda são inexistentes. Portanto, o presente trabalho tem por objetivo determinar a presença de anticorpos anti-eritrocitários em pacientes infectados com malária por *P.vivax* e *P.falciparum* com teste de Coombs direto positivo. Acredita-se que o mesmo contribuirá para o tratamento dessa doença e auxiliará na prevenção da anemia hemolítica que possa vir a acometer tais pacientes.

## MATERIAL E MÉTODOS

Participaram do estudo 247 pacientes, de ambos os sexos, sendo 157 com malária por *P.vivax* e 90 com malária *P.falciparum*, atendidos no ambulatório da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT/IMT-AM) e Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), no período de setembro/99 a março/2000. Realizou-se um estudo de prevalência transversal com componentes analíticos, de amostragem casual não probabilística, no qual foram incluídos pacientes com idade a partir de 18 anos, com malária *vivax* ou *falciparum*, portadores de uma ou mais infecções, mulheres até quatro gestações sem aborto prévio, e pacientes que nunca receberam transfusão sanguínea. Foram excluídos pacientes com idade menor que 18 anos, grávidas, mulheres com mais de quatro gestações e pacientes que apresentaram doenças hematológicas associadas. O grupo controle foi constituído por 30 doadores de sangue aptos para doação.

Para se correlacionar o teste de Coombs direto positivo, dosagem de hemoglobina e eletroforese de proteínas, as amostras de sangue total dos pacientes colhidas por punção venosa, ao diagnóstico da malária (dia D0), foram submetidas às dosagens de hemoglobina, para caracterização do quadro anêmico, e eletroforese de proteínas pelo método de zona com acetato de celulose, desenvolvida de acordo com os critérios estabelecidos por Naoum, 1990.

A frequência de anticorpos dirigidos contra antígenos do sistema de grupo sanguíneo, de alo-anticorpos séricos, da classe mais freqüente e da positividade do teste de Coombs direto, foi determinada após os testes imunohematológicos da antiglobulina direta (TAD) em gel centrifugação Liss/Coombs 37°C Diamed, antiglobulina humana indireta (AHI) de triagem em Polietilenoglicol (Peg) e gel centrifugação Liss/Coombs a 37°C com painel constituído por duas suspensões de hemácias fenotipadas. As amostras posi-

tivas na triagem imunohematológica foram submetidas a um painel de identificação pelo método de gel centrifugação constituída por dez suspensões de hemácias fenotipadas Biotest e onze suspensões de hemácias fenotipadas Diamed, utilizando-se as técnicas de Liss/Coombs 37°C, gel neutro papaína 37 °C Diamed, Peg e técnica salina a +4°C (Vengelen, 1996).

O cálculo das amostras tanto para a malária *vivax* como para a malária *falciparum* foi feito a partir da prevalência da doença utilizando-se o epi-table do programa epi-info (1997) da Organização Mundial de Saúde. Para as variáveis qualitativas e quantitativas foram utilizados os Testes de Qui-quadrado com correção de Yates e Pearson para testar o nível de associação entre as mesmas com uma significância de 5% ( $\alpha=0,05$ ), (Toledo & Ovale, 1981; Siegel, 1979; Epi-info, 1977; Martins, 1996).

## RESULTADOS

A análise das amostras revelou que 75,2 % (118/157) eram de pacientes do sexo masculino infectados com malária *vivax*, enquanto que 24,8 % (39/157) do sexo feminino. Na malária *falciparum*, 71,1 % (64/90) do sexo masculino e 28,9 % (26/90) do sexo feminino.

Detectou-se 13,3 % (33/247) de positividade no teste de Coombs direto sendo que, 14 % (22/157) foram nos casos de malária *vivax* e 12,2 % (11/90) na malária *falciparum* (Tabela 1) sendo a classe IgG a mais frequentemente encontrada.

TABELA I

Frequência de Teste de Coombs direto positivo realizado no dia D0 nos pacientes com malária *falciparum* e *vivax*

| Testes de Coombs       | <i>P. falciparum</i> |              | <i>P. vivax</i> |              |
|------------------------|----------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                        | n                    | %            | n               | %            |
| Coombs direto positivo | 11                   | 12,2         | 22              | 14,0         |
| Coombs direto negativo | 79                   | 87,8         | 135             | 86,0         |
| <b>Total</b>           | <b>90</b>            | <b>100,0</b> | <b>157</b>      | <b>100,0</b> |

Os testes de auto-absorção e de pesquisa e identificação de anticorpos irregulares com painel de hemácias fenotipadas, não detectaram nenhum anticorpo sérico irregular ou autoanticorpo com especificidade contra antígenos eritrocitários, somente os anticorpos séricos naturais da classe IgM (Tabela 2).

TABELA II

Frequência de Aloanticorpos séricos naturais detectados no Dia D0 nos pacientes com malária *falciparum* e *vivax*

| Aloanticorpos Séricos | <i>P. falciparum</i> |              | <i>P. vivax</i> |              |
|-----------------------|----------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                       | n                    | %            | N               | %            |
| Presença              | 68                   | 75,6         | 120             | 76,4         |
| Ausência              | 22                   | 24,4         | 37              | 23,6         |
| <b>Total</b>          | <b>90</b>            | <b>100,0</b> | <b>157</b>      | <b>100,0</b> |

Em relação ao sistema complemento, as frações C3 e C4 não foram pesquisadas especificamente. Não se detectou diferença nos casos de anemia entre pacientes com malária *vivax* e *falciparum* ou entre o teste de Coombs direto positivo e malária *vivax* ou *falciparum* (Tabela 3, 4).

TABELA III

Frequência de anemia detectada nos pacientes com malária *vivax* e teste de Coombs direto

| Anemia                        | Teste de Coombs Direto |            |            |              |
|-------------------------------|------------------------|------------|------------|--------------|
|                               | Positivo               |            | Negativo   |              |
|                               | n                      | %          | n          | %            |
| Anêmicos ( $\leq 12,0$ g/dl)  | 28                     | 36,4       | 29         | 21,5         |
| Não anêmicos ( $> 12,0$ g/dl) | 14                     | 63,6       | 106        | 78,5         |
| <b>Total</b>                  | <b>42</b>              | <b>100</b> | <b>135</b> | <b>100,0</b> |

$\chi^2$  de Pearson: p-valor=0,1272

**TABELA IV**  
**Frequência de anemia em pacientes com malária falciparum e teste de Coombs direto**

| Anemia                        | Teste de Coombs Direto |              |           |              |
|-------------------------------|------------------------|--------------|-----------|--------------|
|                               | Positivo               |              | Negativo  |              |
|                               | n                      | %            | n         | %            |
| Anêmicos ( $\leq 12,0$ g/dl)  | 2                      | 18,2         | 23        | 29,1         |
| Não anêmicos ( $> 12,0$ g/dl) | 9                      | 81,8         | 56        | 70,9         |
| <b>Total</b>                  | <b>11</b>              | <b>100,0</b> | <b>79</b> | <b>100,0</b> |

$\chi^2$  com correção de Yates: p-valor=0,6898

O teste de eletroforese demonstrou uma elevação com significância estatística nos valores da fração gamaglobulina em relação às duas malárias (Tabela 5 e 6).

**TABELA V**  
**Nível da fração gamaglobulina em pacientes com malária Vivax e teste de Coombs Direto**

| Fração Gamaglobulina       | Teste de Coombs Direto |              |            |              |
|----------------------------|------------------------|--------------|------------|--------------|
|                            | Positivo               |              | Negativo   |              |
|                            | n                      | %            | n          | %            |
| Elevada ( $\leq 1,5$ g/dl) | 12                     | 54,5         | 44         | 32,1         |
| Normal ( $> 1,5$ g/dl)     | 10                     | 45,5         | 91         | 67,9         |
| <b>Total</b>               | <b>22</b>              | <b>100,0</b> | <b>135</b> | <b>100,0</b> |

P=0,0462

**TABELA VI**  
**Nível da fração Gamaglobulina em Pacientes com Malária Falciparum e Teste de Coombs Direto**

| Fração Gamaglobulina       | Teste de Coombs Direto |              |           |              |
|----------------------------|------------------------|--------------|-----------|--------------|
|                            | Positivo               |              | Negativo  |              |
|                            | n                      | %            | n         | %            |
| Elevada ( $\geq 1,5$ g/dl) | 9                      | 81,8         | 28        | 35,4         |
| Normal ( $< 1,5$ g/dl)     | 2                      | 18,2         | 51        | 64,6         |
| <b>Total</b>               | <b>11</b>              | <b>100,0</b> | <b>79</b> | <b>100,0</b> |

P=0,0093

## DISCUSSÃO

Como o teste de Coombs direto apresenta valor preditivo de origem imune em doentes com anemia hemolítica, uma das causas da positividade dos mesmos nos pacientes com malária vivax (14 %) e falciparum (12,2 %), poderia decorrer da presença do anticorpo IgG e/ou IgM com ou sem complemento, representando uma anemia hemolítica auto-imune, provavelmente secundária a uma exposição dos antígenos eritrocitários aos parasitas maláricos, ou ainda pela produção de anticorpo IgG contra antígenos maláricos solúveis adsorvidos as hemácias (Abdalla & Weatherall, 1982; Duran & Rodrigues, 2000). Achados semelhantes foram encontrados em amostras de 160 crianças Gambienses, dentre as quais, 50 % apresentaram teste de Coombs direto positivo (Facer *et al.*, 1979; 1980). Em outro estudo, os mesmos autores verificaram que em 51/53 crianças gambienses a positividade do teste de Coombs permaneceu prevalente por períodos acima de seis semanas sem evidência de hemólise. Entretanto, esses dados são divergentes quando associados aos resultados do teste de Coombs direto realizado por Colauto *et al.* (1981) em 109 pacientes no município de Humaitá, estado do Amazonas, no qual não detectaram positividade no referido teste. Deste modo se faz necessária uma avaliação mais precisa a fim de que se possa detectar as razões pelas quais essa população apresentou tal característica. Os testes de auto-absorção e pesquisa e identificação de anticorpos irregulares com painel de hemácias fenotipadas, não detectaram nenhum anticorpo irregular ou autoanticorpo com especificidade contra antígenos eritrocitários.

Os dados obtidos em nossa pesquisa foram semelhantes aos obtidos por Colauto *et al.* (1981), no município de Humaitá-Amazonas, no qual também não foram detectados anticorpos séricos irregulares com especificidade contra antígenos de grupos sanguíneos. Em relação ao sistema complemento, as frações C3 e C4 não foram pesquisadas especificamente. Nossa pesquisa não revelou diferença nos casos de anemia entre pacientes com malária vivax e falciparum ou entre o teste de Coombs direto positivo e malária vivax ou falciparum. Já Nkrumak (1973) e Woodruff (1979) detectaram anemia acentuada com redução parasitária relacionada ao teste de Coombs direto positivo, sugerindo como causa a hemólise por autoimunidade com o envolvimento dos anticorpos IgG e/ou IgM, ou diferença na resposta imune de cada paciente relacionada com a virulência parasitária, ou a genética do organismo ou então, as variações na exposição do paciente ao parasita malárico (Zuckerman, 1966; Jakobsen *et al.*, 1977; Abdalla & Weatherall, 1982; Perlmann *et al.*, 2000; Stinardel *et al.*, 2000).

A elevação com significância estatística nos valores encontrados da fração gamaglobulina no teste de eletroforese em relação às duas malárias, sinalizou uma possível relação entre a elevação média da concentração no nível de anticorpo da classe IgG no plasma dos doentes e o envolvimento na resposta imunológica das imunoglobulinas IgG e IgM indicando que o anticorpo IgG desempenha um papel importante contra a infecção malárica (Targett, 1970; Mac Gregor, 1970; Cox, 1970; Aucan *et al.*, 2000; Perlmann *et al.*, 2000). Nosso estudo possibilitou estudar e conhecer o comportamento sorológico dos anticorpos anti-eritrocitários no soro dos pacientes com teste de Coombs direto positivo portadores de malária vivax ou falciparum que habitam a região amazônica brasileira. De acordo com os dados obtidos neste trabalho, podemos concluir que nas amostras de sangue de pacientes com malária vivax e falciparum não foram detectados anticorpos com especificidade para antígenos de grupos sanguíneos nem anticorpos séricos irregulares, somente os anticorpos naturais; a frequência de positividade no teste de Coombs direto no dia D=0 foi de 12,2 % nos pacientes com malária falciparum e 14 % nos com malária vivax; a gamaglobulina IgG demonstrou envolvimento nas duas infecções maláricas e não foi detectada anemia entre pacientes com teste de Coombs direto positivo e malária vivax ou falciparum.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os que participaram do projeto: Aos colegas do Laboratório de Análises Clínicas da Fundação HEMOAM e Laboratório de Malária da Fundação de Medicina Tropical de Manaus. Este trabalho é resultado da dissertação de mestrado em Patologia Tropical pela UFAM da primeira autora (Ferreira, C M).

## REFERÊNCIAS

1. Abdalla, S.M; Weatherall, D.J. The direct antiglobulin test in *Plasmodium falciparum* malaria. British Journal of haematology, volume 51, página: 415-425, 1982.
2. Amil, M; Casais, C. Anemia hemolítica auto-imune: problemas de diagnóstico e tratamento em apresentações pouco frequentes. Discussão de 5 casos clínicos. Revista de Medicina Transfusional, volume 1, página: 16-21, 2000.
3. Aucan, C.; Traoré, Y.; Tall, F.; Nacro, B.; Traoré-Leroux, T.; Fumoux, F.; Rihet, P. High immunoglobulin G2 (IgG2) and low IgG4 levels are associated with human resistance to *Plasmodium falciparum* malaria. Infection & immunity, volume 68(3), página: 1252-1258 2000.

4. Bouharoun-Tayoun, H.; Druilhe, P. Antibodies that protect humans *Plasmodium falciparum* blood stages do not on their own inhibit parasite growth and invasion in vitro, but act in cooperation with monocytes. The Journal of Experimental Medicine, volume 172(6), página: 1633-1641, 1990.
5. Crane, G.G. Malaria e Anemia. Editorial da Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, volume 24(3), página: 131-136, 1991.
6. Colauto, E. M.; Silva, E. A.; Correa, F. M. A.; Colauto, R.; Barboza, A. F.; Vadileti, C.; Meira, D.A. Malaria no município de Humaitá, estado do Amazonas. X. incidência de anticopros anti-eritrocitários na população geral e em doentes. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, volume 23,(5), set/out, 1981.
7. Corbett, C.E.P. Is cytoadherence the pathogenetical basis of cerebral malaria? Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, vol 91, suppl, nov. Mini-conferences. Acesso em 22 jul.2003.
8. Cox, F. E. G. The Specificity of immunoglobulin G and immunoglobulin M in the Fluorescent-antibody test for malaria parasites in mice. Bulletin of the World Health Organization, volume 143(2), página: 209-350, 1970.
9. Epi-Info. 1 Versão 6.0 b, OMS, Jan., 1997.
- 10.a. Facer, C.A.; Bray, R.S. Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with *Plasmodium falciparum* malaria. I. Incidence and class specificity. Clinical and Experimental Immunology, volume 35: página 119-127, 1979.
- 10.b. Facer, C.A.; Bray, R. S.1 Direct Coombs antiglobulin reactions in Gambian children with *Plasmodium falciparum* malaria. III. Incidence and class specificity. Clinical and Experimental Immunology, volume 35: página 119-127, 1980.
11. Hickmann, M.S. Case based pediatrics for medical students and residents. Malaria. Cap.VI, volume 30, Internet, 2003.
12. Jakobsen, P.H.; Byggbjerg, I.C.; Theander, T.G.; Hviid, L.; Fujioka, H.; Aikawa, M.; Bayoumi, R.A.; Koch, C. Soluble haemoglobin is a maker of recent *Plasmodium falciparum* infection. Immunology Letters, volume 59 (1), página: 35-42, 1977.
13. Kakkilaya, B.S. Malaria web site. Complications of malaria. 17 jan. 1999. disponível em: <http://www.geocities.com/hotsprings/resort/5403/complicat.05.01/2000> acesso em : 5 jan de 2000.
14. Mac Gregor, I.A.. Tropical aspects of the epidemiology of malaria II. Israel Journal of Medical Sciences, volume 14, página: 523-536, 1970.
15. Mac Gregor, I.A. Tropical aspects of the epidemiology of malaria I. Israel Journal of Medical Sciences, volume 14, página: 523-536, 1978.
16. Martins, G. A. 6 ed., São Paulo, Atlas, 1996, 60p.
17. Naoum, P.C. Eletroforese Técnicas e Diagnóstico. 1ª ed. Livraria Santos, São José do Rio Preto- São Paulo, 1990, 100p.
18. Nkrumak, F.K. Severe anemia associated with malaria in children. Ghana Medical Journal, volume 12, página: 17-21, 1973.
19. Organização Mundial de Saúde. 2003. Divisão de controle de doenças tropicais. Malaria. Microbiology & Immunology. Update: January 7. acesso em 22 jul. 2003
20. Perlmann, P.; Hevdvig, P.; Looareesuwan, S.; Krudsoos, S.; Skano, S.; Matsumoto, Y.; Brittenham, G.; Blomberg-Troye, M.; Aikawa, M. Contrating Functins of IgG Antimalarial in Uncomplicated and severe *Plasmodium falciparum* malaria. American Journal of tropical medicine & Higiene, volume 62(3), página: 373-377, 2000.
21. Ritter K; Kuhlencord, A.; Thomssen, R.; Bommer, W. Prolonged haemolytic anemia in malaria and autoantibodies against triosephosphate isomerase. Lancet, volume 27, página: 1333-1334, 1993.
22. Salawu, L.; Durosinmi, M.A. Autoimmune haemolytic anaemia: pattern of presentation and management outcome in a Nigerian population: a ten-year experience. African. Journal of Medicine and Science, volume 31(2), página: 97-100, 2002.
23. Siegel, G. Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento. Rio de Janeiro, 1979, 80p.
24. Stinardel, H.A.; Yaman-Alf, F.; Genton, B.; Alpers, M.P.; Smith, T.A. Assessment of Different sources of variation in the Antibody responses to specific malaria antigens in Children in Papua New Guinea. International Journal of Epidemiology, volume 29(3), página: 579-586, 2000.
25. Targett, G.A.T. Antibody response to *Plasmodium falciparum* malaria. Clinical and experimental Immunology, volume 7(4), página: 510-517, 1970.
26. Toledo & Ovale, I. Estatística Básica. São Paulo, Atlas, 1981, 50p.
27. Vengelen V. Technical Manual 12ª ed. American Association of Blood Banks- AABB, Bethesda. Maryland, 1996, 752p.
28. Woodruff, A.W.; Ansdellve, V.E.; Pettitt, L.E. Cause of anaemia in malaria. Lancet, volume 1, página: 1055-1057, 1979.
29. Zuckerman, Avivah. Recent Studies on factors Involved in Malarial A Military Medicine, volume 131, página: 1201-1216, (Supl.), 1966.

#### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Cristina Motta Ferreira  
 Av. Constantino Nery, 2533 Res. Maria da Fé aptº-704-bloco B. São Geraldo.  
 CEP- 69050-001 Manaus-Amazonas.  
 Telefone-0XX-92-3635-64-72 ou 0XX92-81-15-07-30.  
 E-mail- williamantunes@vivax.com.br

## IFCC WorldLab 2008

20<sup>th</sup> International Congress of Clinical Chemistry  
 35º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas  
 8º Congresso Brasileiro de Citologia Clínica



28 de setembro a 02 de outubro 2008  
 Fortaleza - CE - Brasil



Sociedade  
 Brasileira de  
 Análises  
 Clínicas

A SBAC facilita para você ir ao  
 maior congresso mundial de  
 Análises Clínicas.

**Promoção de Aniversário**  
 Inscrições a R\$ 400,00 até 31 de março.  
 Corra e aproveite!

Maiores informações:  
 21 2187-0800 - geral@sbac.org.br - www.sbac.org.br