

A contribuição da anemia falciforme como fator de proteção da malária.

The contribution of sickle-cell anemia as a protective factor for malaria

Andréa Honório Soares¹, Eduardo da Silva Galindo¹, Maria Paula Marques de Oliveira¹,
Tamara de Carli Lima

Soares, A. H; Galindo, E. S; Oliveira, M. P. De; Lima, T. D

¹Centro Universitário Tabosa de Almeida/ASCES-UNITA, Caruaru, Brasil

Av. Portugal, 584, Bairro Universitário- Caruaru - PE – Brasil

e-mail: tamaralima@asc.es.edu.br

Resumo

A malária é uma das arboviroses mais nocivas causada por parasitas altamente infecciosos. Foi observado que indivíduos com anemia falciforme dispõe de características celulares individuais que resultam numa resistência natural aos agentes infecciosos dessa doença. O objetivo deste artigo é revisar como a anemia falciforme age como efeito protetor para a malária, descrevendo os processos moleculares dos pontos de vista bioquímico e imunológico que resultam nessa proteção. O estudo trata-se de uma revisão de literatura através de consultas nas plataformas medline, lilacs e pubmed. Utilizando descritores apresentados no vocabulário estruturado (DeCS). Esses mecanismos dependem de variações genéticas tanto do hospedeiro quanto do parasito, de fatores ambientais e do estágio em que o parasita se encontra. O aumento da fagocitose devido a polimerização da hemoglobina causada pelos altos níveis de monóxido de carbono é um dos exemplos assim como a redução da citoaderência que impede a evolução para malária cerebral que tem como fator positivo a redução do parasita nas células falcizadas. Os mecanismos envolvidos na proteção a malária onde a parasitemia é endêmica ainda são pouco compreendidos, porém novos estudos irão surgir para complementar e auxiliar a compreensão de tais mecanismo.

Palavras chaves: Anemia falciforme. Malária. Hemoglobinopatias, *Plasmodium falciparum*

Abstract

Malaria is one of the most harmful arboviruses caused by infectious parasites. It was observed that individuals with sickle cell anemia have individual cellular characteristics that result in a natural resistance to the infectious agents of this disease. The objective of this article is review how sickle cell anemia acts as a protective effect for malaria, describing the molecular processes from the biochemical and immunological points of view that result in this protection. The study is a literature review through consultations on the medline, lilacs and pubmed platforms. Using descriptors presented in structured vocabulary (DeCS). These mechanisms depend on genetic variations of both host and parasite, environmental factors and the stage in which the parasite is found. The increase phagocytosis during the polymerization of hemoglobin caused by the high levels of carbon monoxide is one of the examples as well as the reduction of cytoadherence that prevents the evolution to cerebral malaria has as a positive factor the reduction of the parasite in the falcized cells, the mechanisms involved in the protection of malaria where the parasitemia is endemic are still little understood, but new studies will arise to complement and to assist in the understanding of such mechanisms.

Keywords: Sickle cell. Malaria. Hemoglobinopathies. *Plasmodium falciparum*.

Introdução

A Malária, também conhecida como paludismo, é uma doença parasitária que está entre as infecções por protozoários que mais causa morte e casos de morbidade principalmente nos países subequatoriais. Segundo a Organização Mundial de Saúde¹, a malária é uma das arboviroses mais perigosas ainda existente no mundo uma vez que possui um sistema de disseminação rápido e de difícil contenção. O seu ciclo endêmico envolve a transmissão dos parasitas (que podem ser de cinco espécies diferentes) pela picada do mosquito *Anopheles* infectado e a instalação e replicação do mesmo no organismo humano que consequentemente justifica o surgimento dos sinais clínicos. Além de poder ser alastrada pelo contato direto entre uma pessoa que apresenta a infecção e outra que não². As formas mais graves da malária estão associadas a dois tipos de protozoários essencialmente: *Plasmodium vivax* e *Plasmodium falciparum*³. Comumente, todas as espécies de *Plasmodium* atacam células do fígado, destruindo os glóbulos vermelhos que são essenciais para a reprodução do protozoário. A destruição dos glóbulos vermelhos pelo parasita da malária

parece ser vital durante o desenvolvimento no interior da hemácia. A degradação da hemoglobina presente nas hemácias em aminoácidos, são um eficiente caminho metabólico uma vez que os mesmos são utilizados como fonte de nutrientes pelo parasita⁴.

Todo o ser humano é suscetível a malária e a mesma pode ser contraída diversas vezes, uma vez que não se é conferida proteção total pelo sistema imune quando da presença do parasita. Porém foi observado que algumas características individuais de podem resultar numa resistência natural contra a doença, tais como a ausência de antígeno Duffy nos glóbulos vermelhos, hemoglobinopatia (HbS) e as enzimopatias, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase⁵.

Os distúrbios das hemoglobinas humanas ou hemoglobinopatias como são mais conhecidas, possuem uma característica hereditária recessiva. Elas reúnem um conjunto de alterações genéticas e cromossômicas que resultam na modificação morfológica e funcional de cada proteína. As principais patologias incluem as talassemias e as doenças falciformes⁶. Um dos tipos de Hb variantes mais encontradas é a hemoglobina S (HbS) a qual ocorre por meio de uma mutação de ponto posição número 6 do cromossomo 11 (cadeia beta da hemoglobina) que ocasiona a troca do aminoácido valina pelo ácido glutâmico na proteína codificada. Isso faz com que a estrutura molecular externa seja afetada, gerando uma hemácia com formato de foice porém o seu funcionamento não desenvolve transformações tão consideráveis⁷.

Segundo Loureiro⁸ no Brasil, cerca de 0,1% a 0,3% da população negra é afetada pela doença. Em seu estudo uma amostragem de 9,349 pacientes diagnosticados com a doença falciforme, relatou que a proporção de casos do sexo masculino correspondeu a 50% nos três estados estudados: São Paulo, Bahia e Rio de Janeiro, A média de idade dos pacientes observados que evoluíram para óbito foi de 26,5 BA , 31,5 RJ e 30 SP mostrando que a frequência de mortes em adultos e 25 vezes maior do que em crianças. Segundo o estudo de Félix⁹ estima-se que a cada ano nascem 3500 crianças com doença falciforme e 200,000 com o traço falciforme. O artigo também trouxe uma variante do estudo anterior relatando haver uma predominância no gênero feminino de 59,6%.

Sendo assim, os portadores do genótipo HbS conferem alto grau de resistência à malária grave e os mecanismos que justificam essa proteção são relatados na literatura como sendo devido a reação do sistemas imunológico e das propriedades bioquímicas desses eritrócitos. Portanto o objetivo desta revisão é descrever a contribuição da anemia falciforme, como fator de proteção contra o *P. falciparum*, descrevendo os processos moleculares do

ponto de vista imunológico e bioquímico. Uma vez que muitos estudos estão contribuindo com informações cada vez mais atualizadas, que vem nos ajudando a compreender como se dá essa proteção mesmo que parcial para os portadores dessa hemoglobinopatias.

Método

Este trabalho caracteriza-se como um estudo de revisão de literatura integrativa de caráter descritivo. O mesmo foi baseado em artigos originais, em língua portuguesa ou inglesa, entre os anos de 1980 aos dias atuais, obtidos em três bases de dados: MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino-americana em Ciências de Saúde) PUBMED (U.S National Library of Medicine). Os descritores utilizados foram: Anemia falciforme, Malária, Hemoglobinopatias, *Plasmodium falciparum*, em concordância com os Descritores em Saúde (DeCs). Como critério de exclusão foram descartados artigos incompletos. Foram identificados 90 trabalhos e, após as exclusões das repetições, foram lidos 30 resumos, sendo excluídos os trabalhos não relevantes. Entre estes se encontravam estudos que não tem como tema central a proteção da anemia falciforme na malária. Foram selecionados para análise artigos originais nacionais e internacionais, excluindo-se, portanto, trabalhos que não traziam como tema anemia falciforme, malária, assim como trabalhos que são trabalharam com o foco do mecanismo de proteção da anemia falciforme contra a malária. Foram selecionados 21 artigos, divididos de acordo com o tema: anemia falciforme (4 artigos) malária (5 artigos) mecanismo de proteção da anemia falciforme contra a malária (8 artigos) hemoglobinopatias e genética (4 artigos).

Resultado e discussão

Proteção contra a malária

Além de sua relevância como sendo a parasitose que mais ameaça à saúde pública, a anemia falciforme desde a sua descoberta em 1946 tem provocado mudanças e curiosidades que cercam a biologia da população humana principalmente por ter provido uma das poucas demonstrações convincentes de vantagem seletiva dos heterozigotos. Os indivíduos homozigotos (HbSS) por não terem uma grande chance de se reproduzir deveriam ocasionar uma diminuição constante da frequência do gene HbS em cada geração, o que não ocorre.

Surgindo a questão sobre qual é a força que mantém o alelo HbS em alta frequência em populações humanas. Se baseando na semelhante distribuição geográfica das duas doenças (malária e anemia falciforme), Haldane¹⁰ em 1949 hipotetizou que o traço falciforme poderia fornecer proteção contra as formas graves da malária. Em seguida Anthony Allison¹¹ demonstrou que a alteração morfológica do eritrócito na anemia falciforme, o qual assume formato de foice faz com que ocorra hipóxia nos vasos sanguíneos. Seja essa mutação homozigótica ou heterozigótica acaba gerando um ambiente hostil para a proliferação do parasita causando uma diminuição da taxa de potássio intracelular um encolhimento osmótico dos eritrócitos e sua alta concentração de hemoglobina¹².

O genótipo HbAS parece fornecer proteção substancial contra a forma grave da malária, cerca de 91%, mas pouca ou nenhuma proteção contra a parasitemia sugerindo que essas características interferem especificamente em mecanismo patogênicos que governam as transições da parasitização para doenças graves e infecções fatais. Do ponto de vista biológico, essas percepções destacam a co-evolução do hospedeiro e parasita e servir como um modelo de seleção de equilíbrio. De uma perspectiva clínica, estes relacionamentos representam um modelo natural de proteção contra a vida severa ameaçando a malária, que pode ser usada para isolar os mecanismos da patogênese do parasita. Ao evitar que parasitas da malária causem doenças, essas variantes dos glóbulos vermelhos podem nos ajudar a descobrir mecanismos clinicamente significativos de patogênese e investigá-los como alvos para terapias futuras¹³.

Fator de proteção molecular e bioquímico.

O mecanismo molecular que justifica o efeito de proteção é mediado pela enzima heme oxigenase-1, que produz monóxido de carbono que protege contra a malária cerebral, uma vez que o gás impede que o parasita *Plasmodium* cause a reação (formação de rosetas) que leva a morte do hospedeiro¹³. Um estudo *in vitro* realizado por Roth¹⁴ visualizou como a hemoglobina polimerizada atua parasitando células vermelhas e supôs que um aumento na hemoglobina polimerizada ou um pH intracelular reduzido pode causar aumento da falcização. Esse suposto aumento de glóbulos vermelhos parasitados em indivíduos HbAS promove a fagocitose aumentada das células infectadas e, conseqüentemente, resultar em redução da parasitária nesses indivíduos em comparação a indivíduos HbAA. Outros estudos

relataram que o *P. falciparum* em seu estágio conhecido como “em anel” não cresceu em hemácias HbAS sob baixa tensão de oxigênio. Foi observado também que o crescimento de parasitas foi inibida em células sanguíneas HbAS falciforme e não falciforme, sugerindo que fatores além da falcização também afetam o crescimento do parasita. Tem sido hipotetizado que as condições intra-eritrocíticas específicas das hemácias HbAS, como baixo potássio intracelular¹⁵, altas concentrações de hemoglobina¹⁶ ou encolhimento osmótico do glóbulo vermelho¹⁷ causar um inóspito ambiente para parasitas.

Foi observado que a eficiência do *P. falciparum* para invadir as células HbAS é menos em comparação às células HbAA devido a baixa tensão de oxigênio como mostra do estudo de Luzzato¹⁸, mais estudos subsequentes não conseguiram replicar esses resultados como na pesquisa de Ayi¹⁹ em 2004. Alterações bioquímicas e mecânicas em indivíduos portadores da hemoglobina HbAS infectadas têm mostrado alteração na progressão da doença. A formação de rosetas, que tem como principal intenção a ligação de *P. falciparum* dos glóbulos vermelhos infectados aos glóbulos vermelhos não infectados leva a formação de obstruções microcirculatórias teciduais que caracterizam basicamente o princípio do surgimento da malária cerebral. Porém foi observado que a produção dessas rosetas parece ser afetada em hemácias HbAS infectadas com *P. falciparum* sob condições desoxigenadas, colaborando diretamente para redução da expressão de superfície de proteínas de adesão dos eritrócitos e evitando as obstruções circulatórias consideravelmente. Conferindo então, uma proteção real contra a malária severa em indivíduos portadores da hemoglobina HbAS¹³.

Fator de proteção molecular Imunológico.

Em relação ao sistema imunológico inato, a fagocitose por monócitos sobre as hemácias de portadores da hemoglobina HbAS infectados com *P. falciparum* se mostrou mais eficiente na fase de anel do parasita, mostrada também no estudo de Ayi¹⁹ que fez essa comparação com células HbAA infectadas, evidenciando um papel desse sistema imunológico na proteção contra o *P. falciparum*. A fagocitose aumentada pode ser devido ao aumento da apresentação de opsoninas, incluindo IgG ligada à membrana, C3c, hemicromos ligados à membrana e a banda agregada 3. O aperfeiçoamento dessa opsonização e liberação de parasitas nos glóbulos vermelhos do sangue e do baço podem levar a um aumento na apresentação antigênica e desenvolvimento anterior de imunidade adquirida em portadores HbAS em comparação com os indivíduos HbAA. Um estudo transversal de Urban²⁰ em crianças do Kenyan encontrou

diminuição dos níveis de células dendríticas mielóides e monócitos em indivíduos com HbAS durante períodos saudáveis e malária, sugerindo aumento do recrutamento de células monócitos e dendríticas para o baço.

A imunidade ainda está entre uns dos parâmetros importantes associado a proteção contra a malária. Buscando compreender a baixa incidência de malária em crianças, um estudo de Davis²¹ realizado com 601 crianças entre 1 a 10 anos na Kampala e Uganda, utilizando a metodologia de genotipagem para distinguir cepas de parasita, mostrou que indivíduos heterozigotos HbAS adquirem menos cepas de parasitas no sangue durante o estágio de contato e após a infecção possuem uma baixa carga parasitária além de uma menor taxa de progressão da doença, comparadas a indivíduos homozigotos HbAA. Esse parâmetro não foi constatado em crianças mas jovens e sim nos primeiros 10 anos de vida determinando que essa proteção se caracterizou de maneira inata¹³. Observa-se uma alta frequência de doenças genéticas dos eritrócitos em lugares endêmicos para malária, graças a uma proteção seletiva, dada pela síntese defeituosa das hemoglobinas ou pela alta fagocitose que ocorre nas hemácias parasitadas. Outras hemoglobinopatias como Beta e a Alfa-talassemia e deficiências enzimáticas estão diretamente ligadas à resistência celular para o surgimento da malária. Contudo, observa-se em estudos de casos-controle sobre níveis de gravidade e mortalidade, que eritrócitos falcêmicos infectados pelo *Plasmodium* são mais susceptíveis a aumentarem sua exposição em relação ao estresse oxidativo e conseqüentemente serem fagocitados com mais constância¹².

Conclusão

É evidente que existe uma relação de proteção entre os indivíduos portadores de anemia falciforme contra a infecção, manifestação e o desenvolvimento da malária. Os resultados sugerem vários mecanismos que em conjunto estão envolvidos na proteção proporcionada pela mutação pontual presente nos indivíduos portadores da hemoglobina S.

Tanto a presença da enzima heme-oxidase quanto a fagocitose aumentada das células falcizadas e o encolhimento osmótico dos eritrócitos dos indivíduos infectados, são fatores que contribuem para criar condições desfavoráveis para que o parasita possa completar sua fase sanguínea, dessa forma a grande vantagem desse mecanismo é impedir que o parasita consiga invadir vários eritrócitos, evitando assim a formação de rosetas e também seu desenvolvimento intra eritrocitário. Imunologicamente o aumento da resposta

linfoproliferativa assim como os níveis mais altos de IgG são fatores que têm papel no sistema imunológico dos portadores desta hemoglobinopatia e que confere proteção total ou parcial aos sintomas mais severos da malária.

O entendimento dos mecanismos que justificam essa proteção são de extrema importância, pois uma vez compreendidos terão grandes contribuições futuras em relação a produção de novos fármacos e vacinas para o tratamento mais eficaz dessas doenças.

Agradecimentos

Eterna gratidão a esta universidade e seu corpo docente que proporcionaram pela sua administração a conclusão desse curso superior. A Nossa orientadora Tamara de Carli Lima, pelo suporte, nas correções e incentivos em todos os momentos.

Ao nossos pais pelo amor incondicional e paciência durante esses quatro anos de estudos. E a todos que direta ou indiretamente colaboraram para nossa formação.

O nosso muito obrigado!

Referências.

1. Brasil, Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da malária no Brasil [Internet]. [Brasília]: Ministério da Saúde; 2006 [acesso em 29 de setembro de 2018]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/svs>
2. Elguero E, Délicat-Loembet LM, Rougeron V, et al. Malaria continues to select for sickle cell trait in Central Africa. *Proc of the Nat Acad of Sci.* 2015 Jun; 112(22):7051-7054.
3. Snow RW, Guerra CA, Noor AM, et al. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nat.* 2005 Mar; 434(7030):214-217.
4. Goldberg DE, Slater AFG. The pathway of hemoglobin degradation in malaria parasites. *Parasit today.* 1992; 8(8):280-283.
5. Rey L. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nas Américas e na África.* 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
6. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FA, et al. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. *Rev Bras de Hemat e Hemot.* 2000; 22(2):111-121.
7. Galiza-Neto GC, Pitombeira MS. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J Bras de Pat e Med Lab.* 2003; 39(1):51-56.
8. Loureiro MM, Rozenfeld S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. *Rev de S pub.* 2005 Dez; 39(6):943-949.

9. Felix AA, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. Rev Bras de Hemat e Hemot. 2010 mai; 32(3):203-208.
10. Haldane JBS. Disease and evolution. La ric sci. 1949; 19(1):68-76.
11. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. British med jour. 1954; 1(4857):290-294.
12. Gil LHS, Tada MS, Katsuragawa TH, et al. Urban and suburban malaria in Rondônia (Brazilian Western Amazon) II: perennial transmissions with high anopheline densities are associated with human environmental changes. Mem do Inst Oswaldo Cruz. 2007; 102(3):271-276.
13. Gong L, Parikh S, Rosenthal PJ, et al. Biochemical and immunological mechanisms by which sickle cell trait protects against malaria. Mal Jour. 2013; 12(1):3-9.
14. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJM. Cellular mechanism for the protective effect of haemoglobin S against *P. falciparum* malaria. Nature. 1978; 274(5672):701-703.
15. Friedman MJ. Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. Proc of the Nat acad of sci. 1978; 75(4):1994-1997
16. Orjih AU, Chevli R, Fitch CD. Toxic heme in sickle cells: an explanation for death of malaria parasites. The Am joun of trop med and hyg. 1985; 34(2):223-227.
17. Ginsburg H, Handeli S, Friedman S, et al. Effects of red blood cell potassium and hypertonicity on the growth of *Plasmodium falciparum* in culture. Zeit fur parasit. 1986; 72(2):185-199.

18. Luzzatto L, Nwachuku-Jarrett ES, Reddy, S. Increased sickling of parasitised erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle-cell trait. *The lancet*. 1970; 295(7642):319-321.
19. Ayi K, Turrini F, Piga A, et al. Enhanced phagocytosis of ring-parasitized mutant erythrocytes: a common mechanism that may explain protection against falciparum malaria in sickle trait and beta-thalassemia trait. *Blood*. 2004; 104(10):3364-3371.
20. Urban BC, Shafi MJ, Cordery DV, et al. Frequencies of peripheral blood myeloid cells in healthy Kenyan children with α^+ thalassemia and the sickle cell trait. *The Am joun of trop med and hyg*. 2006; 74(4):578-584.
21. Davis JC, Clark TD, Kemble SK, et al. Longitudinal study of urban malaria in a cohort of Ugandan children: description of study site, census and recruitment. *Malaria Joun*. 2006; 5(1):18-22.