



PÓS-GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

RELAÇÃO ENTRE PORTADORES DA Hb S E A RESISTÊNCIA AO
Plasmodium **sp.: UMA REVISÃO**

LAURA VILELA SOUZA

São José do Rio Preto – SP

2017

LAURA VILELA SOUZA

RELAÇÃO ENTRE PORTADORES DA Hb S E A RESISTÊNCIA AO
Plasmodium sp.: **UMA REVISÃO**

Artigo apresentado como trabalho de conclusão de curso para obtenção do título de Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial pela Academia de Ciência e Tecnologia.

São José do Rio Preto – SP

2017

RESUMO

A malária é uma das endemias parasitárias mais importantes do mundo, que afeta principalmente populações de áreas subtropicais e tropicais, incluindo o Brasil. Existem uma variedade de polimorfismos que influenciam a patogênese e resposta do hospedeiro ao Plasmodio, dentre eles a hemoglobina S. A correlação entre essas duas doenças se deve ao fato de que a mutação para AF foi fortemente selecionada, pois a presença do traço falciforme protegeria de alguma maneira, o indivíduo de contrair essa parasitose. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo esclarecer os mecanismos que fazem com que indivíduos portadores da hemoglobina S sejam resistentes à malária. O estudo foi construído a partir de revisão da literatura, utilizando as bases de dados SciELO e PubMed, além de livros. Achados da literatura sugerem uma variedade de hipóteses, dentre elas a redução do potássio intracelular, levando a morte do parasito; A expressão da enzima heme oxigenase-1 e alterações na capacidade de ligação entre células endoteliais e receptores de membrana dos eritrócitos, ambas evitam o surgimento da malária grave. Conclui-se que a Hb S realmente protege, mesmo que parcialmente, os eritrócitos contra o processo hemolítico causado por infecções de plasmódios. Apesar de todo o conhecimento disponível, ainda não se sabe de fato qual o mecanismo biológico que efetua a proteção dos eritrócitos.

Palavras-chave: Doença falciforme, Malária, Proteção.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) é uma doença hemolítica de caráter genético e hereditária (OAKIS; BENTO; SILVA, 2013), caracterizada pela presença de eritrócitos com formato anormal (forma de foice) (FIGUEIREDO et al., 2014). Essa doença é originada devido a uma mutação no cromossomo 11, a qual resulta na substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia β da globina (DI NUZZO; FONSECA, 2004), subsequentemente ocorre transformação da hemoglobina normal, chamada hemoglobina A (HbA) em uma hemoglobina anormal, denominada de hemoglobina S (HbS) (AQUINO; PASSOS, 2008; MARQUES et al., 2012).

Em condições de hipóxia, ocorre a polimerização da HbS e todas as alterações causadas pela desoxi-Hb atuam contra a estrutura do citoesqueleto dos eritrócitos, resultando em modificações na morfologia (formação de células falciformes), e de maneira mais grave pode lesar a estrutura da membrana levando à hemólise (NAOUM, 2000; MARQUES et al., 2012). De acordo com Naoum (2000), os eritrócitos falcêmicos na circulação possuem um aspecto rígido anormal e também maior possibilidade de se aderirem ao endotélio vascular. Esta interação entre as células

endoteliais e as células falcêmicas pode resultar em vaso-oclusão com trombose e formação de fibrose, especialmente no baço e medula óssea, com crises dolorosas e lesões crônicas de órgãos (MARQUES, 2012).

Em relação a constituição genética, esta é determinada pela expressão de pares de genes alelos, herdados do pai e da mãe. Sendo assim, no caso da doença falciforme o padrão de herança genética é autossômico recessivo e o indivíduo expressa a doença quando o gene da globina beta S está em homozigose (HbSS), conhecida por anemia falciforme, ou quando está em heterozigose, em associação do gene beta S com outras variantes, como HbC, HbD e HbE, ou então em interação com a talassemia beta. No entanto, a presença de apenas um alelo da globina beta A, associada a outro alelo S, apresenta um padrão de heterozigose (HbAS), sendo esse indivíduo caracterizado como portador do traço falciforme (TF), este não apresenta manifestações clínicas da doença falciforme (BRASIL, 2015; MONTEIRO et al., 2015).

A doença falciforme é uma enfermidade ligada à descendência de populações originárias principalmente da África subsaariana, assim como da Índia, Arábia Saudita e de países do mediterrâneo. Presentemente, a DF atinge grande parte da população mundial (BRASIL, 2015). Sugere-se que a dispersão do gene da Hb S tenha ocorrido pelo deslocamento de ancestrais humanos do continente africano para outras regiões, sendo que no Brasil a sua introdução ocorreu em regiões específicas e durante a colonização através do tráfico de pessoas escravizadas entre os séculos XVI e XVIII (TELELAB, 2015).

No Brasil, a distribuição da doença não é homogênea entre as regiões e em decorrência da grande miscigenação, observa-se que entre 0,1% a 0,3% da população é acometida por essa hemoglobinopatia (SANTOS; CHIN, 2012; BRASIL, 2015), em especial nas regiões Norte e Nordeste, onde são encontradas as maiores taxas de prevalência de 6% a 10%, respectivamente, ao passo que, no Sul e Sudeste, a taxa é de 2% a 3% (TELELAB, 2015). Devido a sua gravidade, a DF é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um importante problema de saúde pública, com elevado impacto na morbimortalidade da população afetada (TELELAB, 2015), assim como a malária.

A malária é uma doença parasitária que pode ser causada por quatro protozoários do gênero *Plasmodium*: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*, sendo que no Brasil somente os três primeiros são encontrados e sua transmissão se dá pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles* (BRAGA; FONTES, 2011). Esta

doença possui ampla distribuição geográfica, principalmente em regiões tropicais e subtropicais, onde o continente africano é o mais acometido. No Brasil, as maiores incidências são verificadas nos Estados do Acre, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará e Tocantins (REINERS et al., 2010; GOMES et al., 2011).

A capacidade do *Plasmodium* sp. de infectar as hemácias, além de causar alterações estruturais e funcionais nas mesmas, possui também a potencialidade de produzir hiperparasitemias, relacionada à gravidade da infecção. Os sintomas característicos da malária incluem, mal-estar, cefaleia, cansaço, febre alta e calafrios. Já as principais alterações clínico-patológicas envolvidas na malária grave abrangem o acometimento do sistema nervoso central, anemia grave, disfunção pulmonar, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal, choque, hipoglicemia, acidose metabólica e disfunção hepática (BRAGA; FONTES, 2011; GOMES et al., 2011).

Como citado anteriormente a HbS é muito frequente na população do continente Africano e esse fato serviu como barreira natural para a expansão do protozoário *Plasmodium* sp. (BRASIL, 2015). Diversos estudos têm associado o surgimento da DF como forma de resistência à infecção por malária, visto que, já é demonstrado que há uma diminuição da invasão e desenvolvimento do plasmódio na célula falciforme (SANTOS; CHIN, 2012; CARLOS, 2013).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo esclarecer os mecanismos que fazem com que indivíduos portadores da hemoglobina S sejam resistentes à malária.

2. MÉTODOS

O estudo foi construído a partir de revisão da literatura, utilizando-se os descritores malária (Malaria), doença falciforme (Sickle cell disease), hemoglobina S (Hemoglobin S), resistência (Resistance) e proteção (Protection). Os artigos foram pesquisados na base de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*U. S. National Library of Medicine*). Além da utilização de artigos, também foram usados livros como parte integrante do levantamento bibliográfico.

3. UMA BREVE SINOPSE DA LITERATURA CIENTÍFICA

A malária é uma das doenças parasitárias mais importantes mundialmente, responsável pelo grande impacto na saúde pública principalmente das áreas tropicais e subtropicais em decorrência do seu alto grau de morbimortalidade. São estimados que ocorrem 225 milhões de casos da doença com cerca de 781 mil mortes por ano, sendo que esta doença já vem afetando a população global desde a antiguidade (CAMARGO, 2003; WHO, 2010; MATHIAS, 2013).

Como a malária é uma doença de elevada prevalência há milhares de anos, esta tem exercido uma pressão seletiva no genoma humano, especialmente nos eritrócitos, os quais desempenham o papel de células hospedeiras durante o ciclo de vida do protozoário *Plasmodium* sp. (KWIATKOWSKI, 2005; MACHADO et al., 2010; LONGLEY et al., 2011; MATHIAS, 2013).

Dessa forma, genes que afetam a estrutura e/ou a funcionalidade dos eritrócitos são descritos como associados à resistência natural contra a malária ou os seus sintomas (WILLIAMS, 2006; MACHADO et al., 2010), como, por exemplo, as talassemias, o antígeno Duffy, sistema ABO, deficiência de piruvato cinase (PK), deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6DP), inclusive hemoglobinopatias, como a doença falciforme (TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005; MATHIAS, 2013). Estas condições relacionadas às características das hemácias representam formas de proteção apenas parciais, no entanto, suficientes para evitar quadros mais graves da doença (TORRES; BONINI-DOMINGOS, 2005).

Nesta breve revisão são abordados possíveis mecanismos subjacentes a proteção contra malária, dando especial ênfase na população portadora da hemoglobina S.

Alguns estudos associam esta proteção com a dificuldade que este protozoário têm em invadir e crescer dentro dos eritrócitos falciformes, uma vez que, nessas células o nível de potássio intracelular está diminuído em decorrência da afinidade reduzida da hemoglobina S pelo oxigênio, causando dessa forma, a morte do parasito (BRAGA; FONTES, 2011).

Pesquisa de Ferreira et al. (2011) revelou que o mecanismo que confere efeito protetor da hemoglobina falciforme contra a malária é mediado por uma enzima chamada heme oxigenase-1 (HO-1), cuja expressão é induzida pela presença de hemácias falciformes. A HO-1 induz a produção de monóxido de carbono (CO), esse

gás impede que o parasita *Plasmodium* cause uma reação que leva à morte do hospedeiro, sem afetar o ciclo de vida do mesmo.

Williams et al. (2005) realizaram estudo com 3.000 crianças residentes na Costa do Quênia e verificaram que a Hb S foi protetora de 50% contra a malária clínica leve, 75% contra a admissão no hospital para a malária e cerca de 90% contra a malária grave ou complicada.

Outra linha de estudo que vem sendo explorada está relacionada com a aderência de antígenos do parasito a receptores do endotélio vascular. O principal fator de virulência do *P. falciparum* decorre de sua capacidade de ligação a receptores do endotélio vascular, através de antígenos variantes de superfície (VSA), os quais são exportados para a membrana da hemácia infectada (WAHLGREN et al., 1999; CARLOS, 2013).

O principal VSA é a PfEMP-1 (Proteína de Membrana do Eritrócito 1), sendo esta essencial para a sobrevivência e crescimento do parasito dentro do hospedeiro, possuindo grande associação com a malária cerebral (FONAGER et al., 2012; MANGANO et al., 2015). A PfEMP-1 pode se ligar a diferentes receptores existentes no endotélio vascular, como CD36, ICAM-1, PECAM-1/CD31, dentre outros (CARLOS, 2013), e a consequência dessa aderência pode resultar em complicações clínicas graves, que induzem variadas alterações inflamatórias e metabólicas (FERREIRA; SILVA-NUNES, 2009; CARLOS, 2013).

Estudos demonstraram que os eritrócitos com anemia falciforme (HbS) afetam a expressão de VSAs na superfície das mesmas, não permitindo a formação adequada de *Knobs* (conjunto de VSAs, formando protuberâncias) em sua superfície, além de interromper o processo patogênico de sequestro, deslocando o parasito da circulação profunda para periferia, sendo então eliminados no baço (FAIRHURST et al., 2005; CHOLERA et al., 2008; MANGANO et al., 2015). Dessa forma, quando os parasitos infectam indivíduos com hemoglobinopatias, estes manteriam certa capacidade de citoaderência, mesmo em condições adversas, no entanto, não seriam capazes de levar à malária grave (MACHADO, 2010; CARLOS, 2013).

4. CONCLUSÃO

A Hb S realmente protege, mesmo que parcialmente, os eritrócitos contra o processo hemolítico causado por infecções de plasmódios. Apesar de todo o

conhecimento disponível, ainda não se sabe de fato qual o mecanismo biológico que efetua a proteção dos eritrócitos. É provável que a proteção ocorra a partir da incapacidade de transmissão intercelular entre células endoteliais e receptores de membrana dos eritrócitos, em algumas pessoas. Entretanto, não se pode desconsiderar processos metabólicos intra eritrocitários que, quando competentes, impedem a evolução do ciclo dos plasmódios no seu interior.

REFERÊNCIAS

Aquino ES, Passos NCR. Anemia falciforme: fatores ao diagnóstico e tratamento. **Revista Acadêmica da FAMAM TEXTURA**. Cruz das Almas, 2008; 3:23-40.

Braga EM, Fontes CJF. In: Neves DP, Melo AL, Linard PM. **Parasitologia humana**. Atheneu, Rio de Janeiro, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília, DF, 82p., 2015.

Camargo EP. Malária, Maleita, Paludismo. **Ciência e Cultura**, 2003; 55:26-30.

Carlos BC. **Antígenos variantes de superfície de hemácias infectadas por *Plasmodium falciparum* na Amazônia brasileira: Aderência a receptores do endotélio vascular (CD36 e ICAM-1) e reconhecimento por anticorpos**. São Paulo, 2013. 27p. Tese (Programa de Pós-Graduação em Biologia da Relação Patógeno-hospedeiro). Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Cholera R, Brittain NJ, Gillrie Mr, Lopera-Mesa TM, Diakitè SA, Arie T. Impaired cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes containing sickle hemoglobina. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2008; 105:991-6.

Di Nuzzo VP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. **The Journal Pediatrics**, Rio de Janeiro, 2004; 80:347-54.

Fairhurst RM, Baruch DI, Brittain NJ, Ostera GR, Wallach JS, Hoang HL. Abnormal display of PfEMP-1 on erythrocytes carrying haemoglobin C may protect against malaria. **Nature**, 2005; 435:1117-21.

Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora Â, Palha NR, Rabelo S, Henri A, Beuzard Y, Soares MP. Sickle Hemoglobin Confers Tolerance to *Plasmodium* Infection. **Cell**, 2011, 145, 398-409.

Ferreira UM, Silva-Nunes M. Malária. In: Lopes AC, editor. **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Roca; 2009; 3:4114-22.

Figueiredo AKB, Santos FAV, Sá LHS, Sousa ND. Anemia falciforme: abordagem diagnóstica laboratorial. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, Juazeiro do Norte, 2014; 12:96-103.

Fongner J, Pasini EM, Braks JÁ, Klop O, Ramesar J, Remarque EJ, Vroegrijk IO, Van Duinen SG, Thomas AW, Khan SM, Mann M, Kocken CH, Janse CJ, Franke-Fayard BM. Reduced CD36-dependent tissue sequestration of Plasmodium-infected erythrocytes is detrimental to malaria parasite growth in vivo. **J Exp Med**. 2012; 209:93-107.

Gomes AP, Vitorino RR, Costa AP, Mendonça EG, Oliveira MGA, Siqueira-Batista R. Malária grave por *Plasmodium falciparum*. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. 2011; 23:358-369.

Kwiatkowski DP. How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. **The American Journal of Human Genetics**, 2005; 77:171-190.

Longley R, Smith C, Fortin A, Berghout J, McMorran B, Burgio G, Foote S, Gros P. Host resistance to malaria: using mouse models to explore the host response. **Mamm Genome**, 2011; 22:32-42.

Machado P, Mendes C, Rosário VE, Arez AP. A contribuição dos polimorfismos humanos do eritrócito na proteção contra a malária. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, 2010; 1:85-96.

Marques V, Souza RAAR, Ramos LJ, Zan RA, Meneguetti DUO. Revendo a anemia falciforme: sintomas, tratamentos e perspectivas. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, 2012; 3:39-61.

Mangano VD, Kabore Y, Bougouma EC, Verra F, Sepulveda N, Bisseye C, Santolamazza F, Avellino P, Tiono AB, Diarra A, Nebie I, Rockett DA, Sirima SB, Modiano D. Novel Insights into the protective role of hemoglobina S and C against *Plasmodium falciparum* parasitemia. **The Journal of Infectious Diseases**, 2015; 212:626-34.

Mathias JLS. **Caracterização molecular da desidrogenase da glicose-6-fosfato e hemoglobinopatias em pacientes em malária por *Plasmodium vivax***. Manaus, 2013. 140p. Dissertação (Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas).

Monteiro ACB, Dorigatti DH, Rodrigues, AG, Silva JBM. Anemia falciforme, uma doença caracterizada pela alteração no formato das hemácias. **Saúde em foco**, n. 7, 2015.

Naoum, PC. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. **Rev.bras.hematol.hemoter**, 2000; 22:05-22.

Oakis LL, Bento, ACG, Silva NA. Anemia falciforme: Os malefícios ocasionados pela anemia falciforme em indivíduos homocigóticos. **Revista Fiar: Revista do Núcleo de Pesquisa e Extensão**, Ariquemes, 2013; 2: 149-171.

Reiners AAO, Azevedo RCS, Ricci HA, Souza TG. Adesão e reações de usuários ao tratamento da malária: implicações para a educação em saúde. **Texto Contexto Enferm**, 2010; 19:536-44.

TELELAB. Ministério da Saúde. **Doença Falciforme conhecer para cuidar**. Brasília, 2015. 40p.

Torres FR, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas humanas - hipótese malária ou efeito materno? **Rev. bras. hematol. hemoter.**, 2005; 27:53-60.

Wahlgren M, Treutiger CJ, Gysin J. Cytoadherence and rosetting in the pathogenesis of severe malaria. In: Wahlgren M, Perlmann P, editor. *Malaria: molecular and clinical aspects*. Amsterdam: **Harwood Academic Press**; 1999. 289-327.

Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, Alexander ND, Kortok M, Snow RW, Marsh K. Sickle Cell Trait and the Risk of Plasmodium falciparum Malaria and Other Childhood Diseases. **The Journal of Infectious Diseases**, 2005; 192: 178–186.

Williams TN. Red blood cell defects and malaria. **Molecular and Biochemical Parasitology**, 2006; 149:121-127.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Malaria Report (2010)**. Disponível em: who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html.