ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA: MALÁRIA.

Cristina Gonçalves Pinto.

RESUMO
A anemia hemolítica adquirida, se dá por mecanismo de hemólise extrínseco, ou seja, resultantes de fatores externos que danificam os eritrócitos normais. O controle da malária e o combate à anemia estão entre os programas prioritários da Organização Mundial da Saúde (OMS). A malária é uma causa importante da anemia hemolítica, caracterizando a infecção pelas quatro espécies de Plasmodium sp. Estas espécies se instalam nos eritrócitos, provocando hemólise e assim utilizando-se do ferro para nutrição. Dentre as espécies a infecção pelo parasita Plasmodium falciparum, é o que mais preocupante, pois a manifestações são graves. O presente trabalho destina-se a abordar a relação entre a anemia hemolítica e a malária.

Palavras chaves: Anemia, Malária, e Infecção.

INTRODUÇÃO

Anemia e malária coexistem em diversas regiões do mundo. Sendo a malária uma causa importante de anemia hemolítica. A malária é uma doença infecciosa, causada por protozoários pertencentes à classe Sporozoa, família Plasmodiidae, gênero Plasmodium. Acomete crianças e adultos, sendo uma infecção debilitante, por vezes fatal e amplamente distribuída entre as regiões tropicais e subtropicais do globo. Quatro espécies infectam e produzem doença nos seres humanos: Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale e Plasmodium vivax. (OLIVEIRA,2004).

Esta doença causa grande problema de saúde em uma vasta região dos trópicos e subtrópicos. Ela representa um dos principais riscos de saúde para pessoas que viajam para regiões de clima quente. Em algumas regiões do mundo, os mosquitos portadores da malária desenvolveram resistência aos inseticidas. Além disso, os parasitas desenvolveram resistência a alguns antibióticos. Isso levou a uma dificuldade de controlar tanto a taxa de infecção quanto a propagação da doença. A malária falciparum, um dos quatro tipos diferentes de malária, afeta uma proporção maior de hemácias que outros tipos de malária e é muito mais grave, e

consequentemente uma hemólise mais rápida. Ela pode ser fatal em questão de horas após o aparecimento dos primeiros sintomas. (World Malaria Report/WHO 2013).

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) mostram que seu impacto sobre as populações humanas continua aumentando: ocorre em mais de 90 países, pondo em risco cerca de 40% da população mundial estima-se que ocorram de 300 a 500 milhões de novos casos, com média de um milhão de mortes por ano. Representa, ainda, risco elevado para viajantes e migrantes, com casos importados em áreas não-endêmicas. (BRASIL,2009)

No Brasil, o maior número de casos é registrado na região Amazônica, cujas condições ambientais e socioculturais favorecem a expansão de sua transmissão. (BRASIL,2009)

De acordo com World Malaria Report/WHO 2013, países onde a malária é endêmica, medidas vem sendo gradualmente implementadas ou incrementadas no sentido de deter sua incidência, melhorar os indicadores e taxas de prevalência e de mortalidade, tais como aumento da oferta de mosquiteiros impregnados com inseticida às crianças africanas, e distribuição de medicamentos antimaláricos (derivados de artemisinina) aos pacientes com malária falciparum, sobretudo àquelas menores de cinco anos, na África.

Por esses motivos, a OMS recomenda que seu diagnóstico precoce e tratamento rápido devem ser os primeiros elementos básicos estabelecidos em qualquer programa de controle. (BRASIL, 2009).

Apesar das tentativas de controle, o Brasil ainda é um dos principais responsáveis pela manutenção da malária na América do Sul. O Norte é a região de maior ocorrência. No início da década de 90 a região era responsável por 60% dos casos de malária do país, chegando a serem registrados, em 1999, 630.985 casos da doença. (OLIVEIRA,2004).

A infecção ocorre pelas espécies dos parasitas da malária ocorre pela inoculação de esperozoítos por meio da picada do mosquito *Anopheles* infectado. Após um período de replicação e amadurecimento no fígado, são formados esquizontes teciduais, cuja ruptura libera uma grande quantidade de merozoítos na circulação sanguínea, estes interagem com as proteínas da membrana eritrocitária e invadem as hemácias onde se transformam em trofozoítos e amadurecem para esquizontes de células vermelhas, rompendo-as. O quadro clínico da malária caracteriza-se por calafrios, febre e sudorese, além de esplenomegalia ao exame

físico. Os episódios de intensos tremores e febre coincidem com a destruição maciça das hemácias. (NAOUM,2010).

No hemograma, há anemia normocítica e normocrômica de variável intensidade, resultante do processo hemolítico. Podendo ocorrer discreta leucocitose com monocitose e, frequentemente, há plaquetopenia. (NAOUM,2010).

A anemia constitui um dos parâmetros clínicos que mais despertam a atenção por estar intimamente relacionada à presença do plasmódio nos eritrócitos, onde ao se multiplicar por esquizogonia promove a lise dessas células, com subseqüente invasão de novos eritrócitos. Entretanto, nem sempre a anemia é compatível com a densidade parasitária podendo mesmo aparecer ou até se intensificar após a negativação da parasitemia, demonstrando que sua fisiopatogenia é multifatorial e complexa, envolvendo provavelmente além da lise de eritrócitos pela ação direta dos parasitos, a fagocitose de eritrócitos parasitados ou sensibilizados por complexos imunes, a formação de autoanticorpos contra os eritrócitos, a liberação de citocinas por linfócitos Th1 e Th2, que podem causar distúrbios na eritropoiese e/ou na produção da eritropoietina. (VENTURA, 2010)

Grande parte da mortalidade da doença é atribuída à gravidade da anemia, principalmente na infância. Quando o agente etiológico é o Plasmodium falciparum, as propriedades de cito aderência favorecem o sequestro deste parasita na microcirculação cerebral e a doença pode evoluir para sua forma mais grave, levando alguns pacientes ao óbito enquanto outros conseguem se recuperar, total ou parcialmente, das complicações cerebrais. (OLIVEIRA,2004)

Na malária, as hemácias infectadas e as não-infectadas tornam-se rígidas, o que promove um impedimento adicional ao fluxo sanguíneo. A propriedade de citoaderência explica o porquê de só os trofozoítos jovens e não formas maduras de P. falciparum serem observados no sangue periférico, visto que estes são sequestrados na microcirculação. (GOMES *et al.*,2011)

A anemia hemolítica, é uma manifestação frequente e precoce da malária, a qual ocorre devido a múltiplos fatores, incluindo destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropoiese e perda sanguínea decorrente de eventual coagulopatia. A anemia da malária grave é definida como hematócrito menor que 15% ou concentração de hemoglobina inferior a 5g/dl. Contudo, em áreas com condições de transmissão diferentes das africanas, essa definição é pouco apropriada, sendo a anemia da malária definida como a redução da hemoglobina ou do hematócrito abaixo

dos níveis esperados por idade, sexo e condição na presença de Plasmodium spp. Recentemente, polimorfismos na expressão de citocinas têm sido associados à suscetibilidade de ocorrência da anemia grave, destacando-se: 1) a IL-6 induz a expressão da hepcidina, a qual é a principal reguladora da homeostase sistêmica do ferro, levando a diminuição do ferro disponível para a eritropoiese; 2) o fator de transformação do crescimento (TGF) inibe a proliferação dos eritroblastos; o TNF-α leva a maior clivagem do fator de transcrição eritróide; o INF-γ induz a produção pelos macrófagos de li- gante indutor de apoptose relacionado ao TNF, o qual inibe a diferenciação dos eritroblastos. (GOMES *et al.*,2011).

Após uma crise hemolítica causada pela infecção malárica a capacidade de proliferação do tecido hematopoiético, para reposição das células perdidas no período de estresse hemolítico e aumentar a defesa do hospedeiro, pode ser considerada fundamental. A proliferação, maturação e o funcionamento celular dependem de micronutrientes dentre os quais o ferro possui um papel fundamental. Este mineral é necessário para a síntese de hemeproteínas e síntese do ADN, o que per si implica na sua participação em sistemas celulares com alta taxa de renovação, dos quais o tecido hematopoiético é um exemplo. Neste sentido, a menor oferta de ferro para a eritropoese não apenas compromete a síntese de hemoglobina como altera a divisão celular por interferir no funcionamento da enzima ribonucleotídio redutase para a qual o ferro é um cofator. Este último mecanismo compromete também a proliferação de linfócitos e de células do sistema mononuclear-fagocitário que são fundamentais para a resistência do hospedeiro. (OLIVEIRA,2004).

A febre é o sinal cardinal na malária. Quando acompanhada de calafrio e cefaléia constitui a tríade malárica, freqüente durante a evolução clínica. Outros sinais e sintomas também costumam estar presentes tais como astenia, anorexia, artralgia, insônia, dor abdominal, diarréia, vômitos, hepatomegalia, esplenomegalia e anemia. Essas manifestações clínicas, quando associadas aos dados epidemiológicos, de residência e/ou viagem para áreas endêmicas de malária permitem a suspeição da doença, confirmada pela pesquisa do plasmódio no sangue periférico, pela técnica da gota espessa. (VENTURA,2010).

A transmissão da malária está condicionada a determinados fatores que permitem não só o surgimento de novas infecções como também a perpetuação do agente causal. Os primeiros são chamados fatores principais ou primários, cuja presença é essencial para a existência da infecção, consistindo da interação dos três

seguintes fatores: o parasito, o hospedeiro humano e o vetor. Há também os fatores secundários, que atuam favorecendo ou dificultando a transmissão**.** (BRASIL,2009).

A malária pode ser transmitida acidentalmente por transfusão de sangue (sangue contaminado com plasmódio), pelo compartilhamento de seringas (em usuários de drogas ilícitas) ou por acidente com agulhas e/ou lancetas contaminadas. Há, ainda, a possibilidade de transmissão neonatal. (BRASIL,2009)

A malária também pode ser transmitida da mãe para o feto (de maneira congênita) e por transfusões de sangue. Os mosquitos podem ser portadores da malária em climas temperados, mas o parasita desaparece no inverno. (JARUDE *et al,* 2013).

PATOGÊNESE DA ANEMIA NA MALÁRIA

A maioria das manifestações hematológicas da malária está relacionada à invasão de eritrócitos pelo microorganismo. A capacidade de vários plasmódios de infectar espécies específicas de mamíferos parece estar relacionada à sua ligação com locais ou receptores específicos da membrana das hemácias. Das espécies que infectam o homem, o Plasmodium vivax e Plasmodium ovale invadem apenas reticulócitos; Plasmodium malariae invade células maduras e Plasmodium falciparum invade eritrócitos de todas as idades (VENTURA, 2010).

O processo de invasão dura apenas 20 segundos. Primeiramente, o merozoíto liga-se à hemácia em qualquer ponto do microorganismo; depois, ele se reorienta de modo que atinja o local da ligação na sua extremidade apical, formando-se então uma ligação entre o parasita e o eritrócito. A hemácia torna-se totalmente deformada, desenvolvendo-se uma invaginação no local da ligação à medida que o parasita penetra na célula. A membrana então fecha-se na base da invaginação deixando o organismo dentro de um vacúolo revestido pela membrana do eritrócito (OLIVEIRA,2004).

No interior do eritrócito, na fase intra-eritrocítica, os organismos maláricos dividem-se assexuadamente para produzir um esquizonte. No processo, eles utilizam 25% a 75% da hemoglobina da célula, sofrem lise e rompem-se, liberando os merozoítos que vão invadir outras hemácias (VENTURA,2010).

Os eritrócitos parasitados por certas cepas de P. falciparum desenvolvem protuberâncias eletrodensas que mediam a ligação das hemácias infectadas às vênulas. As protuberâncias desenvolvem-se apenas durante os estágios de trofozoíta e esquizonte e a formação dessas protuberâncias pode explicar a ausência desses estágios no sangue circulante de pacientes com infecção por P. falciparum. O sequestro nas vênulas evita também a entrada das células na circulação esplênica, desviando a destruição e intensificando o desenvolvimento do merozoíto. As células sequestradas são removidas da circulação, propiciando rápido desenvolvimento da anemia em infecções graves (GOMES *et al*, 2011).

A excessiva destruição das hemácias é o fator mais importante na patogênese da anemia. A digestão e ruptura da célula pelo parasito são causas óbvias de hemólise, além de que a parasitização parece alterar os lipídios da membrana do eritrócito, levando ao aumento da permeabilidade. O baço desempenha um importante papel na destruição do eritrócito, tanto pela remoção como pela destruição das células invadidas e capturando o parasita do eritrócito com consequente lesão celular. Mesmo após completa depuração dos parasitas, a hemólise pode persistir por 4 a 5 semanas (VENTURA, 2010).

As crianças, de modo geral, apresentam maior predisposição em fazer anemia por malária, pois além da conhecida destruição dos eritrócitos pelo plasmódio, geralmente apresentam quadros de desnutrição e parasitemia intestinal elevados. Na África, mais de 1 milhão de crianças morrem todos os anos por malária, sendo a maioria destas mortes associada ao alto grau de anemia, infecções oportunistas e desnutrição (OLIVEIRA, 2004).

ANEMIA NA MALÁRIA

Anemia é um termo aplicado tanto a uma síndrome clínica quanto a um quadro laboratorial caracterizado por diminuição do hematócrito, da concentração de hemoglobina no sangue ou da concentração de hemácias por unidade de volume, em relação aos parâmetros de sangue periférico de uma população de referência. Em indivíduos normais, o hematócrito e os níveis de hemoglobina variam de acordo com a fase do desenvolvimento individual, a estimulação hormonal, tensão de oxigênio no ambiente, a idade e o sexo. Considera-se portador de anemia o indivíduo cuja

concentração de hemoglobina seja inferior a: 13g/dL no homem adulto, 12g/dL na mulher adulta, 11g/dL em crianças de cinco meses a dois anos e 11,5g/dL em crianças de dois a doze anos de idade (OLIVEIRA,2004).

A anemia hemolítica causada por infecção pelo P. vivax, P. falciparum e P. ovale tem mecanismo etiopatogênico complexo, pois a proliferação de merozoítos, durante a fase de reprodução assexuada do parasita, no interior das hemácias, leva à ruptura destas, determinando a hemólise intravascular. No caso do P. vivax, é facilitada através de glicoproteínas pertencentes ao sistema Duffy de antígenos eritrocitários (VENTURA, 2010).

Quanto maior o número de merozoítos formados, maior o grau de hemólise. Os eritrócitos parasitados, ao atravessar a polpa vermelha do baço, sofrem alterações em suas membranas. Os macrófagos esplênicos tentam retirar os plasmódios do interior das células parasitadas. Ocorre lesão da membrana, formando-se eritrócitos esféricos ou esferócitos, que são fagocitados logo a seguir ou após novas passagens pela circulação esplênica. É a hemólise extravascular resultado do hiperesplenismo. (VENTURA, 2010).

A complicação clínica mais grave da malária é a anemia hemolítica intravascular aguda, que ocorre raramente durante o curso clínico da infecção pelo P. falciparum, podendo causar insuficiência renal aguda fulminante. (GOMES *et al*, 2011).

A anemia hemolítica é acompanhada de diminuição da haptoglobina e aumento da fragilidade osmótica das hemácias. O baço remove as hemácias parasitadas e as hemácias não parasitadas que foram danificadas por invasão anterior dos parasitas. Além disso, a hemólise pode acontecer devido à deposição de anticorpos IgG e frações do sistema complemento na superfície das hemácias, facilitando a eritrofagocitose. (FREUND,2013).

A anemia da malária pode ser explicada por algumas outras causas: pela hipofunção medular evidenciada por certo grau de diseritropoese, onde embora os precursores eritroblásticos medulares não sofram a parasitose pelos plasmódios, eles não têm diferenciação normal, entre outros motivos, por deficiência em folatos; pela presença de hemólise intramedular; e certo grau de hemólise influenciada pela própria medicação antimalárica. (OLIVEIRA, 2004).

Nas anemias hemolíticas, a produção de hemácias pela medula óssea está aumentada, mas o aumento não é suficiente para compensar a acentuada redução

de sua sobrevida, tendo como consequências o aumento do catabolismo da hemoglobina, como elevação de bilirrubina indireta, icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia. Em 1988, no município de Humaitá, no Estado do Amazonas, foram estudados 32 doentes com idade variando entre 12 e 44 anos, diagnosticados positivamente para malária falciparum, registrando-se esplenomegalia e anemia, assim, ressaltando a importância da esplenomegalia na gênese da anemia na malária. (DI NUZZO; FONSECA,2004).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os sintomas da malária envolvem a clássica tríade febre, calafrio e dor de cabeça. Também são sintomas comuns desta doença: mal-estar, cefaleia, dores musculares, náuseas e tonturas, seguidos de uma sensação de frio, acompanhada de tremor, febre, suor e aumento de temperatura. Esse quadro clássico pode ser alterado pelo uso de drogas profiláticas ou aquisição de imunidade, e muitos desses sintomas podem ou não estar presentes e até mesmo todos podem estar ausentes. Nos casos complicados, podem ainda ocorrer dor abdominal forte, sonolência e redução da consciência, podendo levar ao coma nos casos de malária cerebral. (FERREIRA; MORAES,2013).

A ausência de parâmetros clínicos específicos que permitam confirmar a infecção justifica a necessidade de métodos laboratoriais para o diagnóstico da malária. Além disso, a presença da parasitemia não se relaciona com as manifestações clínicas, isto é, não há associação entre pico febril e positividade do exame microscópico. (FERREIRA; MORAES,2013).

Embora os ciclos evolutivos das espécies causadoras sejam similares, do ponto de vista patológico a infecção malárica apresenta diferenciações que podem determinar as variações na evolução clínica da doença. A infecção de indivíduos não imunes pelo P. falciparum pode resultar em forma grave e complicada, caracterizada pelo acometimento e disfunção de vários órgãos ou sistemas: sistema nervoso central, sistema hematopoiético, aparelho respiratório, fígado, sistema circulatório, rins e coagulação sanguínea. Assim, todo paciente portador dessa espécie de plasmódio deve merecer atenção especial, de modo a receber tratamento imediato, essencial para prevenir tais complicações. (BRASIL, 2009).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No hemograma, há anemia normocítica e normocrômica de variável intensidade, resultante do processo hemolítico. Podendo ocorrer discreta leucocitose com monocitose e, frequentemente, há plaquetopenia. (NAOUM,2010).

O diagnóstico da doença é realizado pela visualização microscópica do Plasmodium em exame da gota espessa de sangue, corada pela técnica de Giemsa ou de Walker, e em distensão sanguínea, que permite a identificação da espécie, mas apresenta menor sensibilidade. Apesar da microscopia ser considerada o padrão-ouro para o diagnóstico e o monitoramento do tratamento da malária, essa técnica exige pessoal treinado e experiente no exame de distensões sanguíneas. Desta forma, os exames preconizados pelo Ministério da Saúde são: Gota espessa, considerado o exame padrão-ouro para diagnóstico da malária. Permite a contagem da parasitemia, sendo fator importante na gravidade da infecção por P. falciparum, além de permitir o acompanhamento da queda da mesma, após o início da terapêutica. A distensão sanguínea, a qual permite a identificação da morfologia do protozoário, e consequente diferenciação da espécie infectante, é importante para a adequação do tratamento. (GOMES *et al*., 2011).

O sangue para a realização da hematoscopia pode ser colhido em qualquer veia periférica, não havendo obrigatoriedade na colheita por punção de polpa digital. (GOMES *et al*., 2011).

No diagnóstico pela observação de lâminas deve-se estar atento para as características das diversas espécies, as quais são diagnóstico diferencial da malária falcípara. (GOMES *et al*., 2011).

Além da hematoscopia, existem outros métodos que vêm sendo desenvolvidos para o estabelecimento do diagnóstico de malária, tais como: coloração de DNA/RNA do parasita em tubo capilar – QBC; microscopia com fluocromos; métodos moleculares de DNA ou RNA do plasmódio no sangue (PCR); antígenos de plasmódios em fluidos biológicos – imunofluorescência, enzimaimunoensaios; testes rápidos ou imunocromatográficos. (FERREIRA; MORAES,2013).

CONCLUSÃO

O presente estudo, realizado através de pesquisa bibliográfica em livros, artigos científicos, dentre outros meios, foi possível concluir que vários autores associam a anemia como fator importante da malária, ou seja, trata-se de uma manifestação frequente e precoce da malária, a qual ocorre devido a múltiplos fatores, incluindo destruição ou sequestro dos eritrócitos, alteração da eritropo- ese e perda sanguínea.

Sendo assim, é de fundamental importância o treinamento do profissional para identificação do parasita nas distinções sanguínea, uma vez que, a microscopia ainda é considerada padrão ouro no diagnóstico laboratorial.

Vale ressaltar que o acompanhamento adequado, as medidas de suporte avançado e o diagnóstico rápido diminuem a letalidade relacionada à enfermidade. Contudo, não se deve substituir ou relegar, para segundo plano, as medidas de controle da doença em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de diagnóstico laboratorial da malária**. 2. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2009. 116 p.

DI NUZZO,. V. P. D; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. **Jornal de Pediatria** - Vol. 80, Nº5, 2004.

FERREIRA, A.W ;MORAES, S.L. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e autoimunes**. 3 ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

FREUND, M. Hematologia microscopia prática. São Paulo: Santos, 2013. 142p

GOMES, A.P; VITORINO, R.R; COSTA, A.P; MENDONÇA, E.G; OLIVEIRA, M.G.A; BATISTA, R.S. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2011; 23(3):358-369pag.

JARUDE, R; TRINDADE, R; NETO, J.T. Malária em Grávidas de uma Maternidade Pública de Rio Branco (Acre, Brasil). **RBGO** - v. 25, nº 3, 2003.

NAOUM, F. A. **Doenças que alteram os exames hematológicos.** São Paulo. Ed Atheneu,2010.

OLIVEIRA, M .S**. Caracterização hematológica em crianças, com malária vivax, diagnosticadas e tratadas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMTAM)-** Dissertação de Mestrado – Universidade do Estado do Amazonas. Programa de Pós- graduação em Doenças Tropicais e Infecciosas**.** Manaus-AM, 2004. 80 pag.

VENTURA, A.M.R.S. **Anemia da Malária por Plasmodium vivax: Estudo Clínico e Laboratorial em Crianças e Adolescentes.**[Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Instituto Oswaldo Cruz; 2010.

World Malaria Report 2013/WHO- World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Malaria Report 2013. World Health Organization, 78 p. ISBN 978 92 4 156390 1 (NLM classification: WC 765). [Acesso eletrônico em 10 de junho de 2014], disponível em http://www.who.int.