

Aspectos gerais que influenciam na incidência da malária em portadores de anemia falciforme

General aspects that influence the incidence of malaria in patients with sickle cell anemia

Aspectos generales que influyen en la incidencia de malaria en pacientes con anemia falciforme

Recebido: 14/10/2022 | Revisado: 23/10/2022 | Aceitado: 24/10/2022 | Publicado: 29/10/2022

Aline Emanuela de Souza Mafra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8182-9096>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: mafraline1999@gmail.com

Haroldo Jesus dos Santos Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1310-9438>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: haroldobiomed@gmail.com

Samara Simões Barbosa Melo de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9225-3838>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: vlogsamara1@gmail.com

Adria da Costa Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-7677>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: adriabrito38@gmail.com

Yasmin Lima Backsmann

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3822-3237>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: yasbacksmann@gmail.com

Salomão Rocha Martim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0789-2411>
Universidade Nilton Lins, Brasil
E-mail: salomao.martim@uniltonlins.edu.br

Erick Frota Gomes Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6127-0544>
Fundação de Medicina Tropical, Brasil
E-mail: erickgomes.farma@gmail.com

Resumo

Ainda um problema de saúde pública na maioria dos países tropicais, a malária é causada por protozoários do gênero Plasmodium, dos quais os três são mais usuais e transmitidos pelo mosquito Anopheles. A anemia falciforme é uma doença causada por uma mutação que resulta na hemoglobina S. A pessoa afetada será homocigota e é uma consequência do fenótipo. Eles desenvolvem glóbulos vermelhos em forma de foice. O objetivo desta revisão abrangente foi realizar estudos demonstrando a relação entre malária e anemia falciforme. A revisão foi realizada no portal regional da BVS e PubMed utilizando descritores como "anemia falciforme" e "malária". A relação entre essas duas doenças ocorre principalmente em áreas afetadas pela malária. Assim, concluiu-se que as pessoas com o gene da anemia falciforme são relutantes em contrair malária.

Palavras-chave: HbS; Plasmodium; Incidência.

Abstract

Malaria, still a public health problem in most tropical countries, is caused by protozoa of the genus Plasmodium, three of which are the most common and transmitted by the Anopheles mosquito. Sickle cell anemia is a disease caused by a point mutation that allows the formation of the protein hemoglobin S. Affected individuals are homozygous and develop sickle red blood cells as a result of the phenotype. The purpose of this comprehensive review was to conduct research to demonstrate the relationship between malaria and sickle cell anemia. The review was performed on the regional portal of the VHL and PubMed, with descriptors such as "sickle cell anemia", "malaria" and "Hbs". The association between sickle cell anemia and malaria occurs mainly in malaria-endemic areas. It was therefore concluded that people carrying the sickle cell anemia gene are reluctant to contract malaria.

Keywords: HbS; Plasmodium; Incidence.

Resumen

La malaria, que sigue siendo un problema de salud pública en la mayoría de los países tropicales, es causada por protozoos del género *Plasmodium*, tres de los cuales son los más comunes y son transmitidos por el mosquito *Anopheles*. La anemia de células falciformes es una enfermedad causada por una mutación puntual que permite la formación de la proteína hemoglobina S. Los individuos afectados son homocigóticos y desarrollan glóbulos rojos falciformes como resultado del fenotipo. El propósito de esta revisión integral fue realizar investigaciones para demostrar la relación entre la malaria y la anemia de células falciformes. La revisión se realizó en el portal regional de la BVS y PubMed, con descriptores como "anemia de células falciformes" y "malaria". La asociación entre anemia de células falciformes y malaria ocurre principalmente en áreas endémicas de malaria. reacios a contraer paludismo.

Palabras clave: HbS; *Plasmodium*; Incidência.

1. Introdução

A anemia falciforme (AF) é uma patologia unicelular causada por uma mutação no cromossomo 11 que leva à substituição do glutamato por valina, seguido pela formação da hemoglobina S. Esta proteína muda a forma dos glóbulos vermelhos. Essas hemácias perdem a capacidade de transportar oxigênio, além de causarem bloqueio da microcirculação, levando à isquemia e inflamação tecidual, gerando crises dolorosas e aumentando a suscetibilidade a infecções e até danos aos órgãos (López *et al.*, 2020).

Para Ramos (2020), não há cura para a AF, apenas tratamentos preventivos como orientação genética para possíveis complicações da doença. Devido a sua gravidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a doença como um problema de saúde pública com grande impacto na morbimortalidade das populações afetadas (Telelab, 2015).

Essa patologia é comum em populações de origem Africana. Todo ano cerca de 300.000 crianças nascem com a doença em todo mundo, porém cerca de 75% nascidos com a AF se encontram na África Subsaariana (McGann; *et al.*, 2017).

No Brasil, a doença não está distribuída uniformemente entre as regiões e, devido à presença de um grande número de miscigenações (Santos; Chin, 2012; Brasil, 2015). Nas regiões Norte e Nordeste, a maior prevalência é de 6% a 10%, enquanto no Sul e Sudeste, a prevalência é de 2% a 3% (Telelab, 2015).

Estudam apontam que pacientes com a doença têm uma incidência reduzida de malária em comparação aos indivíduos com glóbulos vermelhos normais (Williams, 2012). Esse mecanismo de proteção ocorre por dois motivos: 1) crescimento intracelular dos parasitas é fortemente inibido pela polimerização da HbS se o nível de oxigênio não exceder 5 %; e 2) a fagocitose das células falciformes infectadas pelas células hospedeiras aumenta em comparação com os eritrócitos normais infectados (Cholera, 2008).

A malária é uma doença parasitária infecciosa com episódios agudos, causada por parasitas protozoários *Plasmodium*, com alta incidência em regiões tropicais e subtropicais. Apesar de ser considerada tratável e apresentar um curso favorável quando ações de saúde efetiva são adotadas, continua sendo uma patologia que exige atenção (Wolfarth-couto, 2020; Bezerra, 2020).

Conforme Souza (2019), nas últimas décadas, o *plasmodium* reapareceu em regiões tropicais como resultado do rápido crescimento e expansão populacional, ocupando áreas próximas às florestas. Mesmo com surtos pontuais em outras partes do país, no Brasil a concentração de casos é maior por conta das remanescentes de floresta equatorial do país.

Segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde em 2022, mais de 627.000 pessoas morreram de malária correspondendo a um aumento de 12% em relação ao ano anterior. Além disso, estima-se que houve quase 241 milhões de casos da doença em 85 países diferentes em 2020.

Como a malária não é transmitida de forma homogênea no Brasil e a incidência da doença é um processo dinâmico e diferenciado, o conhecimento da incidência da malária no Brasil e em seus estados é fundamental para o planejamento de ações governamentais de controle da transmissão da doença.

O objetivo geral deste estudo foi identificar a consequência da deficiência no gene da β globina em povos resistentes à malária e por qual motivo a essa resistência.

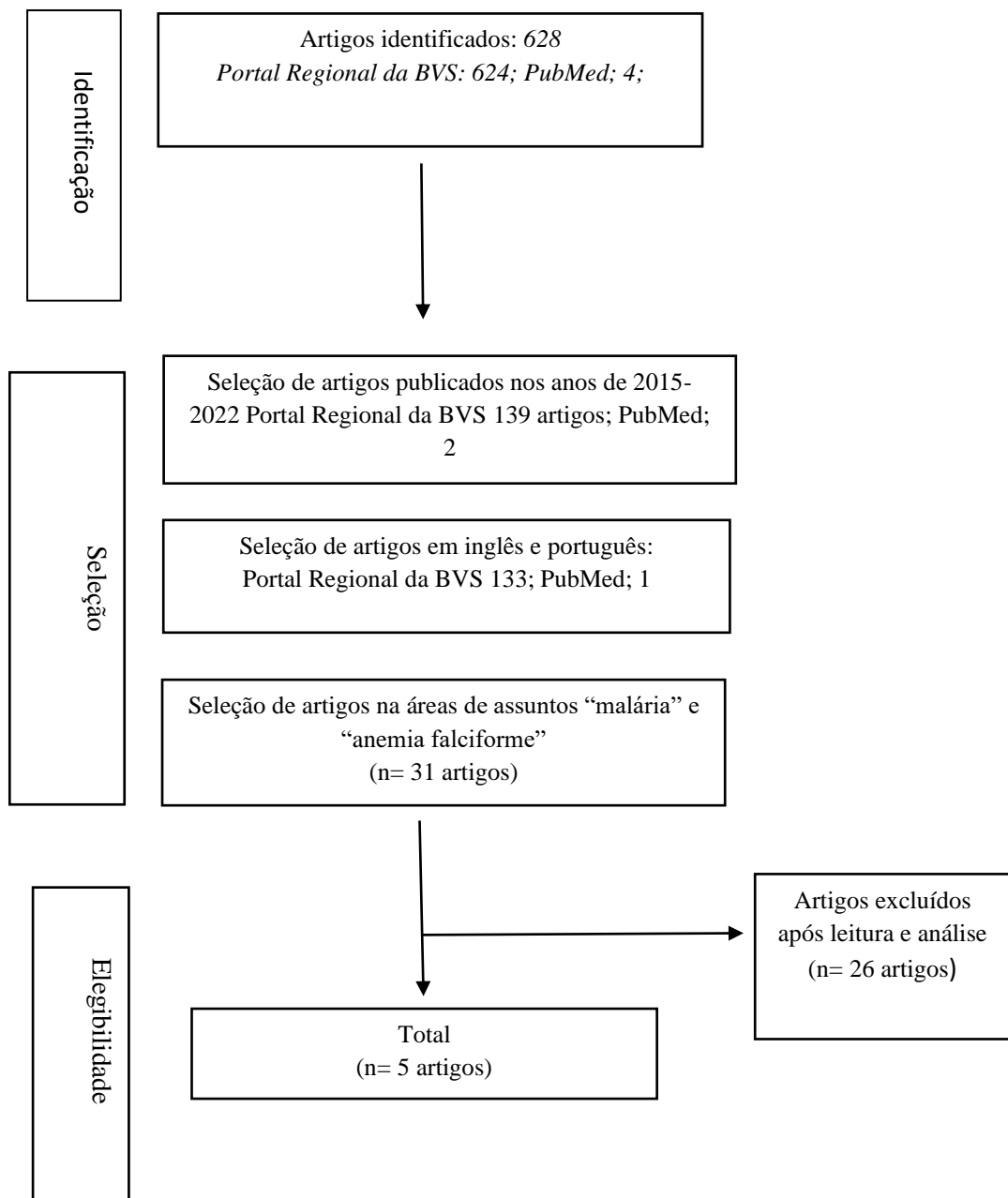
2. Metodologia

Este trabalho faz parte de uma revisão integrativa da literatura baseada na pesquisa bibliográfica elaborada no mês de setembro, desenvolvida a partir das buscas de artigos utilizando os seguintes descritores: "malária" e "anemia falciforme". Adotou-se a revisão integrativa da literatura, uma vez que ela ajuda com o processo de sistematização e investigação dos resultados, objetivando a concepção de determinado tema, a partir de outros estudos independentes (Lanzoni & Meirelles, 2011). Foram utilizados como bases de dados, Pubmed e o Portal Regional da BVS. Os critérios de inclusão foram: artigos que relacionassem malária e doença falciforme, redigidos em português, inglês e espanhol, com acesso livre na íntegra no período de 2015 a 2022. Foram excluídos artigos duplicados, aqueles que não abordavam o assunto a ser analisado.

3. Resultados e Discussão

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 624 artigos no Portal Regional da BVS, na base de dados PubMed encontrou-se apenas 4 resultados. Após isso foram aplicados os critérios de inclusão, artigos publicados nos anos de (2015-2022) foram encontrados 139 (BVS) PubMed (2). Em seguida foi selecionado artigos em português, inglês e espanhol, como resultado encontrou-se 133 (BVS) PubMed (2). Ao buscar por artigos que se enquadram nas áreas dos assuntos “malária” e “anemia falciforme” foram encontrados 50 (BVS) PubMed (1) artigo. Após uma análise, avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 5 artigos para a obtenção dos resultados e a posterior elaboração da discussão, como esquematizado na Figura 1, e que se encontram descritos no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: Autores, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Quadro 1 - Artigos selecionados para revisão integrativa.

Autor	Título	Objetivos	Principais Resultados
White, NJ 2018	Anaemia and malária	Mostrar como a anemia é afetada pela malária, em áreas endêmicas.	Em áreas de transmissão estável da malária, a prevalência de anemia moderada a grave (hemoglobina < 8 g/dL) é uma medida mais sensível de redução na exposição à malária do que a prevalência do parasita.
Etoka-Beka. Et al., 2016	Plasmodium falciparum infection in febrile Congolese children: prevalence of clinical malaria 10 years after introduction of artemisinin-combination therapies	Investigar a proporção de infecção por malária em crianças febris consultadas em um hospital pediátrico em Brazzaville, determinar a prevalência de infecção submicroscópica de malária, caracterizar infecção por Plasmodium falciparum e comparar a prevalência de malária por P. falciparum não complicada de acordo com perfis de hemoglobina.	Cerca de 13% das crianças apresentavam o traço falciforme (HbAS); o restante tinha hemoglobina normal (HbAA). Nenhuma diferença na prevalência de malária não complicada e infecção submicroscópica, densidade parasitária, nível de hemoglobina, MOI e P. falciparum foi observada diversidade genética de acordo com o tipo de hemoglobina.
Okraku Tettey. Et al, 2022	Oxidative stress and associated clinical manifestations in malaria and sickle cell (HbSS) comorbidity	Este estudo relata a elevação da 8-iso-prostaglandina F2α (8-iso-PGF2α), um biomarcador de estresse oxidativo na comorbidade da malária e da doença falciforme (DF) e fatores laboratoriais e clínicos associados.	Aumento significativo no marcador de estresse oxidativo 8-iso-PGF2α correspondeu a um aumento significativo na temperatura corporal, bem como febre. Essa associação foi previamente estabelecida juntamente com citocinas pró-inflamatórias elevadas nesses casos.
Souza, 2017	Relação entre portadores da hb s e a resistência ao Plasmodium sp	Esclarecer os mecanismos que fazem com que indivíduos portadores da hemoglobina S sejam resistentes à malária.	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.
Cao Et al., 2021	Red blood cell mannoses as phagocytic ligands mediating both sickle cell anaemia and malaria resistance	Mostrar como as manoses de glóbulos vermelhos atuam como ligantes fagocitários, realizando um intermédio da anemia falciforme quanto a sua resistência à malária.	Os eritrócitos infectados por Plasmodium falciparum expõem a manose superficial N-glicanos, que ocorrem em níveis significativamente mais altos em hemácias infectadas do traço falciforme indivíduos em comparação com aqueles sem hemoglobina S.

Fonte: Autores.

4. Relação da Anemia Falciforme com a Malária

(Harpi et al 2021) Argumentam que a infecção da malária afeta tanto os glóbulos vermelhos quanto os glóbulos brancos. Isso ocorre porque o protozoário que causa essa doença (*Plasmodium spp*) tem como alvo as hemácias e a infecção por sua vez, desencadeia uma resposta inflamatória mediada por leucócitos. Existe uma associação entre a malária e a anemia falciforme, uma vez que as pessoas com esta última apresentam alguma resistência à primeira. Isso ocorre porque os glóbulos vermelhos mutantes assumem formas diferentes na anemia falciforme.

Existe uma variação na qual é criado um polimorfismo equilibrado da HbS mutante da célula falciforme. Essa defesa pode estar relacionada a uma função bioquímica em que o P. falciparum na HbS se desenvolve diminuído devido aos baixos níveis de oxigênio nas hemácias, enquanto na HbAS o parasita é alvo de destruição do baço (Miura, 2017; Ouattara, 2016).

A hemoglobina (HbS) é um alelo mutante da β -globina e um dos polimorfismos balanceados conhecidos que heterozigotos (HbAS) têm 60 % - 90 % de proteção contra *P. falciparum* de alta densidade malária aguda, não complicada malária grave e mortalidade por malária. Esta vantagem proporcionou uma forte pressão de seleção em grandes partes da África Subsaariana com transmissão moderada a grave da malária resultando em uma alta frequência populacional da mutação (Terlouw DJ et al 2002).

Os parasitas crescem igualmente bem em eritrócitos HbSS em comparação com a hemoglobina normal na maioria das condições *in vitro*, o que implica que a proteção é devido à eliminação imunológica eficiente de eritrócitos HbSS infectados e reativação dos receptores responsáveis pela questão da identidade do ligante. Mediação da Fagocitose (Luzzatto L, 2014; Tubman 2017).

À medida que as intervenções de controle da malária são ampliadas em todo o país, a OMS e a Roll Back Malaria Partnership (RBM) recomendam o uso da anemia como um indicador adicional para monitorar o fardo da malária em nível comunitário. Esta recomendação é baseada nos resultados de uma extensa revisão realizada por Korenromp et al.

Embora a HbAS forneça proteção contra formas graves de malária, os mecanismos envolvidos não são totalmente compreendidos (Williams TN, 2012). Vários estudos relataram prevalências e/ou densidades semelhantes ou menores de parasitas da malária em HbAS em comparação com crianças com HbAA durante a infecção por *P. falciparum* (Le Hesran JY et al 1999; Gong L et al 2014), sugerindo melhor controle do desenvolvimento da infecção. Por outro lado, um estudo recente no Gabão descobriu que a malária por *Plasmodium falciparum* estava fortemente associada à prevalência do traço falciforme (Elguero E et al, 2015).

5. Considerações Finais

O desenvolvimento deste estudo permitiu analisar a possível ligação entre a malária e a anemia falciforme. Apesar de todos os estudos existentes, ainda é desconhecido qual mecanismo biológico de proteção dos eritrócitos. A defesa em algumas pessoas provavelmente resulta da incapacidade de transmissão intercelular entre as células endoteliais e os receptores da membrana eritrocitária. No entanto, os processos metabólicos dentro das hemácias não podem ser ignorados, a capacidade de impedir o desenvolvimento do ciclo do *plasmódio* no seu interior. Portanto diante de tais resultados almeja-se que a comunidade acadêmica e científica se dedique à produção de estudos futuros, para que se tenha uma melhor compreensão sobre a relação entre o *plasmodium* e a HbS.

Referências

- Brasil. (2015). Doença Falciforme Conhecer para Cuidar. Ministério da Saúde, Brasília, p. 01-39. TELELAB. https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/39506/mod_resource/content/4/Doenca%20Falciforme_SEM.pdf.
- Brasília (2022). *Boletim Epidemiológico*. Panorama epidemiológico da malária em 2021: Buscando o caminho para a eliminação da malária no Brasil., 53(17), 2.
- Cholera, R., et al. (2008). Impaired cytoadherence of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes containing sickle hemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 105(3): 991-6
- Elguero, E., et al. (2015). Malaria continues to select sickle cell in Central Africa. *Proc Natl Acad Sci* 20.112: 7053.
- Gong, L., Parikh, S., Rosenthal, P. J., & Estufa, B. (2013). Biochemical and immunological mechanisms by which the sickle cell trait protects against malaria. *Malar J*. 12: 317
- Harp, K. O., et al. (2021). Analysis of clinical presentation, hematological factors, self-reported bed net usage, and malaria burden in sickle cell disease patients. *E Clinical Medicine*. 39, 1-9.
- Jensen, F., et al. (1888). Hemoglobin structure and function. *Fish physiology*, 17, 1-40
- Korenromp, E, et al. (2004). Impact of malaria control on childhood anemia in Africa – a quantitative review. *Trop Med Int Health*.9:1050–65.

- Kreuels, B., et al. (2010). Different effects of HbS and HbC characteristics on uncomplicated falciparum malaria, anemia and infant growth. *Sangue J*: 115: 4551 – 4558
- Lanzoni, G. M. M., & Meirelles, B. H. S. (2011) Liderança do enfermeiro: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 19(3), 1-8.
- Le, H., et al. (1999). Longitudinal study of Plasmodium falciparum infection and immune responses in infants with or without sickle cell trait. *Int J Epidemiol*: 28: 793 – 798.
- López, et al. (2020) Caracterización de las complicaciones renales en pacientes con anemia de células falciformes. *Revista Chilena de Pediatría*, 91(1), 51–57 <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=32730413&lang=pt-br&site=ehost-live>
- Luzzatto, L, et al. (2012). Sickle cell anaemia and malaria. *Mediterr J Hematol Infect Dis*.4(1):e2012065.
- McGann, et al. (2017) Sickle cell anemia in sub-Saharan Africa: advancing the clinical paradigm through partnerships and research. *Blood*, 129(2), 155-161. *American Society of Hematology*. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-09-702324>
- Miura, K., et al. (2013). Relationship between Malaria Incidence and IgG Levels to Plasmodium falciparum Merozoite Antigens in Malian Children: Impact of Hemoglobins S and C. *PLoS ONE*, 8(3), e60182. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0060182>.
- Ouattara, A., et al. (2016). Molecular Heterogeneity of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Burkina Faso: G-6-PD Betica Selma and Santamaria in People with Symptomatic Malaria in Ouagadougou. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 8(1), e2016029. <http://doi.org/10.4084/MJHID.2016.029>
- Ramos, S., et al. (2022). Origem da Relação entre Malária e Anemia Falciforme. Artigo de revisão. *Id on Line Rev. Psic*.16(61), 128-140.
- Souza, et al. (2019) Spatial spread of malaria and economic frontier expansion in the Brazilian Amazon. *Plos one*, 14(6), e0217615.
- Taylor, et al. (2012). Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases*, 12.6: 457-468.
- TELELAB. (2015) Ministério da Saúde. Doença Falciforme conhecer para cuidar. Brasília. 40p.
- Terlouw, D. J., et al. (2002). Aumento da eficácia da sulfadoxina-pirimetamina no tratamento da malária falciparum não complicada entre crianças com traço falciforme no oeste do Quênia. *J Infect Dis*: 186: 1661 – 1668.
- Tubman, V. N., et al. (2017). Turf wars: exploring splenomegaly in sickle cell disease in malaria-endemic regions. *Br J Haematol.*;177(6):938–46
- Ueno, T. M. R. L., Ferreira, D. S., Garcez, J. C. D., Sousa, I. F. R., Lima, F. C., & Monteiro, W. F (2022). Malária no Brasil: casos notificados entre 2010 e 2017. *Research, Society and Development*, 11(10), e278111032735. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i10.32735>
- Williams, et al. (2012). World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2.9: a011692.
- Wolfarth, et al. (2020). Padrão sazonal dos casos de malária e a relação com a variabilidade hidrológica no Estado do Amazonas, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23, e200018.