

## A MALÁRIA E O ENDOTÉLIO VASCULAR: CONTRIBUIÇÕES DE INFECÇÕES AGUDAS NA DOENÇA CARDÍACA PERSISTENTE<sup>1</sup>

### MALARIA AND VASCULAR ENDOTHELIUM: CONTRIBUTIONS OF ACUTE INFECTIONS TO PERSISTENT HEART DISEASE

Zeca Manuel Salimo<sup>2</sup>

O estudo publicado por Filho et al.,<sup>1</sup> nesta edição traz uma reflexão importante sobre a evolução das infecções por *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium falciparum* em relação aos níveis de acometimento cardíaco, especialmente ao endotélio vascular, desencadeando o tipo de tratamento a seguir, ao demonstrar que é uma utopia pensar que as infecções por *P. vivax* são sempre benignas, uma vez que pode apresentar recidivas tardias da doença, fato que pode causar exposições repetidas do endotélio a fatores inflamatórios.

Malária é uma doença infecciosa febril aguda transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, infectada pelo microrganismo *Plasmodium*.<sup>2</sup> Apesar de as complicações na malária serem associadas geralmente com *P. falciparum*, existem relatos de doença grave causada por *P. vivax*, que é mais frequente no Brasil.<sup>1,2</sup> As complicações clínicas foram muito semelhantes às descritas para *P. falciparum*, como anemia grave, insuficiência renal aguda, edema pulmonar agudo e malária álgida.<sup>3</sup> 1519

O acometimento cardíaco por malária vem sendo estudado a vários anos. Algumas propriedades dos agentes patogênicos da malária permitem interagir com receptores específicos do endotélio vascular, Pasternak e Dzikowski<sup>4</sup> relataram que a proteína da membrana eritrocitária 1 de *P. falciparum* (PfEMP-1) é uma molécula-chave na definição das propriedades citoadesivas do eritrócito infectado, que se aproxima dos eritrócitos não infectados para formar as rosetas e, assim, permitir a ligação aos diversos receptores endoteliais, o mesmo foi demonstrado recentemente também em hemácias infectadas por *P. vivax*, em condições estáticas e de fluxo, em células que expressaram receptores endoteliais conhecidos por mediar a citoadesão do *P. falciparum*,<sup>5</sup> mudando o antigo conceito de que a infecção por *P. vivax* é benigna e não envolve uma íntima relação das hemácias parasitadas com endotélio vascular. Isso explica a disfunção endotelial que dá origem o agravamento doenças sistêmicas em pacientes com malária

<sup>1</sup> Minieditorial referente ao artigo: A Malária e o Endotélio Vascular.

<sup>2</sup> Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM – Brasil,<sup>1</sup> Universidade Lúrio, Npl – Moçambique.

grave.<sup>1</sup> O endotélio normal possui propriedades anti-inflamatórias, antitrombóticas e vasodilatadoras, que permitem a manutenção do fluxo sanguíneo prevenindo a trombose e a diapedese de leucócitos. A redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, molécula-chave produzida normalmente pelo endotélio saudável, pode levar a disfunção endotelial, que é representada pela alteração da vasodilatação dependente do endotélio.<sup>6</sup> A disfunção endotelial pode ser mediada também por citocinas pró-inflamatórias, cujos níveis circulantes aumentam tanto durante infecções quanto em inflamações estéreis.<sup>7</sup>

Na infecção por *P. vivax*, expressam outros tipos de proteínas que se expressam na superfície de hemácias infectadas, as proteínas da subfamília gênica variante ''VIR''.<sup>8</sup> Bernabeu et al. (8) demonstraram que a proteína VIR<sub>14</sub> que pertence a subfamília C de uma superfamília multigênica VIR, foi ligante do receptor endotelial ICAM-1, reforçando a ideia de que infecções por *P. vivax* quando as proteínas se ligam a esse receptor in vivo, pode estar associado a patogênese da doença. Essa proteína receptora também na superfície de vários órgãos favorecendo a gravidade e letalidade da malária, pelo comprometimento do sistema nervoso central, anemia e insuficiência renal.<sup>9</sup>

Anstey et al.<sup>10</sup>, Pacientes com malária vivax ou falciparum apresentaram redução da troca gasosa em capilares pulmonares de intensidade semelhante, após tratamento da infecção, houve disfunção alveolocapilar progressiva nos doentes com *P. vivax*, sugerindo grave resposta inflamatória. Janka et al.<sup>11</sup> observaram, em crianças portadoras de malária por *P. falciparum* grave, aumento da pressão arterial pulmonar causada por disfunção endotelial, resultando em aumento do estresse parietal do ventrículo direito.

Os dados apresentados nos trazem o alerta de que a malária deverá ser vista pelo cardiologista não somente como doença infecciosa, mas como doença que pode causar disfunção endotelial, isquemia miocárdica, depressão da contratilidade miocárdica e hipertensão arterial pulmonar, podendo agravar as condições clínicas de pacientes previamente hígidos ou com cardiopatia de base.<sup>1</sup>

Esses dados sugerem que não se deve subestimar as infecções por *P. vivax* uma vez que podem determinar mesmos desfechos clínicos das do *P. falciparum*, e que deve haver uma interação entre cardiologistas e infectologistas durante o acompanhamento do tratamento de pacientes e isso, pode eventualmente alterar os desfechos da doença.

### **Palavras-chave**

Malária. Endotélio Vascular. Doenças Transmissíveis. Prognóstico. Doenças Cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Filho, A. C. de A., De Lacerda, M. V. G., Okoshi, K., Okoshi, K. e Okoshi, M. P. A Malária e o Endotélio Vascular. *Arq Bras Cardiol.* (2014) 102: 165-169.
2. Ministério da Saúde. Malária. Biblioteca Virtual em Saúde. [Internet]. Acesso em 25 de Novembro de 2022. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/malaria-5/>
3. Alexandre, M. A, Ferreira, C.O., Siqueira, A.M., Magalhaes, B.L., Mourao, M. P., Lacerda, M. V., et al. Severe *Plasmodium vivax* malária, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis.* (2010) 16:1611-1614.
4. Pasternak, N. D. and Dzikowski, R. PfEMP1: an antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Int J Biochem Cell Biol.* (2009) 41: 1463-1466.
5. Carvalho, B. O., Lopes, S. C., Nogueira, P. A., Orlandi, P. P., Bargieri, D. Y., Blanco, Y. C., et al. On the cytoadhesion of *Plasmodium vivax*-infected erythrocytes. *J Infect Dis.* (2010) 202: 638-647.
6. Tiong, A. Y. and Brieger, D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J.* (2005) 150:11-18.
7. Smeeth, L., Casas, J. P. and Hingorani, A. D. The role of infection in cardiovascular disease: more support but many questions remain. *Eur Heart J.* (2007) 28:1178-1179.
8. Bernabeu, M., Lopez, F. J., Ferrer, M., Martin-Jaular, L., Razaname, A., Corradin, G. et al. Functional analysis of *Plasmodium vivax* VIR proteins reveals different subcellular localizations and cytoadherence to the ICAM-1 endothelial receptor. *Cell Microbiol.* (2012) 14:368-400.
9. Mutis, M. C. S. E. F., Albuquerque, B. C. e Coura, J. R. Malária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005.
10. Anstey, N. M., Handojo, T., Pain, M. C., Kenangalem, E., Tjitra, E., Price, R. N., et al. Lung injury in vivax malaria: pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and posttreatment alveolar-capillary inflammation. *J Infect Dis.* (2007) 195: 589-596.
11. Janka, J. J., Koita, O. A., Traoré, B., Traoré, J. M., Mzayek, F., Sachdev, V., et al. Increased pulmonary pressures and myocardial wall stress in children with severe malaria. *J Infect Dis.* (2010) 202:791-800.