

## A Malária e o Endotélio Vascular

### *Malaria and Vascular Endothelium*

Aristóteles Comte de Alencar Filho<sup>1</sup>, Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda<sup>2</sup>, Katashi Okoshi<sup>3</sup>, Marina Politi Okoshi<sup>3</sup>

Universidade Federal do Amazonas<sup>1</sup>; Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD)<sup>2</sup>, Manaus, AM; Faculdade de Medicina de Botucatu (Unesp)<sup>3</sup>, Botucatu, SP - Brasil

### Resumo

O acometimento do sistema cardiovascular em pacientes com doenças infecciosas e parasitárias pode ocorrer tanto por mecanismos intrínsecos à doença como em decorrência de intervenção medicamentosa. A malária é uma dessas doenças, tendo em vista que a agressão endotelial generalizada que se observa na infecção por *Plasmodium* pode causar distúrbios circulatórios. O objetivo deste artigo é discutir a relação entre malária e o comprometimento endotelial, em especial suas consequências sobre o sistema cardiovascular, a partir de uma revisão da literatura. Discutem-se as repercussões da agressão endotelial, bem como a interdisciplinaridade que deve nortear a atenção ao paciente malárico cuja infecção aguda pode contribuir para precipitar ou agravar doença cardíaca preexistente.

### Introdução

A malária é uma doença infecciosa febril aguda, de transmissão vetorial, causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, dos quais as espécies que acometem o homem são *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*. A doença é caracterizada por febre alta acompanhada de calafrios, suores e cefaleia, que ocorrem em padrões cíclicos a partir da segunda semana de doença, a depender da espécie do parasito infectante<sup>1</sup>. Em 2010, foram registrados no mundo 219 milhões de casos de malária e 660 mil de mortes, a maioria entre crianças que vivem na África<sup>2</sup>. Apesar de redução global na incidência de malária, cerca de 3,3 bilhões de pessoas estiveram sob o risco de contrair a doença no ano 2011<sup>3</sup>.

Algumas doenças infecciosas podem apresentar repercussões cardiovasculares e influenciar o prognóstico do paciente, de forma mais ou menos agressivas. Em razão da alta prevalência das doenças infecciosas, torna-se necessária a atuação conjunta de infectologistas e cardiologistas, para melhor conhecimento sobre prevenção e tratamento de complicações decorrentes

### Palavras-chave

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

#### Correspondência: Aristoteles Alencar •

Rua José Clemente 618, Centro. CEP 69010-070, Manaus, AM – Brasil

E-mail: aristoteles.caf@gmail.com; aristoteles@cardiol.br

Artigo recebido em 14/07/2013; revisado em 14/07/2013;

aceito em 18/12/2013.

DOI: 10.5935/abc.20140088

de doenças infecciosas e/ou dos eventos adversos de seu tratamento. Deve existir abordagem integrada para o controle de doenças infecciosas como Aids e malária em combinação com doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes melito e câncer<sup>4</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. As complicações clínicas foram muito semelhantes às descritas para *P. falciparum*, como anemia grave, insuficiência renal aguda, edema pulmonar agudo e malária algida<sup>5</sup>. Numa série de casos com diagnóstico parasitológico de malária por *P. vivax*, que evoluíram para óbito, e foram submetidos à autópsia, as complicações pulmonares foram as mais frequentes<sup>6</sup>. A maioria dos pacientes que morreram apresentava outras comorbidades que possivelmente contribuíram para o desfecho, como doenças hepáticas crônicas, doenças cardiovasculares e deficiência de G6PD. Séries de casos graves por *P. vivax* também foram relatados em outras áreas endêmicas<sup>7,8</sup>.

Este trabalho tem por objetivo chamar a atenção para a relação entre malária e complicações cardiovasculares, principalmente o comprometimento endotelial, a partir de uma revisão da literatura.

### Interação de *Plasmodium* com o endotélio vascular

Inicialmente, na medicina cardiovascular, os vasos sanguíneos eram considerados somente condutores inertes que levavam sangue do coração aos órgãos e vice-versa. O endotélio era compreendido como uma camada de revestimento da superfície interna dos vasos, separando seu espaço interior da camada muscular lisa e de outros elementos existentes imediatamente abaixo. A partir de 1980, foram descobertas diversas funções exercidas pelo endotélio vascular, tais como a produção de substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras responsáveis pelo tônus vascular<sup>9</sup>. Essas descobertas levaram ao entendimento de que o endotélio é um órgão endócrino, metabolicamente ativo, e diretamente relacionado com o relaxamento e contração vascular, coagulação, trombólise e crescimento vascular, e com afecções como hipertensão arterial e doença arterial coronariana, entre outras<sup>10</sup>.

A aderência anormal (citoadesão) dos glóbulos vermelhos infectados pelo plasmódio ao endotélio, presente na malária, é um dos fatores determinantes para a gravidade da evolução dessa doença. Além de fatores trombofílicos e anormalidades plaquetárias, essas alterações das hemácias podem ser causa de trombooses vasculares, representando novo alvo terapêutico a ser considerado<sup>11</sup>.

A malária é uma doença complexa, de difícil controle, que envolve a interação entre o hospedeiro, vetor e o *Plasmodium*. Os processos moleculares que coordenam a citoaderência ou invasão das hemácias na malária estão relacionados com receptores específicos. Os antígenos eritrocitários são estruturas macromoleculares localizadas na superfície extracelular da membrana eritrocitária, que apresentam ampla diversidade estrutural e funcional. Podem exercer diversas funções como transportadores, receptores de moléculas de adesão, enzimáticas, e controladores do complemento. A glicoproteína do sistema de grupo sanguíneo Duffy, também chamado de Darc (Duffy Antigen Receptor for Chemokines), apresenta funções de recepção e adesão na malária por *Plasmodium vivax*, a principal espécie causadora de malária na América Latina, sendo expresso em vários tecidos além da linhagem eritroide, em especial nas células endoteliais. Os antígenos Duffy têm função de receptor de merozoítas de *P. vivax* em humanos assim como de citocinas nos eritrócitos, ligando-se a várias quimiocinas pró-inflamatórias agudas e crônicas<sup>12</sup>. Estão também envolvidos em reações hemolíticas transfusionais e na doença hemolítica do recém-nascido<sup>13</sup>. No estado do Amazonas, os genótipos FYA/FYB e FYA/FYA do antígeno Duffy mostraram-se associados ao aumento da infecção por *P. vivax*<sup>14</sup>.

Algumas propriedades do patógeno devem ser consideradas. A proteína da membrana eritrocitária-1 do *P. falciparum* (PfEMP-1) encontra-se envolvida no processo de citoadesão. Embora a invasão dos eritrócitos ocasione os sintomas comuns da malária, a citoaderência eritrocitária encontra-se implicada também na gravidade da doença<sup>15</sup>. Após a invasão da hemácia, o parasito modifica a célula hospedeira, mudando sua morfologia e modificando suas características para causar a aderência. A 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<sup>16</sup>. Essa propriedade foi demonstrada 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>17</sup>. Isso pode mudar o antigo conceito de que a infecção por *P. vivax* é benigna e não envolve uma íntima relação das hemácias parasitadas com o endotélio vascular.

Existem evidências científicas relacionando a disfunção endotelial com a origem ou agravamento de doenças sistêmicas. 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>18</sup>.

A disfunção endotelial pode ser mediada também por citocinas pró-inflamatórias, cujos níveis circulantes aumentam tanto durante infecções quanto em inflamações estéreis. Outros fatores como estase sanguínea, desidratação e

aumento da coagulabilidade também podem contribuir para essa disfunção<sup>19</sup>.

Essas funções do endotélio caracterizam-no como sensor biológico capaz de detectar estímulos mecânicos, físicos ou químicos, e apresentar respostas biológicas, o que o caracteriza como tecido multifuncional com importante papel na homeostasia do ser humano<sup>20</sup>.

A patogênese da malária grave envolve diversos processos como rápido aumento do número de hemácias infectadas, destruição dessas hemácias infectadas, processo inflamatório e obstrução microvascular por produtos liberados pela lesão celular, que leva à redução da perfusão tecidual<sup>21</sup>.

Na infecção pelo *P. falciparum* dois receptores endoteliais são utilizados nesse processo: a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e o sulfato de condroitina A (SCA), que também estão envolvidos na citoadesão por parasitos do *P. vivax*. A citoaderência é dez vezes menor com eritrócitos infectados por *P. vivax* do que por *P. falciparum*; no entanto, depois de aderidas, a afinidade das hemácias parasitadas por *P. vivax* ao SCA é tão forte quanto as parasitadas por *P. falciparum*. A investigação do papel da citoaderência no baço, nos pulmões e na placenta no estabelecimento de infecção crônica poderá revelar bases moleculares importantes na patologia da malária por *P. vivax*. Se comprovada a citoadesão em tecidos, como rins e medula óssea, poderão ser confirmadas observações existentes entre formas graves da doença e o mecanismo de citoadesão<sup>22</sup>.

Na infecção por *P. vivax*, outros tipos de proteínas se expressam na superfície de hemácias infectadas. Trata-se de uma superfamília gênica variante, denominada "VIR". Essas proteínas da família VIR podem mediar esse processo de citoadesão. A localização subcelular e a função das famílias subteloméricas multigênicas dos genes VIR no *P. vivax* ainda permanecem desconhecidas. Bernabeu e cols.<sup>23</sup>, utilizando linhas transgênicas de *P. falciparum* expressando proteínas VIR, demonstraram que a proteína VIR14, que pertence à subfamília C de uma superfamília multigênica VIR, foi ligante do receptor endotelial ICAM-1. Os achados reforçam a opinião de que as proteínas VIR podem ter diferentes localizações e funções subcelulares. Ainda permanece sob investigação se o sequestro por *P. vivax* pode ocorrer *in vivo* e que esteja envolvido na patogênese da doença<sup>23</sup>.

### Implicações clínicas

A infecção malárica acomete vários órgãos e sistemas, o que favorece o desenvolvimento da forma grave da doença e o surgimento de complicações. A letalidade de pacientes com malária é decorrente de complicações como comprometimento do sistema nervoso central, anemia e insuficiência renal<sup>24</sup>.

A malária por *P. vivax*, que é mais frequente em nosso meio, é considerada uma doença benigna, com poucos casos fatais. No entanto, causa síndrome febril debilitante. Em formas mais graves pode apresentar-se sob a forma de malária cerebral, anemia grave, plaquetopenia grave, insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória aguda<sup>25</sup>. A elevação dos dímeros-D e dos Produtos da Degradação de

Fibrina (PDF) encontrados em casos de malária confirma a rara complicação de Coagulação Intravascular Disseminada (CID) e fibrinólise. Mesmo após completa recuperação clínica, esses marcadores podem permanecer elevados, devido ao dano residual nas células causado pela infecção parasitária. O conhecimento desse fato é importante para que se evitem investigações diagnósticas desnecessárias, assim como internações hospitalares prolongadas<sup>26</sup>.

Estudos adicionais são necessários para buscar os preditores das formas graves de malária por *P. vivax*, fatores celulares ou características do hospedeiro que possam contribuir para o aparecimento de complicações frequentemente observadas<sup>27</sup>.

Em relação ao acometimento do coração durante a fase aguda da doença, há poucas informações a respeito da fisiopatologia e quadro clínico e laboratorial da lesão miocárdica. Bethel e cols.<sup>28</sup>, em 1996, sugeriram que, nos casos de infecção grave por *P. falciparum*, o coração é um dos órgãos mais intensamente infectados, ainda que anormalidades da função cardiovascular sejam raramente descritas na literatura.

Mesmo considerando as limitações clínicas e laboratoriais existentes à época, em 1954, houve relato de um caso incomum de malária por *P. vivax*, associado com cardiomegalia, anemia, hepatomegalia e comprometimento renal<sup>29</sup>. Exames de imuno-histoquímica realizados em cinco casos fatais de malária detectaram presença abundante de antígenos do *P. falciparum*, principalmente nos vasos sanguíneos cerebrais, coração e tecido pulmonar<sup>30</sup>. Mohsen e cols.<sup>31</sup> relatam um caso de miocardite associada com malária aguda por *P. falciparum*, relatando que em estudos clássicos realizados em autópsias revelaram que, na vigência de parasitemia, ocorre sequestro de hemácias parasitadas na microvasculatura do miocárdio e bloqueio capilar podendo causar isquemia miocárdica.

Esses dados sugerem que, durante a infecção aguda, pode ocorrer lesão miocárdica diretamente mediada por proteínas liberadas pelo parasita. Lacerda e cols.<sup>32</sup>, em relato de dois casos de síndrome do choque pela malária falciparum, também conhecida como malária algida, sugeriram que diminuição do inotropismo cardíaco com edema agudo de pulmão pode ser complicação da doença. A depressão da função miocárdica pode ser decorrente de vários fatores como liberação de citocinas inflamatórias ou de componentes cardiodepressores existentes na superfície dos antígenos do parasita, anemia grave, isquemia e, ainda, miotoxicidade induzida por fármacos utilizados no tratamento<sup>33</sup>.

Kim e cols.<sup>34</sup> enfatizaram a importância da dor precordial ao exame clínico em pacientes que apresentem malária por *P. vivax*. Em relato de caso de miocardite associada com *P. vivax*, descreveram o quadro clínico de uma paciente de 27 anos, do sexo feminino, que apresentou dor torácica subesternal, com suspeita de hipocinesia de parede anterior de ventrículo esquerdo, com artérias coronarianas normais. A paciente apresentou elevação sérica de CK-MB e troponina-I, tendo sido afastada a possibilidade de toxicidade por cloroquina<sup>34</sup>.

Bhat e cols.<sup>35</sup>, em 2012, relataram um caso de malária por *P. vivax*, em homem de 40 anos, sem fatores de risco para doença coronariana, que apresentou dor precordial típica, plaquetopenia, elevação de segmento ST ao eletrocardiograma

e aumento nos valores séricos de troponina-T e CK-MB. O ecocardiograma mostrou hipocinesia em parede lateral de ventrículo esquerdo. O paciente foi diagnosticado como síndrome coronariana aguda como complicação da malária ou de seu tratamento<sup>35</sup>. Ahmad e cols.<sup>36</sup> relataram um caso de edema agudo de pulmão devido à miocardite aguda em uma adolescente de 17 anos, com infecção por *P. vivax*.

A maioria das pesquisas sobre malária tem focado na espécie *P. falciparum*, devido à sua elevada mortalidade. No entanto, a grande morbidade e custo financeiro decorrente da malária causada pelo *P. vivax* impõem a necessidade de mais entendimento da doença causada por essa espécie parasitária, e de busca de estratégias para seu controle<sup>37</sup>.

Pacientes com malária vivax ou falciparum apresentaram redução da troca gasosa em capilares pulmonares de intensidade semelhante. No entanto, após tratamento da infecção, houve disfunção alveolocapilar progressiva nos doentes com *P. vivax*, sugerindo grave resposta inflamatória, provavelmente por maior sequestro na microvasculatura pulmonar dessa espécie de plasmódio<sup>38</sup>.

Janka e cols.<sup>39</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.

## Conclusão

Na maioria das vezes, o especialista em cardiologia atende pacientes portadores de doença infecciosa que são encaminhados para avaliação de possíveis complicações da própria doença infecciosa ou agravamento de cardiopatia preexistente, assim como das diversas terapias que foram utilizadas no seu tratamento. De modo geral, não existe interação entre cardiologistas e infectologistas que permita o acompanhamento simultâneo do paciente, o que muitas vezes é necessário, podendo, eventualmente, alterar o desfecho da doença.

Considerando-se as evidências atuais, a abordagem clínica dos pacientes portadores de malária, seja por *P. falciparum* ou *P. vivax*, deve ser modificada. Principalmente em se tratando de infecções por *P. vivax*, considerada erroneamente como benigna, e que pode apresentar recidivas tardias da doença, fato que pode causar exposições repetidas do endotélio a fatores inflamatórios. A fisiopatologia das complicações cardiovasculares da malária por esse tipo de parasito não está bem definida.

As prováveis lesões endoteliais em casos mais graves de malária, com comprometimento cardiovascular, necessitam de acompanhamento simultâneo do especialista em cardiologia e do infectologista. Trata-se de um novo modo

de encarar uma doença ancestral que continua como um importante problema de saúde pública, sem perspectivas reais de erradicação.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alencar Filho AC, Lacerda MVG; Obtenção de dados e Análise e interpretação dos dados: Alencar Filho AC; Redação do manuscrito: Alencar Filho AC, Okoshi MP; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lacerda MVG, Okoshi K, Okoshi MP.

### Potencial conflito de interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq.

### Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Aristóteles Comte de Alencar Filho pela Universidade Federal do Amazonas.

### Referências

1. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Brasília (DF); 2006.
2. World Health Organization (WHO). Malária: fact sheet N°94. Genève; December 2011.
3. World Health Organization (WHO). World malaria report . Genève; 2012.
4. Fuster V, Voute J, Hunn M, Smith SC. Low priority of cardiovascular and chronic diseases on the global health agenda: a cause for concern. *Circulation*. 2007;116(17):1966-70.
5. Alexandre MA, Ferreira CO, Siqueira AM, Magalhaes BL, Mourao MP, Lacerda MV, et al. Severe Plasmodium vivax malaria, Brazilian Amazon. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(10):1611-4.
6. Lacerda MV, Fragoso SC, Alecrim MG, Alexandre MA, Magalhães BM, Siqueira AM, et al. Postmortem characterization of patients with clinical diagnosis of Plasmodium vivax malaria: to what extent does this parasite kill? *Clin Infect Dis*. 2012;55(8):e67-74.
7. Kochar D, Saxena V, Singh N, Kochar S, Das A. Plasmodium vivax malaria. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11:132-4.
8. Song J, Park C, Jo Y, Kim J, Kim J, Yoon H, et al. Two cases of Plasmodium vivax malaria with the clinical picture resembling toxic shock. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77(4):609-11.
9. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *The FASEB Journal*. 1989;3(9):2007-18.
10. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *blood*. 1998 May 15, 1998;91(10):3527-61.
11. Wautier JL, Wautier MP. Bases moléculaires de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium. *Ann Pharm Fr*. 2011;69(1):3-6.
12. Bonifácio SL, Novaretti MC. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(2):104-11.
13. de Carvalho GB, Carvalho GB. Duffy Blood Group System and the malaria adaptation process in humans. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):55-64.
14. Albuquerque SR. Associações entre os fenótipos ABO, RhD, mutações da proteína Duffy e a malária vivax em habitantes do estado do Amazonas, Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(4):299.
15. Singh SK, Hora R, Belrhali H, Chitnis CE, Sharma A. Structural basis for Duffy recognition by the malaria parasite Duffy-binding-like domain. *Nature*. 2006;439(7077):741-4.
16. Pasternak ND, 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(7):1463-6.
17. Carvalho BO, Lopes SC, Nogueira PA, Orlandi PP, Bargieri DY, Blanco YC, et al. On the cytoadhesion of Plasmodium vivax-infected erythrocytes. *J Infect Dis*. 2010;202(4):638-47.
18. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J*. 2005;150(1):11-8.
19. Smeeth L, Casas JP, Hingorani AD. The role of infection in cardiovascular disease: more support but many questions remain. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1178-9.
20. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Óxido nítrico e sistema cardiovascular: ativação celular, reatividade vascular e variante genética. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(1):68-75.
21. Miller L, Baruch D, Marsh K, Doumbo O. The pathogenic basis of malaria. *Nature*. 2002;415(6872):673-9.
22. Costa FT, Lopes SC, Ferrer M, Leite JA, Martin-Jaular L, Bernabeu M, et al. On cytoadhesion of Plasmodium vivax: raison d'être? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106 Suppl 1:79-84.
23. Bernabeu M, Lopez FJ, 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(3):368-400.
24. Mutis MCS EF, Albuquerque BC, Coura JR. Malária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
25. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of malaria. [Internet]. (Accessed in 2013 Feb 24) Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547925_eng.pdf).
26. Dasgupta A, Rai S, Das Gupta A. Persistently elevated laboratory markers of thrombosis and fibrinolysis after clinical recovery in malaria points to residual and smouldering cellular damage. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012 2012;28(1):29-36.
27. Mehmood A, Ejaz K, Ahmed T. Severity of Plasmodium vivax malaria in Karachi: a cross-sectional study. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6(9):664-70.
28. Bethell DB, Phuong PT, Phuong CX, Nosten F, Waller D, Davis TM, et al. Electrocardiographic monitoring in severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90(3):266-9.
29. Levin EB. P. vivax malaria: a case with anemia, cardiomegaly, hepatomegaly and renal involvement. *Calif Med*. 1954;81(2):87-9.
30. Genrich GL, Guarnier J, Paddock CD, Shieh WJ, Greer PW, Barnwell JW, et al. Fatal malaria infection in travelers: novel immunohistochemical assays for the detection of Plasmodium falciparum in tissues and implications for pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;76(2):251-9.

## Artigo de Revisão

31. Mohsen AH, Green ST, West JN, McKendrick MW. Myocarditis associated with *Plasmodium falciparum* malaria: a case report and a review of the literature. *J Travel Med.* 2001;8(4):219-20.
32. Lacerda MV, Mourão MP, Santos PJ, Alecrim Md. Malária álgida: um diagnóstico sindrômico. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2009;42(1):79-81.
33. Wennicke K, Debierre-Grockiego F, Wichmann D, Brattig NW, Pankuweit S, Maisch B, et al. Glycosylphosphatidylinositol-induced cardiac myocyte death might contribute to the fatal outcome of *Plasmodium falciparum* malaria. *Apoptosis.* 2008;13(7):857-66.
34. Kim SA, Kim ES, Rhee MY, Choi SI, Huh HJ, Chae SL. A Case of Myocarditis associated with *plasmodium vivax* malaria. *J Travel Med.* 2009;16(2):138-40.
35. Bhat S, Alva J, Muralidhara K, Fahad S. Malaria and the heart. *BMJ Case Rep.* 2012 Nov 27;2012.
36. Ahmad S, Dhar M, Bishnoi S, Shirazi N, Bhat N. Acute myocarditis in vivax malaria: an extremely rare complication. *Trop Doct.* 2013;43(1):35-6.
37. Lacerda MV, Zackiewicz C, Alecrim WD, Alecrim Md. The neglected *Plasmodium vivax*: are researchers from endemic areas really concerned about new treatment options? *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(4):489-90.
38. Anstey NM, Handojo T, Pain MC, Kenangalem E, Tjitra E, Price RN, et al. Lung injury in vivax malaria: pathophysiological evidence for pulmonary vascular sequestration and posttreatment alveolar-capillary inflammation. *J Infect Dis.* 2007;195(4):589-96.
39. Janka JJ, Koita OA, Traoré B, Traoré JM, Mzayek F, Sachdev V, et al. Increased pulmonary pressures and myocardial wall stress in children with severe malaria. *J Infect Dis.* 2010;202(5):791-800.