



A ASSOCIAÇÃO ENTRE O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E A PATOGENESE DA INFECÇÃO MALÁRICA

Éricles Agnaldo de Medeiros Lins; Josiherbethy Rodrigues de Oliveira; Isabela Tatiana Sales de Arruda

Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM), isabelaarruda@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: A malária é uma parasitose antiga, a qual é transmitida por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo o *Plasmodium falciparum* a espécie mais preocupante para os seres humanos por causar a malária cerebral, que é a forma mais grave da infecção palúdica. **Objetivos:** Realizar uma meta-análise acerca dos principais achados científicos da participação do sistema Renina-Angiotensina (RAS) no combate à malária na sua forma clássica e compreender o papel protetor desta cascata proteolítica na sua forma não clássica, destacando o envolvimento da Ang (1-7) na regulação da resposta imune do hospedeiro. **Metodologia:** A pesquisa trata-se de uma metanálise cujos artigos base, em sua maioria, associavam o RAS ao desenvolvimento da infecção malárica. A pesquisa foi realizada no mês de Abril de 2017. **Resultados e Discussão:** Estudos recentes atentam para a participação fundamental dos peptídeos do RAS no combate desta parasitose através de vias de sinalização intracelulares que desencadeiam a inibição da formação de AMPc- via receptores acoplados à proteína G(GPCRs)- e consequente inativação da proteína quinase A (PKA), conseguindo assim proferir proteção contra a invasão de eritrócitos por Plasmodium. A letalidade, amplitude e gravidade da doença geralmente ocorrem como consequência de uma alta parasitemia combinada à resposta imune prejudicada, afetando mais de 200 milhões de pessoas e chegando a matar cerca de 400 mil no ano de 2015, o que faz desta doença um problema de saúde global, embora os mecanismos de patogenia relacionados à malária, não sejam completamente elucidados, tendo como principal problemática a resistência aos fármacos desenvolvida pelos microrganismos causadores desta doença, o que mostra a necessidade de buscar novas terapias que tenham efeitos anti-palúdicos eficientes. **Conclusão:** A partir dos dados levantados por meio dessa revisão literária, foi descrito o papel do RAS na patogênese da malária.

Palavras-chave: malária, plasmodium falciparum, RAS, linfócitos T, malária cerebral

INTRODUÇÃO

Embora muito antiga, a malária afeta diversas regiões do mundo, sendo ainda considerada uma doença relevante a qual atinge mais de 200 milhões de pessoas e leva a óbito cerca de 400 mil nas áreas equatoriais do planeta (Organização Mundial da Saúde, 2016). Os microrganismos causadores dessa parasitose são os protozoários do gênero *Plasmodium* cuja forma mais severa nos humanos, é induzida pelo *Plasmodium Falciparum*. No estágio de invasão eritrocitária por *Plasmodium*, a infecção palúdica é responsável pelos sintomas pertinentes à doença tais como a febre, o mal-estar, e em casos mais graves, a hemorragia cerebral, resultante da malária cerebral (MOREIRA 2015).



Historicamente, considerava-se que as células hospedeiras dos *Plasmodium*, as hemácias, não participavam do mecanismo de invasão desse patógeno, todavia dados recentes demonstram que a célula do hospedeiro possui mecanismos moleculares que propiciam os eventos relacionados à invasão e ao desenvolvimento parasitário de *Plasmodium* (SARAIVA *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2016). As vias sinalizadoras da invasão eritrocitária estão relacionadas à interação entre receptores acoplados à proteína-G (GPCR) que desencadeiam respostas intracelulares por intermédio da ativação de moléculas sinalizadoras: os segundos mensageiros (AUBURN *et al.*, 2010). Embora a patogênese da malária ainda não tenha sido totalmente elucidada, sabe-se que a resistência aos fármacos anti-maláricos ocorrem amplamente entre espécies do gênero *Plasmodium*, o que indica a necessidade da criação de novos produtos e processos que sejam efetivos contra a doença (SILVA *et al.*, 2016). Estudos recentes mostraram o papel de substâncias já amplamente conhecidas por efeitos sistêmicos: como os componentes do sistema renina-angiotensina (RAS) na intervenção terapêutica contra a infecção da malária (DHANGADAMAJHI *et al.*, 2010; GALLEGODELGADO; RODRIGUEZ, 2014; GALLEGODELGADO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2016). Objetiva-se avaliar os dados científicos recentes sobre a participação do RAS no combate à malária na sua forma clássica e discutir o papel protetor de RAS contra as infecções maláricas não clássicas, destacando o envolvimento da Angiotensina (1-7) na regulação da resposta imune do hospedeiro, sugerindo um novo modelo molecular alvo para a síntese de moléculas terapêuticas contra a malária.

METODOLOGIA

Este estudo foi feito mediante meta-análise centrada principalmente em estudos que propunham a associação intrínseca entre a patogênese da malária e os componentes do sistema renina-angiotensina, objetivando-se, conseqüentemente, que os resultados obtidos sejam utilizados para solucionar os problemas de saúde inerentes à doença em questão. De acordo com ZIMMER (2006) a meta-análise tem como pressuposto a reflexão sobre o tema estudado. GERHARDT e SILVEIRA (2009) apontam que cabe à pesquisa qualitativa não somente a descrição, mas também a explicação do assunto. Estas características foram, pois, buscadas no processo de elaboração do artigo.

A pesquisa foi realizada a partir de aspectos predominantemente qualitativos a partir de fatos não estatísticos julgados importantes no campo da saúde. Sendo esta uma revisão bibliográfica cuja abordagem é de teor integrativo, a pesquisa foi produzida no mês de Abril



de 2017 tendo sido utilizada para tal a base de dados Pubmed. Os principais descritores utilizados foram “cerebral malária”, “angiotensin malária” e “angiotensin T lymphocytes”

Quanto aos critérios da escolha, buscou-se artigos gratuitos nas bases de dados citadas e que também, principalmente, pesquisas cujas datas de publicação não fossem anteriores a 2011 haja vista a existência de maior confiabilidade nos estudos mais recentes. Além disso, o quais das pesquisas foram levados em consideração, sendo, pois, escolhidos aqueles que detinham melhor classificação. Após a seleção, os artigos foram inteiramente lidos, fato a partir do qual foram traçados o delineamento e os objetivos desta revisão que visa a produção de conhecimento científico sobre o conteúdo abordado e a elucidação desse tema no âmbito da saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O RAS é uma cascata proteolítica composta por receptores, peptídeos e enzimas que podem atuar de forma autócrina, parácrina ou hormonal cujas funções clássicas se relacionam aos sistemas cardiovascular e renal (ABADIR *et al.*, 2012). Nessa cascata o angiotensinogênio, produz angiotensina I que por sua vez é transformado em angiotensina II pela ACE (enzima conversora de angiotensina I). A concepção clássica do RAS tem sofrido mudanças a partir da descoberta de novas enzimas que atuam no sistema e desencadeiam a formação de outros produtos, tais como a enzima conversora de angiotensina II (ACE2) a qual cliva Ang-II a Ang (1-7) e também atua na conversão de Ang-I a Ang (1-9), como demonstrado na figura 1. A angiotensina II produz seus efeitos mediante ligação a seus receptores na membrana: AT1 e AT2. A ligação AT1 leva à vasoconstrição, à liberação de aldosterona, migração e crescimento celular (PATEL *et al.*, 2016).

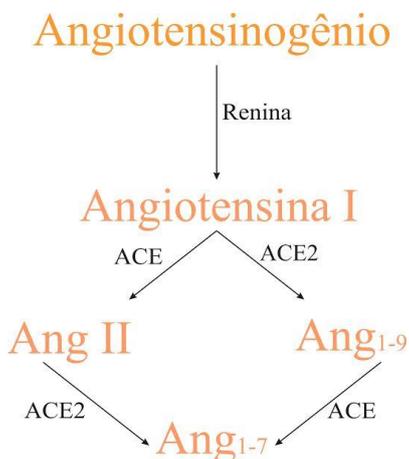




Figura 1: Representação esquemática da conversão no sistema Renina-Angiotensina.

A figura 1 representa a via RAS, onde o angiotensinogênio é clivado em angiotensina I por ação da renina, posteriormente a ACE transforma a angiotensina I em angiotensina II e a ACE2 a transformará em angiotensina (1-7). A ACE2 pode também converter angiotensina I em angiotensina (1-9) e esta será transformada em angiotensina (1-7). Já foi mostrado na literatura que a angiotensina II (Ang II) e alguns peptídeos relacionados podem prejudicar o *Plasmodium*. A primeira evidência veio de um estudo que teve como base o ciclo sexual do *P.galinacium* e foi dito que a Ang II reduziu a quantidade de esporozoítos na glândula salivar do mosquito transmissor porque perturba a membrana do parasita (MACIEL *et al.*, 2008). Porém, isso parece ocorrer de forma que independe do receptor (SILVA *et al.*, 2016). Dados genômicos de uma pesquisa realizada com pacientes indianos demonstraram o efeito protetor da Ang II contra a infecção malárica, a partir da influência de polimorfismos na ACE e ACE2. Nesse estudo, os autores concluíram que tanto o alelo D do polimorfismo ACE I/D quanto a substituição C -> T ACE2 levam a um aumento de expressão dos níveis de Ang II e estes processos estão associados ao desenvolvimento de uma infecção malárica mais branda (DHANGADAMAJHI *et al.*, 2010). Outras evidências da relação entre a gravidade da malária e os polimorfismos citados anteriormente foram observados em pacientes de etnia com antecedentes genéticos africanos (GALLEGO-DELGADO; RODRIGUEZ, 2014,).

GALLEGO-DELGADO., *et al* (2015) realizaram um experimento com camundongos infectados por *P. Berghei* e trataram esses animais com doses elevadas de Ang II. Os pesquisadores observaram que o aumento nos níveis de Ang II diminui a incidência de casos de malária cerebral além de retardar o aparecimento dos sintomas clássicos da patologia aguda da infecção malárica, sugerindo o efeito protetor da Ang II atuando na inibição do crescimento do parasita, além de relacionar-se também à ativação de mecanismos protetores ou imunológicos que afetam a evolução da malária (SILVA-FILHO., *et al* 2013, GALLEGU-DELGADO *et al.*, 2015). Estudos posteriores mostraram que os mecanismos moleculares do efeito protetor da Ang II contra malária e sugerem que os receptores de Ang II – AT1 e AT2 – estavam presentes na membrana celular dos hospedeiros, porém a proteção não foi conduzida por eles, indicando uma provável conversão de Ang II em outros peptídeos (figura 2) (SILVA., *et al* 2016), sugerindo que o receptor MAS – receptor da Ang (1-7) – e que a Ang (1-7) estava sendo responsável por tal mecanismo protetivo anti-malárico (SILVA., *et al* 2016). Estudos indicam que a ativação de PKA (Proteína Quinase A) por meio do aumento

dos níveis de AMPc (Adenosina Monofosfato Cíclica) facilita a invasão de eritrócitos por *Plasmodium* (HARRISON *et al.*, 2003), e sabe-se que a Ang (1-7) pode reduzir a expressão da PKA e reverter esse quadro de facilitação da infecção parasitária (SARAIVA *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2016), portanto, sugere-se que a Ang II é convertida e fica na forma de Ang (1-7), e ativa receptor MAS diminuindo a atividade de PKA, que reduz a invasão parasitária, como demonstrado na figura 2 (SILVA *et al.*, 2016). Os peptídeos do RAS possuem efeitos biológicos sobre o hospedeiro, o que pode levar a algumas limitações quanto ao seu uso no combate à malária *in vivo* (SILVA *et al.*, 2016). Baseado nisso, vários estudos propuseram alterações estruturais no RAS a fim de inibir seus efeitos vasculares e renais preservando os efeitos anti-palúdicos (CHAMLIAN *et al.*, 2013; SILVA-FILHO *et al.*, 2014; SILVA-FILHO *et al.*, 2015).

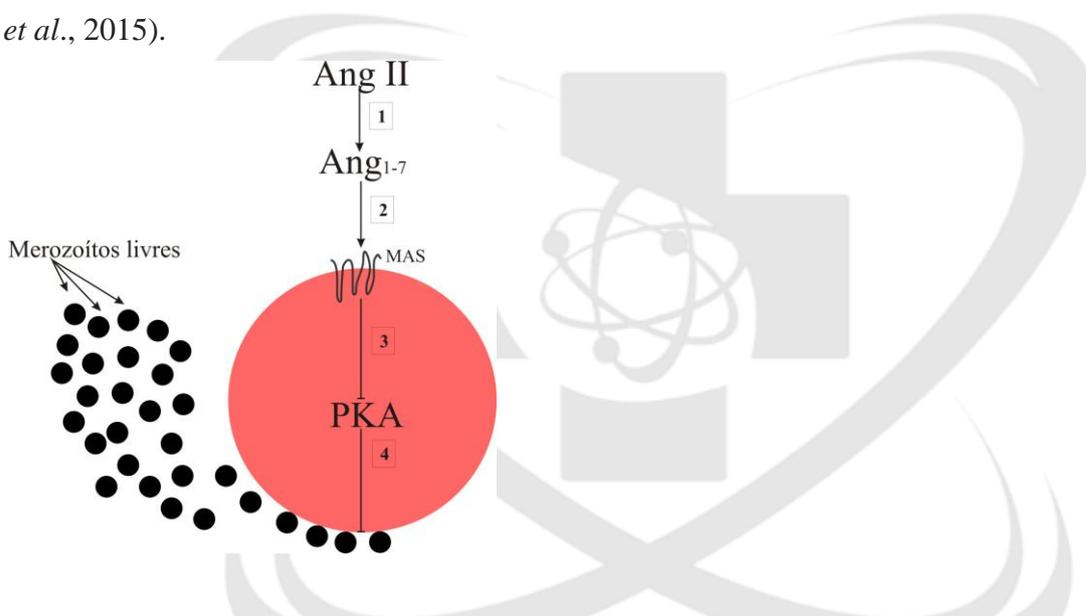


Figura 2. Esquema representando a diminuição da invasão de eritrócitos por *Plasmodium Falciparum* devido à presença da Ang (1-7). Em 1, a Ang (1-7) é obtida através da ação da ACE2 que converte Ang II em Ang (1-7); em 2, ocorre, na membrana eritrocitária, a ligação da Ang (1-7) com o receptor MAS; em 3, ocorre a inibição da atividade de PKA por meio de uma via de sinalização; em 4, a redução da atividade de PKA dificulta a invasão eritrocitária por merozoítos.

A angiotensina II é um dos componentes do RAS, sendo ela a molécula dessa cascata proteolítica cujas funções são mais detalhadas na literatura. Sua ação é mediada pela ativação dos receptores de membrana AT1 e AT2. A princípio, pensava-se que essa molécula estaria apenas relacionada a efeitos circulatórios e renais tais como a regulação pressão arterial sistêmica e o equilíbrio hidroeletrólítico. Contudo, estudos recentes atribuem outras funções consideradas não clássicas à Ang II as quais relacionam-se com fatores presentes em



processos inflamatórios de várias doenças (CORRÊA, TAKALA; JAKOB 2015; SILVA-FILHO *et al.*, 2017).

Estudos realizados nas últimas duas décadas associaram a ação da angiotensina II à resposta imunológica mediada por linfócitos T auxiliares e citotóxicos, uma vez que essas células detêm enzimas necessárias à produção de Angiotensina II a partir do Angiotensinogênio. Por sua vez, a angiotensina II produzida pode atuar de forma autócrina ou parácrina nos linfócitos T- via AT1R- sendo, por conseguinte, co-estimuladora da resposta imunológica dessas células através do crescimento e diferenciação celular, da produção de mediadores inflamatórios, além da ativação de outras células imunes (ZHANG *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2016, SILVA-FILHO *et al.*, 2017). Diferentes classes de linfócitos T produzem quantidades variáveis de angiotensina II. Nessa perspectiva, os linfócitos T auxiliares sintetizam mais angiotensina II do que os linfócitos T citotóxicos da mesma forma que também possuem mais receptores para a molécula. (SILVA *et al.*, 2016). GALEGO-DELGADO *et al.*, (2015) utilizaram modelos experimentais com *P. Berguei* (cepa ANKA) que é responsável pela malária em murinos, porém mimetiza a infecção por *P. falciparum*- principal causador da malária em humanos- e inclusive imita a malária cerebral em sua patogenia fundamental, o caso mais grave da malária humana. (SILVA-FILHO *et al.*, 2016).

A malária cerebral é consequência de uma exacerbação da resposta imunológica e é desencadeada principalmente por efeitos mediados por linfócitos T CD8, tais como: a ativação de células imunitárias, a liberação de citocinas, os problemas na hemostasia, a apoptose endotelial, o aumento da permeabilidade vascular e o edema cerebral. (GALEGO-DELGADO *et al.*, 2015; WASSMER *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2016; SILVA-FILHO *et al.*, 2017) Dessa maneira, uma vez ativadas via Ang II/AT1, as células T citotóxicas têm fundamental importância no estabelecimento da malária cerebral, haja vista que a co-estimulação da Ang II propicia a liberação de perforina, granzima B além de citocinas próinflamatórias a exemplo do TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IFN- γ (interferon gama), IL-2(interleucina 2) os quais relacionam-se à amplificação do processo inflamatório. (SHAW *et al.*, 2015; SWANSON *et al.*, 2016; SILVA-FILHO *et al.*, 2017).

A partir do angiotensinogênio, formam-se outros peptídeos como Angiotensina II e Angiotensina (1-7). O uso de captopril inibe a ACE, diminuindo a produção de Ang II ao passo que o uso de losartan diminui a ligação do Ang II ao seu receptor de membrana AT1. A utilização desses dois medicamentos corrobora com a formação de Ang(1-7) a qual se liga ao receptor MAS e promove a proteção contra a doença. Através desses medicamentos, busca-se

agir sobre a angiotensina II e retardar seus efeitos pró-inflamatórios danosos (SILVA *et al.*, 2016; SILVA-FILHO *et al.*, 2017). SILVA-FILHO *et al.*, (2013) realizaram testes experimentais com cobaias, utilizando o composto A779, um antagonista da via de sinalização MAS, e Losartan, um antagonista de AT1. Os testes com Losartan não demonstraram nenhuma mudança no efeito anti-palúdico, da infecção malárica, mas os animais tratados com o composto A779 antagonista de MAS, apresentaram diminuição na proteção contra a infecção malárica.

Em estudos posteriores, SILVA *et al.*, (2016) indicaram que a utilização desses dois medicamentos (captopril e losartan) provoca aumento da concentração plasmática de Angiotensina(1-7), protetora, e diminui a concentração de Angiotensina II(prejudicial se em excesso). Desse modo, a utilização de losartan diminuiu em cerca de 33% a expressão de perforinas em células TCD8, enquanto o captopril a bloqueou completamente. Além desses efeitos, houve diminuição da expressão de antígenos de receptores de quimiocinas tais como CCR5 e CCR2 os quais são regulados positivamente durante a infecção pelo *P. berguei*. É válido salientar, ainda, que a apresentação e antígeno via MHC (complexo de histocompatibilidade principal) com o TCR (receptor de célula T) provoca alterações intracelulares que aumentam a afinidade do LFA-1(antígeno associado à função linfocitária 1) para ICAM-1(molécula de adesão intercelular 1) que promovem a adesão celular, efeito esse inibido por captopril e losartan. (SILVA-FILHO *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2016).

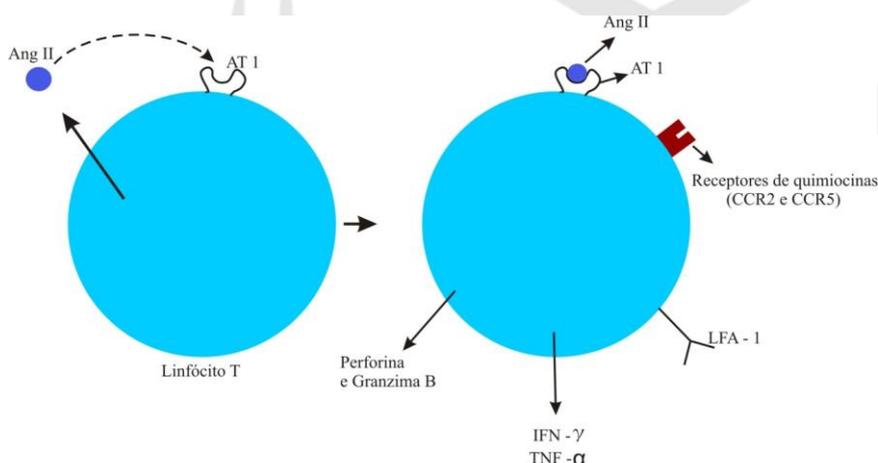


Figura 3. Esquema representando o mecanismo de sinalização celular por Ang II na ativação da resposta imunológica por linfócito T.

CONCLUSÃO



A partir dos dados levantados por meio dessa revisão literária, foi descrito o papel do RAS na patogênese da malária, espera-se amplificar esse conhecimento científico, Por conseguinte, tendo como base os estudos científicos realizados acerca do RAS que elencam o papel pró-inflamatório e muitas vezes danoso da Ang II além do papel protetor da Ang(1-7) que interagem com receptores MAS inibindo a invasão parasitária, indica-se a importância desse sistema para a criação de estratégias terapêuticas efetivas contra a doença que ainda acomete milhões de pessoas em áreas endêmicas, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de novos processos e/ou produtos terapêuticos contra as infecções maláricas, tendo em vista aumentar o estímulo à pesquisa no campo da parasitologia, uma ciência que compreende um grupo de patologias classicamente negligenciadas pelos diversos setores da saúde e responsável por altos índices de mortalidade de paciente amplamente distribuídos principalmente nas Américas, África e Ásia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABADIR, Peter M.; WALSTON, Jeremy D. & CAREY, Robert M. **Subcellular characteristics of functional intracellular renin–angiotensin systems** [Características subcelulares de sistemas renina-angiotensina intracelulares funcionais]. *Peptides*. 2012; 38(2): 437–445. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.09.016 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770295/>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

AUBURN, Sarah et al. **Further Evidence Supporting a Role for Gs Signal Transduction in Severe Malaria Pathogenesis** [Evidências Adicionais Apoiando um Papel para a Transdução de Sinal de Gs na Patogênese de Malária Grave]. *Plos One*. 2010; 5(4): e10017. DOI: 10.1371/journal.pone.0010017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2850389/>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

CERES, Maciel et al. **Anti-Plasmodium Activity of Angiotensin II and Related Synthetic Peptides** [Atividade Anti-Plasmódica da Angiotensina II e Peptídeos Sintéticos Relacionados]. *Plos One*. 2008; 3(9): e3296. DOI: 10.1371/journal.pone.0003296. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2546444/>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

CORRÊA, Thiago D.; TAKALA, Jukka & JAKOBAUTOR, Stephan M. **Angiotensin II in septic shock** [Angiotensina II em choque séptico]. *Crit Care*. 2015; 19(1): 98. DOI:



10.1186/s13054-015-0802-3.

Disponível

em:

<

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360936/>>. Acesso em: 20 abr. 2017.

CHAMLIAN, M. et al. **A study of the anti-plasmodium activity of angiotensin II analogs** [Um estudo da atividade anti-plasmódica de análogos de angiotensina II]. *J Pept Sci.* 2013; 19(9):575-80. DOI: 10.1002/psc.2534. Epub 2013 Jul 25. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23893516>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

DELGADO, Julio Gallego et al. **Angiotensin II Moderately Decreases Plasmodium Infection and Experimental Cerebral Malaria in Mice** [Angiotensina II diminui moderadamente a infecção por *Plasmodium* e malária cerebral experimental em ratos]. *Plos One.* 2015; 10(9): e0138191. DOI: 10.1371/journal.pone.0138191. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574105/>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

DELGADO, Julio Gallego & RODRIGUEZ, Ana. **Malaria and hypertension. Another co-evolutionary adaptation?** [Malária e hipertensão. Outra adaptação coevolutiva?]. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4: 121. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00121. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153290/>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

DHANGADAMAJHI, G. et al. **Gene polymorphisms in angiotensin I converting enzyme (ACE I/D) and angiotensin II converting enzyme (ACE2 C->T) protect against cerebral malaria in Indian adults.** [Os polimorfismos genéticos na enzima de conversão da angiotensina I (ACE I / D) e na enzima conversora da angiotensina II (ACE2 C -> T) protegem contra a malária cerebral em adultos indianos]. *Infect Genet Evol.* 2010; 10 (2): 337-41. DOI: 10.1016 / j.meegid.2010.01.009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117248>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

GERHARDT, Tatiana Engel & SILVEIRA, Denise Tolfo (orgs.). **Métodos da pesquisa.** 1 ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

120 p.

HARISSON, T. et al. **Erythrocyte G protein-coupled receptor signaling in malarial infection** [Receptor acoplado à proteína G de eritrócito sinalizando na infecção palúdica].



Science. 2003; 301 (5640):1734-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500986>. Acesso em: 21 abr. 2017.

Malária. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/> >. Acesso em: 23 abr. 2017.

MIZUIRI, Sonoo & OHASHI, Yasushi. **ACE and ACE2 in kidney disease** [ACE e ACE2 na doença renal]. *World J Nephrol.* 2015; 4(1): 74–82. DOI: 10.5527/wjn.v4.i1.74 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317630/>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

MOREIRA, Aline da Silva. **Papel de metabólitos do ácido araquidônico no processo de vasoconstrição na malária cerebral murina por *Plasmodium berghei* ANKA.** Rio de Janeiro-RJ, 2015. Disponível em: http://157.86.8.8/reports/mestrado_bibcb/aline_moreira_ioc_mest_2015.pdf >. Acesso em: 21 abr. 2017.

PATEL, [Vaibhav B.](#) et al. **Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure** [Papel do eixo ACE2 / Angiotensina 1-7 do Sistema Renina-Angiotensina na Insuficiência Cardíaca]. *Circ Res.* 2016; 118(8): 1313–1326. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4939482/>>. Acesso em: 23 abr. 2017.

SARAIVA, Victor Barbosa et al. **Impairment of the Plasmodium falciparum Erythrocytic Cycle Induced by Angiotensin Peptides** [Impedimento do ciclo eritrocitário de Plasmodium falciparum induzido por péptidos de angiotensina]. *Plos One.* 2011; 6(2): e17174. DOI: 10.1371/journal.pone.0017174. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3041794/> >. Acesso em: 21 abr. 2017.

SHAW, Tovah N. et al. **Perivascular Arrest of CD8+ T Cells Is a Signature of Experimental Cerebral Malaria** [A suspensão perivascular de células T CD8 + é uma assinatura de malária cerebral experimental]. *Plos Pathog.* 2015; 11(11): e1005210. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005210. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4643016/> >. Acesso em: 22 abr. 2017.



SILVA, AF. et al. **Antiplasmodial activity study of angiotensin II via Ala scan analogs** [Estudo da atividade antiplasmodial da angiotensina II via análogos de varredura de *Ala*]. J Pept Sci. 2014; 20(8):640-8. DOI: 10.1002/psc.2641. Epub 2014 May 9. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817179>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

SILVA, AF. et al. **Effects of the angiotensin II Ala-scan analogs in erythrocytic cycle of Plasmodium falciparum (in vitro) and Plasmodium gallinaceum (ex vivo)** [Efeitos dos análogos da angiotensina II *Ala-scan* no ciclo eritrocítico de *Plasmodium falciparum* (*in vitro*) e *Plasmodium gallinaceum* (*ex vivo*)]. Exp Parasitol. 2015; 153:1-7. DOI: 10.1016/j.exppara.2015.02.006. Epub 2015 Feb 23. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25720804>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

SILVA, Leandro S. et al. **New Concepts in Malaria Pathogenesis: The Role of the Renin-Angiotensin System** [Novos Conceitos na Patogênese da Malária: O Papel do Sistema Renina-Angiotensina]. Front Cell Infect Microbiol. 2015; 5: 103. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00103. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703750/#B37>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

SILVA FILHO, João Luiz. **Angiotensin II Is a New Component Involved in Splenic T Lymphocyte Responses during Plasmodium berghei ANKA Infection** [Angiotensina II é um novo componente envolvido em respostas de linfócitos T esplênico durante *Plasmodium berghei* ANKA Infecção]. Plos One. 2013; 8(4): e62999. DOI: 10.1371/journal.pone.0062999. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639972/>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

SILVA FILHO, João L.; NEVES, Celso Caruso & PINHEIRO, Ana A. S. **Targeting Angiotensin II Type-1 Receptor (AT1R) Inhibits the Harmful Phenotype of Plasmodium-Specific CD8+ T Cells during Blood-Stage Malaria** [Segmentar o Receptor de Tipo 1 de Angiotensina II (AT 1 R) Inibe o Fenótipo Prejudicial de Células T CD8 + Específicas durante a Malária do Estágio Sanguíneo]. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7: 42. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00042 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5311040/>>. Acesso em: 22 abr. 2017.



VILLELA, D. et al. **Angiotensin type 2 receptor (AT2R) and receptor Mas: a complex liaison** [Receptor de angiotensina tipo 2 (AT2R) e receptor Mas: uma ligação complexa]. Clin Sci (Lond). 2015; 128(4):227-34. DOI: 10.1042/CS20130515. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25328009>>. Acesso em: 21 abr. 2017.

WASSMER, Samuel C. et al. **Investigating the Pathogenesis of Severe Malaria: A Multidisciplinary and Cross-Geographical Approach** [Investigando a patogênese da malária grave: uma abordagem multidisciplinar e cruzada]. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 93(3 Suppl): 42–56. DOI: [10.4269/ajtmh.14-0841](https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0841). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4574273/>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

ZHANG, Jian-dong et al. **A novel role for type 1 angiotensin receptors on T lymphocytes to limit target organ damage in hypertension** [Um papel inovador para os receptores de angiotensina tipo 1 nos linfócitos T para limitar os danos nos órgãos-alvo na hipertensão]. Circ Res. 2012; 110(12): 1604–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.261768. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3393036/>>. Acesso em: 22 abr. 2017.

ZIMMER, L. **Qualitative meta-synthesis: a question of dialoguing with texts** [Meta-síntese qualitativa: uma questão de diálogo com textos]. J Adv Nurs. 2006; 53(3):311-8. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16441536>>. Acesso em: 21 abr. 2017.