

## LESÃO MUSCULAR NAS DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

Wander Luís Pina da Silva Junior<sup>1</sup>  
Anderson Pereira Martins<sup>1</sup>  
Carlos Miguel Pirovani Júnior<sup>1</sup>;  
Daniele Ruver Arenhardt<sup>2</sup>  
Giovana Oliveira Brunacci<sup>1</sup>  
Leonardo César de Lima<sup>1</sup>  
Mateus Almeida<sup>1</sup>  
Nilson Martins Da Silva Filho<sup>1</sup>  
Suen Baron Grapeggia Rodrigues  
Luciano Teixeira Gomes<sup>3</sup>.

### RESUMO

As lesões musculares podem ser provenientes de infecções pelos parasitas do gênero *Plasmodium*, causadores da malária, da espécie *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas, e por vírus do gênero *Flavivirus* que causam a dengue. Essas doenças são endêmicas em áreas tropicais e afetam a vida de muitas pessoas, sendo assim de muita valia entender o processo fisiopatológico delas, especificamente sobre o sistema muscular. Para realizar a pesquisa, foram utilizadas as bases de dados PubMed e Scielo, visando obter o máximo de artigos de relevância. Após a seleção dos artigos, foi feita uma revisão de literatura não-sistemática sobre o assunto abordando os aspectos mais importantes, como o funcionamento da doença no corpo humano, as formas de tratamento e prevenção de saúde coletiva, as medidas governamentais em ação no Brasil e no mundo, dentre outros tópicos. Deste modo, ao final da pesquisa, obteve-se um conhecimento mais aprofundado do funcionamento do corpo humano mediante invasões de agentes etiológicos, das características desses agentes e dos dados epidemiológicos das doenças, sendo possível uma maior acessibilidade a essas informações, gerando assim uma maior conscientização sobre o tema.

**Palavras-chave:** parasitologia; infectologia; mialgia.

### ABSTRACT

Muscle injury can come from infection by parasites of the *Plasmodium* genus, which cause malaria, from the species *Trypanosoma cruzi*, which cause Chagas disease, and by viruses from the genus *Flavivirus* which cause dengue. These diseases are endemic in tropical areas, including Brazil, and affect the lives of many people, being so it proves to be very valuable the understanding of the pathophysiology of those, specifically about the muscular system. To

<sup>1</sup> Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá-MT.

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG).

<sup>3</sup> Docente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT)

make this research, we used PubMed and Scielo database, aiming for maximum relevance in publications. After the selection of publications, it was then made a non-systematic literature review about the subject over the most important aspects, like how the disease works in the human body, treatments and prevention, governmental actions in Brazil and around the world, among other topics. By the end of the research, it was obtained a more profound knowledge about the human body when invaded by etiologic agents, the characteristics of these agents and epidemiologic data over the diseases studied, providing a better accessibility to these informations and a bigger awareness about the theme.

**Keywords:** parasitology, infectology, myalgia.

## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

As lesões musculares podem ser geradas por estiramentos, contusões, lacerações e consequência de doenças infecciosas e parasitárias. A atual classificação dos tipos de lesões musculares é proveniente dos aspectos clínicos relevados, podendo ser leve (grau I), moderada (grau II) ou grave (grau III)<sup>1</sup>. É possível observar a presença de diversas substâncias quando o tecido muscular é lesado, sendo a principal delas a enzima Creatina quinase (CK), a qual está presente em grandes concentrações no plasma após as lesões<sup>2</sup>. Esta consiste de um dímero composto de duas subunidades (B e M) que são separadas em três formas moleculares diferentes (isoenzimas): CK-BB ou CK-1 encontrada principalmente no cérebro; CK-MB ou CK-2, forma híbrida, principalmente no miocárdio e CK-MM ou CK 3 principalmente no músculo esquelético. Os níveis de CK encontram-se altos na miosite, distrofia muscular, traumatismo muscular, após exercício moderadamente intenso, após cirurgia ou convulsões e podem desencadear a rhabdomiólise, a qual caracteriza-se por uma síndrome clínico-laboratorial que decorre da lise de células musculares com a liberação de substâncias intracelulares no plasma que pode levar a insuficiência renal e morte se não diagnosticada logo, podendo ocorrer na malária, na doença de Chagas e em algumas arboviroses<sup>2</sup>.

A malária é descrita como uma doença infecciosa febril aguda<sup>3</sup> de maior incidência em regiões tropicais e subtropicais, causada por cinco protozoários do gênero *Plasmodium*<sup>4,5</sup>, sendo um importante problema de saúde pública. A transmissão vetorial é feita pela fêmea infectada do mosquito *Anopheles*, sendo mais frequente, no Brasil, na região amazônica. Sua sintomatologia clássica é descrita por febre aguda, calafrios e cefaleia. Dentre as possíveis complicações, seus efeitos parecem acometer o sistema muscular esquelético, que

representa a maior massa de tecido do corpo. A associação de rabdomiólise à malária ainda é pouco evidenciada na literatura<sup>5</sup>.

No caso da doença de Chagas, tem-se uma infecção generalizada de natureza endêmica nas Américas, sobretudo no Brasil<sup>6</sup>, com evolução essencialmente crônica, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitida ao homem e a outros animais habitualmente por insetos hematófagos da subfamília Triatominae, conhecidos como “barbeiro”<sup>7</sup>. Dessa forma, a patologia apresenta um ciclo heteroxênico em que há uma fase de multiplicação intracelular no hospedeiro vertebrado e extracelular no vetor<sup>7</sup>. O *T. cruzi* apresenta três fases morfológicas, as quais participam do seu ciclo biológico, sendo elas: forma amastigota, epimastigota e tripomastigota<sup>7</sup>.

A patogenia é dividida em fase aguda e fase crônica<sup>8</sup>. Na fase aguda, os sintomas são muitos, sendo os principais a miocardite difusa, mialgia, cefaleia, febre prolongada e recorrente, edema de face entre tantos outros, dependentes inclusive da forma de transmissão<sup>8</sup>. Na fase crônica, no entanto, os sintomas aparecem tardiamente e a doença normalmente se mostra assintomática, sendo diagnosticável por exames específicos de anticorpos, embora seja notável as complicações na musculatura cardíaca e nos sistemas digestório e nervoso<sup>8</sup>.

O *T. cruzi* tem tropismo pelos músculos esqueléticos periféricos, formando reservas nas fibras musculares na forma amastigota e se espalhando pelo corpo na forma de tripomastigota, acometendo os mais variados tecidos do corpo, das meninges cerebrais, aos músculos cardíaco e liso, entre outros<sup>7</sup>. No interior das células, os parasitas, então sob a forma amastigota, multiplicam-se ativamente por divisões binárias sucessivas, formando pseudocistos<sup>7</sup>. A célula parasitada termina por se romper por ação mecânica exercida pelos corpúsculos parasitários sobre o sarcolema<sup>7</sup>.

A Dengue é uma doença infecciosa febril aguda com alta incidência em países tropicais. Seu agente etiológico é um arbovírus do gênero *Flavivirus* com quatro sorotipos conhecidos e seus vetores são os mosquitos do gênero *Aedes*<sup>3</sup>. A sintomatologia típica pode variar de infecção clinicamente não aparente, doença febril leve, dengue clássica para a febre hemorrágica grave e fatal da doença, melena, epistaxe e plaquetopenia<sup>3</sup>. Alguns estudos sobre rabdomiólise associados a tal patologia estão disponíveis, sendo a maioria deles relatos de casos<sup>9</sup>.

Assim, a Malária, Dengue e Chagas constituem um sério problema de saúde pública acometendo milhares de pessoas em todo o mundo sendo também endêmicas no Brasil apresentando amplo espectro clínico podendo causar lesões musculares. Diante disso, o

objetivo deste trabalho foi compreender os mecanismos que desencadeiam as lesões musculares na Malária, Dengue e Doença de Chagas.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Neste estudo adotou-se como método a revisão bibliográfica sobre o tema proposto: Lesão muscular nas doenças infecciosas e parasitárias, a fim de reunir informações relevantes na compreensão do tema.

A pesquisa bibliográfica procura explicar e discutir um tema com base em referências teóricas publicadas em livros, revistas, periódicos e outros. Busca também conhecer e analisar conteúdos científicos sobre determinado tema<sup>11</sup>. Esse tipo de pesquisa tem como finalidade colocar o pesquisador em contato direto com tudo o que foi escrito, dito ou filmado sobre determinado assunto<sup>12</sup>.

Para a realização deste estudo foi conduzida uma revisão integrativa da literatura que atendesse a forma como as doenças infecciosas e parasitárias podem causar lesões musculares. Utilizou-se como fonte: artigos indexados pela base de dados Pubmed, Medline, Scielo e pesquisas em livros específicos, usando os descritores: muscle, injury, parasites, virus. Nenhum critério de exclusão foi utilizado. Assim, foram usadas 43 referências para a discussão e em seguida realizou-se a análise descritiva dos dados obtidos buscando correlacionar a lesão muscular com as doenças infecciosas e parasitárias e seu modo de ação.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A seguir, será descrito nos tópicos os principais achados dos artigos encontrados, separados pelas doenças estudadas.

### **Malária**

A malária humana é causada por cinco espécies diferentes de *Plasmodium*. O *Plasmodium falciparum* mais comumente pode resultar em malária grave e morte se o tratamento adequado não for fornecido rapidamente<sup>13</sup>. Os mecanismos de patogênese da doença mostraram causar efeitos prejudiciais nos músculos cardíacos e esqueléticos<sup>13</sup>. A infecção implica em uma série de episódios recorrentes de calafrios, febre intensa e sudorese, muitas vezes incluindo sintomas tais como: dor de cabeça, mal-estar, fadiga, dores no corpo, náuseas e vômitos. Em alguns casos, especialmente em grupos como crianças e mulheres grávidas, a doença pode progredir para sua forma grave, incluindo complicações como

rabdomiólise, malária cerebral/coma, convulsões, anemia grave, dificuldade respiratória, insuficiência renal e hepática, colapso cardiovascular e choque cardiovascular<sup>13,14,15</sup>.

Os principais mecanismos patogênicos da enfermidade são o sequestro microvascular de glóbulos vermelhos por parasitas, a diminuição da entrega de oxigênio, a obstrução do fluxo sanguíneo e hipóxia tecidual<sup>16</sup>. A função microvascular do músculo esquelético e seu consumo de oxigênio são significativamente prejudicados na proporção da gravidade da doença e o consumo de oxigênio pode ser reduzido de forma semelhante a pacientes com sepse (infecção generalizada)<sup>16</sup>. Os músculos esqueléticos lesionados possuem biomarcadores relacionados com gravidade da infecção e o sequestro de glóbulos vermelhos infectados foi apontado como a causa desses processos<sup>14, 19, 20</sup>. Pronunciado desvio em níveis séricos normais de creatina quinase (CK) também foram relatados em pacientes com malária afetando músculos esqueléticos<sup>14, 19</sup>. A característica inflamatória dos parasitas *Plasmodium* aumenta os níveis de citocinas em combinação com a formação de radicais livres altamente prejudiciais<sup>14</sup>, que poderia ser considerado como um importante mecanismo de dano e fraqueza muscular<sup>13</sup>.

Além de lesões musculares comuns, a malária pode causar rabdomiólise devido ao sequestro de hemácias, que podem ocorrer no músculo esquelético, ou às toxinas derivadas do parasita, além da acidose láctica proporcionada pelo hospedeiro, já que tais fatores podem levar à necrose do tecido muscular<sup>14</sup>. Embora a obstrução vascular no músculo seja uma possibilidade de causa da rabdomiólise, o músculo esquelético é extremamente resistente à isquemia e as febres altas na malária sugerem que o TNF pode estar envolvido<sup>21</sup>. A necrose tubular aguda, que é uma lesão renal induzida por pigmento associado à malária falciparum, é resultante da rabdomiólise<sup>18</sup>. Para respaldar essas hipóteses, testes clínicos realizados em crianças africanas acometidas pela malária mostraram elevados níveis da enzima CK e de mioglobina na corrente sanguínea desses indivíduos, fato que indica a forte relação dessa doença tropical com as lesões musculares esqueléticas e com a rabdomiólise<sup>14</sup>.

## Dengue

A dengue é uma doença viral amplamente disseminada nos países tropicais e subtropicais, onde as condições do meio ambiente favorecem a proliferação e o desenvolvimento do *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. É a mais importante arbovirose que afeta o ser humano, constituindo-se em um sério problema de saúde pública no mundo<sup>22</sup>. Estima-se que aproximadamente 50 milhões de infecções por dengue ocorram anualmente e

que aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas vivem em países onde a dengue é endêmica. Atualmente circulam no Brasil quatro sorotipos virais: DENV1, DENV2, DENV3 e DENV4<sup>23</sup>. A circulação simultânea dos diversos sorotipos vem determinando o cenário de hiperendemicidade da doença, responsável pelos altos níveis de transmissão atuais<sup>24</sup>.

A infecção pelo vírus dengue pode ser sintomática ou assintomática. Quando sintomática, causa uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, podendo evoluir ao óbito<sup>24</sup>. O acometimento muscular em pacientes com dengue pode ser na forma de mialgia simples, sendo esta uma queixa importante e de grande prevalência entre os pacientes acometidos pela dengue. Foi descrita na literatura como consequentes à multiplicação viral no próprio tecido muscular, sendo acometidos, inclusive, músculos oculomotores, que podem ser responsáveis pela cefaléia retro-orbitária que muitos pacientes apresentam<sup>25</sup>. Depois de inoculado em humanos, através da picada de vetor artrópode, a população viral inicial multiplica-se dentro de linfonodos regionais e subsequentemente entra na circulação sanguínea. Após, o vírus tem um segundo ciclo de replicação, nesse momento dentro de monócitos circulantes<sup>26</sup>. O tropismo do vírus - principalmente para monócitos, macrófagos e células musculares - explica a intensa mialgia que pode ser observada durante o curso da moléstia<sup>26</sup>.

O envolvimento muscular em pacientes com dengue tem sido descrito também com quadros de miosite, paralisia hipocalêmica, distúrbios neuromusculares e rabdomiólise, além de mialgia simples<sup>30,31,32</sup>. A miosite implica em uma resposta inflamatória caracterizada por dor, edema e/ou fraqueza muscular acentuadas. A miosite associada à dengue pode ser de severidade variável, de fraqueza muscular leve auto-limitante a grave. Foram relatadas miosite por dengue, resultando em quadriplegia completa e insuficiência respiratória. As mortes também foram observadas em casos graves e a miocardite concomitante foi relatada junto com miosite<sup>33</sup>.

Uma hipótese para o desencadeamento da miosite na dengue seria a liberação de moléculas inflamatórias em resposta à infecção viral, incluindo interleucina (IL) -1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que descobriu-se ser capaz de causar a lise do músculo esquelético<sup>30, 32, 33</sup>. A produção de citocinas pelos macrófagos é diretamente estimulada pela replicação viral. A liberação de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (IL) 6 relaciona-se provavelmente ao desenvolvimento do quadro febril<sup>33</sup>.

Nos casos em que não há evidência histopatológica, mas há outras evidências de comprometimento muscular, o termo miopatia ou disfunção muscular pode ser usado em vez

de miosite<sup>33</sup>. Outra complicação descrita refere-se a hipocalcemia, a qual algumas hipóteses são postuladas como a presença de disfunção endotelial que provoca vazamento de líquido e eletrólitos do compartimento tubular de potássio. Quando a hipocalcemia é grave leva ao dano muscular estrutural que resulta em enzimas musculares elevadas<sup>31,32,34</sup>. A paralisia hipocalcêmica é caracterizada por fraqueza muscular ou paralisia com queda rápida no nível de potássio no sangue. Os pacientes apresentam paralisia motora aguda, pura e severa de todos os quatro membros. A paralisia hipocalcêmica associada à dengue geralmente tem prognóstico bom se os pacientes forem tratados com antecedência e com precisão diagnóstica<sup>31,32,34</sup>.

Outra complicação decorrente do comprometimento muscular refere-se a quadros de rabdomiólise desencadeada pela dengue. Porém, o mecanismo exato pelo qual isso ocorre permanecem sem elucidação postulando-se somente hipóteses<sup>34,35</sup>. A rabdomiólise é a forma mais grave de comprometimento muscular na dengue e é caracterizada por mialgia, creatina quinase elevada no plasma (pelo menos 10 vezes no limite superior) e mioglobínúria<sup>34,35</sup>. A causa mais provável da rabdomiólise induzida por dengue é mediada por citocinas, particularmente o fator de necrose tumoral e Interferon alfa que são liberados em resposta a uma infecção viral por dengue<sup>34,35</sup>.

O mecanismo subsequente envolvido no dano do tecido muscular é um aumento de cálcio livre intracelular, causado pela depleção de trifosfato de adenosina e/ou por lesão direta e ruptura da membrana plasmática<sup>33,34</sup>. Aumento intracelular do cálcio resulta em uma cascata de reações químicas (como a ativação de proteases, anormalidades mitocondriais e produção excessiva de oxigênio reativo) que são prejudiciais às células musculares. As alterações celulares resultam em morte de células musculares<sup>33,34</sup>. Em decorrência da lesão muscular pode ocorrer aumento no plasma de eletrólitos, como o potássio e o fósforo, aumento do catabolismo das purinas, que se reflete no aumento de ácido úrico plasmático, e presença de mioglobina no plasma e urina<sup>32,34</sup>. A rabdomiólise pode levar à insuficiência renal aguda com risco de vida. No entanto, se reconhecido cedo, essas complicações podem ser facilmente impedidas. Normalmente, os pacientes respondem ao tratamento, mas, alguns pacientes morrem por causa de falha de vários órgãos<sup>35</sup>. A síndrome de Guillain-Barré também tem sido frequentemente descrita como uma complicação neuromuscular após uma infecção por vírus da dengue como também mononeuropatias e plexopatias<sup>35</sup>.

## Chagas

A doença de Chagas representa um grave problema de saúde pública no Brasil, visto que é uma condição crônica negligenciada com impactos diversos, incluindo uma elevada taxa de morbimortalidade<sup>36</sup>. A Organização Mundial de Saúde estima em aproximadamente 6 a 7 milhões o número de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria na América Latina<sup>36</sup>. Estimativas recentes, com base em dados de 2010, indicavam 1.156.821 pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* no Brasil<sup>37</sup>. Um estudo, realizado no Brasil, analisou 53.930 óbitos registrados entre 1999 e 2007, em que a doença de Chagas foi mencionada como uma das causas de morte; quando analisada como causa básica, esta doença foi a quarta principal causa de óbito (10,8%) entre todas as doenças infecciosas e parasitárias. Daquele total, 37.800 (84,9%) foram óbitos relativos a formas cardíacas e 4.208 (9,4%) a formas digestivas<sup>38</sup>.

A miocardiopatia é a mais frequente e severa manifestação da doença de Chagas, além de ser uma das principais causas de morte na América Latina, o que lhe confere atenção especial neste estudo<sup>39</sup>. O mecanismo patogênico desse tipo de lesão não é completamente compreendido. Posto que foi estabelecido um consenso de que a resistência do parasita é crucial no desenvolvimento e no progresso da miocardiopatia fica evidente a necessidade de se elucidar os mecanismos patogênicos da lesão muscular causada pela Chagas<sup>39</sup>.

Tanto a doença quanto a lesão se manifestam de formas diferentes na fase aguda e na fase crônica. A patogenia da doença de Chagas, na fase aguda, é polimórfica, incluindo o sinal de porta de entrada da doença, o sinal de Romaña ou chagoma, febre, mal-estar, cefaleia, astenia e hiporexia. Além disso, ocorre aumento do volume dos linfonodos, fígado e baço<sup>40</sup>. O coração apresenta, com relativa frequência, sinais de comprometimento, como a miocardite chagásica, na qual a taquicardia é frequentemente assinalada, além de sopro sistólico com foco mitral<sup>41</sup>. Radiologicamente, a área cardíaca apresenta aumento de volume, com dilatação do ventrículo esquerdo. Alterações eletrocardiográficas, como a taquicardia sinusal, diminuição da voltagem do complexo QRS, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, alteração primária da repolarização ventricular e aumento da sístole elétrica são mais frequentemente encontradas<sup>41</sup>.

Na fase aguda, o dano é resultado de intensa parasitemia tecidual, com resposta inflamatória ao parasita aumentada. Estudos in vitro com cultura de células humanas mostraram que geralmente não ocorre rompimento da membrana celular, já que o parasita se

vale de um processo de transmigração facilitada pela bradiginina (proteína com função vasodilatadora, formada em resposta a toxinas ou a ferimentos). Essas descobertas ainda dependem de comprovação de sua ocorrência in vivo. A miocardite se torna intensa e difusa, caracterizada por necrose, edema intersticial, dilatação capilar. Acredita-se que o controle imunológico se deva a mecanismos inatos para controlar a invasão tecidual<sup>39</sup>.

Já na forma crônica indeterminada (FCI), a qual é a forma clínica de maior prevalência, o indivíduo apresenta exame parasitológico positivo para *T. cruzi*, mas sem nenhuma síndrome clínica específica da doença, com resultados de ecocardiograma (ECG), estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon normais<sup>42</sup>. Certo número de chagásicos, após permanecerem assintomáticos por vários anos, apresentam sintomatologia relacionada ao sistema cardiocirculatório e/ou digestivo<sup>42</sup>. Dessa forma, observa-se reativação intensa do processo inflamatório, com danos que podem acometer o miocárdio e o tubo digestivo, principalmente o cólon<sup>42</sup>. Na cardiopatia chagásica crônica, o sintoma principal é a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a qual se deve à diminuição da massa muscular que se encontra muito destruída<sup>42</sup>. Já na forma digestiva, ocorre incoordenação motora, como aperistalse e discinesia, caracterizando o megaesôfago e o megacólon, respectivamente<sup>42</sup>.

Os elementos do exsudato inflamatório que penetram miocárdio acumulam-se no endomísio, dissociando os feixes de fibras, afastando-as entre si e separando-as dos capilares<sup>43</sup>. Além disso, estendem-se ainda ao perimísio e à adventícia dos vasos. À medida que o processo degenerativo-necrótico evolui, a fibrose substitui as fibras cardíacas destruídas e afasta e circunda as fibrocélulas, que se atrofiam e podem desaparecer<sup>43</sup>. Em consequência, o conjuntivo irrompe, parcial ou totalmente, fascículos musculares inteiros<sup>43</sup>. No sistema excito-condutor, ocorre, também, dilatação e tortuosidade de vasos, infiltração por tecido adiposo e fibrose da camada íntima e média das arteríolas<sup>43</sup>. As lesões acometem tanto o miocárdio contrátil como o sistema de gênese e condução do estímulo cardíaco<sup>43</sup>.

O mecanismo patogênico atuante durante a fase crônica compreende em quatro mecanismos especiais contribuem para tal: distúrbios neurogênicos, distúrbios microvasculares, dano parasitário e lesão tecidual mediada pelo sistema imune<sup>39</sup>. Os dois primeiros mecanismos provavelmente apresentam papel acessório na lesão muscular. No caso do mecanismo por dano parasitário, não se descobriu ainda como o parasita causa a lesão, mas sabe-se que a diversidade de fenótipos e de genótipos do *T. cruzi* explica as diferenças patológicas e de manifestação clínica da doença de Chagas em várias regiões geográficas<sup>39</sup>. Já no caso de lesão tecidual mediada pelo sistema imune, a lesão cardíaca é causada pela

infiltração de células mononucleares e pela consequente liberação de citocinas prejudiciais<sup>39</sup>. Esse mecanismo é provavelmente ativado devido a persistência do parasita no tecido, resultando em respostas autoimunes que envolvem ativação policlonal, auto-mimetismo molecular por antígenos parasitários ou epítomos compartilhados pelo hospedeiro e pelo parasita<sup>39</sup>.

Existem também amplas evidências de que reações imunopatológicas na Chagas crônica dependem de polimorfismos genéticos do hospedeiro, que modulam a expressão de moléculas imunes inibitórias e potencialmente alteram o equilíbrio do hospedeiro e do parasita<sup>39</sup>. Para se elucidar tal questão, o polimorfismo no gene da actina-1 alfa cardíaca (ACTC-1) foi associado a uma tendência aumentada de se manter o status pró-inflamatório, possivelmente modulando a ligação do fator de transcrição às regiões do promotor de ACTC-1<sup>39</sup>.

Um dos aspectos mais chamativos na fase crônica é a fibrose, a qual é o principal fator responsável pela progressiva perda da atividade contrátil do miocárdio nos chagásicos crônicos<sup>41,43</sup>. Há, portanto, grande remodelação do estroma cardíaco no cardiopata chagásico crônico<sup>41,43</sup>. Essa remodelação impede os movimentos de determinado número de fibras durante os batimentos cardíacos, bem como reduz o tamanho das miocélulas cardíacas, diminuindo sua eficiência<sup>41,43</sup>. Também a interposição do edema das células do exsudato e da fibrose entre as fibrocélulas e os capilares dificulta as trocas de nutrientes e catabólicos entre a célula e o sangue. Evidentemente, as lesões miocárdicas são as maiores responsáveis pela insuficiência cardíaca do chagásico crônico<sup>41,43</sup>.

No aparelho digestivo, as lesões, sobretudo do esôfago e cólon, ocorrem dos mesmos processos patológicos descritos anteriormente. Assim, há focos de miosite, com processos degenerativo-necróticos das fibrocélulas e fibrose intramuscular focal ou difusa<sup>39</sup>. Finalmente, foi sugerido recentemente um vínculo fisiopatológico entre o controle parassimpático prejudicado (distúrbio descrito em fases iniciais da doença de Chagas humana) e uma neuromodulação anormal em um modelo de infecção crônica por *T. cruzi*<sup>39</sup>. Esses achados foram baseados no efeito da estimulação colinérgica usando piridostigmina, um inibidor da colinesterase, que reduziu a inflamação do miocárdio, mas não alterou os níveis de IL-10(citocina anti-inflamatória)<sup>39</sup>. Pensou-se que a desregulação autonômica causada pela infecção por *T. cruzi* poderia abolir o papel anti-inflamatório normal que é usualmente desempenhado pelo sistema nervoso parassimpático<sup>39</sup>.

## CONCLUSÃO

Os impactos em longo prazo da malária incluem morte, deficiência, e fardo socioeconômico significativo em sociedades onde a doença é predominante. Uma melhor compreensão dos processos biológicos subjacentes à progressão da doença é urgentemente necessária para reduzir a morbidade e mortalidade da malária. A malária mostrou causar efeito prejudicial sobre o miocárdio e músculos esqueléticos. Malária em humanos leva a fraqueza muscular, fadiga muscular, dificuldade respiratória, insuficiência renal e hepática e pode levar a miopatias cardíacas. Essas complicações graves também podem ser ligadas a dano muscular esquelético, além do mais facilmente reconhecido efeito nos eritrócitos.

A infecção por Malária prevê danos musculares devido à combinação de isquemia, inflamação e estresse oxidativo. Fibras musculares lesionadas liberam quantidade significativamente maior de creatina quinase, mioglobina e troponinas, o que ajuda a explicar como essas proteínas podem ser encontradas na corrente sanguínea e serem associadas à fraqueza e fadiga muscular em pacientes com malária. Estas proteínas/fatores liberados podem criar um loop de feedback, bem como levar danos adicionais a membranas e células. Uma possibilidade é que a detecção precoce destas proteínas no sangue de pacientes com malária poderia torná-los úteis como biomarcadores para danos musculares causados por parasitas da malária. O aumento dos níveis séricos das proteínas que resulta de danos musculares também pode ajudar a explicar alguns dos danos a outros órgãos, como o fígado e rim nesses pacientes. Além disso, o efeito tóxico das espécies de *Plasmodium*, aumento dos níveis de citocinas e radicais livres também podem ser considerados como potenciais mecanismos de dano e fraqueza muscular. Juntas, estas informações poderiam ser usadas para melhorar o monitoramento da progressão da doença e desenvolvimento de intervenções específicas para a proteção dos músculos cardíacos e esqueléticos contra os efeitos nocivos tanto da infecção como do tratamento.

Quanto a Dengue, recomenda-se que todos os pacientes com dengue confirmada ou suspeita devem ter um exame de urina com microscopia e testes laboratoriais para CK como parte de sua avaliação rotineira. Desta forma, seria possível detectar casos no estágio inicial desta complicação e assim prevenir os resultados adversos potencialmente graves relatados em diversos estudos. Uma hipótese para o desencadeamento da miosite na dengue seria a liberação de moléculas inflamatórias em resposta à infecção viral, incluindo IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ , que descobriu-se ser capaz de causar a lise do músculo esquelético. A escassez de relatos de rabdomiólise associada à infecção do vírus da dengue na literatura

médica e livros didáticos sugere que esta é uma complicação muito rara. Porém muitos trabalhos vêm sendo publicados relatando quadros de rabdomiólise associadas a dengue sugerindo que nesse caso pode estar sub-reconhecido e sub-relatado. A ocorrência relativamente comum de rabdomiólise em associação com a gripe e outros vírus e as semelhanças da infecção do vírus da dengue para essas infecções apoiam essa visão.

Sobre a Doença de Chagas, a lesão do tecido muscular decorre, inicialmente, do processo inflamatório, no qual ocorrem fenômenos vasculares, exsudativos e degenerativo-necróticos. Nos primeiros dias de infecção, tem-se o início de neoformação conjuntiva, concomitantemente, ocorre a formação de exsudato inflamatório e granulomas no miocárdio e/ou na parede do tubo digestivo. Os elementos do exsudato inflamatório que penetram o miocárdio acumulam-se no endomísio, dissociando os feixes de fibras, afastando-as entre si e separando-as dos capilares; estendem-se ainda ao perimísio e à adventícia dos vasos.

À medida que o processo degenerativo-necrótico evolui, a fibrose substitui as fibras cardíacas destruídas e afasta e circunda as fibrocélulas, que se atrofiam e podem desaparecer. Em consequência, o conjuntivo irrompe, parcial ou totalmente, fascículos musculares inteiros. No sistema excito-condutor, ocorre, também, dilatação e tortuosidade de vasos, infiltração por tecido adiposo e fibrose da camada íntima e média das arteríolas. As lesões acometem tanto o miocárdio contrátil como o sistema de gênese e condução do estímulo cardíaco. No aparelho digestivo, sobretudo no esôfago e cólon, e nos músculos esqueléticos, as lesões ocorrem dos mesmos processos patológicos descritos anteriormente. Assim, há focos de miosite, com processos degenerativo-necróticos das fibrocélulas e fibrose intramuscular focal ou difusa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FERNANDES, Tiago Lazzaretti; PEDRINELLI, André and HERNANDEZ, Arnaldo José. Lesão muscular: fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e apresentação clínica. Rev. bras. ortop. [online]. 2011, vol.46, n.3, pp.247-255. ISSN 0102-3616.
2. SOARES, Otavio Augusto Brioschi et al. Serum activity of creatine kinase and aminotransferase aspartate enzymes of horses submitted to muscle biopsy and incremental jump test. Rev. bras. saúde prod. anim. [online]. 2013, vol.14, n.2, pp.299-307. ISSN 1519-9940.
3. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8<sup>a</sup> ed. Brasília (DF): 2010.

4. Camargo EP. Malária, maleita, paludismo. *Ciênc. Cult.*: 2003;55(1): 26-9.
5. Tauil PL. Malária no Brasil: epidemiologia e controle. In: *Brasil. Saúde Brasil 2009*, Brasília (DF): Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde; 223-40.
6. Dias JC, Ramos Jr. AN, Gontijo ED, Luquetti A, Shikanai-Yasuda MA, Coura JR, et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*: 2016; 25(esp):7-86.
7. Veronesi R. *Doenças infecciosas e parasitárias*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
8. Neves DP. *Parasitologia Humana*. 13ª ed. São Paulo: Atheneu; 2016.
9. Sargeant T, Harris T, Wilks R, Barned S, Galloway-Blake K, Ferguson T. Rhabdomyolysis and Dengue Fever: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Med*. 2013;2013(101058). PMC. Web. 24 June 2017.
10. Vivekanandan S. Dengue and Rhabdomyolysis. *Ann Indian Acad Neurol*: 2011;14(3): 2245
11. Martins GA, Pinto RL. *Manual para a elaboração de trabalhos acadêmicos*. São Paulo: Atlas, 2001.
12. Marconi MA, Lakatos EM. *Técnicas de pesquisa: planejamento e execução de pesquisas, amostragens e técnicas de pesquisas, elaboração, análise e interpretação de dados*. 6ª ed. São Paulo: Atlas; 2007.
13. Marrelli MT, Brotto M. The effect of malaria and antimalarial drugs on skeletal and cardiac muscles. *Malar J*. 2016;15(1): 524.
14. Miller KD, White NJ, Lott JA, Roberts JM, Greenwood BM. Biochemical evidence of muscle injury in African children with severe malaria. *J Infect Dis*: 1989;159(1): 139–42.
15. De Silva HJ, Goonetilleke AK, Senaratna N, Ramesh N, Jayawickrama US, Jayasinghe KS, et al. Skeletal muscle necrosis in severe falciparum malaria. *Br Med J (Clin Res Ed)*: 1988;296(6628):1039.
16. Yeo TW, Lampah DA, Kenangalem E, Tjitra E, Price RN, Anstey NM. Impaired skeletal muscle microvascular function and increased skeletal muscle oxygen consumption in severe falciparum malaria. *J Infect Dis*: 2013;207(3):528–36.
17. Taylor WR, Prosser DI. Acute renal failure, acute rhabdomyolysis and falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*: 1992;86(4):361.
18. Knochel JP, Moore GE. Rhabdomyolysis in malaria. *N Engl J Med*: 1993;329(16):1206–7.

19. Davis TM, Supanaranond W, Pukrittayakamee S, Holloway P, Chubb P, White NJ. Progression of skeletal muscle damage during treatment of severe falciparum malaria. *Acta Trop*: 2000;76(3):271–6
20. García F, Cebrián M, Dgedge M, Casademont J, Bedini JL, Neves O, et al. Endothelial cell activation in muscle biopsy samples is related to clinical severity in human cerebral malaria. *J Infect Dis*: 1999;179(2):475–83.
21. Flores EA, Bistrrian BR, Pomposelli JJ, Dinarello CA, Blackburn GL, Istfan NW. Infusion of tumor necrosis factor/cachectin promotes muscle catabolism in the rat: a synergistic effect with interleukin 1. *J Clin Invest*: 1989;83(5):1614-22.
22. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 27, 2016. Brasília (DF): 2016;47(31).
23. Puccioni-Sohler M, Soares CN, Papaiz-Alvarenga R, Castro MJ, Faria LC, Peralta JM. Neurologic dengue manifestations associated with intrathecal specific immune response. *Neurology*: 2009;73(17):1413-7.
24. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. 5ª ed. Brasília (DF): 2016.
25. Acharya S, Shukla S, Mahajan SN, Diwan SK. Acute dengue myositis with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Ann Indian Acad Neurol*: 2010;13(3):221-2
26. Lupi O, Carneiro CG, Coelho IC. Manifestações mucocutâneas da dengue. *An Bras Dermatol*: 2007;82(4):291-305
27. Nath P, Agrawal DK, Mehrotra RM. Ultrastructural changes in skeletal muscles in dengue virus-infected mice. *J Pathol*: 1982;136(4):301–5.
28. Malheiros SM, Oliveira AS, Schmidt B, Lima JG, Gabbai AA. Dengue. Muscle biopsy findings in 15 patients. *Arq Neuropsiquiatr*: 1993;51(2):159-64.
29. Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al. Heart and Skeletal Muscle Are Targets of Dengue Virus Infection. *Pediatr Infect Dis J*: 2010;29(3):23842.
30. Said SM, Elsaeed KM, Alyan Z. Benign acute myositis in association with acute dengue viruses' infections. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg*: 2008;45(1): 193-200.
31. Kalita J, Misra UK, Mahadevan A, Shankar SK. Acute pure motor quadriplegia: is it dengue myositis? *Electromyogr Clin Neurophysiol*: 2005;45(6):357–61.
32. Garg RK, Malhotra HS, Jain A, Malhotra KP. Dengue-associated neuromuscular complications. *Neurol India*: 2015;63(4):497-516

33. Paliwal VK, Garg RK, Juyal R, Husain N, Verma R, Sharma PK, et al. Acute dengue virus myositis: A report of seven patients of varying clinical severity including two cases with severe fulminant myositis. *J Neurol Sci*: 2011;300(1-2):14-8
34. Hira HS, Kaur A, Shukla A. Acute neuromuscular weakness associated with dengue infection. *J Neurosci Rural Pract*: 2012;3(1):36-9
35. Gagnon SJ, Mori M, Kurane I, Green S, Vaughn DW, Kalayanarooj S, et al. Cytokine gene expression and protein production in peripheral blood mononuclear cells of children with acute dengue virus infections. *J Med Virol*: 2002;67(1):41-6
36. World Health Organization (CH). Chagas disease (American trypanosomiasis). Geneva (CH): 2015
37. World Health Organization (CH). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*: 2015;90(6):33-44.
38. Martins-Melo FR, Ramos Júnior AN, Alencar CH, Heukelbach J. Multiple causes of death related to Chagas' disease in Brazil, 1999 to 2007. *Rev Soc Bras Med Trop*: 2012;45(5):591-6.
39. Rassi Junior A, Marin Neto JA, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*: 2017;112(3):224-35.
40. Rassi A, Rassi Júnior A, Rassi GG. Fase aguda. In: Brener Z, Andrade Z, Barral-Netto M, organizadores. *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
41. Ferreira HO, Miziara JL. Aspectos clínicos da cardiopatia chagásica aguda. In: Cançado JR, Chuster M, editores. *Cardiopatia Chagásica*. Belo Horizonte: Imprensa Oficial; 1985.
42. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*: 2005;38(supl 3):1-29.
43. Dias JC, Coura JR. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1997.