

TERAPIA ADJUVANTE NA MALÁRIA CEREBRAL

CEREBRAL MALARIA IN THERAPY ADJUVANT

Alessandra da Luz Alixandre^I; Cleonice Maria Michelon^{II}

^I Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Av. Capitão Pedro Fernandes, 92, Divinéia, Araranguá, SC. (48)9623-4006. alessandra_da_luz@yahoo.com.br

^{II} Professora MSc do curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense. Av. Universitária, 1105, Bloco S, Sala 07 – LME, Subsolo, Criciúma, SC. (48)3431-2643. c_michelon@hotmail.com

RESUMO

A malária causada pelo *Plasmodium falciparum* é a principal causa de doença, neurodisfunção e morte em países tropicais. A malária cerebral (CM) é a complicação mais grave da infecção causada por *P. falciparum*, além de representar a principal causa de encefalopatia não traumática aguda. Tem sido reconhecido que a resposta imune do hospedeiro desempenha um papel importante na modulação da patologia da malária, e isso tem alimentado a busca de imunomoduladores e terapias farmacológicas adjuvantes eficazes. Terapia adjuvante é definida como qualquer terapia adicional que modifica os processos fisiológicos causados pela malária. Estas terapias podem agir diretamente sobre específicas rotas biológicas alteradas pela malária ou, mais geralmente em estágio final de fatores produzidos na malária por diferentes processos específicos. Nesta revisão abordaremos as pesquisas realizadas entre os anos de 2000 e 2012 sobre as terapias adjuvantes e seus respectivos resultados frente à malária cerebral, foram elencados artigos sobre terapias adjuvantes com Eritropoietina, Corticosteróides, Quelantes de ferro, Antioxidantes, Imunomoduladores, Diurético e Expansor plasmático.

Palavras-chave: *Plasmodium falciparum*, malária cerebral, terapia adjuvante.

ABSTRACT

The malaria disease caused by *Plasmodium falciparum* is the main cause of disease, neurodysfunction and death in tropical countries. Cerebral malaria (CM) is the most serious complication of infection caused by *P. falciparum* beyond represent the principal cause of acute non traumatic encephalopathy. It has been known that the immune answer of the host makes an important paper of malaria's pathology, this has been contributing to the find of immunomodulatory and effective adjuvant of pharmacological therapies. Adjuvant therapy is defined as every additional therapy that modifies the physiological process caused by malaria, or in the final stage of factors made in malaria by different specific process. In this review we are going to discuss the researches made between the 2000 and 2012 years about the adjuvant therapies and their respective results face of cerebral malaria. Were listed some articles about adjuvant therapies with Erythropoietin, Corticosteroids, Iron chelator, Antioxidants, Immunomodulatory, Diuretic and Plasma expander.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, cerebral malaria, adjuvant therapy.

INTRODUÇÃO

A malária causada pelo *Plasmodium falciparum* é a principal causa de doença, neurodisfunção e morte em países tropicais^{1,2}. Estima-se que 40% da população mundial estejam sob risco de aquisição da doença, sendo que a maior transmissão ocorre na África subsaariana onde as crianças menores que 5 anos são mais acometidas. A cada ano estima-se que ocorram mais de 500 milhões de casos nos 90 países onde a doença é endêmica, sendo que alguns desses casos evoluem para forma severa de doença^{1,2}.

A malária cerebral (CM) é uma desordem complexa com muitas semelhanças com derrame cerebral³. A CM é definida como presença de coma não atribuível a outras causas em pacientes que apresentam doença causada por *P. falciparum*. Nas crianças africanas, o coma é muitas vezes acompanhado por febre, convulsões, acidose metabólica e hipoglicemia^{1,2}.

O desenvolvimento de CM parece ser iniciado pela aderência de eritrócitos parasitados ao endotélio da microcirculação cerebral, esta aderência é mediada pela expressão de proteínas do parasito na membrana dos eritrócitos e pelo aumento na expressão de moléculas de adesão do tipo ICAM, induzido pelo TNF- α . O sequestro de eritrócitos promove diminuição da perfusão sanguínea e pode agravar o coma por hipóxia¹. A mortalidade associada a CM é alta. Há evidências de que a CM é uma resposta inflamatória complexa do hospedeiro infectado, levando a ruptura da Barreira Hematoencefálica (BHE)⁴.

Os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e óxido nítrico aparecem aumentados no LCR e em estruturas cerebrais de humanos e modelos animais com malária cerebral¹. Elevados níveis de TNF- α , no fluido medular cerebral, foram correlacionados com encefalopatia em crianças infectadas, bem como a desenvolvimento de déficit neurológico, diminuição do escore de atenção e memória de trabalho⁵.

Modelos animais experimentais facilitam a observação da sequência de eventos e a importância relativa dos diferentes fatores envolvidos na complexidade da doença². Desruisseaux e colaboradores (2008)⁶ relataram disfunção cognitiva em fase aguda da infecção experimental por *Plasmodium berghei* ANKA em camundongos. Embora os modelos animais não reproduzam exatamente a doença humana, eles exibem algumas

semelhanças histopatológicas, incluindo alterações na microvasculatura cerebral, ruptura da BHE, hemorragia, congestão e edema cerebral⁷.

A indução de citocinas pró-inflamatórias parece dar início aos eventos na patologia da CM². Tem sido reconhecido que a resposta imune do hospedeiro desempenha um papel importante na modulação da patologia da malária, e isso tem alimentado a busca de imunomoduladores e terapias farmacológicas adjuvantes eficazes⁸.

O paciente com suspeita de CM deve ser transferido para a melhor unidade de saúde disponível para facilitar os cuidados. Além da administração parentérica de fármacos antimaláricos, a gestão deve ser direcionada para o reconhecimento precoce e tratamento adequado das complicações como hipoglicemia, desequilíbrio eletrolítico, convulsões, anemia, acidose metabólica e insuficiência renal e respiratória⁹.

Tendo em vista o fato de que muitas vezes medicamentos antimaláricos são tomados para matar os parasitas, terapias adjuvantes administradas ao mesmo tempo podem reduzir o risco de mortalidade e sequelas neurocognitivas, particularmente em pacientes com CM. Alguns agentes foram ou estão sendo testados, mas nenhum mostrou evidência inequívoca de melhora em ensaios clínicos. Por conseguinte, nenhum destes agentes pode ser recomendado como parte da estratégia de gestão padrão na CM⁹.

Terapia adjuvante é definida como qualquer terapia adicional que modifica os processos fisiológicos causados pela malária. Estas terapias podem agir diretamente sobre rotas biológicas específicas alteradas pela malária ou, em estágio final de fatores produzidos na malária por diferentes processos específicos⁸.

Esta é uma revisão da literatura sobre as numerosas terapias adjuvantes e suas respostas, em adultos, crianças e modelos experimentais na malária cerebral incluindo o uso de Eritropoietina, Corticosteroides, Quelantes de Ferro, Antioxidantes, Imunomoduladores, Diuréticos e Expansores plasmáticos.

MÉTODOS

O presente artigo foi elaborado a partir de revisão da literatura com estratégia de busca definida, utilizando-se os termos *malária cerebral e terapia adjuvante*, *malária cerebral e eritropoietina*, *malária cerebral e corticosteroides*, *malária cerebral e quelantes de ferro*, *malária cerebral e antioxidantes*, *malária cerebral e*

imunomoduladores, malária cerebral e diuréticos e malária cerebral e expansor plasmático, totalizando 71 artigos selecionados. Os mesmos foram pesquisados na base de dados PubMed (*U.S. National Library of Medicine*), ScienceDirect e BVS (*Biblioteca Virtual em Saúde*).

Do total de artigos selecionados, foram utilizados 16 artigos que cumpriram os critérios: artigos que traziam dados sobre terapias adjuvantes em casos de malária cerebral já diagnosticada, confirmada ou induzida, publicados entre o ano de 2000 e 2012. O restante foi excluído seguindo os critérios de exclusão: publicação anterior ao ano de 2000, terapias adjuvantes para outras formas da doença, terapias antiparasitárias, terapias preventivas para malária cerebral.

Os resultados da revisão foram distribuídos em duas tabelas conforme o desfecho da pesquisa avaliada, como favorável ou positivo (Tabela 01) e desfavorável ou negativo (Tabela 02).

ERITROPOIETINA

A eritropoietina (Epo) foi originalmente purificada na década de 1970 como um hormônio, produzido pelos rins, que principalmente promove a produção de eritrócitos e a sobrevivência de precursores eritróides. É uma glicoproteína de 30,4 kDa, que é sintetizada principalmente nos fibroblastos peritubulares do córtex renal durante a vida adulta e no fígado durante a vida fetal¹⁰.

Alguns estudos demonstraram benefícios com o tratamento adjuvante com eritropoietina (Epo) em doenças infecciosas¹¹, incluindo malária cerebral^{12,13,14}, conforme tabela 1.

Considerando-se o efeito neuroprotetor de Epo, foi proposto como terapia adjuvante na fase aguda da CM para diminuir a taxa inicial de mortalidade. O tratamento adjuvante com Epo tem como objetivo proporcionar um novo regime terapêutico para a CM, em unidades de tratamento intensivos (UTIs), usando uma combinação rápida de um antimalárico e uma droga neuroprotetora¹⁵.

A Epo demonstrou efeito na redução de lesão isquêmica do sistema nervoso central e do coração, estas observações levaram à sugestão de que a administração de Epo poderia melhorar os resultados após a lesão celular no coração ou cérebro¹⁰. A Epo mostrou ainda efeito protetor sobre a BHE em estudo realizado *in vitro* com utilização de modelo de BHE bovina¹⁶. Os efeitos de proteção são mediados pela ligação da Epo

ao receptor de Epo (EpoR) localizado em neurônios, astrócitos, microglia e células endoteliais^{12,17}.

Os prováveis benefícios da utilização da Epo na CM seriam devido a atividade anti-inflamatória, inibição do recrutamento de células inflamatórias e liberação de citocinas pró-inflamatórias, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, proteção das células endoteliais do estresse oxidativo e inibição da apoptose^{15,18}.

CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides são agentes anti-inflamatórios que podem melhorar a integridade da barreira hemato encefálica, e reduzir a pressão intracraniana e a resposta inflamatória. Estes compostos foram os primeiros agentes adjuvantes a serem testados em ensaios controlados randomizados em malária grave. No entanto, dois estudos randomizados de diferentes doses de dexametasona em adultos no Sudeste Asiático^{8,9,19,20} e um pequeno estudo em crianças da Indonésia com malária cerebral^{9,21} não mostraram qualquer benefício. Na verdade, em um dos ensaios, a dexametasona foi associada com aumento de complicações como sangramento gastrointestinal, sepse e coma prolongando o tempo de recuperação^{8,9,19}. Estes compostos não foram testados em crianças africanas, que muitas vezes apresentam hipertensão intracraniana e parecem ter uma resposta inflamatória mais acentuada do que os adultos asiáticos⁹.

Não foram encontrados artigos com data posterior a 2000 que reportassem a utilização de dexametasona como tratamento adjuvante na CM.

QUELANTE DE FERRO

Quelante de ferro como a Deferoxamina pode ter atividade antimalárica por meio de sua ação de retenção de ferro na fonte do parasita, um elemento crucial para suas vias metabólicas²². Estudos de Deferoxamina e quelante de ferro oral (Deferiprona) não mostraram diferenças na mortalidade em crianças com CM (Deferoxamina)^{8,23}, ou em adultos com malária grave (Deferiprona)^{8,24}, mas em ambos os estudos o tempo de depuração do parasita foi menor no grupo de tratamento com quelante de ferro⁸.

Resultados preliminares em crianças da Zâmbia com CM indicaram que o tratamento com a droga foi associada com uma rápida redução da febre, das convulsões

e uma duração reduzida do coma²³, mas um estudo maior, randomizado não mostrou efeito sobre a mortalidade^{9,25}.

Estudo duplo-cego randomizado, mostrou que Deferiprona, melhora o tempo de eliminação da febre e do parasita, e diminui a duração do coma após o tratamento^{9,24}, conforme tabela 1.

ANTIOXIDANTES

N-acetilcisteína (NAC) é um antioxidante, que melhora a flexibilidade dos eritrócitos e inibe a liberação de TNF. Esta droga normaliza os níveis séricos de lactato em adultos com malária grave²⁶ e atualmente foi testada em adultos com malária cerebral⁹.

Marcadores de estresse oxidativo têm o uso aumentado nos casos de malária grave²⁷. NAC é um antioxidante muito utilizado, seguro e bem tolerado. Tem sido sugerido que a NAC pode ser benéfica no tratamento da malária grave, mas os estudos até agora, obtiveram resultados decepcionantes⁸. Um estudo piloto no Oeste da Tailândia mostrou que a NAC intravenosa foi associada a uma rápida normalização dos níveis de lactato²⁸, mas um estudo maior após este, não apresentou diferença na depuração de lactato, recuperação do coma ou mortalidade entre os grupos, e o tempo de eliminação do parasita foi ligeiramente prolongado naqueles que receberam NAC^{8,29} (Tabela 2).

NAC inibe a liberação de TNF, inibe a citoaderência e, supostamente sequestra os eritrócitos infectados, é um sequestrador potente de radicais livres de oxigênio, que são produzidos em resposta a TNF, e media alguns dos seus efeitos tóxicos. A droga foi testada como terapia adjuvante na malária grave e normalizou os níveis séricos de lactato duas vezes mais rápido^{8,28,30} (Tabela 1).

IMUNOMODULADORES

Terapias para neutralizar os efeitos de TNF- α incluem anticorpos monoclonais de TNF- α e inibidores da síntese de TNF- α . Um grande ensaio de anticorpos monoclonais para TNF- α em crianças com CM não mostrou diferença na mortalidade, mas um aumento de sequelas neurológicas com esta terapia, possivelmente porque o

anticorpo retém o TNF dentro da circulação, o que prolonga os seus efeitos sobre o endotélio vascular^{8,9,31}.

Pentoxifilina, um inibidor da fosfodiesterase, inibe a síntese de TNF- α e aumenta AMP cíclico intracelular. Em alguns estudos, seu uso reduziu níveis circulantes de TNF- α e IL-6 produzindo melhora clínica da malária grave (*P. falciparum*), incluindo CM^{8,9,30,32}, conforme tabela 1, mas não em outros^{8,33,34}.

Pentoxifilina reduz a secreção de citocinas tais como TNF, previne a formação de rosetas, e pode também diminuir a citoaderência³⁵. Um estudo inicial desta droga (Pentoxifilina) em viajantes alemães com malária por *P. falciparum* não mostrou qualquer benefício clínico ou diminuição dos níveis de TNF³³ mas este estudo não abordou as complicações do Sistema Nervoso Central (SNC). Em um estudo aberto, randomizado, controlado, terapêutica experimental em 56 crianças do Burundi com CM, a Pentoxifilina reduziu tanto a duração dos níveis de TNF como o coma^{9,36}. Em 52 adultos indianos com CM, a Pentoxifilina reduziu significativamente a duração do coma, com uma tendência para a redução da mortalidade^{9,32} (Tabela 1).

O tratamento com imunoglobulina hiperimune resultou em nenhum benefício quanto a mortalidade e sequelas neurológicas em crianças que receberam a imunoglobulina^{9,37}. A falta de eficácia pode ser refletida de forma que a lesão da resposta inflamatória já tenha ocorrido e não possa ser modificada⁸.

Óxido nítrico inalado (iNO) é atualmente aprovado para ser utilizado no tratamento de insuficiência respiratória hipóxia e hipertensão pulmonar persistente completa e de curto prazo em recém-nascidos. iNO promove vasodilatação pulmonar, diminui a pressão da artéria pulmonar, diminui da direita para a esquerda manobras intra-cardíacas e manobras intrapulmonar, e melhora a oxigenação arterial^{38,39,40}.

Fora do contexto de licenciamento atual, o NO pode ser fabricado mais barato, e pode ser facilmente administrado através de máscara com infra-estrutura mínima. Estas considerações pragmáticas tornam iNO um atraente candidato adjuvante, apropriado para recursos limitados de áreas endêmicas de malária⁴¹. Estudo realizado por Zanini *et al.* (2011)⁴² em modelo experimental de CM demonstrou benefícios com a utilização de óxido nítrico administrado por via intraperitoneal (Tabela 1).

PPAR γ é um membro da família de receptores de hormônio nuclear que tem como função ativar fatores de transcrição gênica⁴³. Ligantes endógenos de PPAR γ incluem ácidos graxos oxidados e prostanóides e ligantes sintéticos incluem a classe das tiazolidinedionas (TZD) medicamentos antidiabéticos (por exemplo, rosiglitazona e

pioglitazona). Agonistas de PPAR γ tem sido extensivamente estudados em muitas condições inflamatórias *in vitro*, em modelos animais e em humanos, e em muitos casos tem demonstrado propriedades anti-inflamatórias. Agonistas de PPAR γ podem inibir resposta pró-inflamatória em várias células incluindo macrófagos, células dendríticas, células T, células endoteliais, células da musculatura lisa vascular, microglia e astrócitos. Ativação de PPAR γ pode aumentar a tolerância do hospedeiro a infecção de malária por mecanismos imunorreguladores (modulação da resposta inflamatória a infecção), e por mecanismos que tornem os tecidos mais resistentes à dano inflamatório. Efeitos imunorreguladores estão ligados a proteção no contexto da CM. Contudo, se a ativação de PPAR γ ocorrer após o início da CM (uma vez que a cascata inflamatória já tenha sido iniciada) o efeito protetor é incerto. Outras terapias imunomoduladoras testadas em CM no passado (por exemplo anticorpos anti-TNF, dexametasona) falharam⁸. PPAR γ afeta ativação de várias vias e pode ter não só efeito neuroprotetor, mas também efeito neuroregenerativo. No entanto, desconhece-se se os efeitos regenerativos vistos a longo prazo com o uso de agonista de PPAR γ em doença crônica do SNC, também serão evidentes com um ciclo de tratamento curto, como seria administrado na CM. Os dados existentes sobre o uso de agonistas PPAR γ na malária são encorajadores, com rosiglitazona sendo seguro, bem tolerado, e eficaz em pacientes com malária não complicada. Devido as propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras, e neuroregenerativas relatadas para agonistas de PPAR γ em modelos de lesão do SNC, acidente vascular cerebral, isquemia, e doenças do SNC, podemos supor que a ativação do PPAR γ na CM pode levar a bons resultados e, possivelmente, menos déficits cognitivos e neurológicos a longo prazo. No entanto, um estudo duplo-cego randomizado, placebo controlado em pacientes com CM é necessário para determinar se estas hipóteses estão corretas⁴⁴.

Outras terapias utilizando Anti-CD41, Talidomida, Sulfato curdlana também foram testadas e obtiveram resultados favoráveis na CM (Tabela 1). Já na terapia utilizando Inibidores de P-selectina, obteve-se resultado desfavorável, conforme tabela 2.

DIURÉTICOS

Diuréticos osmóticos como manitol, pode diminuir a pressão intracraniana, pode melhorar fluxo da microcirculação e redução de oxigênio dos radicais livres. Uma única

dose de manitol e dexametasona não reduziu a mortalidade ou as taxas de sequelas de doenças neurológicas em crianças com CM da Uganda⁴⁵ (Tabela 2), e múltiplas doses não parecem melhorar os resultados em adultos com CM⁹.

Dos 80 pacientes com CM e edema cerebral comprovado por tomografia computadorizada, foi realizado um estudo randomizado com 61 pacientes, 30 pacientes receberam manitol como terapia adjuvante, e 31 não receberam nenhuma terapia adjuvante. Os grupos de tratamento foram semelhantes, exceto pequenas diferenças nas concentrações de sódio e potássio no plasma. A mortalidade em pacientes tratados com manitol foi de 9 (30%) dos 30, em comparação com 4 (13%), dos 31 pacientes que não foram tratados com manitol. O período de recuperação do coma em pacientes sobreviventes foi prolongado naqueles tratados com manitol, com um tempo médio de recuperação do coma de 90 horas (intervalo de 22-380 horas) versus 32 horas (alcance 5-168 horas) em pacientes sem tratamento adjuvante⁴⁶, conforme tabela 2.

EXPANSOR PLASMÁTICO

Albumina pode melhorar o fluxo da microcirculação e tratar a hipovolemia e, assim, reduzir acidose láctica. Em crianças com malária e acidose, os ensaios clínicos de fase II sugeriram melhora de 4% da mortalidade com albumina em comparação com solução salina, especialmente em crianças com coma^{8,47}, conforme tabela 1. Um estudo comparando a albumina e o colóide sintético Gelofusine similarmente sugeriu uma vantagem comparativa para a albumina^{8,48} (Tabela 1).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos propondo terapias adjuvantes para o tratamento da CM são realizados desde a década de 80, no entanto até o momento não existe nenhum protocolo clínico recomendando sua utilização. Apesar de inúmeras terapias adjuvantes terem sido testadas, muitas delas apresentaram resultados desfavoráveis ou conflitantes. Por outro lado, alguns estudos demonstraram resultados favoráveis e promissores, porém, não são suficientes para dar suporte clínico, apresentam limitações como número restrito de pacientes, modelos animais ou estudos *in vitro*, havendo assim necessidade de mais pesquisas para que num futuro próximo possamos minimizar os danos e seqüelas promovidos pela doença.

TABELA 1: Resultados favoráveis obtidos com terapia adjuvante na malária cerebral

TERAPIA ADJUVANTE	TRATAMENTO	RESPOSTA	MODELO	REFERÊNCIA
Eritropoietina		Redução dos riscos de sequelas	Crianças	Casals-Pascual et al., 2008b ¹²
		Aumento da sobrevivência (56% 200U, 48% 100U e 45% 50U)	Camundongo	Wiese et al., 2008 ¹³
		Diminuição da mortalidade (6 de 15 com Epo versus 14 de 15 com controle)	Camundongo	Kaiser et al., 2006 ¹⁴
Quelante de ferro	Deferiprona	Melhora o tempo de eliminação da febre e do parasita, e a duração do coma após tratamento	Humano	Mohanty et al., 2002 ²⁴
Antioxidante	N-acetilcisteína	Sequestra espécies reativas de oxigênio, inibe a liberação de TNF, impede a citoaderência, rápida normalização dos níveis de lactato	Humano	Watt et al., 2002 ²⁸
Imunomodulador	Pentoxifilina	Duração mais curta do coma, diminuição da mortalidade e dos níveis de TNF	Humano	Das BK et al., 2003 ³²
	Óxido Nítrico	Diminuição da expressão de ICAM-1 e P-selectina no cérebro, diminui o número de leucócitos aderentes e de plaquetas, diminuição da resistência vascular inflamatória e impediu o extravasamento de albumina nas artérias e veias	Camundongo	Zanini et al., 2011 ⁴²

	Anti-CD41 (Inibição de plaquetas)	Aumento da sobrevivência	Camundongo	Sun et al., 2003 ⁴⁹
	Talidomida (Inibição TNF- α e IL-6)	Aumento da sobrevivência	Camundongo	Muniz- Junqueira et al., 2005 ⁵⁰
	Sulfato curdlana (modulação da resposta imune)	Depuração mais rápida da febre	Humano	Havlik et al., 2005 ⁵¹
Expansor plasmático	Albumina	Menor mortalidade com albumina do que com salina	Crianças	Maitland et al., 2005 ⁴⁷
	Albumina	Maior tendência a diminuição da mortalidade com albumina do que com gelofusine	Crianças	Akech et al., 2006 ⁴⁸

TABELA 2: Resultados desfavoráveis obtidos com terapia adjuvante na malária cerebral

TERAPIA ADJUVANTE	TRATAMENTO	RESPOSTA	MODELO	REFERÊNCIA
Antioxidante	N-acetilcisteína	Não houve diferença na mortalidade, diminuição do lactato, ou no tempo de recuperação do coma entre os grupos, e o tempo de eliminação do parasita foi ligeiramente prolongado naqueles que receberam NAC	Humano	Charunwathana et al., 2009 ²⁹
Diurético e Corticosteroide	Manitol Dexametasona (Redução do edema cerebral)	Sem diferença na mortalidade ou na duração do coma, e na eliminação da febre	Criança	Namutangula et al., 2007 ⁴⁵
Diurético	Manitol	Aumento da mortalidade, e aumento do tempo de recuperação do coma em	Humano	Mohanty et al., 2011 ⁴⁶

		pacientes sobreviventes		
Imunomodulador	Anticorpo anti-P-selectina (Inibição de moléculas de aderência)	Nenhuma influência	Camundongo	Combes et al., 2004 ³²

REFERÊNCIAS

1. Idro R, Marsh K, John CC, Newton CR. Cerebral Malaria: Mechanisms of Brain Injury and Strategies for Improved Neuro-Cognitive Outcome. *Pediatr Res* 2010; 68(4): 267-74.
2. Souza JB, Hafalla JC, Riley EM, Couper KN. Cerebral malaria: why experimental murine models are required to understand the pathogenesis of disease. *Parasitology* 2010; 137(5): 755-72.
3. Coltel N, Combes V, Hunt NH, Grau GE. Cerebral malaria: a neurovascular pathology with many riddles still to be solved. *Curr Neurovasc Res* 2004; 1(2): 91-110.
4. van der Heyde HC, Nolan J, Combes V, Gramaglia I, Grau GE. Aunified hypothesis for the genesis of cerebral malaria: sequestration, inflammation and hemostasis leading to microcirculatory dysfunction. *Trends Parasitol* 2006; 22(11): 503-08.
5. John CC, Bangirana P, Byarugaba J, Opoka RO, Idro R, Jurek AM, Wu B, Boivin MJ. Cerebral malaria in children is associated with long-term cognitive impairment. *Pediatrics* 2008; 122(1): 92-99.
6. Desruisseaux MS, Gulinello M, Smith DN, Lee SC, Tsuji M, Weiss LM, Spray DC, Tanowitz HB. Cognitive dysfunction in mice infected with *Plasmodium berghei* Strain ANKA. *J Infect Dis* 2008; 197(11): 1621-7.
7. Lacerda-Queiroz N, Lima OC, Carneiro CM, Vilela MC, Teixeira AL, Teixeira-Carvalho A, Araújo MS, Martins-Filho OA, Braga EM, Carvalho-Tavares J. *Plasmodium berghei* NK65 induces cerebral leukocyte recruitment in vivo: an intravital microscopic study. *Acta Trop* 2011; 120(1-2): 31-39.
8. John CC, Kutamba E, Mugarura K, Opoka RO. Adjunctive therapy for cerebral malaria and other severe forms of *Plasmodium falciparum* malaria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8(9): 997-1008.
9. Mishra SK, Newton CRJC. Diagnosis and management of the neurological complications of falciparum malaria. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(4): 189-198.
10. Casals-Pascual C, Idro R, Picot S, Roberts DJ, Newton CRJC. Can erythropoietin be used to prevent brain damage in cerebral malaria? *Trends Parasitol* 2008a; 25(1): 30-36.
11. Comim CM, Cassol OJ, Abreu I, Moraz T, Constantino LS, Vuolo F, Galant LS, de Ronchi N, Dos Santos Morais MO, Scaini G, Barichello T, Streck EL, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Erythropoietin reverts cognitive impairment and alters the oxidative parameters and energetic metabolism in sepsis animal model. *J Neural Transm* 2012; 119(11): 1267-74.
12. Casals-Pascual C, Idro R, Gicheru N, Gwer S, Kitsao B, Gitau E, Mwakesi R, Roberts DJ, Newton CRJC. High levels of erythropoietin are associated with protection against neurological sequelae in African children with cerebral malaria. *PNAS* 2008b; 105(7): 2634-39.

13. Wiese L, Hempel C, Penkowa M, Kirkby N, Kurtzhals JAL. Recombinant human erythropoietin increases survival and reduces neuronal apoptosis in a murine model of cerebral malaria. *Malar J* 2008; 7(3).
14. Kaiser K, Texier A, Ferrandiz J, Buguet A, Meiller A, Latour C, Peyron F, Cespuglio R, Picot S. Recombinant human erythropoietin prevents the death of mice during cerebral malaria. *J Infect Dis* 2006; 193(7): 987-95.
15. Bienvenu AL, Ferrandiz J, Kaiser K, Latour C, Picot S. Artesunate–erythropoietin combination for murine cerebral malaria treatment. *Acta Trop* 2008; 106: 104–08.
16. Martínez-Estrada OM, Rodríguez-Millán E, González-De Vicente E, Reina M, Vilaró S, Fabre M. Erythropoietin protects the in vitro blood-brain barrier against VEGF-induced permeability. *Eur J Neurosci* 2003; 18(9): 2538-44.
17. Medana IM, Day NPJ, Hien TT, White NJ, Turner GDH. Erythropoietin and its receptors in the brainstem of adults with fatal falciparum malaria. *Malar J* 2009; 8.
18. Brines M, Cerami A. Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(6): 484-94.
19. Warrell DA, Looareesuwan S, Warrell MJ, Kasemsarn P, Intaraprasert R, Bunnag D, Harinasuta T. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 1982; 306(6): 313-19.
20. Hoffman SL, Rustama D, Punjabi NH, Surampaet B, Sanjaya B, Dimpudus AJ, McKee KT Jr, Paleologo FP, Campbell JR, Marwoto H, et al. High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 1988; 158(2): 325-31.
21. Rampengan TH. Cerebral malaria in children. Comparative study between heparin, dexamethasone and placebo. *Paediatr Indones* 1991; 31(1-2): 59–66.
22. Gordeuk VR, Loyevsky M. Antimalarial effect of iron chelators. *Adv Exp Med Biol* 2002; 509: 251-72.
23. Gordeuk V, Thuma P, Brittenham G, McLaren C, Parry D, Backenstose A, Biemba G, Msiska R, Holmes L, McKinley E, et al. Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N Engl J Med* 1992; 327(21): 1473-7.
24. Mohanty D, Ghosh K, Pathare AV, Karnad D. Deferiprone (L1) as an adjuvant therapy for *Plasmodium falciparum* malaria. *Indian J Med Res* 2002; 115: 17–21.
25. Thuma PE, Mabeza GF, Biemba G, Bhat GJ, McLaren CE, Moyo VM, Zulu S, Khumalo H, Mabeza P, M'Hango A, Parry D, Poltera AA, Brittenham GM, Gordeuk VR. Effect of iron chelation therapy on mortality in Zambian children with cerebral malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92(2): 214-18.

26. Treeprasertsuk S, Krudsood S, Tosukhowong T, Maek-A-Nantawat W, Vannaphan S, Saengnetswang T, Looareesuwan S, Kuhn WF, Brittenham G, Carroll J. *N*-acetylcysteine in severe falciparum malaria in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34(1): 37-42.
27. Griffiths MJ, Ndungu F, Baird KL, Muller DP, Marsh K, Newton CR. Oxidative stress and erythrocyte damage in Kenyan children with severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Br J Haematol* 2001; 113(2): 486-91.
28. Watt G, Jongsakul K, Ruangvirayuth R. A pilot study of *N*-acetylcysteine as adjunctive therapy for severe malaria. *Q J Med* 2002; 95(5): 285-90.
29. Charunwatthana P, Abul FM, Ruangveerayut R, Maude RJ, Rahman MR, Roberts LJ, Moore K, Bin YE, Hoque MG, Hasan MU, Lee SJ, Pukrittayakamee S, Newton PN, White NJ, Day NP, Dondorp AM. *N*-acetylcysteine as adjunctive treatment in severe malaria: a randomized, double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Crit Care Med* 2009; 37(2): 516-22.
30. Muniz-Junqueira MI, Tosta CE. The pathological bases of immunomodulatory therapy in malaria. *Antibiotiques* 2007; 9: 164-72.
31. van Hensbroek MB, Palmer A, Onyiorah E, Schneider G, Jaffar S, Dolan G, Memming H, Frenkel J, Enwere G, Bennett S, Kwiatkowski D, Greenwood B. The effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor on survival from childhood cerebral malaria. *J Infect Dis* 1996; 174(5): 1091-7.
32. Das BK, Mishra S, Padhi PK, Manish R, Tripathy R, Sahoo PK, Ravindran B. Pentoxifylline adjunct improves prognosis of human cerebral malaria in adults. *Trop Med Int Health* 2003; 8(8): 680-84.
33. Hemmer CJ, Hort G, Chiwakata CB, Seitz R, Egbring R, Gaus W, Hogel J, Hassemer M, Nawroth PP, Kern P, Dietrich M. Supportive pentoxifylline in falciparum malaria: no effect on tumor necrosis factor α levels or clinical outcome: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56(4): 397-403.
34. Looareesuwan S, Wilairatana P, Vannaphan S, Wanaratana V, Wenisch C, Aikawa M, Brittenham G, Graninger W, Wernsdorfer WH. Pentoxifylline as an ancillary treatment for severe falciparum malaria in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58(3): 348-53.
35. Lehman LG, Vu-Quoc B, Carlson J, Kremsner PG. *Plasmodium falciparum*: inhibition of erythrocyte rosette formation and detachment of rosettes by pentoxifylline. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91(1): 74-75.
36. Di Perri G, Di Perri IG, Monteiro GB, Bonora S, Hennig C, Cassatella M, Micciolo R, Vento S, Dusi S, Bassetti D, et al. Pentoxifylline as a supportive agent in the treatment of cerebral malaria in children. *J Infect Dis* 1995; 171(5): 1317-22.

37. Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Borgstein A, Goldring JD, Hommel M. Intravenous immunoglobulin in the treatment of paediatric cerebral malaria. *Clin Exp Immunol* 1992; 90(3): 357-62.
38. Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC, Shaul PW, Rimar S, Schreiber MD, Polin RA, Zwass MS, Zayek MM, Gross I, Heymann MA, Zapol WM. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 1997; 336(9): 605-10.
39. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, Southgate WM, Huckaby JL, Perez JA, Roy BJ, Keszler M, Kinsella JP. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2000; 342(7): 469-74.
40. Marks JD, Schreiber MD. Inhaled Nitric Oxide and Neuroprotection in Preterm Infants. *Clin Perinatol* 2008; 35(4): 793-806.
41. Hawkes M, Opoka RO, Namasopo S, Miller C, Conroy AL, Serghides L, Kim H, Thampi N, Liles WC, John CC, Kain KC. Nitric oxide for the adjunctive treatment of severe malaria: hypothesis and rationale. *Med Hypotheses* 2011; 77(3): 437-44.
42. Zanini GM, Cabrales P, Barkho W, Frangos JA, Carvalho LJM. Exogenous nitric oxide decreases brain vascular inflammation, leakage and venular resistance during *Plasmodium berghei* ANKA infection in mice. *J Neuroinflammation* 2011; 8(66).
43. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med* 2002; 53: 409-35.
44. Serghides L. The Case for the Use of PPAR γ Agonists as an Adjunctive Therapy for Cerebral Malaria. *PPAR Res* 2011; 2012.
45. Namutangula B, Ndeezi G, Byarugaba JS, Tumwine JK. Mannitol as adjunct therapy for childhood cerebral malaria in Uganda: a randomized clinical trial. *Malar J* 2007; 6: 138.
46. Mohanty S, Mishra SK, Patnaik R, Dutt AK, Pradhan S, Das B, Patnaik J, Mohanty AK, Lee SJ, Dondorp AM. Brain Swelling and Mannitol Therapy in Adult Cerebral Malaria: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2011; 53(4): 349-55.
47. Maitland K, Pamba A, English M, Peshu N, Marsh K, Newton C, Levin M. Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis* 2005; 40(4): 538-45.
48. Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefula AC, Newton CR, Levin M, Maitland K. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2006; 1(5): e21.
49. Sun G, Chang W-L, Li J, Berney SM, Kimpel D, van der Heyde HC. Inhibition of platelet adherence to brain microvasculature protects against severe *Plasmodium berghei* malaria. *Infect Immun* 2003; 71(11): 6553-61.

50. Muniz-Junqueira MI, Silva FO, de Paula-Júnior MR, Tosta CE. Thalidomide influences the function of macrophages and increases the survival of *Plasmodium berghei*-infected CBA mice. *Acta Trop* 2005; 94(2): 128-38.
51. Havlik I, Looareesuwan S, Vannaphan S, Wilairatana P, Krudsood S, Thuma PE, Kozbor D, Watanabe N, Kaneko Y. Curdlan sulphate in human severe/cerebral *Plasmodium falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99(5): 333-40.
52. Combes V, Rosenkranz AR, Redard M, Pizzolato G, Lepidi H, Vestweber D, Mayadas TN, Grau GE. Pathogenic role of P-selectin in experimental cerebral malaria. *Am J Pathol* 2004; 164(3): 781-86.