

INIBIÇÃO DA LIBERAÇÃO DE BRADICININA POR INIBIDORES DE CALICREÍNA PLASMÁTICA MELHORA O EDEMA VASOGÊNICO NA MALÁRIA CEREBRAL EXPERIMENTAL (MURINA), DE FORMA INDEPENDENTE E ADICIONAL AO ARTESUNATO

Alessandro de Sá Pinheiro

Biólogo. Doutorado em Tecnologia Nuclear pela Universidade de São Paulo, Brasil (2011). Senior Research Associate da Case Western Reserve University, Estados Unidos. E-mail: adp111@case.edu

Introdução: A malária cerebral (MC) causada por *Plasmodium falciparum* resulta em edema vasogênico, coma e mais de 500.000 mortes anuais de crianças africanas. Hipotetizamos que a bradicinina (BK) seja um fator chave na formação do edema cerebral. Utilizando o modelo murino com *Plasmodium berghei* ANKA (PbA), observamos níveis plasmáticos reduzidos de cininogênio de alto peso molecular (HK) e pré-caliceína (PK), acompanhados de HK clivado (CHK) e aumento de BK circulante. Os níveis de Fator XII permaneceram inalterados. Camundongos PbA-infectados *Kng1*^{-/-}, *Bdkrb1*^{-/-}/*Bdkrb2*^{-/-}, *Bdkrb2*^{-/-}, *Prpc* *gt/gt* e *Klkb1*^{-/-} apresentaram significativa proteção contra edema cerebral e deterioração neurológica. Em contraste, a deficiência de Fator XII reduziu o edema em apenas 33%, sem impacto neurológico relevante. O tratamento de camundongos infectados com o inibidor de caliceína plasmática (RZLT7824) ou de prolilcarboxipeptidase reduziu o edema cerebral e a deterioração neurológica. A combinação de RZLT7824 com artesunato potencializou esses efeitos, aumentando a sobrevivência em 33% em relação à monoterapia antiparasitária. Em amostras humanas, 40% dos pacientes com MC apresentaram CHK detectável (vs. 18% em malária não complicada) e níveis de HK significativamente menores na admissão hospitalar. **Conclusão:** A BK contribui de forma central para o edema vasogênico na MC. A inibição farmacológica da caliceína plasmática, isoladamente ou em combinação com artesunato, representa uma estratégia promissora para reduzir o dano neurológico e melhorar os desfechos clínicos em MC.

Descritores: Malária Cerebral, Edema Vasogênico, Bradicininina.