

A d-cicloserina melhora o desempenho cognitivo pós-malária não grave experimental, sugerindo um envolvimento do sistema glutamatérgico

Pamela Rosa-Gonçalves¹, Mônica da Silva Nogueira², Paulo Renato Rivas Totino¹, Claudio Alberto Serfaty³, Roberto Farina de Almeida⁴, Cláudio Tadeu Daniel-Ribeiro^{1,5*}

* malaria@fiocruz.br

¹ Laboratório de Pesquisa em Malária, Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil; ² Centro de Experimentação Animal, IOC, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil; ³ Laboratório de Plasticidade Neural, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil; ⁴ Grupo de Estudos em Bioquímica do Comportamento, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil; ⁵ Centro de Pesquisa, Diagnóstico e Treinamento em Malária, Fiocruz e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil.

Sequelae neurocognitivas e comportamentais são atribuídas à malária grave e à malária não grave (MnG), sendo esta a apresentação clínica predominante no mundo, com impacto em milhões de casos. A infecção plasmodial promove inflamação sistêmica, que desempenha papel crucial no determinismo de desfechos neurocognitivos podendo levar ao desenvolvimento de formas graves e letalidade. O hipocampo constitui uma estrutura cerebral essencial nos processos cognitivos, tendo o sistema glutamatérgico como indispensável nas fases de formação da memória. A d-cicloserina (DCS) é um fármaco agonista parcial glutamatérgico com propriedades pró-cognitivas e anti-inflamatórias. Os mecanismos patogênicos da malária cerebral (MC) envolvem processos neuroinflamatórios e efeitos em vias de sinalização que impactam a memória. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do tratamento com DCS no desempenho neuroimunocognitivo na MnG experimental. Para esse fim, camundongos C57BL/6 foram infectados, ou não, com *Plasmodium berghei* ANKA e tratados com cloroquina, por sete dias, com início no quarto dia após a infecção, antes dos sinais clínicos de MC (CEUA: L-004/2020). Testes comportamentais foram realizados em vigência ou não de estímulo com DCS. Animais infectados apresentaram mau desempenho nos testes de localização e reconhecimento de objetos 22 dias após a infecção, sugerindo déficits na aquisição e consolidação da memória. O tratamento com DCS não modulou os níveis de citocinas no hipocampo. Não obstante, o mau desempenho cognitivo nos testes de localização e reconhecimento de objetos foi revertido pelo tratamento com DCS. Essa abordagem revelou um possível envolvimento do sistema glutamatérgico nas sequelae neurocognitivas da MnG experimental. Ademais, esse efeito pró-cognitivo foi associado ao estímulo de aprendizado no teste de localização de objetos, apontando para a necessidade de estudos sobre a manutenção do estímulo com DCS sobre a duração do efeito nessas sequelae da MnG.