

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Fisiopatologia

ESTUDO DA PERMEABILIDADE VASCULAR PULMONAR E DAS JUNÇÕES
INTERENDOTELIAIS NA MALÁRIA EXPERIMENTAL

Thatyane de Castro Quirino

Dissertação para obtenção do Título de Mestre
Orientadora: Profa. Dra. Sabrina Epiphanyo

São Paulo
2018

RESUMO

QUIRINO, T.C. **Estudo da permeabilidade vascular pulmonar e das junções interendoteliais na malária experimental.** 2018. 127 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia, área de Fisiopatologia e Toxicologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Infecções por *Plasmodium* spp. podem acarretar em complicações pulmonares (1 a 40% dos casos), que podem resultar no desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Esta síndrome é caracterizada por inflamação aguda, lesão do endotélio alveolar e do parênquima pulmonar, disfunção e aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar pulmonar e, conseqüente, formação de efusão pleural. Neste sentido, os mecanismos de regulação da permeabilidade das células endoteliais e as junções interendoteliais têm papel crítico na manutenção do endotélio pulmonar. O objetivo do estudo foi determinar precocemente o desenvolvimento da SDRA associada à malária por tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT/CT), além de identificar alterações nas junções interendoteliais das células endoteliais pulmonares primárias de camundongos DBA/2 (CEPP-DBA/2), após contato com os eritrócitos parasitados de *Plasmodium berghei* ANKA (EP-PbA). Os nossos resultados demonstraram que é possível identificar alterações na aeração pulmonar no 5º e 7º dia após a infecção e, conseqüentemente, diferenciar os animais que desenvolveriam SDRA daqueles que evoluiriam para hiperparasitemia (HP). Além disso, observamos em CEPP-DBA/2 que o contato direto com EP-PbA aumenta a abertura das junções interendoteliais e da permeabilidade vascular. Assim, avaliamos a diminuição da expressão das proteínas das junções interendoteliais que contribuem para o aumento da permeabilidade vascular, por imunofluorescência e Western Blot. Apesar da SDRA ter sido identificada há mais de 50 anos, ainda não se conhece formas de diagnóstico precoce e os mecanismos efetivos de desenvolvimento desta enfermidade, que permitam um tratamento efetivo e que evite a morte do paciente. Portanto, sugere-se que a técnica de SPECT/CT seja uma importante ferramenta de diagnóstico para identificação precoce de SDRA associado a malária.

Palavras Chave: Malária. Pulmão. Edema. SDRA. Tomografia. Junção celular.

ABSTRACT

QUIRINO, T.C. Study of pulmonary vascular permeability and interendothelial junctions in experimental malaria. 2018. 127 f. Dissertation (Master's Degree in Pharmacy, Physiopathology and Toxicology) - Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of São Paulo, São Paulo, 2018.

Infections by *Plasmodium* spp. can lead to pulmonary complications (1 to 40% of the cases), that can result in the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). This syndrome is characterized by the acute inflammation, injury of the alveolar endothelium and pulmonary parenchyma, dysfunction and increased permeability of the pulmonary alveolar-capillary barrier and, consequently, formation of pleural effusion. In this aspect, mechanisms of regulation of endothelial cell permeability and interendothelial junctions play a critical role in the maintenance of the pulmonary endothelium. The present study aimed to determine the early development of single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) associated malaria ARDS in addition to identifying changes in the interendothelial junctions of the primary pulmonary endothelial cells of DBA/2 mice (CEPP-DBA/2) after contact with erythrocytes infected with *Plasmodium berghei* ANKA (EP-PbA). Our results demonstrated that is possible to identify changes in lung aeration on the 5th and 7th day after infection and, consequently, differentiate the animals that should develop ARDS from those that would evolve to hyperparasitemia (HP). In addition, we observed in CEPP-DBA/2 that direct contact with EP-PbA increases the opening of the interendothelial junctions and vascular permeability. Thus, we evaluated that decrease the expression of interendothelial junction proteins contribute to the increase of vascular permeability, by immunofluorescence and Western Blot. Although ARDS was identified more than 50 years ago, it is not yet known what forms of early diagnosis, and the effective mechanisms of development of this disease, that allow an effective treatment and that prevent the death of the patient. Therefore, it is suggested that the SPECT/CT technique is a valuable tool to promote the early identification of ARDS associated with malaria.

Keywords: Malaria. Lung. Edema. ARDS. Tomography. Cell junction.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da malária

A malária é uma doença infecciosa parasitária, causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium* (VAN DOOREN et al., 2005; COX, 2010), de grande impacto na saúde pública e na economia mundial (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018) . A transmissão ocorre através de picadas de mosquitos, especialmente do gênero *Anopheles* (MIOTO; GALHARDI; AMARANTE, 2012). Existem mais de 400 espécies diferentes de mosquitos e 30 destes são vetores importantes da malária (FORATTINI, 1995). As espécies de *Plasmodium* que infectam os seres humanos são *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi*, *P. simium*, *P. cynomolgi* (CALDERARO et al., 2013; BRASIL et al., 2017).

Em 2016, mais de 90 países notificaram a transmissão da malária, a prevalência é de 216 milhões de casos e 445 mil mortes/ano (MIOTO; GALHARDI; AMARANTE, 2012; COWMAN et al., 2016; WHO, 2017) cerca de 3,2 bilhões de pessoas, correm o risco de serem infectadas pela doença (HEMINGWAY et al., 2016).

Em 2018 no Brasil, nos meses de janeiro e fevereiro, houve um aumento de 56% nos casos autóctones de malária, quando comparado aos mesmos meses em 2017, sendo 36% pelo *Plasmodium falciparum*, (GARCIA, 2018). As infecções causadas por *P. falciparum* são responsáveis pelos casos mais graves e fatais, com alta prevalência na região subsaariana da África onde ocorre aproximadamente 90% dos casos e óbitos (KIRCHGATTER; DEL PORTILLO, 2005; MARCHIORI et al., 2013; WHO, 2017).

Na América do Sul, a Argentina e o Paraguai encontram-se em fase de eliminação da malária, enquanto o Brasil, Colômbia, Peru e Venezuela estão em fase de controle da transmissão (RECHT et al., 2017). Entretanto, no Brasil, as espécies de *Plasmodium* mais prevalentes são *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae* (MONTEIRO; RIBEIRO; FERNANDES, 2013; RECHT et al., 2017). No Brasil, país onde a malária é endêmica (Fig.1), 99% dos casos concentram-se na Amazônia Legal (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão) (MIOTO; GALHARDI; AMARANTE, 2012; MONTEIRO; RIBEIRO; FERNANDES, 2013).

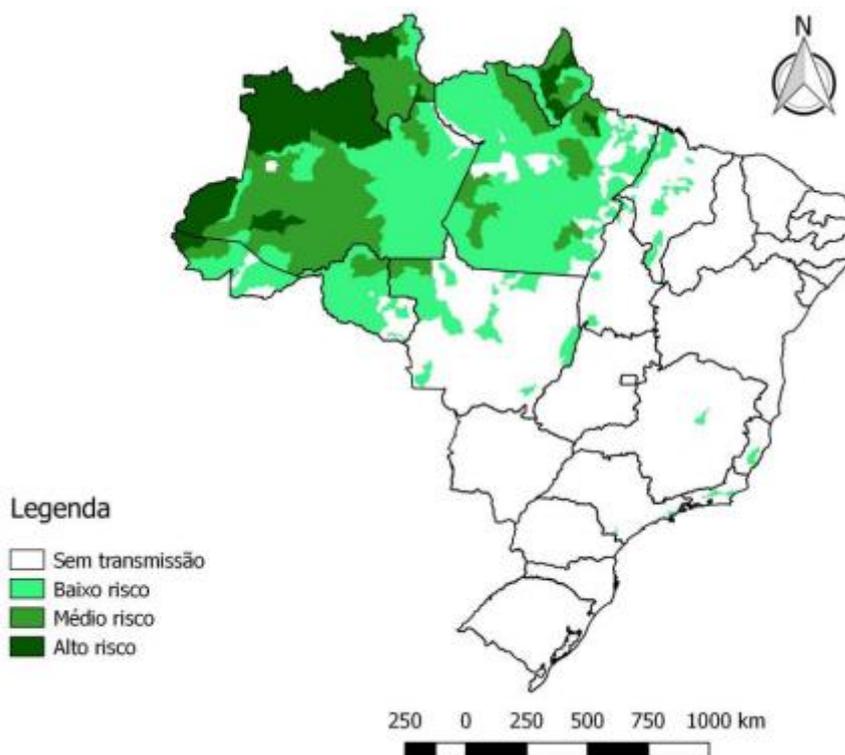


Figura 1 - Distribuição dos casos de malária no Brasil no ano de 2016. A região norte do Brasil é área endêmica para transmissão da malária. Fonte: (BRASIL, 2017).

A malária no Brasil é mediada pelo Programa Nacional de Controle da Malária (PNCM) vinculado ao Ministério da Saúde (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003), cujo o objetivo de diminuir a gravidade e a mortalidade dos casos, promover medidas preventivas para impedir o ciclo da doença em áreas endêmicas e promover a manutenção da ausência da doença em áreas não endêmicas (BRASIL, 2017). O Ministério da Saúde usa o PNCM para inspecionar e proporcionar uma política permanente para prevenção e controle da malária, e ainda, conta com o apoio da rede estruturada do Sistema Único de Saúde (SUS) para atender a todas as regiões do país (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2003). As redes públicas e privadas de saúde são responsáveis pela notificação compulsória dos casos de malária no Brasil. Na região amazônica, todos os casos suspeitos devem ser notificados às autoridades de saúde, em até 7 dias, através do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Malária (Sivep-Malária). Ainda, é necessário a inclusão de todos os exames que comprovem o estado de saúde do paciente e o controle de cura (RODRIGUES; NETO, 2011). Na região extra-amazônica, a malária que é uma

doença de notificação compulsória imediata, todo caso suspeito deve ser notificado às autoridades de saúde em até 24 horas. Além disso, a notificação deve ser registrada também no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e o encerramento do registro da notificação deve ser completado no prazo máximo de 30 dias (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2015; MOREIRA BRAZ et al., 2016). Assim, como na região amazônica é necessário registrar também todos os exames de controle de cura. A identificação dos casos suspeitos pode ser por detecção passiva, quando o paciente procurar a unidade de saúde notificante para atendimento, ou por detecção ativa, quando o profissional de saúde desloca-se aos locais de residência, trabalho ou lazer dos indivíduos oferecendo atendimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL, 2017).

1.2 Transmissão da malária

O ciclo de vida do *Plasmodium* é bastante complexo, e possui 2 fases: onde o homem é o hospedeiro intermediário e o mosquito o hospedeiro definitivo. O ciclo de vida do *Plasmodium* (Fig.2) no homem inicia-se quando uma fêmea infectada do mosquito do gênero *Anopheles*, ao realizar o seu repasto sanguíneo introduz esporozoítos infectantes na pele do hospedeiro (MIOTO; GALHARDI; AMARANTE, 2012; MARCHIORI et al., 2013). Na corrente sanguínea, os esporozoítos rapidamente chegam ao fígado e atravessam hepatócitos e células de kuppfer até se estabelecerem em um hepatócito. No interior do hepatócito, os esporozoítos se dividem por esquizogonia, dando origem a milhares de merozoítos, abrigados em vesículas, denominadas merossomas (GOMES et al., 2011). Estas se rompem na corrente sanguínea e liberam os merozoítos, que invadirão os eritrócitos do hospedeiro. Dentro do eritrócito, o *Plasmodium* se desenvolve alimentando-se da hemoglobina formando a hemozoína e sofre novamente esquizogonia, originando milhares de parasitas, que promoveram o rompimento da célula e assim os merozoítos serão capaz de invadir novos eritrócitos (MILLER et al., 2002; PORTUGAL; DRAKESMITH; MOTA, 2011). Após algumas gerações de merozoítos, alguns parasitas não iniciam o processo de divisão celular e diferenciam-se em formas sexuadas, os gametócitos (masculino e feminino) seguirão o seu desenvolvimento apenas ao serem ingeridos pelo inseto vetor, onde no intestino do mosquito *Anopheles* ocorrerá a reprodução sexuada e a diferenciação para produção dos esporozoítos.

Estes migram para a glândula salivar, onde poderão então transmitir o parasita para outras pessoas no momento do repasto sanguíneo (VAN DOOREN et al., 2005).

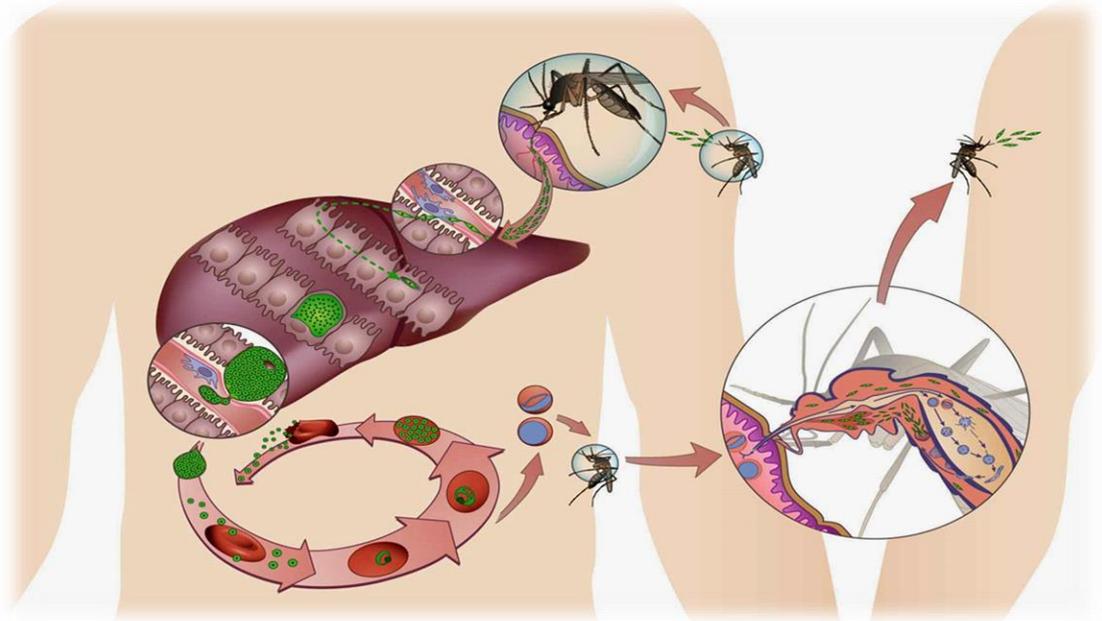


Figura 2 - Ciclo de vida do *Plasmodium* ssp. O ciclo de vida do *Plasmodium* é complexo e inicia-se quando fêmea do mosquito *Anopheles* ao realizar o repasto sanguíneo introduz os esporozoítos na corrente sanguínea, migrando aos hepatócitos onde ocorre um processo de esquizogonia, os merozoítos na corrente sanguínea invadem as hemácias e ocorre um novo processo de esquizogonia. Após o rompimento das hemácias os merozoítos iniciaram um novo ciclo ou se diferenciaram em gametócitos, que seguirão seu desenvolvimento ao serem ingeridos pelo mosquito, que então será o transmissor da doença ao inocular os esporozoítos em um indivíduo saudável. Fonte: (PORTUGAL; DRAKESMITH; MOTA, 2011).

1.3 Diagnóstico Laboratorial da Malária

O padrão ouro no diagnóstico da malária é a detecção microscópica da espécie do *Plasmodium* ssp pela técnica da gota espessa corados com Giemsa, que apresenta baixo custo e é o mais acessível em áreas endêmicas (POLLAK; HOURI-YAFIN; SALPETER, 2017). Entretanto, a microscopia de luz apresenta limitações, como a necessidade de treinamento especializado da equipe de saúde para atuação como microscopista (PRESTEL et al., 2018).

Por isso, os testes rápidos contribuem para o diagnóstico rápido, simples, preciso e econômico e não requerem eletricidade e equipamento específico na identificação da malária (TANGPUKDEE et al., 2009; ESHEL et al., 2017). Existem comercialmente diversos testes imunocromatográficos para identificação da malária

como por exemplo Malar-check™ específico para o *P. falciparum* permitindo a detecção da proteína 2 rica em histidina do inglês “histidine-rich protein 2” (HRP2). Entretanto, sua limitação deve-se ao tempo prolongado da proteína circulante, após a cura do paciente, promovendo um resultado falso positivo (AVILA et al., 2002). Além disso, estudos recentes indicam que algumas cepas de *P. falciparum* podem promover a exclusão do gene (pfrp2 and pfrp3), resultando na ausência da detecção da HRP2 circulante em pacientes infectados (WHO, 2017).

A identificação de infecções mistas pode ser realizada pelo BinaxNOW® (DIMAIO ET AL., 2012) Optimal-IT™ e ICT™ (RUTH et al., 2007), que diferenciam as espécies de *Plasmodium* pela detecção da enzima desidrogenase láctica, e ainda, permite diferenciar a fase aguda e da convalescença (SAÚDE, 2005). A limitação é a identificação entre 100 e 500 parasitas/μL na amostra sanguínea, enquanto, pelas técnicas de biologia molecular como a reação em cadeia da polimerase do inglês *Polymerase Chain Reaction* (PCR) é possível identificar de 1-5 parasitas/μL de sangue (POLLAK; HOURI-YAFIN; SALPETER, 2017).

A PCR tem como objetivo quantificar a expressão do gene 18s rRNA, que utiliza um primer pan-*Plasmodium*, para caracterização de diferentes espécies de *Plasmodium* (LALREMRUATA et al., 2017). A biologia molecular é importante na identificação da malária submicroscópica, pois baixos valores de parasitemia podem não ser diagnosticados através da gota espessa, aumentando a incidência de resultados falsos negativos no diagnóstico e na recrudescência da malária (KATRAK et al., 2018). Além disso, pode ser realizado a sorologia para quantificação dos anticorpos específicos para os estágios sanguíneos, e imunofluorescência que apresenta alta sensibilidade e especificidade na detecção do *Plasmodium* sp (TANGPUKDEE et al., 2009; PRESTEL et al., 2018).

1.4 Tratamento da malária

O protocolo de administração com antimaláricos varia de acordo com a espécie de *Plasmodium* (CRUZ et al., 2013). Os medicamentos antimaláricos podem ser direcionados as diversas fases do ciclo do parasita. Novos fármacos estão sendo desenvolvidos contra esquizontocidas sanguíneos (OZ439 e KAE609), ou bloqueio de transmissão com a destruição de gametócitos (artemisinina), ou ainda evitando a

recrudescência de hipnozoítos em pacientes assintomáticos, tratados com primaquina (tafenoquine) (HEMINGWAY et al., 2016).

Os pacientes infectados por *P. vivax* são tratados com dois principais fármacos a cloroquina (CQ) e, um esquizotocida tecidual, como a primaquina (PQ), para atuar sobre os seus hipnozoítos (MIOTO; GALHARDI; AMARANTE, 2012; PAULA et al., 2016). O tempo de duração total do tratamento são 14 dias para CQ associado com 7 dias para PQ (CRUZ et al., 2013). Entretanto, pacientes com deficiência de G6PD (*Glucose-6-phosphate dehydrogenase*) podem desenvolver anemia hemolítica aguda após tratamento com PQ (HEMINGWAY et al., 2016; DOMBROWSKI et al., 2017).

Para o tratamento de malária por *P. falciparum* recomenda-se a associação de quinina e tetraciclina, ou ainda, no caso de pacientes que não toleram ou apresentam baixa resposta pela resistência do parasita, pode ser utilizado derivados de mefloquina e o artesunato, durante a malária grave (MIOTO; GALHARDI; AMARANTE, 2012; VENTURE, 2013; WHO, 2017).

1.5 As principais complicações durante a malária grave

As principais consequências da malária grave são em decorrência da citoadesão dos eritrócitos infectados pelo plasmódio ao endotélio da microvasculatura dos diferentes tecidos (ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018) ou adesão de eritrócitos infectados a eritrócitos não infectados, fenômeno amplamente conhecido como "rosetas" causando obstrução de pequenos vasos, ativação e lesão das células endoteliais, fatores determinantes para a patogenicidade na malária em muitos órgãos (KIRCHGATTER; DEL PORTILLO, 2005; ALENCAR FILHO et al., 2014).

As complicações observadas na malária são acidose metabólica, anemia severa, hemorragia (GOMES et al., 2011), hipoxemia (RANIERI et al., 2012), malária placentária (SHARMA; SHUKLA, 2017), malária cerebral (SINGH, 2018) e desordens pulmonares (ROTTA et al., 2015). Esta última, cada vez mais observada em pacientes ou animais infectados, pode ocasionar a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (ALENCAR FILHO et al., 2014; SERCUNDES et al., 2016).

Diversos receptores do hospedeiro e ligantes do parasita estão envolvidos na citoaderência ao endotélio e na formação de "rosetas", como por exemplo, a proteína de membrana do eritrócito 1 de *P. falciparum* (PfEMP1). Esta proteína é o principal

ligante adesivo dos eritrócitos infectados as células endoteliais que expressão CD36, ICAM-1, VCAM, CD31 e em células placentárias a condroitina sulfato A (KIRCHGATTER; DEL PORTILLO, 2005; CIÊNCIAS; RICARDO; PEREIRA, 2008; PASTERNAK; DZIKOWSKI, 2009; GOMES et al., 2011; LAVSTSEN et al., 2012; DEROOST et al., 2016).

A recrudescência na malária ocorre quando as formas sanguíneas do parasita não são completamente erradicadas após o tratamento. Os principais motivos são a terapêutica deficiente, especialmente devido a não adesão do paciente ao tratamento, a resistência do *Plasmodium* aos fármacos ou baixas doses terapêuticas (SIMÕES et al., 2014). Ocorre com maior frequência no *P. vivax* (WELLS; BURROWS; BAIRD, 2010) devido ao seu ciclo eritrocitário só ocorrer em reticulócitos, as infecções recorrentes são devido à existência dos hipnozoítos, forma latente da fase hepática (PAULA et al., 2016).

Os sintomas da malária manifestam-se somente na fase eritrocítica, durante as sequências de esquizogonia (GOMES et al., 2011; COWMAN et al., 2016). A febre e a anemia são sinais da malária e nesta fase ocorre a formação do pigmento malárico (hemozoína), que é um produto do metabolismo da hemoglobina realizada pelo parasita (OLIVIER et al., 2010). Após a lise eritrocítica, substâncias pirogênicas como as citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) são liberadas pelos macrófagos ativados pelo parasita que promovem o aumento da temperatura corporal pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (VOLTARELLI, 1994). As citocinas inflamatórias promovem a quimiotaxia de neutrófilos e acúmulo no pulmão, sendo um dos mecanismos da lesão endotelial a formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos - NETs (do inglês: *neutrophils extracellular traps*) (SERCUNDES et al., 2016). A fisiopatologia durante a SDRA associada a malária é complexa e são necessários mais estudos para melhor compreensão (CÂNDIDO MOURA et al., 2017).

1.6 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo associada a Malária

A SDRA é caracterizada por edema de origem não cardiogênica (ALESSANDRI; PUGLIESE; RANIERI, 2018), inflamação de início agudo e lesão do endotélio alveolar e do parênquima pulmonar, promovendo assim o aumento da permeabilidade vascular (HOWELL; DAVIS, 2018), infiltrado pulmonar difuso e

bilateral, evidente na radiografia de tórax (BALL et al., 2017), falência respiratória aguda, complacência pulmonar reduzida e hipoxemia grave. Todos estes fatores estão descritos nos critérios da definição de Berlin (RANIERI et al., 2012; VIANA, 2015; AMIN; AMANDA, 2017), onde a hipoxemia é classificada em leve quando a relação entre pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO_2 / FiO_2 de 201 a 300mmHg), moderada (PaO_2 / FiO_2 de 101 a 200mmHg) ou grave ($PaO_2 / FiO_2 \leq 100$ mmHg) (AMATO et al., 2007; MARCHIORI et al., 2013; OCHIAI, 2015; ROSA et al., 2015; FUNDA; CELULAR, 2016; HOWELL; DAVIS, 2018). Os critérios da definição de Berlin (RANIERI et al., 2012) obtiveram algumas modificações como a inclusão da avaliação da pressão expiratória final positiva do inglês “*Positive End-Expiratory Pressure*” (PEEP) com valores mínimos de 5cm H₂O e da técnica de tomografia computadorizada (CT), do inglês “*computed tomography*”, para complementar os resultados da radiografia de tórax (RIVIELLO; BUREGEYA; TWAGIRUMUGABE, ; AMIN; AMANDA, 2017)

Além disso, durante a SDRA observa-se disfunção e aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar pulmonar (ROCH; GUERVILLY; PAPAIZIAN, 2011) (Fig.3), formando edema rico em proteínas dentro dos espaços alveolares (GUIDELINES, 2018), onde ocorre a deposição de fibrina e debris celulares, que formam a membrana hialina (FUDALA et al., 2010; VAN DEN STEEN et al., 2013). Ainda, observa-se a redução e a inativação do surfactante que ainda é sintetizada, cuja função é diminuir a tensão superficial alveolar dando estabilidade, de modo que é necessário menor quantidade de pressão para manter os alvéolos abertos (ROTTA et al., 2015). A deficiência de surfactante favorece o colapso alveolar que, associado ao edema, determina importante prejuízo nas trocas gasosas e na mecânica pulmonar (VIANA, 2015; ASHLEY; PYAE PHYO; WOODROW, 2018).

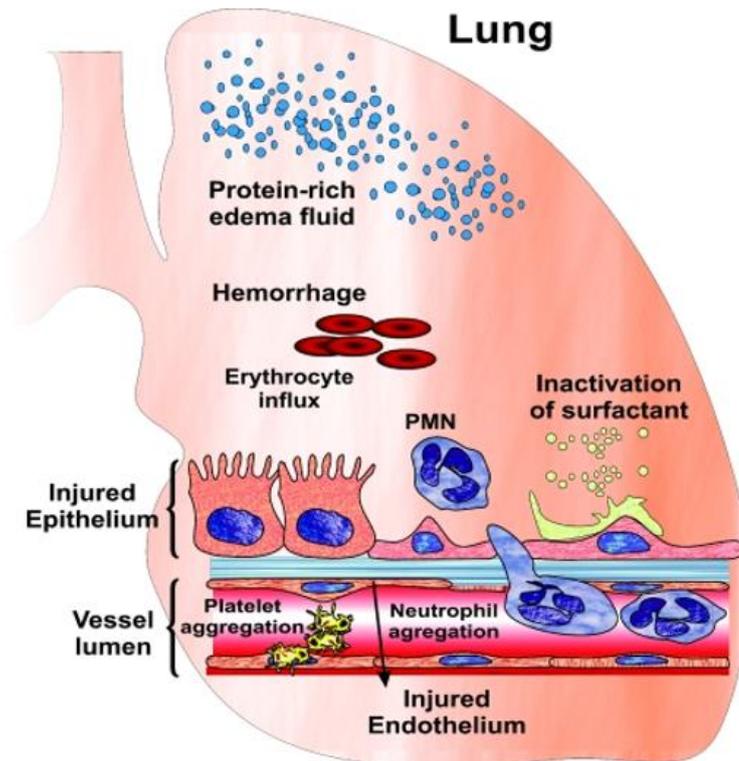


Figura 3 - Representação de alvéolo pulmonar durante a síndrome do desconforto respiratório agudo. A lesão endotelial acarreta no aumento da permeabilidade vascular e influxo de eritrócitos no interior do alvéolo, produzindo a hemorragia, além disso, a resposta inflamatória exacerbada com fagócitos (neutrófilos). O influxo de edema rico em proteínas promove a inativação do surfactante, que a produção pelos pneumócitos do tipo 2 já é insuficiente. Fonte: (FUDALA et al., 2010).

A diminuição da capacidade de trocas gasosas e o aumento de mediadores inflamatórios nos pulmões é um fator que resulta em insuficiência respiratória em pacientes críticos, podendo levá-los ao óbito (COX-SINGH et al., 2010; HAYDOURA et al., 2011).

A identificação da SDRA foi realizada há 51 anos, entretanto, a fisiopatologia que conduz a SDRA associada a malária ainda não estão completamente esclarecidos (MOHAN; SHARMA; BOLLINENI, 2008; GUIDELINES, 2018). A mortalidade de pacientes permanece elevada nas unidades de terapia intensiva em média 40% (OCHIAI, 2015; SUMMERS et al., 2016), mesmo após o tratamento antimalárico (VAL et al., 2017) e, ainda não se conhece formas de diagnóstico precoce que permitam um tratamento efetivo e que evite a morte do paciente (ANSTEY et al., 2002; MOHAN; SHARMA; BOLLINENI, 2008).

1.7 Uso de métodos de diagnóstico por imagem na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

A evolução das técnicas de imagem foram fundamentais para a realização do diagnóstico da SDRA (ZOMPATORI; CICCARESE; FASANO, 2014; VERGANI et al., 2017). Atualmente, é possível além da avaliação anatômica, a mensuração da função pulmonar permitindo a aquisição de imagens dinâmicas em três dimensões (SIMON, 2005).

O Raio-x de tórax (RXT) é a metodologia mais utilizada devido ao baixo custo, e acessibilidade em áreas endêmicas de malária (SALERI et al., 2006), entretanto, esta técnica apresenta baixa sensibilidade na detecção da efusão pleural (<47%) e consolidação alveolar (<75%) (CHIUMELLO et al., 2013). Além disso, à ausência de alterações radiográficas em pacientes sintomáticos e as limitações inerentes a técnica, especialmente em aparelhos portáteis (RODRIGUES; GUERRA; ALVES, 2010; SHEARD; RAO; DEVARAJ, 2012). O RX apesar da baixa sensibilidade e especificidade durante a fase aguda da SDRA, é eficiente na fase mais tardia (8-14 dias), onde é possível observar o infiltrado bilateral difuso e a opacificação (SHEARD; RAO; DEVARAJ, 2012; BALL et al., 2017).

A investigação por imagem dos pulmões mudou completamente durante a última década, com a evolução das técnicas de imagem pela tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) (OBADINA; TORREALBA; KANNE, 2013), tomografia de impedância elétrica (FRERICHS et al., 2010) tomografia computadorizada por emissão de fóton único do inglês "*Single Photon Emission Computed Tomography*" (SPECT) (KHALIL et al., 2011), tomografia por emissão pósitrons do inglês "*Positron Emission Tomography*" (PET) (JACENE; COHADE; WAHL, 2004) ultrassonografia (BELLO; BLANCO, 2018) e ressonância magnética (KOBAYASHI et al., 2015). Estas técnicas de imagem possibilitam exames com menor duração de tempo, cortes mais finos e uma resolução mais alta, sem perda da qualidade de imagem (MARKSTALLER et al., 2001; OVAS et al., 2001; BELLANI; MAURI; PESENTI, 2012).

Os custos dos exames de imagens variam de acordo com a metodologia empregada sendo que os ensaios de medicina nuclear são os mais caros devido a utilização de moléculas radioativas e estrutura física necessária do setor radiológico (DIMASTROMATTEO; CHARLES; LAUBACH, 2018).

A tomografia computadorizada convencional (CT) é amplamente utilizada no diagnóstico clínico (DE MATOS; BARBAS, 2011) e apresenta muitas vantagens como a obtenção de centenas de projeções pulmonares, ausência de sobreposição de diferentes estruturas e acurácia na mensuração das lesões pulmonares na fase aguda (<7dias), além da avaliação do prognóstico da SDRA (PESENTI et al., 2001; SHEARD; RAO; DEVARAJ, 2012). Atualmente, a CT é padrão ouro na identificação da SDRA (MA et al., 2016). As imagens das alterações pulmonares observadas pela CT são mais de 100 vezes superiores àquelas obtidas por radiologia convencional (MARCHIORI et al., 2005; SILVA et al., 2010).

As lesões pulmonares predominantes durante a fase aguda da SDRA são intensas áreas com atenuação de consolidação (edema) e atenuação de vidro fosco (colapso alveolar) em regiões pulmonares não dependentes. Já na fase tardia (mais que 15dias) podemos observar intensas áreas com atenuação de reticulação (GATTINONI et al., 2001; DE MATOS; BARBAS, 2011; SHEARD; RAO; DEVARAJ, 2012; OBADINA; TORREALBA; KANNE, 2013). As análises qualitativas por CT são complexas pois necessitam de radiologistas/imagenologistas para confirmação e classificação das lesões (JR; NETO, 2002; MARCHIORI et al., 2005; PRESIDENT; VICE-PRESIDENT, 2005; SILVA et al., 2010). As terminologias específicas em CT estão descritas no Anexo 1.

A CT tem sido empregada em diversos modelos experimentais para análise de inflamação e isquemia cerebral (SZIGETI et al., 2015), enfisema pulmonar induzida pelo cigarro (SASAKI et al., 2015) e câncer de pulmão (DAVISON et al., 2013). Além disso, a CT foi utilizada em camundongos com SDRA e identificou, além de infiltrados bilaterais e irregulares, a presença de edema pulmonar (VOELKER et al., 2014).

A análise quantitativa da CT é realizada pela avaliação da aeração pulmonar e as densidades são calculadas a partir das Unidades de Hounsfield (HU) que é a escala de cinza da radiologia (GATTINONI L et al., 1986; SIMON, 2005). Esta unidade tem este nome em homenagem a Godfrey Hounsfield, que foi pioneiro na construção do primeiro aparelho de CT (HOUNSFIELD G.N, 1973; FALLIS, 2013).

A atenuação do raio-x é expressa por HU sendo obtido, em qualquer dado de voxel, que é determinado pela porcentagem de radiação absorvida pelo volume pulmonar. Esta medida indica que quanto maior a absorção, menor a quantidade de radiação atinge o detector de CT (HOUNSFIELD G.N, 1973).

A densitovolumetria é dada pelo coeficiente de atenuação da água, que é o ponto zero das unidades de Hounsfield (0 HU) (VIEIRA SRR, 1999). A densidade do ar representa o ponto menos mil (-1.000 HU) sem absorção de raio-x; a gordura, os músculos e tecidos moles tem densidade próxima de -100 HU; a água e o sangue tem densidade entre zero e 100 HU; os ossos têm densidade superior que 100 HU, podendo chegar até 1.000 HU absorção completa de raio-x (SIMON, 2005; RESKE et al., 2011; MOCELIN et al., 2016).

Já os pulmões são compostos essencialmente por dois tipos de densidade: ar e parênquima pulmonar, diferentes “*thresholds*” são utilizados na mensuração da aeração durante a SDRA (KARMRODT et al., 2006). Os pontos de corte para avaliar a aeração pulmonar são divergentes entre os estudos, o que dificulta a discussão e a comparação dos dados (GATTINONI et al., 2001; MARKSTALLER et al., 2001, 2003).

Entretanto, neste estudo consideramos que os tecidos hiperinflados são compostos basicamente por ar, com valores entre (-1.000 até -900HU); os tecidos normalmente aerados (-900 até -500HU) são compostos por alta quantidade de ar e parênquima, considerados com ventilação e perfusão normais; quando o tecido apresenta baixa quantidade de ar é denominado pobremente aerado (-500 até -100HU), que corresponde com a presença de atenuação de vidro fosco e finalmente, os tecidos não aerados (-100 até 100HU) são caracterizados pela ausência ar e intensas áreas de atenuação de consolidação (edema) demonstrando a atelectasia pela baixa perfusão pulmonar (ROUBY et al., 2003; RESKE et al., 2011; WOLF et al., 2015; PESENTI et al., 2016; VERGANI et al., 2017; CHIUMELLO et al., 2018).

A aferição de densidade tomográfica pode ser convertida diretamente em que quantidade de ar e de tecidos existente em determinada região de interesse (ROI) das imagens pulmonares. Por exemplo, uma região do pulmão que tenha uma densidade de -600 HU contém uma média de 60% de ar e 40% de parênquima (IRION et al., 2007; HOCHHEGGER et al., 2010; FALLIS, 2013). Portanto, a densitovolumetria pulmonar tridimensional vem sendo investigada como uma alternativa mais objetiva e reprodutível no diagnóstico clínico (IRION et al., 2007).

As técnicas de medicina nuclear são essenciais para a visualização de respostas fisiológicas, estudo funcional e mecânico do pulmão (CONWAY, 2012; PESENTI et al., 2016). Entretanto, para a realização dos ensaios é necessário o uso de radiofármacos, compostos sem ação farmacológica cuja composição há um radionuclídeo, que são marcadores teciduais e podem ser aplicados para o

diagnóstico e terapia de várias doenças (OLIVEIRA et al., 2006; AKBAR et al., 2016). Para o diagnóstico, os radiofármacos devem apresentar em sua composição radionuclídeos emissores de radiação gama ou emissores de pósitrons (β^+) (KHALIL et al., 2011), já que o decaimento destes radionuclídeos dá origem a radiação eletromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e ser detectada externamente (OLIVEIRA et al., 2006).

Existem dois métodos tomográficos para aquisição de imagens em Medicina Nuclear: o SPECT que utiliza radionuclídeos emissores gama (Tc^{99} , I^{123} , Ga^{67} , Tl^{201}) e o PET que usa radionuclídeos emissores de pósitrons (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) (JACENE; COHADE; WAHL, 2004; ROACH et al., 2010; CONWAY, 2012). As diferenças entre as técnicas é a melhor resolução da imagem pela PET. Entretanto, os radiofármacos β^+ apresentam meia vida muito baixa com decaimento em minutos, enquanto a maioria dos emissores gama apresentam meia vida de horas. Por isso, os emissores gama são amplamente utilizados no diagnóstico devido à dificuldade na realização do exame devido ao tempo e aquisição dos emissores β^+ (OLIVEIRA et al., 2006; KASHEFI; KUO; SHELTON, 2011).

Os estudos de perfusão (GUERRERO et al., 2007) e ventilação pulmonar (JOGI et al., 2010) são importantes para avaliar a função pulmonar e determinar o fluxo sanguíneo disponível para as trocas gasosas (BAJC; JONSON, 2011; JOBSE et al., 2013). O macroagregado de albumina (MAA) e ácido pentacético (DTPA) são radiofármaco com afinidade pelo pulmão empregados no diagnóstico clínico na medicina nuclear (AKBAR et al., 2016; KNISS et al., 2017). O principal radionuclídeo que é conjugado aos radiofármaco com finalidade diagnóstica é o Tecnécio 99 metaestável (^{99m}Tc) (SCHWOCHAU, 1994), que é um emissor de radiação gama de baixa energia (140keV), apresenta baixo custo e $\frac{1}{2}$ vida de aproximadamente 6,02h, o que possibilita aquisição de imagens cintilográficas de alta resolução em câmeras gamma (ISITMAN et al., 1988; KHALIL et al., 2011; CONWAY, 2012; AKBAR et al., 2016).

O SPECT/CT foi adaptado em pesquisa envolvendo pequenos animais, e servem como um ensaio pré-clínico, uma importante ponte entre a pesquisa básica e prática clínica (HALLER et al., 2008; RODRIGUES; GUERRA; ALVES, 2010). Além disso, são necessários mais estudos pela SPECT/CT durante a SDRA associada a malária para melhor compreensão da patogênese da doença e diagnóstico precoce do aumento da permeabilidade vascular.

1.8 A permeabilidade vascular pulmonar na SDRA e os modelos experimentais para o estudo da malária

O aumento da permeabilidade vascular pulmonar é um marco da fisiopatologia da SDRA observada tanto em seres humanos como em modelos murinos (GOODMAN et al., 2003; KONRAD et al., 2016). Recentemente, muitos grupos de pesquisa descreveram diversos modelos experimentais para aprofundar os conhecimentos sobre os mecanismos celulares e moleculares da doença e testar possíveis intervenções e tratamentos para SDRA associada à malária (VAN DEN STEEN et al., 2013; ORTOLAN et al., 2014; AEFFNER; BOLON; DAVIS, 2015).

Diferentes espécies de *Plasmodium* como *P. berghei*, *P. yoelii*, *P. chabaudi* e *P. vinckei* são capazes de infectar os roedores, e, portanto, são amplamente utilizados como modelos experimentais para mimetizar a malária humana, pois as espécies capazes de infectar humanos não infectam os roedores (ACHTMAN et al., 2003; SOULARD et al., 2007; VAN DEN STEEN et al., 2010, 2013; HEE et al., 2011; DEROST et al., 2016; SERCUNDES et al., 2016).

Muitas combinações entre essas espécies de *Plasmodium* sp. e linhagens de camundongos, tais como, C57Bl/6, BALB/c e DBA/2 permitem a compreensão de diversos mecanismos da patogênese da malária grave (EPIPHANIO et al., 2010; ORTOLAN et al., 2014). Existem na literatura alguns modelos murinos que já foram propostos para estudos da SDRA associada à malária (VAN DEN STEEN et al., 2013). Recentemente, descreveram um modelo utilizando o *Plasmodium yoelii* XL em camundongos BALB/c e identificaram edema pulmonar e altos níveis de parasitemia >90% (FU et al., 2012). O modelo experimental, utilizando a combinação entre o parasita *P. berghei* NK65 e camundongos da linhagem C57Bl/6, observamos o aumento do peso dos pulmões, efusão pleural e a formação de membrana hialina (VAN DEN STEEN et al., 2010). A associação entre o parasita *P. berghei* K173 e camundongos da linhagem C57Bl/6, promoveram comprometimento pulmonar leve, onde os camundongos demonstraram efusão pleural, congestão dos capilares com eritrócitos e presença de leucócitos nos pulmões (HEE et al., 2011). A infecção de camundongos da C57Bl/6 com *P. berghei* ANKA pode gerar o desenvolvimento da SDRA, porém, este modelo experimental já é estabelecido e muito bem delineado,

para estudos sobre os mecanismos da patogênese da malária cerebral (SOUZA et al., 2013; FREEMAN et al., 2016).

Nosso laboratório descreveu um modelo experimental preditivo para o estudo da SDRA associada à malária onde demonstramos que, em média, 50% dos camundongos machos da linhagem DBA/2 infectados com *P. berghei* ANKA apresentam hipóxia grave, infiltrado inflamatório, edema e membrana hialina nos pulmões, além de opacidade torácica observada por exames radiográficos (ORTOLAN et al., 2014). Os achados anatomopatológicos e histopatológicos evidenciaram que a presença de efusão pleural e o aumento da permeabilidade vascular pulmonar, associados ao edema e às hemorragias alveolares graves, que culminaram na morte dos camundongos por insuficiência respiratória. Entretanto, os camundongos que não desenvolvem a SDRA apresentam um quadro de hiperparasitemia (HP) caracterizado pela anemia severa e contagem alta de eritrócitos parasitados no sangue periférico e a ausência de efusão pleural (EPIPHANIO et al., 2010; AITKEN et al., 2014; ORTOLAN et al., 2014; PEREIRA et al., 2016; SERCUNDES et al., 2016). Para melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no aumento da permeabilidade vascular é importante a utilização dos estudos *in vitro* com células endoteliais estimuladas com o *Plasmodium*, para avaliar o envolvimento das proteínas constituintes nas junções interendoteliais neste mecanismo (SUSOMBOON et al., 2006; GILLRIE et al., 2007, 2012).

1.9 O papel das células endoteliais e das junções interendoteliais no controle da permeabilidade vascular

As células endoteliais pulmonares consistem em uma barreira celular semipermeável entre o compartimento vascular e o interstício, constituindo uma monocamada de células que recobrem os vasos sanguíneos (GIANNOTTA; TRANI; DEJANA, 2013; SUKRITI et al., 2015).

As células endoteliais (CEs) expressam de forma constitutiva o óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), molécula essencial para promoção da angiogênese, que estimulado pelo VEGF, induzem a produção de óxido nítrico (SUZUKI et al., 2016). O fator de von Willebrand (vWF) é uma glicoproteína que possui a função de mediar a adesão plaquetária nos locais de lesão vascular, levando à ativação da GPIIb-IIIa e, conseqüente, agregação plaquetária (BARBOSA; CUNHA; BARBOSA, 2007). Ainda,

a molécula de adesão celular endotelial plaquetária (CD31) atua como mediador na passagem de leucócitos entre as células endoteliais, conhecida diapedese ou transmigração (UNGER et al., 2002). Ainda, as CEs expressam a enzima conversora de angiotensina (ACE), que é uma importante proteína na sinalização endotelial e remodelamento vascular (KOHLSTEDT et al., 2004). A Lectina *Ulex europaeus* (UlexI) são glicoproteínas, de origem não-imunológica, que se ligam especificamente a carboidratos (L-fucose) presentes em células endoteliais e podem ser utilizadas na purificação de culturas de células endoteliais da microvasculatura de diversos tecidos (JACKSON et al., 1990). A E-selectina ou CD62E é expressa no endotélio de forma transitória e tem a função de ligante para a migração dos leucócitos após estímulos como por exemplo: LPS, onde ocorre o pico de expressão em até 6 horas (DIXON et al., 2004).

Uma das funções das células endoteliais é delimitar compartimentos teciduais regulando a permeabilidade vascular que é importante para manter a homeostasia pulmonar (CHIBA et al., 2008; TADDEI et al., 2008).

As junções interendoteliais são definidas como especializações da membrana plasmática que interconectam células vizinhas dentro de um tecido (LAMPUGNANI; DEJANA, 1997). As junções comunicam-se com o citoesqueleto (filamentos de actina) através de moléculas adaptadoras: zônula de oclusão 1, 2, 3 (ZO-1, ZO-2, ZO-3) (THEVENIN et al., 2013). As junções interendoteliais são divididas em categorias de acordo com suas funções: junções de oclusão (ou oclusivas), de adesão (ou aderentes) e comunicante (LAMPUGNANI; DEJANA, 1997; DEJANA; SPAGNUOLO; BAZZONI, 2001; BAZZONI; DEJANA, 2004; ZIHNI et al., 2016a; KOMAROVA et al., 2017).

1.10 O estudo da junção de oclusão no aumento da permeabilidade vascular pulmonar

As junções de oclusão (JO) (Fig. 4) são proteínas expressas nas células endoteliais e epiteliais que possuem a função de barreira seletiva e delimitação dos compartimentos (GUNZEL; YU, 2013), uma vez que por difusão paracelular controla a passagem de solutos e íons de uma célula para outra, participando da manutenção da homeostasia (WACHTEL et al., 1999) e, também formam a fronteira entre os domínios apical e basolateral da membrana plasmática e estão ligadas à maquinaria

que controla a polaridade (SUZUKI et al., 2016; ZIHNI et al., 2016a). Estudos recentes identificaram uma grande variedade de componentes que estão associados as junções de oclusão, o que tem desafiado o tradicional modelo, em que junções de oclusão eram consideradas como barreiras de difusão simples formadas por um complexo molecular rígido (ZIHNI et al., 2016a).

As proteínas presentes neste grupo são ocludinas (OCL), claudinas (CLDN), moléculas de adesão juncional (JAM), proteínas adaptadores e intracelulares de zônulas de oclusão 1, 2, 3 (ZO-1, ZO-2, ZO-3) (DEJANA; SPAGNUOLO; BAZZONI, 2001; BAZZONI; DEJANA, 2004; CHIBA et al., 2008). Estas proteínas desempenham um importante papel na integridade da barreira endotelial pulmonar, regulam a sinalização intracelular e a organização do citoesqueleto foi identificado que a diminuição da expressão ocasiona no aumento da permeabilidade vascular e do edema pulmonar (FURUSE et al., 1993b; D'ATRI; CITI, 2001; DEJANA; SPAGNUOLO; BAZZONI, 2001; LIU; GU; WANG, 2014).

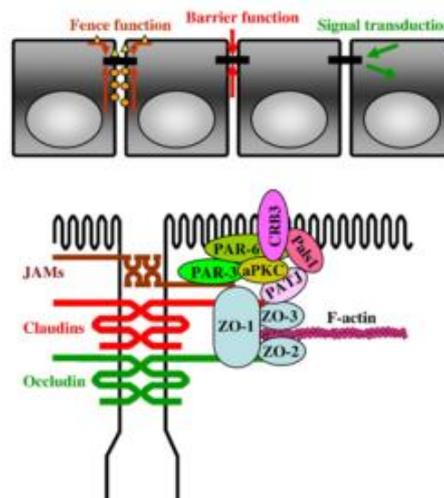


Figura 4 – Esquema da função e localização da junção de oclusão na célula endotelial. As junções de oclusão estão na região apical da membrana plasmática com predominância na membrana plasmática e são responsáveis por promover o controle seletivo de substâncias. As funções da junção de oclusão são: impedir a livre passagem de substâncias paracelular e realizar a transdução de sinal. Fonte: (CHIBA et al., 2008).

A ocludina (OCL), uma fosfoproteína com massa molecular de aproximadamente 60 kDa, (Fig.5) possui quatro regiões hidrofóbicas inseridas na membrana plasmática, dois domínios extracelulares ricos em resíduos de glicina e tirosina e dois denominados intracelulares domínios N e C terminal citoplasmáticos

constituídos de resíduos de serina, treonina e tirosina (FURUSE et al., 1993a; CHIBA et al., 2008). Além disso, a região C terminal da OCL voltada para o citoplasma fornece a conexão da OCL com o citoesqueleto, assegurando a alta resistência elétrica das monocamadas das células endoteliais e diminuição da permeabilidade paracelular (WITTCHEN; HASKINS; STEVENSON, 1999). Essa característica não é vista em outras proteínas de membranas, que necessitam da mediação de uma proteína adaptadora para se associarem a actina. Além disso, a OCL é capaz de ligar-se a ZO1, ZO2 e ZO3 através do domínio GUK (ZIHNI et al., 2016a).

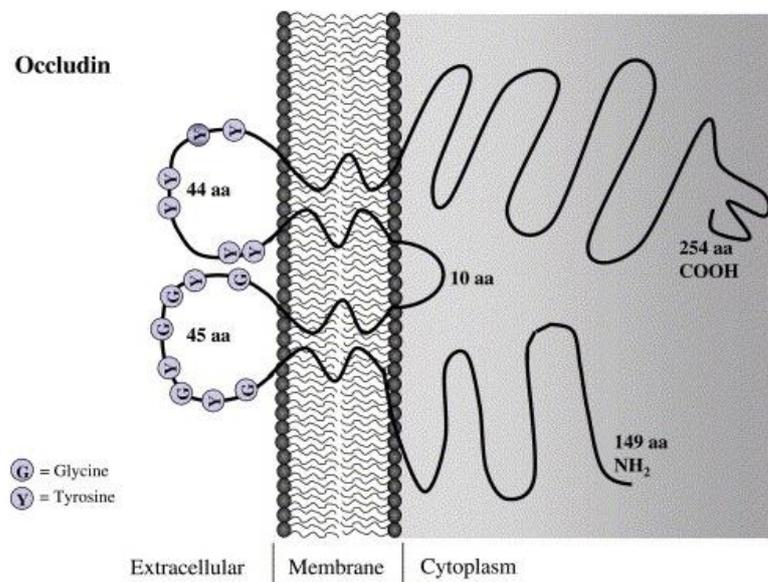


Figura 5 - Representação esquemática da estrutura da ocludina. A ocludina é altamente expressa na membrana plasmática das células endoteliais e apresenta 4 domínios trans membranares e 2 domínios extracelulares e intracelulares. Fonte: (FELDMAN; MULLIN; RYAN, 2005).

A OCL apresenta a capacidade de formar estruturas similares aos da JO promovendo a formação da monocamada justaposta, quando transfectadas em células que não apresentam JO (FURUSE et al., 1998), a superexpressão de formas mutantes de ocludina em células epiteliais levam a mudanças nas funções de barreira e aumento de permeabilidade na JO (BAMFORTH et al., 1999). OCL altamente fosforilada encontram-se na JO, enquanto que as não ou são pouco fosforilada se localizam no citoplasma (ANDREEVA et al., 2001). A abundância da OCL está relacionada com o grau de fechamento do endotélio, sendo esta proteína fundamental na polarização celular, visto que estudos utilizando camundongos OCL-KO identificaram falhas na função de barreira em diferentes tecidos, demonstrando o

papel crucial desta proteína para homeostasia da permeabilidade vascular (FURUSE et al., 1993a; WACHTEL et al., 1999; CHIBA et al., 2008).

A família das claudinas (CLDN) são caracterizadas por um grupo com 27 proteínas de superfície de membrana com aproximadamente 18-27 kDA, constituídas com 4 domínios membranares e 2 loops extracelulares e um domínio C terminal citoplasmático, sem sequências similares a OCL (CHIBA et al., 2008; GUNZEL; YU, 2013). Os últimos aminoácidos do domínio C terminal são altamente conservados sendo capazes de se ligar ao domínio PDZ (CHIBA et al., 2008; LEE; ZHENG, 2010). Através das regiões PDZ, a claudina é capaz de se ligar as proteínas adaptadores ZO1, ZO2 e ZO3 (ITOH et al., 1999). As moléculas de um membro da família CLDN (Fig. 6) podem ligar-se entre si por interação homofílica (CLDN1 com CLDN1) ou por interação heterofílica (CLDN1 com moléculas de outros membros da família como CLDN3). As CLDNs podem realizar interação cis (CLDN1 pode interagir ao longo da membrana plasmática da mesma célula) ou ainda, interação trans, quando interagem com a membrana da célula vizinha (CLDN1 com CLDN3) (KRAUSE et al., 2008).

A CLDN apresenta uma distribuição distinta em diferentes tecidos, indicando que elas seriam as responsáveis pela ampla variedade na resistência elétrica e seletividade iônica paracelular encontradas no endotélio (ITALLIE; RAHNER; ANDERSON, 2001). Essa expressão diferenciada das claudinas parece estar relacionado com o desenvolvimento, evidenciado pela CLDN6 que está presente no epitélio embrionário de camundongos, mas a sua superexpressão em ratos transgênicos gera o aumento na permeabilidade da epiderme (K.; TURKSEN; TROY, 2002). Já camundongos CLDN1-KO tem a barreira epidérmica comprometida, levando a desidratação e morte em menos de 1 dia de vida (FURUSE et al., 2002). A CLDN5 é predominante no endotélio pulmonar e camundongos CLDN5-KO têm a barreira pulmonar comprometida e vão ao óbito nas primeiras 10 horas de vida, demonstrando a importância fundamental desta proteína para a homeostasia pulmonar (GUNZEL; YU, 2013). Em células endoteliais a fosforilação da CLDN5 é induzida pela cAMP através da treonina 207 pela via dependente de PKA, induzindo a translocação da proteína para o citoplasma e diminuindo a barreira paracelular (CHIBA et al., 2008; INAMURA et al., 2013).

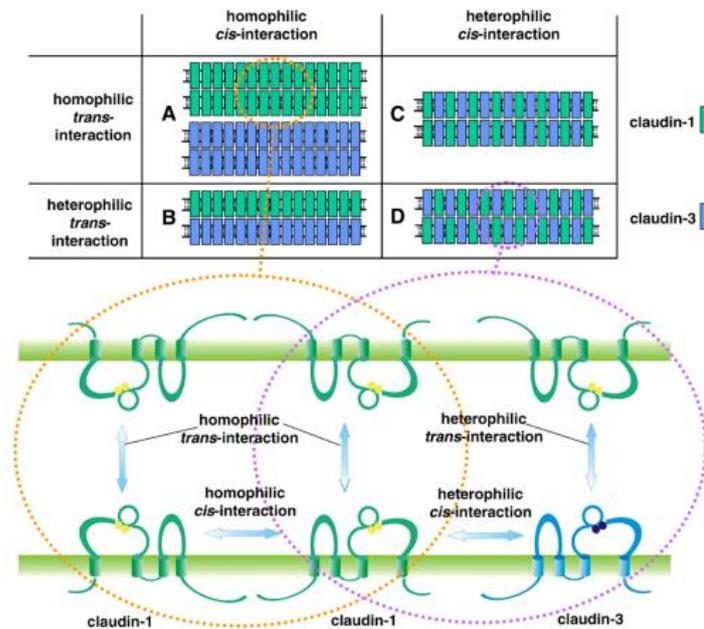


Figura 6 – Representação esquemática das interações moleculares da Claudina entre as células. As interações entre os membros das CLDN são homogêneas e a mesma proteína pode se ligar na mesma membrana (interação cis) ou na célula vizinha (interação trans), ainda pode se ligar na membrana da célula (interação homofílica) ou uma proteína pode se ligar a proteína diferente na célula vizinha (interação heterofílica). Fonte: (KRAUSE et al., 2008).

As proteínas adaptadoras da família zônula de oclusão (ZO) são caracterizadas por um grupo de 3 proteínas (ZO-1, ZO2 e ZO-3) com aproximadamente 220kDA, sendo que, a ZO-1 é a isoforma predominante (ZIHNI et al., 2016a) apresenta múltiplos domínios PDZ (Fig. 7), que promove a interação das proteínas das JO na ZO-1, integrando a JO aos filamentos de actina do citoesqueleto (FANNING et al., 1998; ITOH et al., 1999). Acredita-se que as moléculas da ZO estabelecem uma comunicação entre o núcleo e as junção de oclusão, balanceando a diferenciação e crescimento das células epiteliais e endoteliais (RAO et al., 2002).

Os domínios PDZ são indispensáveis para o agregamento e o ancoramento de proteínas trans membranares (Fig.7), regulação do crescimento e da sobrevivência celulares (BAZZONI; DEJANA, 2004; YAMAZAKI et al., 2008; LEE; ZHENG, 2010). A ZO-1 associa-se pelo primeiro domínio PDZ1 na região C terminal a CLDN (ITOHO et al., 1999) e se liga pelo PDZ2 à ZO-2, pelo PDZ3 à molécula de adesão juncional (JAM) e através do domínio GUK à OCL. Além disso, o domínio C terminal é capaz de integrar aos filamentos de actina do citoesqueleto (FANNING et al., 1998; EBNET et al., 2000; BAZZONI; DEJANA, 2004). A via de MAPK regula a fosforilação da

tirosina de ZO-1 e, o aumento do estresse oxidativo promove a degradação do complexo da zônula de oclusão diminuindo a função de barreira da JO (FANNING et al., 1998; RAO et al., 2002).

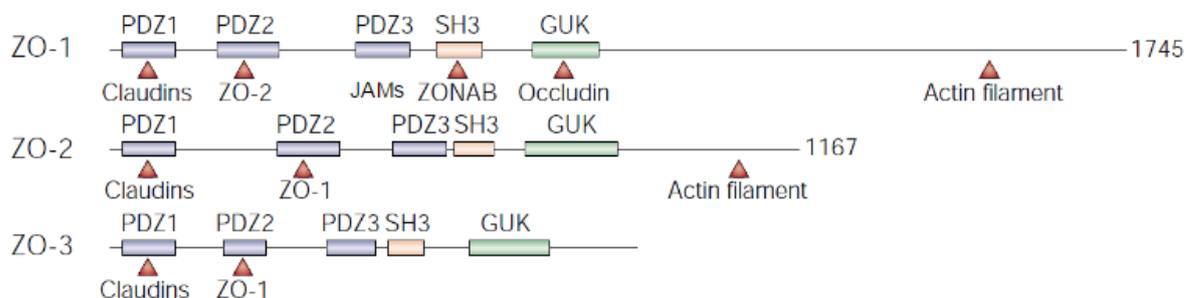


Figura 7- Representação esquemática do modelo de interação da zônula de oclusão as proteínas da junção de oclusão e filamentos de actina do citoesqueleto. A ZO-1 interage através do domínio PDZ com a claudina, ZO-2 e JAM e pelo domínio SH3 com ZONAB, que regula o ciclo celular. ZO-2 interage com a claudina pelo PDZ1, e com a ocludina pelo domínio GUK. Já a ZO-3 liga-se, pelo seu primeiro PDZ, à claudina, pelo PDZ2 à ZO-1 e pelo domínio GUK a ocludina. Todas as proteínas do complexo da zônula de oclusão ligam-se aos filamentos de actina. Fonte: (TSUKITA; FURUSE; ITOH, 2001)

1.11 O papel das junções de adesão na permeabilidade vascular pulmonar

As junções aderentes (Fig.8) são glicoproteínas expressas membrana plasmática, sendo compostas por uma região extracelular, um domínio transmembrânico e uma pequena cauda citoplasmática (CHIBA et al., 2008; NORIA et al., 2016), que promovem a adesão entre as células e entre a célula e a matrix extracelular (ZIHNI et al., 2016b). A molécula de adesão juncional (JAM) é um grupo composto por 3 isoformas JAM-A, JAM-B ou JAM de endotélio vascular (VE-JAM) e JAM-C, com peso molecular de aproximadamente 40kDa (DEJANA; SPAGNUOLO; BAZZONI, 2001). A JAM é um membro da família da imunoglobulinas sendo expressa em leucócitos, plaquetas, células endoteliais e epiteliais, tem como função a integração célula-célula JAM-A com JAM-A ou JAM-B dependendo da célula, sendo fundamentais para o controle da permeabilidade vascular endotelial (CHIBA et al., 2008). A caderina vascular endotelial (VE-caderina) possui o peso molecular de aproximadamente 140kDa, é constituída por complexos de proteínas da região citoplasmática que se associam às proteínas ligadas a actina (DEJANA; ORSENIGO; LAMPUGNANI, 2008), tais como α -catenina, vinculina, α -actina e epiplina, promovendo uma forte adesão célula-célula, mediando às interações laterais

intracelulares e intercelulares (DEJANA; BAZZONI; LAMPUGNANI, 1999; DEJANA; SPAGNUOLO; BAZZONI, 2001; VINCENT et al., 2004).

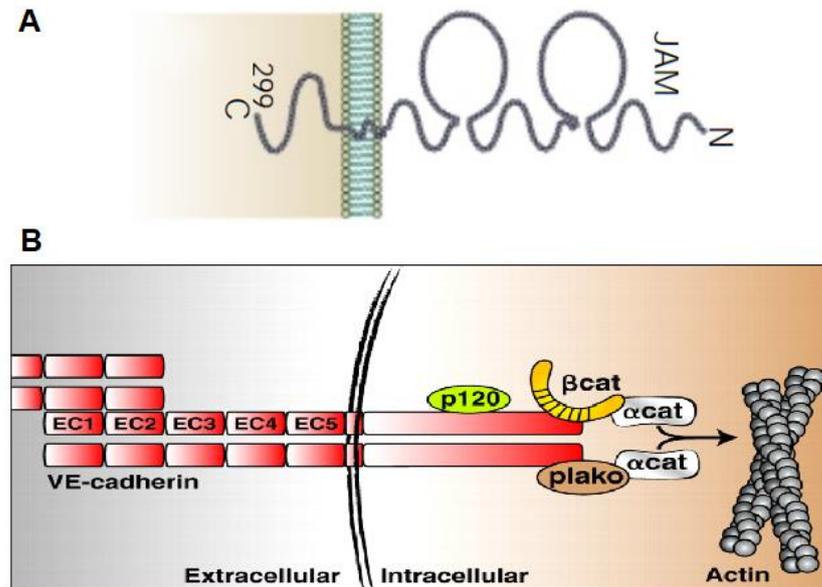


Figura 8 – Representação esquemática da estrutura da JAM e VE-caderina. A) A molécula de adesão juncional (JAM) apresenta em sua estrutura um domínio de membrana, um domínio C terminal citoplasmático e um segmento extracelular. B) A VE-caderina é representada como um dímero, que é a unidade funcional mínima das caderinas e apresenta 5 segmentos extracelulares EC1-EC5 que promove o agrupamento da VE-caderina para a interação célula-célula. As proteínas bem conhecidas por interagir com a VE-caderina incluem as proteínas cateninas p120, β-catenina (βcat) e plakoglobin (plako). β-catenina e plakoglobin associam diretamente com VE-caderina e α-catenina (αcat) promovendo a ligação ao citoesqueleto. Fonte: (DEJANA; ORSENIGO; LAMPUGNANI, 2008; TADDEI et al., 2008)

1.12 O papel da junção comunicante na permeabilidade vascular pulmonar

As **junções comunicantes** (JC), formadas pelo grupo de proteínas denominadas conexinas (Cx), são regiões especializadas da membrana celular que intermediam a comunicação entre as células (SÖHL; WILLECKE, 2004; ZHANG, 2010). Existem mais de 40 tipos de Cx, responsáveis pela passagem de moléculas de até 1,5 kDa pelos poros formados (fendas estreitas e constantes de 2-4 nm de espessura), tais como íons, açúcares, aminoácidos, nucleotídeos, sendo capaz de se ligar de forma homofílica e heterofílica (Fig.9) a outras proteínas da JC (MEŞE; RICHARD; WHITE, 2007; FALK; KELLS; BERTHOUD, 2014). A Cx43 apresenta peso

molecular de 43 kDA sendo predominante no endotélio pulmonar e fundamental para manter a integridade vascular do pulmão (SÖHL; WILLECKE, 2004; THEVENIN et al., 2013; KOMAROVA et al., 2017)

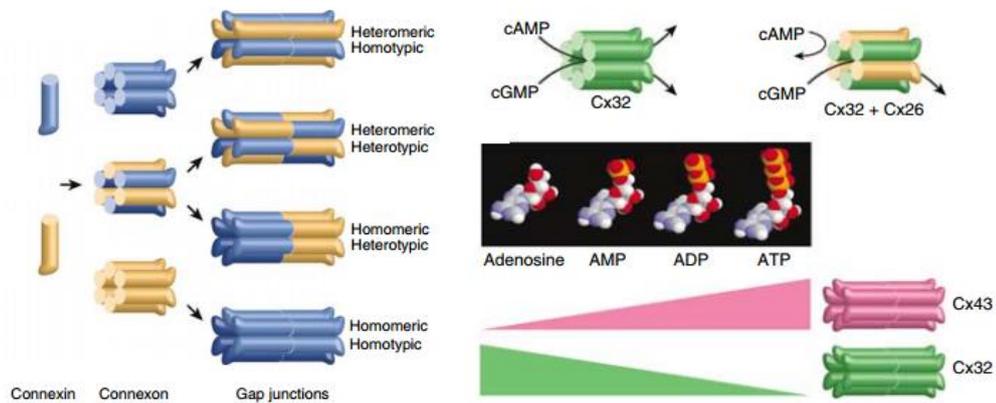


Figura 9 - Representação da estrutura e da função da junção comunicante. As junções comunicantes, em inglês *Gap junctions*, são um conjunto de canais com proteínas da família das conexinas, podendo interagir de forma homofílica e heterofílica, que formam túneis de conectividade entre as células e atuam na permeabilidade seletiva de solutos, a cAMP e cGMP controlam a seletividade de carga dos hemicanais. Os hemicanais da Cx32 foram mais permeáveis à adenosina do que os canais formados pela Cx43. No entanto, os hemicanais Cx43 apresentaram permeabilidade progressivamente maior a AMP, ADP e ATP do que aqueles formados por Cx32, e portanto, existem diferenças na seletividade da comunicação dependendo da proteína da junção comunicante. Fonte: (MEŞE; RICHARD; WHITE, 2007).

Os mecanismos envolvidos na patogênese da SDR associada à malária são pouco compreendidos, portanto, nosso propósito é propor a aplicação da imagenologia como ferramenta para o diagnóstico precoce e entender as alterações das junções das células endoteliais e, conseqüentemente, a modificação na permeabilidade vascular pulmonar.

5 CONCLUSÕES

- Camundongos DBA/2 infectados com *P. berghei* ANKA que desenvolvem SDRA apresentam: alta parasitemia no 7ºdpi, diminuição da frequência respiratória, aumento da pausa respiratória, diminuição do volume tidal e volume de ventilação, prolongamento do tempo de expiração e vão ao óbito entre o 7º e 12º dpi;
- A avaliação morfológica do modelo experimental pela tomografia computadorizada permite diferenciar os animais que desenvolvem ou não a síndrome do desconforto respiratório agudo associada à malária no 7º dia pós infecção;
- A quantificação da aeração pulmonar demonstrou que durante a síndrome do desconforto respiratório agudo associada à malária ocorre diminuição dos tecidos hiperinflados, normalmente aerados e pobremente aerados.
- Pela análise da aeração pulmonar foi observado acúmulo de líquidos como água (edema) e/ou sangue nos animais que desenvolvem SDRA, evidenciado pelo aumento dos tecidos não aerados no 5º e 7º dia após a infecção;
- Após 14º dias de infecção, os camundongos HP apresentam melhora da função pulmonar e acúmulo de tecidos pobremente aerados e redução dos tecidos não aerados;
- Os cortes topográficos analisados mostraram que há uma diminuição da perfusão pulmonar dos camundongos com a SDRA;
- É necessário o contato direto dos EP-PbA para promover o desarranjo nos filamentos de actina e o aumento das aberturas das junções interendoteliais nas CEPP-DBA/2;
- O contato com EP-PbA promove o aumento da permeabilidade vascular nas CEPP-DBA/2;
- EP-PbA induzem alterações nas junções oclusivas, aderentes e comunicantes nas CEPP-DBA/2, pois reduzem a expressão de proteínas como ocludina, claudina, JAM-B, ZO-1, VE-caderina e conexina 43.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHTMAN, A. H.; KHAN, M.; MACLENNAN, I. C. M.; LANGHORNE, J. Plasmodium chabaudi chabaudi Infection in Mice Induces Strong B Cell Responses and Striking But Temporary Changes in Splenic Cell Distribution. **The Journal of Immunology**, v. 171, n. 1, p. 317–324, 2003. Disponível em: <<http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.171.1.317>>.

AEFFNER, F.; BOLON, B.; DAVIS, I. C. Mouse models of acute respiratory distress syndrome. **Toxicologic Pathology**, v. 43, n. 8, p. 1074–1092, 2015.

AGUIRRE-BERMEJO, H.; MORÁN, I.; BOTTIROLI, M.; ITALIANO, S.; PARRILLA, F. J.; PLAZOLLES, E.; ROCHE-CAMPO, F.; MANCEBO, J. End-inspiratory pause prolongation in acute respiratory distress syndrome patients: effects on gas exchange and mechanics. **Annals of Intensive Care**, v. 6, n. 1, 2016.

AITKEN, E. H.; NEGRI, E. M.; BARBOZA, R.; LIMA, M. R.; ÁLVAREZ, J. M.; MARINHO, C. R.; CALDINI, E. G.; EPIPHANIO, S. Ultrastructure of the lung in a murine model of malaria-associated acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. **Malaria Journal**, v. 13, n. 1, p. 1–10, 2014.

AKBAR, M. U.; AHMAD, M. R.; SHAHEEN, A.; MUSHTAQ, S. A review on evaluation of technetium-99m labeled radiopharmaceuticals. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, v. 310, n. 2, p. 477–493, 2016.

ALENCAR FILHO, A. C. de; LACERDA, M. V. G. de; OKOSHI, K.; OKOSHI, M. P. Malaria and Vascular Endothelium. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 165–169, 2014. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140088>>.

ALESSANDRI, F.; PUGLIESE, F.; RANIERI, V. M. The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. **Respiratory Care**, v. 63, n. 1, p. 92–101, 2018. Disponível em: <<http://rc.rcjournal.com/lookup/doi/10.4187/respcare.05752>>.

AMATO, M.; ISOLA, A.; VIEIRA, S.; ROTMAN, V.; MOOCK, M.; JOSE, A.; FRANCA, S. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. S2, p. 128–136, 2007.

AMIN, Z.; AMANDA, A. P. Comparison of New ARDS Criteria (Berlin) with Old Criteria (AECC

) and its Application in Country with Limited Facilities. v. 2, n. 1, p. 2–4, 2017.

ANDREEVA, A. Y.; KRAUSE, E.; MÜLLER, E. C.; BLASIG, I. E.; UTEPBERGENOV, D. I. Protein Kinase C Regulates the Phosphorylation and Cellular Localization of Occludin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 42, p. 38480–38486, 2001.

ANSTEY, N. M.; JACUPS, S. P.; CAIN, T.; PEARSON, T.; ZIESING, P. J.; FISHER, D. a; CURRIE, B. J.; MARKS, P. J.; MAGUIRE, G. P. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malaria: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. **The Journal of infectious diseases**, v. 185, n. 9, p. 1326–34, 2002.

ARAÚJO, E. B. De. CADERNOS TEMÁTICOS DE QUÍMICA NOVA NA ESCOLA Nº 6 – JULHO 2005 O técnico no diagnóstico de patologias. 2005.

ASHLEY, E. A.; PYAE PHYO, A.; WOODROW, C. J. Malaria. **The Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1608–1621, 2018.

ATUL MALHOTRA, M. . Low-Tidal-Volume Ventilation in the Acute Respiratory Distress Syndrome. v. 11, n. 9, p. 1113–1120, 2007.

AVELEIRA, A.; LIN, C.; ABCOUWER, S. F.; AMBRO, F.; ANTONETTI, D. A. TNF- α Signals Through PKC β /NF- κ B to Alter the Tight Junction Complex and Increase Retinal Endothelial Cell Permeability. **Diabetes**, v. 59, n. November, p. 2872–2882, 2010.

AVILA, P. E.; KIRCHGATTER, K.; BRUNIALTI, K. C. S.; OLIVEIRA, A. M.; SICILIANO, R. F.; DI SANTI, S. M. Evaluation of a rapid dipstick test, Malar-Check™, for the diagnosis of Plasmodium falciparum malaria in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 44, n. 5, p. 293–296, 2002.

BAJC, M.; JONSON, B. Ventilation/Perfusion SPECT for Diagnosis of Pulmonary Embolism and Other Diseases. **International Journal of Molecular Imaging**, v. 2011, n. 5, p. 1–7, 2011.

BALL, L.; VERCESI, V.; COSTANTINO, F.; CHANDRAPATHAM, K.; PELOSI, P. Lung imaging: how to get better look inside the lung. **Annals of Translational Medicine**, v. 5, n. 14, p. 294–294, 2017.

BAMFORTH, S. D.; KNIASEL, U.; WOLBURG, H.; ENGELHARDT, B.; RISAU, W. A dominant mutant of occludin disrupts tight junction structure and function. **J Cell Sci**, v. 112 (Pt 1, p. 1879–1888, 1999.

BARBOSA, F. T.; CUNHA, R. M. da; BARBOSA, L. T. Von Willebrand's disease and anesthesia. **Revista brasileira de anesthesiologia**, v. 57, n. 3, p. 315–323, 2007.

BARBOSA, J. F.; BOLOGNESI, L. Radionuclídeos utilizados em pet/ct e suas aplicações. 2013.

BATES, J.; LAI-FOOK, S.; PARE, P.; PRIDE, N. Correspondence The Use and Misuse of Penh in Animal Models of Lung Disease. 2002.

BAZZONI, G.; DEJANA, E. Endothelial cell-to-cell junctions: molecular organization and role in vascular homeostasis. **Physiol Rev.**, v. 84, n. 0031–9333 (Print), p. 869–901, 2004.

BELLANI, G.; MAURI, T.; PESENTI, A. Imaging in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. **Current Opinion in Critical Care**, v. 18, n. 1, p. 29–34, 2012.

BELLO, G.; BLANCO, P. Lung Ultrasonography for Assessing Lung Aeration in Acute Respiratory Distress Syndrome A Narrative Review. **Journal of Ultrasound in Medicine**, 2018.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, S. de V. em S. **Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária - PNCM**. [s.l: s.n.]

BRASIL, P.; ZALIS, M. G.; DE PINA-COSTA, A.; SIQUEIRA, A. M.; JÚNIOR, C. B.; SILVA, S.; AREAS, A. L. L.; PELAJO-MACHADO, M.; DE ALVARENGA, D. A. M.; DA SILVA SANTELLI, A. C. F.; ALBUQUERQUE, H. G.; CRAVO, P.; SANTOS DE ABREU, F. V.; PETERKA, C. L.; ZANINI, G. M.; SUÁREZ MUTIS, M. C.; PISSINATTI, A.; LOURENÇO-DE-OLIVEIRA, R.; DE BRITO, C. F. A.; DE FÁTIMA FERREIRA-DA-CRUZ, M.; CULLETON, R.; DANIEL-RIBEIRO, C. T. Outbreak of human malaria caused by Plasmodium simium in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: A molecular epidemiological investigation. **The Lancet Global Health**, 2017.

BRASIL, ministerio da S. do. PNCM – Objetivos. 2017.

BUSCHMANN, M. M.; SHEN, L.; RAJAPAKSE, H.; RALEIGH, D. R.; WANG, Y.; WANG, Y.; LINGARAJU, A.; ZHA, J.; ABBOTT, E.; MCAULEY, E. M.; BRESKIN, L. A.; WU, L.; ANDERSON, K.; TURNER, J. R.; WEBER, C. R. Occludin OCEL-domain interactions are

required for maintenance and regulation of the tight junction barrier to macromolecular flux. **Molecular Biology of the Cell**, v. 24, n. 19, p. 3056–3068, 2013.

CALDERARO, A.; PICCOLO, G.; GORRINI, C.; ROSSI, S.; MONTECCHINI, S.; DELL'ANNA, M. L.; DE CONTO, F.; MEDICI, M. C.; CHEZZI, C.; ARCANGELETTI, M. C. Accurate identification of the six human Plasmodium spp. causing imported malaria, including Plasmodium ovale wallikeri and Plasmodium knowlesi. **Malaria Journal**, v. 12, n. 1, p. 1–6, 2013.

CÂNDIDO MOURA, G.; BARCELOS, D.; EPIPHANIO, S.; DOS, L.; ORTOLAN, S.; MOURA, G. C. Physiopathology of Malaria-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. v. 5, n. 4, 2017. Disponível em: <<https://www.omicsonline.org/open-access/physiopathology-of-malariaassociated-acute-respiratory-distresssyndrome-2329-8731-1000171.pdf>>.

CEREDA, M.; XIN, Y.; HAMEDANI, H.; BELLANI, G.; KADLECEK, S.; CLAPP, J.; GUERRA, L.; MEEDER, N.; RAJAEI, J.; TUSTISON, N. J.; GEE, J. C.; KAVANAGH, B. P.; RIZI, R. R. Tidal changes on CT and progression of ARDS. **Thorax**, v. 72, n. 11, p. 981–989, 2017.

CHEN, I. C.; KUO, J.; KO, W. J.; SHIH, H. C.; KUO, C. D. Increased flow resistance and decreased flow rate in patients with acute respiratory distress syndrome: The role of autonomic nervous modulation. **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 79, n. 1, p. 17–24, 2016.

CHEN, L. Manufactured Aluminum Oxide Nanoparticles Decrease Expression of Tight Junction Proteins in Brain Vasculature. **Journal Neuroimmune Pharmacol**, v. 3, n. 4, p. 286–295, 2008.

CHEN, S.-F.; FEI, X.; SHAO-HUALI. **A New Simple Method for Isolation of Microvascular Endothelial Cells Avoiding Both Chemical and Mechanical Injuries**, 1995.

CHEN, W.; SHARMA, R.; RIZZO, A. N.; SIEGLER, J. H.; GARCIA, J. G. N.; JACOBSON, J. R. Role of claudin-5 in the attenuation of murine acute lung injury by simvastatin. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 50, n. 2, p. 328–336, 2014.

CHIBA, H.; OSANAI, M.; MURATA, M.; KOJIMA, T.; SAWADA, N. Transmembrane proteins of tight junctions. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1778, n. 3, p. 588–600, 2008.

CHIUMELLO, D.; FROIO, S.; BOUHEMAD, B.; CAMPOROTA, L.; COPPOLA, S. Clinical review: Lung imaging in acute respiratory distress syndrome patients--an update. **Critical care (London, England)**, v. 17, n. 6, p. 243, 2013.

CHIUMELLO, D.; MONGODI, S.; ALGIERI, I.; VERGANI, G. L.; ORLANDO, A.; VIA, G.; CRIMELLA, F.; CRESSONI, M.; MOJOLI, F. Assessment of Lung Aeration and Recruitment by CT Scan and Ultrasound in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. **Critical Care Medicine**, p. 1, 2018.

CHRISTMANN WAWRZENIAK, I.; REGINA, S.; VIEIRA, R.; ALMEIDA VICTORINO, J. Weaning from Mechanical Ventilation in ARDS: Aspects to Think about for Better Understanding, Evaluation, and Management. v. 2018, 2018.

CIÊNCIAS, F. De; RICARDO, B.; PEREIRA, P. Universidade nova de lisboa. **Design**, v. I, n. Vol I, p. 203, 2008.

COMHAIR, S. A. A.; XU, W.; MAVRAKIS, L.; ALDRED, M. A.; ASOSINGH, K.; ERZURUM, S. C. Human primary lung endothelial cells in culture. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 46, n. 6, p. 723–730, 2012.

CONWAY, J. Lung imaging - Two dimensional gamma scintigraphy, SPECT, CT and PET. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 4, p. 357–368, 2012.

COWMAN, A. F.; HEALER, J.; MARAPANA, D.; MARSH, K. Malaria: Biology and Disease. **Cell**, v. 167, n. 3, p. 610–624, 2016.

COX-SINGH, J.; HIU, J.; LUCAS, S. B.; DIVIS, P. C.; ZULKARNAEN, M.; CHANDRAN, P.; WONG, K. T.; ADEM, P.; ZAKI, S. R.; SINGH, B.; KRISHNA, S. Severe malaria - a case of fatal Plasmodium knowlesi infection with post-mortem findings: a case report. **Malaria journal**, v. 9, n. 1, p. 10, 2010.

COX, F. E. G. History of the discovery of the malaria parasites and their vectors. **Parasites & Vectors**, v. 3, n. 1, p. 5, 2010.

CRESSONI, M.; CAIRONI, P.; POLLI, F.; CARLESSO, E.; CHIUMELLO, D.; CADRINGHER, P.; QUINTEL, M.; RANIERI, V. M.; BUGEDO, G.; GATTINONI, L. Anatomical and functional

intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 3, p. 669–675, 2008.

CRUZ, L. R.; SPANGENBERG, T.; LACERDA, M. V. G.; WELLS, T. N. C. Malaria in South America: A drug discovery perspective. **Malaria Journal**, v. 12, n. 1, p. 1, 2013. Disponível em: <Malaria Journal>.

D'ATRI, F.; CITI, S. Cingulin interacts with F-actin in vitro. **FEBS Letters**, v. 507, n. 1, p. 21–24, 2001.

DAKIN, O.; JONES, A. T.; HANSELL, D. M.; HOFFMAN, E. A.; EVANS, T. W. distribution in patients with ARDS. **Respirology**, v. 16, n. 8, p. 1265–1272, 2012.

DAVISON, C. A.; CHAPMAN, S. E.; SASSER, T. A.; WATHEN, C.; DIENER, J.; SCHAFER, Z. T.; LEEVY, W. M. Multimodal optical, X-ray CT, and SPECT imaging of a mouse model of breast cancer lung metastasis. **Current molecular medicine**, v. 13, n. 3, p. 368–376, 2013.

DE MATOS, G. F. J.; BARBAS, C. S. V. Importance of computed tomography scans of the chest in the evaluation of patients with acute respiratory distress syndrome. **Pulmão RJ**, v. 20, n. 3, p. 13–17, 2011.

DEJANA, E.; BAZZONI, G.; LAMPUGNANI, M. G. Vascular endothelial (VE)-cadherin: only an intercellular glue? **Experimental cell research**, v. 252, n. 1, p. 13–19, 1999.

DEJANA, E.; ORSENIGO, F.; LAMPUGNANI, M. G. The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. **Journal of Cell Science**, v. 121, n. 13, p. 2115–2122, 2008.

DEJANA, E.; SPAGNUOLO, R.; BAZZONI, G. Interendothelial junctions and their role in the control of angiogenesis, vascular permeability and leukocyte transmigration. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 86, n. 1, p. 308–315, 2001.

DEROOST, K.; PHAM, T. T.; OPDENAKKER, G.; VAN DEN STEEN, P. E. **The immunological balance between host and parasite in malaria**. [s.l: s.n.]v. 40

DIMAIO, M. A.; PEREIRA, I. T.; GEORGE, T. I.; BANAEI, N. Performance of BinaxNOW for diagnosis of malaria in a U.S. Hospital. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 50, n. 9, p. 2877–2880, 2012.

DIMASTROMATTEO, J.; CHARLES, E. J.; LAUBACH, V. E. Molecular imaging of pulmonary diseases. **Respiratory Research**, v. 19, n. 1, p. 1–11, 2018.

DIXON, G. L. J.; HEYDERMAN, R. S.; VAN DER LEY, P.; KLEIN, N. J. High-level endothelial E-selectin (CD62E) cell adhesion molecule expression by a lipopolysaccharide-deficient strain of *Neisseria meningitidis* despite poor activation of NF- κ B transcription factor. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 135, n. 1, p. 85–93, 2004.

DOMBROWSKI, J. G.; SOUZA, R. M.; CURRY, J.; HINTON, L.; SILVA, N. R. M.; GRIGNARD, L.; GONÇALVES, L. A.; GOMES, A. R.; EPIPHANIO, S.; DRAKELEY, C.; HUGGETT, J.; CLARK, T. G.; CAMPINO, S.; MARINHO, C. R. F. G6PD deficiency alleles in a malaria-endemic region in the Western Brazilian Amazon. **Malaria Journal**, v. 16, n. 1, p. 1–9, 2017.

EBNET, K.; SCHULZ, C. U.; MEYER ZU BRICKWEDDE, M. K.; PENDEL, G. G.; VESTWEBER, D. Junctional adhesion molecule interacts with the PDZ domain-containing proteins AF-6 and ZO-1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 36, p. 27979–27988, 2000.

ELZEIN, F.; MOHAMMED, N.; ALI, N.; BAHLOUL, A.; ALBADANI, A.; ALSHERBEENI, N. Pulmonary manifestation of *Plasmodium falciparum* malaria: Case reports and review of the literature. **Respiratory Medicine Case Reports**, v. 22, p. 83–86, 2017.

EPIPHANIO, S.; CAMPOS, M. G.; PAMPLONA, A.; CARAPAU, D.; PENA, A. C.; ATAÍDE, R.; MONTEIRO, C. A.; FÉLIX, N.; COSTA-SILVA, A.; MARINHO, C. R. F.; DIAS, S.; MOTA, M. M. VEGF promotes malaria-associated acute lung injury in Mice. **PLoS Pathogens**, v. 6, n. 5, p. 1–10, 2010.

ESHEL, Y.; ONSONGO, S.; MAINA, D.; LEVY-SCHREIER, S.; COHEN, L.; GLUCK, D.; POLLAK, J.; SALPETER, J. Evaluation of the Parasight Platform for Malaria Diagnosis. v. 55, n. 3, p. 768–775, 2017.

FALK, M. M.; KELLS, R. M.; BERTHOUD, V. M. Degradation of connexins and gap junctions. **FEBS Letters**, v. 588, n. 8, p. 1221–1229, 2014.

FALLIS, A. . Densitovolumetria Pulmonar Nas Doenças Intersticiais. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2013.

FAN, E.; BRODIE, D.; SLUTSKY, A. S. Acute Respiratory Distress Syndrome. **Jama**, v. 319, n. 7, p. 698, 2018.

FANNING, A. S.; JAMESON, B. J.; JESAITIS, L. A.; ANDERSON, J. M. The tight junction protein ZO-1 establishes a link between the transmembrane protein occludin and the actin cytoskeleton. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 45, p. 29745–29753, 1998.

FELDMAN, G. J.; MULLIN, J. M.; RYAN, M. P. Occludin: Structure, function and regulation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 6, p. 883–917, 2005.

FIORETTO, J. R.; DE CARVALHO, W. B. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. **Jornal De Pediatria**, v. 89, n. 6, p. 523–530, 2013.

FORATTINI, O. P. **Principais mosquitos de importância sanitária no Brasil**. [s.l: s.n.]v. 11
FRANK, J. A.; FRANCISCO, S.; CALIFORNIA, N.; FRANCISCO, S. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. **Ann N Y Acad Sci**, n. 2, p. 175–183, 2012.

FRED, H. Drawbacks and Limitations of Computed Tomography Views from a Medical Educator. **Texas Heart Institute Journal**, v. 15, n. 4, p. 687–91, 2004.

FREEMAN, B. D.; MARTINS, Y. C.; AKIDE-NDUNGE, O. B.; BRUNO, F. P.; WANG, H.; TANOWITZ, H. B.; SPRAY, D. C.; DESRUISSEAU, M. S. Endothelin-1 Mediates Brain Microvascular Dysfunction Leading to Long-Term Cognitive Impairment in a Model of Experimental Cerebral Malaria. **PLoS Pathogens**, v. 12, n. 3, p. 1–21, 2016.

FREITAS, E. R. F. S. De. Ventilação mecânica em pacientes com síndrome da angústia respiratória aguda Mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. p. 53–60, 2007.

FRERICHS, I.; PULLETZ, S.; ELKE, G.; ZICK, G.; WEILER, N. Electrical Impedance Tomography in Acute Respiratory Distress Syndrome. **The Open Nuclear Medicine Journal**, v. 2, n. 1, p. 110–118, 2010.

FU, Y.; DING, Y.; ZHOU, T.-L.; OU, Q.; XU, W. Comparative Histopathology of Mice Infected With the 17XL and 17XNL Strains of Plasmodium yoelii. **Journal of Parasitology**, v. 98, n. 2, p. 310–315, 2012.

FUDALA, R.; KRUPA, A.; STANKOWSKA, D.; ALLEN, T. C.; KURDOWSKA, A. K. Does activation of the FcγRIIa play a role in the pathogenesis of the acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? **Clinical Science**, v. 118, n. 8, p. 519–526, 2010.

FUNDA, D. E.; CELULAR, B. Mestrado em Biologia Celular e Molecular EFEITO DA LIPOXINA A 4 NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO INDUZIDA DURANTE A MALÁRIA GRAVE EXPERIMENTAL Rio de Janeiro Junho de 2016 INSTITUTO OSWALDO CRUZ. 2016.

FURUSE, M.; HATA, M.; FURUSE, K.; YOSHIDA, Y.; HARATAKE, A.; SUGITANI, Y.; NODA, T.; KUBO, A.; TSUKITA, S. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: A lesson from claudin-1-deficient mice. **Journal of Cell Biology**, v. 156, n. 6, p. 1099–1111, 2002.

FURUSE, M.; HIRASE, T.; ITOH, M.; NAGAFUCHI, A.; YONEMURA, S.; TSUKITA, S.; TSUKITA, S. Occludin: A novel integral membrane protein localizing at tight junctions. **Journal of Cell Biology**, v. 123, n. 6 II, p. 1777–1788, 1993a.

FURUSE, M.; HIRASE, T.; ITOH, M.; NAGAFUCHI, a.; YONEMURA, S.; TSUKITA, S.; TSUKITA, S. Occludin: A novel integral membrane protein localizing at tight junctions. **Journal of Cell Biology**, v. 123, n. 6 II, p. 1777–1788, 1993b.

FURUSE, M.; SASAKI, H.; FUJIMOTO, K.; TSUKITA, S. A Single Gene Product, Claudin-1 or -2, Reconstitutes Tight Junction Strands and Recruits Occludin in Fibroblasts. **Federation Proceedings**, v. 33, n. 3 (I), p. 391–401, 1998.

GALLEGO-DELGADO, J.; BASU-ROY, U.; TY, M.; ALIQUÉ, M.; FERNANDEZ-ARIAS, C.; MOVILA, A.; GOMES, P.; WEINSTOCK, A.; XU, W. Y.; EDAGHA, I.; WASSMER, S. C.; WALTHER, T.; RUIZ-ORTEGA, M.; RODRIGUEZ, A. Angiotensin receptors and beta-catenin regulate brain endothelial integrity in malaria. **Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 10, p. 4016–4029, 2016.

GARCIA, M. Situação epidemiológica das arboviroses e malária Brasil, 2018. p. 7, 2018.

GATTINONI, L.; CAIRONI, P.; PELOSI, P.; GOODMAN, L. R. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 164, p. 1701–1711, 2001.

GATTINONI L, M. D.; PRESENTI, A. M.; TORRESIN, A. P.; BAGLIONI, S. M.; RIVOLTA, M. M.; ROSSI, F. M.; SCARANI, F. M.; MARCOLIN, R. M.; CAPPELLETTI, G. M. **Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography: Journal of Thoracic Imaging**, 1986.

GIANNOTTA, M.; TRANI, M.; DEJANA, E. VE-cadherin and endothelial adherens junctions: Active guardians of vascular integrity. **Developmental Cell**, v. 26, n. 5, p. 441–454, 2013.

GILLRIE, M. R.; KRISHNEGOWDA, G.; LEE, K.; BURET, A. G.; ROBBINS, S. M.; LOOAREESUWAN, S.; GOWDA, D. C.; HO, M. Src-family kinase dependent disruption of endothelial barrier function by Plasmodium falciparum merozoite proteins. **Blood**, v. 110, n. 9, p. 3426–35, 2007.

GILLRIE, M. R.; LEE, K.; GOWDA, D. C.; DAVIS, S. P.; MONESTIER, M.; CUI, L.; HIEN, T. T.; DAY, N. P. J.; HO, M. Plasmodium falciparum histones induce endothelial proinflammatory response and barrier dysfunction. **American Journal of Pathology**, v. 180, n. 3, p. 1028–1039, 2012.

GOMES, A. P.; VITORINO, R. R.; COSTA, A. de P.; MENDONÇA, E. G. de; OLIVEIRA, M. G. de A.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Malária grave por Plasmodium falciparum. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 3, p. 358–369, 2011.

GOODMAN, R. B.; PUGIN, J.; LEE, J. S.; MATTHAY, M. a. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 14, n. 6, p. 523–535, 2003.

GUERRERO, T.; CASTILLO, R.; NOYOLA-MARTINEZ, J.; TORRES, M.; ZHOU, X.; GUERRA, R.; CODY, D.; KOMAKI, R.; TRAVIS, E. Reduction of pulmonary compliance found with high-resolution computed tomography in irradiated mice. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 67, n. 3, p. 879–887, 2007.

GUIDELINES. Síndrome De Distres Respiratorio Agudo. **Medicina**, v. 66, n. 4, p. 174–177, 2018.

GUNZEL, D.; YU, A. S. L. **Claudins and the Modulation of Tight Junction Permeability**. [s.l.: s.n.].v. 93

HALLER, J.; HYDE, D.; DELIOLANIS, N.; DE KLEINE, R.; NIEDRE, M.; NTZIACHRISTOS, V. Visualization of pulmonary inflammation using noninvasive fluorescence molecular imaging. v. 104, n. 3, p. 795–802, 2008.

HAYDOURA, S.; MAZBOUDI, O.; CHARAFEDDINE, K.; BOUAKL, I.; BABAN, T. a.; TAHER, A. T.; KANJ, S. S. Transfusion-related Plasmodium ovale malaria complicated by acute

respiratory distress syndrome (ARDS) in a non-endemic country. **Parasitology International**, v. 60, n. 1, p. 114–116, 2011.

HEE, L.; DINUDOM, A.; MITCHELL, A. J.; GRAU, G. E.; COOK, D. I.; HUNT, N. H.; BALL, H. J. Reduced activity of the epithelial sodium channel in malaria-induced pulmonary oedema in mice. **International Journal for Parasitology**, v. 41, n. 1, p. 81–88, 2011.

HEMINGWAY, J.; SHRETTA, R.; WELLS, T. N. C.; BELL, D.; DJIMDÉ, A. A.; ACHEE, N.; QI, G. Tools and Strategies for Malaria Control and Elimination: What Do We Need to Achieve a Grand Convergence in Malaria? **PLoS Biology**, v. 14, n. 3, p. 1–14, 2016.

HOCHHEGGER, B.; MARCHIORI, E.; IRION, K. L.; OLIVEIRA, H.; RESUMO, A.; HOCHHEGGER RUA JOÃO ALFREDO, B. Accuracy of measurement of pulmonary emphysema with computed tomography: relevant points* Acurácia da mensuração do enfisema pulmonar na tomografia computadorizada: pontos importantes. **Jul/Ago**, v. 43, n. 4, p. 260–265, 2010.

HOUNSFIELD G.N. Computerized transverse axial scanning(tomography):Part I description of system. **British Journal of Radiology**, v. 46, n. 552, p. 1016–1022, 1973.

HOWELL, M. D.; DAVIS, A. M. Management of ARDS in adults. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 7, p. 711–712, 2018.

INAMURA, A.; ADACHI, Y.; INOUE, T.; HE, Y.; TOKUDA, N.; NAWATA, T.; SHIRAO, S.; NOMURA, S.; FUJII, M.; IKEDA, E.; OWADA, Y.; SUZUKI, M. Cooling treatment transiently increases the permeability of brain capillary endothelial cells through translocation of claudin-5. **Neurochemical Research**, v. 38, n. 8, p. 1641–1647, 2013.

IONESCU, M.; METCALFE, R. W.; CODY, D.; ALVARADO, M. V. y.; HIPPI, J.; BENNDORF, G. Spatial Resolution Limits of Multislice Computed Tomography (MS-CT), C-arm-CT, and Flat Panel-CT (FP-CT) Compared to MicroCT for Visualization of a Small Metallic Stent. **Academic Radiology**, v. 18, n. 7, p. 866–875, 2011.

IRION, K. L.; HOCHHEGGER, B.; MARCHIORI, E.; PORTO, N. D. S.; BALDISSEROTTO, S. D. V.; SANTANA, P. R. Chest X-ray and computed tomography in the evaluation of pulmonary emphysema | Radiograma de tórax e tomografia computadorizada na avaliação do enfisema pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 6, p. 720–732, 2007.

ISABEL, C.; JUNG, G.; LONGO, E.; OAIGEN, F. P.; RÉGIS, G.; FRANCISCO, L. Influência do posicionamento terapêutico na ventilação, perfusão, complacência e oxigenação pulmonar. **Rev Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 8, n. 26, p. 43–51, 2010.

ISITMAN, a T.; COLLIER, B. D.; PALMER, D. W.; TREMBATH, L.; KRASNOW, a Z.; RAO, S. a; HELLMAN, R. S.; HOFFMANN, R. G.; PECK, D. C.; DELLIS, C. J. Comparison of technetium-99m pyrophosphate and technetium-99m DTPA aerosols for SPECT ventilation lung imaging. **Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 29, n. 11, p. 1761–1767, 1988.

ITALLIE, C. Van; RAHNER, C.; ANDERSON, J. M. Regulated expression of claudin-4 decreases paracellular conductance through a selective decrease in sodium permeability. **Growth**, v. 107, n. 3.4, p. 1–6, 2001.

ITOH, M.; FURUSE, M.; MORITA, K.; KUBOTA, K.; SAITOU, M.; SHOICHIRO, T. and ZO-3 , with the COOH Termini of Claudins. **The Journal of Cell Biology**, v. 147, n. 6, p. 1351–1363, 1999.

JACENE, H. A.; COHADE, C.; WAHL, R. L. F-18 FDG PET/CT in acute respiratory distress syndrome: a case report. **Clin Nucl Med**, v. 29, n. 12, p. 786–788, 2004.

JACKSON, C. J.; GARBETT, P. K.; NISSEN, B.; SCHRIEBER, L. Binding of human endothelium to Ulex europaeus I-coated Dynabeads: application to the isolation of microvascular endothelium. **Journal of cell science**, v. 96 (Pt 2), p. 257–62, 1990.

JANG, A. S.; CONCEL, V. J.; BEIN, K.; BRANT, K. A.; LIU, S.; POPE-VARSALONA, H.; DOPICO, R. A.; DI, Y. P. P.; KNOELL, D. L.; BARCHOWSKY, A.; LEIKAUF, G. D. Endothelial dysfunction and Claudin 5 regulation during acrolein-induced lung injury. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 44, n. 4, p. 483–490, 2011.

JOBSE, B. N.; RHEM, R. G.; WANG, I. Q.; COUNTER, W. B.; STAMPFLI, M. R.; LABIRIS, N. R. Detection of Lung Dysfunction Using Ventilation and Perfusion SPECT in a Mouse Model of Chronic Cigarette Smoke Exposure. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 54, n. 4, p. 616–623, 2013.

JOGI, J.; JONSON, B.; EKBERG, M.; BAJC, M. Ventilation-Perfusion SPECT with 99mTc-DTPA Versus Technegas: A Head-to-Head Study in Obstructive and Nonobstructive Disease. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 51, n. 5, p. 735–741, 2010.

JR, A. S.; NETO, C. A. Terminologia para a descrição de tomografia computadorizada do tórax: sugestões iniciais para um consenso brasileiro. **Radiologia Brasileira**, v. 35, n. 2, p. 125–128, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842002000200016&script=sci_arttext>.

K., T.; TURKSEN, K.; TROY, T.-C. Permeability barrier dysfunction in transgenic mice overexpressing claudin 6. **Development**, v. 129, n. 7, p. 1775–1784, 2002.

KARMRODT, J.; BLETZ, C.; YUAN, S.; DAVID, M.; HEUSSEL, C. P.; MARKSTALLER, K. Quantification of atelectatic lung volumes in two different porcine models of ARDS. **British Journal of Anaesthesia**, v. 97, n. 6, p. 883–895, 2006.

KASHEFI, A.; KUO, J.; SHELTON, D. K. Molecular imaging in pulmonary diseases. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 197, n. August, p. 295–307, 2011.

KATRAK, S.; NAYEBARE, P.; REK, J.; ARINAITWE, E.; NANKABIRWA, J. I.; KAMYA, M.; DORSEY, G.; ROSENTHAL, P. J.; GREENHOUSE, B. Clinical consequences of submicroscopic malaria parasitaemia in Uganda. **Malaria Journal**, v. 17, n. 1, p. 1–8, 2018.

KHALIL, M. M.; TREMOLEDA, J. L.; BAYOMY, T. B.; GSELL, W. Molecular SPECT Imaging: An Overview. **International Journal of Molecular Imaging**, v. 2011, p. 1–15, 2011.

KIRCHGATTER, K.; DEL PORTILLO, H. A. Clinical and molecular aspects of severe malaria. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 77, n. 3, p. 455–475, 2005.

KLAPSING, P.; HERRMANN, P.; QUINTEL, M.; MOERER, O. Automatic quantitative computed tomography segmentation and analysis of aerated lung volumes in acute respiratory distress syndrome—A comparative diagnostic study. **Journal of Critical Care**, v. 42, p. 184–191, 2017.

KNISS, T.; LAUBE, M.; WUEST, F.; PIETZSCH, J. Technetium-99m based Small Molecule Radiopharmaceuticals and Radiotracers Targeting Inflammation and Infection. **Dalton Trans.**, 2017.

KOBAYASHI, N.; LEI, J.; UTECHT, L.; GARWOOD, M.; INGBAR, D.; BHARGAVA, M. 3D Cine Magnetic Resonance Imaging of Rat Lung ARDS using Gradient-modulated SWIFT with Retrospective Respiratory Gating. **Proceedings of SPIE--the International Society for Optical Engineering**, v. 9417, p. 1–12, 2015.

KOHLSTEDT, K.; BRANDES, R. P.; MÜLLER-ESTERL, W.; BUSSE, R.; FLEMING, I. Angiotensin-Converting Enzyme Is Involved in Outside-in Signaling in Endothelial Cells. **Circulation Research**, v. 94, n. 1, p. 60–67, 2004.

KOMAROVA, Y. A.; KRUSE, K.; MEHTA, D.; MALIK, A. B. Protein Interactions at Endothelial Junctions and Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Permeability. **Circulation Research**, v. 120, n. 1, p. 179–206, 2017.

KONRAD, F. M.; KNAUSBERG, U.; HONE, R.; NGAMSRI, K. C.; REUTERSHAN, J. Tissue heme oxygenase-1 exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced pulmonary inflammation. **Mucosal Immunol**, v. 9, n. 1, p. 98–111, 2016.

KRAUSE, G.; WINKLER, L.; MUELLER, S. L.; HASELOFF, R. F.; PIONTEK, J.; BLASIG, I. E. Structure and function of claudins. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1778, n. 3, p. 631–645, 2008.

LALREMRUATA, A.; JEYARAJ, S.; ENGLEITNER, T.; JOANNY, F.; LANG, A.; BÉLARD, S.; MOMBO-NGOMA, G.; RAMHARTER, M.; KREMSNER, P. G.; MORDMÜLLER, B.; HELD, J. Species and genotype diversity of Plasmodium in malaria patients from Gabon analysed by next generation sequencing. **Malaria Journal**, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2017.

LAMPUGNANI, M. G.; DEJANA, E. Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 9, n. 5, p. 674–682, 1997.

LAVSTSEN, T.; TURNER, L.; SAGUTI, F.; MAGISTRADO, P.; RASK, T. S.; JESPERSEN, J. S.; WANG, C. W.; BERGER, S. S.; BARAKA, V.; MARQUARD, A. M.; SEGUIN-ORLANDO, A.; WILLERSLEV, E.; GILBERT, M. T. P.; LUSINGU, J.; THEANDER, T. G. Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 domain cassettes 8 and 13 are associated with severe malaria in children. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 26, p. E1791–E1800, 2012.

LEE, H.; ZHENG, J. J. Lee 2010 rv, PDZ Domain. **Cell Communication and Signaling**, p. 1–18, 2010.

LIMA, L. S. Radiação gama. **Revista de Ciência Elementar**, v. 2, p. 1–2, 2014.

LIU, M.; GU, C.; WANG, Y. Upregulation of the tight junction protein occludin: effects on

ventilation-induced lung injury and mechanisms of action. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1–7, 2014.

LUNDBLAD, L. K. A.; IRVIN, C. G.; HANTOS, Z.; SLY, P.; MITZNER, W.; BATES, J. H. T. Penh is not a measure of airway resistance! [1]. **European Respiratory Journal**, v. 30, n. 4, p. 805, 2007.

MA, H.; HUANG, D.; GUO, L.; CHEN, Q.; ZHONG, W.; GENG, Q.; ZHANG, M. Strong correlation between lung ultrasound and chest computerized tomography imaging for the detection of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in rats. **Journal of Thoracic Disease**, v. 8, n. 7, p. 1443–1448, 2016.

MANABE, A.; FURUKAWA, C.; ENDO, S.; MARUNAKA, K.; NISHIYAMA, T.; FUJII, N.; TABUCHI, Y.; MATSUNAGA, T.; IKARI, A. Chlorpheniramine increases paracellular permeability to marker fluorescein lucifer yellow mediated by internalization of occludin in murine colonic epithelial cells. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 40, n. 8, p. 1299–1305, 2017.

MARCHIORI, E.; CHAVES, M.; IRION, K. L.; JASINOVODOLINSK, D.; DALTRO, P.; NOBRE, L. F.; FUNARI, M. Consenso Brasileiro sobre a Terminologia dos Descritores de Tomografia Computadorizada do Tórax. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 1, p. 149–156, 2005.

MARCHIORI, E.; ZANETTI, G.; HOCHHEGGER, B.; CANELLA, C.; IRION, K. Carta ao Editor. **J Bras Pneumol.**, p. 37–39, 2013.

MARKSTALLER, K.; EBERLE, B.; KAUCZOR, H. U.; SCHOLZ, A.; BINK, A.; THELEN, M.; HEINRICHS, W.; WEILER, N. Temporal dynamics of lung aeration determined by dynamic CT in a porcine model of ARDS. **British Journal of Anaesthesia**, v. 87, n. 3, p. 459–468, 2001.

MARKSTALLER, K.; KAUCZOR, H. U.; WEILER, N.; KARMRODT, J.; DOEBRICH, M.; FERRANTE, M.; THELEN, M.; EBERLE, B. Lung density distribution in dynamic CT correlates with oxygenation in ventilated pigs with lavage ARDS. **British Journal of Anaesthesia**, v. 91, n. 5, p. 699–708, 2003.

MATA-CANTERO, L.; LAFUENTE, M. J.; SANZ, L.; RODRIGUEZ, M. S. Magnetic isolation of Plasmodium falciparum schizonts iRBCs to generate a high parasitaemia and synchronized in vitro culture. **Malaria Journal**, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2014.

MCCLOY, R. A.; ROGERS, S.; CALDON, C. E.; LORCA, T.; CASTRO, A.; BURGESS, A. Partial inhibition of Cdk1 in G2phase overrides the SAC and decouples mitotic events. **Cell Cycle**, v. 13, n. 9, p. 1400–1412, 2014.

MERCAT, a; DIEHL, J. L.; MICHARD, F.; ANGUEL, N.; TEBOUL, J. L.; LABROUSSE, J.; RICHARD, C. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome. **Critical care medicine**, v. 29, n. 1, p. 40–44, 2001.

MEŞE, G.; RICHARD, G.; WHITE, T. W. Gap junctions: Basic structure and function. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 127, n. 11, p. 2516–2524, 2007.

MILLER, L. H.; BARUCH, D. I.; MARSH, K.; DOUMBO, O. K. The pathogenic basis of malaria. **Nature**, v. 415, n. 6872, p. 673–679, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. Coqueluche. **Guia de Vigilância em Saúde**, p. 705, 2017.

MIOTO, L. D.; GALHARDI, L. C. F.; AMARANTE, M. K. Aspectos parasitológicos e imunológicos da malária. **Biosaúde**, v. 14, n. 1, p. 42–55, 2012.

MOCELIN, H.; BUENO, G.; IRION, K.; MARCHIORI, E.; SARRIA, E.; WATTE, G.; HOCHHEGGER, B. Original Article. v. 39, n. September, p. 1–7, 2016.

MOHAN, A.; SHARMA, S. K.; BOLLINENI, S. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in malaria. **J Vector Borne Dis**, v. 45, n. September, p. 179–193, 2008.

MONTEIRO, M. R. de C. C.; RIBEIRO, M. C.; FERNANDES, S. C. Aspectos clínicos e epidemiológicos da malária em um hospital universitário de Belém, Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 4, n. 2, p. 33–43, 2013.

MOREIRA BRAZ, R.; LUIZ TAUIL, P.; CAROLINA FARIA E SILVA SANTELLI, A.; JESUS FERNANDES FONTES, C. Avaliação da completude e da oportunidade das notificações de malária na Amazônia Brasileira, 2003-2012. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 1, p. 10–1, 2016.

NEGRIN, L. L.; PROSCH, H.; KETTNER, S.; HALAT, G.; HEINZ, T.; HAJDU, S. The clinical benefit of a follow-up thoracic computed tomography scan regarding parenchymal lung injury and acute respiratory distress syndrome in polytraumatized patients. **Journal of Critical Care**,

v. 37, p. 211–218, 2017.

NORIA, S.; COWAN, D. B.; GOTLIEB, A. I.; LANGILLE, B. L. Endothelial Cell Adherens Junctions. p. 504–515, 2016.

OBADINA, E. T.; TORREALBA, J. M.; KANNE, J. P. Acute pulmonary injury: High-resolution CT and histopathological spectrum. **British Journal of Radiology**, v. 86, n. 1027, p. 3–7, 2013.

OCHIAI, R. Mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome. **Journal of Intensive Care**, v. 3, n. 1, p. 1–9, 2015.

OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 151–165, 2006.

OLIVIER, M.; SHIO, M. T.; KASSA, F. A.; BELLEMARE, M. J. Innate inflammatory response to the malarial pigment hemozoin. **Microbes and Infection**, v. 12, n. 12–13, p. 889–899, 2010.

ORLOVA, V. V.; ECONOMOPOULOU, M.; LUPU, F.; SANTOSO, S.; CHAVAKIS, T. Junctional adhesion molecule-C regulates vascular endothelial permeability by modulating VE-cadherin-mediated cell–cell contacts. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 203, n. 12, p. 2703–2714, 2006.

ORTOLAN, L. S. Citoadesão na imunopatogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo associado à malária. **Teses USP**, p. 22, 2017.

ORTOLAN, L. S.; SERCUNDES, M. K.; BARBOZA, R.; DEBONE, D.; MURILLO, O.; HAGEN, S. C. F.; RUSSO, M.; D'IMPÉRIO LIMA, M. R.; ALVAREZ, J. M.; AMAKU, M.; MARINHO, C. R. F.; EPIPHANIO, S. Predictive Criteria to Study the Pathogenesis of Malaria-Associated ALI/ARDS in Mice. **Mediators of Inflammation**, v. 2014, 2014.

OVAS; COIMBRA, R.; OIMBRA, O.; SILVERIO, C. C.; ILVERIO, I. I I I I Introdução Ntrodução Ntrodução. **Rev Ass Med Brasil**, v. 47, n. 4, p. 358–64, 2001.

PALOMINO, D. C. T.; MARTI, L. C. Chemokines and immunity. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 3, p. 469–473, 2015.

PASTERNAK, N. D.; DZIKOWSKI, R. PfEMP1: An antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 41, n. 7, p. 1463–1466, 2009.

PATRONITI, N.; PESENTI, A. Low tidal volume, high respiratory rate and auto-PEEP: The importance of the basics. **Critical Care**, v. 7, n. 2, p. 105–106, 2003.

PAULA, A. B. de; BARROS, L. S.; COTA, M. de A. L.; MAGALHÃES, T. D.; TEIXEIRA, G. H. S.; MARÇAL, E. da C. A r t i g o s. **Revista Ciência e Saúde**, n. 31, p. 4–24, 2016.

PELOSI, P.; DE ABREU, M. G. Acute respiratory distress syndrome: We can't miss regional lung perfusion! **BMC Anesthesiology**, v. 15, n. 1, p. 14–16, 2015.

PEREIRA, M. L. M.; ORTOLAN, L. S.; SERCUNDES, M. K.; DEBONE, D.; MURILLO, O.; LIMA, F. A.; MARINHO, C. R. F.; EPIPHANIO, S. Association of Heme Oxygenase 1 with Lung Protection in Malaria-Associated ALI/ARDS. **Mediators of Inflammation**, v. 2016, 2016.

PESENTI, A.; MUSCH, G.; LICHTENSTEIN, D.; MOJOLI, F.; AMATO, M. B. P.; CINNELLA, G.; GATTINONI, L.; QUINTEL, M. Imaging in acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Medicine**, v. 42, n. 5, p. 686–698, 2016.

PESENTI, A.; TAGLIABUE, P.; PATRONITI, N.; FUMAGALLI, R. Computerised tomography scan imaging in acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 4, p. 631–639, 2001.

POLLAK, J. J.; HOURI-YAFIN, A.; SALPETER, S. J. Computer Vision Malaria Diagnostic Systems—Progress and Prospects. **Frontiers in Public Health**, v. 5, n. August, p. 1–5, 2017.

PORTUGAL, S.; DRAKESMITH, H.; MOTA, M. M. Superinfection in malaria: *Plasmodium* shows its iron will. **EMBO Reports**, v. 12, n. 12, p. 1233–1242, 2011.

PRESIDENT, J. L. P.; VICE-PRESIDENT, J. K. Diretrizes da SBPT Brazilian Consensus on Terminology Used to Describe. v. 32, n. 1, p. 149–156, 2005.

PRESTEL, C.; TAN, K. R.; ABANYIE, F.; JERRIS, R.; GUTMAN, J. R. Malaria diagnostic practices in U.S. Laboratories in 2017. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 56, n. 8, p. 1–9, 2018.

PUYBASSET, L.; CLUZEL, P.; GUSMAN, P.; GRENIER, P.; PRETEUX, F.; ROUBY, J. J. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 7, p. 857–869, 2000.

QIAO, H.; LI, J.; CHEN, Y.; WANG, D.; HAN, J.; MEI, M.; LI, D. A study of the metabolism of transplanted tumor in the lung by micro PET/CT in mice. **Medical Engineering and Physics**, v. 36, n. 3, p. 294–299, 2014.

RANIERI, V. M.; RUBENFELD, G. D.; THOMPSON, B. T.; FERGUSON, N. D.; CALDWELL, E.; FAN, E.; CAMPOROTA, L.; SLUTSKY, A. S. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 23, p. 2526–2533, 2012.

RAO, R. K.; BASUROY, S.; RAO, V. U.; KARNAKY, K. J.; GUPTA, A. E-cadherin – β -catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress. **Society**, v. 481, p. 471–481, 2002.

RECHT, J.; SIQUEIRA, A. M.; MONTEIRO, W. M.; HERRERA, S. M.; HERRERA, S.; LACERDA, M. V. G. Malaria in Brazil, Colombia, Peru and Venezuela: Current challenges in malaria control and elimination. **Malaria Journal**, v. 16, n. 1, p. 1–18, 2017.

REGLERO-REAL, N.; COLOM, B.; BODKIN, J. V.; NOURSHARGH, S. Endothelial Cell Junctional Adhesion Molecules: Role and Regulation of Expression in Inflammation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 36, n. 10, p. 2048–2057, 2016.

RESKE, A. W.; RAU, A.; RESKE, A. P.; KOZIOL, M.; GOTTWALD, B.; ALEF, M.; IONITA, J. C.; SPIETH, P. M.; HEPP, P.; SEIWERTS, M.; BEDA, A.; BORN, S.; SCHEUERMANN, G.; AMATO, M. B. P.; WRIGGE, H. Extrapolation in the analysis of lung aeration by computed tomography: A validation study. **Critical Care**, v. 15, n. 6, p. R279, 2011.

RIVIELLO, E.; BUREGEYA, E.; TWAGIRUMUGABE, T. [rivielo_2017_diagnosing.pdf](#), [s.d.].
ROACH, P. J.; GRADINSCAK, D. J.; SCHEMBRI, G. P.; BAILEY, E. A.; WILLOWSON, K. P.; BAILEY, D. L. SPECT/CT in V/Q scanning. **Seminars in Nuclear Medicine**, v. 40, n. 6, p. 455–466, 2010.

ROCH, A.; GUERVILLY, C.; PAPAIZIAN, L. Fluid management in acute lung injury and ards. **Annals of Intensive Care**, v. 1, n. 1, p. 16, 2011.

RODRIGUES, C.; NETO, D. L. Controle da malária em um município amazônico 1. v. 19, n. 6, 2011.

RODRIGUES, G.; GUERRA, R.; ALVES, F. Avaliação cintilográfica de diferentes dosagens de Tecnécio-99m na padronização da perfusão pulmonar em cães da raça Rottweiler. **Ciência Rural**, p. 554–560, 2010.

ROSA, R. G.; RUTZEN, W.; MADEIRA, L.; ASCOLI, A. M.; DEXHEIMER NETO, F. L.; MACCARI, J. G.; OLIVEIRA, R. P. de; TEIXEIRA, C. Use of thoracic electrical impedance tomography as an auxiliary tool for alveolar recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: case report and brief literature review. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27, n. 4, p. 406–411, 2015.

ROTTA, A. T.; PIVA, J. P.; ANDREOLIO, C.; DE CARVALHO, W. B.; GARCIA, P. C. R. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27, n. 3, p. 266–273, 2015.

ROUBY, J.-J.; PUYBASSET, L.; NIESZKOWSKA, A.; LU, Q. Acute respiratory distress syndrome: Lessons from computed tomography of the whole lung. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. Supplement, p. S285–S295, 2003. e&an=00003246-200304001-00018>.

RUTH, A.; ARCANJO, L.; VINÍCIUS, M.; LACERDA, G. De; DUARTE, W.; COSTA, G. diagnóstico da malária , na Atenção Básica de Saúde , no município de Manaus , Amazonas malaria within primary healthcare in the municipality of Manaus , Amazonas. v. 40, n. 1, p. 88–90, 2007.

SAHETYA, S. K.; GOLIGHER, E. C.; BROWER, R. G. Setting positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 195, n. 11, p. 1429–1438, 2017.

SALERI, N.; GULLETTA, M.; MATTEELLI, A.; CALIGARIS, S.; TOMASONI, L. R.; ANTONINI, B.; PERANDIN, F.; CASTELLI, F. Acute respiratory distress syndrome in Plasmodium vivax malaria in traveler returning from Venezuela. **Journal of Travel Medicine**, v. 13, n. 2, p. 112–113, 2006.

SASAKI, M.; CHUBACHI, S.; KAMEYAMA, N.; SATO, M.; HARAGUCHI, M.; MIYAZAKI, M.; TAKAHASHI, S.; BETSUYAKU, T. Evaluation of cigarette smoke-induced emphysema in mice using quantitative micro-computed tomography. **American Journal of Physiology - Lung**

Cellular and Molecular Physiology, v. 308, n. 10, p. L1039–L1045, 2015.

SAÚDE, M. da. **Manual de Diagnóstico Laboratorial da Malária Manual de Diagnóstico**. [s.l.: s.n.]

SCHWOCHAU, K. Technetium Radiopharmaceuticals—Fundamentals, Synthesis, Structure, and Development. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 33, n. 22, p. 2258–2267, 1994.

SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Ministério da Saúde. Vigilância em saúde. Boletim Epidemiológico - Malária: Monitoramento dos casos no Brasil em 2014. v. 46, n. 25, n. 25, 2015.

SERCUNDES, M. K.; ORTOLAN, L. S.; DEBONE, D.; SOEIRO-PEREIRA, P. V.; GOMES, E.; AITKEN, E. H.; NETO, A. C.; RUSSO, M.; D'IMPÉRIO LIMA, M. R.; ALVAREZ, J. M.; PORTUGAL, S.; MARINHO, C. R. F.; EPIPHANIO, S. Targeting Neutrophils to Prevent Malaria-Associated Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome in Mice. **PLoS Pathogens**, v. 12, n. 12, p. 1–24, 2016.

SHARMA, L.; SHUKLA, G. Placental Malaria: A New Insight into the Pathophysiology. **Frontiers in Medicine**, v. 4, n. July, p. 1–6, 2017.

SHEARD, S.; RAO, P.; DEVARAJ, A. Imaging of Acute Respiratory Distress Syndrome. **Respiratory Care**, v. 57, n. 4, p. 607–612, 2012.

SILVA, I.; MARCHIORI, E.; SOARES, A.; JÚNIOR, S.; MÜLLER, N. L. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax* Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. **J Bras Pneumol**, v. 36, n. 17, p. 99–123, 2010.

SIMÕES, L. rodrigues; ALVES-JR, E. R.; RIBATSKI-SILVA, D.; GOMES, L. T. Fatores associados às recidivas de malária causada por Plasmodium vivax no Município de Porto Velho , Rondônia, Brasil , 2009. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 30, n. 7, p. 1–15, 2014.

SIMON, B. A. Computed Tomography Studies of Lung Mechanics. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 2, n. 6, p. 517–521, 2005.

SIMON, M.; BRAUNE, S.; LAQMANI, A.; METSCHKE, M.; BERLINER, C.; KALSOW, M.; KLOSE, H.; KLUGE, S. Value of Computed Tomography of the Chest in Subjects With ARDS: A Retrospective Observational Study. **Respiratory Care**, v. 61, n. 3, p. 316–323, 2016.

SINGH, P. P. iMedPub Journals Pathogenesis and Experimental Models of Cerebral Malaria : A Review Abstract. p. 1–11, 2018.

SÖHL, G.; WILLECKE, K. Gap junctions and the connexin protein family. **Cardiovascular Research**, v. 62, n. 2, p. 228–232, 2004.

SOULARD, V.; ROLAND, J.; SELIER, C.; GRUNER, A. C.; LEITE-DE-MORAES, M.; FRANETICH, J. F.; RÉNIA, L.; CAZENAVE, P. A.; PIED, S. Primary infection of C57BL/6 mice with Plasmodium yoelii induces a heterogeneous response of NKT cells. **Infection and Immunity**, v. 75, n. 5, p. 2511–2522, 2007.

SOUZA, M. C.; SILVA, J. D.; PÁDUA, T. A.; CAPELOZZI, V. L.; ROCCO, P. R. M.; HENRIQUES, M. das G. Early and late acute lung injury and their association with distal organ damage in murine malaria. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 186, n. 1, p. 65–72, 2013.

STAMATOVIC, S. M.; KEEP, R. F.; WANG, M. M.; JANKOVIC, I.; ANDJELKOVIC, A. V. Caveolae-mediated internalization of occludin and claudin-5 during CCL2-induced tight junction remodeling in brain endothelial cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 28, p. 19053–19056, 2009.

SUKRITI, S.; TAUSEEF, M.; YAZBECK, P.; MEHTA, D. Mechanisms regulating endothelial permeability. **Pulmonary Vascular Research Institute**, v. 4, n. 4, p. 535–551, 2015.

SUMMERS, C.; SINGH, N. R.; WORPOLE, L.; SIMMONDS, R.; BABAR, J.; CONDLIFFE, A. M.; GUNNING, K. E.; JOHNSTON, A. J.; CHILVERS, E. R. Incidence and recognition of acute respiratory distress syndrome in a UK intensive care unit. **Thorax**, v. 71, n. 11, p. 1050–1051, 2016.

SUN, X.; ZHANG, H.; DUAN, H. 3D Computerized Segmentation of Lung Volume With Computed Tomography. **Academic Radiology**, v. 13, n. 6, p. 670–677, 2006.

SUSOMBOON, P.; MANEERAT, Y.; DEKUMYOY, P.; KALAMBAHETI, T.; IWAGAMI, M.;

KOMAKI-YASUDA, K.; KAWAZU, S. ichiro; TANGPUKDEE, N.; LOOAREESUWAN, S.; KANO, S. Down-regulation of tight junction mRNAs in human endothelial cells co-cultured with *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. **Parasitology International**, v. 55, n. 2, p. 107–112, 2006.

SUZUKI, R.; NAKAMURA, Y.; CHIBA, S.; MIZUNO, T.; ABE, K.; HORII, Y.; NAGASHIMA, H.; TANITA, T.; YAMAUCHI, K. Mitigation of tight junction protein dysfunction in lung microvascular endothelial cells with pitavastatin. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, p. 27–35, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2016.04.003>>.

SZIGETI, K.; HORVÁTH, I.; VERES, D. S.; MARTINECZ, B.; LÉNÁRT, N.; KOVÁCS, N.; BAKCSA, E.; MÁRTA, A.; SEMJÉNI, M.; MÁTHÉ, D.; DÉNES, Á. A novel SPECT-based approach reveals early mechanisms of central and peripheral inflammation after cerebral ischemia. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 35, n. 12, p. 1921–1929, 2015.

TADDEI, A.; GIAMPIETRO, C.; CONTI, A.; ORSENIGO, F.; BREVIARIO, F.; PIRAZZOLI, V.; POTENTE, M.; DALY, C.; DIMMELER, S.; DEJANA, E. Endothelial adherens junctions control tight junctions by VE-cadherin-mediated upregulation of claudin-5. **Nature Cell Biology**, v. 10, n. 8, p. 923–934, 2008.

TANGPUKDEE, N.; DUANGDEE, C.; WILAIRATANA, P.; KRUDSOOD, S. Malaria diagnosis: A brief review. **Korean Journal of Parasitology**, v. 47, n. 2, p. 93–102, 2009.

TAOUFIQ, Z.; GAY, F.; BALVANYOS, J.; CICERON, L.; TEFIT, M.; LECHAT, P.; MAZIER, D. Rho Kinase Inhibition in Severe Malaria: Thwarting Parasite-Induced Collateral Damage to Endothelia. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 7, p. 1062–1073, 2008.

THEVENIN, A. F.; KOWAL, T. J.; FONG, J. T.; KELLS, R. M.; FISHER, C. G.; FALK, M. M. Proteins and Mechanisms Regulating Gap-Junction Assembly, Internalization, and Degradation. **Physiology**, v. 28, n. 2, p. 93–116, 2013.

TSUKITA, S.; FURUSE, M.; ITOH, M. Multifunctional strands in tight junctions. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 2, n. 4, p. 285–293, 2001.

UNGER, R. E.; KRUMP-KONVALINKOVA, V.; PETERS, K.; JAMES KIRKPATRICK, C. In vitro expression of the endothelial phenotype: Comparative study of primary isolated cells and cell

lines, including the novel cell line HPMEC-ST1.6R. **Microvascular Research**, v. 64, n. 3, p. 384–397, 2002.

VAL, F.; MACHADO, K.; BARBOSA, L.; SALINAS, J. L.; SIQUEIRA, A. M.; ALECRIM, M. G. C.; DEL PORTILLO, H.; BASSAT, Q.; MONTEIRO, W. M.; LACERDA, M. V. G. Respiratory complications of plasmodium vivax malaria: Systematic review and meta-analysis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 3, p. 733–743, 2017.

VAN DEN STEEN, P. E.; DEROOST, K.; DECKERS, J.; VAN HERCK, E.; STRUYF, S.; OPDENAKKER, G. Pathogenesis of malaria-associated acute respiratory distress syndrome. **Trends in Parasitology**, v. 29, n. 7, p. 346–358, 2013.

VAN DEN STEEN, P. E.; GEURTS, N.; DEROOST, K.; VAN AELST, I.; VERHENNE, S.; HEREMANS, H.; VAN DAMME, J.; OPDENAKKER, G. Immunopathology and dexamethasone therapy in a new model for malaria-associated acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 9, p. 957–968, 2010.

VAN DOOREN, G. G.; MARTI, M.; TONKIN, C. J.; STIMMLER, L. M.; COWMAN, A. F.; MCFADDEN, G. I. Development of the endoplasmic reticulum, mitochondrion and apicoplast during the asexual life cycle of Plasmodium falciparum. **Molecular Microbiology**, v. 57, n. 2, p. 405–419, 2005.

VENTURE, M. for malaria. Da malária grave. 2013.

VERGANI, G.; CRESSONI, M.; CRIMELLA, F.; L'ACQUA, C.; SISILLO, E.; GURGITANO, M.; LIGUORI, A.; ANNONI, A.; CARRAFIELLO, G.; CHIUMELLO, D. A Morphological and Quantitative Analysis of Lung CT Scan in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and in Cardiogenic Pulmonary Edema. **Journal of Intensive Care Medicine**, 2017.

VERHEIJDEN, K. A. T.; HENRICKS, P. A. J.; REDEGELD, F. A.; GARSSSEN, J.; FOLKERTS, G. Measurement of airway function using invasive and non-invasive methods in mild and severe models for allergic airway inflammation in mice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5 AUG, n. August, p. 1–9, 2014.

VIANA, W. N. Síndrome de Angústia Respiratória Aguda após Berlim. **Pulmão**, v. 24, n. 21, p. 31–35, 2015.

VIEIRA SRR. Tomografia computadorizada na insuficiência respiratória aguda. **J Pneumol 25(5) – set-out de 1999**, v. 25, n. 13, p. 294–298, 1999.

VINCENT, P. a; XIAO, K.; BUCKLEY, K. M.; KOWALCZYK, A. P.; PETER, a; ANDREW, P. VE-cadherin : adhesion at arm ' s length. **American Journal of Physiology. Cell Physiology**, v. 286, n. 5, p. 987–997, 2004.

VOELKER, M. T.; FICHTNER, F.; KASPER, M.; KAMPRAD, M.; SACK, U.; KAISERS, U. X.; LAUDI, S. Characterization of a double-hit murine model of acute respiratory distress syndrome. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 41, n. 10, p. 844–853, 2014.

VOLTARELLI, J. C. Febre E Inflamacao. **Medicina**, v. 27, n. 1–2, p. 7–48, 1994.

WACHTEL, M.; FREI, K.; EHLER, E.; FONTANA, a; WINTERHALTER, K.; GLOOR, S. M. Occludin proteolysis and increased permeability in endothelial cells through tyrosine phosphatase inhibition. **Journal of cell science**, v. 112 (Pt 2, p. 4347–56, 1999.

WELLS, T.; BURROWS, J. N.; BAIRD, J. K. Targeting the hypnozoite reservoir of Plasmodium vivax: the hidden obstacle to malaria elimination. **Trends in Parasitology**, v. 26, n. 3, p. 145–151, 2010.

WHO. **World Malaria Report 2017**. [s.l: s.n.]

WITTCHEM, E. S.; HASKINS, J.; STEVENSON, B. R. Protein Interactions at the Tight Junction. **The Journal of Cell Biology**, v. 274, n. 49, p. 35179–35185, 1999.

WOLF, S. J.; RESKE, A. P.; HAMMERMÜLLER, S.; COSTA, E. L. V.; SPIETH, P. M.; HEPP, P.; CARVALHO, A. R.; KRASSLE, J.; WRIGGE, H.; AMATO, M. B. P.; RESKE, A. W. Correlation of lung collapse and gas exchange - A computer tomographic study in sheep and pigs with atelectasis in otherwise normal lungs. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, p. 1–15, 2015.

YAMAZAKI, Y.; UMEDA, K.; WADA, M.; NADA, S.; OKADA, M.; TSUKITA, S.; TSUKITA, S. ZO-1- and ZO-2-Dependent Integration of Myosin-2 to Epithelial Zonula Adherens. **Molecular Biology of the Cell**, v. 19, n. 2, p. 3801–3811, 2008.

ZHANG, C. Gap junctions in olfactory neurons modulate olfactory sensitivity. TL - 11. **BMC neuroscience**, v. 11 VN-r, p. 108, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2202-11-108>>.

ZIHNI, C.; MILLS, C.; MATTER, K.; BALDA, M. S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 17, n. 9, p. 564–580, 2016a.

ZIHNI, C.; MILLS, C.; MATTER, K.; BALDA, M. S. Tight junctions: From simple barriers to multifunctional molecular gates. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 17, n. 9, p. 564–580, 2016b.

ZOMPATORI, M.; CICCARESE, F.; FASANO, L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. **European Respiratory Review**, v. 23, n. 134, p. 519–530, 2014.