

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3



Atena
Editora

Ano 2019

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes
Tiago Sousa Melo
(Organizadores)

Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Natália Sandrini e Lorena Prestes

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

B615 Biomedicina e farmácia [recurso eletrônico] : aproximações 3 /
Organizadores Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes, Tiago
Sousa Melo. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. –
(Biomedicina e Farmácia; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-7247-322-4

DOI 10.22533/at.ed.224191404

1. Biomedicina. 2. Ciências médicas. 3. Farmácia. I. Lopes,
Letícia Bandeira Mascarenhas. II. Melo, Tiago Sousa. III. Série.
CDD 610

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de
responsabilidade exclusiva dos autores.

2019

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos
autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Farmácia e Biomedicina integram o time das ciências da saúde que constituem nas áreas que estudam sobre a vida, a saúde e a doença. No qual focam na manutenção e na melhoria da saúde para o indivíduo, grupos específicos e comunidades.

A obra “Biomedicina e Farmácia: Aproximações” consiste de uma série de livro (E-book) de publicação da Atena Editora, em seus 28 capítulos de artigos científicos do volume I, a qual abordam temáticas atualizadas de diferentes âmbitos que vão desde relatos de casos até a análise de medicamentos, plantas e microbiologia, entre outros.

Sendo assim, almejamos que este livro possa contribuir com informações pertinentes e atualizadas para os estudantes e profissionais da área de farmácia e biomedicina, oportunizando a ampliação dos conhecimentos sobre o tema.

Desejamos a todos uma boa leitura!

Letícia Bandeira Mascarenhas Lopes

Tiago Sousa Melo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ETIOPATOGENESE DA ERITROBLASTOSE FETAL RELACIONADO AO FATOR RH	
José Virgulino de Oliveira Lima	
Gisele Lopes Cavalcante	
Maria Camila Leal de Moura	
Rayssa Hellen Ferreira Costa	
Maria Clara Nolasco Alves Barbosa	
Jéssica Maria Coelho de Sousa	
Ilana Dennyse Amorim Rêgo	
Dayana Cristina dos Santos Lima	
DOI 10.22533/at.ed.2241914041	
CAPÍTULO 2	9
EVENTOS ADVERSOS NOTIFICADOS APÓS IMUNIZAÇÃO CONTRA FEBRE AMARELA E O CONHECIMENTO POPULACIONAL	
Letícia de Souza Silva	
Márcia Cristina Pena Figueiredo	
Márcio Fernando Madureira Alves	
Sandra Heloisa Nunes Messias	
DOI 10.22533/at.ed.2241914042	
CAPÍTULO 3	23
FATORES ASSOCIADOS AO ABANDONO DO TRATAMENTO DA TUBERCULOSE NO MUNICÍPIO DE ILHÉUS-BA NOS ANOS DE 2014 A 2016	
Victor Laranjeira Martins	
Laís Guedes Rodrigues	
Flamélia Carla Silva Oliveira	
Jane Francisca Benjamim Moraes	
Eliana Neres Mello	
DOI 10.22533/at.ed.2241914043	
CAPÍTULO 4	34
FREQUÊNCIA DOS CRISTAIS DE CHARCOT-LEYDEN NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO ANO DE 2017	
Jéssica Araújo Menezes	
Flávia Karen Carvalho Garcia	
Larissa Lisboa Rêgo Brito	
Marcos Emmanuel Vilanova da Costa	
Leonan Oliveira de Souza	
Vanessa Christine Gusmão Santos	
José Hugo Romão Barbosa	
DOI 10.22533/at.ed.2241914044	
CAPÍTULO 5	37
FUNGOS MACROSCÓPICOS DO SUDOESTE DO PARANÁ: PRIMEIROS REGISTROS	
Ligia Thix de Oliveira	
Fernanda Ferrari	
Daniela Aparecida Estevan	
DOI 10.22533/at.ed.2241914045	

CAPÍTULO 6 48

IMPACTOS DA HISTOPLASMOSE EM PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Maria Daniela Silva Buonafina
Melyna Chaves Leite de Andrade
Madi Veiga Diniz
Armando Marsden Lacerda Filho
Marcos Andre Cavalcanti Bezerra
Igor de Farias Domingos
Oliane Maria Correia Magalhães

DOI 10.22533/at.ed.2241914046

CAPÍTULO 7 62

INCIDÊNCIA DE PROTOZOÁRIOS E HELMINTOS NO EXAME PARASITOLÓGICO REALIZADO NO LABORATÓRIO CENTRAL DE BIOMEDICINA NO PRIMEIRO SEMESTRE DE 2018

Luana Tenorio Olímpio
Flávia Karen Carvalho Garcia
Janaína Fontes Ribeiro
Larissa Lisboa Rêgo Brito
Marcos Emanuel Vilanova da Costa
Leonan Oliveira de Souza
José Hugo Romão Barbosa

DOI 10.22533/at.ed.2241914047

CAPÍTULO 8 67

INCIDÊNCIA DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS METICILINO RESISTENTE EM UM LABORATÓRIO PARTICULAR DA REGIÃO METROPOLITANA DE BELÉM-PA

Raimundo Gladson Corrêa Carvalho
Elianne da Silva Vieira
Carolina Beatriz Freitas Nunes
Larissa de Souza Mendes

DOI 10.22533/at.ed.2241914049

CAPÍTULO 9 81

ISOPULEGOL APRESENTA ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS PROMISSORAS: REVISÃO DE LITERATURA

Deyna Francélia Andrade Próspero
Manoel Pinheiro Lúcio Neto
Kidner Angelino Próspero
Emanuel Osvaldo de Sousa
Aline Raquel de Sousa Ibiapina
Antonio Alberto Ibiapina Costa Filho
Daniele Martins de Sousa Oliveira
Girzia Sammya Tajra Rocha
Janainna Maria Maia
Larissa Vanessa Ferreira Memória
Nayana Santos Arêa Soares
Camila Leyelle Sousa Neves Rocha
Matheus Evelyn Martins

Litamara dos Santos Miranda
Emília do Rosário Vale de Carvalho Silva
Emones Santos Souza Rodrigues
Juliana Nádia Figueiredo Piauiense

DOI 10.22533/at.ed.22419140410

CAPÍTULO 10 90

LEUCEMIA ASSOCIADA A CANDIDEMIA

Cicero Pinheiro Inácio
Rejane Pereira Neves
Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
Carolina Maria da Silva
Franz de Assis Graciano dos Santos
Maria Eduarda Ferro de Mello
Maria da Conceição Alexandre Castro
Madi Veiga Diniz
Oliane Maria Correia Magalhães
Luiz Nascimento Araújo Neto
Melyna Chaves Leite de Andrade

DOI 10.22533/at.ed.22419140411

CAPÍTULO 11 99

LEVEDUROSOS: FRONTEIRAS ENTRE A COLONIZAÇÃO E A DOENÇA PARA O DESAFIO DIAGNÓSTICO

Rejane Pereira Neves
Melyna Chaves Leite de Andrade
Oliane Maria Correia Magalhães
Armando Marsden Lacerda Filho
Reginaldo Gonçalves de Lima Neto
Franz de Assis Graciano dos Santos
Carolina Maria da Silva
Cícero Pinheiro Inácio

DOI 10.22533/at.ed.22419140412

CAPÍTULO 12 111

MEDICAMENTOS INALATÓRIOS ORAIS: REVISÃO SOBRE ASPECTOS DA FORMULAÇÃO E DOS DISPOSITIVOS PARA LIBERAÇÃO DE DOSE

Ana Carolina Guimarães Ribeiro
Taízia Dutra Silva
Edilene Rodrigues
Márcio de Matos Coelho
Cristina Duarte Vianna-Soares

DOI 10.22533/at.ed.22419140413

CAPÍTULO 13 123

MORTALIDADE INFANTIL NAS POPULAÇÕES INDÍGENAS DE RORAIMA

Bianca Jorge Sequeira
Ana Iara Costa Ferreira
Fabiana Nakashima
Leila Braga Ribeiro
José Geraldo Ticianeli
Fernanda Zambonin
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140414

CAPÍTULO 14	138
O ÁLCOOL E SEUS EFEITOS NO SISTEMA NERVOSO	
Aline Reis Silva	
Amanda Augusto De Arruda	
DOI 10.22533/at.ed.22419140415	
CAPÍTULO 15	150
O PERFIL CLÍNICO - EPIDEMIOLÓGICO DA MALÁRIA EM UM MUNICÍPIO DA AMAZÔNIA BRASILEIRA	
Raquel Alves Fernandes	
Joyce dos Santos Brasil	
Daniela Soares Leite	
DOI 10.22533/at.ed.22419140416	
CAPÍTULO 16	162
OCORRÊNCIA DE PARASIToses INTESTINAIS EM UM LABORATÓRIO PRIVADO DO MUNICÍPIO DE ATALAIA, ESTADO DE ALAGOAS, BRASIL	
Mayara de Melo Bezerra	
Polyanne de Melo Ferreira	
Alecio Marcelo Lima Dos Santos	
Evilma Nunes de Araújo	
Paulyanne Karlla Araújo Magalhães	
Thiago José Matos Rocha	
DOI 10.22533/at.ed.22419140417	
CAPÍTULO 17	170
PERCEPÇÃO DA DOR NO PACIENTE DE PAQUIONÍQUIA CONGÊNITA (PC)	
Dhara Leite Lopes	
Luanna Waléria Oliveira Santos	
Vinicius Mendes Souza Carneiro	
Marcus Vinicius Cardoso Matos Silva	
Carlos Danilo Cardoso Matos Silva	
DOI 10.22533/at.ed.22419140418	
CAPÍTULO 18	182
PREDIÇÃO DA ABSORÇÃO PASSIVA DE FÁRMACOS POR MEIO DA PERMEABILIDADE DETERMINADA IN VITRO UTILIZANDO O ENSAIO EM MEMBRANA ARTIFICIAL PARALELA (PAMPA)	
Iara Dévula Tiso Tana	
Tamires Guedes Caldeira	
Renata Rodrigues Lima	
Dênia Antunes Saúde Guimarães	
Jacqueline de Souza	
DOI 10.22533/at.ed.22419140419	
CAPÍTULO 19	193
PRINCIPAIS MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS EM CRIANÇAS DO ESTADO DE RORAIMA	
Ana Iara Costa Ferreira	
Victor Hugo Araújo Moraes	
Geovanna Ferreira Silva	
Yasmin de Freitas Santos	
Larissa Soares Cardoso	
Leila Braga Ribeiro	
Fabiana Nakashima	
Cynthia Dantas de Macedo Lins	

Antonio Carlos Sansevero Martins
Bianca Jorge Sequeira
Wagner do Carmo Costa

DOI 10.22533/at.ed.22419140420

CAPÍTULO 20 201

PRODUÇÃO DE MOLÉCULAS EFETORAS, CITOCINAS E QUIMIOCINAS POR MACRÓFAGOS PERITONEAIS DE CAMUNDONGOS C57Bl/6 E Balb-c INFECTADOS *in vitro* COM *Leishmania infantum*

Rafaela Miranda Barbosa
Marcela Rezende Lemes
Lara Beatriz Ferreira
Laura Caroline de Faria
Paula Tatiana Mutão Ferreira
Jonatas da Silva Catarino
Rafael Obata Trevisan
Amanda Freire De Assis Riccardi
Helioswilton Sales de Campos
Juliana Reis Machado e Silva
Carlo José Freire de Oliveira
Virmondés Rodrigues Junior
Camila Belfort Piantino Faria
Marcos Vinícius Da Silva

DOI 10.22533/at.ed.22419140421

CAPÍTULO 21 216

QUANTIFICAÇÃO DO CARBONATO DE CÁLCIO EM DENTIFRÍCIOS POR ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

Déborah Fernandes Rodrigues
Brenda Caroline Andrade Santana
Whocely Victor de Castro
Ruben Dario Sinisterra Millán
Carlos Eduardo de Matos Jensen

DOI 10.22533/at.ed.22419140422

CAPÍTULO 22 221

REDE DE AJUDA ENTRE AMIGOS

Débora Rezeck Totti
Isabela Vieira Santana
Maria Paula Riolino
Karina Perez Mokarzel Carneiro

DOI 10.22533/at.ed.22419140423

CAPÍTULO 23 226

TRANSFORMAÇÃO DE E. COLI DH5 α PELO MÉTODO DE ELETROPORAÇÃO E EXTRAÇÃO DOS PLASMÍDEOS POR MINIPREP CASEIRA

Artur Fontenelle Lima Montenegro
Antônio Bruno Alves da Silva
Martha Jéssika Oliveira Santos
Walisson Leonidas de Albuquerque
Carlos Roberto Koscky Paier
Márcia Valéria Brandão dos Santos Martins

DOI 10.22533/at.ed.22419140424

CAPÍTULO 24 238

USO DA ESPINHEIRA SANTA (*Maytenus ilicifolia*) NO TRATAMENTO COADJUVANTE EM PACIENTES COM PROBLEMAS GASTROINTESTINAIS

Francisco Ítalo de Sousa Brito
Carolina Francisca Alves de Jesus Sousa
Mateus Marques Rodrigues de Jesus
Lília Rafaela Barbosa de Sousa
Carlos Átila Pereira de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.22419140425

CAPÍTULO 25 243

UTILIZAÇÃO DE NEUROPROTETORES FAVORECE A SOBREVIVÊNCIA DOS MOTONEURÔNIOS DA MEDULA ESPINAL NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Thaís Costa Porto Marinho
Angélica Dutra de Oliveira

DOI 10.22533/at.ed.22419140426

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 255

UTILIZAÇÃO DE NEUROPROTETORES FAVORECE A SOBREVIDA DOS MOTONEURÔNIOS DA MEDULA ESPINAL NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA) – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Thaís Costa Porto Marinho

Centro Universitário IBMR, Rio de Janeiro, RJ

Angélica Dutra de Oliveira

Centro Universitário IBMR, Rio de Janeiro, RJ

RESUMO: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa fatal caracterizada pelo acometimento do neurônio motor superior e inferior, tronco encefálico e medula espinal, causando fraqueza muscular progressiva e atrofia. É uma doença multifatorial, caracterizada pela mutação na enzima Cu/Zn superóxido dismutase-1 (SOD1). As causas mais prováveis para surgimento e desenvolvimento da doença se implicam na excitotoxicidade do glutamato, no entanto, estratégias neuroprotetoras e neuroregenerativas, surgiram como uma forma de tratamento promissora na tentativa de redução da progressão da degeneração neural. O delineamento metodológico seguiu o modelo PRISMA. Foram utilizadas as bases de dados: PUBMED, Lilacs, Scielo, Science Direct e Bireme, sem filtro de data inicial até julho de 2018. Para quantificar os efeitos do tratamento foi utilizado o tamanho do efeito (g), corrigido pelo viés (g de Hedge) com IC de 95%. As metanálises foram aplicadas usando o modelo de efeito fixo a partir da heterogeneidade dos tamanhos de efeito. Os neuroprotetores

utilizados por Tollosa (2011), Crossio (2012) e Lee (2012) apresentaram redução na concentração do glutamato, diminuindo o processo inflamatório e reduzindo os níveis de agentes oxidantes. Nesse contexto, foi avaliado os níveis de THA, NF-KB e TNF para avaliar a possível neuroproteção. A mensuração do THA demonstrou efeito -5,67. Em relação ao % NF-KB, o mesmo mostrou um efeito 119,19 ($p < 0,0001$). Por último, a avaliação dos níveis de TNF apresentou um efeito 176,78 ($p < 0,0001$). A análise estatística dos dados demonstrou que houve redução nos níveis extracelulares de TNF e na ativação NF-KB, sugerindo que a utilização dos neuroprotetores minimizou a morte neuronal. Sendo assim, sugere-se que a utilização de neuroprotetores na ELA promove maior sobrevivência dos motoneurônios da medula espinal, possibilitando a redução do processo inflamatório e da neurodegeneração. No entanto, esses neuroprotetores agem em diferentes vias, assim a utilização de dois ou mais neuroprotetores em conjunto poderia repercutir em resultados diferentes.

PALAVRAS-CHAVES: Esclerose Lateral Amiotrófica, ELA, Doença do neurônio Motor, Neuroinflamação, Excitotoxicidade.

ABSTRACT: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by the death of upper and lower

motor neurons, brainstem and spinal cord, causing a progressive muscle weakness and atrophy. Its cause is multifactorial characterized by to a mutation in the Cu/Zn-superoxide dismutase gene (SOD1). The most likely causes for the onset and development of the disease imply excitotoxicity in the presence of glutamate, however, the neuroprotective and neurodegenerative strategies emerged as a promising form of treatment in an attempt to reduce the progression of neural degeneration. The methodological lineation was performed according to the declaration of the PRISMA, based on articles searched in the databases: Pubmed, Lilacs, Scielo, Science Direct and Bireme. The search was limited to English language publications, having no filter from the initial date until July 2018. To quantify the effects of the treatment, the effect size (g), corrected for bias (g of Hedge) with 95% CI was used. The Meta-analyzes were used using the fixed effect model of the heterogeneity of effect sizes. The neuroprotectors were used by Tollosa (2011), Crossio (2012) and Lee (2012), in reducing glutamate, decreasing the action process and levels of oxidizing agents. In this context, levels of THA, NF-KB and TNF have been published to assess neuroprotection. A THA measurement showed an effect -5,67. Regarding %NF-KB, it had a 119.19 ($p < 0.0001$) effect. Finally, an evaluation of TNF levels showed an effect 176,78 ($p < 0.0001$). A statistical analysis of the data was restricted in the extracellular domains of TNF and NF-KB, suggesting that the use of neuroprotectors minimized neuronal death. Therefore, they suggest that the use of neuroprotectors in ALS promotes a greater survival of the spinal cord motoneurons, allowing a reduction of the process of combat to neurodegeneration. However, neuroprotectors act in different ways, as the use of two or more neuroprotectors together could have repercussions on different results.

KEYWORDS: Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS, Motoneurons diseases, Neuroinflammation, Excitotoxicity.

1 | INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa fatal caracterizada pelo acometimento dos neurônios motores superiores (NMS) e inferiores (NMI), tronco encefálico e medula espinal, sendo de rápida progressão [1,14,15].

A idade média do aparecimento da doença ocorre entre 50 e 65 anos, além de possuir um tempo curto de sobrevida, cerca de 3-5 anos. Aproximadamente 5 - 8% dos casos de ELA são familiares, e cerca de 20% ocorre devido a uma mutação no gene da superóxido dismutase Cobre/Zinco (SOD1) [12,18].

Possui perfil multifatorial e de etiologia desconhecida, com variedade genética e fatores ambientais. As causas mais prováveis para o desenvolvimento da doença implicam a excitotoxicidade na presença do glutamato, estresse oxidativo, alteração na função mitocondrial e neuroinflamação [15].

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), possuindo grande importância na cognição, transporte rápido no impulso nervoso, memória, movimentação, sensação, além de ser crucial para a plasticidade

sináptica. Os neurônios do SNC possuem dois tipos de receptores de glutamato: os ionotrópicos e o metabotrópicos. Os ionotrópicos são divididos em três grupos: N-metil-D-aspartato (NMDA), amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato e Kainato (AMPA/KA) e os metabotrópicos são do grupo mGluR, que podem ser mGluR1, mGluR3 e mGluR5 [4,19,20].

A definição de ionotrópico se dá devido a ativação desses receptores através de íons, ou seja, o aumento da concentração de íons específicos modulará positivamente a ativação dos receptores NMDA e AMPA/KA através do Ca^{+2} e Na^{+} respectivamente. Ambos se agregam no mesmo complexo proteico transmembranar, dessa forma, a neurotransmissão mediada pelos receptores iGluRs são rápidas. [19,20].

No entanto, a ativação dos receptores metabotrópico ocorre por meio de uma proteína G que ao ser fosforilada desencadeará uma cascata de reações intracelulares, possibilitando a ativação de canais iônicos localizados na superfície da membrana plasmática do neurônio pós sinápticos, sendo considerada uma neurotransmissão mais lenta [19,20].

Segundo Ruggiero e col (2011), os receptores NMDA ficam localizados na membrana pós sináptica das sinapses excitatórias e possuem maior permeabilidade ao Ca^{+2} do que os receptores AMPA e KA. Essa maior permeabilidade ao Ca^{+2} faz com que ele contribua diretamente com mecanismos neurotóxicos.

Na família dos receptores L-Glu o mais estudado é o NMDA. Em estudos prévios, receptores L-Glu estão envolvidos no mecanismo de excitotoxicidade e degeneração neural e isto foi reforçado quando utilizaram injeção de NMDA intravítrea como um modelo de lesão in Vivo, estimulando a degeneração de células da retina de ratos. Sendo assim, o aumento da concentração do glutamato pode exercer em algumas situações efeitos neurotóxicos que podem induzir a degeneração neural. Segundo Sungyoub e col (2012), a excitotoxicidade causada pelo aumento dos níveis do glutamato tem se mostrado significativamente importante para a degeneração dos neurônios motores nesta patologia [13,16,17,19,23,25].

Esta hipótese é sustentada pelo aumento da concentração de glutamato encontrado no fluido cérebro espinal em pacientes com ELA [7]. Isso ocorre devido a uma diminuição da recaptação do glutamato pelas células da Glia e por transportadores próprios (GLT-1) presentes nas células neuronais pré-sinápticas e da medula espinal. A ineficiência na recaptação resulta em uma excessiva concentração de glutamato na fenda sináptica, ocasionando uma hiperestimulação dos receptores de glutamato. Promovendo a elevação nos níveis de Na^{+} e Ca^{2+} , podendo promover morte neuronal (Figura 1) [7,25].

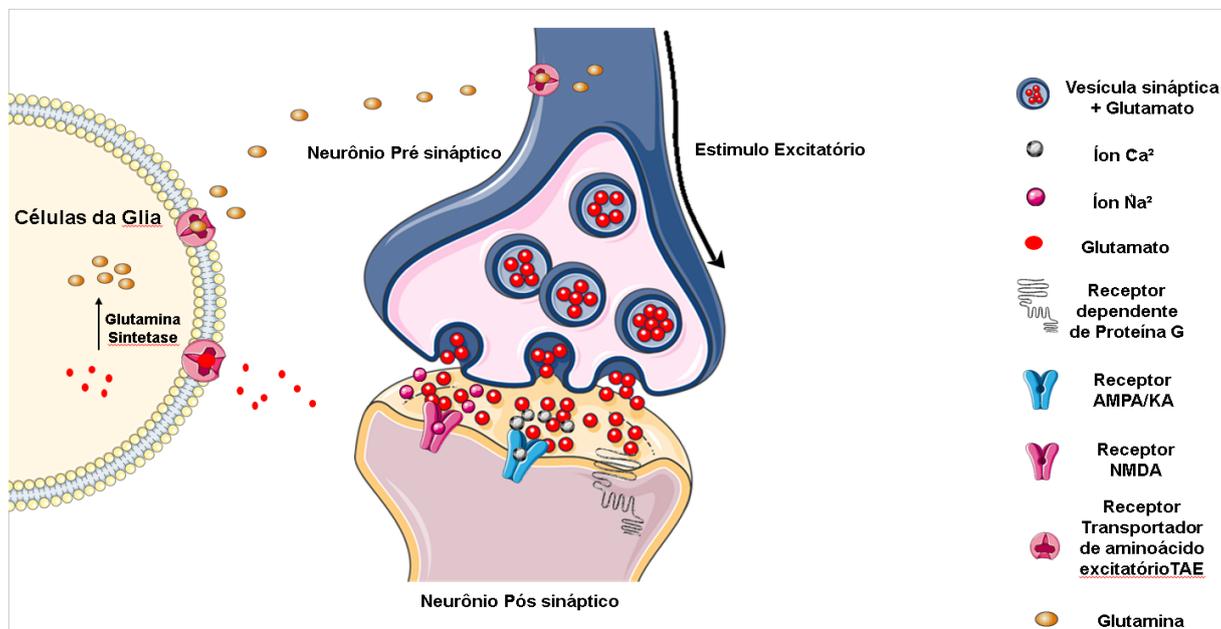


Figura 1: Ilustração da transmissão glutamatérgica e ativação dos receptores NMDA, AMPA/KA e mGluR através dos íons Na^{+2} e Ca^{+2} . Após o estímulo excitatório, as células da glia e transportadores próprios do neurônio pré-sináptico realizam a recaptação do glutamato.

Dessa forma, a morte neuronal ocasionada pela excitotoxicidade promove um quadro neuroinflamatório. Em contrapartida, as células da Glia quando lesadas, liberam citocinas pró-inflamatórias, dentre elas interleucina seis (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral (TNF), interferon gama (IFN- γ), Ciclooxigenase 2 (COX2), prostaglandina (PGE2) e espécie reativa de oxigênio (ROS) [1,5,11,15,18,25].

A síntese desses mediadores pró-inflamatórios e outros mecanismos de sinalização celular presentes na ELA induz a ativação do NF-KB. O NF-KB é um fator de transcrição nuclear que pode ser ativado através de estresse oxidativo e aumento dos níveis de Ca^{+2} intracelular, além de estar envolvido na resposta imune inata e adaptativa [4]. Quando esse fator não está ativado ele se encontra no citoplasma ligado a uma proteína inibitória IKB. Esse complexo IKB impede a translocação do NF-KB para o núcleo aonde este será fosforilado e ativado [5,7].

Inúmeros fatores levam a fosforilação do IKB, o que é importante para a sua degradação. Dessa forma, depois de fosforilada IKB recebe a adição de uma ubiquitina, sendo endereçada para a degradação via proteassoma e resultando na ativação do NF-KB. No entanto, para controlar essa ativação, o NF-KB possui um inibidor fisiológico o IKB α . O IKB α se juntará a p50 impedindo que ela esteja livre e se associe ao NF-KB e conseqüentemente, translocada para o núcleo [5,7].

Estudos recentes apresentam diversos neuroprotetores, dentre eles o Cape, Bay - 11-7082, Receptor antagonista AMPA/KA [CNQX], Grelina, Antocianina, GFAP-IkBaAA e GFAP-IkBaAA/SOD1G93A. Estes possuem mecanismos de ação diferenciados na contenção da neurodegeneração e na diminuição do processo inflamatório. Alguns agem inibindo a ativação do NF-KB, na ativação microglial e conseqüentemente, promove a diminuição da liberação de mediadores pró-inflamatórios. Outros, competirão pelo

mesmo sítio de ligação do glutamato, reduzindo o estresse oxidativo e ROS [1,10,15, 21].

Neste trabalho abordamos a ação dos neuroprotetores interferindo na excitotoxicidade promovida pelo glutamato e correlacionando com um melhor prognóstico da ELA. Desta forma, analisamos a efetividade dos neuroprotetores na contenção da degeneração neuronal e a sua possível eficácia no aumento da sobrevivência dos neurônios motores.

2 | METODOLOGIA

A revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com a declaração do PRISMA, com base em artigos pesquisados nos bancos de dados do Pubmed, Lilacs, Scielo, Science Direct e Bireme. As buscas foram realizadas na língua inglesa, sem filtro para data inicial e até julho de 2018. As palavras chaves utilizadas para a realização da pesquisa foram ELA, Esclerose Lateral amiotrófica, doença do sistema imune, desordem imune e neuroinflamação.

Após a elaboração das palavras chaves, a busca nas bases de dados apresentou um total de 1.297 artigos, onde após a análise dos títulos e resumos foram selecionados 100 artigos para a leitura dos artigos integra. Após a aplicação dos critérios de inclusão, 6 artigos que contemplaram os critérios de elegibilidade, conforme demonstrado na figura 2.

Dados utilizados na análise estatística foram passados para o software Stata Intercooled 9.2. Os dados foram combinados, e realizamos metanálise com modelo de efeitos fixos. Para quantificar os efeitos do tratamento foi utilizado o tamanho do efeito (g), corrigido pelo viés (g de Hedge), com intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram realizados testes de heterogeneidade e viés de publicação após análise, e os valores de $p < 0,0001$ e $p < 0,05$ foram considerados indicativos de heterogeneidade dos tamanhos de efeito.

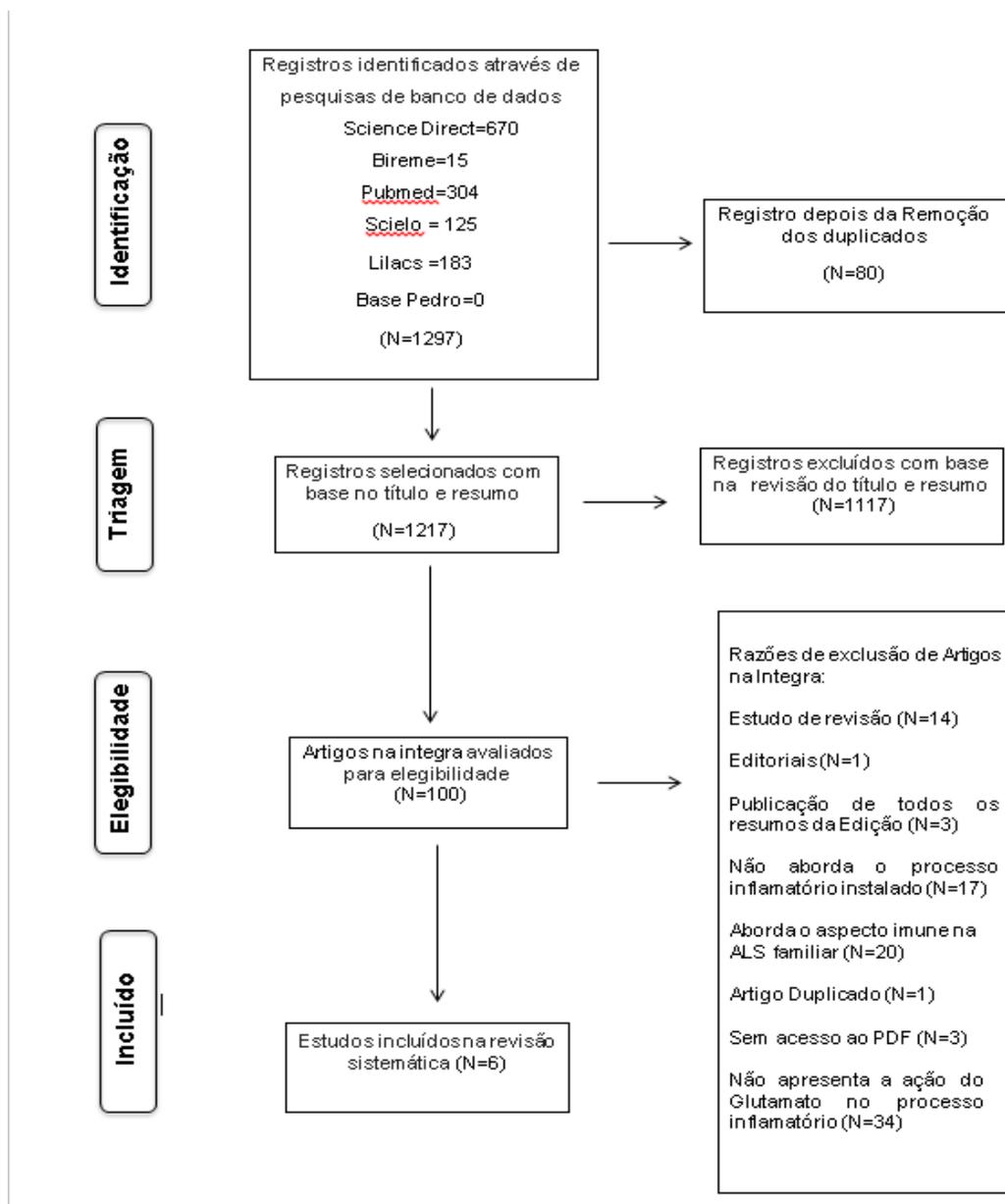


Figura 2: Fluxograma

3 | RESULTADO

A Metanálise foi realizada para cada indicador presente nos estudos, respeitando as avaliações e de acordo com a disponibilidade de indicadores, visto a existência de lacunas em determinados indicadores. Das análises metanalíticas realizadas verificam-se todos os valores de P com significância estatística (Tabela 1).

Neste estudo, foram observados efeitos dos neuroprotetores na contenção da neurodegeneração no grupo controle e experimental, e a correlação com a porcentagem do número de neurônios motores da medula espinal de ratos.

Indicador	Estudos	Paciente		Controle		Efeito Geral*	95%-IC	p-valor
		Média	±DP	Média	±DP			
THA	Tolosa, 2011	11,6	0,95	13	1,1	-5,67	[-2,16; -0,64]	<0,0001
	Lee, 2012	6,65	0,515	15,76	1,25			

% NF-KB	Tolosa, 2011	376,3	31,55	110,5	28,39	119,19	[243,57; 288,03]	<0,0001
	Crosio, 2012	105,8	6,7	35,8	9,2		[57,12; 82,88]	
TNF	Tolosa, 2011	1108,6	139,15	200	143,45	176,78	[803,91; 1.013,29]	<0,0001
	Lee, 2012	165,2	41,05	17,8	5,75		[126,42; 168,38]	

Tabela 1: Análise descritiva de cada indicador presente nos estudos.

Na ausência de neuroproteção, observamos uma redução do número de neurônios motores da medula espinal. O gráfico 1 mostra o tamanho de efeito dos estudos do Tolosa e col e Lee e col, onde comparamos o tamanho de efeito dos grupos com a presença de um indutor da degeneração threohydroxyaspartate (THA) e na ausência de neuroproteção. O THA é um inibidor da recaptção de glutamato, ou seja, ele inibe o transportador de glutamato induzindo um quadro de excitotoxicidade [15].

A partir da análise do gráfico 1, observamos um efeito geral de - 5,67 indicando que o grupo com ausência de neuroproteção e com a utilização do THA foi favorecido, ou seja, na ausência de neuroproteção e com a indução da degeneração observa-se uma redução do número de motoneurônios na medula espinal.

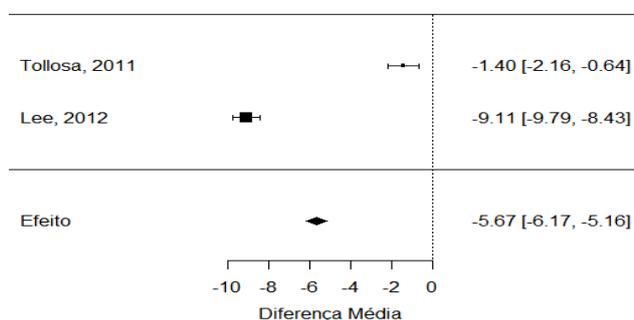


Gráfico 1: *Forest Plot* com Número de Neurônio Motor. Analisando o efeito da redução do Número de Neurônio motor da medula espinal, foi observado um efeito negativo -5,67 indicando uma diferença significativa entre pacientes e controles.

No entanto, na presença de neuroproteção, observamos uma redução da ativação de NF-KB o que promove uma diminuição da ativação astrocitária e redução da liberação de glutamato. Com a diminuição da concentração de glutamato na fenda sináptica, modulará negativamente os seus receptores localizados nos neurônios motores, reduzindo o influxo de Ca^{+2} e Na^{+} , minimizando o efeito da hiperestimulação e da sua excitotoxicidade (figura 2).

No gráfico 2, apresentamos o tamanho de efeito do estudo do Tolosa e col e Crosio e col, observamos o tamanho de efeito dos grupos com ausência e presença de neuroproteção. A partir dessa análise, demonstramos um efeito geral de 119,19, indicando que o grupo com a presença de neuroproteção foi favorecido em relação ao grupo com ausência de neuroproteção.

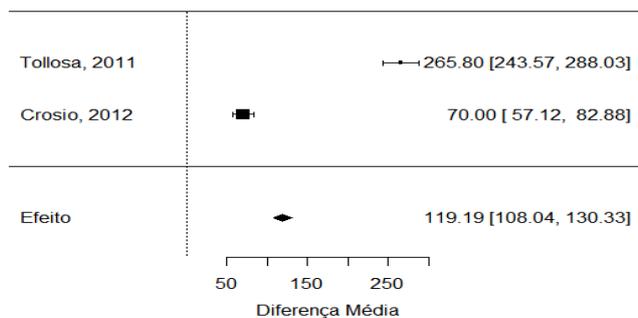


Gráfico 2: Forest Plot para a porcentagem de NF-KB. Analisando os efeitos de cada estudo, o efeito geral foi igual a 119,19 indicando uma diferença significativa entre pacientes e controles.

Além da redução da ativação de NF-KB, observamos também uma redução dos níveis extracelulares de TNF. Essa redução promove uma diminuição da ativação de NF-KB, o que irá refletir na redução da ativação astrocitária, na liberação de glutamato e conseqüentemente, uma diminuição da ativação microglial (figura 3).

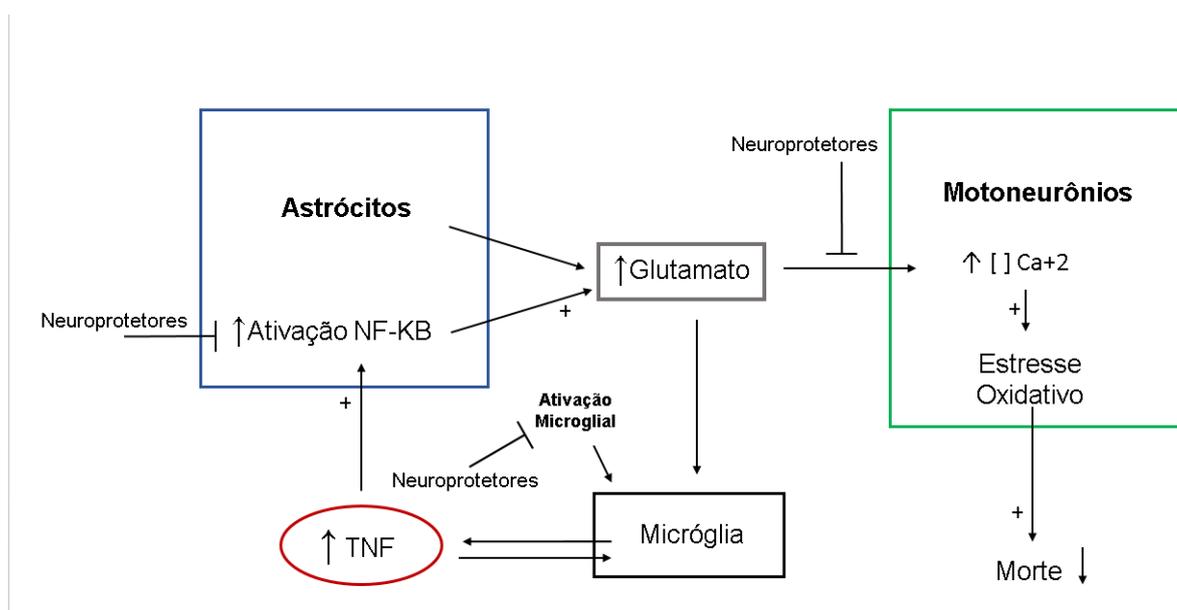


Figura 3: Inibição da ativação do NF-KB, ativação Microglial e hiperestimulação dos receptores de glutamato na presença de neuroproteção (Tolosa e col, 2011; Lee e col, 2012; Crosio e col, 2012).

O gráfico 3, mostra uma redução dos níveis extracelulares de TNF, onde analisamos os estudos do Tollosa e col e Lee e col e comparamos o tamanho de efeito entre os grupos. A partir dessa análise, observamos um efeito geral de 176,78 indicando que o grupo com a presença de neuroproteção foi favorecido em relação ao grupo com ausência de neuroproteção.

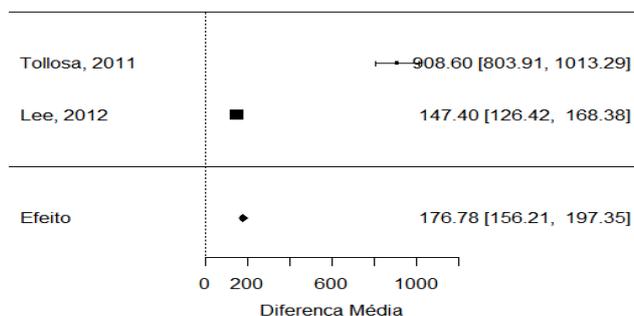


Gráfico 3: Forest Plot do indicador de TNF. Analisando os efeitos de cada estudo e o efeito geral foi de 176,78 indicando uma diferença significativa entre pacientes e controles.

Dessa forma, podemos concluir, a partir dos dados acima, que na presença de neuroproteção o processo degenerativo é atenuado devido à redução de fatores pró-inflamatórios que induzem o aumento da concentração de glutamato e favorecem o quadro neuroinflamatório. Assim, por meio de estratégias neuroprotetoras e neuroregenerativas é possível promover uma sobrevida aos motoneurônios da medula espinal nessa patologia.

4 | DISCUSSÃO

O conhecimento sobre a patogênese da ELA tem sido obtido, na maioria das vezes, a partir de modelos animais com a forma familiar, e este conhecimento tem permitido desenvolver modelos celulares *in vitro* para a forma esporádica e estudar as propriedades de sobrevivência destas células, sua interação com outros tipos celulares e a suscetibilidade em condições ambientais, que são alguns dos fatores envolvidos na patogênese da doença [2,9].

As doenças neurodegenerativas agudas e crônicas possuem a característica comum de perda de neurônios por mecanismos originados pela sobreativação dos receptores de glutamato, o qual ocorre por uma excessiva excitação sináptica mediada por este aminoácido, ao que chamamos excitotoxicidade. Por esse motivo, é importante sabermos os mecanismos de receptação do glutamato por neurônios ou células gliais, determinando o tempo que o neurotransmissor estará disponível na sinapse [6, 8].

A expressão alterada dos transportadores de glutamato na ELA é talvez um dos melhores exemplos estudados ligando neuropatologia à disfunção do transportador glutamatérgico. Em uma série de estudos descobriu-se um aumento nos níveis de glutamato no líquido cefalorraquidiano, uma diminuição na atividade de transporte, e níveis diminuídos de receptores recaptadores de glutamato em pacientes com ELA, em comparação com um controle ou população de referência com indivíduos que morreram de doenças não neurológicas [22].

Várias hipóteses foram cogitadas sobre a geração possível desta doença as mais citadas são: excitotoxicidade mediada por receptores AMPA, e toxicidade causada por

ganho de função de SOD1 mutado, o que eleva a geração de espécies reativas de oxigênio [6].

Para muitas doenças do sistema nervoso associadas com expressão alterada do transportador de glutamato, a atividade (e em alguns casos os níveis de proteína) foi medida em tecidos periféricos, evidenciando que muitos destes transportadores Na⁺ dependente não são exclusivos do sistema nervoso. Na verdade, a atividade do transporte Na⁺ dependente é mais baixa em plaquetas de pacientes com ELA e os níveis de glutamato no plasma são mais elevados [22].

Em nosso estudo, Tolosa e Lee, demonstram que a utilização de THA promoveu a inibição da recaptação do glutamato pelas células da glia e por transportadores próprios presentes nas células neuronais pré-sinápticas e da medula espinal. Essa inibição resulta em uma excessiva concentração de glutamato na fenda sináptica, ocasionando uma hiperestimulação de seus receptores promovendo um aumento do influxo de Na⁺ e Ca⁺², levando a morte neuronal.

No entanto, quando utilizado a neuroproteção, a análise estatística dos dados demonstrou que houve redução nos níveis extracelulares de TNF e na ativação NF-KB, sugerindo que a utilização dos neuroprotetores reduziu ativação microglial, astrocitária e minimizou o impacto neuronal.

Devido à importância da excitotoxicidade glutamatérgica como fator importante no desenvolvimento da ELA e à inexistência de fármacos eficientes para o tratamento, considera-se fundamental o estudo de drogas que possam reverter esta toxicidade, através da modulação da transmissão de glutamato. Além disso, lesão causada por estresse oxidativo parece ser fator patogênico comum nas diversas doenças neurológicas [24].

Sendo assim, sugere-se que a utilização dos neuroprotetores na ELA teria um papel importante em promover uma maior sobrevivência dos motoneurônios da medula espinal, possibilitando a redução do processo inflamatório, do estresse oxidativo e da neurodegeneração. No entanto, esses neuroprotetores possuem diferentes mecanismos de ação, assim a utilização de dois ou mais neuroprotetores em conjunto poderia repercutir em resultados diferentes na contenção da neurodegeneração.

REFERÊNCIAS

1. Aimee N. Winter, Erika K. Ross, Heather M. Wilkins, Trisha R. Stankiewicz, Tyler Wallace¹, Keith Miller, Daniel A. Linseman. An anthocyanin-enriched extract from strawberries delays disease onset and extends survival in the hSOD1^{G93A} mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutritional Neuroscience*, 2017.
2. Andrews J. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical management and research update. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(1):59-68.
3. Antero Salminen & Juha M. T. Hyttinen & Kai Kaarniranta. AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med* (2011) 89:667–676.

4. Antonio de Pádua Carobrez. Glutamatergic neurotransmission as molecular target in anxiety. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(Supl II):52-8.
5. Claudia Crosio, Cristiana Valle, Arianna Casciati, Ciro Iaccarino, Maria Teresa Carri. Astroglial Inhibition of NF- κ B Does Not Ameliorate Disease Onset and Progression in a Mouse Model for Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *PLoS ONE*, 2011, Vol 6, Issue 3, e17187.
6. Corona JC, Tapia R. Mecanismos de Neurodegeneración. *Mensaje Bioquímico*.2005; 29: 17-28.
7. Eunjin Lim, Sungyoub Lee, Endan Li, Yumi Kim, Seungjoon Park. Ghrelin protects spinal cord motoneurons against chronic glutamate-induced excitotoxicity via ERK1/2 and phosphatidylinositol-3-kinase/Akt/glycogen synthase kinase-3 β pathways. *Experimental Neurology*, 230 (2011) 114–122.
8. Grewer C, Rauen T. Electrogenic Glutamate Transporters in the CNS: Molecular Mechanism, Pre-steady-state Kinetics, and their Impact on Synaptic Signaling. *J Membr Biol*. 2005; 203(1):1-20.
9. Hou LL, Hong T. Stem cells and neurodegenerative diseases. *Sci China Ser C-Life Sci*, 2008;51(3):287-294.
10. Isaias Glezera, Tania Marcourakisa,b, Maria Christina Werneck Avellarc, Clarice Gorensteina,b, Cristoforo Scavonea. The role of the transcription factor NF- κ B in the molecular mechanisms of action of psychoactive drugs. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(1):26-30.
11. J. V. Berger, a. O. Dumont, m. C. Focant, m. Vergouts, a. Sternotte, a.-g. Calas, s. Goursaud and e. Hermans. opposite regulation of metabotropic glutamate receptor 3 and metabotropic glutamate receptor 5 by inflammatory stimuli in cultured microglia and astrocytes. *Neuroscience* 205 (2012) 29–38.
12. James A. Oakes^{1,2}, Maria C. Davies² and Mark O. Collins. TBK1: a new player in ALS linking autophagy and neuroinflammation. *Molecular Brain* (2017) 10:5.
13. Jeffrey D. Rothstein, M.D., Ph.D., Lee J. Martin, Ph.D., and Ralph W. Kuncl, M.D., Ph.D. Decrease glutamate transport by the brain and spinal cord in Amyotrophic Lateral Esclerosis. *The new england journal of medicine*, 1992.
14. Katie Moisse , Michael J. Strong. Innate immunity in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et Biophysica*, 2006, *Acta* 1762 (2006) 1083–1093.
15. Laia Tolosa, Víctor Caraballo-Miralles, Gabriel Olmos, Jerònia Lladó. TNF- α potentiates glutamate-induced spinal cord motoneuron death via NF- κ B. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 2010, 46 (2011) 176–186.
16. Mike O. Karla, Susan Hayesa, Branden R. Nelsona, Kristine Tana, Brian Buckinghamb, and Thomas A. Reha. Stimulation of neural regeneration in the mouse retina. *PNAS*, December 9, 2008, vol. 105, no. 49, 19509.
17. Nikolas L. Jorstad, Matthew S. Wilken¹, William N. Grimes³, Stefanie G. Wohl¹, Leah S. VandenBosch, Takeshi Yoshimatsu¹, Rachel O. Wong¹, Fred Rieke, and Thomas A. Reh. Stimulation of functional neuronal regeneration from Müller glia in adult mice. *Nature*. 2017 August 03; 548(7665): 103–107.
18. Pooja-Shree Mishra, Dinesh K. Dhull, A. Nalini, K. Vijayalakshmi, T. N. Sathyaprabha, Phalguni Anand Alladi and Trichur R. Raju. Astroglia acquires a toxic neuroinflammatory role in response to the cerebrospinal fluid from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Neuroinflammation* (2016) 13:212
19. Rafael N. Ruggiero , Lezio S. Bueno-Júnior , Jana B. de Ross , Helene A Fachim³ , Fernando

E. Padovan-Neto², Suélen Merlo¹, Carlos J. S. Rohner, Érika T. Ikeda, Janaína Brusco e Jorge E. Moreira. Glutamatergic neurotransmission and synaptic plasticity: molecular, clinical, and phylogenetic aspects. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2011;44(2): 143-56.

20. Rafael Rodrigues LIMA, Ana Maria Rabelo COSTA, Renata Duarte DE SOUZA e Wallace GOMES-LEAL. Secondary Neurodegeneration And Excitotoxicity. *Revista Paraense de Medicina* V.21 (1) janeiro-março 2007.

21. Shahid Ali Shah, Faiz Ul Amin, Mehtab Khan, Muhammad Noman Abid, Shafiq Ur Rehman, Tae Hyun Kim, Min Woo Kim and Myeong Ok Kim. Anthocyanins abrogate glutamate-induced AMPK activation, oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegeneration in postnatal rat brain. *Journal of Neuroinflammation* (2016) 13:286.

22. Sheldon AL, Robinson MB. The Role of Glutamate Transporters in Neurodegenerative Diseases and Potential Opportunities for Intervention. *Neurochem Int.* 2007; 51: 333-5.

23. Sotaro Ooto, Tadamichi Akagi, Ryoichiro Kageyama, Joe Akita, Michiko Mandai, Yoshihito Honda, and Masayo Takahashi. Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. *PNAS* September 14, 2004 vol. 101, no. 37 13655.

24. Stroeh E. Estudo do inibidor da 3-Hidróxi 3-Metilglutaril-Coenzima A Redutase (Atorvastatina) na Transmissão e Toxicidade Glutamatérgica (monografia). Florianópolis: UFSC, 2008. 53 p.

25. Sungyoub Lee, Yumi Kim, Endan Li, and Seungjoon Park. Ghrelin Protects Spinal Cord Motoneurons Against Chronic Glutamate Excitotoxicity by Inhibiting Microglial Activation. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2012, 16: 43-48.

SOBRE OS ORGANIZADORES

LETÍCIA BANDEIRA MASCARENHAS LOPES Farmacêutica, Graduada em Farmácia pelo Centro Universitário INTA (UNINTA). Especialista em caráter de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência (SCMS e UNINTA), especialista em Gestão e Logística Hospitalar pela Universidade Cândido Mendes (UCAM), pós - graduanda em Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêutico, pela Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ), pós - graduanda em Análises Clínicas e Microbiologia pela Universidade Cândido Mendes (UCAM).

TIAGO SOUSA MELO Possui graduação em FARMÁCIA pela Universidade Federal do Ceará (2009). Doutor em Biotecnologia em Saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia RENORBIO. Atualmente é professor dos Cursos de Farmácia e Odontologia e gestor de pesquisa do curso de Farmácia do Centro Universitário INTA. Também exerce atividade como tutor da Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência da Santa Casa de Misericórdia de SobralCE. Tem experiência na área de Farmacologia Pré-Clínica de Produtos Naturais, com ênfase no estudo de plantas medicinais com ação em distúrbios metabólicos (diabetes, dislipidemia e obesidade) e Farmacologia Clínica.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-322-4

