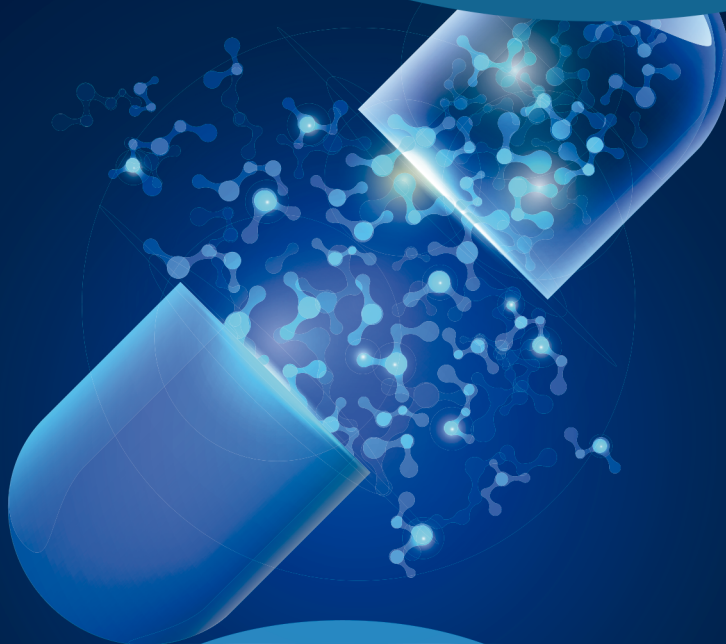


Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

Iara Lúcia Tescarollo
(Organizadora)

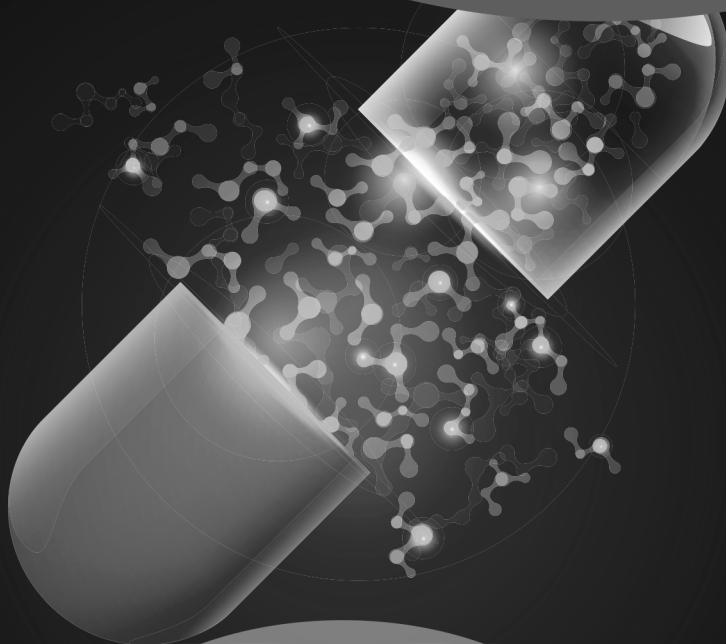


Atena
Editora

Ano 2020

Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

Iara Lúcia Tescarollo
(Organizadora)



Atena
Editora

Ano 2020

Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Profª Drª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Profª Drª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Prof^a Dr^a Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves -Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof^a Dr^a Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Prof^a Dr^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof^a Dr^a Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia
Prof^a Dr^a Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof^a Dr^a Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
Prof^a Dr^a Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^a Dr^a Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
Prof^a Dr^a Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Prof^a Dr^a Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^a Dr^a Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^a Dr^a Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Profª Drª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Me. Alexsandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Drª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Profª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Profª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Alborno – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior

Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo

Profª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará

Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco

Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal

Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba

Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão

Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo

Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana

Profª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí

Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo

Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadora: Iara Lúcia Tescarollo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P474 Pesquisa, produção e difusão de conhecimentos nas ciências farmacêuticas 2 / Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2020.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-564-8

DOI 10.22533/at.ed.648202011

1. Farmácia. 2. Pesquisa. 3. Produção e Difusão. I. Tescarollo, Iara Lúcia (Organizadora). II. Título.

CDD 615.1

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos.

APRESENTAÇÃO

Desde o surgimento da espécie humana, o homem procura na natureza elementos que possam ser utilizados como alternativas para melhorar sua qualidade de vida. As plantas medicinais sempre ocuparam seu papel de destaque como importante matéria-prima para obtenção de remédios e o tratamento de diversas doenças, o que se verifica também nos dias atuais. No entanto, hoje, o uso das plantas medicinais passou do universo empírico para avançados modelos científicos o que tem impulsionado cada vez mais o uso de insumos vegetais na farmácia, medicina, medicina veterinária, enfermagem e outras áreas da saúde. A importância das plantas medicinais e seus derivados está registrada na maioria dos capítulos que integram a obra “Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2”. Aqui, destacam-se os trabalhos que abordam sobre o efeito de diferentes insumos obtidos a partir de plantas medicinais, interações medicamentosas com fitoterápicos e desenvolvimento farmacotécnico de produtos formulados com derivados vegetais. Também estão reportados temas como a influência de medicamentos no comportamento humano, erros de dispensação, papel do farmacêutico na conciliação medicamentosa, descarte de medicamentos, avaliação da qualidade de produtos, doenças endêmicas e parasitárias. A contribuição de múltiplas observações no campo farmacêutico faz da coletânea “Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2” uma obra que contribui para a disseminação do conhecimento. Boa leitura a todos!

Iara Lúcia Tescarollo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DA ESPÉCIE *CAPPARIS FLEXUOSA L.* E O SEU USO EM GEL

Andressa Bruna Silva Monteiro
Karwhory Wallas Lins da Silva
Renan José Gonzaga Cordeiro Pitanga
Amanda Lima Cunha
Thiago José Matos Rocha
João Gomes da Costa
Josefa Renalva de Macêdo Costa
Antônio Euzébio Gourllart Santana
Aldenir Feitosa dos Santos
Saskya Araújo Fonseca

DOI 10.22533/at.ed.6482020111

CAPÍTULO 2..... 18

VERIFICAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE FOLHAS DE GOIABEIRA (*PSIDIUM GUAJAVA L.*) SOBRE LEVEDURAS DO GÊNERO *CANDIDA SP*

Crislaine Fernandes Correa
Renata Vieira Dorigon
Kelli Fabiane Moreira de Freitas

DOI 10.22533/at.ed.6482020112

CAPÍTULO 3..... 27

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE NOOTRÓPICA DA QUERCETINA OBTIDA DE *ACMELLA CILIATA* EM ANIMAIS COM ALZHEIMER POR STREPTOZOTOCINA

Mateus Henrique Hornburg de Paula
Bruno Zipperer Surkamp
Felipe Arão Nunes
Maique Weber Biavatti
Narjara Silveira
Márcia Maria de Souza

DOI 10.22533/at.ed.6482020113

CAPÍTULO 4..... 41

CANABINOIDES DE ORIGEM NATURAL, SEMISSINTÉTICA E SINTÉTICA: REVISÃO DA LITERATURA

Antônia Maria das Graças Lopes Citó
Ian Vieira Rêgo
Fabio Batista Costa

DOI 10.22533/at.ed.6482020114

CAPÍTULO 5..... 57

FORMULAÇÃO DE ÓVULO DE TINTURA DE ROMÃ (*PUNICA GRANATUM L.*) COM POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO

Líliã Silva Santos

Letícia Pires Sallet
Carolina Santos Andrade
Ravena Santos Costa
Maíra Mercês Barreto

DOI 10.22533/at.ed.6482020115

CAPÍTULO 6..... 62

FORMULAÇÃO DE UM BASTÃO LABIAL COM ATIVIDADE CICATRIZANTE À BASE DE ÓLEO DE URUCUM E ÓLEO ROSA MOSQUETA

Ravena Santos Costa
Alaine Azevedo Barbosa
Letícia Pires Sallet
Lília Silva Santos
Sheyla Prates Pereira
Maíra Mercês Barreto

DOI 10.22533/at.ed.6482020116

CAPÍTULO 7..... 69

A INFLUÊNCIA DO USO DE MEDICAMENTOS NO COMPORTAMENTO SUICIDA: UMA REVISÃO NARRATIVA

Erica Caroline Diniz
Maria Eliane Moraes Dias
Maria Luiza Cruz

DOI 10.22533/at.ed.6482020117

CAPÍTULO 8..... 81

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE XAMPU À BASE DE ÓLEO DE BORAGO OFFICINALIS PARA TRATAMENTO DE DERMATITES CANINAS

Daniel de Paula
Emanuele Cristina Wolf
Giovana Rodrigues Calixto

DOI 10.22533/at.ed.6482020118

CAPÍTULO 9..... 93

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E CITOTÓXICA DO EXTRATO HEXÂNICO DAS FOLHAS DE *SIDEROXYLON OBTUSIFOLIUM* (ROEM. & SCHULT.) T.D. PENN

Alexandra Débora Leite Borba
Michelly Rodrigues Pereira da Silva
Pedro Paulo Marcelino Neto
Caroline Leal Rodrigues Soares
Caio Cezar Oliveira de Lucena
Alícia Bezerra Martim da Silva
Bruno Oliveira de Veras
Marllon Alex Nascimento Santana
George Torres de Lima
Paula Andrielle Laurentino de Oliveira
Maria Érika da Silva Vilela

Teresinha Gonçalves da Silva
DOI 10.22533/at.ed.6482020119

CAPÍTULO 10..... 106

AVALIAÇÃO DO PERFIL RENAL DE PORTADORAS DE CÂNCER DE MAMA EM TRATAMENTO NO CENTRO DE ONCOLOGIA E HEMATOLOGIA DE CACOAL - RO

Carla Daiane Monteiro da Silva
Cátia Custódio da Silva
Fabiana Daltro

DOI 10.22533/at.ed.64820201110

CAPÍTULO 11..... 117

AVALIAÇÃO DO TEOR DE CLORO ATIVO DE ÁGUA SANITÁRIA COMERCIALIZADA A GRANEL

Eduardo de Freitas Ferreira
Janira de Carvalho Almeida
Isabella de Castro Machado
Márcia de Paula Silva
Natália Neiva Bezerra
Adriane Jane Franco

DOI 10.22533/at.ed.64820201111

CAPÍTULO 12..... 121

DESCARTE DE MEDICAMENTOS

Alessandra Rigotti Menezes
Midory Maria Sato Silva
Luciene Patrici Papa

DOI 10.22533/at.ed.64820201112

CAPÍTULO 13..... 128

EFEITOS DE NANOEMULSÕES CONTENDO EXTRATO DE *RAPANEA FERRUGINEA* SOBRE OS DÉFICITS COGNITIVOS DE CAMUNDONGOS EM MODELO DE ALZHEIMER INDUZIDO POR A β_{1-42}

Camila André Cazarin
Letícia Sopelsa Brandalise
Mariana Cristina Cechetto
Ana Elisa Gonçalves
Ana Paula Dalmagro
Angélica Garcia Couto
Márcia Maria de-Souza

DOI 10.22533/at.ed.64820201113

CAPÍTULO 14..... 143

IDENTIFICAÇÃO DE QUADROS DE VAGINOSE BACTERIANA SEGUNDO CRITÉRIO DE NUGENT A PARTIR DA AVALIAÇÃO DE SECREÇÕES GINECOLÓGICAS

Ana Rosa Nunes de Andrade Rezende
Marcos Ereno Auler

DOI 10.22533/at.ed.64820201114

CAPÍTULO 15..... 148

INCIDÊNCIA DE CASOS DAS DOENÇAS ENDÊMICA PARASITÁRIAS NO ESTADO DE RONDÔNIA, BRASIL

Rosinaide Valquiria Lenzi
Jeane Rosa dos Reis da Silva
Jefferson Rodrigo Oliveira de Paula
Udaverson Maicon Rosa
Andréa Fagundes Grava

DOI 10.22533/at.ed.64820201115

CAPÍTULO 16..... 153

PAPEL DO FARMACÊUTICO NA CONCILIAÇÃO MEDICAMENTOSA DE MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO

Hyorrana Coelho Dias
Emília Torres Costa Marques

DOI 10.22533/at.ed.64820201116

CAPÍTULO 17..... 162

PERFIL DOS ERROS DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Charles Rosendo de Oliveira Muniz
Felipe Santana de Medeiros
Izabella Maria Pereira Virgínio Gomes
Jamerson Maycon de Lima
Josilenne Ferreira Barros
Karina Shayene Duarte de Moraes
Marcilene Augusta Nunes de Souza
Mariana Amorim Alves
Natalia Dias Freire
Ozélia Aline Silva
Raissa de Lima Reis
Sâmara Viana Nascimento de Araújo

DOI 10.22533/at.ed.64820201117

CAPÍTULO 18..... 173

PRINCIPAIS INTERAÇÕES NO USO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Márcia Helena Santos Esteves
Betânia de Castro Leite
Adriana Maria Patarroyo Vargas
Adriane Jane Franco
Renata Silva Diniz

DOI 10.22533/at.ed.64820201118

CAPÍTULO 19..... 179

USO DE PLANTAS MEDICINAIS OESTE DE SANTA CATARINA: *CALENDULA OFFICINALIS* E *ZINGIBER OFFICINALE*

Vanessa Cristina Baseggio

Thaiz de Moraes da Silva Mota

Elisangela Bini Dorigon

DOI 10.22533/at.ed.64820201119

CAPÍTULO 20..... 190

**UTILIZAÇÃO DE TOXINA BOTULÍNICA DO TIPO A PARA TRATAMENTO DE ENXAQUECA
CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Rosinei Pegorett

Mariana Pereira dos Santos

Jessica Batista de Jesus

Annanda Carvalho dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.64820201120

SOBRE A ORGANIZADORA..... 204

ÍNDICE REMISSIVO..... 205

EFEITOS DE NANOEMULSÕES CONTENDO EXTRATO DE *RAPANEA FERRUGINEA* SOBRE OS DÉFICITS COGNITIVOS DE CAMUNDONGOS EM MODELO DE ALZHEIMER INDUZIDO POR $A\beta_{1-42}$

Data de aceite: 01/10/2020

Data de submissão: 17/08/2020

Márcia Maria de-Souza

Universidade do Vale do Itajaí, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/1280385451780659>

Camila André Cazarin

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/1710496138330091>

Letícia Sopelsa Brandalise

Universidade do Vale do Itajaí, Escola de Ciências da Saúde

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/7632522820075003>

Mariana Cristina Cechetto

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/6368072808337582>

Ana Elisa Gonçalves

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/4210453921168206>

Ana Paula Dalmagro

Universidade do Vale do Itajaí, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/8199189394464618>

Angélica Garcia Couto

Universidade do Vale do Itajaí, Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)

Itajaí – Santa Catarina

<http://lattes.cnpq.br/4064421394893881>

RESUMO: Estudos mostraram que o extrato metanólico de *Rapanea ferruginea* exibe efeito nootrópico em animais normais quando usado por via oral. Neste trabalho, foram utilizadas nanoemulsões contendo o extrato de frutos desta planta (NERF), com o objetivo de estabelecer seu efeito sobre os déficits cognitivos de animais submetidos a um modelo de Alzheimer (DA) o modelo do peptídeo β -amiloide ($A\beta_{1-42}$, i.c.v.). Após a indução da DA, NERF (10, 50 e 100 mg / kg), controles, sendo negativo nanoemulsões sem extrato (veículo/0) e positivo (Galantamina) foi administrado nos animais, os quais foram submetidos a diferentes testes de memória e deambulação. Ao final dos experimentos, seus cérebros foram removidos e submetidos a análises bioquímicas para avaliação da atividade catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GR) e superóxido dismutase (SOD). do sistema de oxidação bem como e avaliação dos níveis de peroxidação lipídica. Os resultados obtidos mostraram que o tratamento com NERF reduziu os déficits cognitivos induzidos pelo peptídeo amiloide $A\beta_{1-42}$, sem afetar o sistema motor. O mecanismo pelo qual o NERF exerce efeito, parece estar relacionado à diminuição do estresse oxidativo. Os resultados juntos apontam para *R. ferruginea* como um

potencial alvo terapêutico para a DA.

PALAVRAS - CHAVE: Doença de Alzheimer; Nanoemulsões; Nanotecnologia; $A\beta_{1-42}$.

NANOEMULSIONS EFFECTS WITH *RAPANEA FERRUGINEA* EXTRACT ON THE COGNITIVE DEFICITS OF MICE IN ALZHEIMER'S MODEL INDUCED BY $A\beta_{1-42}$

ABSTRACT: Studies shown that the methanolic extract of *Rapanea ferruginea* exhibits a nootropic effect in normal animals when used orally. In this work, nanoemulsions containing the *R. ferruginea* fruit extract (NERF) were used, in order to establish its effect on the cognitive deficits of animals submitted to an Alzheimer's model (DA) the β -amyloid peptide model ($A\beta_{1-42}$, icv). After the induction of AD, NERF (10, 50 and 100 mg / kg), controls, being negative nanoemulsions without extract (vehicle / 0) and positive (Galantamine) was administered to the animals, which were submitted to different tests of memory and ambulation. At the end of the experiments, their brains were removed and subjected to biochemical analyzes to assess the activity of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) and superoxide dismutase (SOD) of the oxidation system and evaluation of the levels of lipid peroxidation. The results obtained showed that the treatment with NERF reduced the cognitive deficits induced by the amyloid peptide $A\beta_{1-42}$, without affecting the motor system. The mechanism by which NERF has an effect seems to be related to the reduction of oxidative stress. The results together point to *R. ferruginea* as a potential therapeutic target for AD.

KEYWORDS: Alzheimer's disease; Nanoemulsions; Nanotechnology; $A\beta_{1-42}$.

1 | INTRODUÇÃO

O aumento na expectativa de vida traz consigo um conjunto de patologias associadas aos idosos, dentre elas a doença de Alzheimer (DA). Na patogênese da DA tem sido reportado que a formação de placas senis causadas pela deposição da proteína beta-amiloide ($A\beta$) juntamente com a fosforilação da proteína TAU, que derivam em emaranhados neurofibrilares, levam a célula a neuroinflamação e neurotoxicidade resultando em perda e disfunção sináptica, além da morte neuronal (MUKHIN; PAVLOV; KLIMENKO, 2016; SHARMA et al., 2020).

Poucas opções de tratamento estão disponíveis comercialmente, que são inibidores da colinesterase (LANCTÔT; RAJARAM; HERRMANN, 2009). As Estratégias de tratamento geralmente falham devido à sua baixa solubilidade, menor biodisponibilidade e ineficácia de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo assim, métodos de tratamento nanotecnológico, que envolvem o design, caracterização, produção e aplicação de sistemas de distribuição de drogas em nanoescala, tem sido empregado para otimizar a terapêutica da DA (OLARU et al., 2019). Essas nanotecnologias incluem nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestruturados, microemulsão, nanoemulsão e cristais líquidos (MAURYA et al., 2019). As folhas e casca de *R. ferruginea*, popularmente conhecida como "Capororoca" é utilizada na medicina popular brasileira para

o tratamento de eczema, doenças hepáticas e urinárias, bem como alguns distúrbios da pele (DAL MAS et al., 2016). Estudos anteriores realizados pelo nosso grupo de pesquisa demonstraram que os ácidos mirsinóicos A (AMA) e B (AMB) são os compostos majoritários de *R. ferruginea* (BACCARIN et al., 2011). Além disso, outros estudos anteriores revelaram que as preparações de *R. ferruginea* e seus compostos isolados têm efeitos antimicrobianos, antileishmaniais, anti-inflamatórios e anti-hiperalgésicos, antioxidante e anti-inflamatórios os quais foram atribuídos ao teor de ácidos mirsinóicos nesses extratos de *Rapanea* (FILHO et al., 2013; DAL MAS et al., 2016; DOS SANTOS et al., 2018). Adicionalmente Costa (2011) demonstrou que o extrato bruto de *R. ferruginea* melhora a memória de animais. Considerando que na patogênese da DA o estresse oxidativo e a neuroinflamação estão supostamente envolvidos, nos propomos a investigar o efeito de *Rapanea ferruginea* incorporado a um sistema de nanoemulsões sobre os déficits cognitivos induzidos pelo peptídeo A β ₁₋₄₂.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Incorporação do extrato no sistema nanoemulsificado

Nanoemulsão (a/o) contendo 1% de extrato de *R. ferruginea* (RFE), 10% de surfactante, 5% de óleo e 0,5% de conservante foi desenvolvida com um tamanho médio de gotícula de 10 nm. A formulação foi preparada usando emulsificação de baixa energia por fase de inversão. As formulações foram preparadas por aquecimento em banho-maria a 75° C das fases aquosa e oleosa separadamente. A fase aquosa foi deixada cair no óleo contendo o surfactante e o RFE sob aquecimento e agitação mecânica a 600 rpm. Após a adição completa de água, o sistema permaneceu sob agitação e aquecimento por mais 5 minutos. Decorrido esse tempo, as emulsões foram removidas do banho, mantendo a agitação com um agitador mecânico por 5 minutos, resultando em nanoemulsões contendo 1% de extrato de *Rapanea ferruginea* (NERF).

2.2 Animais e tratamentos

Foram utilizados camundongos (25 a 30g) fêmeas, mantidos a 22-27°C, com livre acesso a água e alimentos, em ciclo claro/escuro 12:12h, exceto durante os experimentos. Os testes farmacológicos foram realizados de acordo com os princípios éticos do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e os protocolos experimentais analisados pelo Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA) protocolo nº 027/14. O número de animais por grupo experimental foi de aproximadamente 10 e divididos em 5 grupos: G1 - Naive (animais sem indução de DA) tratados com solução salina; G2 - veículo (0) animais induzidos tratados com nanoemulsões sem extrato; G3, G4 e G5 - animais induzidos tratados respectivamente com NERF nas doses de 10 mg/kg, 50mg/kg e 100mg/kg, G6 animais SHAM (falsos operados) e G7 animais induzidos tratados com Galantamina (20

mg/kg). Todos os tratamentos foram administrados por via oral (v. o.).

2.3 Administração do peptídeo ($A\beta_{1-42}$)

O peptídeo foi administrado por via intracerebroventricular (i.c.v.) como descrito anteriormente (AMOA et al., 2015; SOUZA et al., 2018). Os camundongos foram anestesiados (xilazina/quetamina 1,0 mg/mL) pela via, intraperitoneal. Após detectar a perda dos reflexos posturais, foi injetado na região superior da cabeça um anestésico local contendo vasoconstritor (Xylestesin 2% subcutâneo), seguido de uma incisão para remover os tecidos cutâneos, a fim de obter a exposição da calota craniana. Imediatamente, 3 μ L do peptídeo $A\beta_{1-42}$ (400 pmol / camundongo) foram administrados via i.c.v. usando uma micro-seringa Hamilton acoplada a um sistema de microcânula com uma agulha no final. O procedimento foi realizado inserindo a agulha sob o crânio dos camundongos unilateralmente, a 1 mm da fissura craniana central em um ponto equidistante de cada olho a uma distância igual entre os olhos e as orelhas e perpendicular ao plano do crânio.

2.4 Avaliações do efeito preditivo das nanoemulsões nos déficits de memória dos animais com Alzheimer induzido pelo peptídeo ($A\beta_{1-42}$).

No dia seguinte à indução da DA (aplicação de $A\beta_{1-42}$, i.c.v.), após a recuperação completa dos animais, iniciou-se o período de tratamento dos animais durante 7 dias. Decorrido os dias de tratamento os animais foram submetidos aos testes do Campo aberto (TCA) para avaliação da performance motora. Em seguida, os animais tiveram a memória avaliada através do teste de reconhecimento de objetos (TRO) e o teste da esQUIVA inibitória (TEI).

2.4.1 Teste de Campo Aberto (TCA)

Para verificar se os tratamentos poderiam afetar o sistema motor dos animais e comprometer os resultados dos testes de memória, no 8º dia após a aplicação do $A\beta_{1-42}$, os animais foram submetidos ao TCA, um aparato de madeira medindo 30 x 30 x 30, com o piso da caixa dividido em 9 quadrados iguais. Durante 6 minutos foi observado, para cada animal, o número de cruzamentos de um quadrante a outro (*Crossings*) e o número de comportamento de exploração (*Rearings*) caracterizado pela postura do animal em manter-se levantado com o corpo apoiado somente nas patas traseiras.

2.4.2 Teste de reconhecimento de objetos (TRO)

Vinte e quatro horas após o teste de campo aberto, que também foi usado como habituação do aparato no teste, foi realizado o TRO para avaliar a memória espacial (LUEPTOW, 2017). Os animais foram colocados individualmente no aparato com dois objetos idênticos (objetos A e B) por 5 minutos e permitidos explorá-los livremente (sessão de treinamento). Após 24 h, na sessão de teste, os animais foram colocados novamente

no aparato por 5 min, mas um dos objetos anteriores (B) foi substituído por um novo objeto (objeto C). O tempo gasto explorando o objeto familiar e novo foi registrado. Os objetos utilizados foram pares de blocos de montagem de plástico e foram colocados em uma posição simétrica dentro do aparato. O aparato e os objetos foram limpos entre os ensaios com 40% de etanol para remover resíduos e cheiros. A exploração foi considerada apenas quando os animais farejavam ou tocavam os objetos com o nariz e / ou patas dianteiras. Os resultados foram analisados usando o índice de reconhecimento para cada animal calculado da seguinte forma, índice de reconhecimento = $TC / (TA + TC)$, onde TA é o tempo de exploração para o objeto familiar (A) e TC é o tempo de exploração do novo objeto (B).

2.4.3 *Teste da esquiva inibitória (TEI)*

A memória aversiva foi avaliada utilizando-se o TEI. O aparato utilizado foi uma caixa de 50 cm de comprimento, 25 de largura e 25 de altura. O assoalho da caixa é uma grade com barras de bronze de 1 mm de diâmetro, com espaço de 1 cm, dotado de uma plataforma de madeira. O teste é dividido em duas sessões: a sessão de treinamento (12^o dia após a aplicação do $A\beta_{1-42}$), em que cada animal foi colocado sob uma plataforma de madeira, com um cronômetro acionado. A latência completa de descida do animal da plataforma (com as quatro pernas na grade de bronze) foi cronometrada. Quando isso ocorreu, o animal recebeu choques (0,4 mA) por um período de 2 segundos até retornar à plataforma. A sessão de teste ocorreu 24 horas após o treinamento e foi realizado o mesmo procedimento da sessão anterior mas com omissão de choques. As diferenças entre as sessões de treinamento e teste foram consideradas como índices de memória.

2.5 **Análises bioquímicas**

Após a execução de todos os ensaios comportamentais os animais foram eutanasiados, e os cérebros foram removidos para análise bioquímica. O cérebro (região encefálica sem o cerebelo) e cérebro foi triturado e o material centrifugado. Os homogenatos foram divididos em duas porções e uma parte foi centrifugada diretamente a 8000 rt por 10 minutos para obter o sobrenadante. Alíquotas do sobrenadante foram usadas para determinar a atividade das enzimas catalase (CAT), glutathiona peroxidase (GPx), glutathiona redutase (GR) e superóxido dismutase (SOD). A segunda parte do homogenato foi sonicada 4 vezes por 30 segundos cada a intervalos de 20 s usando o sonicador Bronson, centrifugada a 5000 xg por 10 min a 4 ° C e o sobrenadante foi coletado e armazenado a -70 ° C para determinar a atividade da enzima SOD. A determinação da lipoperoxidação foi realizada por espectrofotometria através da reação com o ácido tiobarbitúrico TBARS (Substâncias Reativas ao Acido Tiobarbitúrico). A concentração de TBARS formada foi expressa em nmol MDA/mg Proteína.

2.6 Análise estatística

Os dados obtidos foram apresentados com medidas seguidas pelos respectivos erros padrão médio (EPM) e os dados foram submetidos a análise de variância (ANOVA). Para os testes não paramétricos, foram utilizados os testes *post hoc* de Bonferroni ou Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Duns. Os resultados foram apresentados com medidas seguidas dos intervalos interquartis. Foram considerados estatisticamente significantes os valores de p menor do que 0,05 ($p < 0,05$). Para todas as análises, foi utilizado o software GraphPad INSTAT© 8.0.

3 | RESULTADOS

3.1 Efeitos dos tratamentos sobre os parâmetros comportamentais dos animais submetidos ao teste do campo aberto

Os efeitos dos tratamentos sobre os parâmetros comportamentais dos animais submetidos ao teste do campo aberto estão apresentados na tabela 1. Os resultados demonstraram que não houve diferença dos parâmetros comportamentais (Cruzamentos) e atividade exploratória (Rearings) quando comparado ao grupo 0 (veículo) sugerindo que as diferentes concentrações de NERF não interferem na atividade motora e exploratória de animais.

Tratamentos	Cruzamentos (crossings)	Atividade Exploratória (rearings)
NAIVE	144,00 ± 24.70	54.30 ± 9.50
SHAM	133.00± 8.50	52.30 ± 11.50
0	145.12± 6.20	51,16 ± 11.70
NERF 10	107.9 ± 17.30	54.90 ± 21.20
NERF 50	97.6 ± 28.90	47.30 ± 11.20
NERF 100	104.6 ± 14.40	49,00 ± 12.90
Galantamina	132,00± 8.70	53,45± 11.30

Tabela 1 – Efeito dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros locomotores dos camundongos avaliados no teste de campo aberto.

Efeito dos tratamentos (NERF (10-100mg/ kg, 0 (veículo) e Galantamina (20mg/kg) sobre os parâmetros comportamentais de animais com DA induzida por peptídeo β -amiloide ($A\beta_{1-42}$, i.c.v.) e submetidos ao teste do campo aberto. Os dados são apresentados como média \pm E.P.Ms. N = (8-10) animais para cada grupo. ANOVA, uma via. NAIVE: animais sem indução da DA e SHAM: animais que passaram pelo processo cirúrgico, porém não receberam infusão de $A\beta_{1-42}$.

3.2 Avaliação do efeito dos tratamentos sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e submetidos ao teste de reconhecimento de objetos

Nas figuras 1 A e B respectivamente, estão apresentados os resultados relacionados as memórias de curta e longa duração (avaliação 2h e 24h após a sessão de treinamento) dos animais com indução do peptídeo $A\beta_{1-42}$. Os resultados demonstram que os déficits de memória de curto prazo não são alterados pelos tratamentos com NERF e Galantamina (Fig. 1A). Porém, a memória de longo prazo (Fig. 1B) é melhorada nos grupos tratados com NERF (100 mg /kg) e Galantamina (2mg/kg) quando comparado ao grupo 0 (veículo) ($p < 0,001$).

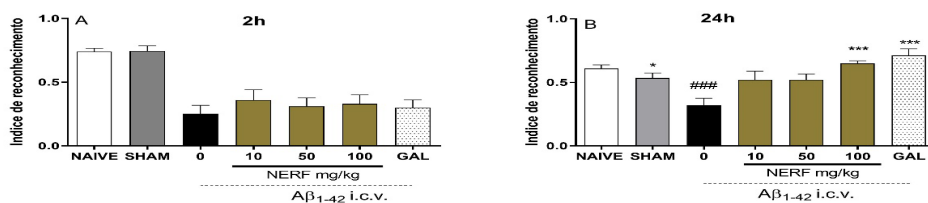


Figura 1 – Efeito dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros de memória avaliados no teste de reconhecimento de objetos.

Efeito dos tratamentos com NERF (10-100mg/kg, v.o.), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e avaliados no teste de reconhecimento de objetos 2h (A) e 24h (B) após a sessão de treinamento. Os dados são apresentados como média \pm E.P.M. (N = 10). Asteriscos indicam significância estatística quando comparados ao veículo (***) $p < 0,001$, * $p < 0,001$) e Hashtags (#) indicam diferença quando comparado ao grupo NAIVE (### $p, 0,001$). ANOVA, Bonferroni.

3.3 Avaliação do efeito dos tratamentos sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e submetidos ao teste da esQUIVA inibitória

Para demonstrar que o efeito nootrópico do tratamento com NERF ocorre independentemente do tipo de teste de memória utilizado, os animais com DA induzidos pelo peptídeo $A\beta_{1-42}$ foram avaliados quanto à memória aversiva no teste de esQUIVA-inibitória, demonstrado na figura 2. Os resultados demonstram que os tratamentos dos animais com NERF nas concentrações de 50 e 100 mg/kg produziram significativamente reversão dos déficits da memória da esQUIVA inibitória quando comparados aos animais tratados com veículo (nanoemulsões sem o extrato incorporado). Da mesma forma pode ser observado o efeito da Galantamina revertendo o déficit cognitivo dos animais com infusão do $A\beta_{1-42}$. A reversão dos déficits cognitivos fica mais evidente quando comparamos com o grupo NAIVE (animais sem indução da DA) e animais SHAM (animais que passaram os mesmos

procedimentos de indução i.c.v., porém não receberam $A\beta_{1-42}$, somente líquido artificial).

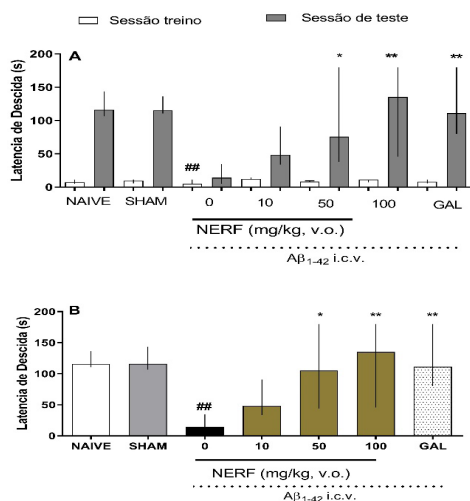


Figura 2 – Efeitos dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros de memória avaliados no teste de esquiva-inibitória.

Efeito dos tratamentos com NERF (10-100mg/kg, v.o.), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre os déficits cognitivos de animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e avaliados no teste de esquiva inibitória. Em A, as barras brancas representam as sessões de treino enquanto as barras cinzas as sessões de teste. Em B está representada a sessão de teste para melhor visualização dos efeitos. Os dados são apresentados como medianas com intervalos interquartis (25-75). N= 10 animais para cada grupo. Asteriscos (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$) indicam diferenças comparando sessões de teste com o grupo 0 (veículo). *Hashtags* (#) indicam a diferença quando comparando com o grupo NAIVE. Os dados foram submetidos à análise não paramétrica de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Duns.

3.4 Ensaios Bioquímicos

3.4.1 Avaliação da atividade das enzimas catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GR) e superóxido dismutase (SOD) em animais com DA induzida por $A\beta_{1-42}$ e tratados com NERF e Galantamina

Na figura 3, pode ser observado que no cérebro de animais com DA induzido pelo $A\beta_{1-42}$, o tratamento com Galantamina e com NERF 100 mg/kg promoveu um aumento da atividade enzimática da SOD, CAT, GPx e GR em comparação com o tratamento do veículo (0). Os resultados demonstram evidentemente que em animais normais (representados pelo grupo NAIVE) e o no grupo SHAM (falsos operados sem indução da DA) a atividade das enzimas é alta. Nos animais do grupo tratado somente com as nanoemulsões sem o extrato (veículo/0), a atividade a enzimática é drasticamente reduzida.

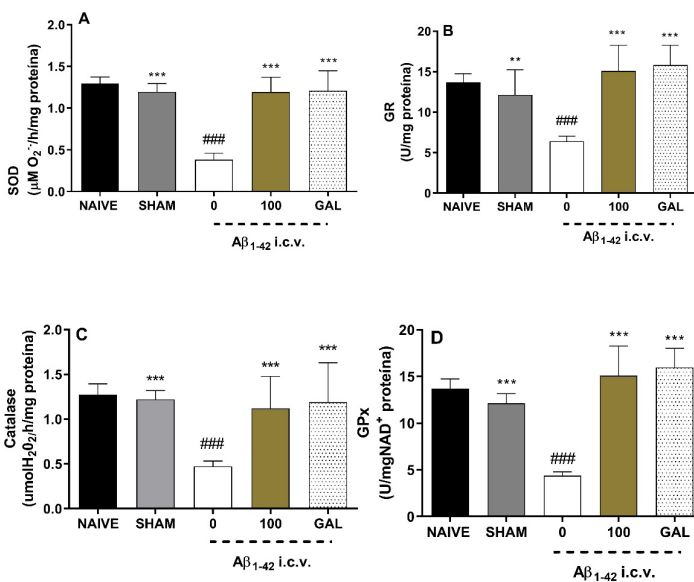


Figura 3 – Efeitos dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre parâmetros oxidativos encefálico.

Efeito dos tratamentos com NERF (100mg/kg, v.o.), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre o sistema de oxidação endógeno (A) SOD, (B) GR, (C) CAT e (D) GPx, do cérebro de animais com DA induzida por Aβ₁₋₄₂. Cada coluna representa a média dos resultados seguidos pelo E.P.M. (A) atividade SOD. (B) atividade de GR. (C) atividade de catalase. (D) atividade GPx. Asteriscos denotam significância estatística quando comparados ao veículo (0) (** p <0,01, *** p <0,001). Hashtags (#) denotam diferença quando comparados ao grupo NAIVE (### p < 0,001). ANOVA, Bonferroni.

3.4.2 Efeitos do tratamento com NERF (100mg/kg) e Galantamina sobre o processo de peroxidação lipídica cerebral de animais com DA induzida por Aβ₁₋₄₂

Os resultados para os ensaios bioquímicos de peroxidação lipídica dos cérebros de animais com DA induzidos e tratados com NERF na concentração de 100 mg/kg são mostrados na figura 4. Os resultados demonstram que o tratamento dos animais com NERF (100mg/kg) e Galantamina (20mg/kg) reduziram de forma significativa (***) o processo de peroxidação lipídica do cérebro dos animais com DA induzido com por Aβ₁₋₄₂ quando comparado aos animais tratados com veículo (nanoemulsões sem incorporação do extrato da planta). A indução da DA por peptídeo Aβ₁₋₄₂ promove aumento da concentração de TBARS como observado no grupo veículo (0), esse efeito é reduzido no grupo NERF (100mg/kg) e Galantamina.

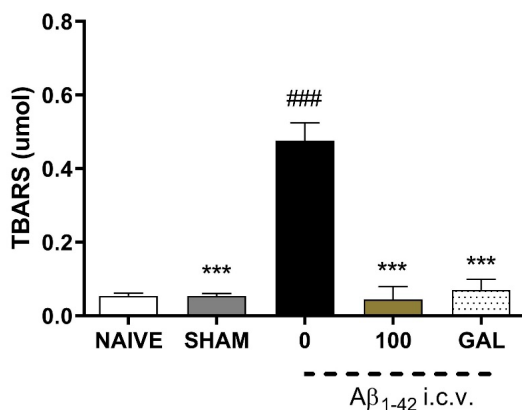


Figura 4 –Efeitos dos tratamentos com NERF (10, 50 e 100 mg/kg), veículo e Galantamina sobre o processo de peroxidação lipídica no encefálica.

Efeito do tratamento com NERF (100mg/kg), Galantamina (20mg/kg) e veículo (0) sobre o processo de peroxidação lipídica de cérebros de animais com DA por $A\beta_{1-42}$. Os dados são apresentados como média \pm E.P.M. N = 10 para cada grupo. *Hashtags* (#) denotam diferenças estatísticas comparadas ao grupo NAIVE (### p <0,001) e Asteriscos denotam diferenças estatísticas comparadas ao veículo (***) p <0,001). ANOVA, Bonferroni.

4 | DISCUSSÃO

Descrita em 1906 por Alois Alzheimer, a DA é a forma mais comum de demência com perda progressiva de memória e deterioração crescente de todas as funções cerebrais (KNOPMAN; PETERSEN; JACK, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que 50 milhões de pessoas em todo o mundo tenham demência, sendo a DA a forma mais comum de demência entre os idosos, representando um importante problema de saúde pública já que a longevidade está ocorrendo no mundo inteiro (ROBINSON; LEE; HANE, 2017). A terapia atual do Alzheimer inclui os inibidores de colinesterases (por exemplo, Galantamina, Rivastigmina e Donezepil) e inibidores do receptor glutamatérgico NMDA (Memantina) os quais atuam apenas para estabilizar o declínio da cognição, não exercendo grandes efeitos na patogênese da doença, sendo um tratamento paliativo com efeitos adversos significativos, desta forma a busca por alvos para a terapêutica da doença é uma constante no mundo inteiro. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo descrever os efeitos de um sistema nanoemulsificado contendo uma concentração de 1% de extrato de *Rapanea ferruginea* (NERF) sobre os déficits cognitivos dos animais submetidos a um modelo de Alzheimer pela administração intracerebroventricular (i.c.v) do peptídeo amiloide ($A\beta_{1-42}$).

A produção de um peptídeo β -amiloide a partir de um processamento anormal da Proteína Precursora Amiloide (APP) são eventos que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e progressão da DA (ARBOR; LAFONTAINE; CUMBAY, 2016). Desta forma, o modelo de indução da DA por administração do peptídeo β -amiloide na sua forma mais tóxica ($A\beta_{1-42}$) mimetiza o principal achado histológico da doença, a formação das placas amiloides, pela sua deposição extracelular em placas no tecido cerebral que culmina em neuroinflamação e estresse oxidativo, juntamente com os eventos relacionados à hiperfosforilação de TAU levando a apoptose neuronal (ARBOR; LAFONTAINE; CUMBAY, 2016). O modelo β -amiloide tem sido usado para estudos de substâncias anti-Alzheimer, como mostrado por vários autores ao longo dos anos (AMOAHA et al., 2015; FACCHINETTI; BRONZUOLI; SCUDERI, 2018). Roedores quando recebem a infusão de $A\beta_{1-42}$ i.c.v desenvolvem déficits cognitivos os quais podem ser evidenciados quando eles são submetidos aos diferentes testes de memória (SAKAKIBARA et al., 2019). Os resultados aqui apresentados corroboram com esses achados, uma vez que animais veículo (sem tratamento com as NERFs) tiveram desempenho ruim na tarefa de esQUIVA INIBITÓRIA (TEI) e no teste do reconhecimento de objetos (TRO) replicando resultados anteriores descritos na literatura. Além disso, os resultados demonstraram que os animais com as NERFs e com a Galantamina reverteram esses déficits, impedindo desta forma o declínio cognitivo dos mesmos.

Os efeitos da *R.ferruginea* sobre a memória de animais normais já foram estudados em experimentos anteriores em nossos laboratórios (Costa, 2011), entretanto, é a primeira vez que o extrato da planta incorporado a sistemas de nanoemulsões (NEs) foi testado em animais submetidos a um modelo de Alzheimer. Nanoemulsões são emulsões de tamanho nanométrico que são sintetizadas para melhorar a distribuição de medicamentos ao local alvo e minimizar efeitos adversos e reações tóxicas (JAISWA et al., 2015). As NEs apresentam vantagens se compararmos com outros sistemas nanotecnológicos, por exemplo são biocompatíveis, fisicamente estáveis, facilmente sintetizadas em larga escala, com tecnologia bem desenvolvida e biodegradáveis (LI et al., 2008). A administração de NEs por via intravenosa ou intraperitoneal se mostra eficaz, principalmente devido ao tamanho das gotículas (ou seja, menos de 1 μm) (TAMILVANAN et al., 2005) e evidências de imagem confirmaram a absorção oral de NEs integrais que sobrevivem à digestão, por epitélios entéricos e sua distribuição em vários compartimentos corporais, incluindo o SNC (XIA et al., 2017). No presente estudo, as NEs preparadas e caracterizadas segundo Cechetto (2016) foram utilizadas como transportadores do extrato de *Rapanea ferruginea*. Comparando nossos resultados ao de Costa (2011) o qual utilizou o extrato da planta (nas mesmas concentrações) verificamos não só que o efeito nootrópico da planta é mantido quando o extrato é incorporado as NEs, como também que o mesmo é intensificado, sugerindo que as NEs possivelmente atravessam a barreira hematoencefálica levando o extrato para o SNC dos animais.

Dois testes de memória foram conduzidos para avaliar os efeitos das NERFs, o teste de reconhecimento de objetos (LUEPTOW, 2017) e o teste da esQUIVA inibitória (ATUCHA; ROOZENDAAL, 2015). O primeiro teste avalia a memória espacial dos animais, que se baseia na tendência natural do animal para explorar um novo objeto em um contexto conhecido (MENG et al., 2020). A diferença entre a latência das sessões de treino e teste são tomadas como índice de reconhecimento. Vários são os trabalhos mostrando que a indução de DA com peptídeo amiloide promove redução do índice de reconhecimento de objetos (WATREMEZ et al., 2018). Enquanto o índice de reconhecimentos dos objetos em animais controle (tratados somente com as NERFs sem o extrato que receberam o peptídeo) é baixo, naqueles animais que receberam o extrato da planta incorporado nas NERFs o índice de reconhecimento é significativamente mais elevado. No TEI, o animal é apresentado com um estímulo aversivo, associado a um estímulo inicialmente neutro do ambiente (CANTO-DE-SOUZA; MATTIOLI, 2016). Por isso, o aprendizado ocorre rapidamente, uma vez que os animais instintivamente procuram evitar situações aversivas. Desta forma, o mesmo perfil farmacológico das NERFs no TRO foi reproduzido no TEI. Os resultados encontrados demonstraram então que, independentemente da forma farmacêutica em que o extrato de *R. ferruginea* é utilizado, seus efeitos sobre diversos tipos de memória são facilitadores o que aponta um potencial terapêutico dessa planta.

Vários autores relataram que processos neurodegenerativos como a DA podem ser desencadeados pelo estresse oxidativo (KAMAT et al., 2016; TÖNNIES; TRUSHINA, 2017; POHANKA, 2018). A deposição de $A\beta_{1-42}$ na forma de placas induz neuroinflamação e consequentemente, a produção de radicais livres podem oxidar lipídios, ácidos nucleicos e proteínas, interferindo no metabolismo celular (BUTTERFIELD; BOYD-KIMBALL, 2018). No presente estudo foi investigado se o extrato de *Rapanea ferruginea* atuar sobre o estresse oxidativo induzido pelo peptídeo amiloide considerando que espécies do gênero exibem efeito antioxidante (FIBRICH et al, 2020). Nos processos oxidativos, a SOD é uma enzima que catalisa a dismutação do superóxido em oxigênio e peróxido de hidrogênio. Portanto, é uma importante defesa antioxidante em quase todas as células do corpo expostas ao oxigênio (WARNER, 1994; SINGH et al., 2017). A catalase (CAT) é responsável pela conversão do peróxido de hidrogênio em produtos menos reativos ao organismo, onde catalisa rapidamente a decomposição do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio (SINGH et al., 2017). Os tratamentos dos NERF aumentaram a atividade da SOD e CAT, sugerindo a capacidade de impedir a formação de superóxido de hidrogênio e suas ações deletérias no tecido nervoso. A eliminação de todo o peróxido de hidrogênio formado durante o estresse oxidativo é extremamente importante. Para isso, existe outro sistema enzimático que constitui defesa antioxidante em nosso corpo. Este sistema consiste nas enzimas GPx e GR. A GPx usa glutathiona reduzida, que deve ser oxidada para reduzir o peróxido de hidrogênio. O objetivo do GR é restaurar a glutathiona reduzida com o auxílio de NADPH, fornecendo este produto para GPx (ISLAM, 2017). Em relação a esses sistemas,

observou-se neste estudo que as NERF foram capazes de promover o aumento da atividade de GPx e GR em animais com DA induzidos pelo $A\beta_{1-42}$. Outro fator relacionado ao dano oxidativo, que pode ser investigado é a peroxidação lipídica. Isso ocorre quando os radicais livres removem elétrons dos lipídios das membranas celulares, desestabilizando-os. A avaliação desse processo pode ser realizada quantificando o produto dessa peroxidação, o MDA. Quanto maior a concentração de TBARS, maior o grau de destruição da membrana (BRADLEY-WHITMAN; LOVELL, 2015). No presente estudo, o tratamento dos animais com NERF 100 mg/kg, produziu um efeito significativo contra a peroxidação lipídica.

5 | CONCLUSÃO

Os resultados em conjunto suportam e ampliam achados anteriores sobre os efeitos do extrato de *Rapanea ferruginea* sobre a memória e demonstram que o uso do extrato de *R. ferruginea* na forma de nanoemulsão potencializa seus efeitos. Nossos resultados também indicam que para a DA o efeito nootrópico encontrado no extrato pode ter seu mecanismo explicado pela intervenção do estresse oxidativo induzido pelo peptídeo amiloide. Considerando que o tratamento tradicional da DA é totalmente paliativo, o desenvolvimento de alvos terapêuticos mais eficazes e especialmente seguros se fazem necessários.

REFERÊNCIAS

AMOAH, S. K.; DALLA VECHIA, M. T.; PEDRINI, B.; CARNHELUTTI, G. L.; GONÇALVES, A. E.; DOS SANTOS, D. A.; BIAVATTI, M. W.; DE SOUZA, M. M. **Inhibitory effect of sesquiterpene lactones and the sesquiterpene alcohol aromadendrane-4 β ,10 α -diol on memory impairment in a mouse model of Alzheimer.** Eur J Pharmacol, v. 769, p. 195-202, 2015.

ARBOR, S. C.; LAFONTAINE, M.; CUMBAY, M. **Amyloid-beta Alzheimer targets - protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores.** Yale J Biol Med, v. 89, p. 5-21, 2016.

ATUCHA, E.; ROOZENDAAL, B. **The inhibitory avoidance discrimination task to investigate accuracy of memory.** Front Behv Neurosci, v. 9, 2015.

BACCARIN, T.; MUCENEEKI, R. S.; BRESOLIN, T. M.; YUNES, R. A.; MALHEIROS, A.; LUCINDA-SILVA, R. M. **Development and validation of an HPLC-PDA method for the determination of myrsinoic acid B in the extracts of *Rapanea ferruginea* Mez.** Talanta, v. 85, p. 1221-4, 2011.

BRADLEY-WHITMAN, M. A.; LOVELL, M. A. **Biomarkers of lipid peroxidation in Alzheimer disease (AD): an update.** Arch Toxicol, v. 89, p. 1035-44, 2015.

BUTTERFIELD, D. A.; BOYD-KIMBALL, D. **Oxidative Stress, Amyloid- β Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease.** J Alzheimers Dis, v. 62, p. 1345-1367, 2018.

CANTO-DE-SOUZA, L.; MATTIOLI, R. **The consolidation of inhibitory avoidance memory in mice depends on the intensity of the aversive stimulus: The involvement of the amygdala, dorsal hippocampus and medial prefrontal cortex.** Neurobiol Learn Mem, v. 130, p. 44-51, 2016.

CECHETTO, M. **Nanoemulsões contendo extrato dos frutos da *Rapanea ferruginea*: desenvolvimento e atividade anti-inflamatória *in vivo***. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, 2016.

COSTA, P. **Avaliação da atividade do extrato dos frutos de *Rapanea ferruginea* e dos compostos isolados ácido mirsinóico A e triglicéridos sobre a memória de animais normais e com Alzheimer induzido**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí, 2011.

DAL MAS, J.; ZERMIANI, T.; THIESEN, L. C.; SILVEIRA, J. L.; DA SILVA, K. A.; DE SOUZA, M. M.; MALHEIROS, A.; BRESOLIN, T. M.; LUCINDA-SILVA, R. M. **Nanoemulsion as a carrier to improve the topical anti-inflammatory activity of stem bark extract of *Rapanea ferruginea***. Int J Nanomedicine, v. 11, p. 4495-4507, 2016.

DOS SANTOS, D. M.; ROCHA, C. V. J.; DA SILVEIRA, E. F.; MARINHO, M. A. G. et al. **In vitro Anti/Pro-oxidant activities of *R. ferruginea* extracts and its effect on glioma cell viability: correlation with phenolic compound content and effects on membrane dynamics**. J Membr Biol, v. 251, p. 247-261, 2018.

FACCHINETTI, R.; BRONZUOLI, M. R.; SCUDERI, C. **An Animal Model of Alzheimer Disease Based on the Intrahippocampal Injection of Amyloid β -Peptide (1-42)**. Methods Mol Biol, v. 1727, p. 343-352, 2018.

FIBRICH, B.; GAO, X.; PURI, A.; BANGA, A.; LALL, N. **In Vitro Antioxidant, Anti-Inflammatory and Skin Permeation of *Myrsine africana* and Its Isolated Compound Myrsinoside B**. Front Pharmacol, v. 10, p. 1410, 2019.

FILHO, V. C.; MEYRE-SILVA, C.; NIERO, R.; BOLDA-MARIANO, L. N. et al. **Evaluation of antileishmanial activity of selected brazilian plants and identification of the active principles**. Evid Based Complement Alternat Med, 2013:265025, 2013.

ISLAM, M T. **Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders**. Neurol Res, v. 39, p. 73-82, 2017.

KNOPMAN, D. S.; PETERSEN, R. C.; JACK, C. R. Jr. **A brief history of “Alzheimer disease”: Multiple meanings separated by a common name**. Neurology, v. 92, p. 1053-1059, 2019.

LANCTÔT, K. L.; RAJARAM, R. D.; HERRMANN, N. **Therapy for Alzheimer’s disease: How Effective are current Treatments?** Ther Adv Neurol Disord, v. 2, p. 163-80, 2009.

LI, J.; NIE, S.; YANG, X.; WANG, C.; CUI, S.; PAN, W. **Optimization of tocol emulsions for the intravenous delivery of clarithromycin**. Int J Pharm, v. 356, p. 282-290, 2008.

LUEPTOW, L. M. **Novel Object Recognition Test for the Investigation of Learning and Memory in Mice**. J Vis Exp, v. 126, 2017.

MAURYA, A.; SINGH, A. K.; MISHRA, G.; KUMARI, K.; RAI, A.; SHARMA, B.; KULKARNI, G. T.; AWASTHI, R. **Strategic use of nanotechnology in drug targeting and its consequences on human health: A focused review**. Interv Med Appl Sci, v. 11, p. 38-54, 2019.

MENG, B.; LI, X.; LU, B.; LIU, R.; YUAN, H.; ZHAI, X.; QIN, J.; CHEN, Z.; ZHENG, J.; CHEN, J. **The Investigation of Hippocampus-Dependent Cognitive Decline Induced by Anesthesia/Surgery in Mice Through Integrated Behavioral Z-Scoring.** *Front Behav Neurosci*, v. 13, p. 282, 2020.

MUKHIN, V. N.; PAVLOV, K. L.; KLIMENKO, V. M. **Mechanisms of neuronal loss in Alzheimer's disease.** *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, v. 102, p. 113-29, 2016.

OLARU, D. G.; OLARU, A.; KASSEM, G. H.; POPESCU-DRIGA, M. V.; PINOSANU, L. R. et al. **Toxicity and health impact of nanoparticles. Basic biology and clinical perspective.** *Rom J Morphol Embryol*, v. 60, p. 787-792, 2019.

POHANKA, M. **Oxidative stress in Alzheimer's disease as a target for therapy.** *Bratisl Lek Listy*, v. 119, p. 535-543, 2018.

ROBINSON, M.; LEE, B. Y.; HANE, F. T. **Recent progress in Alzheimer's disease research, part 2: Genetics and epidemiology.** *J Alzheimers Dis*, v. 57, p. 317-330, 2017.

SAKAKIBARA, Y.; SEKIYA, M.; SAITO, T. C.; IJIMA, K. M. **Amyloid- β plaque formation and reactive gliosis are required for induction of cognitive deficits in App knock-in mouse models of Alzheimer's disease.** *BMC Neurosci*, v. 20, p. 13, 2019.

SHARMA, P.; SHARMA, A.; FAYAZ, F.; WAKODE, S.; POTTOO, F. H. **Biological signatures of Alzheimer Disease.** *Curr Top Med Chem*, Feb 27, 2020.

SINGH, A. K.; KASHYAP, M. P.; TRIPATHI, V. K.; SINGH, S.; GARG, G.; RIZVI, S. I. **Neuroprotection Through Rapamycin-Induced Activation of Autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB Signaling Against Amyloid- β -Induced Oxidative Stress, Synaptic/Neurotransmission Dysfunction, and Neurodegeneration in Adult Rats.** *Mol Neurobiol*, v. 54, p. 5815-5828, 2017.

SOUZA, A. C. G.; GONÇALVES, C. L.; SOUZA, V.; HARTWIG, J. M.; FARINA, M.; PREDIGER, R. D. **Agmatine attenuates depressive-like behavior and hippocampal oxidative stress following amyloid β ($A\beta_{1-40}$) administration in mice.** *Behav Brain Res*, v. 353, p. 51-56, 2018.

TAMILVANAN, S.; SCHMIDT, S.; MÜLLER, R. H.; BENITA, S. **In vitro adsorption of plasma proteins onto the surface (charges) modified-submicron emulsions for intravenous administration.** *Eur J Pharm Biopharm*, v. 59, p. 1-7, 2005.

TÖNNIES, E.; TRUSHINA, E. **Oxidative stress, synaptic dysfunction and Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis*, v. 57, p. 1105-1121, 2017.

WARNER, H. R. **Superoxide dismutase, aging, and degenerative disease.** *Free Radic Biol Med*, v. 17, p. 249-58, 1994.

WATREMEZ, W.; JACKSON, J.; ALMARI, B.; MCLEAN, S. L.; GRAYSON, B. et al. **Stabilized Low-n Amyloid- β Oligomers Induce Robust Novel Object Recognition Deficits Associated with Inflammatory, Synaptic, and GABAergic Dysfunction in the Rat.** *J Alzheimer Dis*, v. 62, p. 213-226, 2018.

XIA, F.; FAN, W.; JIANG, S.; MA, Y.; LU, Y.; QI, J.; AHMAD, E.; DONG, X.; ZHAO, W.; WU, W. **Size-dependent translocation of nanoemulsions via oral delivery.** *ACS Appl Mater*, v. 9, p. 21660-21672, 2017.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acmella ciliata 10, 27, 28, 29

Alzheimer 10, 12, 3, 27, 28, 30, 33, 36, 37, 38, 39, 40, 128, 129, 131, 137, 138, 140, 141, 142

Análogos 41, 43, 44, 45, 50, 52

Antineoplásico 106

Antioxidantes 2, 5, 14, 37, 62, 64, 83, 94, 96

Anvisa 15, 42, 53, 64, 66, 78, 85, 91, 117, 118, 119, 120, 124, 125, 174, 187, 188

B

Borago officinalis 11, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 91

C

Candida sp. 18, 19, 22

Cannabis sativa 41, 42, 49, 53, 55, 56

Capparis flexuosa 10, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 13, 14, 15, 16

CBD 41, 42, 44, 45, 48, 49, 50, 52, 54

Cicatrização 58, 61, 62, 64, 95, 102, 185, 189

Comportamentos suicidas 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78

Composição 2, 3, 9, 14, 20, 62, 63, 64, 90, 94, 99, 102, 120, 184, 188

D

Dermatite canina 81, 91

E

Estreptozotocina 27, 28, 30, 33, 34

Excipientes 62, 64, 66

F

Fiscalização 117, 120

Flavonoide 27, 28, 30, 35, 37

Formulação 10, 11, 1, 4, 6, 8, 13, 14, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 81, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 130

H

Hidratação 81, 82

Hipoclorito de Sódio 117, 118, 120

I

Inflamação 37, 57, 58, 82, 83, 93

Inibição 5, 18, 19, 22, 23, 30, 36, 37, 50, 97, 98

M

Medicamentos 9, 11, 12, 13, 2, 3, 16, 18, 20, 22, 23, 51, 52, 60, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 95, 96, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 138, 149, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 180, 181, 186, 196, 199, 200, 204

Meio Ambiente 4, 82, 121, 123, 124, 125, 204

N

Neoplasia da mama 106, 112

Nugent 12, 143, 144, 145, 146, 147

P

Psidium guajava 10, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26

Q

Quercetina 10, 6, 12, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37

Quixabeira 93, 94, 95, 103

R

Radicais livres 2, 3, 5, 63, 65, 94, 95, 96, 100, 139, 140

Reações Adversas a Medicamentos 69, 76, 79

Registro 4, 117, 118, 119, 120, 165

Romã 10, 57, 58, 59, 60, 61

S

Saúde 9, 17, 27, 41, 42, 61, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 91, 95, 102, 103, 109, 111, 115, 116, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 137, 143, 144, 147, 148, 150, 151, 152, 155, 159, 160, 161, 163, 164, 168, 170, 171, 177, 178, 181, 182, 184, 187, 188, 191, 193, 194

Secreção 143, 144, 145, 146

T

Tecnologia Farmacêutica 57, 62

Testes de função renal 106

THC 41, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56

Transtornos mentais 69, 70, 71, 72, 74, 77, 80

V

Vaginose 12, 143, 144, 146, 147

Viabilidade celular 94, 101, 102

X

Xampu 11, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91

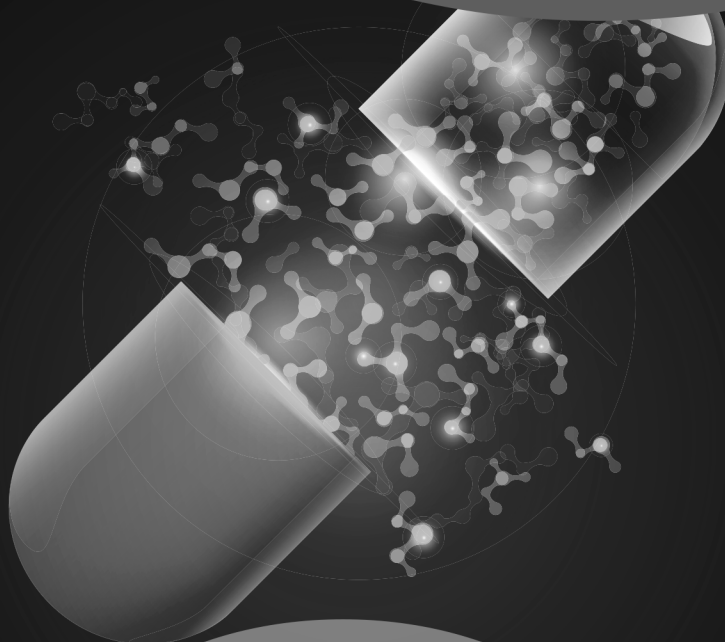
Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



Atena
Editora

Ano 2020

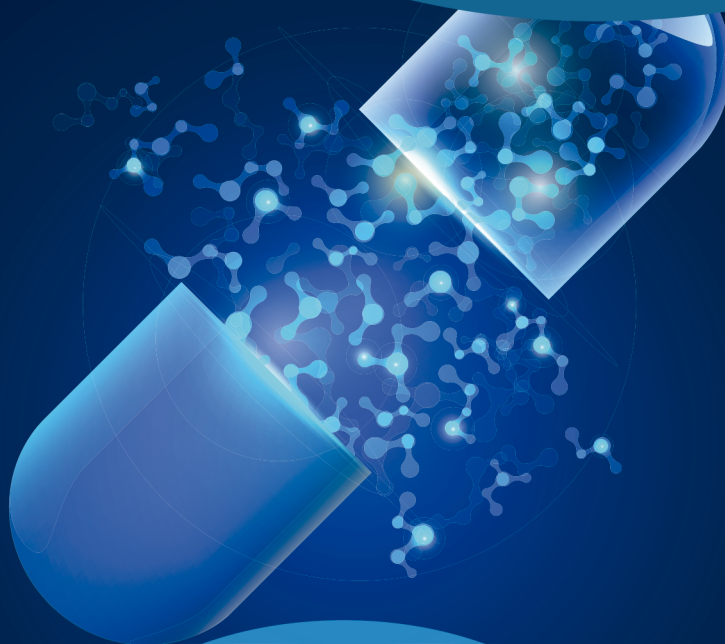
Pesquisa, Produção e Difusão de Conhecimentos nas Ciências Farmacêuticas 2

www.atenaeditora.com.br 

contato@atenaeditora.com.br 

[@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora) 

www.facebook.com/atenaeditora.com.br 



Atena
Editora

Ano 2020