

# FRENTE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NA NEUROLOGIA 3

**Benedito Rodrigues da Silva Neto**  
**(Organizador)**

The cover features a dark blue background with a large, semi-circular cutout. Inside the cutout, a person is shown in profile, looking upwards. Overlaid on the person's head is a glowing, purple and blue 3D visualization of a brain scan or neural network. The person is wearing a light blue medical gown. The background behind the person is blurred, showing warm, bokeh lights.

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

# FRENTE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NA NEUROLOGIA 3

**Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)**

The cover features a grayscale photograph of a person sitting in a chair, viewed from the side. The person's head is tilted back, and their eyes are closed. Overlaid on the image is a semi-transparent, glowing brain scan or neural network visualization. The background is dark with some bokeh light effects. The overall design is modern and clinical.

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

### **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

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 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 com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da 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  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª Drª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Profª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
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. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Secconal Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Profª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
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 Andreza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Profª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Profª Ma. Antonio 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. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
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  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
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 Albornoz – 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. Lilian 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. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Profª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Profª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos  
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
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. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Profª Drª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
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  
Profª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
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:** Camila Alves de Cremona  
**Correção:** Giovanna Sandrini de Azevedo  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

F879 Frente diagnóstica e terapêutica na neurologia 3 /  
 Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. - Ponta  
 Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF  
 Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
 Modo de acesso: World Wide Web  
 Inclui bibliografia  
 ISBN 978-65-5706-715-4  
 DOI 10.22533/at.ed.154211301

1. Neurologia. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da  
 (Organizador). II. Título.

CDD 616.8

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://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; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

## APRESENTAÇÃO

Apresentamos o terceiro volume do livro “Frente Diagnóstica e Terapêutica na Neurologia”, uma continuação relevante e muito bem desenvolvida de artigos compondo capítulos de um material rico e atual, direcionado à todos acadêmicos e docentes da área da saúde com interesse em neurologia.

Sabemos que a especialidade médica responsável por trabalhar e analisar os distúrbios estruturais do sistema nervoso é denominada como neurologia. Do diagnóstico à terapêutica, todas as enfermidades que envolvem o sistema nervoso central, periférico, autônomo, simpático e parassimpático, são estudadas pelos profissionais com especialização em neurologia. Além das doenças neuropsicopatológicas, o CID divide as patologias do sistema nervoso em dez grupos com fins de análise epidemiológica.

Deste modo, agregamos aqui assuntos relativos aos estudos de base diagnóstica e terapêutica nesse ramo tão interessante da medicina. Oferecemos um breve panorama daquilo que tem sido feito no país onde o leitor poderá se aprofundar em temas diversificados tais como ultrassonografia transfontanelar, memória episódica, Síndromes neurotóxicas, doença de Kennedy, doença pediátrica neuropsiquiátrica associada à infecção por estreptococo, epilepsia do Lobo Temporal, demência de Alzheimer, Parkinson, doença de Creutzfeldt-Jakob, cefaléia primária, neurosífilis, necrose avascular de cabeça femoral, Esclerose múltipla, Hanseníase, autismo, doença do neurônio motor, hemiparesia espástica, metástase neoplásica, qualidade de vida relacionada à saúde, dentre outros.

Esperamos que o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa ao conhecimento dos profissionais e acadêmicos, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido em todo território nacional.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **A IMPORTÂNCIA DA ULTRASSONOGRAFIA TRANSFONTANELAR NA AVALIAÇÃO NEUROLÓGICA DE RECÉM-NASCIDOS**

Alicce Abreu da Mata  
Ana Carla Ferreira Lana e Silva  
Bruna Pereira Silva  
Flávia de Souza Bernardes  
João Pedro Silva Costa Meirelles  
Lara Gomes Soares  
Luiz Paulo Cotta Garcia  
Maria Beatriz Silva Ferreira  
Nicole de Souza Bueno  
Paula de Souza Bernardes  
Tiago Henrique da Fonseca Dutra  
Gustavo Bittencourt Camilo

**DOI 10.22533/at.ed.1542113011**

### **CAPÍTULO 2..... 20**

#### **AMNESIA GLOBAL TRANSITORIA: UM CASO DE REINCIDÊNCIAS**

Karla Viana Rezende  
Maria Inês Vaz de Oliveira  
Matheus Rodrigues de Souza  
Emmanuela Bortoletto Santos dos Reis  
José Wesley Lemos dos Reis

**DOI 10.22533/at.ed.1542113012**

### **CAPÍTULO 3..... 24**

#### **ANÁLISE MORFOQUANTITATIVA DE ÁREAS CORTICAIS E SUBCORTICAIS DE RATOS *W1STAR* TRATADOS COM IMUNOSSUPRESSORES**

Djanira Aparecida da Luz Veronez  
Daniel Pereira  
Elizeu Daniel da Silva Junior  
Jéssica Romanelli Amorim de Souza  
Letícia Piloto Zatta  
Luis Fernando Spagnuolo Brunello  
Marcelo Alves Aranha  
Matheus Hideki Taborda

**DOI 10.22533/at.ed.1542113013**

### **CAPÍTULO 4..... 34**

#### **APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE DOENÇA DE KENNEDY – ALÉM DO NEURÔNIO MOTOR?**

Pedro Nogueira Fontana  
Fabiola Lys de Medeiros  
Edmar Zanoteli  
Carolina da Cunha Correia

**DOI 10.22533/at.ed.1542113014**

**CAPÍTULO 5.....37**

**ATUALIZAÇÃO DA DOENÇA PEDIÁTRICA NEUROPSIQUIÁTRICA AUTOIMUNE ASSOCIADA AO STREPTOCOCO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Caio de Almeida Lellis  
Isabela Garcia Bessa  
Natalia Guisolphi  
Laura Prado Siqueira  
Luísa Oliveira Lemos  
Maria Luiza Gonzaga de Oliveira  
Kamylla Lohannye Fonseca e Silva  
Sara Raquel Souza Silva  
Ana Vitória Rocha Elias Dib  
Giovanna Garcia de Oliveira  
Maria Antônia da Costa Siqueira  
Ricelly Pires Vieira

**DOI 10.22533/at.ed.1542113015**

**CAPÍTULO 6.....45**

**AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE TECIDUAL DO CORPO CALOSO EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Jéssica Vanessa Rodrigues Diniz  
Paula Rejane Beserra Diniz

**DOI 10.22533/at.ed.1542113016**

**CAPÍTULO 7.....54**

**CINDERELLA SIGN: A NEW NEUROPSYCHIATRIC SYNDROME IN ALZHEIMER'S DISEASE**

Beatriz Rezende Monteiro  
Erika Maria Monteiro  
Guilherme Barros Gominho Rosa  
João Victor Clemente Vieira dos Santos  
Leonardo Monteiro Lauria  
Licia de Lima Lopes  
Manuella de Amorim Silva  
Maria Eduarda Cavalcanti Tompson  
Igor Silvestre Bruscky

**DOI 10.22533/at.ed.1542113017**

**CAPÍTULO 8.....56**

**DESAFIO NO DIAGNÓSTICO DAS PORFIRIAS HEPÁTICAS AGUDAS: RELATO DE CASO**

Karina Lebeis Pires  
Déborah Santos Sales  
João Schaum de Mendonça Lima  
Rayanne da Silva Souza  
Francisco Ramon Canale Ferreira  
Mariana Beiral Hammerle

**DOI 10.22533/at.ed.1542113018**



**CAPÍTULO 9..... 62**

**DESAFIOS DIAGNÓSTICOS NA DOENÇA DE PARKINSON EM PACIENTES JOVENS,  
COM A FORMA ACINÉTICO-RÍGIDA: RELATO DE CASO**

Luana Ribeiro Silveira  
Victor Gabriel Alves de Faria  
Leandra Amarante Rodrigues Ferreira  
Lívia Santos Reis  
Ana Clara Siman Andrade  
Anna Luísa Pereira e Silva  
Lorenzo Paganini Merisio Fantin  
Marco Antônio Anacleto Rolim  
Rafael Andrade Diniz  
Jessica Bravin Ferrari  
Jefferson Carlos de Faria Soares

**DOI 10.22533/at.ed.1542113019**

**CAPÍTULO 10..... 73**

**DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB: RELATO DE CASO**

Carolina Guimarães Caetano  
Geovana Kloss  
Jefferson Carlos de Faria Soares  
Fillipe Laignier Rodrigues de Lacerda  
Fernanda Milagres Resende Chitarra  
Teresa Vilela Pereira  
Milene Barbosa Couto  
Luiza Carvalho Babo de Rezende  
Lucas Nunes Oliveira  
André Guimarães Soares  
Rafael Brum Gusmão  
Deborah Carolina Gusmão Silva

**DOI 10.22533/at.ed.15421130110**

**CAPÍTULO 11 ..... 80**

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SOBRE A RELAÇÃO DA EPILEPSIA COM CEFALEIA  
PRIMÁRIA: UMA MINI-REVISÃO**

Gabriel Gomes Oliveira  
Rachel Melo Ribeiro  
Lucas Rodrigues de Santana  
Ana Karynne Marques de Britto  
Ana Rita da Silva Nunes  
Edgard Barboza de Melo  
Yure Mendes Soares  
Ana Beatriz Martins de Souza

**DOI 10.22533/at.ed.15421130111**

**CAPÍTULO 12..... 93**

**LIPOMA INTRACRANIANO COMO CAUSA DE HIDROCEFALIA E VERTIGEM: RELATO**

## DE CASO

Thiago Antonio da Silva Fontoura  
Guilherme Rhis  
Karina Aza Coelho  
Alice Marge de Aquino Guedes  
Felipe Coelho Soares de Oliveira  
Ramail Santos Pouzas  
Tháís Rodrigues Ferreira  
Milena de Oliveira Simões

**DOI 10.22533/at.ed.15421130112**

## **CAPÍTULO 13..... 96**

### **LEUCOENCEFALOPATIA AGUDA EM HOMEM HIV NEGATIVO COM FTA-ABS POSITIVO NO LÍQUOR**

Pedro Nogueira Fontana  
Ana Rosa Melo Corrêa Lima

**DOI 10.22533/at.ed.15421130113**

## **CAPÍTULO 14..... 99**

### **MANEJO MULTIDISCIPLINAR DA DOENÇA DE POMPE: ASPECTOS NEUROLÓGICOS, FONOAUDIOLÓGICOS E FISIOTERÁPICOS. RELATO DE CASO**

Karina Lebeis Pires  
Mariana Beiral Hammerle  
Tayane Vasconcellos Pereira  
Karina Estef da Silva  
Aline Xavier Frota  
Deborah Santos Sales

**DOI 10.22533/at.ed.15421130114**

## **CAPÍTULO 15..... 111**

### **NECROSE AVASCULAR DE CABEÇA FEMORAL: UMA COMPLICAÇÃO GRAVE E POUCO LEMBRADA DA PULSOTERAPIA EM PORTADORES DE ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Lucas Maia da Costa Eloy Pimenta  
Andressa Pimentel Afiune  
Itallo de Almeida Pinheiro  
João Vítor Percussor Silva  
Gabriella Luanda Oliveira Diniz  
Denise Sisterolli Diniz

**DOI 10.22533/at.ed.15421130115**

## **CAPÍTULO 16..... 117**

### **PERFIL CLÍNICO-NEUROLÓGICO DE PACIENTES COM HANSENÍASE**

Moacir Pereira Leite Neto  
Francisco Marcos Bezerra da Cunha  
Heitor de Sá Gonçalves  
Maria Araci de Andrade Pontes  
Isabel Monique Leite Romualdo

**DOI 10.22533/at.ed.15421130116**

**CAPÍTULO 17..... 132**

**SELETIVIDADE ALIMENTAR NA CRIANÇA COM TEA**

Francisca Andressa Rabelo da Silva França

Roberta Alves Costa Torres

Francisca Ririslene da Silva Pinto

Camila Araújo Costa Lira

Aline Paula Chaves

Maria Luiza Lucas Celestino

Francisco Romilson Fabrício Lopes

Alexsandra Silva Thé Lessa

Daniele Campos Cunha

Geórgia Maria de Souza Abreu

Mariana Nascimento Cavalcanti Leite

Andreson Charles de Freitas Silva

**DOI 10.22533/at.ed.15421130117**

**CAPÍTULO 18..... 141**

**SÍNDROME DE MILLS: UMA VARIANTE RARA DA DOENÇA DO NEURÔNIO MOTOR**

Karlla Danielle Ferreira Lima

André Luiz Guimarães de Queiroz

Hennan Salzedas Teixeira

Marcelo Freitas Schimid

Leonardo Corrêa Sousa

Victor Hugo Rocha Marussi

Alex Machado Baêta

**DOI 10.22533/at.ed.15421130118**

**CAPÍTULO 19..... 147**

**SÍNDROME DO CÔNDILO OCCIPITAL: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS**

Yan da Silva Raposo

Daniel Isoni Martins

**DOI 10.22533/at.ed.15421130119**

**CAPÍTULO 20..... 157**

**SLEEP DISORDERS IN PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE**

Guilherme Barros Gominho Rosa

Maria Eduarda Cavalcanti Tompson

Bruna Raphaela Nascimento Silva

Caio Conde Merten

Lícia de Lima Lopes

Beatriz Rezende Monteiro

Erika Maria Monteiro

Igor Silvestre Bruscky

**DOI 10.22533/at.ed.15421130120**

<b>CAPÍTULO 21.....</b>	<b>159</b>
<b>TROMBOSE DOS SEIOS VENOSOS CEREBRAIS ASSOCIADA A OTITE MÉDIA AGUDA</b>	
Rafael Bogarim Ponce	
Camila Sugui	
Vitória Junqueira Nelli Mota	
Taciane Cezar de Albuquerque	
<b>DOI 10.22533/at.ed.15421130121</b>	
<b>SOBRE O ORGANIZADOR.....</b>	<b>165</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO.....</b>	<b>166</b>

# CAPÍTULO 3

## ANÁLISE MORFOQUANTITATIVA DE ÁREAS CORTICAIS E SUBCORTICAIS DE RATOS *Wistar* TRATADOS COM IMUNOSSUPRESSORES

Data de aceite: 04/01/2021

Data de submissão: 26/10/2020

**Matheus Hideki Taborda**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/0127603893386488>

**Djanira Aparecida da Luz Veronez**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/9947917203115255>

**Daniel Pereira**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5877342681294989>

**Elizeu Daniel da Silva Junior**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/7369640162358459>

**Jéssica Romanelli Amorim de Souza**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/6419110379806519>

**Letícia Piloto Zatta**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/3530432661644540>

**Luis Fernando Spagnuolo Brunello**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5141998221605405>

**Marcelo Alves Aranha**

Universidade Federal do Paraná

Curitiba - Paraná

<http://lattes.cnpq.br/0388408259504051>

**RESUMO:** Convulsão é uma alteração súbita da função do córtex em resposta a uma desorganização anormal das células cerebrais. Clinicamente pode se apresentar com fenômenos anormais motores, sensoriais e psíquicos. O resultado de manifestações recorrentes de crises convulsivas é a epilepsia, em que há uma hiperestimulação elétrica da rede neuronal no córtex cerebral. A epilepsia pode estar relacionada a fatores genéticos ou diversas outras causas. Estudos recentes vêm demonstrando uma relação importante entre convulsão e uma classe específica de drogas, os imunossuppressores, principalmente Tacrolimus. Estudos randomizados prospectivos demonstraram que 5 a 10% dos pacientes que fizeram o uso de Tacrolimus após um transplante de órgão, para prevenir a rejeição, desenvolviam convulsões relacionadas a esse fármaco. O exato mecanismo celular e molecular desse efeito neurotóxico do Tacrolimus e do Micofenolato Mofetil ainda não foi descrito. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um estudo morfoquantitativo de áreas corticais (frontal, parietal e temporal) e subcorticais (hipocampo e corpo amigdalóide) em ratos *Wistar* submetidos ao uso de Tacrolimus e Micofenolato Mofetil. Foram utilizados 40 ratos *Wistar*, divididos igualmente para compor 4 grupos: grupo Controle (sem administração de



medicação), grupo Tacrolimus, grupo Micofenolato e grupo Sham (administração de soro fisiológico). Após o período de tratamento os animais foram sacrificados, os encéfalos removidos para preparação histológica do laminário. Todas as lâminas preparadas com a técnica histoquímica de Hematoxilina-Eosina foram analisadas em fotomicroscópio para análise morfoquantitativa a partir da obtenção de parâmetros estereológicos. As análises morfoquantitativas permitiram concluir que não foram identificadas alterações no número de células das regiões corticais e subcorticais estudadas. Não houve alterações significativas na densidade numérica, densidade volumétrica e densidade de área dos corpos celulares dos neurônios do córtex frontal, temporal e parietal, bem como do corpo amigdalóide e do hipocampo.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cérebro; Imunossuppressores; Tacrolimus; Micofenolato; Síndromes Neurotóxicas.

### MORPHOQUANTITATIVE ANALYSIS OF CORTICAL AND SUBCORTICAL AREAS OF *WISTAR* RATS TREATED WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

**ABSTRACT:** Seizure is a sudden change in the function of the cortex in response to an abnormal disorganization of brain cells. Clinically, it may present with abnormal motor, sensory and psychic phenomena. The result of recurrent manifestations of seizures is epilepsy, in which there is an electrical hyperstimulation of the neuronal network in the cerebral cortex. Epilepsy can be related to genetic factors or several other causes. Recent studies have demonstrated an important relationship between seizures and a specific class of drugs, immunosuppressants, mainly Tacrolimus. Prospective randomized studies showed that 5 to 10% of patients who used Tacrolimus after an organ transplant, to prevent rejection, developed seizures related to this drug. The exact cellular and molecular mechanism of this neurotoxic effect of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil has not yet been described. In this sense, the objective of this work was to develop a morpho-quantitative study of cortical (frontal, parietal and temporal) and subcortical (hippocampus and amygdaloid body) areas in *Wistar* rats submitted to the use of Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil. Forty *Wistar* rats were used, divided equally to compose 4 groups: Control group (without medication administration), Tacrolimus group, Mycophenolate group and Sham group (administration of saline). After the treatment period, the animals were sacrificed, the brain removed for histological preparation of the laminar. All slides prepared with the Hematoxylin-Eosin histochemical technique were analyzed in a photomicroscope for morpho-quantitative analysis based on stereological parameters. The morpho-quantitative analysis allowed us to conclude that no changes in the number of cells in the studied cortical and subcortical regions were identified. There were no significant changes in the numerical density, volumetric density and area density of the cell bodies of the neurons in the frontal, temporal and parietal cortex, as well as in the amygdaloid body and the hippocampus.

**KEYWORDS:** Cerebrum; Immunosuppressive Agents; FK506; Mycophenolic Acid, Neurotoxicity Syndromes.

## 1 | INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos no Brasil teve início na década de 60 e teve como seu

primeiro exemplar um transplante renal no ano de 1964, desde então houve um grande crescimento do número de transplantes realizados e um aprimoramento cada vez maior da técnica utilizada. Uma das principais dificuldades iniciais após uma cirurgia de sucesso era minimizar e, se possível, evitar a rejeição do novo órgão pelo organismo receptor.

Com o avanço da tecnologia, da indústria farmacêutica e desenvolvimento de novos medicamentos, foram criadas diretrizes internacionais diretrizes a respeito da utilização de terapia imunossupressora, que é amplamente indicada para reduzir as respostas imunes dos pós-transplantados ao novo órgão.

Nos dias atuais existe um protocolo de tratamento imunossupressor específico para cada tipo de transplante realizado. Os principais são: Azatioprina, Ciclosporinas, Tacrolimus (TAC), Micofenolato Mofetil (MMF), Rapamicina e anticorpos contra receptores de linfócitos (OKT3, anti-IL-2R).

No entanto, por melhores que sejam os medicamentos utilizados na terapia imunossupressora não estão isentos de efeitos adversos e complicações tardias. A neurotoxicidade é o efeito colateral mais comum e ocorre em 25% dos pacientes submetidos à terapia imunossupressora (DHAR; HUMAN, 2011; WIJDICKS, 2001).

Os fármacos Tacrolimus e Micofenolato Mofetil são imunossupressores importantes para evitar a rejeição do órgão transplantado. A maior parte do sucesso de transplante de órgãos, principalmente no caso de transplante de fígado, se deve principalmente à associação de ambos os fármacos, aumentando a potência imunossupressora (GLANEMANN et al., 2001; VARGHESE et al., 2014).

Estudos demonstram que pacientes em terapia combinada de Tacrolimus com Micofenolato Mofetil apresentam efeitos neurotóxicos assim como o Tacrolimus individualmente. Porém, a substituição do Tacrolimus por Micofenolato Mofetil em pacientes transplantados, verificou-se melhora da neurotoxicidade com a administração da nova droga (FROUD et al.; JIMÉNEZ-PÉREZ et al., 2006).

A neurotoxicidade do Tacrolimus é um efeito adverso no sistema nervoso central conhecido. Em um estudo feito com administração de Tacrolimus em 32 casos de transplante de fígado, 7 pacientes (21,9% do casos) apresentaram neurotoxicidade em três diferentes dosagens. Os sintomas incluíam cefaleia, tremores, convulsões, confusão e psicose (VARGHESE et al., 2014).

A fim reduzir as complicações neurológicas por Tacrolimus é recomendado que substitua para outros imunossupressores, como o Micofenolato Mofetil (WIJDICKS, 2001). Os efeitos neurotóxicos do Micofenolato Mofetil são raros e leves, apresentando-se geralmente como cefaleia e depressão (ZHANG; EGASHIRA; MASUDA, 2019).

Todavia, a quantidade de pesquisas científicas relacionando o espectro de ação do Tacrolimus e do Micofenolato Mofetil a diferentes áreas corticais e subcorticais do cérebro e seus efeitos morfofuncionais são escassas.

Neste sentido, o objetivo deste trabalho é desenvolver um estudo morfoquantitativo

do córtex frontal, temporal e parietal, corpo amigdalóide e hipocampo em ratos *Wistar* submetidos ao uso de Tacrolimus e Micofenolato Mofetil.

## 2 | METODOLOGIA

Foram utilizados quarenta ratos *Wistar* (*Rattus norvegicus albinus*, Rodentia, Mammalia), machos, 70 dias de idade, com peso entre 300 e 350 gramas, fornecidos pelo Biotério do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná. Os animais permaneceram durante todo o período em que se desenvolveu a pesquisa, alojados em gaiolas apropriadas (em grupos de 5 animais) em biotério, com ciclos diurno/noturno de 12 horas, temperatura ambiente de  $26 \pm 1^\circ\text{C}$ , umidade de 45% e com água e ração para ratos *ad libitum*. Após este período, os ratos foram aleatoriamente classificados em quatro grupos, cada um contendo 10 animais: I) Controle – Sem administração de medicação; II) Tacrolimus - Administração de uma dose diária de Tacrolimus (1mg/kg peso) diluído em SF 0,9%, via gavagem; III) Micofenolato – Administração de uma dose diária de Micofenolato Mofetil (30mg/kg peso) diluído em SF 0,9%, via gavagem ; IV) Sham - Administração de SF 0,9% fornecidos aos grupos III e IV, via gavagem.

### Administração das drogas

Os medicamentos, Tacrolimus e Micofenolato Mofetil, foram diluídos em solução fisiológica 0,9% imediatamente antes de sua utilização. Para fins de padronização, as diluições foram realizadas seguindo o mesmo protocolo: 9mg de Tacrolimus diluídos em 7ml de SF 0,9%, perfazendo 1,28mg/ml; 500mg de Micofenolato Mofetil (1 comprimido) diluídos em 30ml de SF 0,9%, perfazendo 16,7mg/ml. Após a diluição, o volume oferecido aos animais foi semelhante entre os grupos, bem como no grupo SHAM, nunca ultrapassando 0,7ml, com o intuito de reduzir a possibilidade de refluxo do material instilado.

Os medicamentos e/ou placebo foram administrados via gavagem. Para tanto, os animais foram imobilizados por meio da preensão manual de sua região dorso cranial e cauda, garantindo assim que os mesmos permanecessem imóveis durante o procedimento. A sonda de gavagem, acoplada a uma seringa de 1ml (contendo o material a ser injetado) foi introduzida delicadamente via cavidade oral, passando pelo esôfago para finalmente chegar ao estômago. Após verificar a passagem da sonda no trato digestivo, a solução foi delicadamente injetada, evitando assim o refluxo da mesma, bem como desconforto ao animal.

Os animais experimentais foram acompanhados por um período de 14 semanas. Durante este período foram semanalmente pesados para que a dose dos medicamentos utilizados fosse ajustada conforme o peso. Durante o processo os animais receberam identificação em sua cauda, com isso foi possível individualizar a dose adequada a cada animal.

Ao final deste período os animais foram submetidos ao procedimento de retirada de material para análise.

### **Coleta do material para análise histológica**

Para a realização do procedimento cirúrgico os animais foram anestesiados com uma associação de Xilazina (5mg/kg) e Cetamina (100mg/Kg) intraperitoneal.

Após o sacrifício dos animais, foi realizada decapitação por meio de guilhotina manual para, posteriormente, executar a trepanação e remoção dos encéfalos utilizando bisturi (lâmina 24), tesoura curva, espátula metálica e tesoura com ponta pequena. Logo após a coleta, estes foram fixados em solução de Alfac (formaldeído (37-40%), ácido acético glacial e álcool etílico 80°) durante um período de 16 horas e realocados em recipientes contendo álcool 70° onde permaneceram até o momento da emblocagem em resina Paraplast®.

Para microtomia e realização da coloração histológica foram realizados cortes aleatórios e uniformemente isotrópicos (AUI) dos encéfalos, utilizando o micrótomo Gebrauchshin weise fur Minot-Mikrotom, modelo 1212 da empresa E. Leitz Wetzlar para obtenção dos cortes com 7µm de espessura.

As áreas específicas do Sistema Nervoso (córtex do lobo frontal, temporal, parietal, corpo amigdalóide e hipocampo) rato foram selecionadas de acordo com o Guia Estereotáxico de Coordenadas descrito por George Paxinos e Charles Watson (*The Rat Brain – In Stereotaxic Coordinates*, 2005).

Para coloração de HE foi utilizado o protocolo clássico com algumas adaptações. As lâminas foram colocadas, por um minuto, em solução Hematoxilina Harris. Em seguida, foram lavadas em água corrente por 10 minutos. Posteriormente, as lâminas foram lavadas em água destilada duas vezes consecutivas (5 minutos cada). Após este procedimento, foram impregnadas com Eosina-Floxina por 45 segundos. Esse material foi imediatamente lavado com água destilada para que na sequência fosse desparafinado, desidratado e colocado na lâmina. Após corado e lavado adequadamente, o material foi montado em lâminas utilizando Entellan®.

Foram feitos cortes coronais aleatórios e uniformemente isotrópicos (AUI) dos encéfalos, com 7 µm de espessura obtidos a partir dos blocos para processamento da técnica histoquímica de H/E (Hematoxilina de Harris e Eosina/Floxina).

### **Morfoquantificação**

Todo laminário foi fotodocumentado no Laboratório Multiusuário de Microscopia de Fluorescência Convencional e Confocal (Universidade Federal do Paraná/Setor de Ciências Biológicas) e essas imagens foram obtidas utilizando a câmera Cool Cube 1 - Metasystems acoplada ao microscópio Axio Imager Z2 (Carl Zeiss, Jena, DE), equipado com software de captura automatizada Metafer 4V/Slide (Metasystems, Altlußheim, DE) e observada no

software VsViewer® (Metasystems, Altussheim, DE).

Posteriormente, as imagens obtidas foram trabalhadas no software VsViewer® com aumento de 30 vezes, tendo como objetivo a seleção e obtenção do local desejado para análise em cada corte, com aumento e precisão adequados para o ajuste das máscaras para exatidão de localização e as grades do *dissector* físico, destinados a delimitar a área de quantificação. Para esta captação, foi utilizado Ultrabook Asus S550C conectado a um monitor de vídeo Hewlett Packard Elite Display E241i no qual houve a distinção entre as áreas estudadas nos hemisférios cerebrais, gerando imagens distintas para cada antímero. Com a ajuda do software Photoshop CS 6Extended® (Adobe), foram criadas máscaras (baseadas nas imagens do Guia Estereotáxico de Paxinos e Watson, 2005). Para cada uma dessas imagens e seu antímero correspondente, com objetivo de delimitar o núcleo. Posteriormente, foi confeccionado o *dissector* físico com dimensões de 200 x 200  $\mu\text{m}$ , específico para a morfoquantificação.

Para a quantificação estereológica dos corpos celulares dos neurônios foi utilizado o Princípio do *Dissector* Físico. Este sistema impõe a aplicação de uma moldura formada por uma linha proibida e por outra permitida, delimitando uma área de 40.000  $\mu\text{m}^2$ , onde são contabilizados apenas os corpos celulares dos neurônios do plano superior que se encontram dentro da moldura ou tocando a sua linha permitida.

Foram determinados os seguintes parâmetros estereológicos dos corpos celulares dos neurônios como: densidade numérica (Nv) e densidade de área (Na).

A quantificação foi obtida manualmente com auxílio do software Image J®, onde foram selecionados e identificados todos neurônios no *dissector* físico, sempre a partir das linhas de quantificação e suas restrições. Para a contagem estereológica foi utilizado o Sistema-Teste M<sup>42</sup> constituído por um conjunto de linhas e pontos que sobreposto a imagem morfológica bidimensional fornece parâmetros tridimensionais.

Foram determinados os seguintes parâmetros estereológicos (densidade numérica, densidade volumétrica e densidade de área) dos corpos celulares dos neurônios do córtex dos lobos cerebrais, frontal, temporal e parietal, corpo amigdalóide e hipocampo.

A análise estatística entre os grupos Controle, Sham, Tacrolimus e Micofenolato foram testadas utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis seguindo o teste de Mann-Whitney para testar possíveis diferenças entre os grupos. Foi considerado significativo o índice de significância maior ou igual a 0.05.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente trabalho, foi utilizado um modelo experimental com a finalidade de observar a quantificação dos neurônios de áreas corticais e subcorticais em ratos *Wistar* machos tratados ou não com os imunossuppressores MMF e TAC. Desta forma, foi constituído o grupo Controle, sem administração de medicação; o grupo Tacrolimus com



a administração de uma dose diária de TAC (1mg/kg peso) diluído em solução fisiológica 0,9%; o grupo Micofenolato com a administração de uma dose diária de MMF (30mg/kg peso) diluído em solução fisiológica 0,9% e o grupo Sham com a administração de solução fisiológica 0,9%. Sendo utilizada a via gavagem para os grupos Tacrolimus, Micofenolato e Sham.

O método estereológico para o estudo morfoquantitativo dos corpos celulares dos neurônios demonstrou ser eficiente para aquisição da densidade neuronal e número total de neurônios de áreas corticais e subcorticais para posterior comparação entre ratos *Wistar* não tratados e tratados com os imunossuppressores, TAC e MMF. No entanto, devido à distribuição neuronal anisotrópica do tecido nervoso, não foi possível a obtenção da estimativa volumétrica de região estudada.

Não foi encontrado na literatura protocolo de pesquisa semelhante para análise dos efeitos dos imunossuppressores, TAC e MMF nas regiões do lobo frontal, temporal, parietal, hipocampo e corpo amigdalóide de ratos *Wistar* e a relação com a neurotoxicidade.

Nesta pesquisa experimental, após análise estatística, não foi evidenciada perda neuronal em nenhum dos grupos estudados, em todas as regiões corticais e subcorticais estudadas. Provavelmente, isso ocorreu pelo fato de que os animais experimentais não foram tratados com uma dose e um tempo suficiente para produzirem efeitos neurotóxicos esperados.

Torna-se importante ressaltar que não houve manifestações clínicas nos animais experimentais que apontassem neurotoxicidade. Da mesma forma, não foi identificado morte neuronal.

A princípio, no desenvolvimento dessa pesquisa experimental esperava-se encontrar alterações morfoquantitativas nos neurônios do córtex frontal, temporal, parietal, em comparação aos grupos controle e Sham. Entretanto, não houve diferença significativa nos resultados estereológicos que pudessem corroborar com estudos desenvolvidos por Glanemann et al. (2001); Anghel et al. (2013) e Varghese et al. (2014).

Há suspeitas de que o Tacrolimus possa causar alterações na barreira hematoencefálica devido a ocorrência de vasoconstrição devido ao aumento de endotelina e apoptose de células endoteliais (ANGHEL et al., 2013).

O Tacrolimus é um antimicrobiano macrolídeo isolado do *Streptomyces tsukubaensis*. Assim como a ciclosporina, seu mecanismo de ação se dá pela inibição da calcineurina. Porém, se difere por se ligar à imunofilina FKBP e não à ciclofilina. É utilizado principalmente para prevenir rejeição de órgãos após transplante. Dentre os efeitos adversos, se destacam neurotoxicidade (tremor, cefaleia, distúrbios motores e convulsões), nefrotoxicidade, distúrbios gastrointestinais e metabólicos (BECHSTEIN, 2000; WIJDICKS, 2011; RANG et al, 2012).

Segundo Baldini (2010), um dos principais efeitos adversos do Tacrolimus é a neurotoxicidade. O Tacrolimus pode causar tremor leve em cerca de 35-55% dos pacientes

que fazem o uso da droga. Não tão comum, mas também pode levar a uma síndrome chamada de leucoencefalopatia reversível posterior, que se caracteriza por apresentar cefaleia, alterações visuais e convulsões, é uma síndrome de hipertensão aguda.

Estudo desenvolvido por Sevmis (2007), em relação ao uso de Tacrolimus intravenoso, foi observado manifestações como mutismo, encefalopatia, convulsões, alterações neurológicas focais e até mesmo coma. Esses efeitos neurotóxicos foram corroborados por Butcher (1997) que relatou que, geralmente, esses efeitos neurotóxicos são reversíveis com mudança para via oral ou diminuição da dose.

O Micofenolato Mofetil é um derivado semissintético de antibiótico fúngico. Essa droga se converte em ácido micofenólico e atua inibindo a enzima inosina monofosfato desidrogenase, responsável pela síntese de purinas nos linfócitos B e T. Como as purinas fazem parte da via de metabolização dessas células, o fármaco gera supressão da proliferação dos linfócitos T e B e também reduz a produção de linfócitos T citotóxicos. Tem ação razoavelmente seletiva. Possui efeitos adversos relacionados ao trato gastrointestinal (RANG et al, 2012).

Apesar de não apresentar tantos efeitos neurotóxicos como o Tacrolimus, foi relatado alguns efeitos adversos do Micofenolato Mofetil em relação ao sistema nervoso central. Entre eles estão: dores de cabeça, tremores, fraqueza, tontura, agitação, confusão, depressão, sonolência, dormência, ansiedade, alterações de pensamento e humor, espasmos musculares e até mesmo convulsões em casos mais graves.

Estudos recentes vêm demonstrando uma relação importante entre convulsão e uma classe específica de drogas, os imunossupressores, principalmente do Tacrolimus. Estudos randomizados prospectivos mostram que 5 a 10% dos pacientes que fazem o uso de Tacrolimus após um transplante de órgão, para prevenir a rejeição, desenvolviam convulsões relacionadas a esse fármaco. O exato mecanismo celular e molecular desse efeito neurotóxico do Tacrolimus ainda não foi descrito, mas há fortes evidências que o Tacrolimus estimula fibras paralelas de células piramidais do núcleo coclear dorsal, o que poderia estar relacionado com o aparecimento de zumbidos (SEVMIS, 2007; ANGHEL, 2013).

O estudo desenvolvido por Asai *et al.*, (1999) relatou que altos níveis de calcineurina podem levar à morte neuronal. Desta forma, diversas terapias com imunossupressores inibidores de calcineurina tentam substituí-las, quando possível, ou associar essas drogas à outras que não apresentam efeitos neurotóxicos, como é o caso do MMF, que segundo Mukherjee (2009) e Anghel *et al.* (2013) não possui efeito de neurotoxicidade. Contudo, a bula aprovada pela ANVISA em 29 de outubro de 2015 do medicamento Cellcept®, utilizado no estudo como suplementação do MMF informa que nos testes realizados, entre 3% e 10% dos pacientes apresentaram vertigem, depressão, convulsão, tremores, neuropatias, alucinações, delírio entre outros efeitos de ordem neurológica e além destes, apresentaram ganho de peso classificado como muito comum nos casos de transplantes cardíacos e

comum quando estes pacientes foram submetidos a transplante renal e hepático.

A ausência de alterações morfoquantitativas dos neurônios de áreas corticais e subcorticais nos diferentes grupos estudados não confirma notoriamente ausência de efeitos dos imunossupressores no Sistema Nervoso Central. Desta forma, outros métodos investigativos tornam-se necessários para avaliar os efeitos neurotóxicos dos imunossupressores em diferentes regiões do encéfalo.

Estudos futuros podem incluir o uso de imunohistoquímica para incluir novos parâmetros nas análises, assim, como o uso de doses neurotóxicas para melhorar a acurácia das análises nos animais experimentais.

## 4 | CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo experimental permitiu concluir que não foram identificadas alterações no número de células das regiões corticais e subcorticais estudadas. Não houve alterações significativas na densidade numérica e densidade de área dos corpos celulares dos neurônios do córtex frontal, temporal e parietal, bem como do corpo amigdalóide e do hipocampo.

## REFERÊNCIAS

ANGHEL, D.; TANASESCU, R.; CAMPEANU, A.; et al. **Neurotoxicity of immunosuppressive therapies in organ transplantation.** *Mædica*, v. 8, n. 2, p. 170–5, Jun 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865126/>. Acesso em: 26 out. 2020.

ASAI, A. et al. **High level calcineurin activity predisposes neuronal cells to apoptosis.** *J Biol Chem*, v. 274, n. 48, p. 34450-8, Nov 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10567426/>. Acesso em: 26 out. 2020.

BALDINI, M.; BARTOLINI, E.; GORI, S.; et al. **Epilepsy after neuroimaging normalization in a woman with Tacrolimus-related posterior reversible encephalopathy syndrome.** *Epilepsy & behavior : E&B*, v. 17, n. 4, p. 558–60, Abr 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171145/>. Acesso em: 26 out. 2020.

BECHSTEIN, Wolf O. Bechstein W. **Neurotoxicity of calcineurin inhibitors.** *Transplant International*, v. 13, n. 5, p. 313–326, Jun 2000. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1432-2277.2000.tb01004.x>. Acesso em: 26 out. 2020

BUTCHER, S. P.; HENSHALL, D. C.; TERAMURA, Y.; IWASAKI, K.; SHARKEY, J. **Neuroprotective actions of FK506 in experimental stroke: in vivo evidence against an antiexcitotoxic mechanism.** *The Journal of neuroscience*, v. 17, n. 18, p. 6939–46, Aug 1997. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/9278529>. Acesso em: 26 out. 2020.

DHAR, Rajat; HUMAN, Theresa. **Central Nervous System Complications After Transplantation.** *Neurologic Clinics*, v. 29, n. 4, p. 943–972, Nov 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073386191100048X?via%3Dihub>. Acesso em: 26 out. 2020.

FROUD, T.; BAIDAL, D. A.; PONTE, G. et al. **Resolution of Neurotoxicity and  $\beta$ -Cell Toxicity in an Islet Transplant Recipient Following Substitution of Tacrolimus With MMF.** Cell Transplantation, v. 15, n. 7, p. 613–620, ago 2006. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3727/000000006783981639>. Acesso em: 26 out. 2020.

GLANEMANN, M.; KLUPP, J.; LANGREHR, J.; et al. **Mycophenolate mofetil is superior in combination with Tacrolimus compared to cyclosporine for immunosuppressive therapy after liver transplantation.** Transplantation Proceedings, v. 33, n. 1-2, p. 1069–1070, fev-mar. 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11267194/>. Acesso em: 26 out. 2020.

JIMÉNEZ-PÉREZ, M.; LOZANO REY, J. M.; MARÍN GARCÍA, D.; et al. **Efficacy and safety of monotherapy with mycophenolate mofetil in liver transplantation.** Transplantation proceedings, v. 38, n. 8, p. 2480–1, out 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17097974/>. Acesso em: 26 out. 2020.

MUKHERJEE, S.; MUKHERJEE, U. **A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation.** J Transplant, v. 2009, p. 701464, jul 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20130772/>. Acesso em: 26 out. 2020.

PAXINOS, G., WATSON, C. **The Rat Brain - in stereotaxic coordinates.** 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier (CD-ROM), 2005.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; GARDNER, P. **Farmacologia.** 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

SEVMIS, S.; KARAKAYALI, H.; EMIROGLU, R.; AKKOC, H.; HABERAL, M. **Tacrolimus-related seizure in the early postoperative period after liver transplantation.** Transplantation proceedings, v. 39, n. 4, p. 1211–3, mai 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17524935/>. Acesso em: 26 out. 2020.

VARGHESE, J.; REDDY, M. S.; VENUGOPAL, K.; et al. **Tacrolimus-related adverse effects in liver transplant recipients: its association with trough concentrations.** Indian journal of gastroenterology, v. 33, n. 3, p. 219–25, mai 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740447/>. Acesso em: 26 out. 2020.

WIJDICKS, Eelco F.M. **Neurotoxicity of immunosuppressive drugs.** Liver Transplantation, v. 7, n. 11, p. 937-942, nov 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11699028/>. Acesso em: 26 out. 2020.

ZHANG, Wei; EGASHIRA, Nobuaki; MASUDA, Satoshi. **Recent topics on the mechanisms of immunosuppressive therapy-related neurotoxicities.** International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 13, p. 3210, jun 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261959/>. Acesso em: 26 out. 2020.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Acinético-rígida 62, 63, 66, 67, 69, 70

ADEM 96, 97, 98

Agitação psicomotora 54, 74, 75

Amnésia global transitória 20, 22

Avaliação neurológica 1, 2, 119

### B

Biópsia muscular 34, 35, 36, 100, 105

### C

Cefaléia primária 81, 88

Cérebro 2, 3, 4, 13, 14, 21, 25, 26, 45, 47

Coproporfíria hereditária 56, 57, 58, 59, 60

Corpo caloso 5, 14, 15, 16, 17, 45, 47, 48, 49, 50, 51

Creutzfeldt-Jakob 73, 74, 75, 78, 79

### D

Demência 54, 64, 74, 75, 78, 157, 158

Demência de Alzheimer 54, 158

Diagnóstico 3, 11, 12, 14, 21, 22, 45, 46, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 78, 79, 85, 87, 89, 96, 98, 99, 104, 105, 108, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 133, 141, 142, 143, 145, 147, 151, 152, 154, 159, 161, 162

Doença 10, 12, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 47, 54, 58, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 78, 79, 81, 83, 86, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 114, 117, 126, 127, 137, 141, 142, 143, 144, 145, 149, 153, 154, 157, 159, 160

Doença de Kennedy 34

Doença pediátrica 37, 38

Dor abdominal 56, 57, 58, 59, 60

### E

Enxaqueca 21, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90

Epilepsia 24, 45, 46, 47, 50, 51, 52, 53, 80, 81, 82, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92

Epilepsia do lobo temporal 45, 46, 50, 51

Estreptococo beta-hemolíticos do grupo A 38



## **F**

Fraqueza 31, 34, 35, 36, 58, 103, 104, 107, 108, 142, 143

FTA-ABS 96, 97, 98

## **I**

Imagens ponderadas em difusão 45, 50

Imunossupressores 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32

Infecção 11, 12, 13, 17, 37, 38, 39, 41, 42, 89

## **J**

Jovem 63, 78

## **L**

Leucoencefalite 96, 97

## **M**

Memória episódica 20, 22

Micofenolato 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31

Miopatia 34, 99, 100

## **N**

Neonatos 2, 10, 18

Neuropsiquiatria 38

Neuropsiquiátrica 37, 38, 39

Neurosífilis 96, 97, 98

## **P**

PANDAS 38, 39, 40, 41, 42, 43

Parkinson 62, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 71, 72

Porfiria 56, 57, 59, 60

Proteína priônica 74

## **R**

Recorrência 20, 21, 22, 58

## **S**

Saúde 1, 22, 23, 38, 39, 41, 42, 45, 63, 70, 81, 92, 106, 117, 118, 119, 128, 129, 130, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 139, 147, 158, 165

Síndromes neurotóxicas 25

Subtipos 63

## **T**


Tacrolimus 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33

## **U**

Ultrassonografia transfontanelar 1, 2, 3, 5, 17

# FRENTE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NA NEUROLOGIA 3

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

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


[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora

Ano 2021

# FRENTE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA NA NEUROLOGIA 3

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br) 

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br) 

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

[www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br) 

 **Atena**  
Editora

Ano 2021