

ÓXIDO NÍTRICO NA PATOGENIA DA RAIVA

Natália Nunes da Silva¹ e-mail: natalianunesi@hotmail.com;
Sabrina Gomes de Oliveira¹ (Orientador)

¹Centro Universitário Tiradentes/Biomedicina/Alagoas, AL

Área de conhecimento: 4.00.00.00-1 - Ciências da saúde;
Subárea de conhecimento: 2.12.01.01-3 - Virologia

RESUMO

Introdução: A raiva humana é uma doença viral transmitida por animais e considerada fatal ao homem em quase 100% dos casos, no mundo apenas cinco pessoas obtiveram a cura, nesses casos foram implantados o protocolo de Milwaukee, onde o paciente é induzido ao coma e realizada terapias específicas com antivirais. A Transmissão ocorre através do contato com a saliva do animal infectado, por mordidas e até mesmo na pele íntegra, também pode ser transmitida através de inalação em cavernas com grandes quantidades de morcegos infectados, por transplante de órgãos como fígado, rins e pulmão e transplante de córnea. Quando o vírus inocula no indivíduo ele chega a percorrer 1cm por dia até chegar no Sistema Nervoso Central (SNC), devido seu deslocamento ocorrer por neurotransmissores e não pela corrente sanguínea onde há numerosas células que fazem parte do sistema imunológico, acaba favorecendo-o para que se aloje não dando tempo de o organismo reagir. O vírus possui afinidade pelo SNC causando uma agressiva disfunção neuronal e consequentemente elevação da quantidade de Óxido Nítrico (ON), há hipóteses de que ele pode mediar a disfunção neuronal. A produção de ON ocorre naturalmente no nosso organismo através de várias células, esse processo depende de várias substâncias como o oxigênio, NADPH, flavinas e biopterinas. Vale ressaltar que a biopterina é uma medicação utilizada inicialmente no tratamento do paciente com a patogenia da raiva humana. **Objetivo:** Verificar a possibilidade de um inibidor para limitar a quantidade de ON e analisar o tratamento com biopterina, visto que ela auxiliar na síntese de ON. **Metodologia:** Foi realizada revisão bibliográfica com estudo de artigos científicos englobando Raiva humana e Óxido nítrico. Objetivou-se a compreensão do assunto englobando vários estudos anteriores. Dos 36 artigos, seguiu-se à leitura de cada resumo/artigo, evidenciando aqueles que responderam ao objetivo proposto por este estudo. **Resultado:** Foram realizados testes semiquantitativos para detecção de ON no sistema nervoso central em camundongos infectados com o vírus da raiva, a detecção foi mínima ou nula inicialmente, após surgirem os primeiros sinais clínicos da doença o teste se repetiu e a quantidade de ON no sistema nervoso central cresceu gradativamente. **Conclusão:** Abordamos a raiva humana e vimos que apesar de ser uma doença antiga e grave, é ainda bastante negligenciada. Os sinais clínicos desta doença são bastante

agressivos, afetando principalmente o sistema nervoso, com base nisso, vimos que um fator responsável pela disfunção neuronal da doença é o óxido nítrico. De acordo com as pesquisas científicas descritas na literatura, conforme surgiam os sinais clínicos da doença as taxas de óxido nítrico no SNC aumentavam, sugerindo considerar a possibilidade de um inibidor para limitar a quantidade de óxido nítrico, sabendo que a ação dele benéfica ou maléfica é baseada na quantidade dessa substância presente, e analisar a ação da Biopterina, visto que, ela pode auxiliar na síntese de ON e também é uma medicação usada em pacientes com a patologia.

PALAVRAS-CHAVE: *Disfunção Neuronal, Óxido Nítrico, Raiva.*

ABSTRACT

Introduction: Human rabies is a viral disease transmitted by animals and considered fatal to humans in almost 100% of cases; in the world, only five people were cured; in these cases, the Milwaukee protocol was implanted, where the patient is induced to coma and specific antiviral therapies. Transmission occurs through contact with the infected animal's saliva, bites and even whole skin. It can also be transmitted through inhalation in caves with large numbers of infected bats, by transplantation of organs such as liver, kidneys and lungs, and transplantation of the cornea. When the virus inoculates in the individual, it reaches 1 cm per day until reaching the Central Nervous System (CNS), because its displacement occurs by neurotransmitters and not by the bloodstream where there are numerous cells that are part of the immune system, ends up favoring it that is housed not giving the body time to react. The virus has affinity for the CNS causing an aggressive neuronal dysfunction and, consequently, an increase in the amount of Nitric Oxide (NO), there is a possibility that it can mediate neuronal dysfunction. The production of NO occurs naturally in our body through several cells, this process depends on various substances like oxygen, NADPH, flavins and bipterins. It is noteworthy that bipterin is a medication used initially in the treatment of the patient with the pathogenesis of human rabies. **Objective:** To consider the possibility of an inhibitor to limit the amount of ON and to analyze the treatment with bipterin, since it helps in the synthesis of ON. **Methodology:** A bibliographic review was carried out with a study of scientific articles encompassing human rabies and nitric oxide. The objective was to understand the subject encompassing several previous studies. Of the 36 articles, we followed the reading of each abstract / article, evidencing those that responded to the objective proposed by this study. **Results:** Semiquantitative tests were performed for the detection of NO in the central nervous system in mice infected with the rabies virus. The detection was minimal or null initially, after the first clinical signs of the disease appeared, the test was repeated and the amount of ON in the system central nervous system gradually increased. **Conclusion:** We approach human rabies and we have seen that despite being an ancient and serious disease, it is still quite neglected. The clinical signs of this disease are quite aggressive, affecting mainly the nervous system, based on this, we saw that a factor responsible for the neuronal dysfunction of the disease is nitric oxide. According to the scientific studies described in the literature, as the clinical signs of the disease appeared the rates of nitric oxide in the CNS increased, suggesting to consider the possibility of an inhibitor to limit the amount of nitric oxide, knowing that the action of it beneficial or evil is based on the amount of this substance present, and to analyze the action of Bipterin in the synthesis of nitric oxide, since it may aid in the synthesis of ON and is also a medication used in patients with the pathogenesis.

KEYWORDS: Neuronal Dysfunction, Nitric Oxide, Rabies.

REFERÊNCIAS/REFERENCES:

AKAIKE, T., WEIHE, E., SCHAEFER, M. K-H., FU, Z. F., ZHENG, Y. M., VOGEL, W. H., SCHMIDT, H. H. W., KOPROWSKI, H., DIETZSCHOLD, B.- J. **Neurovirol., in press** (1995).

CREPIN P, AUDRY L, ROTIVAL Y, GACOIN A , CAROFF C, BOURHY H. **Intravital diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid.** Journal of Clinical Microbiology (1998).

CHARLES AUFRRAY; FRANÇOIS ROUGEON, **Purificação de RNA mensageiro de cadeia pesada de imunoglobulina de camundongos de RNA de tumor de mieloma total.** (1980)

D. CRAIG HOOPER, S. TSUYOSHI OHNISHI, RHONDA KEAN, YOSHIHIRO NUMAGAMI, BERNHARD DIETZSCHOLD AND HILARY KOPROWSKI- **Local Nitric Oxide Production in Viral and Autoimmune Diseases of the Central Nervous System** -, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 92, No. 12 (Jun. 6, 1995).

DUSSE, LUCI MARIA SANT'ANA; VIEIRA, LAURO MELLO AND CARVALHO, MARIA DAS GRAÇAS. **Revisão sobre óxido nítrico.** *J. Bras. Patol. Med. Lab.* (2003)

E.M. SOUTHEM **Detecção de seqüências específicas entre fragmentos de DNA separados por eletroforese em gel.** (1975).

F. WEILAND, JH COX, MEYER S, E DAHME E MJ REDDEHASE **Paralisia neurítica do vírus da raiva: imunopatogênese da raiva paralítica não fatal.**(1992)

HATZ CF, KUENZLI E, M. Funk Rabies: relevance, prevention, and management in travel medicine. (2012).

HEMACHUDHA T, UGOLINI G, WACHARAPLUESADEE S, SUNGKARAT W, SHUANGSHOTI S, LAOTHAMATAS J. **Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management.** *Lancet Neurol.* (2013)

KOPROWSKI H, ZHENG YM, HEBER-KATZ E, et al. **In vivo expression of inducible nitric oxide synthase in experimentally induced neurologic diseases.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (1993)

KUBRINA, L. N., CALDWELL, W. S., MORDVINTCEV, P. I., MALENKOVA, I. V. & VANIN, A. F. (1992) SHANKAR V, DIETZSCHOLD B, KOPROWSHI H; **Entrada direta do vírus da raiva no sistema nervoso central sem replicação local prévia.**(1991)

LEUNG AK, DAVIES HD, HON KL. **Rabies: epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis.** (2007).

MIRELA TINUCCI COSTA, RITA DE CÁSSIA FABENI, KARINA PREISSING APTEKMANN, ROSÂNGELA RACARIAS MACHADO **Diferentes papéis do óxido nítrico com ênfase nas neoplasias.** (2003)

R. FLORA FILHO, B. ZILBERSTEIN, **Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções.**(2000)

RICARDO DE L. BARRETO; CARLOS ROQUE D. CORREIA ; MARCELO N. MUSCARÁ· **Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos.** (2005)

RUPPRECHT CE, BARRETT J, BRIGGS D, CLIQUET F, FOOKS AR, LUMLERTDACHA B, MESLIN FX, MÜLER T, LH Nel, SCHNEIDER C, TORDO N, WANDELER AI. **Raiva pode ser erradicada?** *Dev Biol (Basel).* 2008

SATO, S., TOMINAGA, T., OHNISHI, T. & OHNISHI, S. T. **Estudo de ressonância paramagnética eletrônica na produção de óxido nítrico durante isquemia e reperfusão focal cerebral em ratos.** (1994)

SOUTHERN, E. **Detecção de seqüências específicas entre fragmentos de DNA separados por eletroforese em gel.** (1975)

TOMINAGA, T., SATO, S., OHNISHI, T. & OHNISHI, S. T. **Cereb. Blood Flow Metab.** (1994)

XAVIER, SHEILA MATOS-**Comparação dos métodos de inoculação intra-cerebral em camundongos (musculus) e de inoculação em cultura de células BHK-21 (C13), no diagnóstico da raiva.** (2005)

XIE, Q.-W., CHO, H. J., CALAYCAY, J., MUMFORD, R. A., SWIDEREK, K. M., LEE, T. D., DING, A., TROSO, T. & NATHAN, C. **Clonagem e caracterização da óxido nítrico sintase indutível em macrófagos de camundongos.** (1992)

BABBONI, SELENE DANIELA; MODOLO, JOSÉ RAFAEL. **Raiva: origem, importância e aspectos históricos.** UNOPAR Científica. Ciências Biológicas e da Saúde, v. 13. (2011).

DENNIS L, KASPER STEPHEN L, HAUSER J, LARRY JAMESON, ANTHONY S, FAUCI, DAN L, LONGO, JOSEPH LOSCALZO. **Medicina Interna de Harrison** - 2 Volumes – 19.ed

SOUZA PATRICIA, ARAÚJO BRUNO, SILVA LAURA. **Farmacologia Clínica, textos informativos.** Brasília, DF. (2012)

BORGES, THAIS HELENA COSTA GIRÃO- **Triagem in vitro de compostos naturais com potencial ação contra o vírus da raiva.** (2012). Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/132620>>

CASTILHO, JULIANA. **Terapias antivirais para raiva.** Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/wrd2011/juliana-terapia-antivirais-para-raiva.pdf>>.

FERNANDES, ELAINE. **Patogenia da raiva: trajeto do vírus rumo ao SNC.** Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-pasteur/pdf/wrd2015/patogeniadaraivaatrajetoriadovirusrumoaosnc-elaineranierofernandes.pdf>>. Acesso em: 14 de abril de 2018.

WHO. Rabies information. Disponível em: <<http://www.who.int/rabies/en/>>.