

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS – DOUTORADO

Flavio Moreira de Moraes

**NÍVEIS DE GABA DIMINUEM EM ÁREAS DO CÉREBRO ASSOCIADAS À
NEURODEGENERAÇÃO NAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON:
revisão sistemática e metanálise**

Belo Horizonte

2024

Flavio Moreira de Moraes

**NÍVEIS DE GABA DIMINUEM EM ÁREAS DO CÉREBRO ASSOCIADAS À
NEURODEGENERAÇÃO NAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON:
revisão sistemática e metanálise**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Neurociências da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção
do título de doutor em Neurociências.

Orientadora: Profa. Angela Maria Ribeiro

Colaboradora: Pollyanna Vieira Gomes da Silva

Belo Horizonte

2024

043

Morais, Flavio Moreira de.

Níveis de gaba diminuem em áreas do cérebro associadas à neurodegeneração nas doenças de Alzheimer e Parkinson: revisão sistemática e metanálise [manuscrito] / Flavio Moreira de Morais. – 2024.

88 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Profa. Angela Maria Ribeiro. Colaboradora: Pollyanna Vieira Gomes da Silva.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Ácido gama-Aminobutírico. 3. Ácido Glutâmico. 4. Degeneração Neural. 5. Doença de Alzheimer. 6. Doença de Parkinson. I. Ribeiro, Angela Maria. II. Silva, Pollyanna Vieira Gomes da. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ICB - COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS - SECRETARIA
ATA DE DEFESA DE TESE DO ALUNO
FLAVIO MOREIRA DE MORAIS

Realizou-se, no dia 30 de setembro de 2024, às 14:00 horas, sala de videoconferência do ICB, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *Níveis de GABA diminuem em áreas do cérebro associadas à neurodegeneração nas doenças de Alzheimer e Parkinson: revisão sistemática e metanálise*, apresentada por FLAVIO MOREIRA DE MORAIS, número de registro 2020686028, graduado no curso de CIÊNCIAS BIOLÓGICAS, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Ângela Maria Ribeiro - Orientadora (UFMG), Profa. Cecilia Hedin Pereira (Fundação Oswaldo Cruz), Prof. Gilberto Fernando Xavier (USP), Prof. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira (UFMG), Prof. Fabrício de Araújo Moreira (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 30 de setembro de 2024.

Renata Angélica França Mendes - Secretária

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Profa. Ângela Maria Ribeiro (Doutora)

Profa. Cecilia Hedin Pereira (Doutora)

Prof. Gilberto Fernando Xavier (Doutor)

Prof. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira (Doutor)

Prof. Fabrício de Araújo Moreira (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por **Fabricio de Araujo Moreira, Professor do Magistério Superior**, em 11/10/2024, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Carlos Pinheiro de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 11/10/2024, às 17:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gilberto Fernando Xavier, Usuário Externo**, em 13/10/2024, às 09:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angela Maria Ribeiro, Professora do Magistério Superior**, em 22/10/2024, às 13:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cecilia Hedin Pereira, Usuário Externo**, em 25/11/2024, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 3636102 e o código CRC 23FE2AFC.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de realizar o sonho de fazer o doutorado e dedico esta tese à minha falecida querida tia e madrinha tia Tânia (TT), pessoa tão especial na minha vida, que está presente conosco no coração e na mente e que estaria muito feliz com esta conquista.

À minha querida família, por sempre me apoiar e me incentivar em todos os momentos da minha vida.

Às queridas orientadoras professora Angela Maria Ribeiro e Pollyanna Vieira Gomes da Silva (Polly), pela orientação, carinho, amizade, apoio, que foram muito importantes para o trabalho.

Aos meus amigos, pela amizade e companheirismo.

Ao falecido professor Raul, um grande professor e amigo que me inspirou a seguir a área da Neurociências e da carreira acadêmica e que estaria muito feliz com esta conquista.

A todos os professores que passaram pela minha vida que contribuíram para a minha formação através do conhecimento, despertando o meu interesse, a minha curiosidade, dedicação e carinho pela Ciência.

À Joana, pelo seu carinho, pela amizade e dedicação na formatação da tese.

À banca examinadora, professor Fabrício, professor Antônio, professor Gilberto, professora Cecília, professora Patrícia, professor Cleiton, professora Rita e professor Hani, pelo carinho em terem aceitado o convite e pela disponibilidade em ler esta tese.

Aos funcionários da secretaria de Neurociências, pela prestatividade e gentileza para resolver qualquer problema.

A FAPEMIG, pelo apoio financeiro.

BOLSA E FINANCIAMENTO

Tese financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas (FAPEMIG), com bolsa na categoria de Doutorado.

RESUMO

Introdução: Dados obtidos por nosso grupo e por outros autores direcionaram nosso interesse para uma melhor compreensão do envolvimento dos sistemas GABAérgico e glutamatérgico no processo neurodegenerativo. Começamos uma pesquisa mais aprofundada sobre esse assunto e encontramos vários dados aparentemente contraditórios, provavelmente do uso de diferentes modelos experimentais e condições de medição. Consideramos, portanto, relevante a realização de uma revisão sistemática seguida de uma meta-análise dos resultados, com o objetivo de responder a questões contraditórias sobre o envolvimento e a importância dos componentes desses dois sistemas no processo de neurodegeneração associado à doença de Alzheimer (DA) e à doença de Parkinson (DP). Não há levantamento sistemático na literatura com o objetivo de verificar a relevância e o grau de significância das relações entre os parâmetros GABAérgicos e glutamatérgicos e o fenômeno de neurodegeneração observado nessas doenças.

Método: Reunimos e analisamos os dados obtidos de vários estudos publicados nas bases de dados PubMed e Scopus entre 1987 e 2024, nos quais os autores mediram parâmetros moleculares em amostras obtidas post-mortem de pacientes e em modelos experimentais (roedores). O estudo foi dividido em duas etapas. A primeira etapa se concentrou nos processos neurodegenerativos de uma forma mais geral. Nessa fase, foram selecionados estudos em que as medições foram realizadas em amostras totais de cérebro e, portanto, sem especificar a região. A análise parcial dos dados obtidos na primeira etapa mostrou predominância de estudos abordando DA e DP e, além disso, indicou efeitos significativos na diminuição dos níveis de GABA. Para explorar ainda mais esse resultado, decidimos adicionar às palavras-chave da primeira etapa, a especificação das regiões cerebrais geralmente afetadas nessas duas condições e encontradas em estudos selecionados na primeira etapa. Isso incluiu as regiões do neocórtex, hipocampo, estriado e PAG. **Resultados:** Os principais achados da meta-análise, testando o efeito geral, foram que os níveis de GABA na DA são significativamente mais baixos no neocórtex de roedores ($Z=2,50$; $p=0,01$) e humanos ($Z=3,49$; $p=0,0005$) e no hipocampo de roedores ($Z=3,91$; p -valor $<0,0001$). Com esses dados, a diminuição do GABA também foi observada em amostras de cérebro humano inteiro ($Z = 3,66$; $p = 0,0003$). A expressão do receptor

GABA-A foi maior no neocórtex ($Z=2,47$; $p=0,01$) e hipocampo ($Z=2,49$; $p=0,01$) dos indivíduos afetados (roedores). Por outro lado, os níveis de glutamato não foram afetados em nenhuma dessas duas regiões, neocórtex e hipocampo, em roedores. Na doença de Parkinson, os níveis de GABA foram menores no estriado ($Z=2,53$; $p=0,01$) e PAG ($Z=2,59$; $p=0,009$) dos indivíduos afetados. Ao contrário da DA, não houve diferença nos níveis de GABA no neocórtex em humanos. Não houve diferenças nos níveis de glutamato no estriado e no neocórtex. **Conclusão:** com base nos dados aqui apresentados, verificamos que a literatura fornece uma visão geral inconclusiva das alterações nos níveis de GABA e componentes GABAérgicos nas áreas cerebrais de pacientes com DA e DP e, portanto, agrupar os dados usando o método de meta-análise representa uma importante contribuição do presente estudo. Os dados corroboram evidências recentes de que as descrições originais de doenças neurodegenerativas como sendo principalmente devidas a lesões nos sistemas dopaminérgicos no mesencéfalo para DP e lesões colinérgicas e glutamatérgicas hipocampais para DA e outras demências devem ser atualizadas dentro de um conceito de neurodegeneração multissistêmica, onde um declínio funcional progressivo do sistema GABAérgico precisa ser mais bem considerado e melhor estudado.

Palavras-chave: GABA, glutamato, neurodegeneração, Alzheimer, Parkinson

ABSTRACT

Background: Data obtained by our group and by other authors directed our interest towards better understanding the involvement of the GABAergic and glutamatergic systems in the neurodegenerative process. We began a more in-depth search into this subject and came across various apparently contradictory data, most likely from the use of different experimental models and measurement conditions. We therefore considered it relevant to carry out a systematic review followed by a meta-analysis of the results, with the aim of answering contradictory questions about the involvement and importance of components of these two systems in the neurodegeneration process associated with AD and PD. There is no systematic survey in the literature aimed at verifying the relevance and degree of significance of the relationships between GABAergic and glutamatergic parameters and the neurodegeneration phenomenon observed in these diseases. **Method:** We gathered and analyzed the data obtained from various studies published in the PubMed and Scopus databases between 1987 and 2024, in which the authors measured molecular parameters in samples obtained post-mortem from patients and in experimental models (rodents). The study was divided into two stages. The first stage focused on neurodegenerative processes in a more general way. In this phase, studies were selected in which the measurements were carried out on total brain samples and therefore without specifying the region. The partial analysis of the data obtained in the first stage showed a predominance of studies addressing AD and PD and, in addition, indicated significant effects on decreasing GABA levels. To further explore this result, we decided to add to the keywords of the first stage, the specification of brain regions generally affected in these two conditions and found in studies selected in the first stage. This included the regions of the neocortex, hippocampus, striatum and PAG. **Results:** The main findings of the meta-analysis, testing for the overall effect, were that GABA levels in AD are significantly lower in the neocortex of rodents ($Z=2.50$; $p\text{-value}=0.01$) and humans ($Z=3.49$; $p\text{-value}=0.0005$) and in the hippocampus of rodents ($Z=3.91$; $p\text{-value}<0.0001$). This data, decreased GABA was also observed in human whole brain samples ($Z=3.66$; $p\text{-value}=0.0003$). GABA-A receptor expression was higher in the neocortex ($Z=2.47$; $p\text{-value}=0.01$) and hippocampus ($Z=2.49$; $p\text{-value}=0.01$) of affected individuals (rodents). On the other hand, glutamate levels were not affected in either of these two regions, neocortex and hippocampus, in rodents. In Parkinson's disease, GABA levels were lower in the striatum ($Z=2.53$; $p\text{-value}=0.01$) and PAG ($Z=2.59$; $p\text{-value}=0.009$) of affected individuals. Unlike AD, there was no

difference in GABA levels in the neocortex in humans. There were no differences in glutamate levels in the striatum and neocortex. **Conclusion:** based on the data presented here, we found that the literature provides an inconclusive overview of changes in GABA levels and GABAergic components in the brain areas of patients with AD and PD, and therefore grouping the data using the meta-analysis method represents an important contribution of the present study. The data corroborate recent evidence that the original descriptions of neurodegenerative diseases as being mainly due to lesions in dopaminergic systems in the midbrain for PD and hippocampal cholinergic and glutamatergic lesions for AD and other dementias should be updated within a concept of multisystem neurodegeneration, where a progressive functional decline of the GABAergic system needs to be further considered and better studied.

Keywords: GABA, glutamate, neurodegeneration, Alzheimer, Parkinson

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema do Ciclo GLU/GABA-glutamina.....	22
Figura 2: Exemplo de um Gráfico em Floresta.....	40
Figura 3: Fluxograma: dados do processo de seleção dos estudos/artigos.....	42
Figura 4: Níveis de GABA no cérebro de roedores.....	44
Figura 5: Expressão do receptor GABA-A no cérebro de roedores.....	45
Figura 6: GABA no cérebro de indivíduos com doenças neurodegen.....	46
Figura 7: Níveis de glutamato no cérebro de roedores.....	47
Figura 8: Níveis de GABA no neocórtex de modelos de roedores, Alzheimer.....	48
Figura 9: GABA no hipocampo de modelos de roedores, Alzheimer.....	49
Figura 10: Expressão do receptor GABA-A no neocórtex de modelos de roedores, Alzheimer.....	50
Figura 11: Expressão do receptor GABA-A no hipocampo de modelos de roedores, Alzheimer.....	51
Figura 12: Níveis de vGAT no hipocampo de modelos de neurodegeneração, Alzheimer.....	52
Figura 13: Níveis de GABA no estriado de modelos de roedores, Parkinson.....	53
Figura 14: Níveis de GABA na PAG dos modelos de roedores, Parkinson.....	55
Figura 15: Níveis de GABA no cérebro de indivíduos diagnosticados com DA, neocortex.....	56
Figura 16: Níveis de GABA no cérebro de indivíduos diagnosticados com DP, neocortex.....	57
Figura 17: Níveis de glutamato no neocórtex de modelos de roedores, DA.....	58
Figura 18: Níveis de glutamato no hipocampo de modelos de roedores, DA.....	59
Figura 19: Níveis de glutamato no estriado de modelos de roedores, Parkinson.....	61
Figura 20: Níveis de glutamato no neocórtex de modelos de roedores, DP.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo dos resultados da primeira etapa.....	63
Tabela 2: Resumo dos resultados da segunda etapa.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

SIGLA – NOME COMPLETO

6-OHDA - 6-hydroxydopamine= modelo de Parkinson induzido por essa substância

AMPA- Ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico

ApoE- Apolipoproteína E

APP- *Beta- Amyloid Precursor Protein*= Proteína Precursora de Beta-amiloide

A β - *Amyloid beta* = peptídeo Beta-amiloide

A β -42- *Amyloid beta 42*= peptídeo Beta-amiloide com 42 aminoácidos

Arc- *Activity-Regulated Cytoskeleton-associated*= *proteína do citoesqueleto*

CDK5- *Cyclin Dependent Kinase 5*= cinase dependente de ciclina 5.

CPF- Córtex pré-frontal

DA- Doença de Alzheimer

DP- Doença de Parkinson

GABA- Ácido Gama-aminobutírico

GABA-A- Receptor Ionotrópico tipo A de GABA

GABA-B- Receptor Ionotrópico tipo B de GABA

GABA-C- Receptor Metabotrópico tipo C de GABA

Gln- Glutamina

Glu- Glutamato

GSK3 β - *Glycogen Synthase Kinase 3*

Gt (g)- Transportador de glutamato nas Células Gliais

Gt (n)- Transportador de glutamato nos Neurônios

LPS- Lipopolysaccharide= lipopolissacarídeo

LTP- *Long Term Potentiation* =Potenciação de Longa Duração

LRP- *Low-density lipoprotein Receptor-related Protein*

MPTP- 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina

NMDA- Receptores Ionotrópicos Ácido N-metil-D-aspartato

OMS- Organização Mundial de Saúde

PARKIN- Gene relacionado a doença de Parkinson

PINK-1- Gene relacionado a doença de Parkinson

PS-1 - PreSenilina 1

PS-2 - PreSenilina 2

REM- Rapid Eye Moviment = Movimento Rápido dos olhos

SNC- Sistema Nervoso Central

β- beta

γ- gama

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 O problema/questão central	17
1.2 Aspectos gerais	19
1.3 Parâmetros GABAérgicos, glutamatérgicos e processos neurodegenerativos, com foco na Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson	19
1.4 Doença de Alzheimer	24
1.5 Modelos experimentais da Doença de Alzheimer	27
1.6 Doença de Parkinson	28
1.7 Modelos experimentais da Doença de Parkinson	30
1.8 Revisão sistemática	30
1.9 Metanálise	31
2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA	32
3 HIPÓTESES	34
4 OBJETIVOS	35
5 MÉTODOS	36
5.1 Tamanho da amostra	36
5.2 Estratégia de busca de artigos/estudos	37
5.3 Métodos de revisão	38
5.4 Análise estatística	39
5.5 Apresentação e Expressão dos resultados da metanálise	39
6 RESULTADOS	42
6.1 Dados do processo de seleção dos artigos	42
6.2 Resultados primeira etapa	44
6.3 Resultados da Segunda etapa	48
6.4 Resumo dos resultados	63
7 DISCUSSÃO	65
8 CONCLUSÃO	74
REFERÊNCIAS	75
GLOSSÁRIO	82
ANEXOS	84

1 INTRODUÇÃO

1.1 O problema/questão central

As bases neurobiológicas do processo de aprendizado e memória vêm sendo intensivamente investigadas por pesquisadores do mundo inteiro, principalmente no que se refere ao aprendizado e memória espacial, que são os componentes cognitivos primeiramente afetados nos casos de doenças neurodegenerativas. Contudo, apesar dos esforços de vários grupos de pesquisas, muito ainda permanece desconhecido sobre os mecanismos moleculares relacionados a estes processos cognitivos (Nicola, 2021; Yaniv, 2018; Nunes, 2018) e aos que resultam em perda neuronal e comprometimento de funções cognitivas, emocionais e motoras (Santos et al., 2021). Isto torna extremamente relevante os estudos para o entendimento da fisiologia celular e molecular que atuam como base destas funções, mas, também de suas disfunções, como ocorrem em doenças neurodegenerativas.

Resultados obtidos no LANEK (Romano; Ribeiro, 2021), usando modelo experimental de roedores, mostraram que durante o processo de aprendizagem espacial ocorre um aumento significativo dos níveis do neurotransmissor de Ácido γ -aminobutírico (GABA), mas não do glutamato (Glu) no hipocampo dos animais, sugerindo um papel deste neurotransmissor no mecanismo neurobiológico do processo de aprendizado. Em estudos anteriores, havíamos observado correlações significativas entre as concentrações de GABA e glutamato e entre as concentrações destes neurotransmissores com o desempenho dos animais nas etapas iniciais do processo de aprendizagem (Sena, 2013). Nosso grupo mostrou também evidências de que o prejuízo no desempenho cognitivo em tarefas de navegação espacial, induzidas por insultos que causam neurodegeneração (p.ex. deficiência de tiamina, envelhecimento) ocorre na fase inicial do processo de aprendizado e a repetição da tarefa pode reverter os déficits inicialmente observados (Pires, 2005; Vigil et al., 2010; Rêgo, 2014). Observamos ainda que a restrição de tiamina durante o desenvolvimento induz disfunções na cognição espacial e altera os níveis de GABA e glutamato em algumas regiões cerebrais (Freitas-Silva et al., 2010). Usando técnicas de análise proteômica mostramos que a deficiência de tiamina aumenta a expressão da enzima glutamato descarboxilase (Nunes et al., 2018), possivelmente como um efeito

compensatório para aumentar os níveis de GABA reduzidos pela deficiência da tiamina, indo de encontro com a ideia de que os níveis de GABA no hipocampo são relevantes para o desempenho de roedores na execução de tarefa espacial.

Outros autores, mostraram evidências que o desequilíbrio dos sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos resulta em danos no processo de neurogênese (Sun et al., 2009) e assim, danos em funções cognitivas, como a memória (Taupin et al., 2006). Dados de diferentes estudos mostram que o circuito GABAérgico é importante para o aprendizado e memória (McNally et al., 2008; Toso et al., 2007).

Assim, os dados obtidos pelo nosso grupo e por outros autores direcionaram o nosso interesse para entender melhor o envolvimento dos sistemas excitatórios e inibitórios, no processo neurodegenerativo. Iniciamos uma busca mais aprofundada deste assunto e nos deparamos com vários dados aparentemente contraditórios na literatura (Bazzigaluppi et al., 2001; Rissman et al., 2007, Courne et al., 2013; Kovac et al., 2014, Jerónimo-Santo et al., 2015; Patel et al., 2017; Sharma et al., 2018, Ben et al., 2019, Li et al., 2019). As contradições, muito provavelmente, são provenientes do uso de modelos experimentais e condições de medidas diferentes. Sendo assim, consideramos a relevância de um estudo de revisão sistemática seguida de uma metanálise dos resultados, com a finalidade de organizar as informações, interpretar e tentar esclarecer as eventuais contradições. Um estudo usando uma metanálise dos dados pode facilitar a compreensão e interpretação das variáveis, possibilitando um planejamento mais adequado de estudos futuros, através da elaboração de novas questões baseadas nos diferentes achados neste campo do conhecimento, nas últimas décadas. Assim, utilizando critérios bem definidos e também considerando as informações sobre as variáveis dependentes e independentes, registrando os tipos de modelos, os métodos de medidas e amostras utilizadas em cada estudo, objetivamos contribuir para com o esclarecimento da seguinte questão central: qual o envolvimento de parâmetros gabaérgicos e glutamatérgicos (p.ex. níveis dos neurotransmissores GABA e Glutamato) na morte de neurônios que acontece nas doenças neurodegenerativas, como na Doença de Alzheimer (DA) e Doença de Parkinson (DP)?

1.2 Aspectos gerais

Conforme mencionado acima, as questões levantadas no presente estudo se referem aos papéis dos sistemas neuroquímicos cerebrais, GABAérgicos e glutamatérgicos, nos processos de neurodegeneração associados, especificamente, às DA e DP. A primeira questão a ser respondida (1ª etapa do estudo) foi se existiriam alterações de parâmetros moleculares destes dois sistemas durante o processo de neurodegeneração no cérebro, utilizando dados obtidos de modelos experimentais roedores e humanos. A resposta à esta questão nos conduziu a uma segunda etapa que foi verificar se existem diferenças no comprometimento de parâmetros moleculares destes dois sistemas em regiões específicas do cérebro, quando se considera a DA e DP e, além disto, quais parâmetros e em quais regiões cerebrais seriam afetadas na DA e/ou DP.

Nesta sessão introdutória, apresentamos os tópicos relacionados a esses fenômenos e, por se tratar de um trabalho que utiliza os métodos de revisão sistemática e metanálise, abordaremos também, na Introdução, os fundamentos e os princípios destes dois instrumentos de pesquisa.

Portanto, os sub-tópicos da Introdução estão apresentados, na seguinte ordem:

- Parâmetros GABAérgicos e glutamatérgicos e processos neurodegenerativos, com foco na Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson
- Doença de Alzheimer
- Doença de Parkinson
- Revisão sistemática
- Metanálise

1.3 Parâmetros GABAérgicos, glutamatérgicos e processos neurodegenerativos, com foco na Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson

Os aminoácidos são os constituintes das proteínas e são necessários para o funcionamento adequado do sistema nervoso central (SNC) (Lieberman, 2000). Eles podem servir como precursores de neurotransmissores e neuromoduladores e alguns desempenham papel como neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico

(GABA) e o Glu, principais neurotransmissores inibitório e excitatório, respectivamente (Hou et al., 2015).

As diversas funções do SNC de mamíferos envolvem vários circuitos neuroquímicos, dentre eles o balanço entre os sistemas glutamatérgico e GABAérgico tem um papel importante, tanto para o desenvolvimento, quanto para a manutenção de funções cognitivas complexas, como aprendizado e memória (Foster; Kemp, 2006,). O equilíbrio funcional entre os dois sistemas regulatórios, inibitório e excitatório, está associado à vários processos fisiológicos como, neurogênese, migração celular e plasticidade neuronal (Nacher et al., 2002; Mcgee; Bredt, 2003; Foster; Kemp, 2006). Qualquer perturbação neste equilíbrio pode levar a múltiplas doenças neurológicas, dentre elas, as neurodegenerativas (Bak et al., 2006). Os neurônios liberadores de GABA e os liberadores de Glu formam a base para a coordenação de vários processos biológicos, através da modulação de receptores metabotrópicos acoplados à proteína G e receptores ionotrópicos constituídos de canais iônicos dependentes ou não de voltagem. Esses receptores representam as principais diversidades de modulações de padrões de disparo neuronal, plasticidade sináptica e, portanto, atividade da rede neural, necessária para a execução de funções complexas no SNC (Foster; Kemp, 2006).

A síntese do neurotransmissor GABA é mediada pela enzima descarboxilase do ácido glutâmico, catalisando a descarboxilação do Glu, formando GABA (Forman et al., 2006). A quantidade desse neurotransmissor presente no tecido cerebral, depende da quantidade dessa enzima funcional. Nos neurônios GABAérgicos o GABA é captado para dentro de vesículas sinápticas por um transportador específico, denominado transportador vesicular de GABA (vGAT) (Li et al., 2024). Em resposta a um potencial de ação, há liberação de neurotransmissor na fenda sináptica por fusão das vesículas sinápticas com a membrana pré sináptica (Forman et al., 2006).

No SNC, o Glu regula a atividade dos receptores ionotrópicos ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido- α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) e os receptores de cainato, propiciando o fluxo de cálcio para dentro da célula, modulando a Potenciação de Longo Prazo (LTP) e ativando a proteína cinase C (Refojo et al., 2011; Gafford et al., 2012). Os receptores metabotrópicos de glutamato são acoplados a diversos mecanismos efetores através das proteínas G. Existem pelo

menos oito subtipos desses receptores, classificados de acordo com características do mecanismo de tradução de sinais, homologia de sequência e farmacologia (Forman et al., 2006).

Há dois tipos de receptores de GABA ionotrópicos, constituídos por um canal de cloreto: GABA-A e GABA-C, sendo o GABA-A o principal receptor ionotrópico desse neurotransmissor. Os receptores de GABA metabotrópicos (GABA-B) são acoplados à proteína G e afetam as correntes iônicas dos neurônios através de segundos mensageiros (Forman et al., 2006).

Os dois neurotransmissores, Glu e GABA, estão amplamente distribuídos no SNC (Forman et al., 2006). No entanto, existem evidências de que o GABA está distribuído especialmente no sistema límbico¹, podendo causar inibição generalizada dos neurônios (Gao et al., 2014).

Um desequilíbrio na taxa GABA/Glu pode estar envolvido nos mecanismos de doenças, como as neurodegenerativas, induzindo apoptose em células de regiões cerebrais, como hipocampo e córtex pré-frontal (CPF). Alguns dados sugerem que a apoptose neuronal no hipocampo, depois de estresse traumático grave, está relacionada a um desequilíbrio entre as concentrações de GABA e Glu (Gao et al., 2014).

O desequilíbrio entre o glutamato e o GABA resulta na perda da força sináptica, que leva à neurodegeneração. Os neurônios são uns dos principais responsáveis na manutenção deste equilíbrio entre excitação-inibição (E/I). O desequilíbrio de E/I está envolvido nas doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson (Sood et al., 2021).

Uma interface metabólica importante entre neurônios e astrócitos, conhecido como ciclo Glu/ GABA-glutamina (**Figura 1**) envolve a liberação de Glu ou GABA dos neurônios, e sua posterior captação pelos astrócitos. Os astrócitos, em troca, liberam glutamina que é captada pelos neurônios. Estes usam essa glutamina como precursora de Glu (Bak et al., 2006). Existem evidências mostrando que esse ciclo está afetado em uma grande variedade de doenças neurológicas (Cruz; Cerdan, 1999).

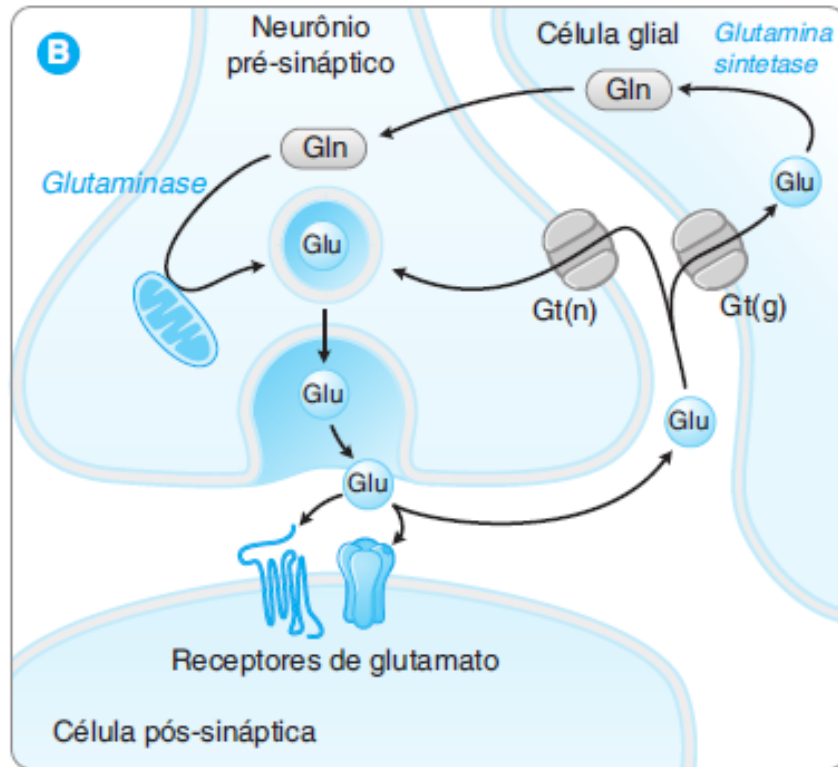


Figura 1. Esquema mostrando o Ciclo GLU/GABA- glutamina. Os transportadores de glutamato presentes nos neurônios [Gt(n)] e nas células gliais [Gt(g)] sequestram o glutamato (Glu) da fenda sináptica para suas respectivas células. Na célula glial, a enzima glutamina sintetase transforma o glutamato em glutamina (Gln). A seguir, a glutamina é transferida para o neurônio, que a converte novamente em glutamato através da glutaminase associada às mitocôndrias.

Praticamente todos os componentes moleculares conhecidos dos sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos têm sido considerados como potenciais alvos terapêuticos, no caso de desequilíbrio na taxa GABA/Glu. Por exemplo, os antagonistas do receptor NMDA, cetamina e memantina, têm apresentado utilidade terapêutica dependendo do estágio da doença e os moduladores alostéricos positivos de receptores GABA-A, como os benzodiazepínicos, também têm amplo uso na clínica neuropsiquiátrica. Nesses sistemas, drogas que modulam canais iônicos

voltagem-dependentes ou receptores acoplados à proteína G ou que seletivamente agem sobre subtipos de receptores GABAérgicos e glutamatérgicos ou atuam sobre transportadores, têm sido consideradas como potenciais medicamentos para se atingir o desejado equilíbrio de tolerabilidade e eficácia nos tratamentos de distúrbios funcionais do SNC.

Alguns medicamentos já estão sendo utilizados para o tratamento de alguns dos sintomas da doença de Alzheimer e da doença de Parkinson, com alvo nos receptores de Glu, como o receptor NMDA.

De forma similar ao uso da memantina na DA, ela também tem sido usada no tratamento da DP, com efeito terapêutico por interferir na neurotransmissão excessiva do glutamato na região dos núcleos da base (Sanar, 2021).

Outro aspecto a ser mencionado sobre as doenças neurodegenerativas têm sido relacionadas com o fenômeno da excitotoxicidade, considerada um dos mecanismos fisiopatológicos dessas doenças, que envolvem alterações glutamatérgicas e/ou GABAérgicas. O término da ativação dos receptores de Glu e, portanto, da neurotransmissão sináptica glutamatérgica, em situações fisiológicas, pode ocorrer por diferentes mecanismos: (i) pela recaptação do neurotransmissor por transportadores pré-sinápticos e gliais, (ii) dessensibilização do receptor, (iii) processo de endocitose e (iv) difusão do mesmo para outras regiões, fora da fenda sináptica. Em algumas doenças, o aumento da liberação de Glu ou uma alteração em qualquer um dos mecanismos mencionados acima, podem ocorrer. Como por exemplo, uma diminuição da recaptação do Glu, pode resultar em um ciclo de retroalimentação positiva, com conseqüente aumento dos níveis intracelulares de cálcio, lesão celular e ainda maior liberação de Glu. Esses processos, em conjunto, podem levar à excitotoxicidade, a qual induz morte neuronal (Forman et al., 2006).

Apesar dos avanços e evidências da importância dos parâmetros GABAérgicos e Glutamatérgicos em funções do SNC relacionadas com processos cognitivos e emocionais, muitos pontos continuam obscuros e muitas controvérsias podem ser verificadas na literatura (Bazzigaluppi et al., 2001; Rissman et al., 2007; Govindpani et al., 2017). Um melhor conhecimento das relações entre parâmetros GABAérgicos e/ou glutamatérgicos e características neuropatológicas das doenças

neurodegenerativas, esclarecendo melhor o envolvimento de componentes moleculares desses sistemas nessas doenças, poderá contribuir para a compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia dessas doenças. E, assim, abrir perspectivas para esclarecimentos de algumas das consequências, como aquelas associadas aos déficits cognitivos.

Dentre as doenças neurodegenerativas, as mais predominantes são a DA e a DP. Essas duas doenças, embora tenham uma característica patológica comum, que é a morte de neurônios, a etiologia é distinta, os circuitos neuroquímicos e regiões cerebrais comprometidas são diferentes, como também as consequências funcionais dos comprometimentos (Zhang et al., 2024; Blaszczyk et al., 2017).

Existem muitas evidências na literatura mostrando o envolvimento e a importância do sistema colinérgico na DA e o envolvimento e a importância do sistema dopaminérgico na DP. Esses dois sistemas, como os demais circuitos cerebrais são modulados de formas distintas, pelos sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos (Santos et al., 2021).

As alterações de vários sistemas neuroquímicos em várias regiões do cérebro, com conseqüente disfunções em processos de neurotransmissão, podem ser responsáveis por pelo menos alguns dos transtornos comportamentais e déficits cognitivos associados aos processos neurodegenerativos em seres humanos e roedores. Os sistemas neurotransmissores relativamente mais estudados são os sistemas colinérgico, serotoninérgico e dopaminérgico (Santos et al., 2021). Os estudos referentes aos sistemas GABAérgicos e Glutamatérgicos são relativamente mais recentes e as conclusões sobre a participação dos mesmos nas disfunções encontradas na DA e/ou na DP são ainda escassas e aparentemente contraditórias. Em vista disto, um estudo de revisão sistemática e uma metanálise agregando esses dados se tornam relevantes para responder as questões levantadas no presente estudo.

1.4 Doença de Alzheimer

A DA é a mais comum causa das demências, sendo responsável por 60% a 70% dos casos, acometendo cerca de 47,5 milhões de pessoas em todo o mundo. Ainda, conforme estimativas, o número de indivíduos acometido pela DA em 2050

pode chegar a 135 milhões. Além disso, de acordo com dados da ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE –OMS, a DA tem significativo impacto físico, psicológico, social e econômico, tanto sobre os cuidadores, como sobre todos os familiares (Oms, 2017).

A DA e o processo de envelhecimento normal são entidades diferentes, embora a segunda seja importante fator de risco para a primeira. A DA é caracterizada pelo déficit na memória e pelo menos uma das demais alterações cognitivas: afasia, apraxia, agnosia, deterioração da função executiva. Para o diagnóstico da DA, o paciente deve apresentar transtorno cognitivo intenso ou leve, surgimento insidioso da doença e progressão gradual de prejuízo em um ou mais domínios cognitivos, citados acima (Dsm, 2022).

Macroscopicamente, há redução do peso do encéfalo, em geral da ordem de 15 a 35%, e atrofia cortical difusa, bilateral e simétrica, predominando na parte medial do lobo temporal e nas áreas de associação dos lobos frontal e parietal, de intensidade variável, caracterizada por estreitamento dos giros e alargamento dos sulcos. A formação hipocampal (hipocampo, subículo e córtex entorrinal) diminui cerca de 60% nos pacientes em estágios avançados da doença, notando-se ainda correlação do grau de atrofia com o estadiamento neuropatológico e a duração da doença, bem como com a disfunção cognitiva. (Santos et al., 2021).

Em uma classificação geral, a doença de Alzheimer pode ser de 2 tipos: a esporádica, de início tardio, e a familiar. A primeira é a forma clinicamente predominante, na maioria dos casos, ocorrendo com início tardio e não é hereditária. Os mecanismos de acúmulo do peptídeo beta-amilóide na forma esporádica, bem como os mecanismos de sua toxicidade neuronal nas duas formas, apesar dos avanços, permanecem com vários pontos obscuros (Mahaman et al., 2022; Avetisyan et al., 2016).

A forma familiar é hereditária, de início precoce, causada em alguns casos por mutações em um ou mais dos seguintes 3 genes: o gene da proteína precursora de beta-amilóide (APP), os genes da presenilina 1 (PS-1) e presenilina 2 (PS-2). Essas mutações alteram o metabolismo da APP, aumentando a formação do peptídeo beta-amilóide 42 (A β -42) (Freitas et al., 2013). Em um estudo de 2016, bem abrangente, envolvendo todos os gêmeos registrados na Suécia, com idade superior a 65 anos,

foi confirmado, para o desenvolvimento da doença, a importância da influência da herança genética, tanto para os homens como para as mulheres (Gatz et al., 2016).

O fator de risco mais importante para a manifestação da DA é a idade, havendo unanimidade de que há um aumento exponencial na incidência e prevalência da doença à medida que a pessoa envelhece (Lage, 2002). A probabilidade de diagnóstico da doença dobra a cada cinco anos em pessoas na faixa etária de 65 a 85 anos (Vas et al., 2001). A prevalência da doença é maior em mulheres do que em homens. Essa diferença está relacionada ao fato de que as mulheres vivem mais anos depois de terem desenvolvido os sintomas iniciais de demência (Lage, 2002). Além disso, o estrógeno pode promover neuroproteção, envolvendo a habilidade desse hormônio em modular a apolipoproteína E (ApoE), cujo polimorfismo no gene ApoE é conhecido como sendo um fator de susceptibilidade para a DA, assim como polimorfismos para o gene da proteína receptora da ApoE (LRP) (Struble et al., 2008). Apesar da contradição existente entre muitos estudos atuais, sabemos que o polimorfismo da apoE é apenas um dos diversos fatores genéticos envolvidos na DA. A apoE desempenha um papel importante na instauração da DA, mas o simples fato de um indivíduo possuir, mesmo que em homozigose, a isoforma e4 (um dos alelos da ApoE), não implica necessariamente o desenvolvimento da doença (Liu et al., 2013).

O diagnóstico clínico da DA é feito com base no aparecimento dos sintomas e a partir da exclusão das outras demências. Contudo, a DA só é confirmada a partir do exame anatomopatológico, biópsia ou *post mortem*, do encéfalo. Os marcadores anatomopatológicos apresentados pelos pacientes com a DA são: o acúmulo de placas senis, os emaranhados neurofibrilares e a morte neuronal, com alargamento dos sulcos e dos ventrículos. (Dsm, 2022).

As **placas senis** são estruturas extracelulares formadas pela agregação do A β e este é formado a partir da clivagem da proteína APP, pelas enzimas β - e γ -secretases, levando à formação de sua forma monomérica, contendo 40 (A β -40) ou 42 aminoácidos (A β -42). Essas são vias metabólicas fisiológicas da APP. No entanto, alterações na atividade das enzimas que produzem e/ou degradam o A β podem resultar no acúmulo do peptídeo e formação de agregados peptídicos, que são os principais constituintes das placas senis. Portanto, em condições patológicas, o

peptídeo A β pode também se agregar formando oligômeros, que são potencialmente tóxicos, causando danos neuronais através da desregulação de vias de sinalização, que possuem diferentes intermediários moleculares (p.e., Fyn, FAK, GSK3 β e CDK5) e também a possíveis alterações em proteínas do citoesqueleto celular (p.e., envolvendo as proteínas *TAU* e tubulina) e outras proteínas sinápticas (p.e., Arc e Drebrina). (Crews; Masliah, 2010). A proteína APP pode também ser clivada pelas enzimas alfa e gama secretases, não havendo a formação do peptídeo A β , caracterizando-se a via metabólica não amiloidogênica da APP (De Strooper et al., 2010).

Outra característica anatomopatológica é o **emaranhado neurofibrilar**, que são estruturas intracelulares, presentes no espaço citoplasmático do neurônio. Esses representam o acúmulo de filamentos pareados helicoidais da fosfoproteína *TAU* hiperfosforiladas. A hiperfosforilação tende a desestruturar a *TAU* e a tubulina, proteínas do citoesqueleto neuronal, importantes para a estabilização dos microtúbulos na função de transporte celular, ocasionando, assim, a morte da célula. Esse processo parece ser desencadeado após o acúmulo do peptídeo A β , ou seja, da formação extracelular das placas senis (Barten; Albright, 2008).

As alterações decorrentes da hiperfosforilação da *TAU* parecem também regular e serem reguladas por alterações em proteínas relacionadas à formação de sinapses como Arc (proteína do citoesqueleto) e sinapsina (Crews; Masliah, 2010). A perda de comunicações sinápticas, em vários circuitos neuroquímicos, como colinérgico, glutamatérgico e GABAérgico, é o parâmetro que melhor se correlaciona com os declínios cognitivos apresentados pelos pacientes com DA (Palop; Mucke, 2010).

A primeira região afetada na DA é o córtex entorrinal, a qual se comunica com o hipocampo e, portanto, as lesões se espalham para esta região atingindo assim o sistema límbico¹. Estes danos provocam alterações de memória, emocionais e de humor. A próxima região comprometida é o neocórtex, provocando dificuldade com a linguagem e com a execução de tarefas diárias e ansiedade (Dsm, 2022).

1.5 Modelos experimentais da Doença de Alzheimer

São vários os modelos experimentais desenvolvidos para se estudar diferentes aspectos da DA. Dentre eles, mencionamos os seguintes: induzidos por D-galactose e beta amiloide de 25 a 35 aminoácidos (A β 25-35) (Deng et al., 2020), induzidos por escopolamina (Oyetayo et al., 2023) , modelos com mutações nas Proteína Precursora da β Amiloide (APP) e na Presenilina (PS1) denominados APP/PS1 (Watanabe et al., 2019) , modelos transgênicos em genes da proteína tau (SHR72) (Kovac et al. 2014) , superexpressão da proteína tau (htau) (Li et al., 2017), modelo que superexpressa APP e PS1 (A β PP-PS1) (Patel et al., 2017), modelo transgênico de Alzheimer (TgAD) (Bazzigaluppi et al., 2018), modelos transgênicos com cinco mutações diferentes da DA (5xFAD) (Li et al., 2024).

1.6 Doença de Parkinson

A segunda doença neurodegenerativa mais predominante é a DP. A DP esporádica é a mais comum das síndromes parkinsonianas, representando cerca de 85% dos casos. Essas síndromes podem ser classificadas pelas etiologias: estruturais (sendo representadas pelos tumores), secundárias medicamentosa (causada por uso de medicamentos), vascular, (relacionada a doenças cardiovasculares) e neurodegenerativas (com perdas celulares). Nas neurodegenerativas temos a DP esporádica e outros 4 tipos, que possuem progressão mais rápida e sem resposta ao tratamento usual da DP. Os 4 tipos são: (i) paralisia supranuclear progressiva, (ii) degeneração corticobasal, (iii) demência com corpos de Lewy e (iv) alterações de múltiplos sistemas (Sanar, 2021).

A lesão macroscópica característica é despigmentação da zona compacta da substância negra, que corresponde a perda neuronal. O mesmo pode ser observado no *locus ceruleus*. Os marcadores histológicos principais são os corpos de Lewy, neuritos de Lewy e perda neuronal. As regiões cerebrais comprometidas pelos corpos de Lewy são: estriado e as áreas nigroestriatais (Santos et al., 2021, Poewe et al., 2017).

A DP neurodegenerativa é definida pela degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra *pars compacta*, intimamente relacionados à regulação e controle dos movimentos do corpo, exercidos também por outras

estruturas cerebrais. A substância negra se localiza no mesencéfalo (Simon et al., 2020) e recebe esse nome pela sua coloração escura, devido à presença de melanina. Na DP, como na DA, também se observa marcas neuropatológicas constituídas de agregados intracelulares de proteínas, denominados **corpos de Lewy**. Os corpos de Lewy são inclusões citoplasmáticas formadas pela agregação de alfa-sinucleína insolúvel (Poewe et al., 2017).

A presença dos corpos de Lewy é um sinal para a DP esporádica, embora algumas formas raras da DP não apresentam esses agregados (Schneider; Alcalay, 2017). A alfa-sinucleína normalmente está presente nas sinapses, tendo um possível papel em funções associadas a vesícula sináptica. (Burre et al., 2018). A doença envolve outras regiões cerebrais e envolve outros neurônios, além dos dopaminérgicos, com alterações em diferentes sistemas neuroquímicos, como por exemplo: serotoninérgico, noradrenérgico e colinérgico (Santos et al., 2021). O diagnóstico clínico da DP se baseia nas características principalmente de alterações motoras, como tremor de repouso progressivo e bradicinesia. Alterações não motoras podem ser desenvolvidas anos antes dos déficits motores, como: constipação, depressão, distúrbio do sono REM e anosmia. Durante fases mais avançadas da doença, podem aparecer características não motoras adicionais, como declínio cognitivo, e disfunção autonômica (Sung; Nicholas, 2013).

A prevalência da DP também aumenta com a idade. A incidência aumenta de 5 a 10 vezes da sexta para a nona década de vida. (Marras et al., 2018). Com o envelhecimento da população, estima-se que a prevalência da DP dobre nas próximas 2 décadas (Dorsey et al., 2018). Em 2012, se previa, de forma similar a DA, que o ônus social e econômico da DP iria aumentar muito, a menos que sejam identificados tratamentos mais eficazes, meios de prevenção ou a cura. (Kaltenboeck et al., 2012). A maioria dos casos da DP é esporádica. Lesões cerebrais causadas por traumas e exposição a produtos químicos tóxicos podem aumentar o risco da DP. Mutações em certos genes como o gene PARKIN (Ubiquitin-protein ligase (E3) que induz uma forma juvenil e recessiva da DP) e PINK1 (codifica PTEN induced kinase 1) causam a doença e explicam em torno de 5 a 10% dos casos de DP. A hereditariedade da DP é 30%, sugerindo que a maior parte do risco para DP está relacionada a fatores ambientais e comportamentais. (Goldman et al., 2019).

A doença compreende disfunção mitocondrial, agregação de proteína, estresse oxidativo, autofagia comprometida e neuroinflamação. (Simon et al., 2020).

1.7 Modelos experimentais da Doença de Parkinson

São vários os modelos experimentais da DP e dentre eles destacamos: modelos induzidos por 6-hydroxydopamina (6-OHDA) (Zhang et al., 2020), por rotenona (Sharma et al., 2016), por aminocromo (Herrera et al., 2016), por lipopolissacarídeo (LPS) (Kumar et al., 2023), por tramadol (Raj et al., 2022), por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP) (Wang et al., 2015), modelo com triplicação do gene da alfa –sinucleína (SNCA) denominado SNCAx3, que funcionalmente se relaciona com o tráfico vesicular e liberação de neurotransmissores (Angelova et al., 2020), KD (mutação na kinase D1994S) (Mercatelli et al., 2019), nocaute do gene *leucine-rich repeat Kinase 2* (LRRK2 KO) (Mercatelli et al., 2019).

A diversidade de modelos pode dificultar na interpretação dos resultados obtidos em estudos que visam compreender aspectos da doença.

1.8 Revisão sistemática

A revisão sistemática é um importante método para a avaliação simultânea de um grupo de dados. É muito utilizada na área da saúde, relacionada a intervenções nesse setor (Atallah; Castro, 1998). Além disso, é um método muito relevante para identificar, reunir e analisar criticamente os estudos da literatura referentes a um determinado tema. Para realizar a revisão sistemática, primeiro se faz a pergunta da pesquisa. Depois, procura-se na literatura se já existe uma revisão sobre o tema de interesse. Caso não exista, se faz a elaboração do projeto de pesquisa. Após esse passo, se faz a busca dos artigos através das palavras-chave e critérios de inclusão e exclusão. A busca pelos artigos pode ser feita por um revisor ou mais revisores. Após a seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, se faz a tabulação dos dados, seguida da interpretação, culminando nas conclusões finais do estudo (Ross et al., 1999).

A revisão sistemática se torna mais importante no caso de dados contraditórios presentes na literatura e dados dispersos em relação à diversidade de tipos de amostras, modelos e abordagens experimentais. Portanto, a diversidade de estudos e contradições impedem uma conclusão sobre determinada hipótese, fazendo com

que a revisão sistemática, associada à metanálise, possa ser um instrumento importante para esclarecer essas questões.

1.9 Metanálise

A metanálise é um método estatístico que permite agrupar os dados de vários estudos e analisá-los como se fossem parte de apenas um amplo estudo, produzindo estimativas que resumem o todo, chamadas de estimativas metanalíticas (Rodrigues; Ziegelmann, 2010). Esse método quantitativo combina os dados oriundos de vários estudos, selecionados através de uma revisão sistemática. A metanálise pode ser realizada em todas as áreas, sendo uma ferramenta poderosa na síntese de dados de estudos da literatura. Os estudos selecionados são avaliados por meio de metanálise, que constitui um conjunto de métodos quantitativos utilizados para contrastar e combinar dados de uma revisão sistemática. Na área da saúde, são realizadas metanálises de assuntos que apresentem controvérsias na literatura (Regina, 2022). Os pressupostos para uma metanálise são: homogeneidade, similaridade e consistência (HTAnalyse, 2024).

Por essas razões, institutos de saúde e agências governamentais em vários países têm encorajado e requisitado pesquisadores para conduzir metanálises de pesquisas com os dados existentes, antes de investir em novos trabalhos (Borenstein et al., 2009). O termo “metanálise” foi utilizado pela primeira vez pelo psicólogo Gene Glass, em 1976, em um artigo intitulado “Primary, secondary and meta-analysis of research” (Glass, 1976). Muitos estudos individuais são relativamente pequenos, com baixo poder e peso, para se inferir uma conclusão confiável a partir apenas deles isoladamente. Logo, se justifica realizar uma metanálise, combinando esses estudos individuais, como se eles estivessem sido retirados de apenas um amplo estudo, bem abrangente, permitindo uma conclusão muito mais próxima da realidade (Whitehead, 2002).

2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

Embora existam vários estudos, clínicos e experimentais, envolvendo medidas de parâmetros GABAérgicos e Glutamatérgicos, os dados mostram a existência de controvérsias em relação ao papel de componentes moleculares desses dois sistemas neuroquímicos no processo de neurodegeneração na DA e DP (Pappata et al., 2010; Rissman et al., 2003). Essas contradições podem ser aparentes, no sentido de que acontecem devido ao uso, por exemplo, de amostras diferentes para proceder as medidas e/ou coletas de amostras em estágios distintos do processo neurodegenerativo e/ou o uso de diferentes tipos de modelos experimentais, destacando-se a importância de uma revisão sistemática seguida de uma metanálise dos dados obtidos, neste campo do conhecimento. Apesar dos avanços biotecnológicos dos últimos anos, não existe ainda marcadores que possam ser usados para confirmar *in vivo* os diagnósticos diferenciais da DA e DP, indicando a importância de estudos que possam contribuir para entender melhor as eventuais diferenças moleculares entre as doenças neurodegenerativas.

Por muitos anos, os sistemas mais estudados nestes processos tem sido os sistemas colinérgicos, principalmente, e glutamatérgico na DA e, o dopaminérgico na DP, refletindo a necessidade de se investir mais no estudo sobre o grau de comprometimento de outros sistemas neuroquímicos, que é o vem acontecendo nas últimas décadas. Destes estudos tem-se obtido evidências sobre o papel de outros sistemas, incluindo os sistemas regulatórios GABAérgicos e Glutamatérgicos, nos processos neurodegenerativos. No entanto, muitas dessas evidências apresentam contradições, o que dificulta a elaboração de conclusões (Santos et al., 2021). Para exemplificar, alguns estudos mostram a relação desses sistemas com processos neurodegenerativos (Alghamdi et al., 2018; Sharma et al., 2016), enquanto outros mostram que não há relação entre eles (Bazzigaluppi et al., 2018; Kovac et al., 2014).

Nosso grupo mostrou evidências de que a deficiência de tiamina, que leva à encefalopatia de Wernicke, também uma doença neurodegenerativa, pode afetar os sistemas GABAérgicos e/ou glutamatérgicos (Carvalho et al., 2006). Também mostramos evidências de que a aquisição de uma tarefa que envolve a memória espacial, um dos tipos de memória primeiramente afetada em doenças

neurodegenerativas, como a DA, induz um aumento significativo dos níveis de GABA na região do hipocampo, em camundongos Swiss, sugerindo um papel deste neurotransmissor como componente do substrato neurobiológico do aprendizado (Romano; Ribeiro, 2021).

Não existe na literatura um levantamento sistemático com os objetivos de se verificar a relevância e o grau de significância das relações entre parâmetros GABAérgicos e/ou glutamatérgicos e os fenômenos da neurodegeneração, nas DA e/ou DP. A compreensão destas relações poderá contribuir para o entendimento das bases moleculares associadas à perda neuronal nestas doenças.

Sendo assim, no presente trabalho, objetivamos realizar uma revisão sistemática seguida de metanálise para avaliar as relações entre alterações funcionais e morfológicas, em componentes dos sistemas de neurotransmissão, que envolvem o GABA e/ou glutamato (parâmetros GABAérgicos e glutamatérgicos) e processos neurodegenerativos. E em um segundo momento, estendendo e ampliando os focos do estudo sobre as DA e DP, em modelos experimentais roedores e em seres humanos.

3 HIPÓTESES

1ª etapa:

Existem relações entre alterações funcionais ou morfológicas de componentes dos sistemas GABAérgico e/ou glutamatérgico e processos neurodegenerativos.

2ª. etapa:

As alterações nos parâmetros GABAérgicos e/ou Glutamatérgicos são distintas quando se considera os processos neurodegenerativos da DA e DP em regiões específicas do cérebro de modelos experimentais roedores e humanos.

4 OBJETIVOS

1ª etapa:

Avaliar as relações entre parâmetros GABAérgicos e/ou glutamatérgicos (neurotransmissor, receptor ou transportador) e processos neurodegenerativos, considerando dados obtidos *post mortem* de pacientes e de modelos experimentais roedores, em medidas no encéfalo, sem especificar a região.

2ª etapa

Avaliar as relações entre parâmetros GABAérgicos e/ou glutamatérgicos (neurotransmissor, receptor ou transportador) na DA e na DP, considerando dados obtidos *post mortem* de pacientes e de modelos experimentais roedores, em diferentes regiões cerebrais.

5 MÉTODOS

Por se tratar de uma revisão sistemática, detalhamos abaixo, a estratégia PICO utilizada, sendo:

P (Pacientes/População): seres humanos diagnosticados com DA e/ou DP (dados obtidos em amostras *post-mortem*) e modelos experimentais da DA e/ou DP.

I (Intervenção): mecanismo de disfunções neuronais centrais, com foco em parâmetros glutamatérgicos e gabaérgicos.

C (Comparação): dados obtidos de amostras (humanos ou modelos experimentais) caracterizadas como teste=DA e Controle, DP e Controle, e DA e DP.

O (Resultado(s)): alterações funcionais e morfológicas em parâmetros glutaminérgico e/ou gabaérgicos centrais.

5.1 Tamanho da amostra

Os dados foram coletados por meio de uma revisão sistemática utilizando as bases de dados PubMed e Scopus, no período de 1987 a 2024, com estratégia de busca especificada por palavras-chave. Todos os dados dos estudos que atenderam aos critérios de inclusão, apresentados a seguir, foram analisados. Não foi utilizada uma busca na literatura cinzenta, que se refere a dados não publicados.

5.1.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na análise estudos publicados até 2024, que analisaram componentes dos sistemas GABAérgico e/ou glutamatérgico em processos neurodegenerativos abrangendo os seguintes aspectos:

- Estudos clínicos;
- Modelo animal experimental;
- Culturas de células primárias e organotípicas;
- Dados originais.

5.1.2 Critérios de exclusão

Estudos em que:

- Os dados representaram publicações duplicadas do mesmo autor.

5.2 Estratégia de busca de artigos/estudos

A busca foi realizada utilizando-se palavras-chave em inglês e foram selecionados os artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão. A estratégia de busca foi dividida em 2 etapas. Na primeira etapa, foi feita uma pesquisa sobre processos neurodegenerativos, mais genérica, e baseou-se nas seguintes composições de palavras-chave:

- *brain AND neurodegeneration AND GABA, e*
- *brain AND neurodegeneration AND glutamate.*

Após essa busca, constatamos a predominância de artigos abordando a DA e DP e incluímos as palavras-chave, nas seguintes composições, constituindo então, a segunda etapa do presente estudo:

- *Alzheimer AND neurodegeneration AND GABA;*
- *Alzheimer AND neurodegeneration AND glutamate;*
- *Parkinson AND neurodegeneration AND GABA, e*
- *Parkinson AND neurodegeneration AND glutamate.*
- *GABA AND Parkinson AND Hippocampus;*
- *GABA AND Parkinson AND striatum*
- *GABA AND Parkinson AND Cortex;*
- *GABA AND Parkinson AND PAG;*
- *GABA AND Alzheimer AND Hippocampus;*
- *GABA AND Alzheimer AND striatum*
- *GABA AND Alzheimer AND Cortex, e*
- *GABA AND Alzheimer AND PAG.*

5.3 Métodos de revisão

5.3.1 Seleção dos estudos (artigos)

Os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, após busca eletrônica no PubMed e Scopus, no período de 1987 a 2024, utilizando as palavras-chave apresentadas acima. A seleção dos artigos foi feita por dois revisores, utilizando-se o método cego. Quaisquer questões relacionadas à inclusão ou não de algum artigo/dado foram discutidas com o coordenador, que, utilizando o método cego, decidiu pela inclusão ou exclusão dos dados. O mesmo procedimento foi adotado para a tabulação dos dados. O programa ENDNOTE basic virtual version (endereço <http://endnote.com/product-details/basic>), da Thomson Reuters, foi utilizado para alocar os resumos e artigos selecionados para a pesquisa.

5.3.2 Extração de dados

Os dados dos artigos foram tabulados em uma planilha Excel™, registrando as seguintes variáveis: referência do artigo, tipo de estudo, indivíduo, tipo de amostra (por exemplo, cultura, tecido, amostras post mortem de pacientes cerebrais, amostras cerebrais de roedores.), doença/processo neurodegenerativo, componentes do sistema GABA, glutamato, GABA/glutamato (liberação, captação, receptores, transportadores).

Os dados extraídos de cada grupo experimental foram tamanhos amostrais, médias e desvio-padrão da média. Se o estudo relatou o erro padrão da média, este foi usado para calcular o desvio padrão. Em alguns estudos, esses valores foram obtidos diretamente do texto. Se não explícitos, os valores numéricos foram calculados a partir de gráficos. Os tamanhos das barras que representam as médias e desvios-padrão (ou erros-padrão) dos grupos controle e acometido foram medidos por meio de uma régua, em mm. Com base no valor da barra média de controle e na medida dessa barra em mm usando a régua e na medida da barra do grupo experimental em mm usando a régua, uma regra de três foi usada para encontrar o valor médio do grupo experimental.

5.4 Análise estatística

Os estudos selecionados foram avaliados por meio de metanálise, que constitui um conjunto de métodos quantitativos utilizados para contrastar e combinar dados de uma revisão sistemática. Os pesos dos estudos são o inverso das variâncias de cada estudo. O programa RevMan, versão 5.4 (<http://tech.cochrane.org/revman/>) foi utilizado para realizar a metanálise. Os estudos foram agrupados buscando homogeneidade, separando estudos com modelo experimental de roedores daqueles com seres humanos. Estudos que se referiam à mesma doença, ao mesmo componente do sistema GABA e glutamato e à mesma área cerebral foram agrupados para posterior análise estatística.

A estimativa da diferença global entre os grupos controle e afetado (experimentais) é uma média ponderada dos estudos individuais em que os pesos são o inverso da variabilidade de cada estudo. Essa variabilidade representa a soma da variância dentro de cada estudo e a medida de heterogeneidade entre os estudos.

A heterogeneidade foi medida e avaliada para verificar a existência de heterogeneidade usando o teste Q de Cochran, a medida de Tau² ou a estatística I² de Higgins e Thompson. No presente trabalho, o modelo de efeitos aleatórios e todos os testes citados acima foram utilizados para avaliar a extensão da heterogeneidade.

Os resultados são apresentados em Gráficos de Floresta, destacando-se os dados do teste de efeito global, valores de Z e valores de P, considerando $P < 0,05$ como significativos, nível de probabilidade utilizada como padrão em estudos de metaanálise.

5.5 Apresentação e Expressão dos resultados da metanálise

Conforme mencionado, neste trabalho foram selecionados os estudos que avaliaram os níveis de GABA e glutamato na doença de Parkinson e na doença de Alzheimer em modelo experimental usando roedores. A expressão do receptor GABA-A também foi avaliado considerando estudos em modelo experimental da doença de Alzheimer usando roedores. Além disto, os níveis de GABA foram avaliados a partir de dados obtidos de estudos em humanos na doença de Alzheimer.

Os resultados são apresentados em Gráficos de Floresta ou Forest Plot, que é um formato de gráfico usado para apresentar resultados de metanálise.

Segue abaixo, **Figura 2**, um exemplo de um **Gráfico de Floresta**:

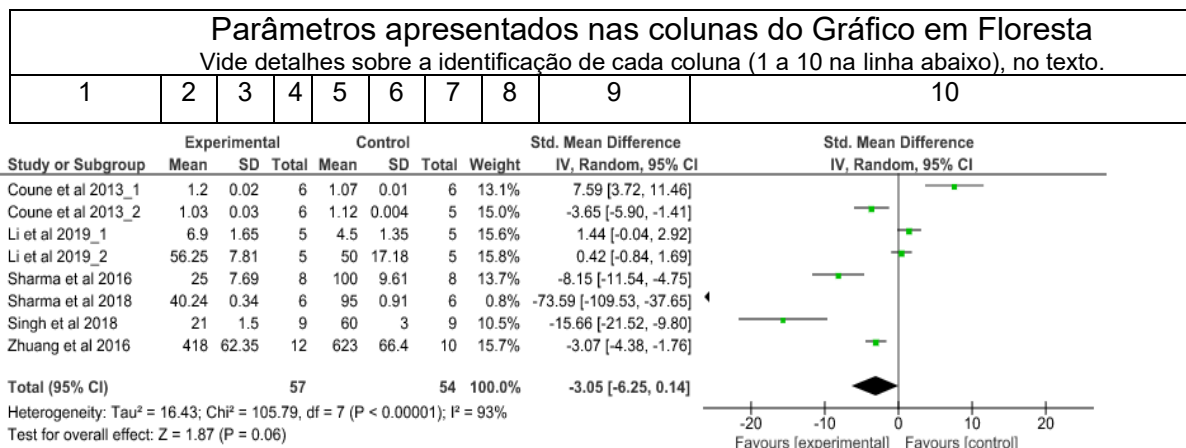


Figura 2. Exemplo de gráfico de Floresta.

A **Figura 2**, apresenta: A primeira coluna que corresponde à identificação do estudo (neste caso representado pelo autor e ano de publicação, sendo que a referência completa de cada estudo consta na Lista de Referências, apresentada depois da sessão Discussão). Na segunda e na terceira colunas estão representadas as Médias e Desvios Padrões, respectivamente, para o Grupo Experimental e, a quinta e sexta colunas para o Grupo Controle. O valor apresentado na oitava coluna corresponde ao peso de cada publicação para o resultado agregado da metanálise. A quarta e a sétima colunas representam o número de indivíduos de cada grupo. A nona coluna apresenta a forma numérica através da diferença padronizada entre as médias dos grupos experimental e controle, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, utilizando o modelo de efeitos aleatórios.

A forma gráfica é apresentada na décima coluna. A diferença entre os grupos, Controle e Experimental, em cada estudo, é representada por um quadrado no centro de cada linha horizontal, que representa o intervalo de confiança de cada estudo. A localização do quadrado representa o tamanho da diferença entre os grupos (coluna 9), enquanto sua área reflete o peso atribuído ao estudo (coluna 8). A **diferença global** entre os grupos é representada por um **losango** sendo que, a localização (ponto médio da diagonal horizontal) e tamanho no sentido horizontal, representam, respectivamente, a estimativa pontual dessa diferença e a precisão da estimativa. A

linha vertical, também chamada de linha de nulidade, representa a ausência de diferença entre os grupos. Na parte inferior do gráfico aparecem os valores relativos às medidas de **heterogeneidade**² (Tau², I² e o teste Q) e, também do teste para o efeito global³ (Z). Sobre os valores de P que aparecem no gráfico, o primeiro referente à heterogeneidade indica que se for menor que 0.05, devemos rejeitar a hipótese nula, que diz que há homogeneidade entre os estudos. O segundo referente ao valor de Z indica que se o valor de P for menor que 0.05, devemos rejeitar a hipótese nula, de igualdade dos grupos, indicando que há evidências de diferença entre eles.

O termo “Experimental” se refere ao grupo de indivíduos afetados pelo Alzheimer ou Parkinson (modelo da doença ou paciente) e “Controle”, ao grupo dos não afetados. Nos gráficos abaixo, *favours* [Experimental], significa que o grupo Experimental foi favorecido em relação ao grupo controle. Por exemplo, se o gráfico apresenta dados sobre os níveis de GABA, o significado do termo *Favours* [Experimental] indica os estudos que favorecem a versão de que os níveis de GABA são menores em indivíduos afetados. Por outro lado, podemos exemplificar com os dados obtidos de estudos sobre os níveis da expressão do receptor GABA-A, onde o termo *favours* [control] significa que o grupo Controle é favorecido, ou seja, do lado dos Controles estão os estudos que favorecem a versão de que a expressão do receptor GABA-A é maior nos indivíduos afetados.

6 RESULTADOS

6.1 Dados do processo de seleção dos artigos

A **figura 03** (Painéis A e B), apresenta os dados sobre o processo de seleção dos artigos, nas 2 etapas do presente estudo, seguindo os critérios de inclusão e exclusão.

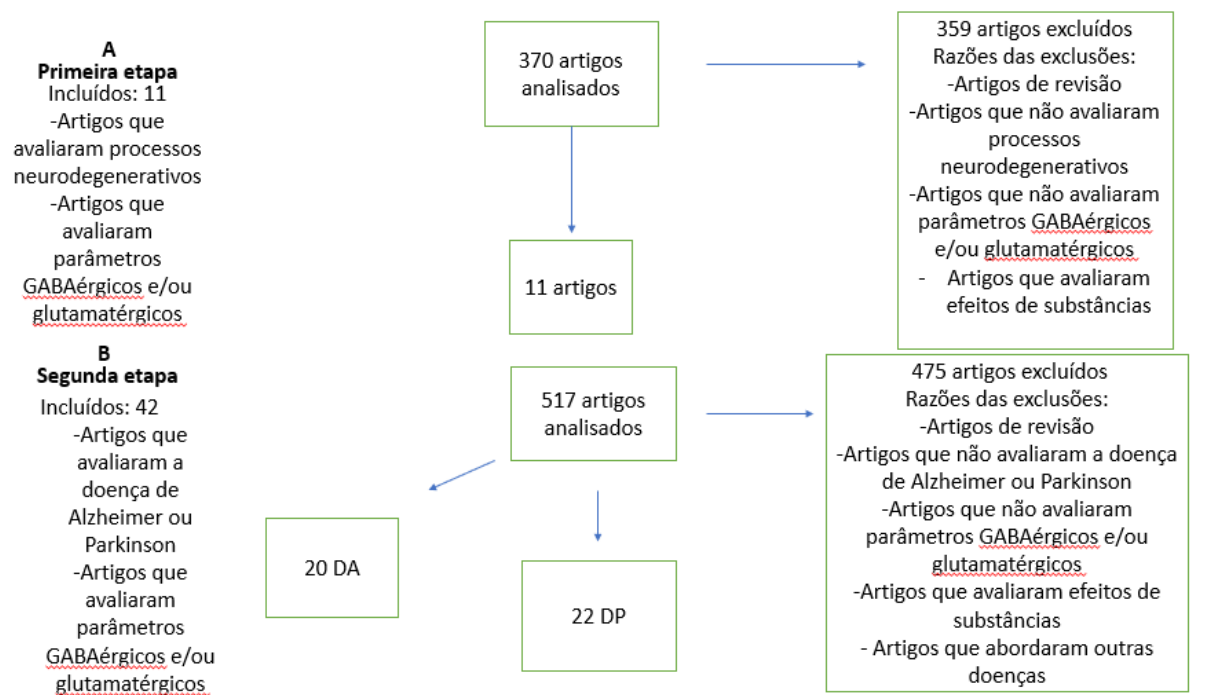


Figura 03 - Fluxograma mostrando dados sobre o processo de seleção dos estudos/artigos. **Painel A: primeira etapa:** composição das palavras-chave=brain AND neurodegeneration AND GABA, e brain AND neurodegeneration AND glutamate. **Painel B: segunda etapa:** Alzheimer AND neurodegeneration AND GABA; Alzheimer AND neurodegeneration AND glutamate; Parkinson AND neurodegeneration AND GABA, e Parkinson AND neurodegeneration AND glutamate; GABA AND Parkinson AND Hippocampus; GABA AND Parkinson AND striatum; GABA AND Parkinson AND Cortex; GABA AND Parkinson AND PAG; GABA AND Alzheimer AND Hippocampus; GABA AND Alzheimer AND striatum; GABA AND Alzheimer AND Cortex, e GABA AND Alzheimer AND PAG.

Na primeira etapa da pesquisa foram utilizadas duas composições de palavras-chaves (*brain and neurodegeneration and GABA* e *brain and neurodegeneration and glutamate*). Como apresentado na **Figura 03**, nesta primeira fase de buscas foram analisados 370 artigos, dos quais 11 se tratava de estudos abordando processos

neurodegenerativos. Desses, foi encontrado 1 artigo sobre esclerose múltipla que foi feito em humanos, medindo glutamato. Não tivemos outros estudos do mesmo tipo na primeira etapa. Por isso não foi possível fazer a metanálise com somente esse estudo. Logo, a metanálise da etapa 1 foi feita com 10 artigos. Em uma segunda etapa, foram incluídas novas composições de palavras-chaves (*Alzheimer and neurodegeneration and Gaba*, *Alzheimer and neurodegeneration and glutamate*, *Parkinson and neurodegeneration and Gaba*, *Parkinson and neurodegeneration and glutamate*, *GABA and Parkinson and Hippocampus*; *GABA and Parkinson and striatum*; *GABA and Parkinson and Cortex*; *GABA and Parkinson and PAG*; *GABA and Alzheimer and Hippocampus*; *GABA and Alzheimer and striatum*; *GABA and Alzheimer and Cortex*, e *GABA and Alzheimer and PAG*). E com estas palavras-chaves foram analisados 517 artigos. Utilizando os critérios de Inclusão/Exclusão, 42 artigos foram selecionados para serem incluídos na metanálise, sendo 20 estudos abordando DA e 22 estudos abordando a DP. Uma quantidade significativa de artigos não foi incluída, por um ou mais dos motivos mencionados a seguir: (i) por se tratar de artigos de revisão, (ii) estudos que mencionam os termos referentes a uma ou mais das composições das palavras-chaves, mas que não apresentam dados originais sobre medidas das variáveis/parâmetros mencionados.

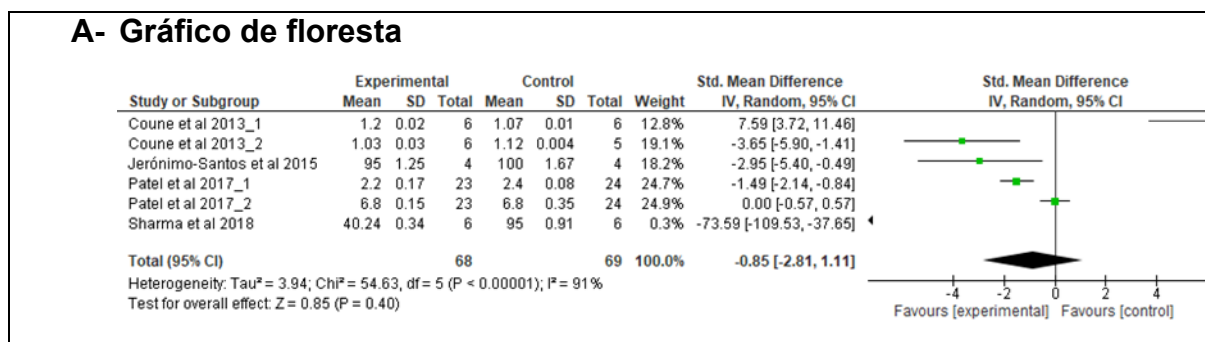
Primeiramente, vamos apresentar os dados obtidos na primeira etapa e depois os resultados da segunda etapa.

Em algumas metanálises, dados do mesmo artigo são registrados mais de uma vez (coluna 1), isto porque os autores realizaram mais de um tipo de estudo/comparação entre os grupos controle e o experimental.

Os estudos foram agrupados buscando a homogeneidade, havendo separação de estudos com modelo animal roedores daqueles com seres humanos. Foram agrupados os estudos que se referiram a processos neurodegenerativos (1ª etapa) e a mesma doença (Alzheimer ou Parkinson, 2ª etapa) e ao mesmo componente do sistema GABA e glutamato (1ª e 2ª etapas) e às mesmas áreas cerebrais (2ª etapa).

6.2 Resultados primeira etapa

6.2.1 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de GABA no encéfalo



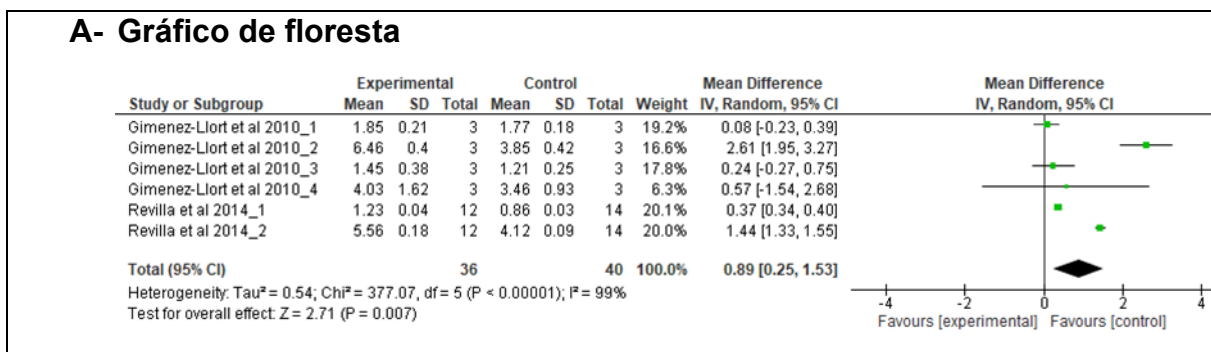
B- Tabela descritiva

Estudo	Parâmetros	Método	Comparações	Resultados
	Neurotransmissor		Controles x modelo de roedores	
Coune et al 2013_1	GABA	HPLC	Modelo induzido por 6-OHDA	Aumentou
Coune et al 2013_2	GABA	HPLC	Modelo alfa-sinucleína	Diminuiu
Jerónimo-Santos et al 2015	GABA	HPLC	Modelo AB25-35	Diminuiu
Patel et al 2017_1	GABA	Espectroscopia	ABetaPP-PSI, 15 minutos tempo de infusão	Diminuiu
Patel et al 2017_2	GABA	Espectroscopia	ABetaPP-PSI, 90 minutos tempo de infusão	N.S.
Sharma et al 2018	GABA	HPLC	Modelo induzido por rotenona	Diminuiu

Figura 4: Níveis de GABA no encéfalo de roedores como modelo de neurodegeneração. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave 'Brain and GABA and neurodegeneration'. Níveis de GABA em amostras cerebrais inteiras de roedores. Teste para efeito global, $Z=0,85$ ($P=0,40$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados obtidos em 4 artigos (6 estudos), comparando os níveis de GABA em modelos experimentais roedores entre os grupos controle e experimental. Não há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=0,85$; p -valor=0,40), e o intervalo de confiança inclui o zero.

6.2.2 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando expressão do receptor GABA-A no encéfalo



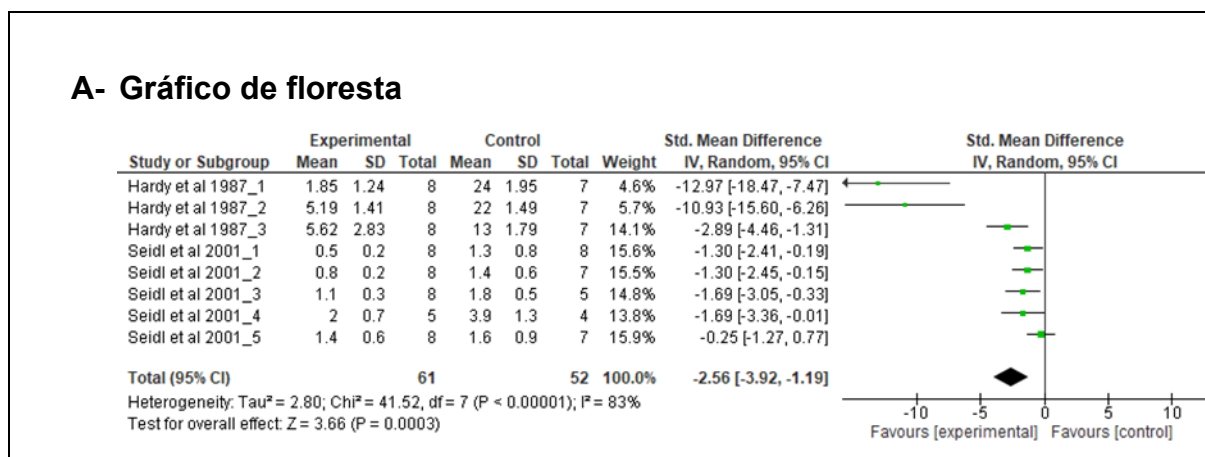
B- Tabela descritiva

Estudo	Parâmetros Receptor	Método	Comparações Controles x modelos	Resultados
Gimenez-Llort et al 2010_1	GABA-A	Imunohistoquímica	Modelo transgênico, machos 3xTg-AD SED	n.s.
Gimenez-Llort et al 2010_2	GABA-A	Imunohistoquímica	Modelo transgênico, machos 3xTg-AD EXE	Aumentou
Gimenez-Llort et al 2010_3	GABA-A	Imunohistoquímica	Modelo transgênico, fêmeas 3xTg-AD SED	n.s.
Gimenez-Llort et al 2010_4	GABA-A	Imunohistoquímica	Modelo transgênico, fêmeas 3xTg-AD EXE	n.s.
Revilla et al 2014_1	GABA-A	Imunohistoquímica	Modelo transgênico, 3xTg-AD SED	Aumentou
Revilla et al 2014_2	GABA-A	Imunohistoquímica	Modelo transgênico, 3xTg-AD EXE	Aumentou

Figura 5: Expressão do receptor GABA-A no encéfalo de roedores como modelo de neurodegeneração. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave 'Brain and GABA and neurodegeneration'. Expressão do receptor GABA-A em amostras cerebrais inteiras de roedores Teste para efeito global, $Z=2,71$ ($P=0,007$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados obtidos em 2 artigos (6 estudos), comparando a expressão do receptor GABA-A em modelos experimentais entre os grupos controle e experimental, considerando o modelo animal de roedores. Há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=2,71$; p-valor=0,007), indicando que a expressão de GABA-A é maior em indivíduos afetados.

6.2.3 Níveis de GABA no encéfalo de indivíduos diagnosticados com doenças neurodegenerativas, amostras post-mortem



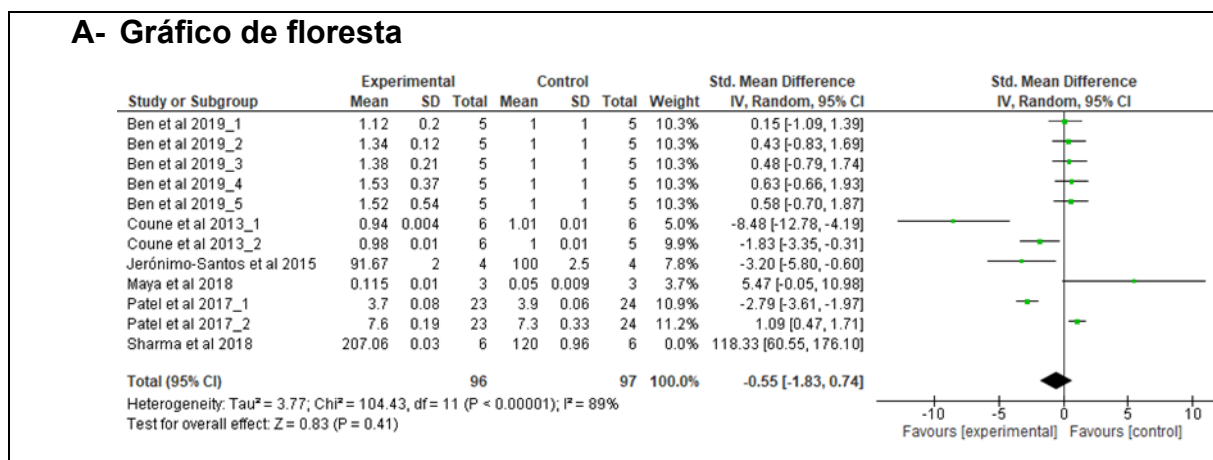
B- Tabela descritiva

Estudo	Parâmetros	Método	Comparações	Resultados
Hardy et al 1987_1	GABA	Imunohistoquímica	Controles x pacientes	diminuiu
Hardy et al 1987_2	GABA	Imunohistoquímica	Controles x pacientes	diminuiu
Hardy et al 1987_3	GABA	Imunohistoquímica	Controles x pacientes	diminuiu
Seidl et al 2001_1	GABA	HPLC	Controles x pacientes	diminuiu
Seidl et al 2001_2	GABA	HPLC	Controles x pacientes	diminuiu
Seidl et al 2001_3	GABA	HPLC	Controles x pacientes	diminuiu
Seidl et al 2001_4	GABA	HPLC	Controles x pacientes	diminuiu
Seidl et al 2001_5	GABA	HPLC	Controles x pacientes	n.s.

Figura 6: Níveis de GABA no encéfalo de indivíduos diagnosticados com doenças neurodegenerativas, amostras post-mortem. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave 'Brain and GABA and neurodegeneration'. Níveis de GABA em amostras post-mortem de cérebro inteiro. Teste para efeito global, $Z=3,66$ ($P=0,0003$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados obtidos em 2 artigos (8 estudos), comparando os níveis de GABA em amostras post mortem obtidas de indivíduos diagnosticados com doenças neurodegenerativas, entre os grupos controle e experimental (humanos). Há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=3,66$; p -valor=0,0003), indicando que os níveis de GABA são menores em indivíduos afetados.

6.2.4 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de glutamato no encéfalo



B- Tabela descritiva

Estudo	Parâmetros	Comparações	Resultados
	Neurotransmissor	Controles x modelos	
Ben et al 2019_1	Glutamato	Controle e modelo de Parkinson	N.S.
Ben et al 2019_2	Glutamato	Controle e modelo de Parkinson	n.s.
Ben et al 2019_3	Glutamato	Controle e modelo de Parkinson	N.S.
Ben et al 2019_4	Glutamato	Controle e modelo de Parkinson	N.S.
Ben et al 2019_5	Glutamato	Controle e modelo de Parkinson	N.S.
Coune et al 2013_1	Glutamato	Modelo induzido por 6-OHDA	Diminuiu
Coune et al 2013_2	Glutamato	Modelo de alfa-sinucleína	Diminuiu
Jerónimo-Santos et al 2015	Glutamato	Modelo AB25-35	Diminuiu
Maya et al 2018	Glutamato	Modelo de esclerose lateral amiotrófica	N.S.
Patel et al 2017_1	Glutamato	Modelo ABetaPP-PS1, tempo de infusão de glicose de 15 minutos	Diminuiu
Patel et al 2017_2	Glutamato	Modelo ABetaPP-PS1, tempo de infusão de glicose de 90 minutos	N.s.

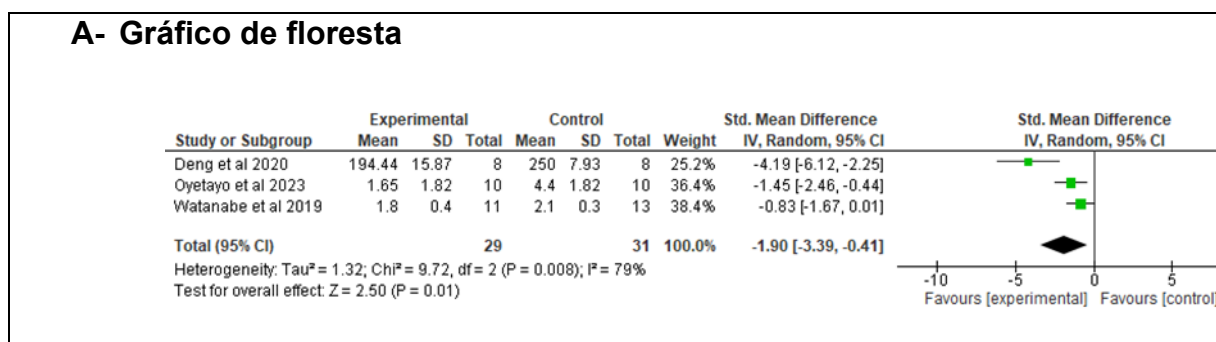
Figura 7: Níveis de glutamato no encéfalo de roedores como modelo de neurodegeneração. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave 'Brain and glutamate and neurodegeneration'. Níveis de glutamato em amostras cerebrais inteiras de roedores. Teste para efeito global, Z=0,83 (P=0,41). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados obtidos em 6 artigos (12 estudos), comparando os níveis de glutamato em modelos experimentais entre os grupos controle e experimental, modelo de roedores. Não há diferença significativa entre os

grupos, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=0,83$; $p\text{-valor}=0,41$), e o intervalo de confiança inclui o zero.

6.3 Resultados da Segunda etapa

6.3.1 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de GABA no neocórtex na doença de Alzheimer



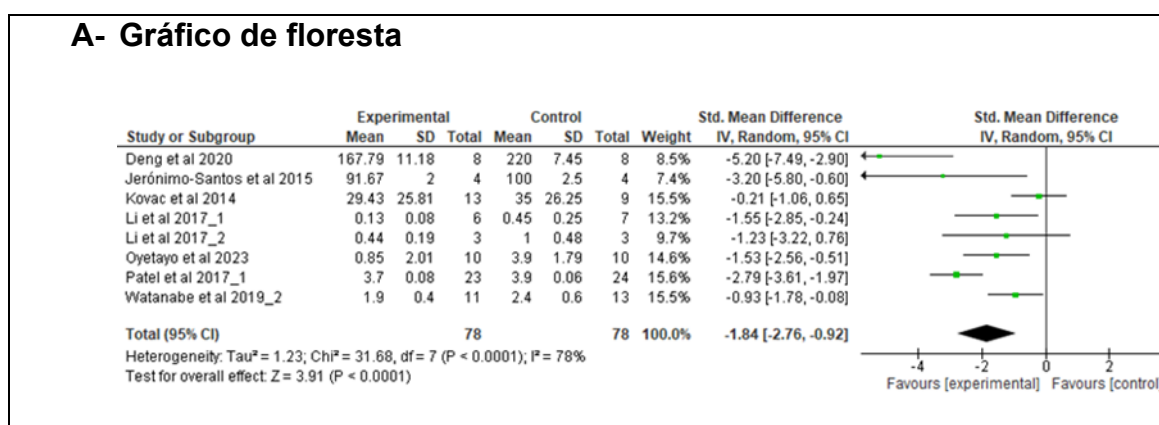
B- Tabela descritiva

Estudo	Tipo de amostra Neocórtex roedores	Método	Parâmetros	Faixa etária (meses)	Comparações Controles x modelos de DA	Resultados
Deng et al 2020	Ratos	HPLC	GABA	6	modelo induzido com D-galactose e A β 25–35	diminuiu
Oyotayo et al 2023	Ratos	Fluorimetria	GABA	Adultos	modelo induzido por escopolamina	diminuiu
Watanabe et al 2019	Camundongos	HPLC	GABA	12	modelo APP/PS1/Ear2 nocaute	n.s.

Figura 8: Níveis de GABA no neocórtex de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave “GABA and neurodegeneration and Alzheimer”. Níveis de GABA nas amostras de **neocórtex** de roedores. Teste para efeito global, $Z=2,50$ ($P=0,01$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 3 artigos (3 estudos), comparando os níveis de GABA em modelos experimentais da doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=2,50$; $p\text{-valor} = 0,01$), indicando que os níveis de GABA são menores no neocórtex em indivíduos afetados (grupo experimental).

6.3.2 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de GABA no hipocampo na doença de Alzheimer



B- Tabela descritiva

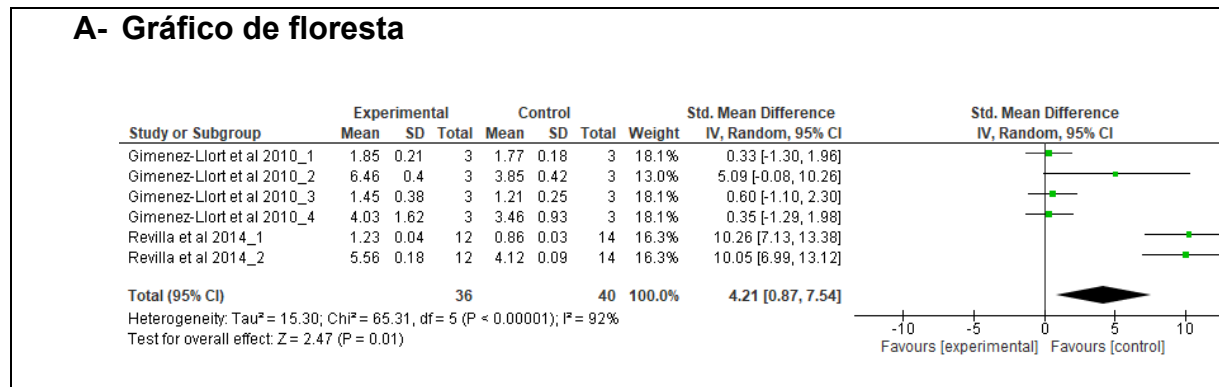
Estudo	Tipo de amostra: Hipocampo roedores	Método	Parâmetros	Faixa etária (meses)	Comparações Controles x modelos de DA	Resultados
Deng et al 2020	Ratos	HPLC	GABA	6	modelo induzido com D-galactose e Aβ25–35	diminuiu
Jerónimo-Santos et al 2015	Ratos	HPLC	GABA	3	Modelo Aβ25–35	diminuiu
Kovac et al 2014	Ratos	HPLC	GABA	6 a 7	modelo SHR72	n.s
Li et al 2017_1	Camundongos	HPLC	GABA	12	modelo h-tau	diminuiu
Li et al 2017_2	Camundongos	Western Blot	GABA	12	modelo h-tau	n.s
Oyetayo et al 2023	Ratos	Fluorimetria	GABA	Adultos	modelo induzido por escopolamina	diminuiu
Patel et al 2017_1	Camundongos	Espectroscopia	GABA	12	modelo ABPP-PS1	diminuiu
Watanabe et al 2019_2	Camundongos	HPLC	GABA	2	modelo APP/PS1/Ear2(-/-)	diminuiu

Figura 9: Níveis de GABA no hipocampo de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave “GABA and neurodegeneration and Alzheimer”. Níveis de GABA nas amostras de **hipocampo** de roedores. Teste para efeito global, Z=3,91 (P<0,0001). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 7 artigos (8 estudos), comparando os níveis de GABA em modelos experimentais da doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Há diferença

significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=3,91$; p-valor $<0,0001$), indicando que os níveis de GABA são menores no hipocampo em indivíduos afetados (grupo experimental).

6.3.2 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando a expressão do receptor GABA-A no neocórtex na doença de Alzheimer



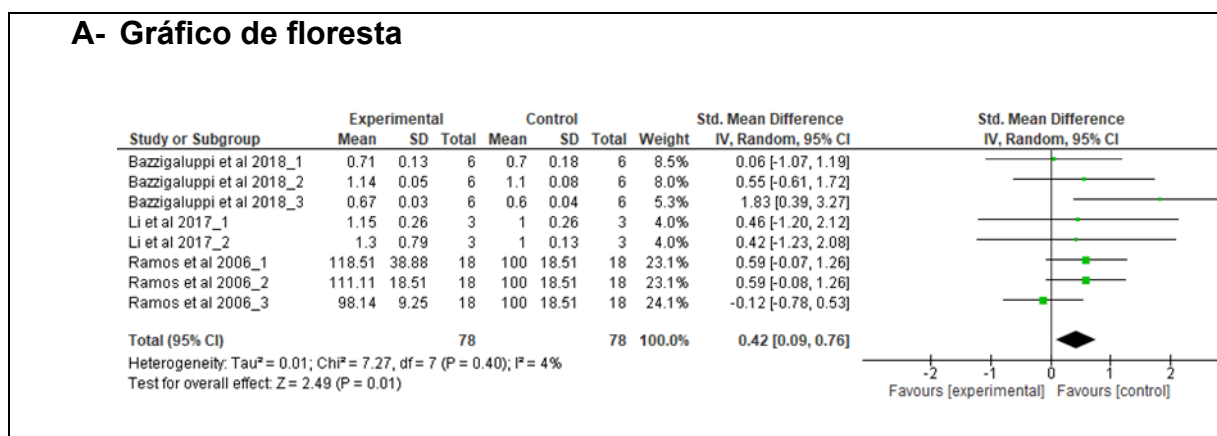
B- Tabela descritiva

Estudo	Tipo de amostra Neocórtex roedores	Método	Parâmetros Receptor	Faixa etária (meses)	Comparações Controles x modelos DA	Resultados
Gimenez-Llort et al 2010_1	Camundongos	imuno-histoquímica	GABA-A	6	modelo transgênico, machos, 3xTg-AD SED	n.s.
Gimenez-Llort et al 2010_2	Camundongos	imuno-histoquímica	GABA-A	6	modelo transgênico, machos, 3xTg-AD EXE	n.s.
Gimenez-Llort et al 2010_3	Camundongos	imuno-histoquímica	GABA-A	6	modelo transgênico, fêmeas, 3xTg-AD SED	n.s.
Gimenez-Llort et al 2010_4	Camundongos	imuno-histoquímica	GABA-A	6	modelo transgênico, fêmeas, 3xTg-AD EXE	n.s.
Revilla et al 2014_1	Camundongos	imuno-histoquímica	GABA-A	7	modelo transgênico 3xTg-AD SED	aumentou
Revilla et al 2014_2	Camundongos	imuno-histoquímica	GABA-A	7	modelo transgênico 3xTg-AD EXE	aumentou

Figura 10: Expressão do receptor GABA-A no neocórtex de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave “GABA and neurodegeneration and Alzheimer”. Expressão do receptor GABA-A nas amostras de **neocórtex** de roedores. Teste para efeito global, $Z=2,47$ ($P=0,01$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados obtidos em 2 artigos (6 estudos), comparando a expressão do receptor GABA-A em modelos experimentais da Doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental, considerando o modelo animal de roedores e neocórtex. Há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=2,47$; $p\text{-valor}=0,01$), indicando que a expressão de GABA-A é maior no neocórtex em indivíduos afetados.

6.3.3 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando a expressão do receptor GABA-A no hipocampo na doença de Alzheimer



B- Tabela descritiva

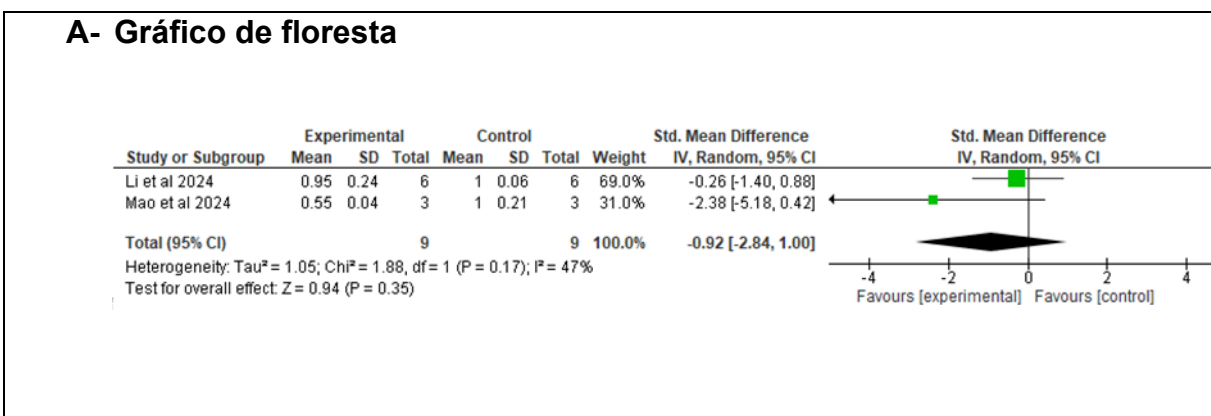
Estudo	Tipo de amostra Hipocampo roedores	Método	Parâmetros Tipos de Receptores	Faixa etária (meses)	Comparações Controles x modelos de DA	Resultados
Bazzigaluppi et al 2018_1	Ratos	Western Blot	GABA-A, subunidade alfa 1	8 a 9	Modelo TgF344-AD	n.s
Bazzigaluppi et al 2018_2	Ratos	Western Blot	GABA-A, subunidade alfa 5	8 a 9	Modelo TgF344-AD	n.s.
Bazzigaluppi et al 2018_3	Ratos	Western Blot	GABA-A, subunidade delta	8 a 9	Modelo TgF344-AD	aumentou
Li et a 2017_1	Camundongos	Western Blot	GABA-A, subunidade alfa 1	12	modelo htau	n.s
Li et a 2017_2	Camundongos	Western Blot	GABA-A, subunidade beta 1	12	modelo htau	n.s
Ramos et al 2006_1	Camundongos	RT-PCR, RNA	GABA-A, subunidade alfa 1	6	modelo PS1×APP tg	n.s

Ramos et al 2006_2	Camundongos	RT-PCR, RNA	GABA-A, subunidade alfa 2	6	modelo PS1×APP tg	n.s.
Ramos et al 2006_3	Camundongos	RT-PCR, RNA	GABA-A, subunidade alfa 5	6	modelo PS1×APP tg	n.s.

Figura 11: Expressão do receptor GABA-A no hipocampo de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave “GABA and neurodegeneration and Alzheimer”. Expressão do receptor GABA-A nas amostras de **hipocampo** de roedores. Teste para efeito global, $Z=2,49$ ($P=0,01$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados obtidos em 3 artigos (8 estudos), comparando a expressão do receptor GABA-A em modelos experimentais da Doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental, considerando o modelo animal roedores e a região do hipocampo. Há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=2,49$; p -valor=0,01), indicando que a expressão de GABA-A é maior no hipocampo em indivíduos afetados.

6.3.2 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de vGAT no hipocampo na doença de Alzheimer



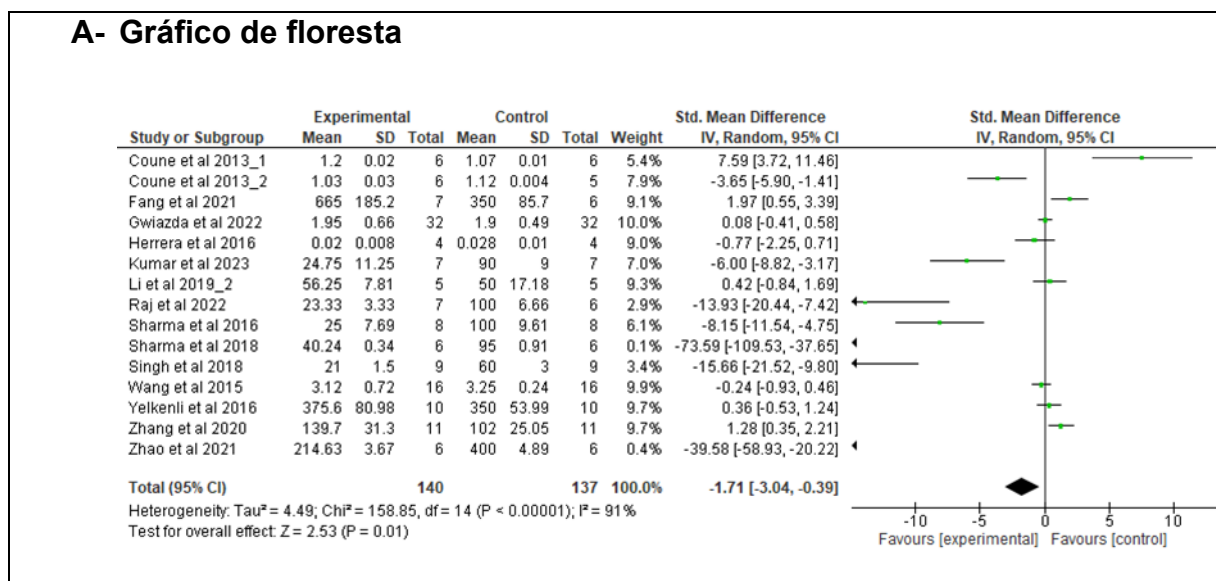
B- Tabela descritiva

Estudo	Tipo de amostra: Hipocampo roedores	Método	Parâmetros Transportador	Faixa etária (meses)	Comparações Controles x modelos DA	Resultados
Li et al 2024	Camundongos	Western Blot	vGAT	5	modelo 5XFAD	n.s.
Mao et al 2024	Camundongos	Western Blot	vGAT	4	modelo APP	n.s

Figura 12: Níveis de vGAT no hipocampo de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave “GABA and neurodegeneration and Alzheimer”. Níveis de vGAT nas amostras de hipocampo de roedores. Teste para efeito global, $Z=0,94$ ($P=0,35$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 2 artigos (2 estudos), comparando o transportador vGAT em modelos experimentais da doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Não há evidências de diferença entre os grupos no hipocampo, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=0,94$; p -valor=0,35) e o intervalo de confiança inclui o zero.

6.3.4 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de GABA no estriado na doença de Parkinson



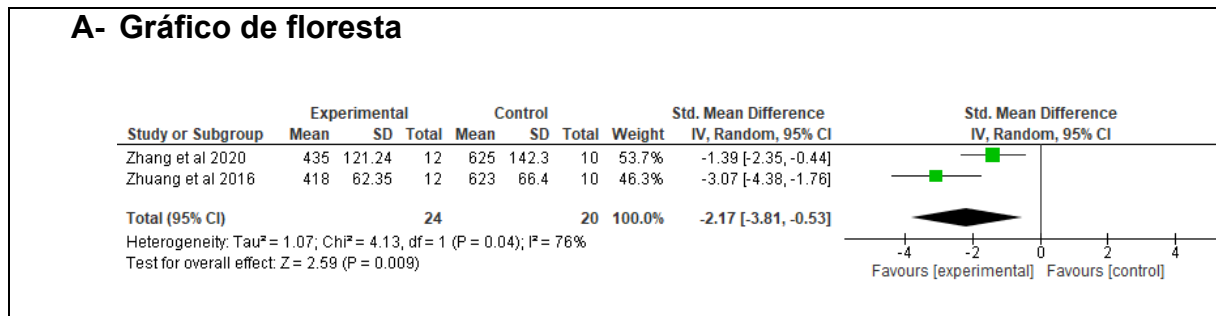
B- Tabela descritiva

Estudo	Tipo de amostra Estriado oedores	Método	Parâmetros	Faixa etária (meses) n.i. = não informado	Comparações Controles x modelos de DP	Resultados
Coune et al 2013_1	Ratos	HPLC	GABA	2	modelo induzido por 6-OHDA	aumentou
Coune et al 2013_2	Ratos	HPLC	GABA	2	modelo alfa-sinucleína	diminuiu
Fang et al 2021	Ratos	HPLC-MS/MS	GABA	n.i.	Modelo induzido por rotenona	aumentou
Gwiazda et al 2022	Ratos	HPLC	GABA	Adultos	modelo induzido por 6-OHDA	n.s.
Herrera et al 2016	Ratos	HPLC	GABA	Adultos	modelo induzido por aminocromo	n.s.
Kumar et al 2023	Ratos	OPA/ME	GABA	n.i.	modelo induzido por LPS	diminuiu
Li et al 2019_2	Ratos	HPLC	GABA	Adultos	Modelo de Parkinson	n.s.
Raj et al 2022	Ratos	HPLC	GABA	Adultos	modelo induzido por tramadol	diminuiu
Sharma et al 2016	Ratos	HPLC	GABA	4 a 5	modelo induzido por rotenona	diminuiu
Sharma et al 2018	Ratos	HPLC	GABA	Adultos	modelo induzido por rotenona	diminuiu
Singh et al 2018	Ratos	HPLC	GABA	Adultos	modelo induzido por 6-OHDA	diminuiu
Wang et al 2015	Camundongos	HPLC	GABA	3 a 4	modelo induzido por MPTP	n.s.
Yelkenli et al 2016	Ratos	HPLC	GABA	Adultos	modelo induzido por 6-OHDA	n.s.
Zhang et al 2020	Camundongos	MALDI-MSI	GABA	Adultos e idosos	modelo KO GPR37	aumentou
Zhao et al 2021	Camundongos	HPLC	GABA	2 a 2,5	modelo induzido por MPTP	diminuiu

Figura 13: Níveis de GABA no estriado de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Parkinson. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chaves “GABA and neurodegeneration and Parkinson”. Níveis de GABA nas amostras de **estriado** de roedores. Teste para efeito global, $Z=2,53$ ($P=0,01$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 14 artigos (15 estudos), comparando os níveis de GABA em modelos experimentais da doença de Parkinson entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal roedores. Há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=2,53$; p -valor = 0,01), indicando que os níveis de GABA são menores no estriado em indivíduos afetados (grupo experimental).

6.3.5 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de GABA na PAG na doença de Parkinson



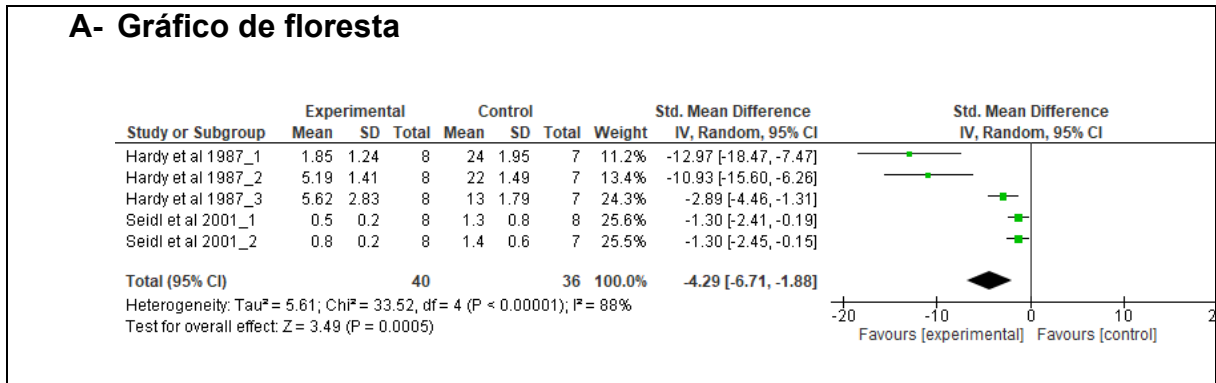
B- Tabela descritiva

Estudo	Tipo de amostra PAG roedores	Método	Parâmetros	Faixa etária	Comparações Controles x modelos de DP	Resultados
Zhang et al 2020	Ratos	lisa	GABA	adultos	modelo induzido por 6-OHDA	diminuiu
Zhuang et al 2016	Ratos	lisa	GABA	adultos	modelo induzido por 6-OHDA	diminuiu

Figura 14: Níveis de GABA na PAG de modelos roedores de neurodegeneração na doença de Parkinson. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chave "GABA" and neurodegeneration and Parkinson". Níveis de GABA nas amostras de **PAG** de roedores. Teste para efeito global, Z=2,59 (P=0,009). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 2 artigos (2 estudos), comparando os níveis de GABA em modelos experimentais da doença de Parkinson entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Há diferença significativa entre os grupos, uma vez que o valor de p é menor que 0,05 (Z=2,59; p-valor =0,009), indicando que os níveis de GABA são menores na substância cinzenta periaquedutal em indivíduos afetados (grupo experimental).

6.3.6 Níveis de GABA no cérebro de indivíduos diagnosticados com doença de Alzheimer, amostras post-mortem de neocórtex



B- Tabela descritiva

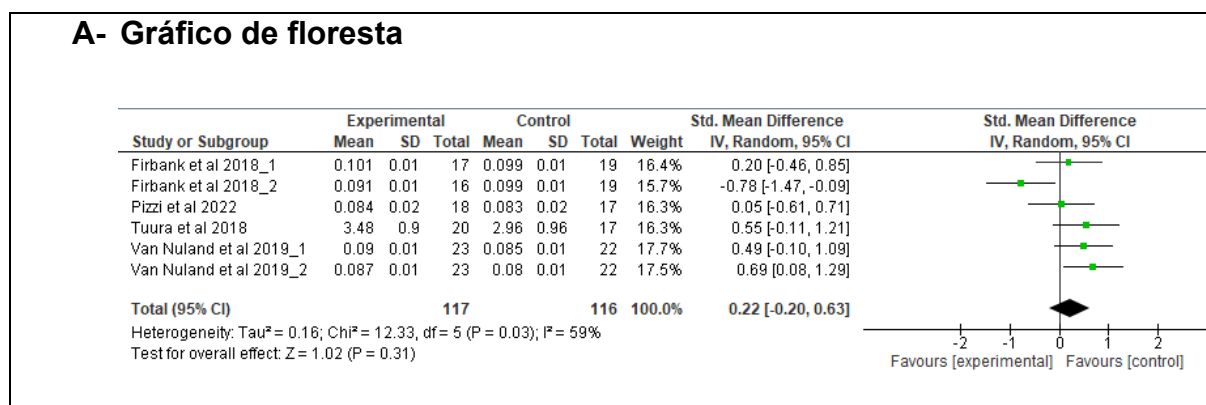
Estudo	Tipo de amostra Neocórtex <i>post mortem</i> Pacientes DA	Método	Parâmetros	Faixa etária (anos)	Comparações Controles x pacientes DA	Resultados
Hardy et al 1987_1	Humano	Imunohistoquímica	GABA	65	córtex occipital	diminuiu
Hardy et al 1987_2	Humano	Imunohistoquímica	GABA	65	córtex frontal	diminuiu
Hardy et al 1987_3	Humano	Imunohistoquímica	GABA	65	córtex temporal	diminuiu
Seidl et al 2001_1	Humano	HPLC	GABA	61.7±5.4	córtex temporal	diminuiu
Seidl et al 2001_2	Humano	HPLC	GABA	61.7±5.4	córtex occipital	diminuiu

Figura 15: Níveis de GABA no cérebro de indivíduos diagnosticados com doença de Alzheimer, amostras post-mortem de neocortex. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chaves “GABA and Alzheimer and Cortex”. Níveis de GABA nas amostras post-mortem do neocórtex. Teste para efeito global, Z=3,49 (P=0,0005). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados obtidos em 2 artigos (5 estudos), comparando os níveis de GABA na doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental (pacientes humanos). Há diferença significativa entre os grupos, uma

vez que o valor de p é menor que 0,05 ($Z=3,49$; $p\text{-valor}=0,0005$), indicando que os níveis de GABA são menores no neocórtex em indivíduos afetados.

6.3.7 Níveis de GABA no cérebro de indivíduos diagnosticados com doença de Parkinson, amostras post-mortem do neocórtex



B- Tabela descritiva

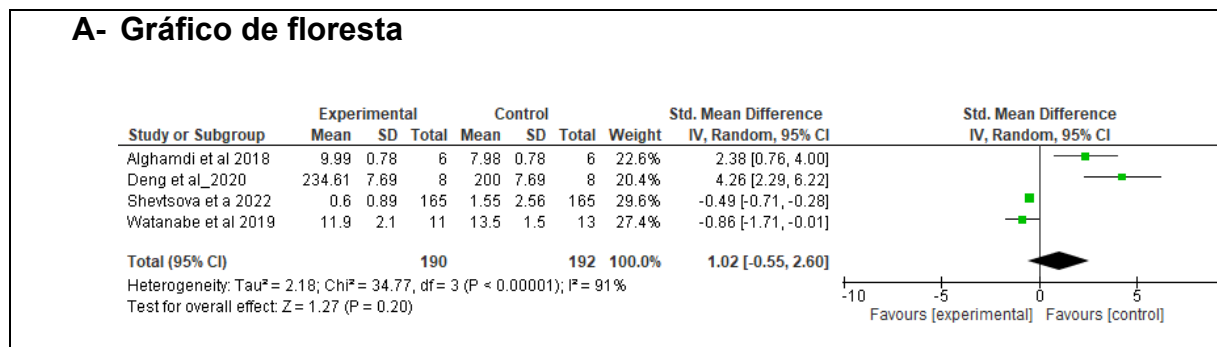
Estudo	Tipo de amostra Neocortex Post mortem Pacientes DP	Método	Parâmetros	Faixa etária (anos)	Comparações Controles x pacientes DP	Resultados
Firbank et al 2018_1	Humanos	Espectroscopia de ressonância magnética (MRS)	GABA	74	pacientes sem alucinação visual	n.s
Firbank et al 2018_2	Humanos	MRS	GABA	74	pacientes com alucinação visual	diminuiu
Pizzi et al 2022	Humanos	MRS	GABA	65	Córtex pré-frontal	n.s.
Tuura et al 2018	Humanos	MRS	GABA	64	Córtex pré-frontal	n.s.
Van Nuland et al 2019_1	Humanos	MRS	GABA	61	córtex motor	n.s.
Van Nuland et al 2019_2	Humanos	MRS	GABA	61	córtex visual	n.s.

Figura 16: Níveis de GABA no cérebro de indivíduos diagnosticados com doença de Parkinson, amostras post-mortem do neocortex. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico

de floresta) usando as palavras-chaves “GABA and Parkinson and Cortex”. Níveis de GABA nas amostras post-mortem do neocórtex. Teste para efeito global, $Z=1,02$ ($P=0,31$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 4 artigos (6 estudos), comparando os níveis de GABA na doença Parkinson entre os grupos controle e experimental (pacientes humanos). Não há evidências de diferença entre os grupos no neocórtex, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=1,02$; p -valor=0,31) e o intervalo de confiança inclui o zero.

6.3.7 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando os níveis de glutamato no neocórtex na doença de Alzheimer



B- Tabela descritiva

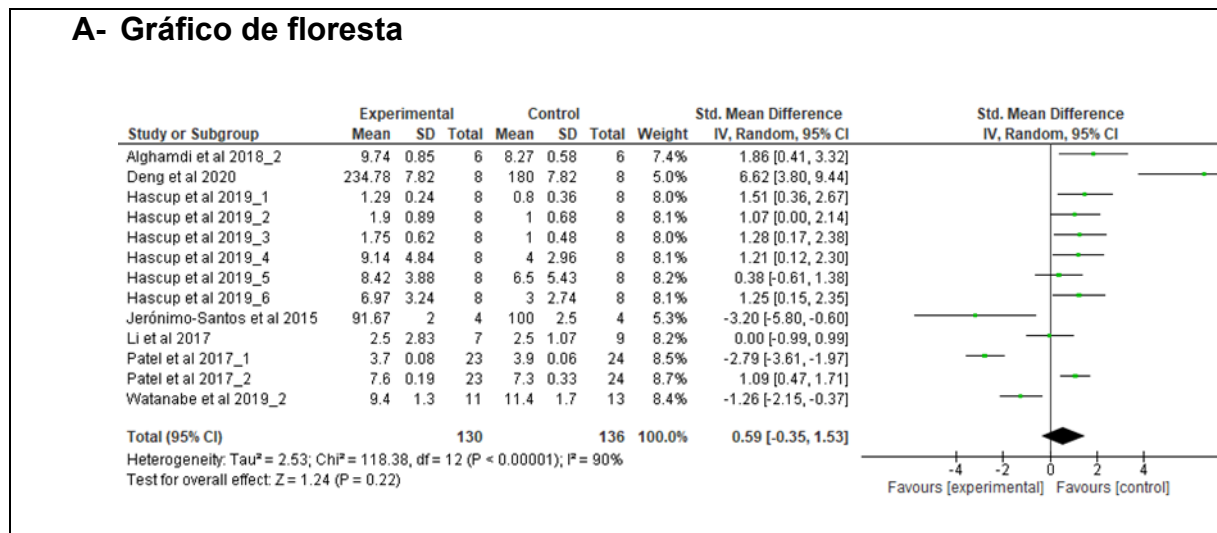
Estudo	Tipo de amostra Neocórtex roedores	Método	Parâmetros	Faixa etária (meses)	Comparações Controles x modelos DA roedores	Resultados
Alghamdi et al 2018	Ratos	Elisa	Glutamato	3	modelo induzido por ALCL3	aumentou
Deng et al 2020	Ratos	HPLC	Glutamato	6	modelo induzido com D-galactose e A β 25–35	aumentou
Shevtsova et al 2022	Camundongos	HPLC	Glutamato	3	modelo Tg-2113x	diminuiu
Watanabe et al 2019	Camundongos	HPLC	Glutamato	12	modelo, APP/PS1/Ear2 nocaute	n.s.

Figura 17: Níveis de glutamato no neocórtex de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chaves “Glutamate and neurodegeneration and Alzheimer”. Níveis de glutamato nas amostras de **neocórtex** de roedores. Teste para efeito global, $Z=1,27$ ($P=0,20$). **Painel B:** tabela descritiva

destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 4 artigos (4 estudos), comparando os níveis de glutamato em modelos experimentais da doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Não há evidências de diferença entre os grupos no córtex, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=1,27$; $p\text{-valor}=0,20$) e o intervalo de confiança inclui o zero.

6.3.8 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de glutamato no hipocampo na doença de Alzheimer



B- Tabela descritiva

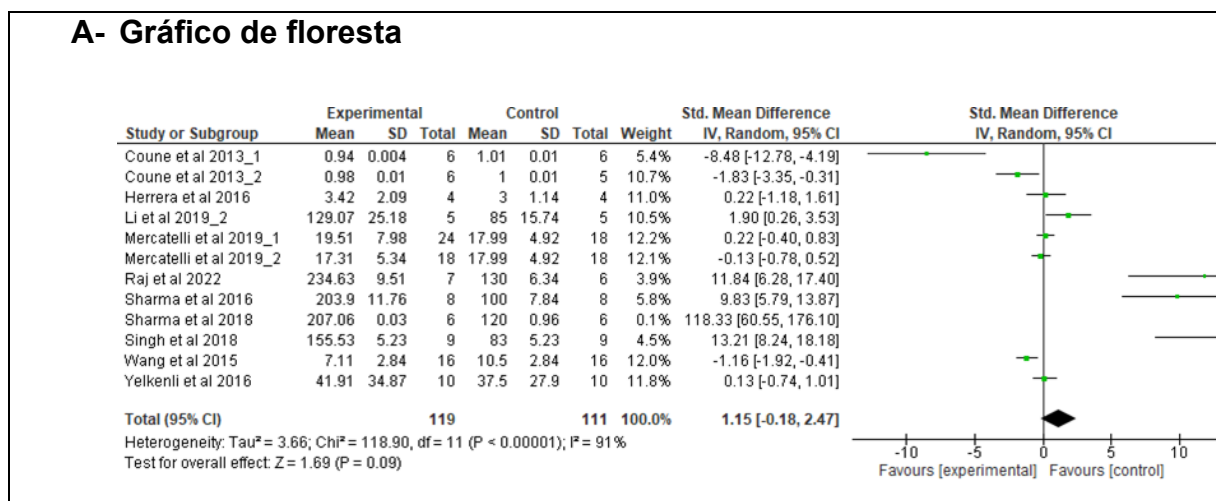
Estudo	Tipo de amostra Hipocampo roedores	Método	Parâmetros	Faixa etária (meses)	Comparações Controle x modelo DA roedores	Resultados
Alghamdi et al 2018_2	Ratos	Elisa	Glutamato	3	modelo de Alzheimer ALCL3	aumentou
Deng et al 2020	Ratos	HPLC	Glutamato	6	modelo induzido com D-galactose e A β 25–35	aumentou
Hascup et al 2019_1	Camundongos	HPLC	Glutamato	2 a 6	modelo ABPP-PS1, DG	aumentou
Hascup et al 2019_2	Camundongos	HPLC	Glutamato	2 a 6	modelo ABPP-PS1, Ca3	n.s.
Hascup et al 2019_3	Camundongos	HPLC	Glutamato	2 a 6	modelo ABPP-PS1, Ca1	n.s.

Hascup et al 2019_4	Camundongos	HPLC	Glutamato	2 a 6	modelo ABPP-PS1, DG	n.s.
Hascup et al 2019_5	Camundongos	HPLC	Glutamato	2 a 6	modelo ABPP-PS1, Ca3	n.s.
Hascup et al 2019_6	Camundongos	HPLC	Glutamato	2 a 6	modelo ABPP-PS1, Ca1	n.s.
Li et al 2017	Camundongos	HPLC	Glutamato	12	modelo htau	n.s.
Patel et al 2017_1	Camundongos	Espectroscopia	Glutamato	12	modelo ABPP-PS1	diminuiu
Patel et al 2017_2	Camundongos	Espectroscopia	Glutamato	12	modelo ABPP-PS1	aumentou
Watanabe et al 2019	Camundongos	HPLC	Glutamato	12	modelo APP/PS1/Ear2 nocaute	diminuiu

Figura 18: Níveis de glutamato no hipocampo de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Alzheimer. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chaves “Glutamate and neurodegeneration and Alzheimer”. Níveis de glutamato nas amostras de **hipocampo** de roedores. Teste para efeito global, $Z=1,24$ ($P=0,22$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 7 artigos (12 estudos), comparando os níveis de glutamato em modelos experimentais da doença de Alzheimer entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Não há evidências de diferença entre os grupos no hipocampo, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=1,24$; p -valor=0,22) e o intervalo de confiança inclui o zero.

6.3.9 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de glutamato no estriado na doença de Parkinson



B-Tabela descritiva

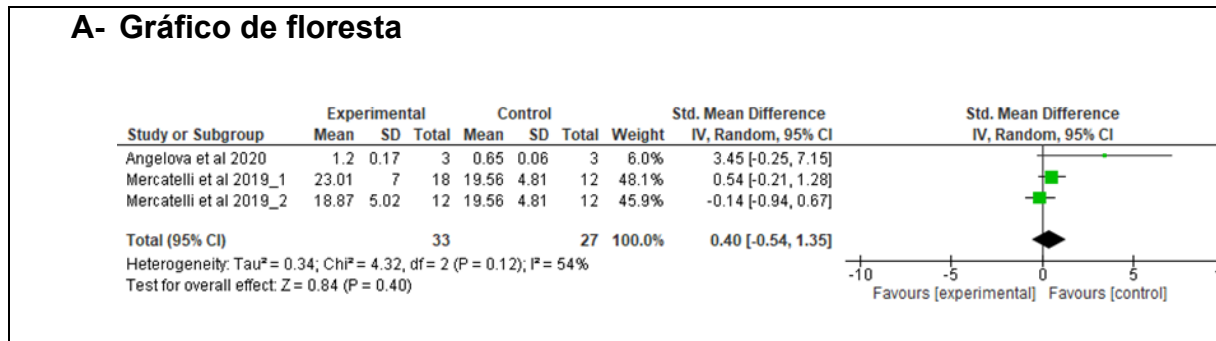
Estudo	Tipo de amostra Estriado roedores	Método	Parâmetros	Faixa etária (meses)	Comparações Controle x modelo de DP roedores	Resultados
Coune et al 2013_1	Ratos	HPLC	Glutamato	2	modelo induzido por 6-OHDA	diminuiu
Coune et al 2013_2	Ratos	HPLC	Glutamato	2	modelo alfa-sinucleína	diminuiu
Herrera et al 2016	Ratos	HPLC	Glutamato	Adultos	modelo por aminocromo	n.s.
Li et al 2019_2	Ratos	HPLC	Glutamato	Adultos	modelo induzido por 6-OHDA	n.s.
Mercatelli et al 2019_1	Camundongos	HPLC	Glutamato	3	modelo KD	n.s.
Mercatelli et al 2019_2	Camundongos	HPLC	Glutamato	3	modelo LRRK2 KO	n.s.
Raj et al 2022	Ratos	HPLC	Glutamato	Adultos	modelo induzido por tramadol	aumentou
Sharma et al 2016	Ratos	HPLC	Glutamato	4 a 5	Modelo induzido por rotenona	aumentou
Sharma et al 2018	Ratos	HPLC	Glutamato	Adultos	modelo induzido por rotenona	aumentou
Singh et al 2018	Ratos	HPLC	Glutamato	Adultos	modelo induzido por 6-OHDA	aumentou
Wang et al 2015	Camundongos	HPLC	Glutamato	4	modelo induzido por MPTP	diminuiu
Yelkenli et al 2016	Ratos	HPLC	Glutamato	Adultos	modelo induzido por e 6-OHDA	n.s.

Figura 19: Níveis de glutamato no estriado de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Parkinson. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chaves “Glutamate and neurodegeneration and Parkinson”. Níveis de glutamato nas amostras de **estriado** de roedores. Teste para efeito global, $Z=1,69$ ($P=0,09$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 10 artigos (12 estudos), comparando os níveis de glutamato em modelos experimentais da doença de Parkinson entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Não há

evidências de diferença entre os grupos no estriado, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=1,69$; $p\text{-valor}=0,09$) e o intervalo de confiança inclui o zero.

6.3.10 Modelo de neurodegeneração, usando roedores, avaliando níveis de glutamato no neocórtex na doença de Parkinson



B- Tabela descritiva

Estudo	Tipo de amostra Neocórtex = sinaptossoma	Método	Parâmetros	Faixa etária (meses)	Área cerebral	Comparações Controle x modelo DP	Resultados
Angelova et al 2020	Camundongos	HPLC	Glutamato	Adulto	Neocórtex	modelo SNCax3	n.s.
Mercatelli et al 2019_1	Camundongos	HPLC	Glutamato	3	Neocórtex	modelo KD	n.s.
Mercatelli et al 2019_2	Camundongos	HPLC	Glutamato	3	Neocórtex	Modelo LRRK2 KO	

Figura 20: Níveis de glutamato no neocórtex de modelos de roedores de neurodegeneração na doença de Parkinson. **Painel A:** dados da metanálise dos estudos agrupados (gráfico de floresta) usando as palavras-chaves “Glutamate and neurodegeneration and Parkinson”. Níveis de glutamato nas amostras de **neocórtex** de roedores. Teste para efeito global, $Z=0,84$ ($P=0,40$). **Painel B:** tabela descritiva destacando as informações dos estudos que foram agrupados na metanálise com as palavras-chave citadas acima.

A metanálise foi realizada com dados de 2 artigos (3 estudos), comparando os níveis de glutamato em modelos da doença de Parkinson entre os grupos controle e experimental, sendo o modelo animal de roedores. Não há evidências de diferença entre os grupos no córtex, uma vez que o valor de p é maior que 0,05 ($Z=0,84$; $p\text{-valor}=0,40$) e o intervalo de confiança inclui o zero.

A seguir serão apresentados os resumos dos resultados da primeira etapa e o da segunda etapa.

6.4 Resumo dos resultados

6.4.1 Primeira etapa (Resumo dos resultados da primeira etapa)

(palavras chaves: *brain AND neurodegeneration AND GABA*, e *brain AND neurodegeneration AND glutamate*)

Neurotransmissor	Receptor/ Transportador	Modelo/ Indivíduo	Amostra	Resultado Teste Efeito Global	Figura
GABA		roedor	encéfalo	n.s. P=0,40	4
	GABA-A	roedor	encéfalo	aumentou P=0,007	5
GABA		Humano	encéfalo	diminuiu P=0,0003	6
Glutamato		roedor	encéfalo	n.s. P=0, 41	7

6.4.2 Segunda etapa (Resumo dos resultados da segunda etapa)

(palavras chaves: “*Alzheimer AND neurodegeneration AND GABA; Alzheimer AND neurodegeneration AND glutamate; Parkinson AND neurodegeneration AND GABA*, e *Parkinson AND neurodegeneration AND glutamate; GABA AND Parkinson AND Hippocampus; GABA AND Parkinson AND striatum; GABA AND Parkinson AND Cortex; GABA AND Parkinson AND PAG; GABA AND Alzheimer AND Hippocampus; GABA AND Alzheimer AND striatum; GABA AND Alzheimer AND Cortex*, e *GABA AND Alzheimer AND PAG*”)

Neurotransmissor	Receptor/ Transportador	Doença	Modelo/ Indivíduo	Amostra	Resultado Teste Efeito Global	Figura
------------------	----------------------------	--------	----------------------	---------	--	--------

GABA		Alzheimer	roedor	NeoCórtex	diminuiu P=0,01	8
GABA		Alzheimer	roedor	Hipocampo	diminuiu P=0,0001	9
	GABA-A	Alzheimer	roedor	NeoCórtex	aumentou P=0,01	10
	GABA-A	Alzheimer	roedor	Hipocampo	aumentou P=0,01	11
	vGAT	Alzheimer	roedor	Hipocampo	n.s. P=0,35	12
GABA		Parkinson	roedor	Estriado	diminuiu P=0,01	13
GABA		Parkinson	roedor	PAG	diminuiu P =0,009	14
GABA		Alzheimer	humano	NeoCórtex	diminuiu P=0,0005	15
GABA		Parkinson	humano	NeoCórtex	n.s. P=0,31	16
Glu		Alzheimer	roedor	NeoCórtex	n.s. P=0,20	17
Glu		Alzheimer	roedor	Hipocampo	n.s. P=0,22	18
Glu		Parkinson	roedor	Estriado	n.s. P=0,09	19
Glu		Parkinson	roedor	NeoCórtex	n.s. P=0,40	20

7 DISCUSSÃO

Com o propósito de responder questões contraditórias sobre o envolvimento e a importância de componentes dos sistemas cerebrais neuroquímicos regulatórios, GABAérgicos e glutamatérgicos, no processo de neurodegeneração associado às doenças de Alzheimer e Parkinson, reunimos e analisamos os dados obtidos em diversos estudos publicados nos bancos de dados Pubmed e Scopus, entre os anos 1987 e 2024, nos quais os autores realizaram medidas de parâmetros moleculares destes dois sistemas, em amostras obtidas *post mortem* de pacientes e em modelos experimentais (roedores) das duas doenças. Não existe na literatura um levantamento sistemático com os objetivos de se verificar a relevância e o grau de significância das relações entre esses parâmetros e o fenômeno da neurodegeneração observados nessas doenças.

Como mencionado na sessão de métodos, o estudo foi dividido em duas etapas. A primeira etapa focada nos processos neurodegenerativos de uma forma mais geral. Nesta fase, foram selecionados estudos em que as medidas foram realizadas em amostras cerebrais totais e, portanto, sem especificar a região. A análise parcial dos dados, obtidos na primeira etapa, mostrou uma predominância de estudos abordando a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson e, além disto, indicou efeitos significativos relacionados a componentes moleculares GABAérgicos. Para explorar melhor esse resultado, decidimos realizar as buscas em estudos de parâmetros GABAérgicos centrais nestas duas doenças, acrescentando às palavras chaves da primeira etapa, a especificação de regiões cerebrais geralmente afetadas nestas duas condições e encontradas em estudos selecionados na 1ª etapa do estudo. Desta forma foram incluídas as regiões do neocórtex, hipocampo, estriado e PAG. A *substantia nigra par compacta*, importante na DP, não foi incluída na 2ª etapa por não ter aparecido nos estudos selecionados na 1ª etapa do estudo. Uma extensão do estudo, incluindo a substância nigra seria muito importante fazer parte do planejamento dos próximos estudos.

Os principais achados deste trabalho foram que os níveis de GABA na DA são significativamente menores no neocórtex de roedores e de humanos e no hipocampo de roedores. Este dado, GABA diminuído foi também observado em amostras do

cérebro total em humanos. A expressão do receptor GABA-A foi maior no neocórtex e no hipocampo dos indivíduos afetados (roedores). Por outro lado, os níveis de glutamato não foram afetados em nenhuma destas duas regiões, neocórtex e hipocampo, nos roedores.

Na doença de Parkinson, os níveis de GABA foram menores no estriado e na substância cinzenta periaquedutal (PAG) dos indivíduos afetados. Diferentemente da DA, não houve diferença nos níveis de GABA no neocórtex em humanos e não encontramos para a DP, com os critérios utilizados, nenhum estudo sobre os níveis de GABA no hipocampo e no neocórtex de roedores. Não houve diferenças nos níveis de glutamato no estriado e neocórtex. Não foi encontrado estudos medindo níveis de glutamato na PAG.

As análises dos dados dos estudos, selecionados na primeira e segunda etapas do trabalho, mostraram que não houve diferenças entre os grupos controle e experimental nos níveis de glutamato em processos neurodegenerativos, incluindo a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson, tanto em medidas realizadas em amostras cerebrais totais (figura 7), quanto em áreas cerebrais específicas, como neocórtex e hipocampo na DA (figuras 17 e 18), e no estriado e neocórtex (figuras 19 e 20) na DP. Estes achados sugerem que o glutamato, de alguma forma, se mantém inalterado após o processo neurodegenerativo que acontece nestas regiões cerebrais acometidas na DA (neocórtex e hipocampo) e DP (neocórtex e estriado). Este é um achado interessante, pois sugere que os mecanismos compensatórios de manutenção dos níveis de glutamato parecem ser efetivos no sentido de reestabelecer alterações induzidas por perdas neuronais em doenças de diferentes etiologias, como DA e DP, como acontece também com estímulos nocivos (p.ex. toxinas, radiação, produtos químicos, estresse), que poderiam afetar funções cerebrais essenciais e dependentes da atividade glutamatérgica (Santos et al., 2021) Este achado sobre a não alteração nos níveis de glutamato, juntamente com os dados sobre os níveis diminuídos de GABA, são as bases para as considerações que se seguem. Sabe-se que o aumento excessivo dos níveis de glutamato pode levar a excitabilidade do sistema glutamatérgico, resultando na morte de neurônios (Forman et al., 2006) e que os diferentes mecanismos de tamponamento (p.ex. glia) e controle dos níveis de glutamato (Forman et al., 2006) são recursos importantes para evitar o

desencadeamento deste processo que resulta na morte neuronal. No entanto, os dados sugerem que uma diminuição da concentração de GABA, sem alteração dos níveis de glutamato, pode também representar um componente importante no processo de neurodegeneração nestas doenças. Consideramos assim a seguinte questão: a diminuição dos níveis de GABA teria um papel importante na morte neuronal ou seria consequência de uma alteração metabólica anterior, como redução da atividade do ciclo de Krebs? A diminuição dos níveis de GABA poderia induzir uma excitabilidade glutamatérgica independente dos mecanismos de tamponamento, pois, neste caso não haveria um aumento absoluto dos níveis de glutamato. Outro ponto que pode ser considerado é que uma diminuição nos níveis de GABA afeta fatores neurotróficos (BDNF) o que pode desencadear um processo neurodegenerativo (Kim et al., 2017). Tem-se também que considerar que a alteração primária possa ser nos níveis de BDNF. Durante o processo neurodegenerativo e neurogenerativo ocorre uma estreita interação entre o BDNF e a transmissão GABAérgica (Kim et al., 2017, Levine et al., 1995; Ganguly et al., 2001). Nas sinapses inibitórias, tanto o aumento quanto a diminuição dos níveis de BDNF contribuem para uma disfunção da transmissão GABAérgica, resultando na alteração da liberação e transporte do GABA. De acordo com Kim et al. (2017) isso pode interromper o equilíbrio entre a neurotransmissão excitatória/inibitória, contribuindo para os mecanismos subjacentes da neurodegeneração. No entanto, a relação entre o BDNF e os sistemas GABAérgicos permanece amplamente desconhecida; portanto, são necessários mais estudos que investiguem as interações precisas entre o BDNF e a transmissão GABAérgica. Neste sentido os resultados apresentados aqui corroboram a importância da compreensão destas interações. Os sistemas GABAérgico e BDNF estão envolvidos em funções cerebrais essenciais, desde o desenvolvimento neuronal e a sobrevivência dos neurônios até o aprendizado e a memória (Kim et al., 2017, Zwillig et al., 2010). Concluindo, a presente metanálise corrobora o relevante papel que o sistema inibitório GABAérgico pode representar no mecanismo de neurodegeneração, tanto na DA como na DP.

Outra possibilidade a ser considerada seria a de que a diminuição de GABA estaria indicando uma consequência da neurodegeneração causada pela diminuição da oxidação da glicose pelo ciclo de Krebs e, portanto, uma redução dos níveis do precursor de GABA α -cetoglutarato (Nelson et al., 2013) e também um

comprometimento dos níveis de glutamato (Bukke et al., 2020) Nesta direção poderia se supor que como o glutamato é também um precursor de GABA (Forman et al., 2006) e, estando este comprometido em fases iniciais do processo, poderia ser uma das causas importantes da diminuição do GABA. Por outro lado, sabe-se que vários insultos neurodegenerativos podem induzir uma excitotoxicidade por aumento do Glu (Zhang et al., 2024). Neste caso o Glu poderia servir como substrato para reposição do GABA, através de um mecanismo que simultaneamente reestabelece os níveis de Glu, o que explicaria a ausência de alterações em fases posteriores do processo. No entanto, esta compensação parece não atender de forma adequada a demanda de reposição do GABA e este estando diminuído, poderá induzir uma excitabilidade glutamatérgica, independente dos níveis de glutamato, que nesta situação estariam relativamente altos. Outra explicação para a disfunção de neurônios GABAérgicos em indivíduos com DA pode ser uma disfunção na síntese de GABA ou a deficiência enzimática no ciclo glutamato-glutamina (**Figura 01**), que podem estar prejudicadas, com consequente toxicidade que leva à morte neuronal (Kugler et al., 1993). O presente estudo, abre perspectivas para que estas hipóteses possam ser melhor testadas.

Estudos eletrofisiológicos, com medida das atividades dos sistemas glutamatérgico e gabaérgico em regiões específicas, associados com marcadores moleculares específicos, em diferentes estágios do processo neurodegenerativo, podem contribuir para o esclarecimento destas questões. Teoricamente, qualquer disfunção oxidativa poderia afetar os níveis de α -cetogluturato e implicar na diminuição dos níveis de GABA, com consequente aumento da excitabilidade do sistema, independente dos níveis de glutamato. Existem evidências da relação entre disfunções metabólicas da glicose e doenças neurodegenerativas (Han et al. 2021). Ou seja, os eventuais aumentos relativos nos níveis de glutamato que são detectados em estágio antes da morte neuronal, poderiam ser uma resposta à uma disfunção primária no metabolismo da glicose, especificamente, no ciclo de Krebs ou nos níveis de α -cetogluturato. Portanto, se a diminuição dos níveis de GABA, nas regiões acometidas pela neurodegeneração na DP (neocórtex e estriado) e na DA (neocórtex e hipocampo) significa “causa” ou “consequência” de um evento prévio, precisa ser melhor estudado. Uma observação importante da presente revisão e metanálise é a concordância de fenômenos similares estarem ocorrendo em locais que são afetados,

de forma distinta, em qualquer uma das duas doenças. Sabe-se que no cérebro existem diferenças regionais em relação à atividade da glutamato descarboxilase, responsável pela produção de GABA a partir de Glu (Forman et al., 2006).

Retornando aos resultados relativos aos níveis de GABA, como mencionado acima, os dados obtidos na DA, (figura 8 e 15), mostram que houve uma diminuição significativa nos níveis centrais de GABA no neocórtex, tanto nos estudos que os autores utilizaram roedores como modelo ($p=0.01$), quanto em estudos *post mortem* em humanos ($p=0,0005$). O fato de que dados obtidos de amostras provenientes de estudos clínicos e experimentais em roedores e, portanto, com características de amostras diferentes serem concordantes reforça a importância deste achado.

Embora o neocórtex seja uma região comprometida na DP (Santos et al., 2021) não houve diferença nos níveis de GABA nesta região, em estudos utilizando amostras *post mortem* em humanos (figura 16), sugerindo uma possível diferença funcional entre DA e DP no neocórtex, nos achados relativos a este parâmetro. Uma possível explicação para essa diferença seria o comprometimento neuropatológico observado no neocórtex de pacientes com DA, que é quantitativamente maior comparado à DP (Igarashi et al., 2023). Por exemplo, a presença de uma quantidade significativa de placas senis e emaranhados neurofibrilares na região do neocórtex na DA (Santos et al., 2021). Embora existam evidências da presença de emaranhados neurofibrilares na DP, as características quantitativas diferem da DA (Lane et al., 2018). Sabe-se que a toxicidade do peptídeo beta-amilóide contribui para a disfunção do neurônio GABAérgico, seguido em fases posteriores por morte neuronal (Krantic et al., 2012).

Além disso, Li et al. (2017) mostraram que os níveis de GABA foram significativamente reduzidos no grupo experimental da DA e a conclusão dos autores é que o acúmulo da proteína *tau* (emaranhados neurofibrilares) na região CA3 do hipocampo pode danificar os neurônios GABAérgicos diretamente ou comprometer indiretamente as funções GABAérgicas afetando as conexões sinápticas entre os neurônios piramidais e os neurônios GABAérgicos. Um fenômeno similar poderia acontecer também no neocórtex. O acúmulo da proteína *tau* reduziu seletivamente os níveis de GABA entre várias monoaminas e neurotransmissores avaliados.

Outra explicação para a não detecção de alterações nos níveis de GABA no neocórtex na DP seria o amplo espectro da DP, havendo condições nas quais diferentes regiões cerebrais e funções são ou não comprometidas. Neste caso, seria importante avaliar os níveis de GABA neocorticais separando os subtipos de DP, como por exemplo, os casos nos quais ocorrem disfunções cognitivas (Santos et al., 2021). Analisando a Figura 16 podemos observar que o grupo de pacientes com diagnósticos de Parkinson e com sintomas de alucinação apresentam uma diminuição nos níveis de GABA no neocórtex, enquanto em pacientes sem alucinação os níveis de GABA estão normais, indicando uma diversidade nas bases neurobiológicas de subtipos diferentes da doença. Áreas do córtex temporal e córtex pré-frontal estão relacionadas com episódios de alucinação. (Nobre et al., 2013).

Como pode ser observado a partir dos dados aqui apresentados, na literatura existe um inconclusivo panorama sobre as mudanças nos níveis de GABA e componentes GABAérgicos nas áreas cerebrais de pacientes com DA (Govindpani et al., 2017) e DP e, portanto, o agrupamento dos dados utilizando o método da metanálise representa uma importante contribuição do presente estudo.

As eferências das vias indireta e direta, inibitória e excitatória, respectivamente, dos núcleos da base para o córtex motor são opostas e balanceadas. O distúrbio em uma dessas vias prejudica o balanceamento do controle motor, aumentando ou diminuindo a atividade motora (Santos et al., 2021).

Um medicamento usado para tratar a doença de Parkinson é a amantadina. Embora o mecanismo de ação não esteja completamente estabelecido, evidências indicam que o fármaco aumenta de maneira indireta a liberação de dopamina, através do antagonismo de receptores NMDA. Assim, há redução de sintomas de Parkinson, como os tremores (Morsch, 2024).

Na literatura, encontramos controvérsias em relação a alterações na expressão do receptor GABA-A no modelo experimental da DA. Evidências obtidas em estudo de Bazzigaluppi et al. (2001), mostram que não houve diferença na expressão de GABA-A das subunidades alfa1 e alfa 5 e um aumento da subunidade delta. Indicando que o efeito observado depende do modelo experimental utilizado. Por outro lado, alguns autores encontram alterações e sugerem que os níveis de expressão das

subunidades alfa 1 e alfa 5 no hipocampo são preditores da gravidade da neuropatologia da DA (Rissman et al., 2003). No presente estudo, a reunião de dados obtidos de diferentes artigos mostra que a expressão de GABA-A na DA é maior em indivíduos afetados, em estudos com roedores, no neocórtex e no hipocampo (figuras 10 e 11). O aumento do receptor GABA-A está coerente com o achado sobre a diminuição dos níveis de GABA no neocórtex em modelos experimentais da DA (figura 8) e em humanos (figura 15) e no hipocampo em modelos experimentais (figura 9). Sabe-se que, a diminuição dos níveis de neurotransmissores nas sinapses induz um efeito compensatório que culmina com o aumento da expressão de receptores (Rissman et al., 2007). Outras evidências que explicam esse achado é que subunidades do receptor GABA-A são alteradas com a idade e na DA (Rissman et al., 2007). Com o objetivo de preservar a função hipocampal, os neurônios hipocampais sobreviventes aumentam a síntese e expressão das subunidades do receptor GABA-A, para tentar preservar a atividade da circuitaria hipocampal inibitória, mesmo em condições de diminuição do GABA. Esse mecanismo de aumento compensatório é relatado em estágios tardios da DA, onde o processo de neurodegeneração se acentua (NELSON et al., 2013). Esse aumento demonstra a plasticidade intrínseca do cérebro adulto mesmo durante a progressão da doença (Rissman et al., 2007) e a importância dos circuitos inibitórios GABAérgicos desta região, com papel funcional na cognição do indivíduo (Machado et al., 2022).

Não foram apresentados dados sobre a expressão do receptor GABA-A para a doença de Parkinson porque não foram encontrados estudos, que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos aqui, nas buscas realizadas com as palavras-chave relacionados a este tema.

Não foi observado diferença significativa entre os grupos nos níveis de GABA e processos neurodegenerativos, com dados da primeira etapa, quando se considera os estudos em roedores, em medidas no cérebro total. (figuras 4). Por outro lado, foi encontrado uma diminuição significativa nos níveis de GABA em processos neurodegenerativos em humanos (figura 6). A não detecção deste efeito em roedores pode ser devido a grande variedade de modelos experimentais entre os estudos.

Os dados mostram que apesar do estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão na seleção dos artigos, verifica-se uma alta heterogeneidade nos grupos de

metanálise. Uma possível explicação para este fato seria a coleta de dados em diferentes estágios da doença ou do processo de neurodegeneração, no caso de uso de modelos experimentais. A doença de Parkinson é caracterizada pela deficiência de dopamina no estriado (Raj et al., 2022). Os dados obtidos aqui mostram que os níveis de GABA são também diminuídos nesta região (figura 13) e também na PAG (figura 14).

Para a DA, na figura 12 são apresentados dados sobre o transportador vesicular de GABA (vGAT) no hipocampo. Apesar das alterações significativas dos níveis de GABA no hipocampo, não foi observado alteração nos níveis deste transportador.

Na figura 4 observamos, nos estudos de Coune et al. (2013), que houve um aumento e uma diminuição dos níveis de GABA em amostras totais do cérebro de roedores, sendo que no estudo Coune et al._2013-1 o modelo utilizado foi obtido com indução de 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA) e o resultado foi um aumento nos níveis de GABA, enquanto no estudo Coune et al._2 o modelo foi da alfa-sinucleína e o resultado observado foi uma diminuição. Portanto, a diferença no modelo experimental pode ser uma possível explicação para os resultados contraditórios. A injeção de 6-OHDA lesiona completamente a região nigroestriatal, enquanto o modelo da alfa-sinucleína é um modelo genético com a injeção nigroestriatal de um vetor viral codificando a alfa-sinucleína (Brys, 2014), replicando condições mais próximas dos estágios patológicos da DP, uma vez que a alfa-sinucleína é o principal componente dos corpos de Lewy, marcador biológico da doença (Brys, 2014).

Uma observação, que emerge da presente revisão e merece ser mencionada é a grande diversidade de modelos experimentais utilizados nos estudos das doenças neurodegenerativas, resultando em diferenças aparentemente contraditórias em medidas de parâmetros neuroquímicos em amostras cerebrais, reforçando a importância de uma metanálise para contribuir no entendimento dos resultados.

O achado indicando uma diferença no comprometimento dos níveis de GABA no neocórtex entre DA e DP e a não detecção do mesmo fenômeno no hipocampo, deu origem a alguns questionamentos, como colocados a seguir. Esta seria uma diferença neuropatológica da doença ou apenas uma ausência de estudos no

hipocampo dos pacientes com DP? Um primeiro passo para responder esta questão seria fazer uma revisão da literatura ampliando as palavras chaves, com foco em componentes do sistema GABAérgico no hipocampo de indivíduos com DP, separando os subtipos de doenças e, no caso de roedores, caracterizando bem os modelos experimentais. Uma relevante contribuição dos dados aqui apresentados é propiciar o desenho de novos estudos para responder as questões aqui levantadas.

8 CONCLUSÃO

Os dados aqui apresentados, com a finalidade de testar as hipóteses sobre alterações em componentes dos sistemas GABAérgico e/ou glutamatérgico em processos neurodegenerativos, na DP e DA, indicam que o sistema GABAérgico e não o glutamatérgico se apresenta alterado em diferentes condições deste processo.

Investigações futuras do papel de sistemas GABAérgicos em regiões não afetadas por perda neuronal na DP e DA poderão contribuir para o entendimento de disfunções regulatórias importantes em regiões menos estudadas nestas duas doenças. Os dados apresentados aqui mostram a importância do sistema GABAérgico além das descrições originais das doenças neurodegenerativas como sendo, principalmente devido a lesões em sistemas dopaminérgicos no mesencéfalo, para DP (Blaszczyk, 2017) e, lesões colinérgicas e glutamatérgicas hipocámpais para a DA e outras demências (Chen et al. 2022, Cao et al., 2016, Ferreira-Vieira et al., 2016, Hascup et al., 2020, Zott and Komerth).

Uma limitação do estudo foi a falta de registro da revisão sistemática.

REFERÊNCIAS

ALGHAMDI, B. S. A. Possible prophylactic anti-excitotoxic and anti-oxidant effects of virgin coconut oil on aluminium chloride-induced Alzheimer's in rat models. **J Integr Neurosci**, 17, n. 3-4, p. 593-607, 2018.

ANDREWS-ZWILLING, Y.; BIEN-LY, N.; XU, Q.; LI, G. *et al.* Apolipoprotein E4 causes age- and Tau-dependent impairment of GABAergic interneurons, leading to learning and memory deficits in mice. **J Neurosci**, 30, n. 41, p. 13707-13717, Oct 13 2010.

ATALLAH, A.N.; CASTRO, A. Revisão Sistemática e Metanálises, em: **Evidências para melhores decisões clínicas**. São Paulo. Lemos Editorial, 1998.

AVETISYAN, A. V. *et al.* Mitochondrial Dysfunction in Neocortex and Hippocampus of Olfactory Bulbectomized Mice, a Model of Alzheimer's Disease. **Biochemistry (Mosc)**, v. 81, n. 6, p. 615-23, Jun 2016. ISSN 1608-3040.

BAK, L. K.; SCHOUSBOE, A.; WAAGEPETERSEN, H. S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. **J Neurochem**, v. 98, n. 3, p. 641-53, Aug 2006. ISSN 0022-3042.

BARTEN, D. M.; ALBRIGHT, C. F. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. **Mol Neurobiol**, v. 37, n. 2-3, p. 171-86, 2008 Apr-Jun 2008. ISSN 0893-7648.

BAZZIGALUPPI *et al.* Early-stage attenuation of phase-amplitude coupling in the hippocampus and medial prefrontal cortex in a transgenic rat model of Alzheimer's disease. **J Neurochem** 2018 Mar;144(5):669-679. doi: 10.1111/jnc.14136. Epub 2017 Oct 10.

BŁASZCZYK, J. W. Nigrostriatal interaction in the aging brain: new therapeutic target for Parkinson's disease. **Acta Neurobiol Exp (Wars)**, 77, n. 1, p. 106-112, 2017.

BORENSTEIN, M. *et al.* Introduction to Meta-Analysis, John Wiley & Sons, 2009.

BRYN, Ivani. Modelo animal da Doença de Parkinson baseado na expressão de alfa-sinucleína: caracterização comportamental, eletrofisiológica e avaliação dos efeitos da estimulação da medula espinhal. 2014. 93f. Tese (Doutorado em Psicobiologia) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014.

BUKKE, V. N.; ARCHANA, M.; VILLANI, R.; ROMANO, A. D. *et al.* The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. **Int J Mol Sci**, 21, n. 20, Oct 09 2020.

BURRE J, Sharma M, Sudhof TC. Cell Biology and Pathophysiology of alpha-Synuclein. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**. 2018 3 1;8(3).

CAO, Y.; GOU, Z.; DU, Y.; FAN, Y. *et al.* Glutamatergic and central cholinergic dysfunction in the CA1, CA2 and CA3 fields on spatial learning and memory in chronic cerebral ischemia-Induced vascular dementia of rats. **Neurosci Lett**, 620, p. 169-176, May 04 2016.

CARVALHO, F. M. *et al.* Thiamine deficiency decreases glutamate uptake in the prefrontal cortex and impairs spatial memory performance in a water maze test. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 83, n. 4, p. 481-9, Apr 2006. ISSN 0091-3057.

CHEN, Z. R.; HUANG, J. B.; YANG, S. L.; HONG, F. F. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. **Molecules**, 27, n. 6, Mar 10 2022.

CREWS, L.; MASLIAH, E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in 47 Alzheimer's disease. **Hum Mol Genet**, v. 19, n. R1, p. R12-20, Apr 2010. ISSN 1460-2083.

CRUZ, F.; CERDÁN, S. Quantitative ¹³C NMR studies of metabolic compartmentation in the adult mammalian brain. **NMR Biomed**, v. 12, n. 7, p. 451-62, Nov 1999. ISSN 0952-3480.

DE FREITAS SILVA, D. M.; FERRAZ, V. P.; RIBEIRO, A. M. Improved high-performance liquid chromatographic method for GABA and glutamate determination in regions of the rodent brain. **J Neurosci Methods**, 177, n. 2, p. 289-293, Mar 15 2009.

DE STROOPER, B.; VASSAR, R.; GOLDE, T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. **Nat Rev Neurol**, v. 6, n. 2, p. 99-107, Feb 2010. ISSN 1759-4766.

DORSEY ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. **Journal of Parkinson's disease**. 2018;8(s1):S3–S8.

FERREIRA-VIEIRA, T. H.; GUIMARAES, I. M.; SILVA, F. R.; RIBEIRO, F. M. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. **Curr Neuropharmacol**, 14, n. 1, p. 101-115, 2016.

FORMAN, S.A. *et al.* Farmacologia da neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica. 2006.

FOSTER, A. C.; KEMP, J. A. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. **Curr Opin Pharmacol**, v. 6, n. 1, p. 7-17, Feb 2006. ISSN 1471-4892.

FREITAS, et al. **Tratado de geriatria e gerontologia**, 2013.

GAFFORD, G. M. et al. Cell-type specific deletion of GABA(A) α 1 in corticotropin-releasing factor-containing neurons enhances anxiety and disrupts fear extinction. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 109, n. 40, p. 16330-5, Oct 2012. ISSN 1091-6490.

GANGULY, K.; SCHINDER, A. F.; WONG, S. T.; POO, M. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition. **Cell**, 105, n. 4, p. 521-532, May 18 2001.

GAO, J. et al. Glutamate and GABA imbalance promotes neuronal apoptosis in hippocampus after stress. **Med Sci Monit**, v. 20, p. 499-512, Mar 2014. ISSN 1643-3750.

GATZ, M. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease. **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, n. 2, p. 168-74, Feb 2006. ISSN 0003-990X.

GLASS, G.V. Primary, secondary, and meta-analysis of research. **Educational Researcher**. V. 5, p.3-8, 1976.

GOLDMAN SM, Marek K, Ottman R, et al. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Ann Neurol*. 2019 4;85(4):600–5. [PubMed: 30786044] Published in final edited form as: **Clin Geriatr Med**. 2020 February ; 36(1): 1–12. doi:10.1016/j.cger.2019.08.002.

GOVINDPANI K., Calvo-Flores Guzman B., Vinnakota C., Waldvogel H.J., Faull R. L. and Kwakowsky A. (2017) Towards a better understanding of GABAergic remodeling in Alzheimer's disease. **Int. J. Mol. Sci.**, 18, 1813–1836

HAN, R.; LIANG, J.; ZHOU, B. Glucose Metabolic Dysfunction in Neurodegenerative Diseases-New Mechanistic Insights and the Potential of Hypoxia as a Prospective Therapy Targeting Metabolic Reprogramming. **Int J Mol Sci**, 22, n. 11, May 31 2021.

HARRISON. L., Kugler J. L., Jones M. V., Greenblatt E. P. and Pritchett D. Positive modulation of human gamma-aminobutyric acid type A and glycine receptors by the inhalation anesthetic isoflurane. **Mol. Pharmacol**. 44, 628–632, 1993.

HASCUP, K. N.; BRITZ, J.; FINDLEY, C. A.; TISCHKAU, S. *et al.* LY379268 Does Not Have Long-Term Procognitive Effects nor Attenuate Glutamatergic Signaling in A β PP/PS1 Mice. **J Alzheimers Dis**, 68, n. 3, p. 1193-1209, 2019.

HOU, Y.; YIN, Y.; WU, G. Dietary essentiality of "nutritionally non-essential amino acids" for animals and humans. **Exp Biol Med (Maywood)**, v. 240, n. 8, p. 997-1007, Aug

2015. ISSN 1535-3699.

IGARASHI, K. M. Entorhinal cortex dysfunction in Alzheimer's disease. **Trends Neurosci**, 46, n. 2, p. 124-136, Feb 2023.

KALTENBOEC A, Johnson SJ, Davis MR, et al. Direct costs and survival of medicare beneficiaries with early and advanced Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**. 2012 5;18(4):321–6. [PubMed: 22177623]

KIM, J.; LEE, S.; KANG, S.; KIM, S. H. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and GABAergic transmission in neurodegeneration and neuroregeneration. **Neural Regen Res**, 12, n. 10, p. 1733-1741, Oct 2017.

KRANTIC S., Isorce N., Mechawar N. et al. Hippocampal GABAergic neurons are susceptible to amyloid-beta toxicity in vitro and are decreased in number in the Alzheimer's disease TgCRND8 mouse model. **J. Alzheimers Dis**. 29, 293–308, 2012.

LAGE, J.M.M. **Factores de riesgo y de protección de enfermedad de Alzheimer**. Capítulo 2, 33-67, 2002.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. **Eur J Neurol**, 25, n. 1, p. 59-70, Jan 2018.

LEVINE, E. S.; DREYFUS, C. F.; BLACK, I. B.; PLUMMER, M. R. Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 92, n. 17, p. 8074-8077, Aug 15, 1995.

LI et al. Correcting miR92a-vGAT-Mediated GABAergic Dysfunctions Rescues Human Tau-Induced Anxiety in Mice. **Molecular therapy**, 2017.

LI, H.; LAI, L.; LI, X.; WANG, R. *et al.* Electroacupuncture Ameliorates Cognitive Impairment by Regulating γ -Amino Butyric Acidergic Interneurons in the Hippocampus of 5 Familial Alzheimer's Disease Mice. **Neuromodulation**, 27, n. 4, p. 730-741, Jun 2024.

LIU et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy, 2013.

MACHADO et al.. Livro-texto de neuroanatomia funcional. Atheneu, 2022.

MAHAMAN et al. Biomarkers used in Alzheimer's disease diagnosis, treatment, and prevention. **Ageing Research Reviews**. 2022

Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2022.

MARRAS C, Beck JC, Bower JH, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:21. [PubMed: 30003140]

MCGEE; BREDT. GABA transporters as drug targets for modulation of GABAergic activity, 2003.

MCNALLY, G. P.; AUGUSTYN, K. A.; RICHARDSON, R. GABA(A) receptors determine the temporal dynamics of memory retention. *Learn Mem*, 15, n. 3, p. 106-111, Mar 2008.

NACHER et al. Zinc inhibition of gamma-aminobutyric acid transporter 4 (GAT4) reveals a link between excitatory and inhibitory neurotransmission, 2022.

NELSON et al.. Princípios de Bioquímica de Lehninger. Artmed, 2013.

NICOLA, A. Adult Hippocampal Neurogenesis: One lactate to rule them all. *Neuromolecular Med*. Dec,23 (4)445-448, 2021.

NOBRE et al. A neurociência das alucinações auditivas. *Revista brasileira de Neurologia e Psiquiatria*, 2013.

NUNES, P. T.; GÓMEZ-MENDOZA, D. P.; REZENDE, C. P.; FIGUEIREDO, H. C. P. *et al*. Thalamic Proteome Changes and Behavioral Impairments in Thiamine-deficient Rats. *Neuroscience*, 385, p. 181-197, Aug 10 2018.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial da Saúde. Genebra: OMS, 2017.

PALOP, J. J.; MUCKE, L. Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, v. 13, n. 7, p. 812-8, Jul 2010. ISSN 1546-1726.

PAPPATA, S. et al. SPECT imaging of GABA(A)/benzodiazepine receptors and cerebral perfusion in mild cognitive impairment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 37:1156–1163. [PubMed: 20306034]

PIRES, R. G.; PEREIRA, S. R.; OLIVEIRA-SILVA, I. F.; FRANCO, G. C. *et al*. Cholinergic parameters and the retrieval of learned and re-learned spatial information: a study using a model of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Behav Brain Res*, 162, n. 1, p. 11-21, Jul 01 2005a.

POEWE et al. Parkinson disease. **Nature reviews Disease primers**. 2017, 3 23;3:17013.

REFOJO, D. et al. Glutamatergic and dopaminergic neurons mediate anxiogenic and anxiolytic effects of CRHR1. **Science**, v. 333, n. 6051, p. 1903-7, Sep 2011. ISSN 1095-9203.

RÊGO, D. Estudo das relações entre idade, parâmetros cognitivos espaciais e atividade do sistema serotoninérgico no hipocampo de ratos. Dissertação de mestrado, 2014.

RISSMAN et al. Biochemical analysis of GABA(A) receptor subunits alpha1, alpha 5, beta 1, beta 2 in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease neuropathology. **Neuroscience** 120, 695–704, 2003.

RISSMAN et al. GABAA receptors in aging and Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, 2007, 103, 1285–1292

RODRIGUES, C.L. ; ZIEGELMANN, P.K. Metanálise: um guia prático, 2010

ROMANO, SENA, I.C., RIBEIRO, A.M. Acquisition of a spatial navigation task in the padding pool induces an increase of GABA level in the hippocampus of Swiss mice. **GSC Advanced Research and Reviews**, 2021, 07(02), 016–024

ROSS, S.D. et al. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. Rockville MD: **Agency for HealthCare Policy and Research**, 1999.

SANAR et al. Resumo de Amantadina: ação, farmacocinética, indicações e contraindicações, 2021.

SANTOS et al.. Livro-texto de farmacologia. Brazilian Institute of Practical Pharmacology, 2021.

SCHNEIDER SA, Alcalay RN. Neuropathology of genetic synucleinopathies with parkinsonism: Review of the literature. **Mov Disord**. 2017 11;32(11):1504–23. [PubMed: 29124790]

SENA, I.C. O aprendizado de uma tarefa de navegação espacial altera os níveis de GABA no hipocampo, 2013.

SHARMA, N.; JAMWAL, S.; KUMAR, P. Beneficial effect of antidepressants against rotenone induced Parkinsonism like symptoms in rats. **Pathophysiology**, 23, n. 2, p. 123-134, Jun 2016.

SIMON et al. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics and Pathophysiology. Published in final edited form as: **Clin Geriatr Med**. 2020 February ; 36(1): 1–12. doi:10.1016/j.cger.2019.08.002, 2020.

STRUBLE, R. G. et al. Apolipoprotein E may be a critical factor in hormone therapy neuroprotection. **Front Biosci**, v. 13, p. 5387-405, May 2008. ISSN 1093-9946. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508594>>.

SUN, B.; HALABISKY, B.; ZHOU, Y.; PALOP, J. J. *et al.* Imbalance between GABAergic and Glutamatergic Transmission Impairs Adult Neurogenesis in an Animal Model of Alzheimer's Disease. **Cell Stem Cell**, 5, n. 6, p. 624-633, Dec 04 2009.

SUNG VW, Nicholas AP. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: expanding the view of Parkinson's disease beyond a pure motor, pure dopaminergic problem. **Neurologic clinics**. 2013 8;31(3 Suppl):S1–16. [PubMed: 23931951]

TAUPIN, P. Neurogenesis in the adult central nervous system. **C R Biol**, 329, n. 7, p. 465-475, Jul 2006.

TOSO, L.; JOHNSON, A.; BISSELL, S.; ROBERSON, R. *et al.* Understanding the mechanism of learning enhancement: NMDA and GABA receptor expression. **Am J Obstet Gynecol**, 197, n. 3, p. 267.e261-264, Sep 2007.

VAS, C.J. et al. Alzheimer's Disease: **The Brain Killer**, 1. World Health Organization, 2001.

VIGIL et al. Spatial memory deficits and thalamic serotonergic metabolite change in thiamine deficient rats. **Behav Brain Res**, 210(1): 140-142, 2010.

WHITEHEAD, A. Meta-analysis of controlled clinical trials. **John Wiley & Sons**. 2002.

YANIV, A. New dimensions for brain mapping. **Science**, 362(6418). 2019.

ZHANG, J., Y. Zhang, J. Wang, Y. Xia, L. Chen (2024). Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. **Signal Transduct Target Ther** 9(1): 211.

ZHANG, J.; ZHANG, Y.; WANG, J.; XIA, Y. *et al.* Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. **Signal Transduct Target Ther**, 9, n. 1, p. 211, Aug 23 2024.

ZOTT, B.; KONNERTH, A. Impairments of glutamatergic synaptic transmission in Alzheimer's disease. **Semin Cell Dev Biol**, 139, p. 24-34, Apr 2023.

GLOSSÁRIO

Apoptose: morte celular programada

Córtex entorrinal: área do cérebro localizada no lobo temporal medial. Área de interface, que trabalha em comunicação com o hipocampo e o neocórtex.

Debrina- Proteína do citoesqueleto

Efeito global: parâmetro da metanálise, que indica estimativa que resume o todo, que mostra o valor da medida da combinação dos estudos incluídos na metanálise

Heterogeneidade: parâmetro da metanálise, que indica a variação dos estudos

Migração celular: migração de células de uma área para outra, geralmente em resposta a um sinal químico. Esse processo é fundamental para algumas funções como: reparação de feridas, desenvolvimento embrionário, diferenciação celular.

Modelo de efeito fixo: modelo da metanálise que assume que as diferenças entre os estudos são devidas apenas à variabilidade interna de cada estudo.

Modelo de efeitos aleatórios: modelo da metanálise que considera a existência não apenas da variação dentro de cada estudo, mas também a variação entre os estudos.

Neurogênese: processo de formação de novos neurônios

Pesos: parâmetro da metanálise, que significa o inverso das variâncias e representa o peso de cada estudo na metanálise

Plasticidade neuronal: mudança adaptativa na rede neuronal, na estrutura e funções do sistema nervoso

Receptores ionotrópicos: proteínas de membrana de múltiplas subunidades que se ligam ao neurotransmissor e que abrem um canal iônico de cloreto intrínseco.

Receptores metabotrópicos: receptores heterodiméricos acoplados à proteína G que afetam as correntes iônicas neuronais através de segundos mensageiros.

Sistema límbico: sistema constituído por regiões do SNC (córtex pré-frontal, amígdala, córtex cingulado anterior, hipocampo e insula), que em conjunto desempenham papel no comportamento emocional e está envolvido também com as percepções sensoriais.

ANEXOS

Tabela de processos neurodegenerativos

Estudo	Grupo 2 (controle)			Grupo 1 (afetados)			Receptor	Neurotransmissor	Modelo	Tipo de dado	Grupos
	Média	Desvio-padrão	n° indivíduos	Média	Desvio padrão	n° indivíduos					
Gimenez-Llort et al 2010	1,77	0,18	3	1,85	0,21	3	Receptor GABAA		Animal	Quantitativo	Non-Tg e Tg
Gimenez-Llort et al 2010	3,85	0,42	3	6,46	0,4	3	Receptor GABAA		Animal	Quantitativo	Non-Tg e Tg
Gimenez-Llort et al 2010	1,21	0,25	3	1,45	0,38	3	Receptor GABAA		Animal	Quantitativo	Non-Tg e Tg
Gimenez-Llort et al 2010	3,46	0,93	3	4,03	1,62	3	Receptor GABAA		Animal	Quantitativo	Non-Tg e Tg
Revilla et al 2014	0,86	0,03	14	1,23	0,04	12	Receptor GABAA		Animal	Quantitativo	Non-Tg e Tg
Revilla et al 2014	4,12	0,09	14	5,56	0,18	12	Receptor GABAA		Animal	Quantitativo	Non-Tg e Tg
Seidl et al 2001	1,3	0,8	8	0,5	0,2	8	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e doença de Alzheimer
Seidl et al 2001	1,4	0,6	7	0,8	0,2	8	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e doença de Alzheimer
Seidl et al 2001	1,8	0,5	5	1,1	0,3	8	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e doença de Alzheimer
Seidl et al 2001	3,9	1,3	4	2	0,7	5	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e doença de Alzheimer
Seidl et al 2001	1,6	0,9	7	1,4	0,6	8	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e doença de Alzheimer
Hardy et al 1987	24	1,95	7	1,85	1,24	8	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e Alzheimer
Hardy et al 1987	22	1,49	7	5,19	1,41	8	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e Alzheimer
Hardy et al 1987	23	1,79	7	5,62	2,83	8	GABA		Humano	Quantitativo	Controle e Alzheimer
Patel et al 2017	3,9	0,06	24	3,7	0,08	23	Glutamato		Animal	Quantitativo	WT e ABetaPP-PSI
Patel et al 2017	7,3	0,33	24	7,6	0,19	23	Glutamato		Animal	Quantitativo	WT e ABetaPP-PSI
Jerónimo-Santos et al 2015	100	2,5	4	91,67	2	4	Glutamato		Animal	Quantitativo	Controle e ABeta25_35
Patel et al 2017	2,4	0,08	24	2,2	0,17	23	GABA		Animal	Quantitativo	WT e ABetaPP-PSI
Patel et al 2017	6,8	0,35	24	6,8	0,15	23	GABA		Animal	Quantitativo	WT e ABetaPP-PSI
Jerónimo-Santos et al 2015	100	1,67	4	95	1,25	4	GABA		Animal	Quantitativo	Controle e ABeta25_35
Coune et al 2013	1,01	0,01	6	0,94	0,004	6	Glutamato		Animal	Quantitativo	Controle, 6-OHDA
Coune et al 2013	1	0,01	5	0,98	0,01	6	Glutamato		Animal	Quantitativo	Controle, alfa-sinucleína
Sharma et al 2018	120	0,96	6	207,06	0,03	6	Glutamato		Animal	Quantitativo	Controle, Rotenona 1.5mg
Coune et al 2013	1,07	0,01	6	1,2	0,02	6	GABA		Animal	Quantitativo	Controle, 6-OHDA
Coune et al 2013	1,12	0,004	5	1,03	0,03	6	GABA		Animal	Quantitativo	Controle, alfa-sinucleína
Sharma et al 2018	95	0,91	6	40,24	0,34	6	GABA		Animal	Quantitativo	Controle, Rotenona 1.5mg
Zhuang et al 2016	623	66,4	10	418	62,35	12	GABA		Animal	Quantitativo	Controle, ratos PD
Maya et al 2018	0,05	0,009	3	0,115	0,01	3	Glutamato		Animal	Quantitativo	Controle, modelo de ELA
Polacek et al 2018	2,3	2,56	22	2,22	2,61	26	Glutamato		Humano	Quantitativo	Controle, esclerose múltipla

Tabela de Alzheimer

Tabela Valores Gráficos

Estudo	Grupo 2 (controle)							Grupo 1 (afetados)							Receptor	Neurotransmissor	Transportador	Modelo	Tipo de dado	Grupos	Áreas
	Média (valor da escala de referência)	Medida do retângulo - em mm	SEM (medida da barra vertical - em mm)	Valor do SEM	Medida desvio padrão (gráfico)	Valor do desvio padrão	n° indivíduos	Média (Medida do retângulo - em mm)	Valor média	SEM (medida da barra vertical - em mm)	Valor SEM	Medida desvio padrão (gráfico)	Valor do desvio padrão	n° indivíduos							
Bazzigaluppi et al 2018	0,7	19	2	0,07368211		0,180488718	6	19,5	0,718421053	3,5	0,05526316		0,135366538	6	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	NonTg e TgAD (TgF344-AD)	Hipocampo	
Bazzigaluppi et al 2018	1,1	27	0,9	0,03666567		0,089814624	6	28	1,140740741	0,6	0,02444444		0,059876416	6	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	NonTg e TgAD (TgF344-AD)	Hipocampo	
Bazzigaluppi et al 2018	0,6	16	0,5	0,01875		0,045927933	6	18	0,675	0,4	0,015		0,036742346	6	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	NonTg e TgAD (TgF344-AD)	Hipocampo	
Lee et al 2019	1	20	1	0,05		0,08660254	3	19,5	0,975	1	0,05		0,08660254	3	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	WT e TRGL6	Cérebro	
Lee et al 2019	1	20	1	0,05		0,08660254	3	19,5	0,975	1	0,05		0,08660254	3	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	WT e TRGL6	Cérebro	
Li et al 2017	1	6,5	1	0,153846154		0,266469355	3	7,5	1,153846154	1	0,15384615		0,266469355	3	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	Controle e Itau	Hipocampo	
Li et al 2017	1	6,5	0,5	0,076923077		0,13234678	3	8,5	1,307692308	3	0,46153846		0,799408065	3	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	Controle e Itau	Hipocampo	
Limon et al 2012	100	21	4	19,04761905		50,39526307	7	12,5	59,52380952	1	4,76190476		14,28571429	9	Receptor GABAA		Humano	Quantitativo	Controle e AD	Córtex temporal	
Ramos et al 2006	100	27			5	18,51851852	18	32	118,5185185			10,5	38,88888889	18	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	Controle e GABAA	Hipocampo	
Ramos et al 2006	100	27			5	18,51851852	18	30	111,1111111			5	18,51851852	18	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	Controle e GABAA	Hipocampo	
Ramos et al 2006	100	27			5	18,51851852	18	26,5	98,14814815			2,5	9,25925929	18	Receptor GABAA		Modelo animal	Quantitativo	Controle e GABAA	Hipocampo	
Hascup et al 2019	0,8	18,5	3	0,12972973		0,366931086	8	30	1,297297297	2	0,08648649		0,244620724	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	C57BL/6J veiculo, ABetaPP/PS1 veiculo	Hipocampo	
Hascup et al 2019	1	20,5	5	0,243902439		0,689602174	8	39	1,902439024	6,5	0,31707317		0,896818357	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	C57BL/6J veiculo, ABetaPP/PS1 veiculo	Hipocampo	
Hascup et al 2019	1	20,5	3,5	0,170731707		0,482902192	8	36	1,756097561	4,5	0,2195122		0,620874247	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	C57BL/6J veiculo, ABetaPP/PS1 veiculo	Hipocampo	
Hascup et al 2019	4	21	5,5	1,047619048		2,963114131	8	48	9,142857143	9	1,71428571		4,848732214	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	C57BL/6J veiculo, ABetaPP/PS1 veiculo	Hipocampo	
Hascup et al 2019	6,5	35,5	10,5	1,922535211		5,43775074	8	46	8,42535211	7,5	1,37323944		3,884107671	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	C57BL/6J veiculo, ABetaPP/PS1 veiculo	Hipocampo	
Hascup et al 2019	3	17	5,5	0,975808235		2,745238092	8	39,5	6,9795808235	6,5	1,14709882		3,24437229	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	C57BL/6J veiculo, ABetaPP/PS1 veiculo	Hipocampo	
Kovac et al 2014	600	24	4,5	112,5		337,5	9	20,5	512,5	4	100		360,5551275	13		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	SHR (controle) e SHR72 (transgênico)	CSF	
Kovac et al 2014	600	24	4,5	112,5		337,5	9	21	525	3,5	87,5		214,330325	6		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	SHR (controle) e SHR72-T5 (transgênico)	CSF	
Li et al 2017	2,5	3,5	0,5	0,357142857		1,071428571	9	3,5	2,5	1,5	1,07142857		2,834733548	7		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	Controle e Itau	Hipocampo	
Liu et al 2022	3	6,5	1	0,461538462		1,130533727	6	20,5	9,461538462	1	0,46153846		1,130533727	6		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	Controle e STZ-ICV	Cérebro	
Kim et al 2017	8	28,5	3	0,842105263		0,842105263	9	24	6,736842105			2,5	0,701041667	6		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	WT, rTg4510	Bulbos olfatórios	
Deng et al 2020	180	23			1	7,826066667	8	30	234,7826087			1	7,826066667	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	Controle, modelo	Hipocampo	
Deng et al 2020	200	26			1	7,692307692	8	30,5	234,6153846			1	7,692307692	8		Glutamato	Modelo animal	Quantitativo	Controle, modelo	Córtex cerebral	
Kovac et al 2014	35	22	5,5	8,75		26,25	9	18,5	29,43181818	4,5	7,15909091		25,81246936	13		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	SHR (controle) e SHR72 (transgênico)	CSF	
Li et al 2017	0,45	19	4	0,094736842		0,250650124	7	5,5	0,130263138	1,5	0,03552632		0,087021346	6		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	Controle, Itau	Hipocampo	
Li et al 2017	1	9	2,5	0,277777778		0,481125234	3	4	0,444444444	1	0,11111111		0,19245009	3		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	Controle, Itau	Hipocampo	
Liu et al 2022	460	29	0,5	7,931034483		19,42698762	6	9,5	150,689652	0,5	7,93103448		19,42698762	6		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	Controle e STZ-ICV	Cérebro	
Kim et al 2017	4	15,5			2	0,516129032	9	11	2,888709672			1,5	0,385909091	6		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	WT, rTg4510	Bulbos olfatórios	
Deng et al 2020	220	29,5			1	7,457627119	8	22,5	167,7966102			1,5	11,186	8		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	Controle e modelo	Hipocampo	
Deng et al 2020	250	31,5			1	7,936507937	8	24,5	194,4444444			2	15,87265306	8		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	Controle, modelo	Córtex cerebral	
Oyetyayo et al 2023	4,4	30,5	4	0,57704918		1,824789732	10	11,5	1,659016393	4	0,57704918		1,824789732	10		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	NC, Sco	Córtex	
Oyetyayo et al 2023	3,9	27,5	4	0,567272727		1,793873873	10	6	0,850909091	4,5	0,63818182		2,018108107	10		Gaba	Modelo animal	Quantitativo	NC, Sco	Hipocampo	
Li et al 2024	1	20	0,5	0,025		0,061237244	6	19	0,95	2	0,1		0,244948974	6		vGAT	Modelo animal	Quantitativo	WT, 5XFAD	Hipocampo	
Mao et al 2024	1	20	2,5	0,125		0,216506351	3	11	0,55	0,5	0,025		0,04330127	3		vGAT	Modelo animal	Quantitativo	WT, APP	Hipocampo	

Tabela de Alzheimer

Tabela Valores Explícitos

Estudo	Grupo 2 (controle)				Grupo 1 (afetados)				Receptor	Neurotransmissor	Transportador	Modelo	Tipo de dado	Áreas	Grupos
	Média	SEM	Desvio-padrão	n° indivíduos	Média	SEM	Desvio padrão	n° indivíduos							
Watanabe et al 2019	2,1		0,3	13	1,8		0,4	11	Gaba			Animal	Quantitativo	Córtex frontal	WT, APP/PS1/Ear2 nocaute
Watanabe et al 2019	2,4		0,6	13	1,9		0,4	11	Gaba			Animal	Quantitativo	Hipocampo	WT, APP/PS1/Ear2 nocaute
Limon et al 2012	12	5,9	15,60993274	7	1	0,4	1,2	9	GABAA			Humano	Quantitativo	Córtex temporal	Controle, AD
Watanabe et al 2019	13,5		1,5	13	11,9		2,1	11	Glutamato			Animal	Quantitativo	Córtex frontal	WT, APP/PS1/Ear2 nocaute
Watanabe et al 2019	11,4		1,7	13	9,4		1,3	11	Glutamato			Animal	Quantitativo	Hipocampo	WT, APP/PS1/Ear2 nocaute
Alghamdi et al 2018	7,98	0,32	0,783836718	6	9,99	0,32		6	Glutamato			Animal	Quantitativo	Córtex	Controle, AD
Alghamdi et al 2018	8,27	0,24	0,587877538	6	9,74	0,35		6	Glutamato			Animal	Quantitativo	Hipocampo	Controle, AD
Shevtsova et al 2022	1,55	0,2	2,569046516	165	0,6	0,07	0,899166281	165	Glutamato			Animal	Quantitativo	Córtex	Controle, Tg-2113x
Saba et al 2017	0,21	0,037		12	0,19	0,031		12	Gaba			Animal	Quantitativo	Estriado	Controle, ALCL3

Tabela de Parkinson

Tabela Valores Gráficos

Estudo	Grupo 2 (controle)						Grupo 1 (afetados)						Neurotransmissor	Modelo	Tipo de dado	Grupos	Áreas		
	Média (valor da escala de referência)	Medida do retângulo - em mm	Valor SEM	Valor gráfico SEM	desvio padrão (medida da barra vertical - em mm)	Valor do desvio padrão	n° indivíduos	Média (Medida do retângulo - em mm)	Valor média	Valor SEM	Valor gráfico SEM	desvio padrão (medida da barra vertical - em mm)						Valor do desvio padrão	n° indivíduos
Li et al 2019	0,25	10	0,04472136		4	0,1	5	17,5	0,4375	0,067082039		6	0,15	5	Glutamato	Animal	Quantitativo	Controle, grupo modelo	CSF
Li et al 2019	85	13,5	7,039473262		2,5	15,74074074	5	20,5	129,0740741	11,26315722		4	25,18518519	5	Glutamato	Animal	Quantitativo	Controle, grupo modelo	Estriado
Singh et al 2018	83	55,5	1,744744745		3,5	5,234234234	9	104	155,5315315	1,744744745		3,5	5,234234234	9	Glutamato	Animal	Quantitativo	Controle, 6-OHDA	Estriado
Sharma et al 2016	100	25,5	2,772967769		2	7,843137255	8	52	203,9215686	4,159451654		3	11,76470588	8	Glutamato	Animal	Quantitativo	Controle, Rot (1.5)	Estriado
Raj et al 2022	130	20,5			1	6,341463415	6	37	234,6341463			1,5	9,512195122	7	Glutamato	Animal	Quantitativo	Controle, tramadol	Estriado
Herrera et al 2016	3	31,5	0,571428571	6		1,142857143	4	36	3,428571429	1,047619048	11		2,095238095	4	Glutamato	Animal	Quantitativo	Controle, DA	Estriado
Yelkenli et al 2016	37,5	8,5	8,823529412	2		27,90244994	10	9,5	41,91176471	11,02941176	2,5		34,87806243	10	Glutamato	Animal	Quantitativo	Sham, 6-OHDA	Estriado
Wang et al 2015	10,5	29,5	0,711864407	2		2,847457627	16	20	7,118644068	0,711864407	2		2,847457627	16	Glutamato	Animal	Quantitativo	Controle, MPTP	Estriado
Li et al 2019	4,5	15	0,603738354		4,5	1,35	5	23	6,9	0,737902433		5,5	1,65	5	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, grupo modelo	CSF
Li et al 2019	50	16	7,686483673		5,5	17,1875	5	18	56,25	3,493856215		2,5	7,8125	5	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, grupo modelo	Estriado
Singh et al 2018	60	40	1		2	3	9	14	21	0,5		1	1,5	9	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, 6-OHDA	Estriado
Sharma et al 2016	100	26	3,399551833		2,5	9,615384615	8	6,5	25	2,719641466		2	7,692307692	8	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, Rot (1.5)	Estriado
Zhao et al 2021	400	20,5	2			4,898979486	6	11	214,6341463	1,5			3,674234614	6	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, MPTP	Estriado
Raj et al 2022	100	15			1	6,666666667	6	3,5	23,33333333		0,5		3,333333333	7	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, tramadol	Estriado
Herrera et al 2016	0,028	38	0,005894737	8		0,011789474	4	29,5	0,021736842	0,004052632	5,5		0,008105263	4	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, AM	Estriado
Yelkenli et al 2016	350	20,5	17,07317073	1		53,99010639	10	22	375,6097561	25,6097561	1,5		80,98515959	10	Gaba	Animal	Quantitativo	Sham, 6-OHDA	Estriado
Wang et al 2015	3,25	27	0,060185185	0,5		0,240740741	16	26	3,12962963	0,180555556	1,5		0,722222222	16	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, MPTP	Estriado
Gwiazda et al 2002	1,9	32,5	0,087692308	1,5		0,496062603	32	33,5	1,958461538	0,116923077	2		0,661416805	32	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, 6-OHDA	Estriado
Fang et al 2021	350	10	35	1		85,732141	6	19	665	70	2		185,2025918	7	Gaba	Animal	Quantitativo	Veículo, rotenona	Estriado
Kumar et al 2023	90	20			2	9	7	5,5	24,75			2,5	11,25	7	Gaba	Animal	Quantitativo	Sham control group, LPS	Estriado
Pan et al 2023	1,7	30,5			7	0,390163934	3	38	2,118032787		2		0,11147541	3	Gaba	Animal	Quantitativo	WT- alfa sinucleína, alfa sinucleína NLS	Hipocampo
Pan et al 2023	1,7	30,5			7	0,390163934	3	27,5	1,532786885		4,5		0,250819672	3	Gaba	Animal	Quantitativo	WT- alfa sinucleína, alfa sinucleína NES	Hipocampo
Van Nuland et al 2019	0,085	23	0,003695652	1		0,017334145	22	24,5	0,090543478	0,003695652	1		0,017723725	23	Gaba	Humano	Quantitativo	Controle, paciente com Parkinson	Córtex motor
Van Nuland et al 2019	0,08	21,5	0,00372093	1,5		0,01745271	22	23,5	0,08744186	0,00372093	1		0,017844955	23	Gaba	Humano	Quantitativo	Controle, paciente com Parkinson	Córtex visual
Zhang et al 2020	102	27	7,555	2		25,05710029	11	37	139,777778	9,444444444	2,5		31,32367858	11	Gaba	Animal	Quantitativo	WT, KO GPR37	Estriado
Liu et al 2019	1,7	16	0,478	4,5		1,788	14	2,5	0,265	0,318	3		1,192	14	Gaba	Animal	Quantitativo	Controle, MPTP	Córtex pré-frontal

Tabela de Parkinson

Tabela Valores Explícitos

Estudo	Grupo 2 (controle)				Grupo 1 (afetados)				Neurotransmissor	Modelo	Tipo de dado	Áreas	Grupos
	Média	SEM	Desvio-padrão	n° indivíduos	Média	SEM	Desvio padrão	n° indivíduos					
Mercatelli et al 2019	17,99	1,16	4,921463197	18	19,51	1,63	7,98533656	24	Glutamato	Animal	Quantitativo	Estriado	WT, KD
Mercatelli et al 2019	17,99	1,16	4,921463197	18	17,31	1,26	5,34572727	18	Glutamato	Animal	Quantitativo	Estriado	WT, LRRK2 KO
Mercatelli et al 2019	19,56	1,39	4,815101245	12	23,01	1,65	7,00035713	18	Glutamato	Animal	Quantitativo	Córtex	WT, KD
Mercatelli et al 2019	19,56	1,39	4,815101245	12	18,87	1,45	5,02294734	12	Glutamato	Animal	Quantitativo	Córtex	WT, LRRK2 KO
Angelova et al 2020	0,65	0,04	0,069282032	3	1,2	0,1	0,17320508	3	Glutamato	Animal	Quantitativo	Córtex	Controle, SNCAx3
Zhuang et al 2016	623	21	66,40783086	10	418	18	62,3538291	12	Gaba	Animal	Quantitativo	PAG	Controle, ratos PD
Zhang et al 2020	625	45	142,3024947	10	435	35	121,243557	12	Gaba	Animal	Quantitativo	PAG	Controle, ratos PD
Tuura et al 2018	3.93		0.75	17	4.61		0.57	20	Gaba	Humano	Quantitativo	Gânglio basal esquerdo	Controle, pacientes com Parkinson
Tuura et al 2018	2.96		0.96	17	3.48		0.90	20	Gaba	Humano	Quantitativo	Córtex pré-frontal	Controle, pacientes com Parkinson
Pizzi et al 2022	0.083		0.020	17	0.084		0.020	18	Gaba	Humano	Quantitativo	Córtex pré frontal medial	HC e PD
Firbank et al 2018	0.099		0.010	19	0.101		0.010	17	Gaba	Humano	Quantitativo	Córtex	Controle, PD-nonVH
Firbank et al 2018	0.099		0.010	19	0.091		0.010	16	Gaba	Humano	Quantitativo	Córtex	Controle, PD-VH