



USO DE FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NA SUPRESSÃO DA NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

LIVIA HOYER GARCIA MIRANDA; JOÃO ALFREDO SCHIEWE; EDUARDO APARECIDO DA SILVA NIETO; HERON BITTENCOURT; IVO ILVAN KERPPERS

RESUMO

Justificativa: A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que cursa com disfunções na memória e cognição. É descrita pela presença do acúmulo de peptídeo beta amiloide em placas, as quais promovem neurotoxicidade e ativação da micróglia com aumento da liberação de citocinas que incitam inflamação. Esses fatores podem exacerbar a inflamação e aumentar a progressão da doença de Alzheimer. Assim, a neuroinflamação pode tornar-se um alvo terapêutico promissor no tratamento da DA, **Objetivos:** Discorrer acerca do uso de drogas anti-inflamatórias na supressão da neuroinflamação no tratamento da DA. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com busca na base de dado Pubmed, usando os seguintes descritores padronizados pelo Medical Subject Headings (MeSH): “Anti-inflammatory agents”, “Alzheimer Disease” e “Neuroinflammation”, combinados com o operador booleano “AND”. A amostra foi composta por dez artigos científicos originais que versavam sobre os temas de interesse. **Resultados:** Os dados observados em relação a supressão da neuroinflamação em modelos humanos e murinos foram favoráveis. Analisou-se o direcionamento de alvos agentes anti-inflamatórios no tratamento da DA apresenta-se promissor na supressão da neuroinflamação e na redução de sintomas cognitivos e disfunções de memória. No entanto, verifica-se a existência de desafios em relação a heterogeneidade e progressão da doença, além da complexidade da resposta inflamatória, ressaltando a necessidade contínua de estudos, a fim de identificar alvos terapêuticos mais específicos e estratégias de intervenção mais eficazes.

Palavras-chave: Ativação microglial; Neurodegeneração; Estresse inflamatório; Terapia anti-inflamatória; Demência;

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que causa disfunção na memória e cognição, reduzindo a capacidade individual de decisão e função cognitiva, sendo a maior causa de demência manifestada na velhice ou meia-idade tardia (NEWCOMBE et al., 2018). A primeira descrição neuropatológica foi feita por Alois Alzheimer em 1906, caracterizando a doença como uma atrofia cerebral difusa e por mudanças específicas em aglomerados de células corticais (HIPPIUS; NEUNDÖRFER, 2003).

Apesar da descrição qualitativa de Alzheimer, identidades moleculares patológicas da doença, como placas contendo o peptídeo beta amiloide (BA) e proteínas tau hiperfosforiladas em emaranhados neurofibrilares, não foram identificadas até a década de 1980 (SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019). Nesse sentido, a hipótese da cascata amiloide propõe que a clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide (APP) resulta na produção, agregação e depósito do peptídeo beta amiloide (HARDY; HIGGINS, 1992). Este acúmulo pode levar a inflamação, estresse oxidativo e hiperfosforilação da proteína tau formando emaranhados neurofibrilares (NFTs) (HARDY; HIGGINS, 1992).

As placas de BA promovem neurotoxicidade e ativação microglial com aumento da atividade de vias relacionadas à inflamação (como NF-Kb, AP-1 e STATs) e citocinas pró-inflamatórias (como IL-1b, IL-6 e TNF-a) (YANG et al., 2017). Tais fatores pró inflamatórios podem superativar a micróglia, exacerbando a neuroinflamação e progressão da DA (YANG et al., 2017). Deste modo, crescentes evidências indicam que a inflamação pode ser a principal característica neuropatológica que leva à neurodegeneração na doença sendo, portanto, um promissor alvo terapêutico (UDDIN; LIM, 2022).

Frente a isso, objetivou-se discorrer acerca do uso de agentes anti-inflamatórios na supressão da neuroinflamação na Doença de Alzheimer.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa que busca reunir e sintetizar os resultados de pesquisas relacionadas a uma temática específica, oferecendo uma compreensão mais abrangente do assunto investigado (DAL et al., 2008). A pergunta norteadora que conduziu o estudo foi: “Quais são os efeitos e a eficácia do uso de drogas anti-inflamatórias na supressão da neuroinflamação na doença de Alzheimer?”.

O período da coleta de dados foi entre os meses de junho a agosto de 2023, na base de dados PubMed, sendo utilizado os seguintes descritores padronizados pelo Medical Subject Headings (MeSH): “Anti-inflammatory agents”, “Alzheimer Disease” e “Neuroinflammation”, combinados com o operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão foram artigos em inglês publicados entre os anos de 2022 e 2023, realizados em humanos ou animais, e que versavam sobre os desfechos e interesse na temática em questão. Foram excluídos artigos de revisão e relatos de casos encontrados, sendo identificados 205 artigos.

Equipe de revisores executou a leitura do título e resumo na identificação dos artigos elegíveis e, após a leitura completa dos selecionados, dez compuseram a amostra desta revisão, como representado na figura 1.

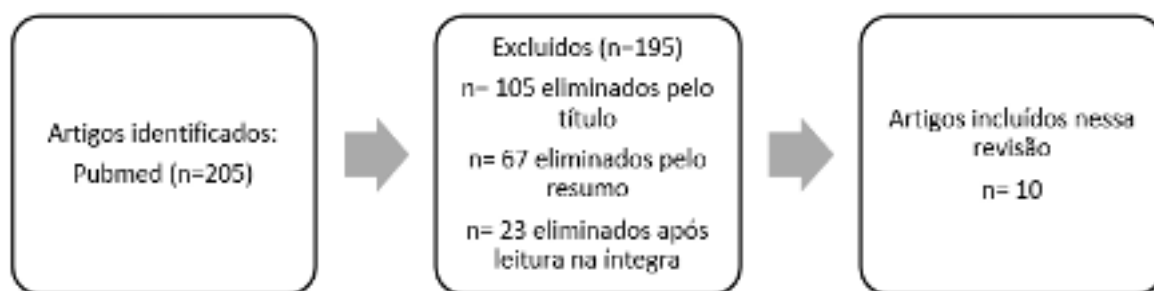


Figura 1 – Processo de identificação e seleção dos dados, Paraná-PR, 2023. Fonte: o próprio autor.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos estudos analisados, segundo variáveis de interesse desta revisão, foi apresentada na tabela 1, abaixo apresentada.

Tabela 1 – Artigos identificados na base de dados PubMed, segundo autores, metodologia e resultados. Fonte: o próprio autor

Autores	Metodologia	Resultados
Tang <i>et al.</i> , 2022	Administração de OABL, um sesquiterpeno da lactona, em ratos 5xFAD e em células BV2 induzidas por LPS.	In vitro, o OABL suprimiu a neuroinflamação, exibiu propriedades neuroprotetivas e penetrou a barreira hematoencefálica. In vivo, a administração por 3 semanas de OABL diminuiu a deterioração cognitiva observada nos ratos 5xFAD, por meio do labirinto de Morris, com toxicidade inaparente, além de reduzir as placas amiloides. O OABL reduziu o GFAP e Iba-1, TNF-a e IL-1b quando comparado ao controle.
Fu <i>et al.</i> , 2023	Administração de telmisartana para ratos APP/PS1.	O tratamento com telmisartana melhorou funções cognitivas e executivas, avaliadas pelo labirinto de Morris. Os efeitos favoráveis foram atribuídos pela inibição enzimática da produção BA e facilitar a degradação enzimática e autofágica do BA. Os efeitos anti-inflamatórios da telmisartana foram atribuídos à via microglial PPARy/NLRP3.
Wang <i>et al.</i> , 2022	Administração de Forsythoside A (FA) a ratos APP/PS1 e submissão da FA a células N2a BA1-42 expostas, células HT22 erastina estimuladas e células BV2 estimuladas por LPS.	O tratamento com FA melhorou a função mitocondrial e inibiu a peroxidação da lipídica em células N2a expostas a BA1-42. Em células BV2 estimuladas por LPS houve diminuição de fatores pró-inflamatórios IL-6, IL-1B e NO. Nos ratos APP/PS1, a FA melhorou os déficits de memória cognitiva e suprimiu a deposição de Aβ e os níveis de p-tau no cérebro. Ainda, o tratamento de FA obteve efeitos anti-ferroptose e anti-inflamatório nas células HT22.
Zhang <i>et al.</i> , 2023	Administração de BT75, um agonista do receptor do ácido retinoico (RAR)a, em modelo murino icv-STZ e células em cultura.	O tratamento com BT75 suprimiu a liberação de óxido nítrico e IL-1B em uma cultura de células microgliais SIM-A9 ativada por LPS. Ainda elevou arginase 1, IL-10 e CD206, e inibiu a formação de óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e IL-6, sugerindo a promoção da polarização fenotípica microglial M1-M2. BT75 reduziu a patologia semelhante à DA, incluindo a ativação glial nos ratos icv-STZ.
Aili <i>et al.</i> , 2023	Administração de 20 nm de nanopartículas de ouro em ratos modelos de DA.	As nanopartículas de ouro reduziram significativamente a fosforilação da Tau causada pelo ácido ocadaico. Além disso, aumentaram os níveis de expressão de IL-4 no córtex e hipocampo do rato, reduziram a inflamação e o estresse oxidativo mitocondrial, e preveniram o prejuízo cognitivo.
Ni <i>et al.</i> , 2023	Administração de Levistilide A (LA), um terpeno da lactona, em modelos murinos de DA induzidos por escopolamina e em células BV2 e HMC3 LPS ou BA-induzidas.	O tratamento com LA suprime a apoptose neuronal, restaura a função do sistema colinérgico e reduz a neuroinflamação in vivo melhorando déficits de aprendizado e memória. A LA inibe a liberação de IL-1β, IL-6 e TNF-α, ao mesmo tempo que aumenta a produção de IL-4 e IL-10 para efeitos anti-inflamatórios em células BV2 e HMC3 induzidas por LPS ou Aβ. A LA reverte a transformação do fenótipo M1 para M2 das células BV2 e HMC3. Ainda, suprime a via JAK/STAT3 in vivo e in vitro.
Brody <i>et al.</i> , 2023	Ensaio clínico de fase 1 do Lomecel-B, uma célula de sinalização celular (MSC), em pacientes humanos com DA que receberam uma única infusão em baixa ou alta dose, ou placebo.	O grupo que recebeu baixas doses de Lomecel-B apresentou melhorias significativas em comparação ao placebo em avaliações neurocognitivas. A MSC tem potencial terapêutico através de mecanismos de ação pleiotrópicos (MOAs), possuindo efeitos anti-inflamatórios e pró-vasculares.
Company-Aleman <i>et al.</i> , 2022	Administração de UB-ALT-EV, um antagonista otimizado do receptor NMDA, em camundongos 5xFAD e memantina, como padrão-ouro.	O tratamento apenas com UB-ALT-EV levou a mudanças na via da calcineurina (CaN)/NFAT. O UB-ALT-EV aumentou fatores neurotróficos e reduziram a reatividade astrocítica e microglial. Houve downregulation de citocinas pró-inflamatórias como IL-1B e IFN-γ. Os marcadores anti-inflamatórios do fenótipo M2 microglial foram aumentados após o tratamento com UB-ALT-EV. Os efeitos do UB-ALT-EV superaram o efeito da memantina em camundongos 5xFAD.

Jie <i>et al.</i> , 2022	Administração de estigmasterol, um fitoesterol, em camundongos APP/PS1 e em células BV2 com oligômeros de BA1-42.	O tratamento com estigmasterol atenuou déficits cognitivos e reduziu a concentração de BA42 no córtex e hipocampo dos modelos murinos, reduziu níveis de citocinas pró-inflamatórias e ativação da micróglia. Nas células BV2, o estigmasterol protegeu contra a inflamação induzida por oligômeros de Aβ42 e mediou a secreção de citocinas pró-inflamatórias através das vias de sinalização NF-κB e NLRP3 por ativação de AMPK, também aliviando a polarização M1 das células BV2.
Wang <i>et al.</i> , 2022	Administração de tioperamida, um antagonista do receptor H3, em camundongos APP/PS1.	A inibição do H3R por meio da tioperamida reduziu a gliose e induziu uma mudança fenotípica de A1 para A2 nos astrócitos, atenuando assim a neuroinflamação nos camundongos APP/PS1, ainda aliviou o depósito de b-amiloide e disfunção cognitiva.

A mudança de fenótipo microglial vem sendo objeto de estudo recente. O fenótipo M1, pró-inflamatório e com menor capacidade de fagocitar o BA, está presente na progressão da DA, levando ao acúmulo ao redor dos neurônios da proteína amiloide, contribuindo para o desenvolvimento da doença (MERLO *et al.*, 2022). Sanjay *et al.* (2022) obtiveram resultados promissores ao utilizarem fármacos anti-inflamatórios, onde observaram a mudança do fenótipo M1, para M2, caracterizado pela atividade anti-inflamatória. Dessa forma, verificou-se que a supressão de neuroinflamação através da modulação da polarização microglial pode tornar-se um potencial alvo terapêutico (COMPANYS-ALEMANY *et al.*, 2022; JIE *et al.*, 2022; NI *et al.*, 2023; SANJAY *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2023).

Observou-se no presente estudo que as vias inflamatórias se mostram como alvo na modulação da neuroinflamação. Jones *et al.* (2015) apresentaram resultados promissores ao utilizar um inibidor da via JAK/STAT, reduzindo marcadores inflamatórios, de modo semelhante ao estudo de Ni *et al.* (2023). Ainda, vias inflamatórias sinalizadas pelo NF-κB destacaram-se após ser constatada a ativação da sinalização por placas amiloides (KALTSCHMIDT *et al.*, 1997). Neste seguimento, Jie *et al.* (2022), propõem a supressão da resposta inflamatória através da via NF-Kb, apresentando dados favoráveis.

Estudos apresentam que na DA altos níveis de glutamato podem ser liberados pelas células da glia, o que favorece influxo de Ca2+ mediado por NMDARs, promovendo a morte celular, estresse oxidativo e neuroinflamação (SATARKER *et al.*, 2022; VESCE *et al.*, 2007). O uso de memantina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, como tratamento da DA, reduz dano neuronal e melhora cognição e memória. Porém, ensaios clínicos mostram que o fármaco se apresenta ineficaz na DA avançada (REISBERG *et al.*, 2003). Dessa forma, o desenvolvimento de novos antagonistas de NMDAR poderia reduzir a neuroinflamação e espécies reativas de oxigênio, de modo semelhante visto no estudo de Companys-Alemany *et al.* (2022).

Ainda, verificou-se que o papel do receptor H3 no déficit cognitivo da DA. Dessa maneira, Hiraga *et al.* (2007) mostra que o uso de antagonistas histamínicos H3R suprimiram células inflamatórias. Nessa perspectiva, Wang *et al.* (2023), mostraram que o uso deste agente reduziu a gliose e atenuou a neuroinflamação, dessa forma, indicando uma alternativa terapêutica na supressão da neuroinflamação.

Além disso, observou-se a ferroptose como alvo terapêutico. Este processo está ligado à neuroinflamação, desencadeando a ativação microglial e agravando o depósito de BA e proteína tau (AYTON *et al.*, 2021). Assim, Wang *et al.* (2022), mostraram resultados promissores ao utilizar um agente anti-inflamatório, o qual melhorou os déficits de memória e cognição e suprimiu a deposição de Aβ e os níveis de p-tau cerebrais, demonstrando novos alvos terapêuticos.

Estudos recentes em modelos animais mostram o efeito terapêutico de células-tronco mesenquimais, que promovem a remoção do BA, estimulam a neurogênese, reduzem a apoptose e melhoram a memória e desempenho cognitivo (LEE *et al.*, 2012; NEVES *et al.*,

2021). Nesse sentido, Brody *et al.* (2023), demonstraram, em um ensaio clínico fase 1, que o grupo que recebeu baixas doses de Lomecel-B apresentou melhorias significativas em comparação ao placebo em avaliações neurocognitivas. Dessa forma, o potencial terapêutico através de mecanismos de ação pleiotrópicos pode tornar-se alvo no tratamento da doença de Alzheimer.

Ademais, ressalta-se a presença de apenas um ensaio clínico realizado em humanos no presente estudo, o amplo uso de modelos murinos se deve a questões éticas relacionadas à segurança de novos tratamentos e intervenções, compreensão de mecanismos subjacentes da DA e o controle de variáveis de forma mais rigorosa. Porém, é importante salientar que resultados de estudos em modelos animais podem não ser aplicáveis diretamente para seres humanos (DELANOGARE *et al.*, 2019), sendo, dessa maneira, os ensaios clínicos em humanos essenciais para validar a eficácia e segurança de intervenções específicas contra a doença de Alzheimer.

4 CONCLUSÃO

A partir dessa revisão, observou-se que o uso de agentes anti-inflamatórios no tratamento da Doença de Alzheimer apresenta-se promissor na supressão da neuroinflamação e na redução de sintomas cognitivos e de disfunções de memória. A compreensão dos mecanismos subjacentes à ativação glial, ao desequilíbrio oxidativo e à resposta inflamatória revelou potenciais alvos terapêuticos.

Embora a busca por terapias anti-inflamatórias tenha sido promissora, os resultados clínicos ainda enfrentam desafios significativos. A heterogeneidade da doença, os estágios variados da progressão do Alzheimer e a complexidade da resposta inflamatória tornam essencial a identificação de alvos terapêuticos mais específicos e estratégias de intervenção mais eficazes. Ademais, a necessidade de equilibrar a supressão da neuroinflamação sem comprometer os processos fisiológicos essenciais do sistema imunológico e reparação neural permanece como uma questão crítica a ser abordada.

Ainda, ressalta-se a necessidade contínua de estudos translacionais e clínicos direcionados para direcionar adequadamente esses mecanismos inflamatórios, visando reduzir a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer.

REFERÊNCIAS

- AILI, M. *et al.* Anti-inflammatory role of gold nanoparticles in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Journal of materials chemistry. B**, v. 11, n. 36, p. 8605–8621, 21 ago. 2023.
- AYTON, S. *et al.* Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: A large cohort study and theoretical significance. **Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association**, v. 17, n. 7, p. 1244–1256, 1 jul. 2021.
- BRODY, M. *et al.* Results and insights from a phase I clinical trial of Lomecel-B for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 19, n. 1, p. 261, 1 jan. 2023.
- COMPANYS-ALEMANY, J. *et al.* Glial cell reactivity and oxidative stress prevention in Alzheimer's disease mice model by an optimized NMDA receptor antagonist. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.
- DAL, K. *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758–764, dez. 2008.

- DELANOGARE, E. et al. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. **VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde**, v. 31, n. 1, p. 84–106, 1 ago. 2019.
- FU, X. X. et al. Telmisartan Alleviates Alzheimer's Disease-Related Neuropathologies and Cognitive Impairments. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 94, n. 3, p. 919–933, 2023.
- HARDY, J. A.; HIGGINS, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. **Science (New York, N.Y.)**, v. 256, n. 5054, p. 184–185, 1992.
- HIPPIUS, H.; NEUNDÖRFER, G. The discovery of Alzheimer's disease. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 5, n. 1, p. 101–108, 2003.
- JIE, F. et al. Stigmasterol attenuates inflammatory response of microglia via NF- κ B and NLRP3 signaling by AMPK activation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113317, 1 set. 2022.
- JONES, R. S. et al. Inhibition of JAK2 attenuates the increase in inflammatory markers in microglia from APP/PS1 mice. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 10, p. 2716–2724, 1 out. 2015.
- KALTSCHMIDT, B. et al. Transcription factor NF-kappaB is activated in primary neurons by amyloid beta peptides and in neurons surrounding early plaques from patients with Alzheimer disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, n. 6, p. 2642–2647, 18 mar. 1997.
- LEE, J. K. et al. Soluble CCL5 derived from bone marrow-derived mesenchymal stem cells and activated by amyloid β ameliorates Alzheimer's disease in mice by recruiting bone marrow-induced microglia immune responses. **Stem cells (Dayton, Ohio)**, v. 30, n. 7, p. 1544–1555, jul. 2012.
- MERLO, S. et al. Microglial polarization differentially affects neuronal vulnerability to the β -amyloid protein: Modulation by melatonin. **Biochemical Pharmacology**, v. 202, p. 115151, 1 ago. 2022.
- NEVES, A. F. et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells reduces Tau phosphorylation and inflammation in the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. **Experimental Neurology**, v. 341, p. 113706, 1 jul. 2021.
- NEWCOMBE, E. A. et al. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 15, n. 1, 24 set. 2018.
- NI, H. et al. Levistilide A ameliorates neuroinflammation via inhibiting JAK2/STAT3 signaling for neuroprotection and cognitive improvement in scopolamine-induced Alzheimer's disease mouse model. **International Immunopharmacology**, v. 124, p. 110783, 1 nov. 2023.
- REISBERG, B. et al. Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 14, p. 1333–1341, 3 abr. 2003.
- SANJAY et al. Cyanidin-3-O-Glucoside Regulates the M1/M2 Polarization of Microglia via PPAR γ and A β 42 Phagocytosis Through TREM2 in an Alzheimer's Disease Model. **Molecular Neurobiology**, v. 59, n. 8, p. 5135–5148, 1 ago. 2022.
- SATARKER, S. et al. Astrocytic Glutamatergic Transmission and Its Implications in Neurodegenerative Disorders. **Cells**, v. 11, n. 7, 1 abr. 2022.
- SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Alzheimer's disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231–255, 1 jan. 2019.
- TANG, J. J. et al. Cognitive enhancement and neuroprotective effects of OABL, a sesquiterpene lactone in 5xFAD Alzheimer's disease mice model. **Redox Biology**, v. 50, p. 102229, 1 abr. 2022.

UDDIN, M. S.; LIM, L. W. Glial cells in Alzheimer's disease: From neuropathological changes to therapeutic implications. **Ageing Research Reviews**, v. 78, p. 101622, 1 jun. 2022.

VESCE, S. et al. Glutamate Release from Astrocytes in Physiological Conditions and in Neurodegenerative Disorders Characterized by Neuroinflammation. **International Review of Neurobiology**, v. 82, p. 57–71, 2007.

WANG, C. et al. Forsythoside A Mitigates Alzheimer's-like Pathology by Inhibiting Ferroptosis-mediated Neuroinflammation via Nrf2/GPX4 Axis Activation. **International Journal of Biological Sciences**, v. 18, n. 5, p. 2075, 2022a.

WANG, J. et al. Thioperamide attenuates neuroinflammation and cognitive impairments in Alzheimer's disease via inhibiting gliosis. **Experimental Neurology**, v. 347, p. 113870, 1 jan. 2022b.

YANG, W. TING et al. Chinese herbal medicine for Alzheimer's disease: Clinical evidence and possible mechanism of neurogenesis. **Biochemical Pharmacology**, v. 141, p. 143–155, 1 out. 2017.

ZHANG, X. et al. Anti-inflammatory Action of BT75, a Novel RAR α Agonist, in Cultured Microglia and in an Experimental Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Neurochemical Research**, v. 48, n. 6, p. 1958–1970, 1 jun. 2023.