



POLINEURIDINA COMO FÁRMACO CANDIDATO A TERAPIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

VIVIANE LIMA SILVA

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer ou mal de Alzheimer caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível das funções cognitivas naturais na maioria das pessoas idosas. Atualmente não existe cura para essa afecção neurodegenerativa, mas existem terapias disponíveis no mercado a base de substâncias inibidoras de acetilcolinesterase e dos sintomas cognitivos como forma de melhorar a hipofunção colinérgica. As substâncias químicas mais comuns presentes nos medicamentos utilizados na terapia da doença de Alzheimer são o donepezil, a rivastigmina, a galantamina, a fisostigmina e a tacrina. A polineuridina trata-se do principal alcaloide indólico extraído das cascas e folhas da *Aspidosperma polyneuron*, uma espécie vegetal brasileira conhecida popularmente como peroba-rosa. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é investigar por meio de uma análise bibliométrica o alcaloide polineuridina, bem como sua propriedade anticolinesterásica, pois se sabe que a terapia dessa doença é feita com base em inibidores de colinesterases. **Método:** Para a realização do estudo bibliométrico científico foram analisadas duas das principais bases de dados de publicação de periódicos como a PubMed e *Web of Science*. Para a busca da produção científica inserimos as seguintes palavras-chave combinadas com os termos em inglês para a realização da pesquisa nas bases de dados internacionais: “*Polyneuridine*”, “*Polyneuridine AND anticholinesterase properties*” “*Polyneuridine AND Alzheimer’s disease*”. **Conclusão:** A necessidade de estudos sobre esse alcaloide é urgente, ainda mais sendo o Brasil detentor da espécie vegetal que mais produz a polineuridina, mas a espécie vegetal *Aspidosperma polyneuron*, está na linha vermelha de extinção por conta da exploração desenfreada da sua madeira. Conclui-se que se esse cenário de exploração continuar o Brasil perderá um recurso genético farmacológico importantíssimo de sua flora vegetal.

Palavras-chave: Alcaloide; Neuropatologia; Anticolinesterásico; Flora Brasileira; Medicamento.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer ou mal de Alzheimer caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível das funções cognitivas naturais na maioria das pessoas idosas. Conforme estudos científicos esse tipo de demência se dá devido ao acúmulo do peptídeo β -amiloide, originado a partir da clivagem da proteína precursora amiloida que produz fibras amiloides insolúveis de maneira aglutinada formando as placas senis, e o desfibrilamento da proteína TAU provocado pela fosforilação anormal dessa proteína causando o aparecimento de fibrilas insolúveis estáveis formando emaranhados neurofibrilares que desorganizam o citoesqueleto neural e disso surge o desenvolvimento de um processo neuroinflamatório, que diminui os níveis de acetilcolina, o que altera as funções sinápticas e desencadeia o processo neurodegenerativo, assim como também devemos lembrar que alguns fatores como herança genética, traumas

psicoemocionais, diabetes mellitus e a qualidade nutricional também podem contribuir para o aparecimento dessa patologia (FONSECA-SANTOS et al., 2015; HOLTZMAN et al., 2016; PRINCE et al., 2014; GONÇALVES E CARMO, 2012).

A polineuridina trata-se do principal alcaloide indólico extraído das cascas e folhas da *Aspidosperma polyneuron*, uma espécie vegetal brasileira que atinge 20m a 30m de altura, conhecida popularmente como peroba-rosa e pertencente à família das apocináceas que ocorre nos Estados da Bahia, Espírito Santo, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Minas Gerais, São Paulo, Mato Grosso do Sul, Paraná e Rondônia (KLEIN et al., 2016).

O objetivo deste trabalho é investigar por meio de uma análise bibliométrica o alcaloide polineuridina, bem como sua propriedade anticolinesterásica, pois se sabe que a terapia da doença de Alzheimer é feita com base em inibidores de colinesterases, além do que, a maioria dos medicamentos utilizados durante a terapia provocam efeitos colaterais ao paciente durante o tratamento, o que justifica a necessidade dos pesquisadores buscarem novas terapias efetivas e que sejam de interesse para a indústria farmacêutica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta pesquisa foi necessário realizar um estudo bibliométrico científico analisando-se duas das principais bases de dados de publicação de periódicos como a *PubMed* e *Web of Science*. Para a busca da produção científica utilizou-se as seguintes palavras-chave combinadas com os termos em inglês para a realização da pesquisa nas bases de dados internacionais: “*Polyneuridine*”, “*Polyneuridine AND anticholinesterase properties*” “*Polyneuridine AND Alzheimer’s disease*”. Para garantir o refinamento da pesquisa, os artigos foram triados por dois pesquisadores, de forma independente e as cegas, utilizando-se como critério de inclusão para o estudo científico os artigos publicados em qualquer data, excluindo-se da pesquisa as séries de casos, ensaios não controlados, e ainda os trabalhos que forneciam resultados incompletos e não detalhados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PESQUISA CIENTÍFICA UTILIZANDO OS TERMOS CHAVES

Todas as pesquisas encontradas estavam no idioma inglês e para a realização do presente estudo bibliométrico inseriu-se as palavras-chave na base de dados PubMed e não foi encontrado nenhum artigo que destacava o alcaloide em questão. Constatou-se também que não existe nenhum estudo científico envolvendo a polineuridina no tratamento de doenças neurodegenerativas, e tão pouco foram desenvolvidos estudos farmacológicos para testar suas atividades anticolinesterásicas e antioxidantes.

Tabela 1 – Palavras-chave utilizadas para a pesquisa nos bancos de dados

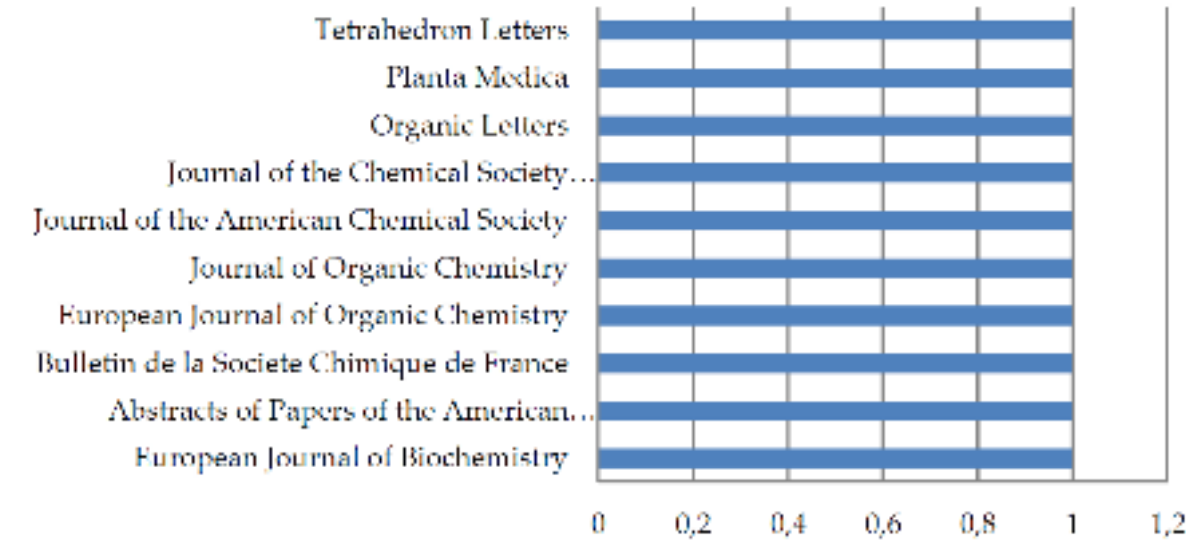
Palavras-chave	PubMed	Web of Science
<i>polyneuridine</i>	0	10
<i>Polyneuridine AND anticholinesterase activity</i>	0	0
<i>Polyneuridine AND Alzheimer’s disease</i>	0	0

Fonte: Elaborado pelos autores com dados da *Web of Science*

3.2 PERIÓDICOS

Podemos perceber pelo gráfico abaixo que poucos periódicos, encontrados na base de dados *Web of Science*, publicaram sobre a polineuridina deixando cristalina a existência de pouquíssimos estudos e contribuições sobre esse alcaloide indólico.

Gráfico 1 – Periódicos e o número de publicações publicadas sobre o alcaloide polineuridina

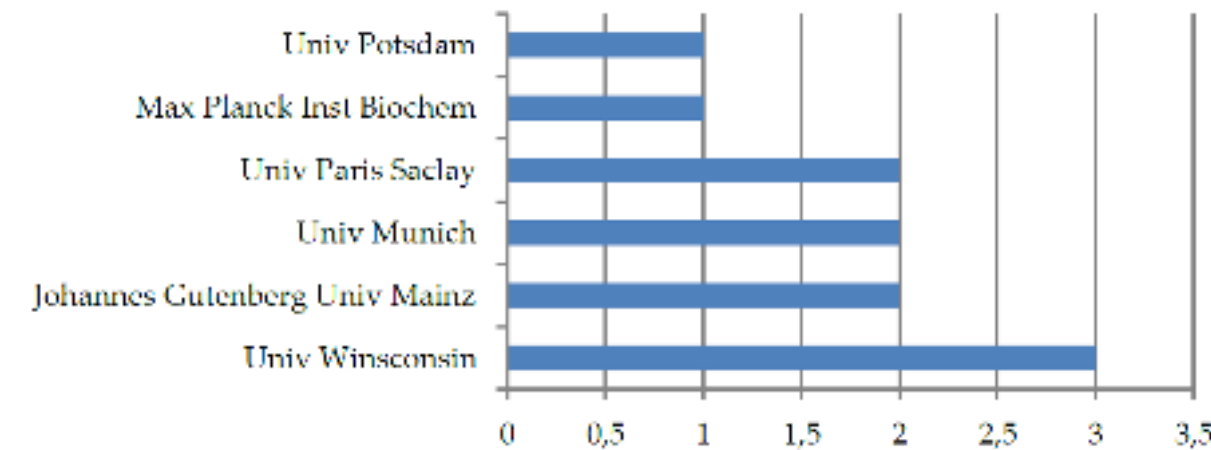


Fonte: Elaborado pelos autores com dados da *Web of Science*

3.3 INSTITUIÇÕES DE PESQUISA

A figura abaixo mostra as únicas instituições que desenvolveram pesquisas científicas sobre a polineuridina, onde podemos observar que todas as instituições são internacionais e que algumas pesquisas realizadas foram feitas em parceria entre as instituições de pesquisa conforme demonstra o gráfico.

Gráfico 2 – Instituições de pesquisa que publicaram sobre o alcaloide polineuridina.



Fonte: Elaborado pelos autores com dados da *Web of Science*

3.4 ARTIGOS PUBLICADOS E CITAÇÕES

O quadro abaixo menciona os únicos artigos realizados com a polineuridina com uma quantidade moderada de citações, encontrados na base de dados *Web of Science*. Durante a leitura das pesquisas pode-se perceber a falta de trabalhos sobre o alcaloide em estudo no âmbito da caracterização físico-química, aplicabilidade farmacológica e biotecnológica.

Tabela 2 – Trabalhos publicados sobre a polineuridina e o número de citações

Título	Nº de citações
Polyneuridine, a new alkaloid from <i>Aspidosperma polyneuron</i> and some observations on mass spectra of indole alkaloids (ANTONACCIO; PEREIRA; GILBERT et al. 1962)	140

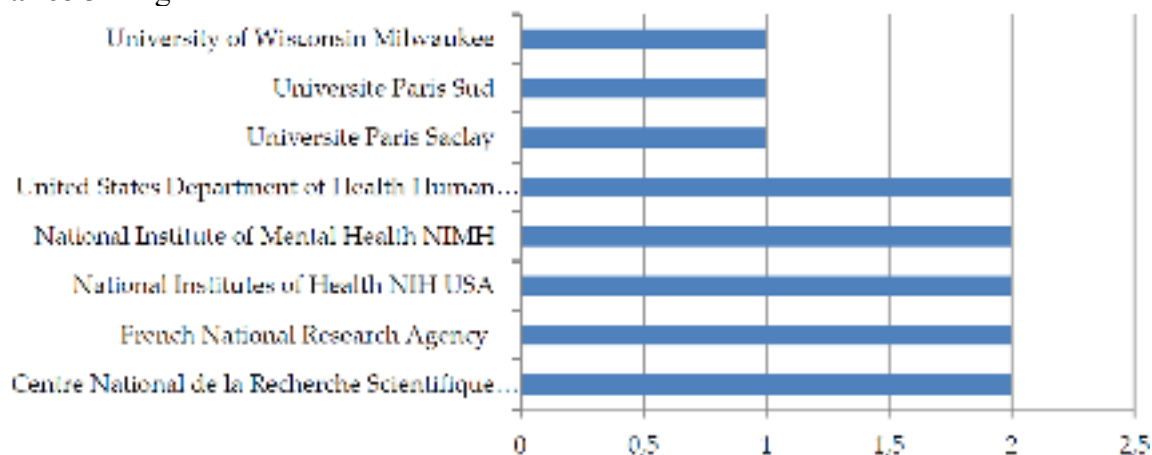
Degradation de la vincamedine et configuration absolue des alcaloides apparentes - vincamajine, akuammidine, polyneuridine, voachalotine et macusine a alcaloides des pervenches (JANOT; GOSSET; LEMEN et al., 1962).	39
Polyneuridine aldehyde esterase - an unusually specific enzyme involved in the biosynthesis of sarpagine type alkaloids (PFITZNER; STOCKIGT, 1983).	22
Characterization of polyneuridine aldehyde esterase, a key enzyme in the biosynthesis of sarpagine ajmaline type alkaloids (PFITZNER; STOCKIGT, 1983).	23
The gene encoding polyneuridine aldehyde esterase of monoterpenoid indole alkaloid biosynthesis in plants is an ortholog of the alpha/beta hydrolase super family (DOGRU; WARZECHA; SEIBEL et al., 2000)	54
Potential active-site residues in polyneuridine aldehyde esterase, a central enzyme of indole alkaloid biosynthesis, by modelling and site-directed mutagenesis (MATTERN-DOGRU; MA; HARTMANN et al. 2002).	14
Enantiospecific Total Synthesis of the Important Biogenetic Intermediates along the Ajmaline Pathway, (+)-Polyneuridine and (+)-Polyneuridine Aldehyde, as well as 16-Epivellosimine and Macusine A (YIN; KABIR; WANG et al. 2010).	40
First enantiospecific Total Synthesis of the Important Biogenetic Intermediates along the Ajmaline Pathway, (+)-Polyneuridine and (+)-Polyneuridine Aldehyde, as well as 16-epi-vellosimine and Macusine A (YIN; KABIR; WANG et al., 2010).	15
Polyneuridine aldehyde: structure, stability overviews and a plausible origin of flavopereirine (AHAMADA; BENAYAD; POUPON et al. 2016).	5
Biosynthetically Relevant Reactivity of Polyneuridine Aldehyde (TURPIN; POUPON; ERWAN, JULLIAN et al. 2020).	0

Fonte: Elaborado pelos autores com dados da *Web of Science*

3.5 AGÊNCIAS FINANCIADORAS

As agências financiadoras de pesquisas com interesse no alcaloide polineuridina, de acordo com a base de dados *Web of Science*, são dos Estados Unidos, Alemanha e França. O Brasil possui vasto território que acolhe a principal espécie vegetal produtora do alcaloide, a *Aspidosperma polyneuron*, mas no Brasil ainda não foi feito nenhum estudo farmacológico desse alcaloide.

Gráfico 3 – Agências e o número de trabalhos financiados



Fonte: Elaborado pelos autores com dados da *Web of Science*

4 CONCLUSÃO

Pela quantidade de trabalhos publicados percebe-se que os estudos na literatura sobre esse alcaloide são escassos. Pela estrutura química, abordada neste artigo, podemos observar que o alcaloide polineuridina deveria ser estudado de maneira mais profunda, pois com base em pesquisas e estudos sobre a terapia do mal de Alzheimer é possível que esse alcaloide indólico seja um fármaco promissor para contribuir de forma satisfatória como um potente inibidor colinérgico. A necessidade de estudos sobre esse alcaloide é urgente, ainda mais sendo o Brasil detentor da espécie vegetal que mais produz a polineuridina, mas infelizmente a espécie vegetal *Aspidosperma polyneuron*, conforme estudos abordados aqui, está na linha vermelha de extinção por conta da exploração desenfreada da sua madeira de grande valor comercial. Conclui-se que se esse cenário de exploração continuar o Brasil perderá um recurso genético farmacológico importantíssimo de sua flora vegetal.

REFERÊNCIAS

ANTONACCIO, L. D. et al. Polyneuridine, a new alkaloid from *Aspidosperma polyneuron* and some observations on mass spectra of indole alkaloids. Cite this: *J. Am. Chem. Soc.* 1962, 84, 11, 2161–2169. Publication Date: June 1, 1962. DOI: <https://doi-org.ez17.periodicos.capes.gov.br/10.1021/ja00870a030>.

FONSECA-SANTOS, B. et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of alzheimer's disease. *International Journal of Nanomedicine*, 2015. v. 10, p. 4981–5003. Disponível em: <<http://www.dovepress.com/permissions.php>>.

GONÇALVES, Endy-Ara Gouvea; CARMO, João dos Santos. Diagnóstico da doença de Alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. *Rev. Psicol. Saúde, Campo Grande*, v. 4, n. 2, p. 170-176, dez. 2012. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2177093X2012000200010&lng=pt&nrm=iso Acesso em 4 Jan. 2021.

HOLTZMAN, D. M. et al. Tau: from research to clinical development. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2016. v. 12, n. 10, p. 1033–1039. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155252601630019X>>.

KLEIN, Danieli Regina et al. General and silvicultura aspects of *Cordia americana*, *Aspidosperma polyneuron*, *Toona ciliata* e *Khaya* spp. *Revista de Ciências Agroveterinária*. Vol. 15. Nº 2 (2016). DOI: <https://doi.org/10.5965/223811711522016155>

PRINCE, M. et al. World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors. *Alzheimer's Disease International*, v. 1, 2014.