



USO DA BERBERINA EM USUÁRIOS DO SUS PORTADORES DE ALZHEIMER

DANIELLY GONÇALO DA SILVA SOUSA; DIEGO JOSÉ DOS SANTOS SOUSA.

RESUMO

Este artigo objetivou revisar os aspectos químicos e farmacológicos da berberina, correlacionando-os com o desfecho fisiopatológico da doença de Alzheimer (DA). Foi realizado um estudo descritivo do tipo revisão narrativa de literatura. O locus investigativo se deu mediante busca eletrônica nas bases Scientific Electronic Library (SciELO), Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME-OPAS-OMS) e National Library of Medicine, dos EUA (PubMed), sendo considerados os artigos publicados entre 2018 e 2023, no idioma inglês, português e espanhol. A busca dos artigos se deu a partir da pesquisa das palavras-chave berberine e Alzheimer disease, usando-se o operador booleano and para conectar esses termos. A berberina é classificada como um sal de amônio quaternário, faz parte do grupo de alcaloides isoquinolínicos denominado protoberberina. Alguns estudos apontam que a berberina é capaz de atenuar o processo inflamatório, a excitotoxicidade, a atividade excessiva de radicais livres e deposição de placas senis. Esta revisão resumiu os aspectos químicos e físico-químicos da berberina, relacionando-os com parâmetros de biodisponibilidade; elucidou alguns pontos da etiologia, da fisiopatologia e das manifestações clínicas da doença de Alzheimer na saúde pública, considerando sua complexidade; e correlacionou-os considerando os principais mecanismos de ação da neuroprotetora substância. Os estudos in vivo e in vitro demonstram que a berberina possui potencial terapêutico para o tratamento da doença de Alzheimer. Entretanto, ainda não é possível afirmar se esses resultados são translacionais. Pois é preciso se aprofundar em outros meios para comprovar sua eficácia em humanos e estimar possíveis doses terapêuticas ou seja, mais estudos clínicos robustos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Berberina; Química de produtos naturais; Terapêutica; Saúde pública.

1 INTRODUÇÃO

No mundo, nota-se um aumento significativo da expectativa de vida das pessoas. Essa maior longevidade acresceu a incidência de doenças neurodegenerativas, com destaque para a doença de Alzheimer (DA), que representa 50-70% dos casos de demência (Galende et al., 2021). Considerando apenas indivíduos de 65 anos ou mais, a DA compreende 60-80% do número absoluto de casos (Garre-Olmo 2018).

A DA se caracteriza pela morte celular de neurônios colinérgicos no sistema nervoso central (SNC). Emaranhados de proteína tau hiperfosforilada (p-tau) se depositam no interior das células nervosas e placas senis de peptídeo β amiloide se agregam no meio extracelular. A presença excessiva dessas proteínas, dentro e fora das células, recruta astrócitos e micróglias que, por interações poligênicas, geram inflamação (Machado et al., 2020). Corpos de Lewy, que são agregados neurofilamentosos de alfa-siluceína, também podem ser encontrados nos cortes histológicos de portadores de DA. Além disso, neurites distróficas e angiopatia amiloide cerebral também parecem recorrentes (Lane & Schott, 2018).

Apesar de ser uma doença de natureza idiopática, fatores emocionais e ambientais, estilo de vida e mutações genéticas parecem explicar, até certo ponto, a deflagração da cascata patogênica. Todos esses fatores de risco e eventos bioquímicos somados geram acúmulo de citocinas, espécies reativas a oxigênio e neurotoxinas que levam a microrregião atingida a um

estado crônico de inflamação e estresse oxidativo (Machado et al., 2020). Como consequência disso, há morte neuronal massiva no SNC, o que acarreta comprometimento cognitivo e desfechos neuropsiquiátricos significativos nos pacientes (Freire et al., 2022).

O atual tratamento farmacoterapêutico da DA apresenta algumas limitações, como o fato de versarem sobre alvos terapêuticos secundários. Os fármacos usados na clínica geralmente são inibidores da acetilcolinesterase, enzima que degrada a acetilcolina; antagonistas dos receptores NMDA; antioxidantes; anticonvulsivantes e antipsicóticos típicos (Chaves et al., 2018). Por outro lado, a berberina, metabólito secundário da classe dos alcaloides, em estudos pré-clínicos, mostra atividade neuroprotetora para a DA por reduzir a deposição das placas e dos emaranhados neurofibrilares nas regiões tipicamente afetadas, além de ter potencial efeito minimizador de alguns fatores de risco associados (Akbar et al., 2021).

Diante das limitações terapêuticas atuais e da necessidade de novas entidades químicas para o manejo clínico da DA, este artigo revisa os aspectos químicos e farmacológicos da berberina, correlacionando-os com o desfecho fisiopatológico da doença de Alzheimer.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo do tipo revisão narrativa de literatura, buscando mapear o conhecimento da área e selecionar artigos que contenham evidências científicas sobre o tema (Martins, 2018). O locus investigativo se deu mediante busca eletrônica nas bases Scientific Electronic Library (SciELO), Centro Latino-americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME-OPAS-OMS) e National Library of Medicine, dos EUA (PubMed). Sendo considerados os artigos publicados entre 2018 e 2023, envolvendo humanos e animais, no idioma inglês, português e espanhol.

A busca dos artigos se deu a partir da pesquisa das palavras-chave berberine e Alzheimer disease, usando-se o operador booleano and para conectar esses termos. Os títulos e os resumos anexados dos artigos identificados nas bases de dados citadas foram lidos, caso apresentassem relação com o objetivo da pesquisa, procedia-se a leitura do artigo completo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A inflamação está diretamente ligada ao desenvolvimento da DA. No SNC, processos inflamatórios, diferentemente do que ocorre em outros sistemas orgânicos, deflagram uma cadeia de degeneração e morte de neurônios. Concomitantemente, o excesso de citocinas aumenta a produção de peptídeo β -amilóide, que se espalha por diversas regiões do encéfalo (Ribeiro et al., 2021). Por isso usa-se os níveis de marcadores inflamatórios em portadores de DA que geralmente são aumentados, como indicativos prognósticos do declínio cognitivo. Assim, traumas, sepse, infecções, e demais situações em que ocorre inflamação a nível central, são fatores associados ao comprometimento das funções intelectivas. Em idosos especificamente, fraturas ósseas parecem ter relação com maior risco do desenvolvimento da DA (Sheppard & Coleman, 2020).

O estresse oxidativo, por outro lado, também é responsável pela neurotoxicidade típica da DA. Do ponto de vista fisiológico, espécies reativas a oxigênio e radicais livres auxiliam o sistema imunológico, mas em desequilíbrio causam danos. (Velloso et al., 2021). Em doenças de caráter neurodegenerativo como a DA, o acúmulo de $A\beta$ leva ao aumento da produção de radicais livres, que causará a oxidação de proteínas, lipídios e outras biomacromoléculas (Nogueira et al., 2021).

A DA se caracteriza principalmente pela formação de placas neuríticas (senis) e pela presença de emaranhados neurofibrilares. As placas senis são depósitos extracelulares esféricos, rodeados por terminações nervosas deformadas e que possuem um núcleo onde está acumulado o β -amiloide ($A\beta$), peptídeo derivado da quebra da proteína transmembrana precursora de amiloide (PPA) (Kumar et al., 2022).

Os emaranhados neurofibrilares, filamentos compostos pela proteína p-tau surgem quando a proteína sofre alteração na sua estrutura. Eles desestabilizam os microtúbulos e causam o colapso e morte dos neurônios. A tau é responsável pela estabilização dos microtúbulos, que realizam o transporte de informações e nutrientes ao corpo (Nogueira et al., 2021). Há evidências de que o excesso dos fragmentos da A β é um fator crítico na doença de Alzheimer, pois é tóxico para as células nervosas (Tailor et al., 2019). A mutação sofrida por esses genes leva a alterações nas suas funções, nos sítios de clivagem e consequentemente, ao aumento de fragmentos de A β e de emaranhados neurofibrilares que causam inflamação e toxicidade no cérebro, precocemente, antes dos 65 anos de idade (Ribeiro et al., 2021).

A DA de caráter hereditário é mais rara, representando cerca de 1% dos casos. Nesses casos ocorre uma alteração no gene das proteínas precursoras de beta amiloide (PPA), presenilina-1 (PS1) e presenilina-2 (PS2) (Nadendla & Mohiuddin, 2023) e do gene da apolipoproteína E (ApoE) (Souza et al., 2021). As mutações genéticas são importantes na identificação da DA de causa hereditária, pois alterações específicas encontradas em determinados genes são consideradas fatores de risco no desenvolvimento da DA precocemente.

O gene de PPA que está localizado no cromossomo 21, é importante no desenvolvimento e reparo de lesões neuronais (Freire et al., 2022), seu metabolismo ocorre por meio de uma via não amiloidogênica, onde ocorre a degradação normal, através da enzima proteolítica α -secretease, liberando pedaço solúvel não amiloide. A outra via onde acontece a clivagem é por meio das enzimas β -secretease e γ -secretease, originando fragmentos A β (Nogueira et al., 2021). Pessoas portadoras da Síndrome de Down são mais propensas a desenvolverem essa patologia. Mutações nos genes da PS1 e PS2, encontradas nos cromossomos 14 e 1 respectivamente, desregula seu metabolismo favorecendo a deposição de A β no cérebro. A mutação na ApoE dá origem a pelo menos três alelos, uma das variantes, a APOE- ϵ 4, é tido como fator de risco para o desenvolvimento precoce da DA, pois contribui para o acúmulo acelerado de A β . (Souza et al., 2021).

Assim, a berberina também exibe efeito neuroprotetor frente a neurotoxicidade induzida por glutamato, peróxido de hidrogênio e cloreto de cobalto. Ao que parece, sua ação antioxidante explica esses resultados. No entanto, a exposição prolongada à substância parece ter efeito contrário. A berberina é neurotóxica em modelos crônicos (Velmurugan et al., 2018). Na prática clínica, no entanto, não há evidências de citotoxicidade ou genotoxicidade (Cheng et al., 2022).

4 CONCLUSÃO

Esta revisão resumiu os aspectos químicos e físico-químicos da berberina, relacionando-os com parâmetros de biodisponibilidade; elucidou alguns pontos da etiologia, da fisiopatologia e das manifestações clínicas da doença de Alzheimer, considerando sua complexidade; e correlacionou-os considerando os principais mecanismos de ação neuroprotetora da substância. Os estudos in vivo e in vitro demonstram que a berberina possui potencial terapêutico para o tratamento da doença de Alzheimer. Entretanto, ainda não é possível afirmar se esses resultados são translacionais. Para avaliar efetivamente a atividade neuroprotetora e a utilidade clínica da berberina no tratamento da doença de Alzheimer em humanos, confirmar a segurança da molécula e estimar possíveis doses profiláticas se faz necessário maiores esforços no desenvolvimento de estudos clínicos robustos.

REFERÊNCIAS

Ai, X., Yu, P., Peng, L., Luo, L., Liu, J., Li, S., ... & Meng, X. (2021). Berberine: A review of its pharmacokinetics properties and therapeutic potentials in diverse vascular diseases. *Frontiers*

in Pharmacology, 3104.

Akbar, M., Shabbir, A., Rehman, K., Akash, M. S. H., & Shah, M. A. (2021). Neuroprotective potential of berberine in modulating Alzheimer's disease via multiple signaling pathways. *Journal of Food Biochemistry*, 45(10), e13936.

Brucki, S. M. D., Aprahamian, I., Borelli, W. V., Silveira, V. C. D., Ferretti, C. E. D. L., Smid, J., ... & Morillo, L. S. (2022). Manejo das demências em fase avançada: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dementia & Neuropsychologia*, 16, 101-120.

Chaves, J. C., Toledo, P. D., Rodrigues Filho, M., & ML, M. F. (2018). Tratamento farmacológico e assistência psicológica na Doença de Alzheimer. *Revista Saúde em Foco*, 10, 963-973.

Chen Y, Chen Y, Liang Y, Chen H, Ji X, & Huang M. (2020). Berberine mitigates cognitive decline in an Alzheimer's Disease Mouse Model by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance. *Biomed Pharmacother*. 121:109670.

Chen, C., Liu, Q., Dong, M., Sun, B., Tao, X., Wang, Y., & Li, Y. (2019). Anti-inflammatory effects of berberine on the microbiome and gut-liver axis in high-fat diet-fed mice. *Frontiers in Physiology*, 10, 1438.

Cheng Z, Kang C, Che S, Su J, Sun Q, Ge T, Guo Y, Lv J, Sun Z, Yang W, Li B, Li X, Cui R. & Berberine: A (2022). Promising Treatment for Neurodegenerative Diseases. *Front Pharmacol*. 13:845591.

Cushnie, T. P. T., & Lamb, A. J. (2017). Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 49(4), 401-408.

DeMarshall, C A. et al. (2023). 'Detecção Precoce de Patologia Relacionada à Doença de Alzheimer Usando uma Plataforma de Diagnóstico Multi-Doença Empregando Autoanticorpos como Biomarcadores Baseados no Sangue'. 1 a 15.

Eratne, D., Loi, S. M., Farrand, S., Kelso, W., Velakoulis, D., & Looi, J. C. (2018). Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australasian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 26(4), 347–357.

Freire, D. S., da Silva, A. S., & Borin, F. Y. Y. (2022). A fisiopatologia da doença de alzheimer. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, 38(especial), 237-251.

Galende, A. V., Ortiz, M. E., Velasco, S. L., Luque, M. L., de Miguel, C. L. D. S., & Jurczynska, C. P. (2021). Informe de la Fundación del Cerebro. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Neurología*, 36(1), 39-49.

Garre-Olmo, J. (2018). Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*, 66(11), 377-386.

Imenshahidi M, & Hosseinzadeh H. (2019). Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A

clinical review. *Phytother Res.* 33(3):504-523.

Janelidze, S., Mattsson, N., Palmqvist, S. et al. (2020). Plasma P-tau181 na doença de Alzheimer: relação com outros biomarcadores, diagnóstico diferencial, neuropatologia e progressão longitudinal para a demência de Alzheimer. *Nat Med* 26, 379–386.

Kumar, A., Sidhu, J., Goyal, A., & Tsao, J. W. (2022). Alzheimer Disease. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Lane, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59-70.

Li, Y., Zhao, S., Zhang, W., Zhao, G., & Wang, J. (2017). A associação entre consumo de berberina e doença cardiovascular: uma revisão sistemática e meta análise de ensaios clínicos randomizados. *Planta Medica*, 83(5), 385-393.

Machado, A. P. R., Carvalho, I. O., & da Rocha Sobrinho, H. M. (2020). Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista brasileira militar de ciências*, 6(14).

Machado, N. N., Faria, J. M., Martins, J. L., & de Moraes, M. B. (2021). Efeitos da berberina sobre o metabolismo energético e parâmetros antropométricos em indivíduos com sobrepeso e obesidade: um ensaio clínico randomizado. *Revista de Nutrição*, 34, e210082.

Martins M. D. F. M. (2018). Estudos de revisão de literatura. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT:37.

Maryam, R. S., Sahar, J., Hastono, S. P., & Harimurti, K. (2021). Common symptoms of Alzheimer's dementia that are easily recognizable by families. *Dementia & Neuropsychologia*, 15(Dement. neuropsychol., 2021 15(2)), 186–191.

Mira, A., Gonçalves, R., & Rodrigues, I. T. (2022). Dysphagia in Alzheimer's disease: a systematic review. *Dementia & Neuropsychologia*, 16(Dement. neuropsychol., 2022 16(3)), 261–269.

Nabizadeh, F., Balabandian, M., Rostami, M. R., Kankam, S. B., Ranjbaran, F., & Pourhamzeh, M., (2022). Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Plasma neurofilament light levels correlate with white matter damage prior to Alzheimer's disease: results from ADNI. *Aging Clinical and Experimental Research*, 34(10), 2363-2372.

Nadendla, S., & Mohiuddin, S. S. (2023). Biochemistry, Presenilin. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Nogueira, L. R. M., Freitas, M. F. L. de, & Mello, J. R. V. de. (2021). Avaliação de placas senis e emaranhados neurofibrilares no hipocampo de indivíduos portadores de Alzheimer através da histologia e imunohistoquímica. Atena Editora.