

Ciclodextrinas: Possíveis agentes terapêuticos em doenças neurodegenerativas

Cyclodextrins: Possible therapeutic agents in diseases neurodegenerative

Ciclodextrinas: Posibles agentes terapéuticos en enfermedades neurodegenerativas

Recebido: 21/09/2022 | Revisado: 02/10/2022 | Aceitado: 04/10/2022 | Publicado: 10/10/2022

Cintia Rayane Da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-0531>

Centro Universitário Facol, Brasil

E-mail: cintiarayane@outlook.com.br

Édson Alves Da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2451-9101>

Centro Universitário Facol, Brasil

E-mail: edson_a_hotmail.com

Resumo

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos, onde são usados como excipientes farmacêuticos e têm as seguintes funções: realizar o complexo de inclusão, solubilidade, estabilidade, melhorar as características organolépticas do fármaco, e entre outras versatilidades. No entanto, as ciclodextrinas têm chamado a atenção no tratamento de doenças neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson e Niemann Pick C1, pois a terapia disponível no mercado é bastante limitada e acaba sendo um desafio para a química medicinal a produção de novos fármacos. O objetivo do estudo é realizar uma revisão de literatura integrativa, com intuito de observar as possíveis atividades terapêuticas das ciclodextrinas que possam ser utilizadas de forma eficaz em distúrbios neurodegenerativos. As bases de dados utilizadas foram: Scielo, PubMed, Science Direct e LILACS. Estudos realizados com a hidroxipropil-B-ciclodextrina, tem mostrado mudanças no perfil das células afetadas. Sendo assim, as expectativas futuras são promissoras, trazendo as CDs, não apenas como excipiente, mas como insumo farmacêutico ativo (IFA), melhorando o retardo dessas doenças e ampliando a inovação ao tratamento.

Palavras-chave: Doenças neurodegenerativas; Ciclodextrinas; Terapia com ciclodextrina.

Abstract

The Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides, where they are used as pharmaceutical excipients and have the following functions: perform the inclusion complex, solubility, stability, improve the organoleptic characteristics of the drug, and among other versatilities. However, cyclodextrins are also called for the treatment of neurodegenerative diseases: Alzheimer's, Parkinson's and Niemann Pick C1, because the available therapy is not on the market and is quite limited and ends up being a challenge for medicinal chemistry to produce new drugs. The objective of the study is to carry out a review of the narrative literature, with the aim of observing the possible therapeutic activities of cyclodextrins that could be used effectively in neurodegenerative disorders. The databases used were: Scielo, PubMed, Science Direct and LILACS. Studies carried out with hydroxypropyl-B-cyclodextrin, showed non-profile changes in the affected cells.. As well, the future expectations are promising, tracing the CDs, not just as an excipient, but as an active pharmaceutical input (IFA), improving or delaying these actions and expanding innovation to treatment.

Keywords: Neurodegenerative disease; Cyclodextrins; Cyclodextrin therapy disease.

Resumen

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, donde se utilizan como excipientes farmacéuticos y tienen las siguientes funciones: realizar el complejo de inclusión, solubilidad, estabilidad, mejorar las características organolépticas del fármaco, y entre otras versatilidad. Sin embargo, las ciclodextrinas han llamado la atención en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas: Alzheimer, Parkinson y Niemann Pick C1, ya que la terapia disponible en el mercado es bastante limitada y termina siendo un desafío para la química médica para producir nuevos fármacos. El objetivo del estudio es realizar una revisión integrativa de la literatura, con el fin de observar las posibles actividades terapéuticas de las ciclodextrinas que pueden ser utilizadas de manera efectiva en los trastornos neurodegenerativos. Las bases de datos utilizadas fueron: Scielo, PubMed, Science Direct y LILACS. Los estudios realizados con hidroxipropil-B-ciclodextrina han mostrado cambios en el perfil de las células afectadas. Por tanto, las expectativas de futuro son prometedoras, trayendo DCs, no solo como excipiente, sino como ingrediente farmacéutico activo (API), mejorando la demora de estas enfermedades y aumentando la innovación en el tratamiento.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas; Ciclodextrinas; Terapia com ciclodextrin.

1. Introdução

No século XIX, o cientista francês Villiers, observou que a digestão do amido através de um bacilo, gerou uma substância que veio a ser denominada de Celulosina, muitos autores acreditam que essa estrutura era composta por uma mistura de várias Ciclodextrinas (CDs), que na época não teve uma melhor definição. Com o passar do tempo, o bacteriologista Fran Scharinger, foi quem melhor conseguiu definir as CD e tornaram alvo de importância industrial, tendo aplicabilidades no ramo de alimentos, bebidas, medicamentos e cosmetologia (Barreto & Cunha-Filho, 2008).

De forma geral, as Ciclodextrinas são: excipientes formados por oligossacarídeos cíclicos, compostas por unidades de D-glicopironose, ligadas por ligação glicosídica α -1,4. Essas por sua vez possuem propriedades extrema relevância no meio farmacológico, pois, auxilia na solubilidade do fármaco, melhora a biodisponibilidade, contribui para uma estabilidade físico-química, atividade de complexo de inclusão, melhora as propriedades organolépticas de drogas, além de outras aplicações (Bhargav, 2021).

A produção das CDs se dar pela CGTase, que logo após reagir com o tolueno forma-se β - ciclodextrina, porém depende da temperatura e do pH do meio, para que ocorra a purificação dessa estrutura usa-se o método de cromatografia. O fato é que essas CDs naturais expressam suas aplicabilidades nas indústrias farmacêuticas, alimentícias e até mesmo agropecuária. As CDs que não são naturais podem conter menos de 6 unidades glicoses ou mais de 8, as mesmas são impossíveis de ser usadas para aplicações, pois possuem dificuldades de síntese e não formam as características químicas desejáveis (Pechetto et al., 2019; Liu et al., 2021).

Um dos grandes desafios que a química medicinal apresenta no século XXI, são novos fármacos capazes de atuar no tratamento de doenças neurodegenerativas. De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), em 2050, teremos em média 2,1 bilhões de idosos no planeta, com esse cenário destacam-se a doença de Parkinson (DP) e Alzheimer (DA) as mesmas deveriam ser consideradas como prioridades em saúde pública. Diante dessa perspectiva, considera que atualmente os tratamentos para essas doenças são bastante limitados, já que os existentes atuam apenas de forma paliativa. Essa escassez traz a provocação para que novos fármacos sejam desenvolvidos (Andrade, et al., 2018).

De acordo com essas perspectivas futuras, as CDs tornaram um grande alvo de estudo, não apenas como excipiente, mas como um possível agente terapêutico, para doenças neurodegenerativas como: DA, PA e a Doença de Niemann Pick C1, pois apresentam propriedades moduladoras de lipídeos capazes de reduzir a progressão ou tratamento dessas doenças (Figueras, 2016).

O objetivo do estudo é realizar uma revisão de literatura narrativa, com intuito de observar as possíveis atividades terapêuticas das ciclodextrinas que possam ser utilizadas de forma eficaz em distúrbios neurodegenerativos.

2. Metodologia

O presente estudo propõe uma revisão de literatura integrativa sobre a ciclodextrina e sua relação terapêutica com as doenças neurodegenerativas. A revisão integrativa, tem como característica de reunir informações bibliográficas buscando evidências concretas do assunto.

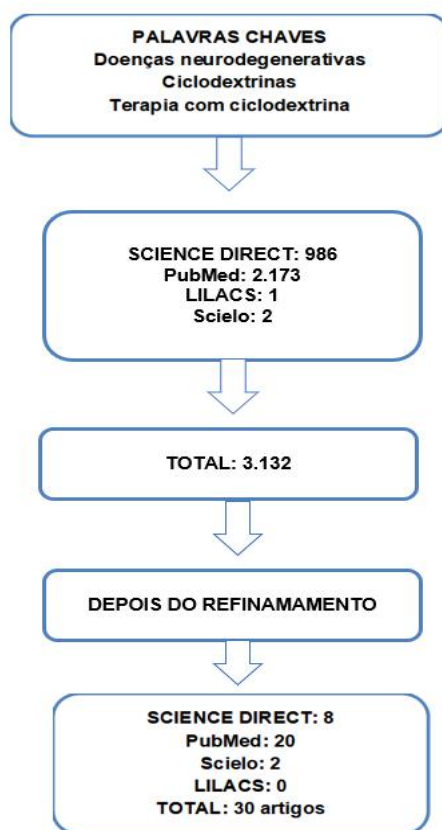
Foram utilizadas as seguintes bases de dados: *Science Direct*, *Literatura latino-americana e do Caribe em Ciências da saúde* (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *National Center for Biotechnology Information* (PubMed).

As pesquisas foram realizadas, os artigos excluídos foram aqueles que apresentaram divergência com o tema principal. Os resultados obtidos foram 1 publicação no LILACS, 2.173 no PubMed, 2 no SciELO e Science direct 986 artigos. Sendo ao todo 3,162 artigos, depois da leitura dos resumos foram excluídos 3.132 periódicos por não apresentarem ligação direta ao tema.

Abaixo encontra-se o fluxograma na Figura 1, que apresenta a seleção descritiva dos artigos de acordo com os

descritores: “Doenças neurodegenerativas”, “ciclodextrina” e “terapia com ciclodextrina”.

Figura 1 - Fluxograma abordando a seleção dos artigos.



Fonte: Autores (2021).

Os fatores importantes de seleção para o presente trabalho foram: artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, publicados em revistas do seguimento de saúde e química medicinal, além dos anos escolhidos entre 2008 para artigos de base e a pesquisa específica referente ao tema os artigos entre 2014 há 2021.

O Quadro 1 mostra alguns dos artigos usados, observando ano, autor, título e objetivo e conclusão, os artigos foram agrupados a partir do idioma de publicação, apenas de língua inglesa, pois os únicos que tinham relação objetiva com o tema.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos escolhidos.

ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
2016	Coisne et al.,	Cyclodextrins as emerging therapeutic tools in the treatment of cholesterol-associated vascular and neurodegenerative diseases	Objetivo de mostrar os benefícios terapêuticos da CDs em atravessar barreira-hematoencefálica, são promissores no que diz respeito à capacidade de extrair lipídios das membranas celulares.	as ciclodextrinas representam terapia utiel com base em sua ação de extração de lipídios nas membrenas celulares.
2019	Hastins et al.,	Expanded access with intravenous hydroxypropyl- β -cyclodextrin to treat children and young adults with Niemann-Pick disease type C1: a case report analysis	o objetivo do trabalho é mostrar a infusão da HBCD em pacientes com NPC.	Mostrou benefícios da HBCD na diminuição de colesterol em pacientes com HBCD.
2014	Vecsernyé et al.,	Cyclodextrins, blood–brain barrier, and treatment of neurological diseases	O presente estudo tratar as CDs e seu potencial em atravessar a barreira hematoencefálica	CDs nas membranas, mostrou eficiente em diversas patologias neurológicas, regulando o teor lipídico.
2021	Liu et al.,	Research progress on synthesis and application of cyclodextrin polymers	Esta revisão apresenta o progresso da pesquisa de CDs, incluindo a síntese de CDs e suas aplicações.	Portanto, o uso das CDs, tem sido amplamente utilizado tanto como exciepente e por alguns estudos mostram atividade terapeutica de inibir moléculas de colesterol em doenças neurodegenerativas.

Fonte: Autores (2022).

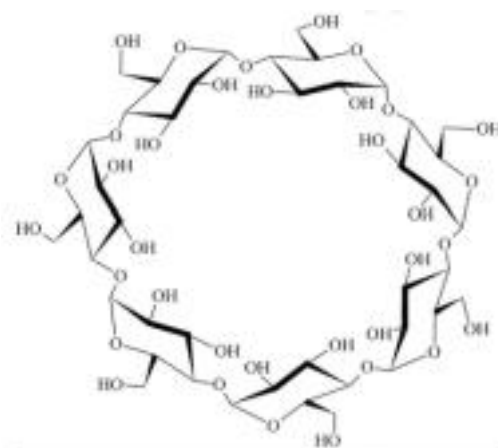
Tiveram como critério de inclusão artigos publicados entre os anos de 2014 e 2021 e tiveram como escolha os artigos na língua portuguesa, espanhola e inglesa, totalizando 30 artigos.

3. Resultados e Discussão

3.1 Ciclodextrinas

As CDs são moléculas de carboidratos cíclicos, apresentado na figura Figura 2, que tem uma vasta funcionalidade, principalmente na indústria farmacêutica, por ser um excipiente com função de gerar compostos de inclusão, tendo a capacidade de solubilizar o fármaco em meio aquoso, além de melhorar a biodisponibilidade e propriedades organolépticas e entre outras características (Barreto & Cunha-Filho, 2008).

Figura 2 - Representação da β -ciclodextrina.



Fonte: Vecsernyes, et al., (2014).

As CDs foram descritas por Schardinger em 1903, que detalhou o processo de fabricação e o isolamento, sua produção é baseada pela digestão enzimática através da CGtase, elas hidrolisam os polissacarídeos, pois os mesmos servem como precursores de oligossacarídeos cíclicos. Além de separá-las e dominá-las de α , β e γ ciclodextrinas, considerando-as como naturais. Foi apenas no século XX, que seu processo de fabricação laboratorial e características físico-químicas foram melhoradas e alavancaram suas aplicabilidades nas indústrias alimentícias e farmacêuticas (Venturini et al., 2008; Liu et al., 2021).

Na indústria farmacêutica tem sido explorada em diversos temas como; na biodisponibilidade devido ao seu uso de complexação, a melhora de estabilidade é mais utilizada, pois as CDs têm a capacidade de proteger contra reações de oxidação, hidrólise e fotólise. Atua na liberação controlada de fármacos, através de um processo de difusão na solubilidade e isso torna possível modular a liberação. Usado também na formação de nanopartículas melhorando a biodisponibilidade e como veículo de proteínas facilitando o processo de administração do medicamento (Barreto & Cunha-Filho, 2008; Bhargav, 2021).

Um novo fator importante sobre as CDs é uma nova aplicabilidade em doenças neurodegenerativas como insumo farmacêutico ativo (IFA), pois essas doenças apresentam em comum o transporte de colesterol prejudicado e como estudos estão sendo feitos sobre as CDs, as mesmas atuam como moduladores de lipídeos, portanto, inibindo esses processos inflamatórios (Coisne et al., 2016).

3.1.1 Características físico-químicas

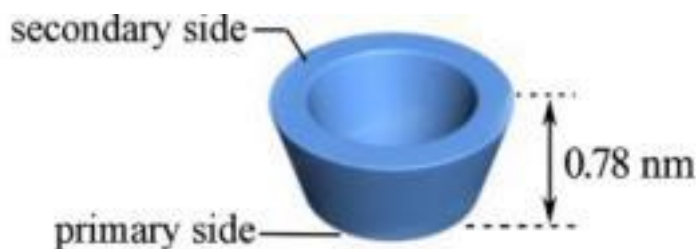
As CDs naturais são menos solúveis em água, por terem as cadeias fechadas por A β -ciclodextrina é a menos solúvel, no entanto, é a mais utilizada na formação de complexo de inclusão. Porém a hidroxipropil- β -ciclodextrina, é que tem uma

maior solubilidade em água e isso se deve a introdução de grupos de hidroxilas livres da molécula, ocorrendo uma mudança do estado cristalino da molécula natural, por sua estrutura amorfa e isso gera o aumento da solubilidade (Ramos et al., 2021)

Sua estrutura tônico-crônica, evidenciada na Figura 3, possibilita que os grupos hidrofílicos fiquem no lado externo e do lado interno, onde pode-se observar carbonos e ligações de ésteres, sendo assim hidrofóbica, tendo característica anfipática, essa conformidade faz com que consiga encapsular moléculas insolúveis, inclusive o colesterol. Por isso tem uma alta penetração nas membranas biológicas, pois tendem a entrar de forma passiva já que são moléculas anfipáticas ou como são carboidratos complexos conseguem entrar por difusão facilitada, através das proteínas, por isso podem atravessar a Barreira Hematoencefálica (Ramos et al., 2021).

Essas características das CDs podem incorporar variados fármacos na sua cavidade, tendo mais uma função de molécula transportadora, formando o complexo e deixando o fármaco solúvel, englobando todo fármaco ou só uma parte do mesmo, a parte hidrofóbica está composta por moléculas de água, enquanto ocorre a formação do complexo de inclusão, essas moléculas de água são trocadas por substâncias apolares. A junção de fármaco-ciclodextrina é explicada por ligações de hidrogênio, interações de Van der Waals e interações hidrofóbicas (Barreto & Cunha-Filho, 2008; Ramos et al., 2021).

Figura 3 - Representação esquemática da estrutura.



Fonte: Liu, et al., (2021).

3.2 Doenças Neurodegenerativas

As doenças neurodegenerativas são causadas pela perda progressiva de neurônios, trazendo como consequência a perda gradativa das funções cognitivas. Esses distúrbios podem estar relacionados à genética, irregularidades proteicas, contato com substâncias tóxicas e o estresse oxidativo. São doenças crônicas, que apresentam uma alta taxa em pessoas adultas e especialmente nos idosos, o motivo pode ser explicado pelo aumento da expectativa de vida e com isso cresce o envelhecimento populacional (Da Paz, et al., 2021).

Os distúrbios mais prevalentes são a Doença de Parkinson e Doença de Alzheimer, além da doença de Niemann Pick C1, Esclerose lateral amiotrófica, entre outras. Todas elas geram preocupação, pois possuem uma alta taxa de morbidade e mortalidade. Um grande problema é a qualidade de vida desses indivíduos, pois afetam aspectos emocionais, fisiológicos e sociais, todos esses fatores afetam no dia a dia desses pacientes e para isso um tratamento farmacológico adequado faz toda a diferença na qualidade de vida desses indivíduos (Cruz, et al., 2021).

3.2.1 Doença de Alzheimer

De acordo com a OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde), estima-se que cerca de 55 milhões de pessoas estão acometidas pela (Doença de Alzheimer) DA e são poucos os países que apresentam políticas de saúde para as pessoas com demência. Sabe-se que a DA, é um distúrbio de demência mais comum mundialmente, pois está relacionada ao envelhecimento.

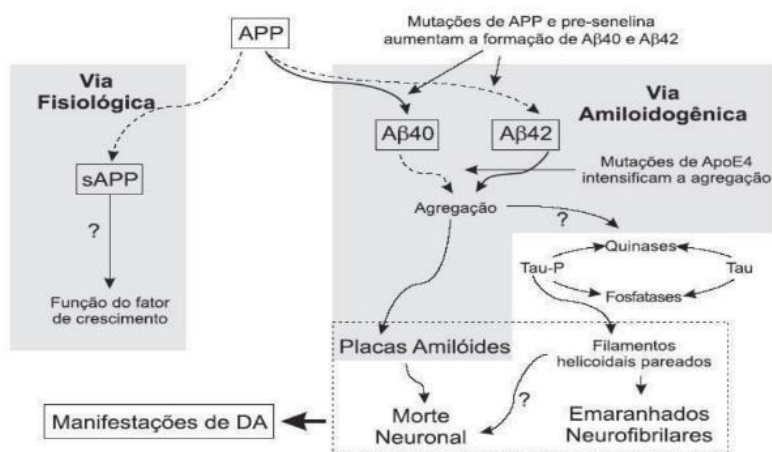
Um ponto relevante que caracteriza essa doença é a falta de memória e perda as funções cognitivas, com o avanço dessa patologia foi possível notar que 75% dos casos têm alterações psicológica, como: agressividade, depressão, perturbação e alucinações (Organização Pan-Americana de Saúde, 2021; Sant´ana, et al., 2017).

A DA é causada pela perda gradativa das sinapses cerebrais, decorrente da degeneração do parênquima cerebral com a consequente morte dos neurônios. Isso pode ser explicado pelo excesso de proteínas β -amiloide, que se engloba juntamente com os neurônios, impedindo as sinalizações nervosas e gerando um processo de inflamação. Quando acontece um perecimento de uma sinapse, pela beta-amiloide, o cérebro automaticamente começa a produzir mais proteína beta-amiloide e isso gera um efeito rebote, resultando em morte celular. O sistema nervoso, ativa a fosforilação da proteína Tau, que é responsável pelo crescimento dos microtúbulos do citoesqueleto, quando ocorre uma hiperfosforilação gera emaranhados Nero fibrilares, gerando um comprometimento cognitivo (De Queiroz, et al., 2020).

3.3 Fisiopatologia do Alzheimer

Observa-se que na DA, gera inflamações extracelulares, conhecidas como placas senis e emaranhados neurofibrilares, que levam a inflamação e degeneração. Sabemos que quando a proteína tau está presente no tecido cerebral é indicativo de transtorno nas funções neuronais, formam agregados de peptídeos beta-amiloides que irão ativar as células da glia, uma vez que ela é ativada traz consequências desde doenças infecciosas a neurodegenerativas. A proteína beta-amiloide, ela é derivada da proteína precursora de amiloide (PPA), a segmentação da PPA, pode ser feita por vias metabólicas, mostrado logo abaixo na Figura 4 (Sant´ana, *et al.*, 2017).

Figura 4 - Vias de clivagem da PPA.

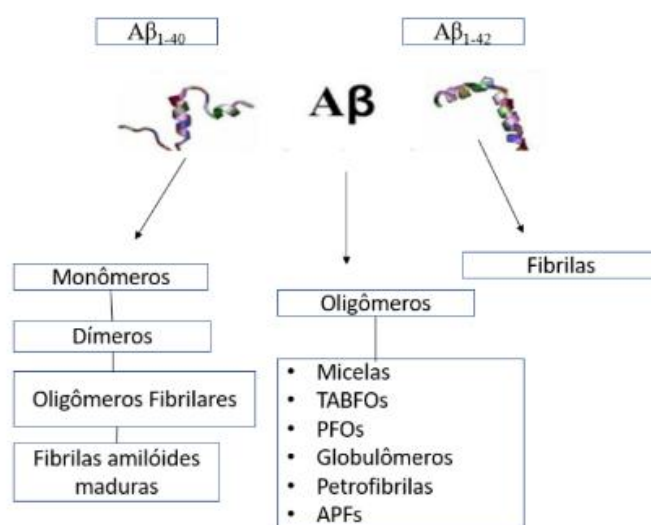


Fonte: Souza, Santos e Silva, (2021).

A via amiloide é composta pela enzima β -secretase é que irá iniciar o processo de síntese, logo após γ -secretase, tornado a PPA em um pequeno peptídeo que tem a função biológica de neuroplasticidade e não gerando a beta-amiloide. Já na via não amiloide acontece a clivagem da PPA pelas as mesmas enzimas, porém essa clivagem é feita gerando fragmentos grandes de beta-amiloides de 40 a 42 aminoácidos, conhecidas como $A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$, sendo a $A\beta_{1-42}$, mais hidrofóbica tem um potencial maior de agregação e formação de placas, porém as duas formas agrupamentos, seguindo de protofibrilas, fibrilas e no final as placas senis (Falco et al., 2017).

Dentre esses fatores, causam danos oxidativos no nas membranas lipídicas alterando suas funções, as betas-amiloides, podem se distinguir nas formas de monômeros, dímeros e trímeros, denominados de oligoméricas (Figura 4). O oligômero é uma classe composta por agregados não fibrilares, enquanto as petrofibrilas são os agregados intermediários. Na Figura 5, abaixo mostra como estão identificadas cada grupo, especificamente o oligômero com as seguintes características exclusivas o oligômero fibrilar tóxicos de A β (TBFOs), oligômeros pré-fibrilares (PFOs), globulômeros e petrofibrilas anulares (APFs), agem como canais de íons de Ca $^{2+}$,interferindo na homeostase celular e ativando as células glias na inflamação (Souza, Silva e Santos 2021; Falco et al., 2016).

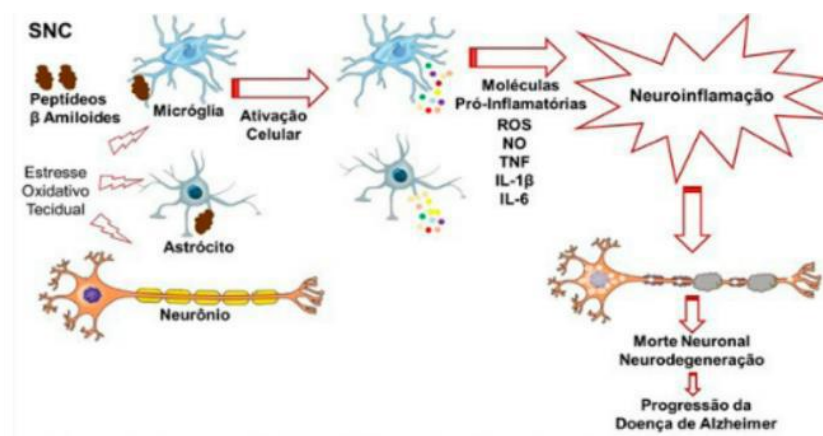
Figura 5 - Possíveis conformações de monômeros de A β .



Fonte: Adaptado, Falco, et al., (2016).

Sabemos que a neuroinflamação é causada por compostos neurotóxicos que causam um dano tecidual, a Figura 6 retrata bem isso. Na DA, temos a proteína A β que estimula a micróglia, ocasionado o acúmulo da A β em todo córtex cerebral, onde as moléculas pró-inflamatórias são ativadas, liberando citocinas que geram uma resposta exacerbada, que logo após leva a morte celular. Além de que a micróglia quando faz a fagocitose libera componentes como glutamato e óxido nítrico que de certa forma, causa um dano nas células (Machado, et al., 2020).

Figura 6 - Processo de ativação da micróglia na Doença de Alzheimer.



Fonte: Machado, Carvalho e Sobrinho, (2020).

3.3.1 Doença de Parkinson

A (Doença de Parkinson) DP foi relatada no século XIX, pelo médico inglês James Parkinson, que a caracterizou da seguinte forma; é um distúrbio neurológico degenerativo que afeta a região do sistema nervoso central, precisamente no mesencéfalo, onde está localizada a substância negra a qual é afetada (Silva et al., 2021).

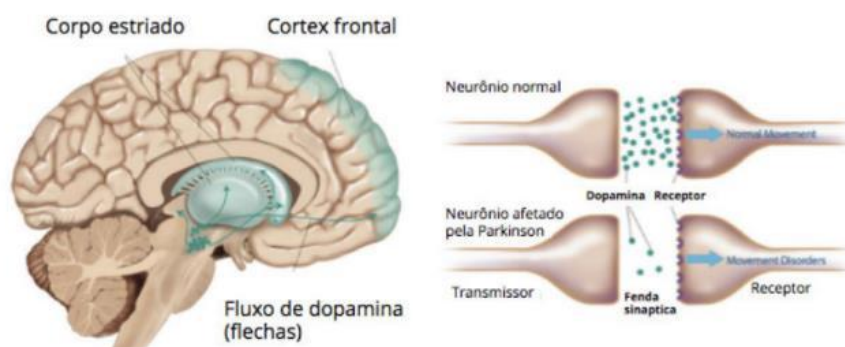
A diminuição da dopamina nos gânglios da base é o ponto principal para a explicação dessa enfermidade, outros fatores estão relacionados como: genética, a idade e exposição a produtos tóxicos. Além de ser a segunda demência crônica mais comum, é a que mais cresce em prevalência e morte. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), o Brasil apresenta 200 mil pessoas com DP e as expectativas futuras é que o número aumente, por conta do envelhecimento demográfico (Biblioteca Virtual de Saúde, 2021; Silva et al., 2021).

3.4 Fisiopatologia da Doença de Parkinson

De fato, a DP é causada pela morte de neurônios na parte ventral do cérebro, mais precisamente incluindo a substância negra e o locus ceruleus, causando a degeneração e conseqüentemente diminuindo a produção de dopamina e seu principal sintoma é a regressão motora. Porém essa patologia pode ser adquirida por causas genéticas por mutações autossômicas dominantes pela alfa-sinucleína e por neurotoxinas no caso de exposição a herbicidas, que levam a danos estruturais no cérebro (De Brito e De Souza, 2019).

Os neurônios são responsáveis pela formação da dopamina a Figura 7, mostra a síntese da dopamina, esse neurotransmissor é produzido através da monoaminoxidase (MAO) e a catecol aminotransferase (De Brito & Souza, 2019).

Figura 7 - Produção de Dopamina.



Fonte: Filgueira, (2018).

Vale ressaltar que na DP, os corpúsculos de Lewy, são inclusões da proteína pré-sináptica, localizados nos neurônios e sendo em menor quantidade nos gânglios basais e mesencéfalo. Esse acúmulo dessa proteína compromete toda região sináptica e pode está relacionada a DP, pois essa proteína é natural da fenda pré-sináptica, porém estudos devem ser feitos, ainda pouco se sabe sobre os corpos de Lewy (Filgueira, 2018).

Outra hipótese é que o estresse oxidativo, causa uma disfunção mitocondrial, causa uma diminuição de suas atividades, incluindo a falta de produção de ATP, na região da substância negra, devido aos riscos de toxinas ambientais (Silva et al., 2021).

3.4.1 Niemann Pick C1

A doença Niemann Pick (DNP) é considerada rara e pode possuir três tipos, o tipo A e o B. São distúrbios de armazenamento de colesterol causado por mutações genéticas, a DNP do tipo A ocorre principalmente na infância e é a mais grave acarreta a formação visceral e leva a neurodegeneração, na maioria das vezes causa falha no crescimento e leva à morte. O DNP do tipo B não causa neurodegeneração e é de início tardio (Da Silva et al., 2021).

A DNP do tipo C é mais importante, porque a maioria dos relatos são enquadrados nesse tipo, essa doença ocasiona uma neurodegeneração por meio da deficiência do armazenamento do colesterol, causada pelas mutações no gene NPC1 e NPC2, e esses genes regulam o transporte de lipídico intracelular mantendo a homeostase. Os principais sintomas são: problemas viscerais, neurológicos e psiquiátricos, a faixa etária da doença pode variar desde do período neonatal até a fase adulta (Da Silva et al., 2021).

3.5 Fisiopatologia Niemann Pick do tipo C1

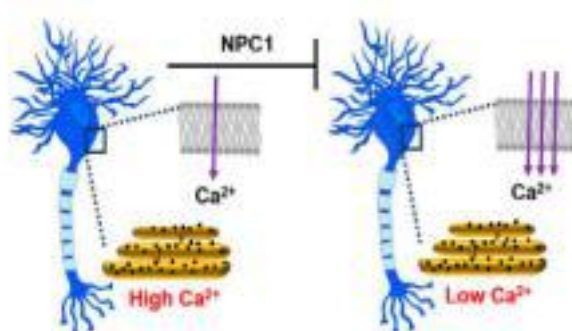
Niemann Pick do tipo C1 (NPC) é uma doença hereditária, tem como característica principal ser o maior distúrbio de armazenamento de colesterol. Ela é causada por mutações nos genes NPC1 ou NPC2, essa alteração torna o fluxo de lipídeos intracelular prejudicado (Di Lazzaro et al., 2016).

Sabemos que os lisossomos são organelas intracelulares que têm funcionalidade de reciclar, juntamente com as proteínas transportadoras NPC1 e NPC2 trafegam pela célula e decompõe os produtos provenientes das células. Apenas uma mutação nessas proteínas acarreta o acúmulo desses resíduos e a escassez de outros produtos lisossômicos, esse acúmulo leva a disfunção e morte celular (Evans & Hendriksz, 2017).

A NPC1 e NPC2 são responsáveis por transportar lipídeos para o meio intracelular, a Figura 8, específica essa perda da função gera uma esfingolipídeos, isso interrompe a homeostase de cálcio lisossomal, o fluxo de cálcio aumenta, gerando inchaços nos neurônios devido ao acúmulo de lipídeos, formação de esferóides axonais dentritogênese ectópica e desmielinização. Na

NPC1 ocorre a formação de emaranhados neurofibrilares igual na DA, mas acontece em distribuições diferentes do sistema nervoso central. Além de que o colesterol endógeno é sintetizado, é preciso a reparação da membrana axonal, como isso não ocorre as substâncias brancas apresentam o corpo coloso com perda axonal, causando uma disfunção neuronal (Clogna, 2019).

Figura 8 - Acúmulo do efluxo de cálcio nos neurônios.



Fonte: Cologna, (2019).

O gene NPC1 modifica a glicoproteína de membrana, já a NPC2 modifica a glicoproteína de baixo peso molecular, as duas, como já mencionado, têm como função biológica de controlar a entrada e saída de colesterol da célula. Quando o colesterol se liga a proteína NPC1 forma uma estrutura hidrofóbica e não consegue atravessar a membrana, outro ponto é que o glicocálice presente na célula, pode formar uma barreira de difusão que impede a ligação da proteína NPC2 com a membrana e isso impede que por mais uma vez o colesterol seja transferido para a proteína NPC1 (Di Lazzaro et al., 2016).

3.6 Tratamento convencional

Os tratamentos para as doenças neurodegenerativas ainda são escassos, com pouca novidade no campo farmacêutico. Na DA, os pacientes são tratados basicamente por duas classes farmacológicas que são inibidores de acetilcolinesterase (AChE) e antagonista dos receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Falco et al., 2016).

O uso de inibidores da AChE atua controlando parcialmente os sintomas como agitação, depressão, alucinações e delírios, pois os mesmos têm baixos níveis da AChE. Tem como mecanismo de ação de retardar a degradação da AChE, fazendo que haja a disponibilidade desse substrato para melhorar a comunicação entre as células. Ajuda no retardo da doença e é eficaz tanto no estágio inicial como intermediário. Os fármacos disponíveis dessa classe são: Tacrina, Donezepila, Rivastigmina e Galantamina (Falco et al., 2016).

A segunda classe é antagonista de receptores de NMDA, têm como mecanismo de ação regular a atividade do glutamato. As células danificadas liberam um nível elevado de glutamato, quando se ligam aos receptores de NMDA, o Ca^{2+} atua livremente para dentro da célula causando a degeneração. O fármaco utilizado nesse caso é a Memantina, pois atua bloqueando o receptor de NMDA e regulando o fluxo de Ca^{2+} e é indicado para casos moderados e severos (Falco et al., 2016).

A DP é causada pela deficiência de dopamina que leva a degeneração dos neurônios. O tratamento se baseia em três medicamentos: Levedopa, Selegilina e Amantadina, tornando grupos farmacológicos diferentes (Dos Santos et al., 2018).

A Levedopa é um precursor de dopamina e funciona da seguinte forma nas células do Sistema Nervoso Central, pela enzima dopadescarboxilase, que é convertida em dopamina, sendo assim, estabilizando a neurotransmissão da dopamina. Já a Selegilina é um inibidor da enzima monoaminoxidase B (MAO-B), essa enzima inibe a enzima monoamina oxidase, pois a

mesma inativa alguns neurotransmissores como no caso da dopamina, conseqüentemente os níveis de dopamina aumentam no cérebro, diminuindo sua metabolização. A Amantadina tem seu mecanismo ainda pouco esclarecido o que se sabe é que age bloqueando os receptores colinérgicos e inibindo o receptor de NMDA, aumentando os níveis de dopamina na fenda sináptica (Dos Santos et al., 2018).

A NPC1 é uma doença rara, e com isso as alternativas de tratamento são limitadas, não existe medicamento específico para seu tratamento, há apenas um medicamento que é usada de forma *off-label*, em alguns países que é o Miglustate, que atua inibindo a enzima glucosilceramida sintase, que é precursora dos glicosfingolipídeos, resultando na diminuição dessas moléculas nos lisossomos em diferentes tecidos (Yergey et al., 2017).

3.7 Ciclodextrinas no tratamento de doenças neurodegenerativas

O colesterol desenvolve uma função primordial no cérebro, como: plasticidade, sinalização sináptica, aprendizado, memória e motora. O colesterol formado no cérebro é um fator importantíssimo para as funções cerebrais, é sintetizado separadamente do colesterol metabolizado do corpo. Por esse motivo, muitos distúrbios de níveis de síntese ou metabolismo do colesterol estão associados à promoção de conseqüências associadas às doenças neurodegenerativas (Olivo & Ribeiro, 2019).

As CDs são bastantes utilizadas nas indústrias farmacêuticas como excipientes com diferentes funções como na formação de complexo de inclusão, fornecem diversas propriedades físico-químicas. Mas atualmente estudos estão sendo realizados em relação ao seu uso em doenças neurodegenerativas. Os principais resultados são nas: DA, DP e NPC, pois esses distúrbios, embora sejam de etiologias diferentes, têm em comum há falta de inovação para os tratamentos e possuem um fator de correlação de agregação de proteínas, gerando assim um acúmulo de moléculas hidrofóbicas (Vecserney et al., 2014).

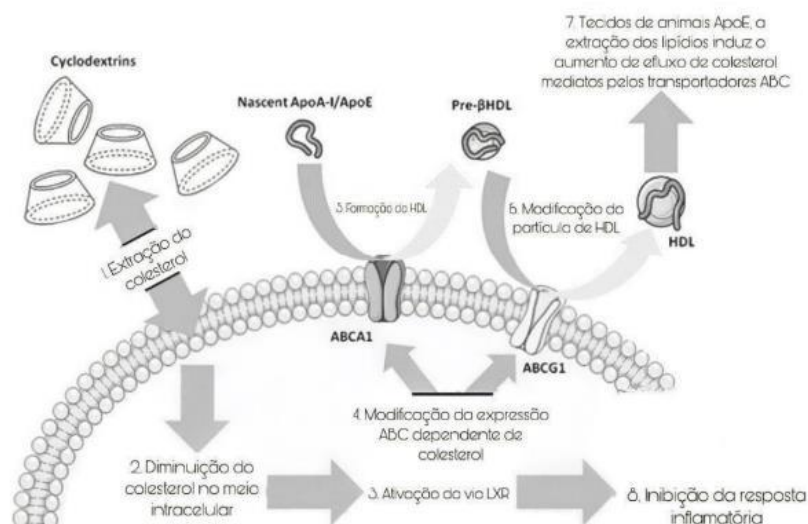
3.7.1 Mecanismo de ação das CDs na membrana celular

A ação das CDs como moduladores lisossomas nas membranas biológicas é capaz de alterar várias proteínas, como receptores, transportadores e canais iônicos. Precisamente a metil- β -ciclodextrina (M β CD), tem a funcionalidade de extrair o excesso de colesterol das células e como conseqüência diminuir o colesterol do meio intracelular, a Figura 9, tem a representação do mecanismo de ação entre as membranas celulares (Figueiras, 2016).

A metil- β -ciclodextrina tem a funcionalidade de extrair o colesterol das membranas por sua principal característica de ter sua estrutura o formato tronco cônico que possibilita, juntamente com a membrana forma um complexo capaz de extrair o colesterol, por essa conformação é possível a adsorção do colesterol para o interior da CD, ocorrendo a retirada do complexo do colesterol (Figueiras, 2016).

Outra hipótese é devido a ativação da via de sinalização hepática LXR, é uma via que regula as principais proteínas do tipo *ATP-binding cassette*; ABCA1 e ABCG1, são responsáveis pela síntese de HDL, A CDs atua alterando as funções dessas proteínas, ocasionando a diminuição da transferência de colesterol livre, inibindo uma resposta inflamatória (Coisne et al., 2016).

Figura 9 - Atuação das CDs nas membranas celulares.



Fonte: Adaptado, Coisne et al., (2016).

Os resultados de células de camundongos com Alzheimer, tratados com M β CD, notou uma diminuição significativa de proteína amiloidogênica, observando que a depleção do colesterol afeta a endocitose da β A-42 e a viabilidade celular, além de que ocorreu uma redução na produção de γ -secretase e como consequência a redução de β A (Vecsernye, 2014).

Sabendo que a alfa sucleína é o principal fator dos corpúsculos de Lewy, elas são bastante encontradas nas membranas, onde a atuação da CD é favorável, resultando na retirada da alfa sucleína, redirecionando para a parte solúvel da CD. Por apresentarem esses resultados, o uso dessa estrutura reduz o colesterol nas jangadas lipídicas, como um forte tratamento para sinucleinopatias (Figueiras, 2016).

Estudos realizados relataram que o uso da hidroxipropil-beta-ciclodextrina nos distúrbios de Parkinson e Alzheimer, tiveram a capacidade de inibir proteínas agregadoras; beta-amiloide e alfa sucleína presente em ambas. visto que regulavam os genes presentes no transporte de colesterol ABCA1 e NPC1, sendo o ABCA1 é regulador da produção da beta-amiloide. já na DP ocorreu a diminuição de acúmulo de oligomérico da alfa sucleína. Na NPC os efeitos da CDs, foram a diminuição de armazenamento de colesterol em neurônios e astrócitos, reduzindo a hepatomegalia e melhoria na função neurocognitiva (Vecsernye et al., 2014; Hastings et al., 2019).

4. Conclusão

As CDs vêm sendo usadas por muitos anos como excipientes nas formulações farmacêuticas, porém apresentaram uma função farmacológica no retardo das doenças neurodegenerativas, apresentando um mecanismo de ação próprio, embora seja pouco comentado. Com objetivo de evidenciar uma nova terapia para a DP, DA e NPC, melhorando os sintomas, com inovação na farmacoterapia.

Portanto, com esta revisão vale salientar, a importância de novos estudos para esclarecer melhor a ação da CDs em distúrbios neurodegenerativos, incentivar futuras pesquisas com as CDs para o desenvolvimento novos projetos até mesmo

novos fármacos para o tratamento de doenças neurodegenerativas, sendo assim, trazendo novas perspectivas futuras para a ciência e saúde da população.

Referências

- Andrade, C. H., Kümmerle, A. E., & Guido, R. V. (2018). Perspectivas da química medicinal para o século xxi: desafios e oportunidades. *Química nova*, *41*, 476-483.
- Barreto, L., & Cunha Filho, M. (2008). Ciclodextrina: importante excipiente farmacêutico funcional. *Latin American Journal of Pharmacy*, *27*.
- Bhargav, A. (2021). Beta-Cyclodextrin As An Excipient In Drug Formulation. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, *9*(4), 122-127.
- Cologna, S. M. (2019). A calcium message for Niemann-Pick type C. *The Journal of Cell Biology*, *218*(12), 3890.
- Crini, G., French, A. D., Kainuma, K., Jane, J. L., & Szenté, L. (2021). Contributions of Dexter French (1918–1981) to cycloamylose/cyclodextrin and starch science. *Carbohydrate Polymers*, *257*, 117620.
- Cruz, J. W. A., de Andrade Santos, I., do Nascimento Santos, G., da Matta Melo, G. P., & de França Costa, I. M. P. (2021). Investigação Da Qualidade De Vida Em Indivíduos Com Doenças Neurodegenerativas No Interior Sergipano. *Recisatec-Revista Científica Saúde E Tecnologia-Issn 2763-8405*, *1*(2), e1212-e1212.
- Coisne, C., Tilloy, S., Monflier, E., Wils, D., Fenart, L., & Gosselet, F. (2016). Cyclodextrins as emerging therapeutic tools in the treatment of cholesterol-associated vascular and neurodegenerative diseases. *Molecules*, *21*(12), 1748.
- da Paz, E. G., da Silva Mendes, D. D. J., Brito, S. N., & Barbosa, W. O. (2021). Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo. *Revista Neurociências*, *29*, 1-11.
- da Silva, B. B. L., Alves, A. K. R., de Brito Pereira, R., Alves, A. K. R., & Teixeira, K. S. S. (2021). Manifestações clínicas presentes na doença de Niemann-pick tipo C em diferentes faixas etárias: uma revisão da literatura. *Revista Sustinere*, *9*, 173-186.
- de Brito, G. M. R., & de Souza, S. R. G. (2019). Distúrbios motores relacionados ao mal de Parkinson e a dopamina. *Revista Uningá*, *56*(3), 95-105.
- de Queiroz Rodrigues, T., de Castro, A. D. S., da Conceição, T. F., Leite, J. G. A. M., Ferreira, V. H. S., & Faustino, A. M. F. (2020). Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, *12*(4), e2833-e2833.
- Dia Mundial da conscientização da doença de Parkinson. *Biblioteca Virtual de Saúde*, 2020.
<https://bvsm.sau.gov.br/dia-mundial-de-conscientizacao-da-doenca-de-parkinson/#:~:text=Dados%20da%20Organiza%C3%A7%C3%A3o%20Mundial%20de,pessoas%20sofram%20com%20o%20problema>.
- Di Lazzaro, V., Marano, M., Florio, L., & De Santis, S. (2016). Niemann–Pick type C: focus on the adolescent/adult onset form. *International Journal of Neuroscience*, *126*(11), 963-971.
- dos Santos, D. M., Marques, G. L., Dahmer, D. D. S. V., Crepaldi, M. D. L. S., Crepaldi, A. A., da Silva, L. M., & Sant'Ana, A. P. (2018). Tratamentos farmacológicos e fisioterapêuticos na melhora da qualidade de vida dos pacientes com doença de Parkinson. *REVISTA FAIPE*, *8*(1), 60-71.
- Evans, W. R., & Hendriksz, C. J. (2017). Niemann-Pick type C disease—the tip of the iceberg? A review of neuropsychiatric presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych bulletin*, *41*(2), 109-114.
- Falco, A. D., Cukierman, D. S., Hauser-Davis, R. A., & Rey, N. A. (2016). Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Química Nova*, *39*, 63-80.
- Figueiras, A. R. (2016). As ciclodextrinas com potenciais agentes terapêuticos. *Boletim Informativo Geum*, *7*(4), 15.
- Filgueira, L. F. Técnicas de medicina nuclear utilizadas no diagnóstico da doença de Parkinson.
- Hastings, C., Vieira, C., Liu, B., Bascon, C., Gao, C., Wang, R. Y., & Hrynkow, S. (2019). Expanded access with intravenous hydroxypropyl- β -cyclodextrin to treat children and young adults with Niemann-Pick disease type C1: a case report analysis. *Orphanet journal of rare diseases*, *14*(1), 1-16.
- Liu, Y., Lin, T., Cheng, C., Wang, Q., Lin, S., Liu, C., & Han, X. (2021). Research progress on synthesis and application of cyclodextrin polymers. *Molecules*, *26*(4), 1090.
- Liu, Z., Ye, L., Xi, J., Wang, J., & Feng, Z. G. (2021). Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Progress in Polymer Science*, *118*, 101408.
- 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).
- Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência. *ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE*, 2021. <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>.
- Olivo, R., & Ribeiro, L. (2019). Desvendando Paradigmas das gorduras saturadas e do Colesterol parte 2: Importância Bioquímica e fisiológica e algumas consequências patológicas da falta dessas moléculas. *Brazilian journal of surgery and clinical research*, *29* (1), 86-103.

Pechetto, M., Silva, M., Hirata, P., & Sato, H. (2019). Aplicações de enzimas em alimentos e estudo da produção de enzimas amilolíticas e proteolíticas por micro-organismos. *Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP*, (27), 1-1.

Ramos-Martínez, B., Dávila-Pousa, C., Merino-Bohórquez, V., García-Palomo, M., & Flox-Benítez, M. (2022). Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral?. *Farmacia Hospitalaria*, 46(1), 31-39.

Sant'Ana, N. J., Garcia Filho, P. H., Mendonça, R. R., & Kamada, M. (2018). Terapia antiamilóide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 16(2), 127-131.

Silva, A. B. G., Pestana, B. C., Hirahata, F. A. A., de Sousa Horta, F. B., & Oliveira, E. S. B. E. (2021). Doença de Parkinson: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 7(5), 47677-47698.

Souza, E. S. D., Santos, A. M. D. S., & Silva, A. D. J. D. (2021). Doença de Alzheimer: abordagem sobre a Fisiopatologia.

Vecsemyés, M., Fenyvesi, F., Bácskay, I., Deli, M. A., Szente, L., & Fenyvesi, É. (2014). Cyclodextrins, blood–brain barrier, and treatment of neurological diseases. *Archives of medical research*, 45(8), 711-729.

Venturini, C. D. G., Nicolini, J., Machado, C., & Machado, V. G. (2008). Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. *Química Nova*, 31, 360-368.

Yergey, A. L., Blank, P. S., Cologna, S. M., Backlund, P. S., Porter, F. D., & Darling, A. J. (2017). Characterization of hydroxypropyl-beta-cyclodextrins used in the treatment of Niemann-Pick Disease type C1. *PLoS One*, 12(4), e0175478.