

## **Berberina: aspectos químicos, farmacológicos e sua potencial relação profilática com a doença de Alzheimer**

**Berberine: chemical, pharmacological aspects and its potential prophylactic relationship with Alzheimer's disease**

**Berberina: aspectos químicos, farmacológicos y su potencial relación profiláctica con la enfermedad de Alzheimer**

Recebido: 01/04/2023 | Revisado: 13/04/2023 | Aceitado: 14/04/2023 | Publicado: 19/04/2023

### **Samuel Rodrigues do Nascimento Freitas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6317-0611>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: samuelrodrigues442@gmail.com

### **Thiago Filipe da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5945-1997>  
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil  
E-mail: Thiagofilipepessoal@gmail.com

### **Jefferson Renan Pinheiro Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4455-6230>  
Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Brasil  
E-mail: jeffersonrodrigues.eng23@gmail.com

### **Victória Raquel Alves de Araújo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6011-0994>  
Centro Universitário Estácio do Recife, Brasil  
E-mail: victoriaraquel12@gmail.com

### **Alexsandra Andreia da Silva Ramos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6506-2706>  
Centro Universitário Estácio do Recife, Brasil  
E-mail: alexsandraandrea9@gmail.com

### **Ivini Ferreira da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8208-9798>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: iviniferreira@gmail.com

### **Nataly Juliany da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0692-1154>  
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil  
E-mail: nata.juli0304@gmail.com

### **Danielly Gonçalo da Silva Sousa**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2159-4828>  
Centro Universitário dos Guararapes, Brasil  
E-mail: farmadanny9393@gmail.com

### **Caique Derwsom Oliveira de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0033-8752>  
Universidade Estadual da Paraíba, Brasil  
E-mail: derwson9@gmail.com

## **Resumo**

Este artigo objetivou revisar os aspectos químicos e farmacológicos da berberina, correlacionando-os com a 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, 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. Para comprovar sua eficácia em humanos e estimar possíveis doses terapêuticas se faz necessário estudos clínicos robustos.

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

### Abstract

This article aimed to review the chemical and pharmacological aspects of berberine, correlating them with the pathophysiological outcome of Alzheimer's disease (AD). A descriptive study of the narrative literature review type was carried out. The investigative locus was carried out through an electronic search in the Scientific Electronic Library (SciELO), Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (BIREME-PAHO-WHO) and National Library of Medicine, USA (PubMed), being Articles published between 2018 and 2023 in English, Portuguese and Spanish were considered. The search for articles was based on the search for the keywords berberine and Alzheimer's disease, using the Boolean operator and to connect these terms. Berberine is classified as a quaternary ammonium salt, it is part of the group of isoquinoline alkaloids called protoberberine. Some studies indicate that berberine is able to attenuate the inflammatory process, excitotoxicity, excessive activity of free radicals and deposition of senile plaques. This review summarized the chemical and physical-chemical aspects of berberine, relating them to bioavailability parameters; clarified some points of the etiology, pathophysiology and clinical manifestations of Alzheimer's disease, considering its complexity; and correlated them considering the main action switches of the neuroprotective substance. *In vivo* and *in vitro* studies demonstrate that berberine has therapeutic potential for the treatment of Alzheimer's disease. However, it is still not possible to state whether these results are translational. To verify its effectiveness in humans and estimate possible therapeutic doses, if necessary, robust clinical studies.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Berberine; Chemistry of natural products; Therapy.

### Resumen

Este artículo tuvo como objetivo revisar los aspectos químicos y farmacológicos de la berberina, correlacionándolos con el resultado fisiopatológico de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se realizó un estudio descriptivo del tipo revisión bibliográfica narrativa. El locus investigativo se realizó a través de una búsqueda electrónica en la Biblioteca Científica Electrónica (SciELO), Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME-OPS-OMS) y Biblioteca Nacional de Medicina, USA (PubMed), encontrándose artículos publicados entre Se consideraron los años 2018 y 2023 en inglés, portugués y español. La búsqueda de artículos se basó en la búsqueda de las palabras clave berberina y enfermedad de Alzheimer, utilizando el operador booleano y para conectar estos términos. La berberina se clasifica como una sal de amonio cuaternario, forma parte del grupo de alcaloides de isoquinolina denominados protoberberina. Algunos estudios indican que la berberina es capaz de atenuar el proceso inflamatorio, la excitotoxicidad, la actividad excesiva de los radicales libres y el depósito de placas seniles. Esta revisión resumió los aspectos químicos y físico-químicos de la berberina, relacionándolos con parámetros de biodisponibilidad; aclaró algunos puntos de la etiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer, considerando su complejidad; y los correlacionó considerando los principales interruptores de acción de la sustancia neuroprotectora. Los estudios *in vivo* e *in vitro* demuestran que la berberina tiene potencial terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, todavía no es posible afirmar si estos resultados son traslacionales. Para verificar su eficacia en humanos y estimar posibles dosis terapéuticas, si es necesario, estudios clínicos robustos.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Berberina; Química de productos naturales; Terapia.

## 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  $\beta$  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 a desfecho fisiopatológico da doença de Alzheimer.

## 2. Metodologia

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 lócus 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

### 3.1 Aspectos fisiopatológicos e clínicos da doença de Alzheimer

#### 3.1.1 Aspectos gerais da patogenia e fisiopatologia da doença de Alzheimer

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  $\beta$ -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  $\beta$ -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 $\beta$  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 $\beta$  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  $\alpha$ -secretease, liberando pedaço solúvel não amiloide. A outra via onde acontece a clivagem é por meio das enzimas  $\beta$ -secretease e  $\gamma$ -secretease, originando fragmentos A $\beta$  (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 $\beta$  no cérebro. A mutação na ApoE dá origem a pelo menos três alelos, uma das variantes, a APOE- $\epsilon$ 4, é tido como fator de risco para o desenvolvimento precoce da DA, pois contribui para o acúmulo acelerado de A $\beta$ . (Souza et al., 2021).

### 3.1.2 Marcadores bioquímicos na doença de Alzheimer

Os principais biomarcadores da DA são as placas A $\beta$ , a tau total (t-tau), a p-tau e a neurodegeneração. A punção do líquido cefalorraquidiano (LCR) é o exame mais preciso no diagnóstico da DA, pois ele contém a maior concentração das proteínas indicadores da patologia. Embora o uso da técnica se limite devido ao alto custo e à invasividade (Tao QQ, 2023). A medição dos biomarcadores no sangue também é possível, no entanto sua concentração é 100 vezes menor que no LCR. A A $\beta$  detectada no sangue é um potencial marcadora da DA uma vez que é um parâmetro para estimar a deposição da A $\beta$  no cérebro (Yun, 2020).

A t-tau aumentada no sangue é um biomarcador na concussão cerebral, hipoxemia, metástase e lesão cerebral, mas se mostra limitada no diagnóstico da DA. Por outro lado, a p-tau no LCR na posição 181 (p-tau(181)) é elevada na DA e demonstrou discriminar pacientes com DA de outras taupatias com maior precisão (Janelidze, 2020). A proteína de cadeia leve de neurofilamento (NfL) – uma proteína do citoesqueleto, expressa nos neurônios e liberada após lesão neuronal no LCR e na corrente sanguínea – está associada ao comprometimento cognitivo e degeneração lobar frontotemporal em pacientes com DA (Nabizadeh, 2022). As alterações neuropatológicas relacionadas à DA no cérebro podem começar mais de uma década antes do

surgimento dos sintomas reveladores, mas a presença de autoanticorpos IgG no sangue é útil para detectar os estágios iniciais da patogênese da doença (DeMarshall, 2023).

### 3.1.3 Manifestações clínicas da doença de Alzheimer

As primeiras manifestações clínicas da DA geralmente são identificadas por parentes. Entre elas, pode-se citar alterações comportamentais ou até mesmo físicas, como lapsos de memória, exemplo, esquecer onde colocou o controle remoto, o nome dos mais jovens do núcleo familiar, datas comemorativas, onde deixaram os óculos ou o aparelho celular (Maryam et al., 2021). No entanto, na maioria das vezes, o profissional de saúde só é buscado quando a frequência de certos sinais aumenta, como irritabilidade por quaisquer motivos e oscilações de humor (Wolinsky et al., 2018; Tiel et al., 2019). Há a possibilidade de complicações em identificar as reais manifestações da DA, isso ocorre em caráter da existência de uma semelhança entre a DA e transtornos psiquiátricos (Wolinsky et al., 2018).

No seu estágio leve, é possível identificar declínio cognitivo, o que causa obstáculos no desempenho de atividades simples do cotidiano. Nesse estágio também é possível notar comprometimento da mobilidade (Pedroso et al., 2018). Com a progressão da doença manifestações surgem. É possível identificar que o paciente se encontra no estágio de passagem do leve para o moderado da DA quando começa a demonstrar pequenos atrasos na fala. Neste momento é essencial o acompanhamento com fonoaudiólogo para que a progressão não ocorra drasticamente (Ortiz et al., 2021). Além disso, é comum ocorrer disfagia – dificuldades na deglutição de alimentos sólidos (Mira et al., 2022).

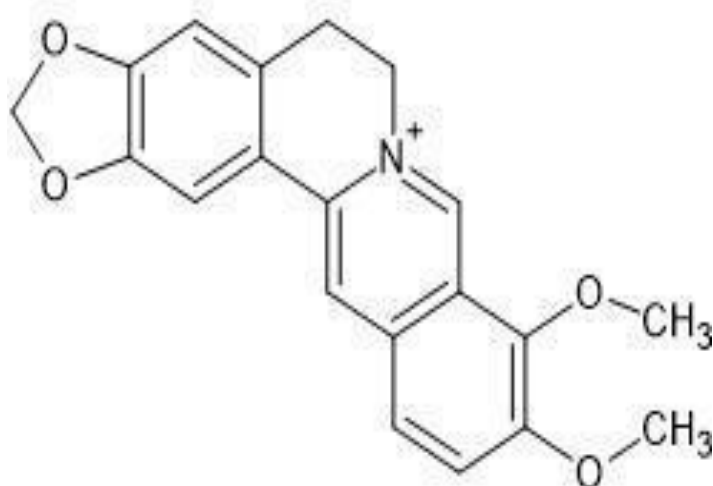
Desde as primeiras manifestações clínicas é possível perceber confusão mental nos portadores de DA. Durante a progressão da doença ainda é possível notar depressão, além de discursos e gestos de cunho sexual (Tiel et al., 2019). Na fase grave o paciente geralmente se encontra muito debilitado e com baixa autonomia, até mesmo para a execução de tarefas simples como pentear os cabelos, deambular ou ingerir alimentos ou líquidos. A longo prazo, isso pode culminar em atrofia muscular, desnutrição ou contração de doenças respiratória (Brucki et al., 2022).

## 3.2 Berberina: aspectos gerais da molécula e sua relação com a doença de Alzheimer

### 3.2.1 Características químicas e físico-químicas da berberina e sua relação com a biodisponibilidade oral da molécula

A berberina (18,4,6-dihidro-9,10-dimetoxibenzo(g)-1,3benzodioxolo (5,6-a)quino-lizínio) (Purwaningsih et al., 2023) é classificada como um sal de amônio quaternário, faz parte do grupo de alcaloides isoquinolícios denominado protoberberina. A substância em questão é isolada de duas plantas, a *Coptis chinensis* e a *Berberis*, ambas originárias da China (Zhang et al., 2021). Sua fórmula química é  $(C_{20}H_{18}NO_4)^+$ . É um alcaloide de benzilisoquinolina de ocorrência natural e sua estrutura química pode ser visualizada na Figura 1 (Ai et al., 2019).

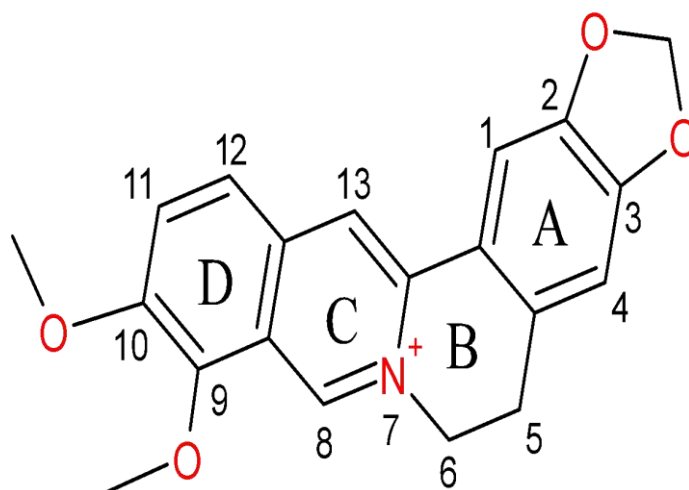
**Figura 1** – Estrutura molecular da berberina.



Fonte: Autoria própria.

A berberina é uma substância sólida amarela com ponto de fusão entre 145,1 e 146,7°C. É solúvel em água quente e ligeiramente solúvel em água fria ou etanol. No entanto, é insolúvel em solventes orgânicos, como benzeno, éter e clorofórmio. composta por um anel de di-hidroisoquinolina e um anel de isoquinolina com características planares (Ai et al., 2021). A figura 2 apresenta os anéis moleculares da berberina, a qual é dividida em quatro anéis, A, B, C e D. O anel A contém os átomos de carbono C2 e C3, que formam um grupo metilenodioxo responsável pela maioria das atividades biológicas da berberina, como a atividade anticancerígena (Ai et al., 2019).

**Figura 2** – Anéis moleculares da berberina.



Fonte: Autoria própria.

O anel C da berberina contém uma estrutura de amônio quaternário, com um átomo de nitrogênio carregado positivamente (+N) no anel aromático, que é responsável pela atividade antibacteriana da molécula. No anel D da berberina, os átomos de carbono C9 e C10 estão cada um ligado a um grupo metoxi. Atualmente, os estudos de modificação estrutural da berberina concentram-se principalmente nos anéis C e D, sendo que modificações nesses anéis podem levar a diversas atividades biológicas, como atividade hipoglicemiante, citotoxicidade e atividade proliferativa anticelular. C 8 e C 13 têm sido alquilados para aumentar a citotoxicidade da berberina (Ai et al., 2021).

Além disso, as posições N 7 e C 13 são conhecidas por serem propensas a modificações que aumentam a atividade antiproliferativa da berberina contra células tumorais. A berberina também é fluorescente, com um comprimento de onda máximo de absorção de 350 nm e um comprimento de onda de emissão de 530 nm em soluções contendo dodecil sulfato de sódio 0,01 mol/L. Essas propriedades tornam possível a utilização de técnicas analíticas, como a cromatografia líquida-espectrometria de massa e a marcação isotópica, para medir o teor de berberina em formulações de medicamentos à base de plantas ou em outras drogas (Ai et al., 2021).

A berberina é reconhecida por ter um valor de  $pK_a = 15$ , o que significa que na condição fisiológica, ela se encontra em sua forma ionizada, dessa forma, a quantidade de berberina que pode ser absorvida após a administração oral é reduzida (Purwaningsih et al., 2023). Em estudos com ratos, a biodisponibilidade oral da berberina foi relatada em menos de 1%, entre 0,68% e 0,36%. Também foi feito um estudo em humanos, onde 20 voluntários receberam uma dose oral de 400mg de berberina, e os valores médios de  $C_m$  e AUC foram registrados em 0,4ng/ml e 9,2h ng/ml, respectivamente e em outro estudo em que, 10 voluntários receberam uma dose única oral de 500 mg de berberina, e o valor de  $C_m$  foi de  $0,07 \pm 0,01$  nM. Esses resultados sugerem que a biodisponibilidade da berberina em humanos é baixa, o que é consistente com os estudos em animais (Imenshahidilm et al., 2019).

### 3.2.2 Aspectos funcionais da berberina

A berberina faz parte da dieta de algumas populações, especialmente na Ásia, onde é encontrada em várias plantas utilizadas na culinária e medicina tradicional. Um estudo realizado em 2018 por Wu et al. investigou o consumo de berberina na população chinesa e relatou que é amplamente consumida na dieta chinesa, principalmente na forma de chás, extratos de plantas e suplementos alimentares. O estudo também relatou que a berberina tem sido utilizada na medicina tradicional chinesa há mais de 3.000 anos, e é conhecida por suas propriedades medicinais, incluindo sua capacidade de tratar doenças gastrointestinais, diabetes e doenças cardiovasculares.

O consumo regular de berberina está associado a uma redução significativa no risco de doenças cardiovasculares, e outras doenças metabólicas sugerindo que sua ingestão pode ter um efeito protetor contra essa condição (Oliveira et al., 2021). O consumo regular de berberina está associado a uma redução significativa na prevalência de síndrome metabólica, o que sugere que a ingestão de berberina pode ter um efeito positivo na saúde metabólica (Ribeiro et al., 2021).

A atividade antimicrobiana da berberina tem sido amplamente estudada em vários microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus. A berberina sozinha foi capaz de inibir o crescimento bacteriano e, em combinação com norfloxacin, aumentou significativamente a atividade antimicrobiana contra as duas bactérias. (Wu et al., 2017). Além disso, a berberina também mostrou atividade antioxidante, o que a torna uma substância promissora, por exemplo, na indústria alimentícia.

Esse alcalóide exibe atividade antioxidante significativa contra espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio, o que pode ser benéfico para a preservação de alimentos (Cushnie & Lamb, 2017). A berberina também tem sido estudada em relação à sua capacidade de modular a microbiota intestinal (Chen et al., 2019) e seu potencial efeito hipoglicemiante e na melhoria do metabolismo da glicose, melhorando a inflamação e o equilíbrio da microbiota intestinal e ajudando a melhorar a função da célula beta pancreática e reduzir a resistência à insulina, sugerindo que a berberina pode ter potencial na formulação de alimentos funcionais (Machado et al., 2021).

### 3.3 Potencial relação profilática entre a berberina e a doença de Alzheimer

Alguns estudos apontam que a berberina é capaz de atenuar o processo inflamatório, a excitotoxicidade e a atividade excessiva de radicais livres. Também tem sido relatado a capacidade neuroprotetora por intermédio da regulação do

metabolismo celular em neurônios do SNC. Esse conjunto de fatores tende a torná-la potencialmente útil no tratamento de demências (Singh et al., 2019; Akbar et al., 2021; Cheng et al., 2022).

Uma revisão sistemática de 15 estudos pré-clínicos que avaliaram os efeitos farmacológicos da berberina na DA, realizado por Yuan et al., 2019, concluiu que a substância é um agente multipotente promissor para o controle da neuropatologia, em que se pese a necessidade de ser prudente em relação aos parâmetros translacionais. A berberina, de acordo com o estudo, possui quatro mecanismos neuroprotetores: inibição da ChE – especificamente inibição da AChE e BChE; atividade antioxidante – diminuição da peroxidação lipídica, do estresse oxidativo e aumento da atividade da glutatona; atividade anti-amiloidogênica – diminuição da expressão de APP, da BACE-1, da hiperfosforilação da tau e da oligomerização de A $\beta$ 42; e atividade anti-inflamatória – diminuição da expressão de IL-1 $\beta$ ; de TNF- $\alpha$ , do fator de necrose tumoral alfa; de GFAP, da proteína ácida fibrilar glial; e da Interleucina 1 beta.

Um estudo *in vivo* avaliou a capacidade da berberina de modular a produção e a eliminação de tau anormal em 24 camundongos 3  $\times$  Tg AD. O grupo experimental recebeu 100 mg/kg/dia da substância na água a partir do quarto mês de vida. A análise do tecido nervoso, pela técnica de *western blot*, apontou decréscimo de t-tau ( $p < 0,05$ ) e p-tau no sítio Ser396 ( $p < 0,05$ ) em neurônios hipocâmpais primários nos animais tratados com berberina. Aparentemente, o resultado decorre do fato da substância inibir a GSK3 $\beta$ , enzima envolvida no processo de fosforilação da tau; além da modulação da via classe IIIPI3K /beclin-1, envolvida na depuração da tau (Chen et al., 2020).

*In vitro* 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*.
- Oliveira, T. B., Vasconcelos, C. M. L., Ferreira, M. A., & Souza, G. R. (2021). Berberina: um composto bioativo com potencial terapêutico em doenças metabólicas. *Brazilian Journal of Development*, 7(8), 76255-76266.
- Ortiz, K. Z., de Lira, J. O., Minett, T. S. C., & Bertolucci, P. H. F. (2021). Language impairment in the moderate stage of dementia due to Alzheimer's disease. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 79(Arq. Neuro-Psiquiatr., 2021 79(4)), 283–289.
- Pedroso, R. V., Corazza, D. I., Andreatto, C. A. de A., Silva, T. M. V. da, Costa, J. L. R., & Santos-Galduróz, R. F. (2018). Cognitive, functional and physical activity impairment in elderly with Alzheimer's disease. *Dementia & Neuropsychologia*, 12(Dement. neuropsychol., 2018 12(1)), 28–34.
- Purwaningsih I, Maksun I P, Sumiarsa D, & Sriwidodo S. A (2023). Review of *Fibraurea tinctoria* and Its Component, Berberine, as an Antidiabetic and Antioxidant. *Molecules*. 28(3):1294.
- Ribeiro, B. M., Barbosa, M. T., & Serafini, M. R. (2021). Berberina como potencial coadjuvante no tratamento da obesidade. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 18(2), 1-10.
- Ribeiro, H. F., dos Santos, J. S. F., & de Souza, J. N. (2021). Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. *Revista De Neuro-Psiquiatria*, 84(2), 113-127.

- Sheppard, O., & Coleman, M. (2020). Alzheimer's disease: etiology, neuropathology and pathogenesis. *Exon Publications*, 1-21.
- Silva, M. V. F., Loures, C. M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. D. G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*, 26(1), 33.
- Singh A K, Singh S K, Nandi M K, Mishra G, Maurya A, Rai A, Rai G K, Sharma A R B, & Kulkarni G T. (2019). Berberine: A Plant-derived Alkaloid with Therapeutic Potential to Combat Alzheimer's disease. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2019, 19, 1-00
- Song D, Hao J, & Fan D. (2020). Biological properties and clinical applications of berberine. *Front Med*. 2020 Oct;14(5):564-582. 10.1007/s11684-019-0724-6.
- Souza, E. S. de, Santos, A. M. da S., & Silva, A. de J. D. (2021). Doença de Alzheimer: abordagem sobre a Fisiopatologia. *Revista Espisteme Transversalis*, Volta Redonda, 12(2), 356–381.
- Taylor, B., Pillozzi, A., & Huang, X. (2019). Contributing Factors of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Exon Publications*, 69-84.
- Tao Q Q, Lin R R, & Wu Z Y. (2023). Early Diagnosis of Alzheimer's Disease: Moving Toward a Blood-Based Biomarkers Era. *Clin Interv Aging*. 18:353-358.
- Tiel, C., Sudo, F. K., & Calmon, A. B. (2019). Neuropsychiatric symptoms and executive function impairments in Alzheimer's disease and vascular dementia: The role of subcortical circuits. *Dementia & Neuropsychologia*, 13(Dement. neuropsychol., 2019 13(3)), 293–298.
- Velloso, J. C. R., Biavatti, M., Françaia, P. C. O., de Mello, B. J., de Almeida, A. C., & Bueno, G. E. (2021). Estresse oxidativo: uma introdução ao estado da arte / Oxidative stress: an introduction to the state of art. *Brazilian Journal of Development*, 7(1), 10152–10168.
- Velmurugan, B. K., Rathinasamy, B., Lohanathan, B. P., Thiagarajan, V., & Weng, C. F. (2018). Neuroprotective role of phytochemicals. *Molecules*, 23(10), 2485.
- Wolinsky, D., Drake, K., & Bostwick, J. (2018). Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *Current psychiatry reports*, 20(12), 117.
- Wu, H., Huang, T., Ying, Y., & Zhang, H. (2018). Berberine and its derivatives: a patent review (2009 - 2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(11), 817-831.
- Wu, J., Zhang, G., & Xu, J. (2017). Antimicrobial activity of berberine alone and in combination with norfloxacin against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hainan Medical University*, 21(1), 11-14.
- Yuan N N, Cai C Z, Wu M Y, Su H X, Li M, & Lu J H. (2019). Neuroprotective effects of berberine in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies. *BMC Complement Altern Med*. 19(1):109.
- Yun, S. M., Cho, S. J., Jo, C., Park, M. H., Han, C., & Koh, Y. H. (2020). Elevation of plasma soluble amyloid precursor protein beta in Alzheimer's disease. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 87, 103995.
- Zhang L, Wu X, Yang R, Chen F, Liao Y, Zhu Z, Wu Z, Sun X, & Wang L. (2021). Effects of Berberine on the Gastrointestinal Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 10:588517.