

ARTIGO DE REVISÃO

O potencial do uso *off label* do bexaroteno na doença de alzheimer: uma revisão

Potential bexacarotene off-label use in alzheimer's disease: a review

EDUARDO SARMENTO DE SOUZA¹  | TÁTILLA PUTUMUJÚ SANTANA MENDES²  | PÂMALA ÉVELIN PIRES
CEDRO^{3*} 

¹Departamento de Saúde II, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil.

^{2,3}Programa Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil

Histórico:

Recebido em 15/06/2023

Revisado em 11/07/2023

Aceito em: 01/09/2023

Publicado em 01/09/2023

Palavras-chave

β -amiloide.
Bexaroteno
Doença de Alzheimer

Keywords

β -amyloid.
Bexarotene
Alzheimer's disease.

Resumo. Esta revisão buscou avaliar publicações, que investigaram o possível uso *off label* do bexaroteno no tratamento da Doença de Alzheimer. Trata-se de um estudo de revisão de literatura narrativa em que foi utilizada a plataforma PubMed para seleção de artigos, publicados durante o período de 2012 a 2022. Foram encontrados 53 artigos, dos quais 24 foram selecionados para a revisão. Estudos *in vitro* e *in vivo* foram avaliados. Os achados indicam um aumento da depuração do β -amiloide no Sistema Nervoso Central após administração de bexaroteno. Além disso, observou-se um aumento dos níveis da ABCA1. Testes cognitivos mostraram resultados divergentes entre os estudos. Ademais, foi verificado o aumento de marcadores de potencial de ação, diminuição de mediadores pró-inflamatórios e aumento da expressão de ApoE. Dentre o escopo de ação do bexaroteno, há um efeito positivo na maturação de oligodendrócitos e redução do estresse oxidativo neuronal. Em contraste, alguns trabalhos demonstraram um efeito dose-dependente do bexaroteno que pode piorar os efeitos cognitivos e reduzir os níveis de tiroxina, causando hipotireoidismo. Em humanos, não foram observados efeitos no metabolismo de β -amiloide. Também, não houve diferença na quantidade de placas amiloide nos grupos placebo e nos portadores de mutações no gene ApoE4. Análises estruturais constataram que o bexaroteno tem um potencial antiagregação de placas β -amiloide e converte agregados amiloide tóxicos em não tóxicos, além disso, o bexaroteno pode promover uma superexpressão da ApoE4, culminando no aumento da depuração de placas amiloide. De acordo com o levantamento, o bexaroteno apresentou potencial efeitos farmacológicos em animais que demonstram uma possível via farmacológica a ser explorada no desenvolvimento de fármacos para o tratamento da Doença de Alzheimer. Nesse sentido, é necessário a expansão de pesquisas envolvendo o bexaroteno e seus derivados, especialmente no que diz respeito às pesquisas em humanos.

Abstract. This review sought to evaluate publications that investigated the possible off-label use of bexarotene in the treatment of Alzheimer's Disease. This is a narrative literature review study in which the PubMed platform was used to select articles, published during the period 2012 to 2022. A total of 53 articles were found, of which 24 were selected for the review. In vitro and in vivo studies were evaluated. The findings indicate an increase in β -amyloid clearance in the Central Nervous System after administration of bexarotene. In addition, an increase in ABCA1 levels was observed. Cognitive tests showed divergent results between studies. Furthermore, there was an increase in action potential markers, a decrease in pro-inflammatory mediators and an increase in ApoE expression. Among the scope of action of bexarotene, there is a positive effect on the maturation of oligodendrocytes and reduction of neuronal oxidative stress. In contrast, some studies have demonstrated a dose-dependent effect of bexarotene that can worsen cognitive effects and reduce thyroxine levels, causing hypothyroidism. In humans, no effects on β -amyloid metabolism were observed. There was also no difference in the amount of amyloid plaques in the placebo groups and in those with mutations in the ApoE4 gene. Structural analyzes found that bexarotene has an anti-aggregation potential of β -amyloid plaques and converts toxic amyloid aggregates into non-toxic ones, in addition, bexarotene can promote an overexpression of ApoE4, culminating in increased clearance of amyloid plaques. According to the survey, bexarotene had potential pharmacological effects in animals that demonstrate a possible pharmacological route to be explored in the development of drugs for the treatment of alzheimer's disease. In this sense, it is necessary to expand research involving bexarotene and its derivatives, especially with regard to research in humans.

Introdução

A Doença de Alzheimer é um distúrbio neurodegenerativo de início insidioso e progressivo que desencadeia quadros clínicos variados, os quais destacam-se comprometimentos da linguagem, memória, compreensão, atenção, julgamento e raciocínio. Representa cerca de dois terços dos casos de demência em pessoas com mais de 65 anos e, portanto, é considerada o tipo mais comum de demência. Além disso, o início precoce (antes dos 65 anos) é incomum e representa cerca de 10% dos diagnósticos de Alzheimer¹.

Dados do World Alzheimer Report 2023, estimam que existem mais de 55 milhões de pessoas com demência em todo o mundo. Até 2050 a estimativa é que estes valores alcancem 139 milhões, com maior frequência em países de baixa e média renda. Esse aumento gera impactos para toda sociedade, os dados apontam que o custo econômico global é de 1,3 trilhão de dólares. Sabendo do impacto dessa doença, é importante expandir investimentos em pesquisa, prevenção, cuidado e cura².

A causa mais provável da DA é o acúmulo de proteínas β -amiloide (β A) no Sistema Nervoso Central (SNC), esse aglomerado de proteínas recebe o nome de placas amiloide, e são responsáveis por afetar o metabolismo das células neurais. Além disso, geram um processo inflamatório que culmina em degeneração neuronal. Apesar de ser a demência mais prevalente no mundo e trazer muitos danos para o paciente e familiares, não há medicamento capaz de reverter o dano cerebral ou impedir o avanço da degeneração na DA³.

Em busca de um mecanismo que pudesse impedir a progressão da doença, ou até mesmo revertê-la. Entendendo a fisiopatologia da DA, Cramer *et al*⁴ raciocinaram que um agonista dos receptores RXR (receptor do retinoide X) aumentaria a expressão do ApoE e isso facilitaria a depuração do peptídeo β -amiloide. Então, elegeram o bexaroteno como substância para testar suas hipóteses.

O bexaroteno (Targretin) é um retinóide sintético, derivado do ácido retinoico, com afinidade específica para o RXR. Este medicamento é aprovado pela Food and Drugs Association (FDA) para o tratamento de linfoma cutâneo de células T. Os efeitos indesejáveis do bexaroteno incluem hipotireoidismo, elevação de colesterol e triglicerídeos⁵.

Diante do exposto, essa revisão tem o objetivo de buscar na literatura dados que permitam analisar se o bexaroteno é capaz de apresentar efeitos farmacológicos potencialmente úteis para o tratamento da DA.

Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa que almeja compreender os diversos tipos de estudos que abordam a ação do bexaroteno no

metabolismo de placas amiloides no sistema nervoso e seu possível uso off label por pacientes acometido pela DA.

O modelo de revisão narrativa, com o devido rigor metodológico que caracteriza o método científico, é uma maneira eficaz e flexível de descrever o referido tema, selecionando as mais relevantes produções científicas.

Para esta revisão foi utilizada a base de dados PubMed (Medline). O rastreamento dos artigos primários foi realizado utilizando os descritores “Alzheimer's Disease”; “Bexarotene”; “ β -amyloid” estabelecidos após buscas no vocabulário do Medical Subject Heading (MeSH). Foi utilizado o operador lógico AND, que selecionou os artigos com os descritores acima mencionados em qualquer parte do texto. Além disso, a busca foi realizada com um filtro temporal de 10 anos.

A coleta de dados foi baseada em pesquisa exploratória de publicações utilizando os seguintes critérios:

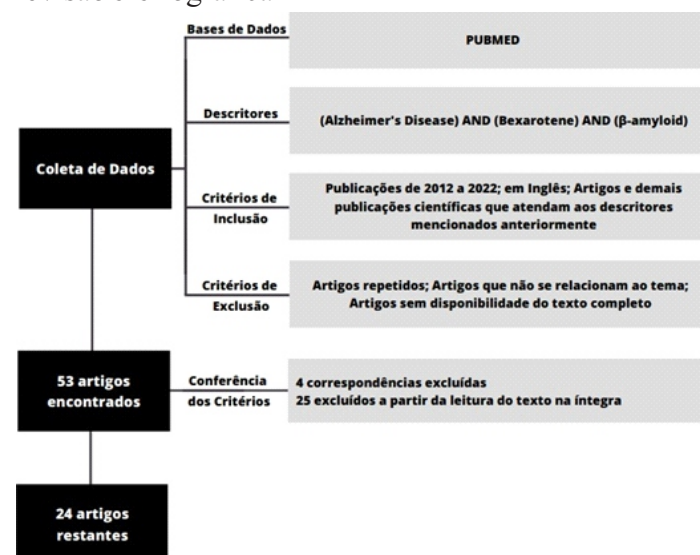
A. Artigos que atendam aos descritores mencionados anteriormente;

B. Trabalhos publicados e indexados entre os anos de 2012 - 2022;

C. Artigos publicados em inglês.

Como critérios de exclusão, avaliou-se duplicações, artigos sem disponibilidade do texto completo e artigos que não se relacionam com o tema. A busca na base de dados PubMed gerou 53 resultados, dos quais, após o processo de análise, 24 estudos foram selecionados para a revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma apresentando as etapas da revisão bibliográfica



Fonte: autores (2022)

Resultados e Discussão

Os principais resultados relacionados ao tema em questão foram relacionados, na forma de tabela (tabela 1), discriminando o título, ano da publicação, modelo experimental e resumo dos resultados encontrados em cada estudo.

Tabela 1. Publicações que apresentaram resultados que embasam o uso *of label* do bexaroteno para doença de Alzheimer.

Título	Ano da publicação	Modelo experimental	Resumo dos principais resultados
ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models ⁴	2012	Estudos em camundongos	Diminuição de peptídeos β A2 Solúvel; Diminuição Placa β A2 em 50%; Diminuição Déficit cognitivo.
Stimulation of the Retinoid X Receptor Facilitates Beta-Amyloid Clearance Across the Blood Brain Barrier ⁶	2013	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	Diminuição de peptídeo β A2 solúvel.
In vivo measurement of apolipoprotein E from the brain interstitial fluid using microdialysis ⁷	2013	Estudo em camundongos	Aumento ApoE; Diminuição de peptídeo β A2.
Treatment with bexarotene, a compound that increases apolipoprotein-E, provides no cognitive benefit in mutant APP-PS1 mice ⁸	2013	Estudos em camundongos	Aumento ABCA1; sem alteração de β A2; sem ganho cognitivo.
Bexarotene blocks calcium-permeable ion channels formed by neurotoxic Alzheimer's β -amyloid peptides ⁹	2014	<i>In silico</i> , cultura de células, estudo físico-químico.	Analogia estrutural com o colesterol; Interação com β A2; Bexaroteno retarda a formação de placas β A.
Protective Effects of Bexarotene against Amyloid- β 25–35 Induced Dysfunction in Hippocampal Neurons through the Insulin Signaling Pathway ¹⁰	2014	<i>In vitro</i>	Bexaroteno melhora os potenciais de ação.
Reversal of apoE4-Driven Brain Pathology and Behavioral Deficits by Bexarotene ¹¹	2014	Estudos em camundongos	Bexaroteno aumenta ABCA1; não altera níveis de ApoE; Reversão de déficits cognitivos;
ABCA1 is Necessary for Bexarotene Mediated Clearance of Soluble Amyloid Beta from the Hippocampus of APP-PS1 Mice ¹²	2016	Estudos em camundongos	ABCA1 regula positivamente o ApoE4 por meio do bexaroteno; Diminuição de β A.
Bexarotene Promotes Cholesterol Efflux and Restricts Apical-to-Basolateral Transport of Amyloid-Peptides in an In Vitro Model of the Human BBB ¹³	2015	<i>In vitro</i>	Bexaroteno modifica o metabolismo do colesterol; Bexaroteno atua na BHE para diminuir a carga de β A.

Continua...

Continuação...

Lack of support for bexarotene as a treatment for Alzheimer's disease ¹⁴	2016	Estudos em camundongos	Bexaroteno não alterou potenciais pós-sinápticos; sem melhora cognitiva em vários testes;
RNA sequencing reveals transcriptional up-regulation of Trem2 in response to bexarotene treatment ¹⁵	2015	Estudos em camundongos; <i>in vitro</i> .	Bexaroteno promove a fagocitose mediada pela microglia e a depuração de β A.
The Continuing Failure of Bexarotene in Alzheimer's Disease Mice ¹⁶	2015	Estudos em camundongos.	Bexaroteno não produziu efeitos protetores; sem efeito significativo sobre as placas amiloides;
An anticancer drug suppresses the primary nucleation reaction that initiates the production of the toxic Ab42 aggregates linked with Alzheimer's disease ¹⁷	2016	Análise química	Bexaroteno retarda a formação da fibrila β A42; bexaroteno modifica especificamente a via de nucleação primária; Bexaroteno resgata disfunção mediada pelo peptídeo β A42.
A randomized controlled study to evaluate the effect of bexarotene on amyloid- β and apolipoprotein E metabolism in healthy subjects ¹⁸	2016	Estudos em humanos	Bexaroteno aumentou os níveis de ApoE mas não teve efeito sobre o metabolismo dos peptídeos β A; Bexaroteno apresenta fraca penetração no SNC;
Double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of bexarotene X in moderate Alzheimer's disease ¹⁹	2016	Estudos em humanos	Sem alteração na β A; sem ganhos cognitivos.
Targretin Improves Cognitive and Biological Markers in a Patient with Alzheimer's Disease ²⁰	2016	Estudos em humanos	Melhora da vida cotidiana; melhora da memória episódica; diminuição de 20% da TAU total e 10% da fosfo-TAU; redução de 10% da β A; aumento dos níveis de colesterol.
Neuronally-directed effects of RXR activation in a mouse model of Alzheimer's disease ²¹	2017	Estudos em camundongos.	Bexaroteno apresentou efeito neuroprotetor; Melhora da memória; aumento dos níveis de marcadores pré e pós-sinápticos; diminuiu todos os três mediadores inflamatórios (IL-6, IL-1 e TNF- α) analisados; aumentou a expressão de ApoE e ABCA1.
Possible Molecular Interactions of Bexarotene - A Retinoid Drug and Alzheimer's A β Peptide: A Docking Study ²²	2017	<i>In silico</i>	Os aminoácidos His13 e Lys 16 do β A são cruciais para a interação com o bexaroteno;

Continua...

Continuação...

Bexarotene cannot reduce amyloid beta plaques through inhibition of production of amyloid beta peptides: <i>in silico and in vitro study</i> ²³	2018	<i>In silico, in vitro</i>	bexaroteno se liga fracamente à β -secretase assumindo que a depuração de placas amiloides induzida pelo bexaroteno provavelmente não é através da inibição da produção de β A.
Bexarotene Modulates Retinoid-X-Receptor Expression and Is Protective Against Neurotoxic Endoplasmic Reticulum Stress Response and Apoptotic Pathway Activation ²⁴	2018	Estudos em camundongos.	Bexaroteno regula positivamente a expressão de RXR; redução de proteínas associadas a apoptose e estresse oxidativo.
Nuclear receptor agonist-driven modification of inflammation and amyloid pathology enhances and sustains cognitive improvements in a mouse model of Alzheimer's disease ²⁵	2018	Estudos em camundongos.	Bexaroteno levou a uma melhora cognitiva; redução da carga de placas amiloide no hipocampo; aumento do ABCA1;
Inhibitory Mechanism of An Anticancer Drug, Bexarotene Against Amyloid β Peptide Aggregation: Repurposing Via Neuroinformatics Approach ²⁶	2019	<i>In silico</i>	Bexaroteno converte agregados neurotóxicos de β A em formas não tóxicas.
Bexarotene Impairs Cognition and Produces Hypothyroidism in a Mouse Model of Down Syndrome and Alzheimer's Disease ²⁷	2021	Estudos em camundongos.	Piora nos testes cognitivos; Hipoatividade; Redução da tiroxina; hipotireoidismo.
Retinoid X receptor activation promotes re-myelination in a very old triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease ²⁸	2021	Estudos em camundongos.	O bexaroteno aumentou o número de oligodendrócitos; restauração da transmissão sináptica; melhora cognitiva.

Fonte: autores (2022)

ESTUDOS *IN SILICO*

Estudos estruturais avaliaram as possibilidades de ligação do bexaroteno com o peptídeo β A monomérico e indicaram que os aminoácidos His 13 e Lys 16 do β A são essenciais para a interação. É possível que a ligação do bexaroteno aos amiloides livres dificulte a agregação do β A e formação das placas²².

A partir de abordagens computacionais, via docking molecular, Bibi *et al.*²⁶ investigaram o potencial antiagregação do bexaroteno frente à agregação do β A. Os dados mostraram que o bexaroteno pode ser útil para impedir a agregação dos amiloides, devido à afinidade de ligação entre eles. Além disso, o bexaroteno foi capaz de converter agregados tóxicos de

amiloide em formas não tóxicas.

Bibi *et al.*²⁶ observaram que o bexaroteno foi capaz de restringir significativamente o processo de nucleação primária de β -amiloide. Foi realizada também uma análise estrutural do complexo β -amiloide/bexaroteno, o que revelou importantes sítios de ligações e torções estruturais envolvidas na agregação de β A. Os autores concluíram que o bexaroteno é um candidato a fármaco para redução da formação das placas amiloide.

Essa capacidade antiagregante do bexaroteno foi reforçada pelos experimentos de Habchi *et al.*¹⁷ que por meio de uma abordagem de cinética química, constatou que o bexaroteno retarda a formação das placas β -amiloide, inibindo especificamente a

nucleação primária do β -amiloide.

Outro estudo mostrou que o bexaroteno tem uma fraca ligação com a β -secretase (responsável por clivar o APP e formar o β A), desse modo, o mecanismo de depuração do β -amiloide não é por inibição da produção. Em uma simulação computacional foi observado que o bexaroteno pode ligar-se aos receptores RXR que acarreta uma depuração do A β em consequência da superexpressão do ApoE²³.

ESTUDOS *IN VITRO*

Um estudo *in vitro* realizado por Dai *et al.*¹⁰, analisou o efeito do bexaroteno por meio da via de sinalização da insulina. Este trabalho utilizou uma técnica de patch clamp para estudar a atividade elétrica das células. Com isso, constatou-se que a insulina aumenta a excitabilidade dos neurônios e que o bexaroteno tem a capacidade de aumentar esse efeito da insulina, além de reverter a diminuição induzida por β -amiloide na taxa de disparo do potencial de ação. Esses resultados indicam um novo mecanismo que se soma aos efeitos protetores do bexaroteno na DA.

Foi analisado *in vitro* a atuação do bexaroteno em células da barreira hematoencefálica (BHE) que o bexaroteno aumenta a expressão de ABCA1, promove a troca de colesterol entre o cérebro e o sangue, mas também diminui o influxo de peptídeos β -amiloide através da BHE, sugerindo que o bexaroteno é um candidato promissor para o tratamento da DA¹³.

ESTUDOS EM CAMUNDONGOS

Os estudos realizados em camundongos representaram a maioria das análises desta revisão. Em estudos conduzidos por Cramer *et al.*⁴ o tratamento com bexaroteno oral em camundongos com DA levou à uma maior depuração do β -amiloide solúvel, redução de 50% da placa amiloide em 72 horas e reversão de déficits cognitivos em comparação com camundongos saudáveis. Esses dados, apontam que o bexaroteno pode agir sobre a proteína amiloide, indicando, portanto, uma via de atuação para reverter o curso da doença DA. Contudo, LaClair *et al.*⁸, não observaram reduções significativas das placas amiloide nem melhora cognitiva em camundongos tratados com bexaroteno.

Em congruência aos estudos de Cramer *et al.*⁴, Bachmeier *et al.*⁶ apontaram em seus estudos que os níveis de β -amiloide foram significativamente aumentados no plasma de camundongos selvagens tratados com bexaroteno, indicando que houve depuração do parênquima cerebral para periferia. Entretanto, quando camundongos ApoE (proteína associada ao transporte e metabolismo de lipídios) nocauteados foram analisados, não houve diferença significativa. Esses dados não só reforçam o efeito do bexaroteno sobre o β -amiloide, como também mostram que a via possivelmente é dependente da ApoE. Para

corroborar com esses achados, um experimento que utilizou técnicas de microdialise, mostrou que a administração de bexaroteno em camundongos elevou os níveis de ApoE e diminuiu os de β -amiloide no fluido intersticial cerebral⁷.

Além da ApoE, há também a ação da ABCA1, que é uma proteína transportadora que regula o efluxo de colesterol e é necessária para a ação do bexaroteno sobre a ApoE. Em estudo com camundongos selvagens e camundongos nocauteados para o gene ABCA1, realizado por Corona *et al.*¹², foi observado uma redução de 50% dos níveis de ApoE no hipocampo dos camundongos em relação aos selvagens. Além disso, a administração de bexaroteno aumentou significativamente os níveis de ApoE em camundongos selvagens, mas não teve alterações notadas em camundongos nocauteados para o ABCA1, indicando que o ABCA1 é necessário para a regulação positiva do ApoE mediada por bexaroteno¹². LaClair *et al.*⁸ apesar de não terem relatado a associação do ABCA1 e ApoE, observaram que o bexaroteno atuou aumentando os níveis de ABCA1 em 50% após 3 dias de tratamento.

Corona *et al.*¹² também avaliaram o desempenho cognitivo comparando os camundongos selvagens e os nocauteados para o ABCA1. Quando tratados com bexaroteno os camundongos selvagens obtiveram melhora cognitiva no Teste de Reconhecimento de Objeto (TRO) e os desligados para o ABCA1 não mostraram melhora. O TRO é um teste comportamental utilizado para acessar memória declarativa em roedores, que se baseia na tendência natural do animal em explorar mais o objeto novo em detrimento ao familiar, num contexto conhecido²⁹.

O fato do ABCA1 regular o efluxo de colesterol e também ser essencial para efetividade do bexaroteno se dá pelo fato de ambos possuírem uma analogia estrutural. Estudos *in silico* realizados por Fantini *et al.*⁹ relataram que essa semelhança permitiu que o bexaroteno ocupasse o sítio de ligação do colesterol, na região C-terminal do peptídeo β -amiloide, interferindo na formação de poros amiloide e na formação de oligômeros e placas β -amiloide. Essa semelhança permite compreender como o bexaroteno age conjuntamente ao ABCA1.

Inicialmente imaginava-se que o efeito do bexaroteno seria apenas a remoção das placas β -amiloide, contudo descobriu-se que sua ação é muito mais ampla. Mariani *et al.*²¹ observaram que o uso do bexaroteno aumentou os níveis de PSD95 e da proteína sinaptofisina, que são marcadores pré e pós-sinápticos, respectivamente. Além disso, notaram diminuição de mediadores inflamatórios (IL-6, IL-1 e TNF-alfa). O estudo constatou que houve um aumento da expressão de ApoE e consequentemente o aumento da lipidação, assim como a expressão de ABCA1 e ABCG1 que proporcionam um controle positivo da droga no cérebro.

Dheer *et al.*²⁴ mostraram que o bexaroteno reduz marcadores relacionados ao estresse oxidativo de retículo endoplasmático e apoptose dos neurônios, como GADD153, p-PERK, BAD. Esse mecanismo poderia promover neuroproteção, amenizando a perda neuronal causada pela toxicidade do β -amiloide.

Os estudos de Santos-Gil, Arboleda e Sandoval-Hernández²⁸, indicaram novos alvos terapêuticos do bexaroteno. Os experimentos em camundongos com DA tratados com bexaroteno mostraram restauração do número de células progenitoras de oligodendróцитos, aumento da expressão de pHH3 (Fosfo Histona H3) no giro denteado e no neocórtex para níveis semelhantes aos de camundongos saudáveis. O efeito na maturação dos oligodendróцитos pode ser importante para a restauração da transmissão sináptica basal, plasticidade sináptica e melhora cognitiva.

Em outros estudos de cognição foi possível observar efeitos negativos com o uso do bexaroteno. O'Hare *et al.*¹⁴ observaram o aumento dos erros em testes cognitivos com alavancas em camundongos tratados com bexaroteno. Além disso, não foi notada melhora nos testes de memória espacial e letargia dos camundongos, sugerindo que o efeito dose-dependente do bexaroteno pode piorar os efeitos cognitivos ao invés de diminuí-los.

Balducci *et al.*¹⁶ também apontaram a não indução de efeitos protetores com os camundongos tratados com bexaroteno, apresentando uma piora em relação aos tratados com placebo. O volume cerebral total e o volume cortical não foram alterados e não foi observada alteração significativa na quantidade das placas amiloide.

Vidal *et al.*²⁷ relataram uma diminuição da memória espacial e no rendimento do labirinto aquático de Morris. Ademais, foram detectados níveis reduzidos de tiroxina após o tratamento com bexaroteno, resultando em hipotireoidismo. O autor considerou o hipotireoidismo induzido pelo bexaroteno como uma possível explicação para a diminuição dos resultados.

ESTUDOS EM HUMANOS

Um estudo randomizado foi realizado administrando bexaroteno oral por 3 dias em 3 mulheres e 3 homens. Neste estudo houve um aumento de 25% da ApoE no LCR (Líquido cefalorraquidiano), contudo, o bexaroteno não demonstrou efeito no metabolismo do β A. De acordo com os autores, a falta de resposta do bexaroteno no metabolismo do amiloide se deve à baixa penetração da droga no SNC¹⁸.

Em um estudo duplo-cego foram avaliados 20 pacientes com DA portadores do ApoE4 por um período de 4 semanas, com o tratamento de 300 mg de bexaroteno. Foi feita análise do β -amiloide por meio de exames de imagem nestes pacientes, não detectando diferença nas medidas de β -amiloide em comparação ao grupo que recebeu placebo¹⁹.

Em um estudo de caso²⁰ de um paciente com DA durante o período de 6 meses sob o tratamento com bexaroteno, foi observado uma melhora significativa na vida cotidiana relatada pelos familiares, embora não tenha acontecido uma reversão total dos déficits de memória. Após 6 meses de tratamento foi notada uma melhora da memória episódica tanto para recordação livre como com pistas em cerca de 40%. Além disso, nenhuma deterioração foi notada em outros domínios cognitivos. No estudo, o paciente teve uma diminuição de 20% na TAU total, 10% na fosfo-TAU e uma redução de 10% no β A no LCR. Houve um aumento dos níveis de colesterol no sangue, contudo, não ultrapassou 250 mg/dl para o total e 175 mg/dl para o LDL.

São poucos os estudos com humanos e a avaliação quanto aos resultados fica limitada pois a quantidade das amostragens foram pequenas. Além disso, os estudos utilizaram a medicação em dosagens e períodos muito diferentes. Os trabalhos de Ghosal *et al.*¹⁸ e Cummings *et al.*¹⁹ foram realizados com um tempo de uso de bexaroteno de 3 dias e de 4 semanas, respectivamente e não obtiveram resultados satisfatórios. Por outro lado, no relato de caso de Pierrot *et al.*²⁰ foi administrado o bexaroteno por 6 meses e foram obtidos resultados positivos. Essa relação pode indicar que o tempo de uso seja importante para o efeito do bexaroteno na DA.

Conclusão

O uso off label do bexaroteno para o tratamento da DA, diante dos estudos analisados, pode ser promissor. O bexaroteno possui a capacidade de agir em várias vias, retardo da formação das placas β -amiloide, função neuroprotetora, estimulação do potencial de ação, maturação de oligodendróцитos e diminuição de marcadores inflamatórios. Os estudos mais recentes mostraram que os mecanismos de ação do bexaroteno são amplos, aumentando as perspectivas de pesquisa do bexaroteno e de seus derivados. O fato da droga ser aprovada pela FDA permite o seu emprego em ensaios clínicos. Os estudos em humanos foram limitados, não permitindo inferir uma relação causa-efeito do uso da droga no tratamento da DA. Dessa forma, é necessária a expansão das pesquisas na área, sobretudo em humanos.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Contribuições dos autores: Os autores contribuíram de maneira igualitária na elaboração do manuscrito.

Agradecimentos: À Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia por todo suporte na pesquisa.

Referências

1. KUMAR, A et al. Alzheimer Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

2. World Alzheimer Report. Alzheimer's Disease International, 2023.
3. LOUIS, E. D. et al. Merritt-Tratado de Neurologia, 13. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, p. 424-428, 2018.
4. CRAMER, P. E. et al. ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*, v. 335, n. 6075, p. 1503-1506, 2012.
5. FAROL, L. T.; HYMES, K. B. Bexarotene: a clinical review. *Expert review of anticancer therapy*, v. 4, n. 2, p. 180-188, 2004.
6. BACHMEIER, C. et al. Stimulation of the retinoid X receptor facilitates beta-amyloid clearance across the blood-brain barrier. *Journal of Molecular Neuroscience*, v. 49, p. 270-276, 2013.
7. ULRICH, J. D. et al. *In vivo* measurement of apolipoprotein E from the brain interstitial fluid using microdialysis. *Molecular neurodegeneration*, v. 8, n. 1, p. 1-7, 2013.
8. LACLAIR, K. D. et al. Treatment with bexarotene, a compound that increases apolipoprotein-E, provides no cognitive benefit in mutant APP/PS1 mice. *Molecular neurodegeneration*, v. 8, p. 1-10, 2013.
9. FANTINI, J. et al. Bexarotene blocks calcium-permeable ion channels formed by neurotoxic Alzheimer's β -amyloid peptides. *ACS Chemical Neuroscience*, v. 5, n. 3, p. 216-224, 2014.
10. DAI, W. et al. Protective effects of bexarotene against amyloid- β 25-35-induced dysfunction in hippocampal neurons through the insulin signaling pathway. *Neurodegenerative Diseases*, v. 14, n. 2, p. 77-84, 2014.
11. BOEHM-CAGAN, A.; MICHAELSON, D. M. Reversal of apoE4-driven brain pathology and behavioral deficits by bexarotene. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 21, p. 7293-7301, 2014.
12. CORONA, A. W. et al. ABCA1 is necessary for bexarotene-mediated clearance of soluble amyloid beta from the hippocampus of APP/PS1 mice. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, v. 11, p. 61-72, 2016.
13. KUNTZ, M. et al. Bexarotene promotes cholesterol efflux and restricts apical-to-basolateral transport of amyloid- β peptides in an in vitro model of the human blood-brain barrier. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 48, n. 3, p. 849-862, 2015.
14. O'HARE, E. et al. Lack of support for bexarotene as a treatment for Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, v. 100, p. 124-130, 2016.
15. LEFTEROV, I. et al. RNA-sequencing reveals transcriptional up-regulation of Trem2 in response to bexarotene treatment. *Neurobiology of disease*, v. 82, p. 132-140, 2015.
16. BALDUCCI, C. et al. The continuing failure of bexarotene in Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 46, n. 2, p. 471-482, 2015.
17. HABCHI, J. et al. An anticancer drug suppresses the primary nucleation reaction that initiates the production of the toxic A β 42 aggregates linked with Alzheimer's disease. *Science advances*, v. 2, n. 2, p. e1501244, 2016.
18. GHOSAL, K. et al. A randomized controlled study to evaluate the effect of bexarotene on amyloid- β and apolipoprotein E metabolism in healthy subjects. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 2, n. 2, p. 110-120, 2016.
19. CUMMINGS, J. L. et al. Double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial of bexarotene in moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*, v. 8, p. 1-9, 2016.
20. PIERROT, N. et al. Targretin improves cognitive and biological markers in a patient with Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 49, n. 2, p. 271-276, 2016.
21. MARIANI, M. M. et al. Neuronally-directed effects of RXR activation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2017.
22. MIRZA, Z.; BEG, M. A. Possible molecular interactions of bexarotene-a retinoid drug and Alzheimer's A β peptide: A docking study. *Current Alzheimer Research*, v. 14, n. 3, p. 327-334, 2017.
23. PHAM, H. D. Q. et al. Bexarotene cannot reduce amyloid beta plaques through inhibition of production of amyloid beta peptides: in silico and in vitro study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 20, n. 37, p. 24329-24338, 2018.
24. DHEER, Y. et al. Bexarotene modulates retinoid-X-receptor expression and is protective against neurotoxic endoplasmic reticulum stress response and apoptotic pathway activation. *Molecular neurobiology*, v. 55, p. 9043-9056, 2018.
25. CASALI, B. T.; REED-GEAGHAN, E. G.; LANDRETH, G. E. Nuclear receptor agonist-driven modification of inflammation and amyloid pathology enhances and sustains cognitive improvements in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 15, p. 1-11, 2018.
26. BIBI, N. et al. Inhibitory mechanism of an anticancer drug, bexarotene against amyloid β peptide aggregation: repurposing via neuroinformatics approach. *Current pharmaceutical design*, v. 25, n. 27, p. 2989-2995, 2019.
27. VIDAL, V. et al. Bexarotene impairs cognition and produces hypothyroidism in a mouse model of down syndrome and Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 613211, 2021.

28. SANTOS-GIL, D. F.; ARBOLEDA, G.; SANDOVAL-HERNÁNDEZ, A. G. Retinoid X receptor activation promotes re-myelination in a very old triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, v. 750, p. 135764, 2021.
 29. BERLYNE, D. E. Novelty and curiosity as determinants of exploratory behaviour. *British journal of psychology*, v. 41, n. 1, p. 68, 1950.
-