

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS, TECNOLOGIAS E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

LAÍS EDUARDA DA SILVA

**PAPEL DO INFLAMASSOMA NLRP3 NA DOENÇA DE ALZHEIMER: ANÁLISE
BIBLIOMÉTRICA DA LITERATURA PUBLICADA NA WEB OF SCIENCE ENTRE
2020 E 2022**

Araranguá
2022

LAÍS EDUARDA DA SILVA

**PAPEL DO INFLAMASSOMA NLRP3 NA DOENÇA DE ALZHEIMER: ANÁLISE
BIBLIOMÉTRICA DA LITERATURA PUBLICADA NA WEB OF SCIENCE ENTRE
2020 E 2022**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado ao Curso
de Graduação em Fisioterapia, da Universidade Federal de
Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Roberta de Paula Martins

Araranguá
2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha mãe, Luciana
e ao meu pai, Marco.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir conquistar os meus sonhos.

Agradeço aos meus pais, Luciana e Marco, que sonham e realizam comigo.

Agradeço ao meu amor, André, por apoiar minhas escolhas e compreender a minha ausência quando necessário.

Agradeço ao meu irmão Lucas e minha cunhada Dagmar, que durante este período de graduação me presentearam com um sobrinho que mesmo sem saber, torna os meus dias mais felizes.

Agradeço a Ana Caroline, minha parceira de trabalho e grande amiga que me acompanha desde o colégio.

Agradeço a Amanda, Karoline e Maria Clara, que participaram deste projeto diretamente comigo e permaneceram ao meu lado.

Agradeço finalmente à minha querida orientadora, a professora Dra. Roberta Martins, que me ensina com compreensão, paciência e delicadeza.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Proteína semelhante a partícula apoptótica contendo CARD
ATP	Adenosina trifosfato
Aβ	Proteína β -amilóide
CARD	Domínio efetor de recrutamento de caspases
DA	Doença de Alzheimer
DAMP	Padrões moleculares associados a dano
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
IL	Interleucina
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
MAMP	Padrões moleculares associados a microrganismos
NF-$\kappa$$\beta$	Fator nuclear kappa β
NLR	Receptores similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo
NLRP3	Do inglês: <i>NLR Family Pyrin Domain Containing 3</i>
PAMP	Padrões moleculares associados a patógenos
PRR	Receptor de reconhecimento de padrões
RIG	Do inglês: <i>Retinoic acid-inducible gene</i>
SNC	Sistema nervoso central

TLR	Receptor do tipo Toll
TLR2	Toll-like receptor 2
TLR4	Toll-like receptor 4
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TNF-β	Fator de necrose tumoral beta

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	26
1.1	REVISÃO DA LITERATURA	26
1.1.1	Neuroinflamação.....	26
1.1.2	O Inflamassoma NLRP3	27
1.1.3	Doença de Alzheimer	28
1.1.4	Análise bibliométrica como método de pesquisa	30
2.	OBJETIVOS	31
2.1	OBJETIVO GERAL.....	31
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
3.	METODOLOGIA.....	31
3.1	COLETA DE DADOS	31
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

RESUMO

Introdução: Estudos recentes mostraram que o inflamassoma NLRP3 está altamente envolvido no processo inflamatório das doenças neurodegenerativas como na Doença de Alzheimer (DA). Ainda não são completamente estabelecidas as estratégias para preveni-la e tratá-la, entretanto, modelos animais de neuroinflamação são utilizados para estudar novos mecanismos associados ao aparecimento e progressão desta doença. Estes estudos são fundamentais para fornecer uma base teórica para novas estratégias preventivas e terapêuticas. **Metodologia:** Revisão bibliométrica de estudos publicados de 01 de abril de 2020 até 01 de abril de 2022 sobre a ativação do inflamassoma *NLRP3* no SNC em modelos experimentais da DA realizados em camundongos selecionados da base de dados *Web Of Science* (WOS) em 22 de abril de 2022. Os descritores utilizados foram: “*inflammasome*” OR “*NLRP3*” AND “*mouse*” OR “*mice*” AND “*alzheimer disease*”. Um total de 7.207 artigos foram obtidos da pesquisa após refinamento realizado na própria plataforma da WOS, excluindo artigos de revisão e que não fossem publicados em língua inglesa, e incluindo apenas documentos que fossem artigos já publicados. Foi realizada a leitura de títulos e resumos, excluindo estudos não realizados em camundongos ou em qualquer outro animal, estudos que não investigassem a ativação do inflamassoma NLRP3 no sistema nervoso central ou modelos experimentais da doença de Alzheimer. Obteve-se um total de 31 artigos para realização das análises bibliométricas, que foram realizadas usando a ferramenta VOSviewer. **Resultados e Discussão:** As publicações sobre o tema aumentaram de 2020 para 2021 seguido por um grande decréscimo no ano de 2022. A China é o país com maior número de artigos publicados e com maior número de colaborações com outros países. Os autores com mais publicações são chineses, sendo Yan Zang o mais produtivo. O autor Michael T. Heneka foi o pesquisador mais citado sobre o tema, além de possuir a principal referência citada entre os artigos selecionados. “*Alzheimer disease*” foi a palavra-chave mais utilizada e “*response*” foi o termo de maior ocorrência em títulos e resumos. **Conclusão:** Os resultados obtidos a partir da pesquisa sobre o papel do inflamassoma *NLRP3* na Doença de Alzheimer, como principais autores e colaborações realizadas entre eles, onde as principais pesquisas estão acontecendo, quais referências bibliográficas são usadas com maior frequência e palavras-chave que os trabalhos abordam em comum nos mostram o caminho que a ciência percorre sobre o tema. Como não são completamente estabelecidas as estratégias preventivas e terapêuticas, é necessário descrever os mecanismos que podem auxiliar na diminuição da progressão das doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Inflamassoma NLRP3, doença de Alzheimer, camundongo, análise bibliométrica.

ABSTRACT

Introduction: Recent studies show that the NLRP3 inflammasome is highly involved in the inflammatory process of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD). Strategies to prevent and treat this disease are not well established, however, experimental models of AD are used to study new mechanisms associated with the occurrence and progression of this disease. These studies are fundamental to provide a theoretical basis for new preventive and therapeutic strategies. **Objective:** This work aims to perform a bibliometric analysis of the main scientific articles on the role of the NLRP3 inflammasome in experimental models of Alzheimer's disease published on the Web of Science database from 2020 to 2022. **Methods:** Studies published from April 1, 2020 to April 1, 2022 on NLRP3 inflammasome activation in the central nervous system in experimental mouse models of Alzheimer's disease were retrieved from the Web Of Science (WOS) database on April 22, 2022. The descriptors used were: "inflammasome" OR "NLRP3" AND "mouse" OR "mice" AND "alzheimer disease". A total of 7,207 articles were obtained from the search after refinement performed on the WOS platform, excluding review articles and those not published in English, and including only documents that were already published. Titles and abstracts were read, excluding studies not conducted in mice or any other animal, studies that did not investigate the activation of the NLRP3 inflammasome in the central nervous system, and studies that did not study experimental models of Alzheimer's disease. A total of 31 articles were selected for the bibliometric analyses which were performed using the VOSviewer tool. **Results and Discussion:** Publications on the topic increased from 2020 to 2021 followed by a large decrease in 2022. China is the country with highest number of published papers and of collaborations with other countries. The authors with highest number of publications are Chinese being Yan Zang the most productive. The author Michael T. Heneka was the most cited researcher on the topic and also has the most cited reference among the selected articles. "Alzheimer disease" was the most used keyword and "response" was the most occurring term in titles and abstracts. **Conclusion:** The results obtained from the research on the role of the NLRP3 inflammasome in experimental models of Alzheimer's disease, such as the main authors and collaborations between them, where the main research is occurring, which references have been used more frequently, and keywords that the papers mention in common show us the direction that science is taking on the subject. Since preventive and therapeutic strategies are not fully established, it is necessary to describe the mechanisms that may assist in slowing the progression of neurodegenerative diseases.

Keywords: NLRP3 inflammasome, Alzheimer disease, mouse, bibliometric analysis.

JUSTIFICATIVA

A análise bibliométrica possui grande importância para que se possa visualizar as tendências nas pesquisas acadêmicas, permitindo observar as características e padrões dos pesquisadores e do tema selecionado de modo a observar o caminho que a ciência percorre sobre o tema em um determinado período. Com a pesquisa bibliométrica é possível obter diversas informações, como: principais autores, colaborações realizadas entre eles, local em que as pesquisas acontecem, quais referências bibliográficas são utilizadas com maior frequência e suas principais palavras-chaves, por exemplo.

Neste trabalho, estudaremos a ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da Doença de Alzheimer (DA). O inflamassoma NLRP3 está altamente envolvido no processo de neurodegeneração e desta maneira, se torna o alvo para regulação da neuroinflamação em doenças neurodegenerativas (FENG, 2020). Sabe-se que o inflamassoma NLRP3 é capaz de clivar e ativar as citocinas responsáveis por iniciar a neuroinflamação. Estas citocinas são responsáveis pela neurotoxicidade e pela morte neuronal, desta maneira, a inibição do inflamassoma NLRP3 possui papel crítico na proteção contra a perda de memória na DA (TAN, 2013). Quando o inflamassoma NLRP3 tem sua função diminuída, também há diminuição da agregação da proteína Tau (ISING, 2019). A ativação do inflamassoma NLRP3 também pode ser iniciada pela proteína A β , característica da DA, por exemplo. Novamente, medidas que bloqueiam a ativação do inflamassoma NLRP3 podem ser adotadas para diminuição da progressão da DA (HENEKA, 2013).

Apesar de existirem estudos de grande qualidade sobre o tema, ainda não são totalmente estabelecidas as estratégias para o tratamento da DA. Desta maneira, novos estudos são fundamentais para fornecer uma base teórica para novas estratégias preventivas e terapêuticas.

1. INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 Neuroinflamação

A neuroinflamação é caracterizada por inflamação no Sistema Nervoso Central (SNC) onde as principais células efetoras imunes são as células da glia: a micróglia e os astrócitos. Estas células liberam citocinas como interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interferon- γ (IFN- γ), que são proteínas de baixo peso molecular. A expressão destas moléculas é necessária para o funcionamento do encéfalo, sendo elas responsáveis por mediar e induzir a inflamação, quando necessário. A inflamação, por sua vez, é um processo essencial para a proteção do organismo e manutenção da vida, mas que pode se tornar prejudicial quando persistente. A secreção persistente de citocinas pró-inflamatórias causa degeneração celular e pode levar a danos irreparáveis (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015). A inflamação do SNC está envolvida na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA) a doença de Parkinson (DP) e a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Estas doenças atingem áreas específicas do cérebro, tendo em comum característica degeneração celular progressiva e irreversível (CASTELO-BRANCO *et al.*, 2014; RANG *et al.*, 2011; GOODMAN *et al.*, 2012).

No SNC, as citocinas pró-inflamatórias desenvolvem uma resposta imune iniciada por estímulos podem ser classificados como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou a microorganismos (MAMPs) (POLTORAK *et al.*, 1998, OZINSKY *et al.*, 2000, SOUZA *et al.*, 2004). Ao atingirem o sistema circulatório, os PAMPs e MAMPs podem ser responsáveis por iniciar uma resposta inflamatória e promover a liberação de DAMPS (padrões moleculares associados a dano). Os MAMPs podem ser células danificadas ou moléculas liberadas durante a apoptose. A morte celular também induz a produção de citocinas pró-inflamatórias em resposta a danos ou ao estresse (PERREGAUX; GABEL, 1994). Para que estes eventos ocorram, existem receptores que reconhecem estas moléculas, os chamados receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, do inglês *pattern recognition receptor*) (MEDZHITOV, 2008). Este grupo de PRRs é composto por várias famílias, como, por exemplo, receptores de lectina tipo C, receptores tipo RIG (do inglês *retinoic acid-inducible gene*), receptores do tipo Toll (TLRs, do inglês *toll-like receptors*) e os receptores do tipo Nod (NLRs, do inglês *NOD-like receptors*) (MEDZHITOV, 2008).

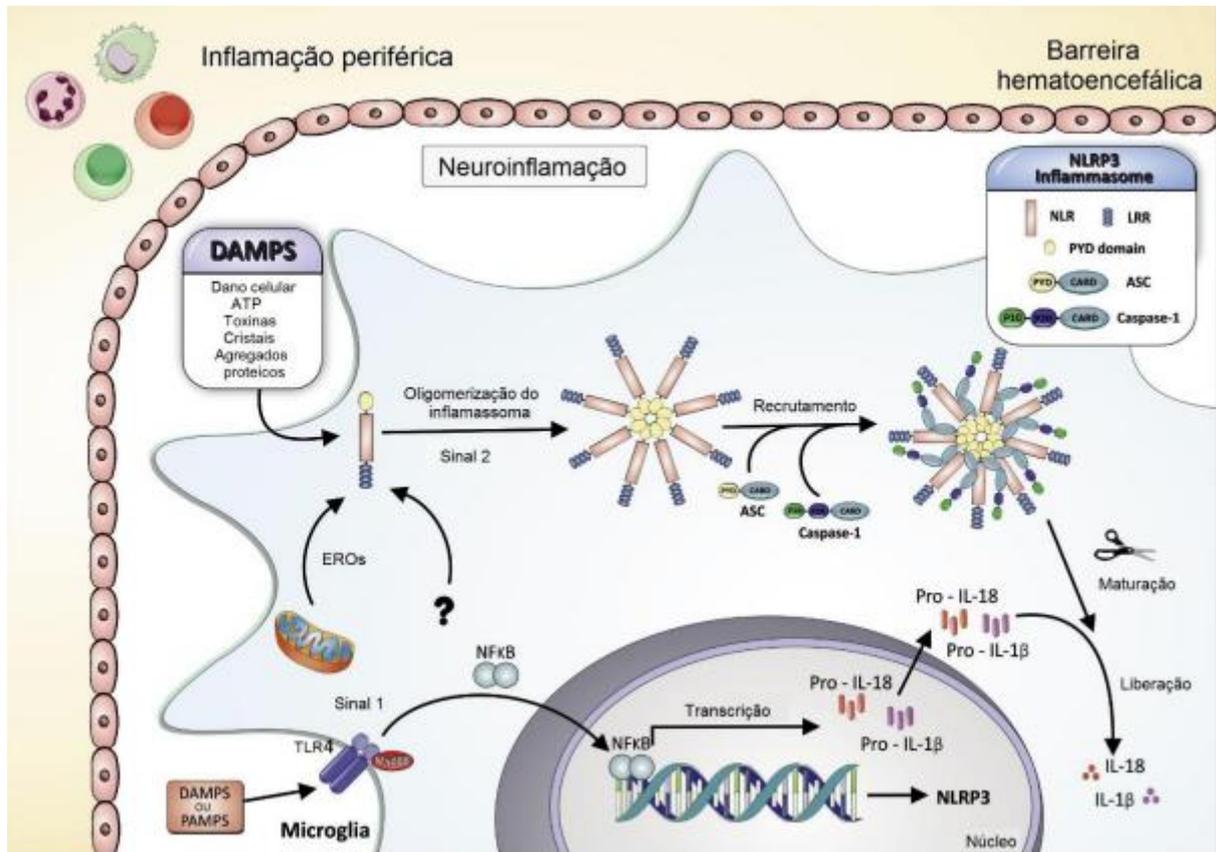
1.1.2 O Inflamassoma NLRP3

Após serem sintetizadas no citosol das células, algumas citocinas dependem da enzima caspase-1 para se tornarem ativas e exercerem suas funções. Da mesma forma, a ativação da caspase-1 é dependente de clivagem que é realizada pelo inflamassoma (MARTINON *et al.*, 2002; THORNBERRY *et al.*, 1992). O inflamassoma pode ser definido como um complexo proteico de alto peso molecular e representa um dos principais mediadores da resposta imune inata. De maneira geral, possui em sua estrutura um receptor, uma proteína adaptadora ASC (do inglês *Adaptor apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) e uma caspase-1 ativa (ZOETE *et al.*, 2014). O reconhecimento de PAMPS e DAMPS pode induzir a oligomerização de NLR e o recrutamento dessas proteínas no citosol, formando os inflamassomas (SCHRODER & TSCHOPP, 2010) (**Figura 1**). Então, é o inflamassoma quem realiza a clivagem e ativação da caspase-1 para respostas pró-inflamatórias (BROZ *et al.*, 2010, LIU *et al.*, 2012; TAKESHITA e RANSOHOFF, 2012).

Um inflamassoma altamente ligado ao processo inflamatório e atuante na maturação de citocinas pró-inflamatórias é o NLR contendo o domínio pirina (NLRP) (FRANK *et al.*, 2014; FRANK, WATKINS e MAIER, 2015; PAN *et al.*, 2014). Neste contexto, um inflamassoma bastante estudado é o inflamassoma NLRP3. Este inflamassoma pode ser encontrado principalmente nas células da micróglia no SNC (KAUFMANN *et al.*, 2017) e sua ativação juntamente com a elevação dos níveis de IL-1 β e IL-18 têm sido associada ao comportamento depressivo induzido por LPS (OGŁODEK, 2017). Este inflamassoma é considerado o único do sistema imune inato que pode ser ativado tanto por PAMPs quanto por DAMPs (MARIATHASAN *et al.*, 2004).

A ativação do inflamassoma NLRP3 precisa de dois sinais distintos como mostrado na **Figura 1**. O primeiro sinal, também chamado de *priming*, pode ser iniciado através de ligações do LPS ao TLR e do TNF aos receptores de fatores de necrose tumoral (TNFR), por exemplo. Esta ligação induz a ativação do Fator nuclear kappa B (NF-kB) e sua translocação para o núcleo induzindo a transcrição dos genes que codificam as pró-formas das citocinas IL-1 β e IL-18 e da própria proteína do NLRP3 (SWANSON, DENG e TING, 2019; KIGERL *et al.*, 2014; TSUCHIYA e HARA, 2014). O segundo sinal induz a oligomerização do complexo NLRP3, através do recrutamento da proteína adaptadora ASC e da ativação da enzima pró-caspase-1 em caspase-1 madura, a qual cliva as pró-formas das citocinas IL-1 β e IL-18 em suas formas também maduras, que podem ser liberadas das células iniciando uma resposta inflamatória

(SWANSON, DENG e TING, 2019; WOHLER *et al.*, 2016; WALSH, MURUVE e POWER, 2014; SINGHAL *et al.*, 2014). Existem três principais modelos de ativação do inflamassoma NLRP3 ou sinal 2: o efluxo de K^+ induzido por ATP, a ruptura lisossomal e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO).



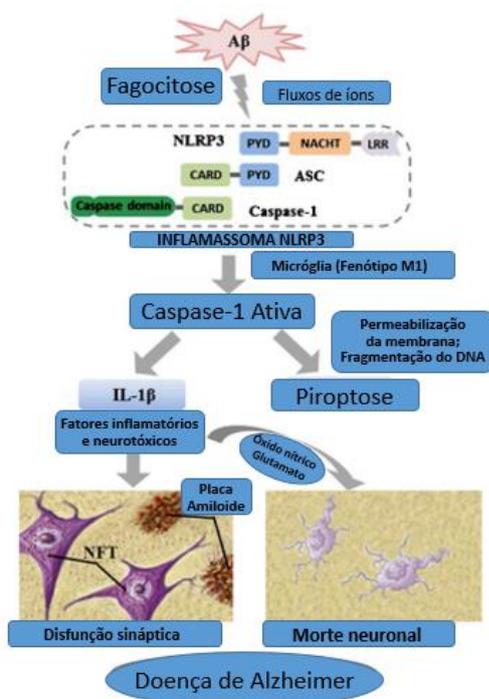
Legenda: No canto inferior direito da imagem, ocorre o primeiro sinal que ocorre através do reconhecimento de DAMPs ou PAMPs pelos TLR, neste caso o TLR4, que induz a ativação do fator de transcrição NF- κ B para o núcleo, estimulando a transcrição das formas imaturas de IL-1 β e IL-18 e de componentes do inflamassoma. O segundo sinal induz a oligomerização do inflamassoma NLRP3 e o recrutamento da proteína adaptadora ASC. A caspase 1 madura cliva as isoformas das interleucinas transcritas anteriormente para que possam ser liberadas e intermediarem reações inflamatórias (KAUFMANN *et al.*, 2017). *DAMPs*: Padrões moleculares associados a perigo; *PAMPs*: Padrões moleculares associados a patógenos; *TLR*: Receptor do tipo Toll; *TLR4*: Toll-like receptor 4; *NF- κ B*: Fator nuclear kappa β ; *IL-1 β* : Interleucina 1 beta; *IL-18*: Interleucina 18; *NLRP3*: Do inglês: *NLR Family Pyrin Domain Containing 3*; *ASC*: Proteína semelhante a partícula apoptótica contendo CARD.

1.1.3 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia de origem neurodegenerativa, progressiva e irreversível, sendo a mais comum forma de demência. Esta doença é caracterizada pela perda de memória e distúrbios cognitivos que podem influenciar severamente na execução de atividades de vida diária como cuidados pessoais e relações interpessoais, por exemplo. Em geral, quando há acometimento tardio, a doença se inicia por volta dos 60 anos de idade e quando de início precoce, acontece por volta dos 40 anos de idade, mostrando recorrência

familiar (SMITH, 1999). Em um cérebro com DA, observa-se atrofia cortical difusa, grande número de placas senis, novos neurofibrilares, degeneração grânulo-vacuolares e perda neuronal, bem como o acúmulo da proteína β -amiloide ($A\beta$) em placas senis e da microtubulina Tau nos novos neurofibrilares. Há alterações encontradas em idosos com DA que também são encontradas em idosos saudáveis, entretanto, não conjuntamente e não em tal intensidade (SMITH, 1999, TAN 2013). Embora existam grandes esforços para estudar a DA, ainda não são totalmente estabelecidas as estratégias para preveni-la e tratá-la, entretanto, uma melhor classificação dos mecanismos associados ao aparecimento e progressão da DA é fundamental para fornecer uma base teórica para novas estratégias preventivas e terapêuticas. Atualmente, sabe-se que o inflamassoma NLRP3 está altamente envolvido no processo de neurodegeneração. Desta maneira, o inflamassoma NLRP3 se torna um alvo molecular para regulação da neuroinflamação em doenças neurodegenerativas (FENG, 2020). Recentemente, foi descoberta uma via de sinalização inflamatória onde a proteína $A\beta$ pode ativar o inflamassoma NLRP3 (**Figura 2**), que é essencial para a secreção de citocinas pró-inflamatórias e subseqüente eventos inflamatórios, desta maneira, a inibição do inflamassoma NLRP3 possui papel crítico na proteção contra a perda de memória na DA (TAN, 2013).

Figura 2 - β -amilóide ($A\beta$) e ativação do inflamassoma NLRP3 e progressão da DA



Legenda: Envolvimento do inflamassoma NLRP3 nos processos fisiopatológicos na DA. No processo de ocorrência da DA, $A\beta$ e as sementes de tau desempenham um papel crucial na ativação do inflamassoma NLRP3.

O peptídeo tóxico A β pode ativar o inflamasoma NLRP3 através de efluxo de K⁺, por exemplo. Depois, a ativação do inflamasoma NLRP3 leva à liberação de caspase-1 ativada, onde ocorre a liberação da citocina IL-1 β , que induz a neuroinflamação na DA (TAN, 2013). *A β : proteína β -amilóide; K⁺: Potássio; IL-1 β : Interleucina 1 beta; NLRP3: Do inglês: NLR Family Pyrin Domain Containing 3; DA: Doença de Alzheimer.*

1.1.4 Análise bibliométrica como método de pesquisa

A bibliometria é o campo da ciência que estuda quantitativamente todos os dados bibliométricos, e a partir destes, analisa e constrói informações a respeito da evolução científica em determinado período e área (VASCONCELOS, 2021). A bibliometria foi originalmente conhecida como “bibliografia estatística” (termo cunhado por Hulme em 1923), sendo o termo “bibliometria” criado por Otlet em 1934 no seu “Traité de Documentation” (ARAÚJO, 2006). Sendo assim, é possível utilizar da técnica bibliométrica para aproveitar e recuperar as informações mais relevantes para determinada área ou pesquisa (LEWISON & DEVEY, 1999). A partir da pesquisa bibliométrica pode-se descobrir e dentre todo conhecimento filtrar: os autores mais citados, autores mais produtivos, fator de impacto dos autores, procedência geográfica ou institucional dos materiais científicos, delimitar um campo do conhecimento e os periódicos mais citados, por exemplo (ARAÚJO, 2006). Um conceito extremamente relevante na análise de citações é o de fator de impacto. Formulado por Garfield, esse conceito consiste em “[...] dividir o número total de citações obtidas por um periódico em um ano qualquer pelo número de artigos publicados naquele ano” (RODRIGUES, 1981).

Para realizar o registro dos dados bibliométricos dos artigos identificados e selecionados, utilizamos o VOSviewer como instrumento de criação de mapas visuais para análise bibliométrica, fornecendo listas de países, autores, termos de títulos e resumos, palavras-chave e referências bibliográficas. Os mapas apresentam os itens selecionados e podem ser associados. Cada mapa apresenta apenas um tipo de link, que chamaremos de associação, podendo ser de coautoria, acoplamento bibliográfico ou co-ocorrência de termos. Os mapas com associações de acoplamento bibliográfico indicam artigos que citam o (s) mesmo (s) documento (s). Quanto mais forte for a associação, mais referências em comum esse par possui, indicando linhas de pesquisas similares; os mapas com links de coautoria referem-se ao número de artigos publicados onde dois pesquisadores foram coautores, indicando as colaborações; os mapas com associações de co-ocorrência representam publicações onde dois termos ocorrem juntos; co-citações representam links de associações entre dois artigos quando ambos artigos são citados pelo mesmo documento. Esse conjunto de itens e associação constitui uma rede, que será amplamente visualizada nos mapas apresentados abaixo (VASCONCELOS, 2021).

Itens que possuem associações importantes entre si são reunidos em grupos, chamados de clusters, e um item pode pertencer a apenas um cluster. Cada cluster será apresentado no mapa por uma cor. Na rede, os itens são representados por um padrão de círculos coloridos onde a cor tem relação com o cluster que faz parte e o tamanho tem relação com a importância do item. Quanto mais distante um item estiver de outro na rede, menos relação existe entre eles, e do contrário significa maior proximidade entre as pesquisas (VASCONCELOS, 2021).

As seguintes análises bibliométricas foram realizadas: distribuição temporal dos artigos, países mais produtivos e relação de coautoria entre os mesmos, autores mais produtivos e mais citados, coautorias e citações entre os principais autores, referência comumente mais utilizadas, levantamento de palavras-chaves e termos mais utilizados.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo realizar uma análise bibliométrica dos artigos científicos acerca da ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer em camundongos, publicados na base de dados *Web Of Science* nos últimos dois anos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar através da pesquisa bibliométrica os seguintes tópicos:

- a) A distribuição temporal dos artigos publicados;
- b) Os países mais produtivos sobre o tema;
- c) A relação de coautoria entre os países;
- d) Os autores mais produtivos sobre o tema;
- e) Os autores mais citados sobre o tema;
- f) As coautorias realizadas entre os principais autores;
- g) As citações realizadas entre os principais autores;
- h) As referências comumente mais utilizadas;
- i) As palavras-chaves mais utilizadas nos artigos;
- j) Os termos mais utilizados nos títulos e resumos dos artigos.

3. METODOLOGIA

3.1 COLETA DE DADOS

Realizou-se uma busca na literatura com abordagem bibliométrica usando o banco de dados *Web Of Science* (WOS) no dia 22 de abril de 2022 para coletar documentos sobre o papel

do inflamassoma NLRP3 na doença de Alzheimer, publicados entre 01 de abril de 2020 e 01 de abril de 2022. Os descritores utilizados na pesquisa estão apontados na Tabela 1.

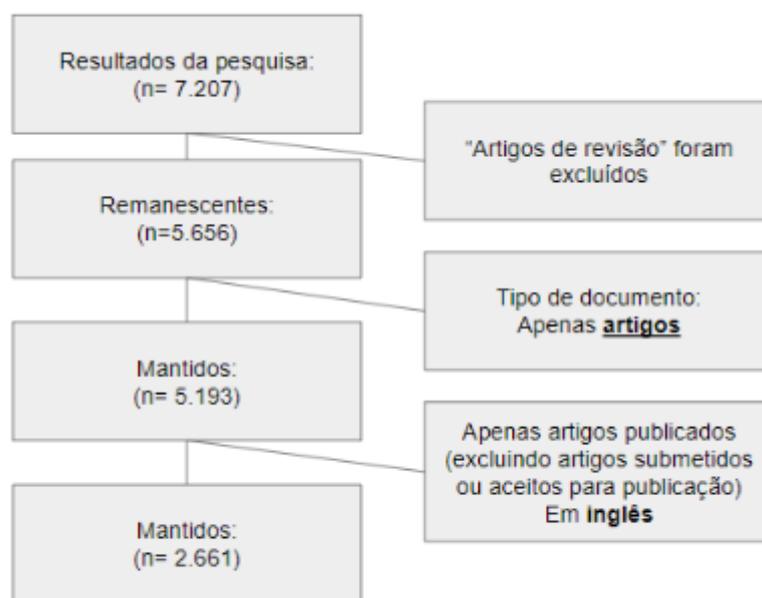
Tabela 1- Descritores da Pesquisa no banco de dados WOS.

Todos os campos		“inflammasome”
	OR	“NLRP3”
	AND	“mouse”
	OR	“mice”
	AND	“Alzheimer disease”
Data da publicação		01/04/2020 até 01/04/2022

Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

A Tabela 1 apresenta os descritores utilizados para realização da pesquisa no dia 22 de abril 2022 na base de dados *Web Of Science*. A busca foi realizada em todos os campos pesquisáveis, como nos títulos, nos resumos, nos artigos completos, entre outros, com intuito de encontrar com facilidade os termos elegidos. Os operadores booleanos “and” e “or” foram utilizados, respectivamente, para unir diferentes coeficientes e encontrar artigos que englobem “*inflammasome*”, “*mouse*” e “*Alzheimer disease*”, e para realizar a busca em campos de pesquisas mais amplos que utilizem os sinônimos dos descritores citados, como “*NLRP3*” e “*mice*”. A pesquisa foi datada para artigos publicados de 01 de abril 2020 a 01 de abril 2022.

A busca na base de dados WOS forneceu um total de 7.207 documentos, os quais passaram por uma série de refinamentos prévios ao resultado final de artigos. Inicialmente, todos os artigos de revisão foram excluídos, sobrando 5.656 documentos. No item “tipos de documentos” selecionou-se apenas artigos, restando 5.193 artigos científicos. Por fim, mantiveram-se apenas os artigos já publicados (excluindo artigos submetidos ou aceitos para publicação), em inglês, finalizando o refinamento com um total de 2.661 artigos (Figura 3).



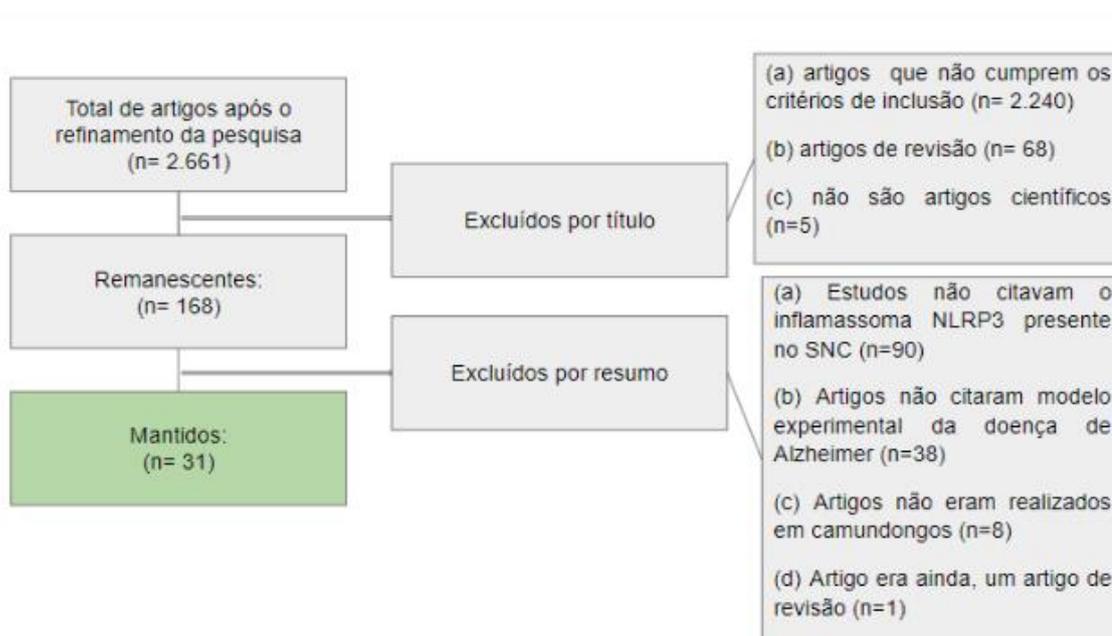
Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Figura 3 - Refinamento da pesquisa realizada na base de dados *Web Of Science*: após a pesquisa fornecer um total de 7.207 artigos, os resultados foram refinados excluindo artigos de revisão, mantendo apenas documentos do tipo artigos, em inglês e apenas artigos já publicados, excluindo artigos submetidos ou aceitos pelas editoras. Por fim, o resultado foi de 2.661 artigos.

Todos os 2.661 artigos foram exportados da WOS em formato RIS e importados para o gerenciador de referências Mendeley, onde tiveram seus títulos e resumos lidos e incluídos ou excluídos de acordo com os critérios pré-estabelecidos. Foram utilizados como critérios de inclusão: (a) Estudos sobre a ativação do inflamassoma NLRP3 no sistema nervoso central em modelos experimentais da doença de Alzheimer realizados em camundongos (b) artigos científicos já publicados; (c) estudos escritos em inglês; (d) artigos publicados entre 01/04/2020 e 01/04/2022. E para a exclusão, utilizou-se os seguintes critérios: (a) não cumprimento dos critérios de inclusão; (b) revisões de qualquer tipo; (c) documentos que não sejam artigos científicos; (d) Estudos que não investiguem a ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC, nem em modelos da doença de Alzheimer ou realizados em outras espécies que não camundongos (*mus musculus*).

Após a leitura dos títulos dos 2.661 artigos importados para o Mendeley, 2.493 artigos foram excluídos após a leitura dos seus títulos, por não estarem de acordo com os critérios pré-

estabelecidos, desta maneira, permaneceram 168 artigos. A leitura dos resumos resultou na exclusão de 137 artigos por diferentes motivos, são eles: (a) 90 estudos não citavam o inflamassoma NLRP3 presente no SNC, (b) 38 artigos não citaram modelo experimental da doença de Alzheimer, (c) 8 artigos não eram realizados em camundongos e (d) 1 artigo era ainda, um artigo de revisão. Um total de 31 artigos foram selecionados respeitando todos os critérios para a realização da etapa de criação de mapas visuais no software VOSviewer e as devidas análises bibliométricas (Figura 4).



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Figura 4 - Fluxograma do processo de exclusão dos artigos de acordo com os critérios pré-estabelecidos: o primeiro passo foi realizar a leitura do título de todos os 2.661 artigos fornecidos pela pesquisa na base de dados *Web Of Science*, quando 2.313 artigos não respeitavam os critérios de inclusão pré-estabelecidos pelo trabalho e foram excluídos através da leitura de seus títulos. Com um total de 168 artigos restantes, iniciou-se a leitura dos resumos dos artigos. Um total de 137 artigos foram excluídos, restando 31 artigos para análises.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção de artigos descrita na metodologia, obteve-se um total de 31 artigos publicados sobre modelos animais da doença de Alzheimer e ativação do inflamassoma NLRP3, sendo o ápice de publicações no ano de 2021, com maior registro de artigos, sendo 17

artigos, seguido do ano de 2020 com 11 artigos, e, por último, com apenas três artigos publicados está o ano de 2022, como demonstrado na Figura 5 (A e B).

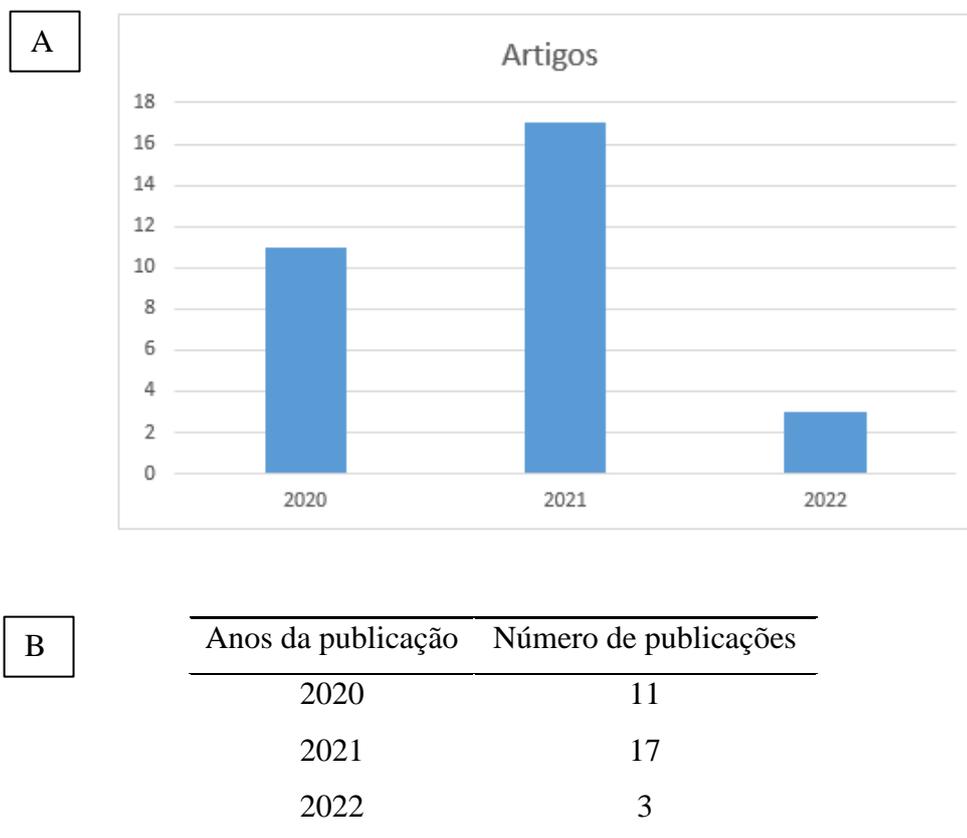


Figura 4 - Artigos publicados sobre a ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer realizados em camundongos entre 01/04/2020 e 01/04/2022: (A) Gráfico demonstrativo do número de publicações sobre o tema entre 2010 e 2021. (B) Tabela com o respectivo número de publicações sobre o tema.

3.1 Países mais produtivos

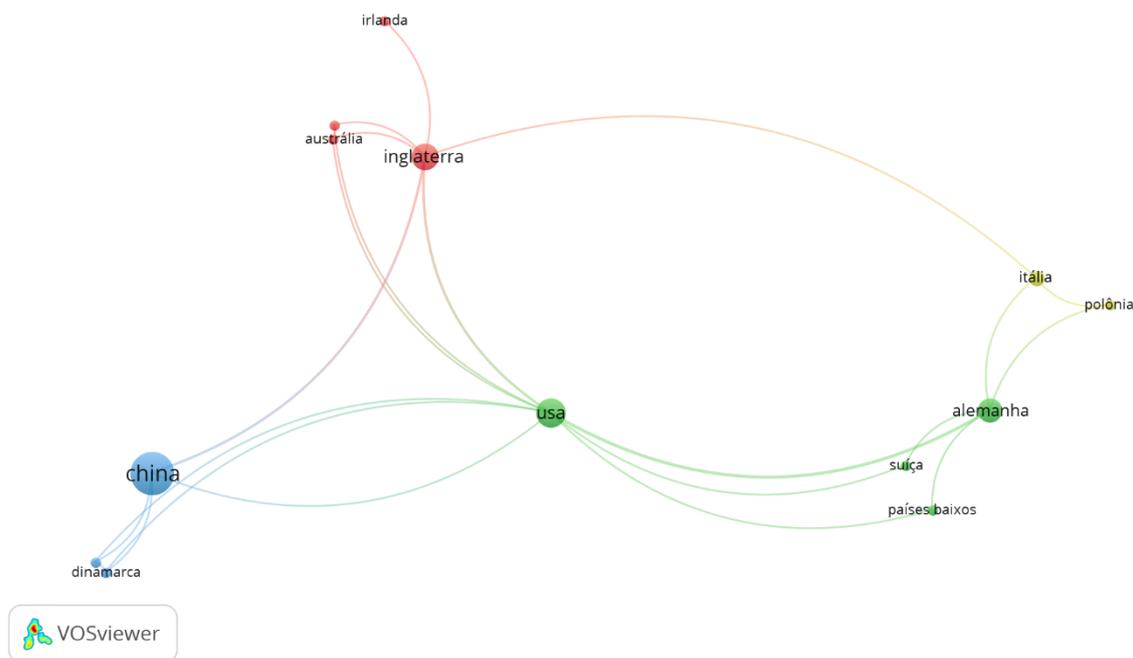
Um total de 18 países contribuíram para as pesquisas sobre a ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer realizados em camundongos no período de 2020 a 2022. Os países estão demonstrados na Tabela 1, sendo a China o país com maior número de artigos publicados sobre o tema, com um total de 16 artigos, enquanto os Estados Unidos da América (EUA) estão atrás com 7 artigos publicados e temos a Inglaterra em terceiro lugar, com 6 publicações sobre o tema.

Ranking	Países	Artigos
1	China	16
2	USA	7
3	Inglaterra	6
4	Alemanha	5
5	Itália	2
6	Austrália	1
7	Dinamarca	1
8	Irlanda	1
9	Japão	1
10	Países Baixos	1
11	Noruega	1
12	Polônia	1
13	Portugal	1
14	Rússia	1
15	Escócia	1
16	Cingapura	1
17	Suíça	1
18	Taiwan	1

Tabela 1 – Países com artigos publicados sobre o tema: os 18 países foram ranqueados conforme o número de publicações.

Uma rede de coautoria foi construída usando o VOSviewer, limitando aparições de países com no mínimo um artigo publicado, que formasse associação com outro país. O mapa da Figura 6 ilustra essa rede, que possui um total de 13 países formando 4 *clusters*. O item em maior destaque foi a China, com coautoria em 16 artigos, formando 5 associações com 4 países, sendo 2 associações com a Inglaterra, uma com os EUA, uma com a Dinamarca e uma com a Noruega. A Inglaterra é o segundo país com maior número de coautorias, sendo 6 artigos em 6 associações com 6 países diferentes: China, EUA, Irlanda, Escócia, Austrália e Itália. Os EUA aparecem em terceiro lugar com coautoria em 7 artigos, em 9 países diferentes: China, Alemanha, Escócia, Austrália, Itália, Países Baixos, Suíça, Dinamarca e Noruega.

China, EUA e Inglaterra pertencem a diferentes *clusters* (Figura 6). A imagem mostra as coautorias entre os países, sendo: China com Dinamarca e Noruega, EUA com Suíça, Países Baixos e Alemanha, Inglaterra com Irlanda, Escócia e Austrália.

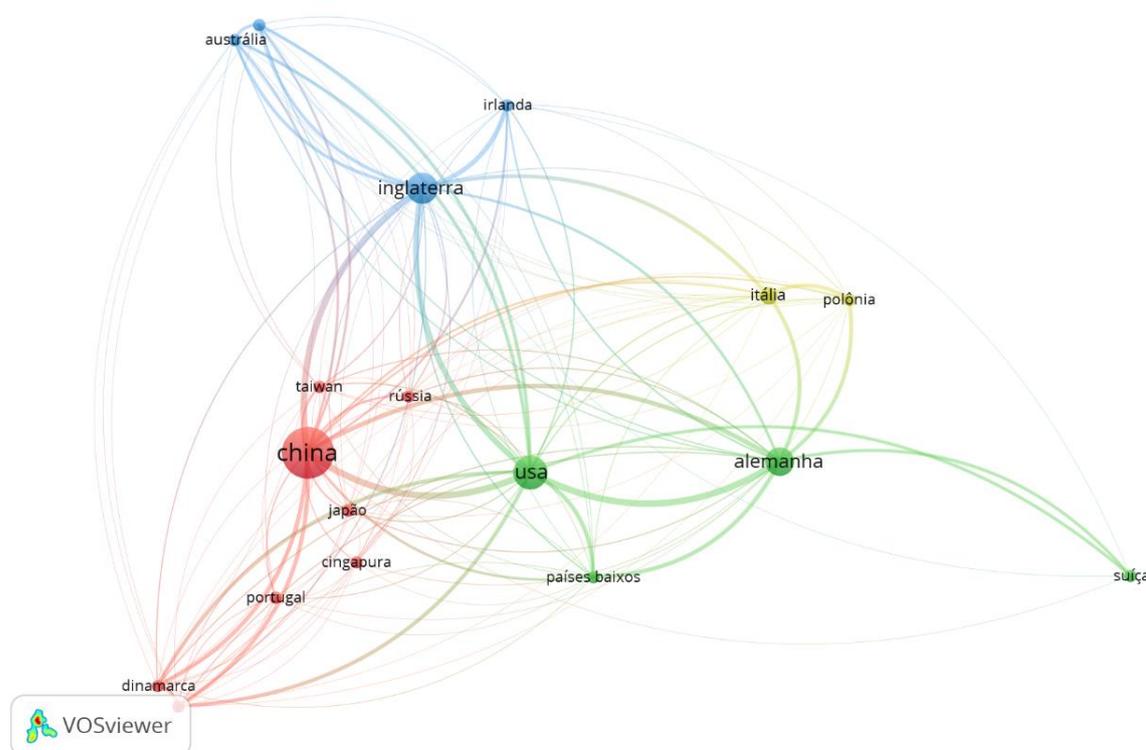


Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Figura 6 - Rede de coautoria entre os países que possuem artigos publicados sobre o tema: mapa da relação de coautoria entre os países que publicaram artigos sobre ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer. Cada cor representa um *cluster* e o tamanho do círculo está relacionado com a quantidade de artigos, quanto maior seu tamanho, mais publicações o país possui. As linhas que conectam um país a outro são as associações. Quanto mais distante um país aparece do outro, menos similar são suas pesquisas.

Na Figura 7 é possível observar a rede de acoplamentos bibliográficos entre todos os 18 países que possuem ao menos 1 referência em associação sobre o tema no período estipulado pelo presente trabalho. A rede possui 4 *clusters* que formam um total de 130 associações. Ao visualizar o acoplamento bibliográfico desta revisão bibliométrica, observa-se que os EUA utilizou mais bibliografias em comum com outros países quando comparado a China e a

Inglaterra, ou seja, mostrou maior similaridade entre suas referências. A China aparece no maior *cluster*, composto por um total de 8 países, seguido dos EUA e Inglaterra com 4 países compondo o cluster de cada um. A Suíça é o país com menor número de associações (China, EUA, Inglaterra, Alemanha e Irlanda), integra o *cluster* dos EUA e se encontra isolada no canto inferior direito do mapa. O Japão, apesar de possuir apenas um documento, possui associações com outros 16 países, ou seja, possui similaridade bibliográfica com quase todos os países, exceto com a Suíça. A Itália e a Polônia formam o quarto e último cluster, e não possuem associações com Portugal ou Suíça, ou seja, não possuem similaridade em suas bases bibliográficas.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Figura 7 - Acoplamento bibliográfico de países que possuem artigos publicados sobre o tema: relação de referências bibliográficas em que dois artigos citam o (s) mesmo (s) documento (s), ou seja, conjunto de documentos que utilizam a mesma base bibliográfica. Esta relação é referente aos países que publicaram artigos sobre ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer. Cada cor representa um *cluster* e o tamanho do círculo está relacionado com a quantidade de artigos. Quanto maior seu tamanho mais publicações o país possui. As linhas que conectam um país a outro são as associações,

informando a utilização de referências em comum. Quanto mais distante um país aparece do outro, menos similar são suas pesquisas devido ao uso de referências bibliográficas distintas.

3.2 Autores mais produtivos e autores mais citados

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho forneceu, ao todo, 245 diferentes autores. Os 10 principais autores se encontram na Tabela 2 com a quantidade de artigos publicados de cada um, assim como o total de citações que cada autor recebeu por seus respectivos artigos publicados. Yan Zhang foi o autor com maior número de artigos publicados (4), e 34 citações associadas a estes artigos (Tabela 2).

Ranking	Autores	Artigos	Citações
1	Zhang, Y	4	34
2	Latz, E	3	25
3	Li, L	3	17
4	Wang, y	3	9
5	Zhang, L	3	18
6	Zhao, Y	3	16
7	Chen, Y	2	2
8	He, X	2	17
9	Heneka, M. T.	2	13
10	Hu, X	2	17

Tabela 2 - Principais autores com maior número de artigos publicados sobre o tema e suas respectivas citações: os 10 principais autores foram ranqueados para melhor visualizar os mais produtivos sobre o tema. Na coluna “artigos” é possível visualizar o número de publicações de cada autor, e na coluna “total de citações” a quantidade de citações que cada autor recebeu por todos seus artigos publicados.

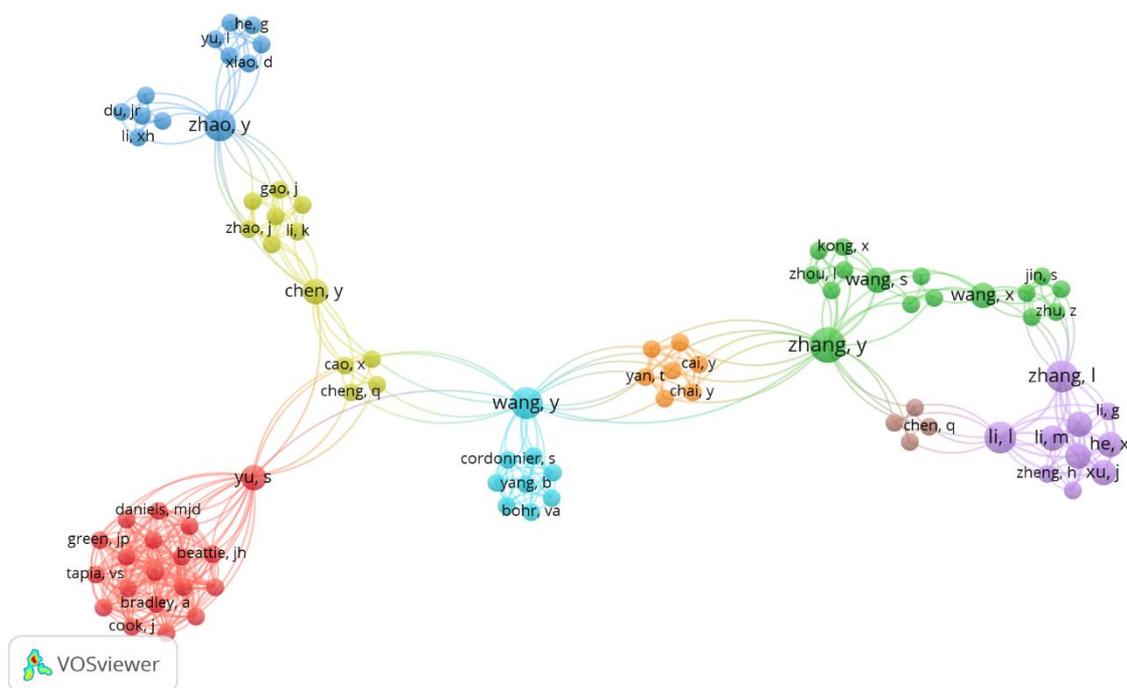
Na Tabela 3 encontram-se os autores mais citados como referências para os artigos selecionados. É possível visualizar quantas vezes cada um dos 10 principais autores foi citado nos 31 artigos incluídos neste trabalho. Seus principais artigos encontram-se na Tabela 4, no tópico abordando as principais referências dentro da pesquisa sobre o tema.

Ranking	Autores	Citações
1	Heneka, MT	41
2	Ising, C	9
3	Venegas, C	9
4	Jankowsky, JL	8
5	Saresella, M	7
6	Cunningham, C	6
7	Pellegrini, C	6
8	Tan, MS	6
9	Dempsey, C	5
10	Fang, EF	5

Tabela 3 - Autores mais citados nos artigos incluídos no estudo: os 10 autores com maior número de citações foram ranqueados. Na coluna de “citações” é possível visualizar o total de citações recebidas por cada pesquisador.

A rede apresentada na Figura 8 se refere a coautorias de pesquisadores que desenvolveram pelo menos 1 artigo em colaboração sobre a ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer em camundongos. É possível visualizar apenas o nome de 89 pesquisadores, o que significa que os outros 156 não possuem coautorias entre si. A pesquisa identificou 8 *clusters* que geraram 450 associações. Yan Zhang é o autor com maior número de publicações, possuindo quatro artigos sobre o modelo animal da doença de Alzheimer e ativação do inflamassoma NLRP3 em camundongos. Na figura 8, observa-se o *cluster* verde, composto por Zhang Y juntamente com outros 15 pesquisadores, além de ser o autor com maior destaque, realizando 23 coautorias sobre o tema com autores de outros 3 *clusters*, sendo algumas dessas coautorias com autores como Li L e Wang Y, que são os demais principais autores deste tema (Tabela 2). O autor Latz E, apesar de ser o segundo principal autor com maior número de artigos publicados sobre o tema (Tabela 2) não consta na rede de coautoria, ou seja, não realizou publicações com outros autores encontrados na pesquisa sobre o tema. Yao Wang ocupa a quarta colocação de autores mais produtivos e realiza 22 associações na rede, sendo o segundo item em destaque no mapa, atrás de Yan Zhang. O maior *cluster* é o vermelho composto por 19 itens, entretanto, não possui nenhum dos principais autores.

É possível observar que os grupos de coautores são distintos e quase isolados, pois os autores de um *cluster* estão todos concentrados e com pouca proximidade com autores de outros clusters. Isto é, poucos são os autores que realizam pesquisas em colaboração com àqueles de áreas distintas, que se encontram afastadas deles na rede.

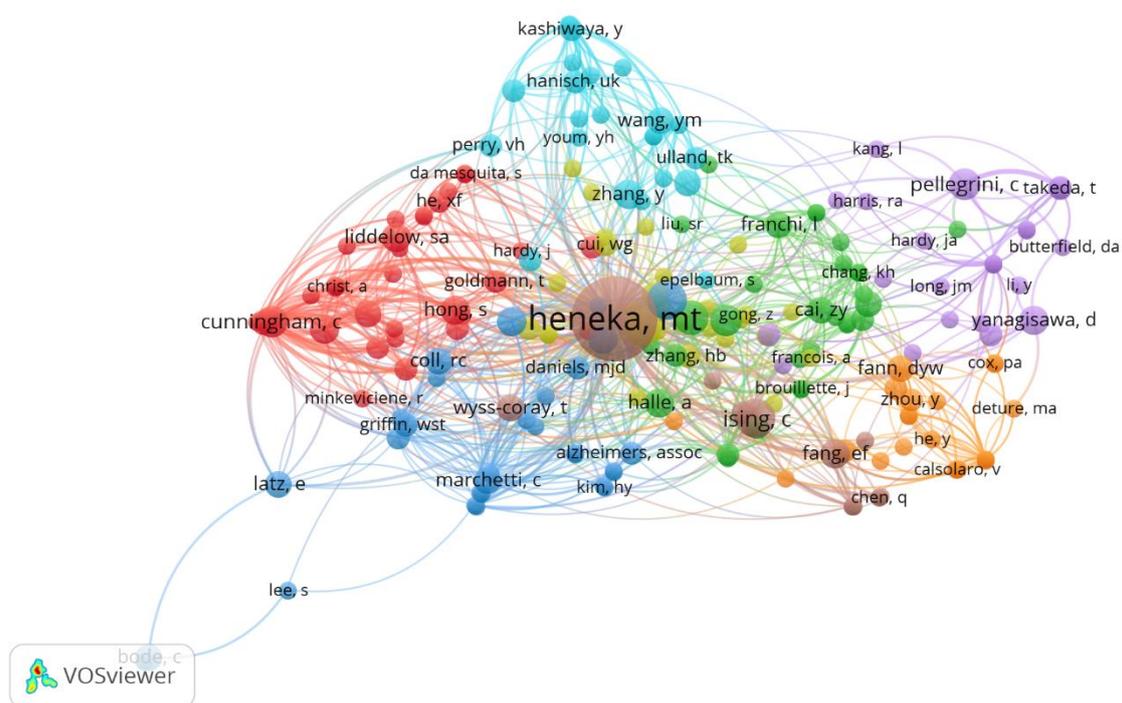


Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Figura 8 - Rede de coautoria entre os principais autores que possuem artigos publicados sobre o tema: Mapa visual da relação de coautoria entre os autores que publicaram sobre a ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer. Cada *clusters* possui uma cor diferente e as linhas entre os autores significam que possuem trabalhos em coautoria. Quanto mais distante um autor aparece do outro, menos similar são seus trabalhos pois não realizam colaborações.

Além de analisar redes de coautoria, o presente trabalho apresenta na Figura 9 a rede de cocitação entre os autores, sendo que os principais autores pertencem a *clusters* diferentes. No mapa, é possível observar a relação de cocitações entre os pesquisadores que receberam no mínimo 2 citações, totalizando 202 autores que formam entre si um total de 3.342 associações, ou seja, aqueles que possuem associações foram citados um pelo outro. Observa-se 8 *clusters*,

sendo o *cluster* rosa o maior, que possui 13 autores - inclusive, Heneka com 177 associações, sendo o autor com maior número de cocitações e também o autor mais citado entre os trabalhos (Tabela 3). No mesmo *cluster* encontra-se o segundo autor mais citado, Ising G, com 99 associações sendo o terceiro autor com maior número de citações (Tabela 3). Venegas C. é o segundo autor no mapa com maior número de associações, apresentando 102 associações, fazendo parte do *cluster* azul. Este realiza associações com outros 4 clusters, sendo um desses o *cluster* dos autores mais citados, Heneka e Ising (Tabela 3), além do autor mais produtivo sobre o tema Yan Zhang (Tabela 2) que compõe o *cluster* azul claro, com 44 associações e destas, 9 são com Heneka. No mapa, o *cluster* azul escuro na extremidade inferior esquerda é composto por 30 itens, entretanto Bode C., autor que faz parte deste *cluster*, realiza associações apenas com outros dois itens do mesmo *cluster* pertencente a ele. Outro autor é o Lee S., que realiza associações com apenas outros 3 itens, sendo uma delas com Heneka.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Figura 9 - Rede de cocitação entre os autores que possuem artigos publicados sobre o tema: mapa visual da relação de citação entre os autores que possuem artigos selecionados e autores que são referência para a produção sobre o tema. Quanto mais distante um autor aparece do outro, menos similar são seus trabalhos, sem relação de citação entre si.

3.3 Referências mais citadas

Michael T. Heneka aparece como autor da primeira, quarta e quinta referência mais citada entre os estudos sobre o tema, possuindo 33 das 74 citações da tabela 4. Carmen Venegas aparece em segundo lugar com 8 citações e Christina Ising aparece em terceiro lugar com 7 citações. Ainda assim, as três referências mais citadas pertencem a mesma revista: Nature.

A primeira referência mais citada “*NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice*”, relaciona fortemente a ativação do inflamassoma NLRP3 induzida por A β aumenta a progressão da DA, mediando uma resposta inflamatória prejudicial. O inflamassoma NLRP3 atua na maturação de IL1- β e eventos inflamatórios subsequentes que provavelmente estão envolvidos na mediação da disfunção sináptica, onde há comprometimento cognitivo. Desta maneira, o artigo sugere que medidas terapêuticas que bloqueiem a ativação do inflamassoma NLRP3 podem ser eficientes para interferir na progressão da DA.

Carmen Venegas aparece como segunda autora mais citada, com o trabalho “*Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease*”. Seu trabalho pesquisa a ligação da deposição de A β na micróglia, dependente do inflamassoma e a formação de manchas de ASC no SNC. As manchas de ASC liberadas pela micróglia ligam-se a proteína A β e aumentam a formação de agregados A β . Desta maneira, juntamente com outros achados, este estudo associa a ativação do inflamassoma NLRP3 em camundongos com a propagação de disseminação da patologia A β em pacientes com a DA.

Christina Ising aparece como terceira autora mais citada com o trabalho “*NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology*”. Este estudo mostrou que quando o inflamassoma NLRP3 tem sua função diminuída, há diminuição da hiperfosforilação e agregação da proteína Tau. Estes dados relacionam a ativação da micróglia e do inflamassoma NLRP3 nas patologias com proteína Tau presente, como o Alzheimer e demonstram que emaranhados neurofibrilares se desenvolvem juntamente com a ativação microglial.

Ranking	Referência	Citações
1	Heneka, M. T., Nature, v. 493, p. 674, 2013. DOI: doi 10.1038/nature11729.	21
2	Venegas, C, Nature, v. 552, p. 355, 2017. DOI: doi 10.1038/nature25158.	8
3	Ising, C., Nature, v. 575, p. 669, 2019. . DOI: doi 10.1038/s41586-019-1769-z.	7
4	Heneka, M. T., Lancet Neurology, v. 14, p. 388, 2015. DOI: doi 10.1016/s1474-4422(15)70016-5.	6
5	Heneka M .T., Nature Reviews Neuroscience, v. 19, p. 610, 2018. . DOI: doi 10.1038/s41583-018-0055-7.	6
6	Saresella, M, Molecular Neurodegeneration, v. 11, 2016. DOI: doi 10.1186/s13024-016-0088-1	6
7	Dempsey, C, Brain, Behavior, and Immunity, v. 61, p. 306, 2017. . DOI: doi 10.1016/j.bbi.2016.12.014.	5
8	Halle, A. Nature Reviews Neuroscience, v. 9, p. 857, 2008. DOI: doi 10.1038/ni.1636.	5
9	Tan, M. S., Molecular Neurobiology, v48, p875, 2013. DOI: doi 10.1007/s12035-013-8475-x.	5
10	Tejera, D, The EMBO Journal, v38, 2019. DOI: doi 10.15252/embj.2018101064.	5

Tabela 4 - Principais referências utilizadas pelos 31 artigos selecionados para as análises bibliométricas e a quantidade das respectivas citações recebidas: as 10 principais referências citadas foram ranqueadas para melhor visualizar aquelas mais importantes sobre o tema. Na coluna de citações recebidas é possível visualizar quantas vezes o artigo foi citado nos artigos selecionados no presente trabalho.

Tabela 5 – Título, autor, ano de publicação e tema das três principais referências.

	Título, autor e ano de publicação	Objetivo	Conclusão
Primeiro artigo mais citado	<i>“NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice”</i> , Michael T. Heneka (2013)	Relaciona a ativação do inflamassoma NLRP3 induzida por A β aumenta a progressão da DA.	Medidas que bloqueiam a ativação do inflamassoma NLRP3.
Segundo artigo mais citado	<i>“Microglia derived ASC specks cross-seed amyloid-β in Alzheimer's disease”</i> , Carmen Venegas (2017)	Relaciona a ligação da deposição de A β na micróglia ser dependente da ativação do inflamassoma e induzir a formação de manchas de ASC no SNC.	Este estudo associa a ativação do inflamassoma NLRP3 em camundongos com a propagação da patologia A β em pacientes com a DA.
Terceiro artigo mais citado	<i>“NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology”</i> , Christina Ising (2019)	Este estudo mostrou que quando o inflamassoma NLRP3 tem sua função diminuída, há diminuição da agregação da proteína Tau.	Este estudo mostrou que quando o inflamassoma NLRP3 tem sua função diminuída, há diminuição da agregação da proteína Tau.

A Tabela 5 apresenta brevemente o conteúdo das três principais referências utilizadas pelos 31 artigos selecionados para a análise bibliométrica. É possível relacionar os objetivos e conclusões dos trabalhos apresentados como a diminuição da progressão das doenças neurodegenerativas através da inibição do inflamassoma NLRP3.

3.4 Palavras-chave e termos de títulos e resumos mais utilizados

A Tabela 6 mostra as palavras-chave com maior ocorrência. *Alzheimer disease e NLRP3 inflammasome* foram, respectivamente, a primeira e a segunda palavras-chave mais utilizadas, visto que são descritores utilizados no presente trabalho. A terceira palavra mais citada foi *Micróglia*, nome dado as células da Glia.

Ranking	Palavras-chave	Ocorrência
1	<i>Alzheimer disease</i>	22
2	<i>NLRP3 inflammasome</i>	14
3	<i>Microglia</i>	13
4	<i>Neuroinflammation</i>	13
5	<i>Amyloid-beta</i>	10
6	<i>NLRP3</i>	7
7	<i>Pathology</i>	7
8	<i>Activation</i>	6
9	<i>Brain</i>	6
10	<i>Cells</i>	5

Tabela 6 - Principais palavras-chave e quantidade de ocorrências: as 10 principais palavras-chave utilizadas pelos artigos publicados sobre o tema encontram-se ranqueadas na tabela com os respectivos números de ocorrências, ou seja, quantas vezes foram utilizadas.

O mapa construído na Figura 10 proporciona a visualização da rede de co-ocorrência de 61 palavras-chave, utilizadas no mínimo 2 vezes, ou seja, em 2 diferentes artigos publicados sobre o tema. A associação formada entre dois itens significa que as palavras foram utilizadas em conjunto nos artigos, por exemplo, *Alzheimer disease* forma um total de 57 associações, sendo a palavra-chave mais utilizada sobre o tema do presente trabalho (Tabela 6). *NLRP3 inflammasome* forma 49 associações e *Alzheimer disease* com *NLRP3 inflammasome* formam entre si 11 associações.

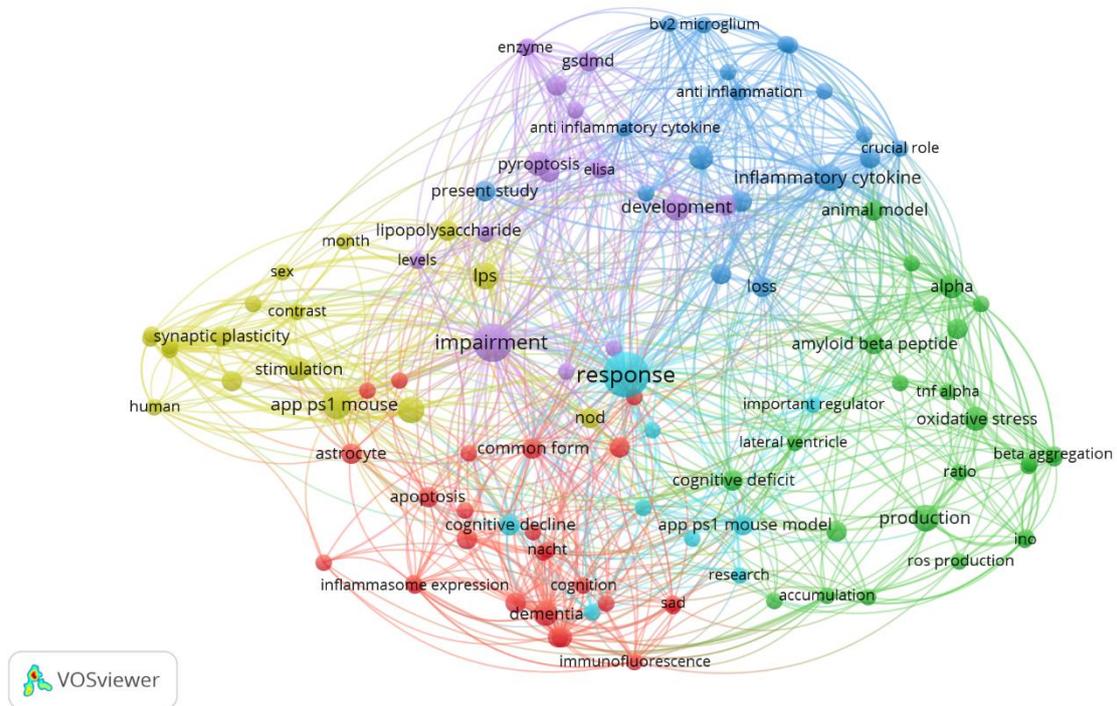
A rede de co-ocorrência de palavras-chave formou 6 *clusters*, a cor vermelha possui o maior número de itens, composto por 14 termos incluindo neuroinflamação (50 associações) e microglia (53 associações) (Figura 10). A palavra-chave “*Alzheimer disease*” juntamente com a palavra “*NLRP3 inflammasome*” encontram-se no *cluster* da cor azul e fazem 12 associações entre si, dentro deste *cluster*. A palavra-chave “*mouse model*” apesar de não estar presente na Tabela 5, é de grande importância para este trabalho e realiza um total de 13 associações. É interessante citar que neste trabalho buscamos através de um levantamento bibliográfico acerca de modelos animais da DA em camundongos, observou-se a aparição da palavra-chave “*mouse model*” no mapa visual número 10, entretanto, não houveram tantas ocorrências desta palavra para que estivesse presente na tabela de principais palavras-chave (Tabela 5). Desta maneira, o

artigos, ocorrendo um total de 14 vezes, seguido por “*Impairment*” com 10 ocorrências, e “*APP/PS 1 mouse*” com 6 ocorrências (Tabela 7).

Ranking	Termo	Ocorrência
1	<i>Response</i>	14
2	<i>Impairment</i>	10
3	<i>APP/PS1 mouse</i>	6
4	<i>Development</i>	5
5	<i>Inflammatory cytokine</i>	5
6	<i>LPS</i>	5
7	<i>Phenotype</i>	5
8	<i>Production</i>	5
9	<i>Alpha</i>	4
10	<i>Dementia</i>	4

Tabela 7 - Termos mais utilizados nos títulos e resumos dos artigos sobre o tema: os 10 principais termos estão ranqueados de acordo com a quantidade de vezes que apareceram nos títulos e resumos de todos os artigos selecionados para formar o mapa visual da Figura 10, visto que a análise de todos os termos utilizados nos 31 artigos selecionados era incapaz de ser efetuada pelo software.

A Figura 11 mostra os 109 termos que foram utilizados no mínimo 2 vezes, formando um total de 6 clusters e 1.352 associações entre si. A análise dos termos avalia quais são os termos que aparecem com mais frequência em títulos e resumos, e assim fornece uma informação mais fidedigna comparada a co-ocorrência de palavras-chave, tornando possível analisar minuciosamente do que se tratam os artigos analisados. Quanto mais frequente é um termo, maior a importância dele no tema em questão. O termo *response* realiza 87 associações e pertence ao *cluster* azul claro, com 9 itens. *Impairment* possui 70 associações e pertence ao *cluster* roxo, com 16 itens. *App/ps1 mouse* faz 47 associações e pertence ao *cluster* amarelo com 17 itens onde Lipopolysaccharide (LPS) faz parte do mesmo cluster. Os três termos realizam associações entre si.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022.

Figura 11 - Análise dos termos mais significativos utilizados em título e resumo dos artigos analisados: mapa visual dos principais termos utilizados nos artigos que estudam a ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer realizados em camundongos. As linhas entre dois termos significam a utilização de ambos no mesmo título ou resumo. Quanto mais distante um termo encontra-se de outro, menor a relação entre eles nas pesquisas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises bibliométricas possuem suma importância para visualizar as tendências nas pesquisas acadêmicas, permitindo observar as características e padrões não somente dos pesquisadores e do tema selecionado, dentre outras diversas análises conseguimos obter os principais autores e colaborações realizadas entre eles, onde as principais pesquisas estão acontecendo, quais referências bibliográficas são usadas com maior frequência e palavras-chave que os trabalhos abordam em comum, nos mostram o caminho que a ciência percorre sobre o tema. Neste trabalho, observou-se que as pesquisas sobre ativação do inflamassoma NLRP3 no SNC em modelos experimentais da doença de Alzheimer em camundongos não são numerosas, mas possuem qualidade reconhecível e são publicadas em revistas com alto fator de impacto. O inflamassoma NLRP3 está altamente envolvido no processo de neurodegeneração e desta maneira, se torna um alvo molecular para regulação da neuroinflamação em doenças neurodegenerativas (FENG, 2020). Sabendo que o inflamassoma NLRP3 está envolvido na cascata inflamatória necessária para ativar os eventos subsequentes até a morte neuronal, a inibição do inflamassoma NLRP3 possui papel crítico na proteção contra a perda de memória na DA (TAN, 2013). Entretanto, ainda não são bem estabelecidas as estratégias para prevenir e tratar esta doença, então, modelos animais de neuroinflamação são utilizados para estudar novos mecanismos associados ao aparecimento e progressão desta doença. Estes estudos são fundamentais para fornecer uma base teórica para novas estratégias preventivas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, C. A. Bibliometria: evolução histórica e questões atuais. **Em questão**, v.12, p. 11-32, 2006.
- BROZ, P, *et al.* Redundant roles for inflammasome receptors NLRP3 and NLRC4 in host defense against *Salmonella*. **The Journal of experimental medicine**. v. 207, p. 1745-1755, 2010.
- CASTELO-BRANCO, C.; SOVERAL I.; The immune system and aging: a review. **Gynecological Endocrinology**, v. 30, n. 1, p. 16-22, 2014.
- FENG, Y. *et al.* The involvement of NLRP3 inflammasome in the treatment of Alzheimer's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 64, p. 101192, 2020.
- SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7ª Edição, Artmed, 2017.
- FRANK, M. G. *et al.* Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to proinflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus. **Psychoneuroendocrinology**, v. 40, p. 191-200, 2014.
- FRANK, M. G.; WATKINS, L. R.; MAIER, S. F. The permissive role of glucocorticoids in neuroinflammatory priming: mechanisms and insights. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 22, n. 4, p. 300, 2015.
- HILAL-DANDAN, R; BRUNTON, L.; **Manual de farmacologia e terapêutica de Goodman & Gilman**. Porto Alegre: AMGH Editora, 2015.
- HOGQUIST, K. A. *et al.* Interleukin 1 is processed and released during apoptosis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 88, p. 8485-8489, 1991.
- ISING, C. *et al.* NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. **Nature**, v. 575, n. 7784, p. 669-673, 2019.
- KAUFMANN, F. N. *et al.* NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. **Brain, behavior, and immunity**, v. 64, p. 367-383, 2017.
- KAUFMANN, F. N. *et al.* **Envolvimento do inflamassoma NLRP3 e do imunorreceptor CD300F no transtorno depressivo maior**. Tese (doutorado) - Programa de Pós Graduação em Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2019.

KIGERL, K. A. *et al.* Pattern recognition receptors and central nervous system repair. **Experimental neurology**, v. 258, p. 5-16, 2014.

LAMKANFI, M.; *et al.* Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. **The journal of cell biology**, v. 187, n. 1, p. 61-70, 2009.

LEWISON, G. D. Bibliometric methods for the evaluation of arthritis research. **Rheumatology (Oxford)**. .v 38, p. 13-20, 1999.

MARIATHASAN S. *et al.* Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. **Nature**, v. 430, p. 213-218, 2004.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**. v. 454, n. 24, p. 428-435, 2008.

HENEKA, M. T. *et al.* NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. **Nature**, v. 493, n. 7434, p. 674-678, 2013.

OGŁODEK, E. A.; The role of pon-1, gr, il-18, and oxldl in depression with and without posttraumatic stress disorder. **Pharmacological reports**, v. 69, n. 5, p. 837-845, 2017.

OZINSKY A, *et al.* The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, p.13766-13771, 2000.

PAN, Y. *et al.* Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β -related inflammation in prefrontal cortex of depressive rats. **Brain, behavior, and immunity**, v. 41, p. 90-100, 2014.

PERREGAUX, D.; GABEL C. A. Interleukin-1 beta maturation and release in response to ATP and nigericin. Evidence that potassium depletion mediated by these agents is a necessary and common feature of their activity. **The Journal of biological chemistry**, v. 269, p. 15195-15203, 1994.

POLTORAK A. *et al.* Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in TLR4 gene. **Science**, v. 282, p. 2085-2088, 1998.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; Flower, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RODRIGUES, M. P. **Estudos das citações constantes das dissertações de mestrado em ciências da informação do IBICT/UFRJ**. Dissertação (mestrado) – Curso de Pós Graduação em Ciência da informação, Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1981.

SCHRODER, K.; TSCHOPP, J.; The inflammasomes. **Cell**, v. 140, p. 821– 832, 2010.

SINGHAL, G. *et al.* Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. **Frontiers in neuroscience**, v. 8, 2014.

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 03-07, 1999.

SOUZA, D. G. *et al.* The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. **Journal of immunology**, v. 173, p. 4137-4146, 2004.

SU, W. *et al.* Antidiabetic drug glyburide modulates depressive-like behavior comorbid with insulin resistance. **Journal Of Neuroinflammation**, p. 1-12. 2017.

SWANSON, K. V.; DENG, M.; TING, J. P.-y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 8, p.477-489, 2019.

TAKESHITA, Y.; RANSOHOFF, R. M. Inflammatory cell trafficking across the blood–brain barrier: chemokine regulation and in vitro models. **Immunological reviews**, v. 248, n. 1, p. 228-239, 2012.

TAN, M. *et al.* The NLRP3 inflammasome in Alzheimer’s disease. **Molecular neurobiology**, v. 48, n. 3, p. 875-882, 2013.

TSUCHIYA, K.; HARA, H. The inflammasome and its regulation. **Critical reviews™ in immunology**, v. 34, n. 1, 2014.

VASCONCELOS, A. *et al.* **Modelos de lesão pulmonar aguda induzida por LPS em camundongos: análise bibliométrica da literatura publicada na Web Of Science entre 2010 e 2021.** TCC (graduação) – Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, 2021.

VASCONCELOS, S. M. L. *et al.* Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. **Química nova**, v. 30, n.5, p. 1323-1338, 2007.

VENEGAS, C. *et al.* Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer’s disease. **Nature**, v. 552, n. 7685, p. 355-361, 2017.

WALSH, J. G.; MURUVE, D. A.; POWER, C. Inflammasomes in the CNS. **Nature reviews Neuroscience**, v. 15, n. 2, p. 84, 2014.

WOHLEB, E. S. *et al.* Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. **Nature reviews neuroscience**, v. 17, n. 8, p. 497-511, 2016.

ZEUKE, S. *et al.* TLR4-mediated inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells by LPS. **Cardiovascular Research**. v. 56, n. 1, p. 126-34, 2002.

ZOETE, M. R. *et al.* Inflammasomes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 6, p. 1-23, 2014.