

CORRELAÇÃO FISIOPATOLÓGICA DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER

Jenneph Félix dos Santos Silva ¹

Allâny Rebecka Nascimento de Sales ²

Evellyn Beatriz Ferreira Gomes ³

Isadora Maria Gomes Almeida ⁴

Auvani Antunes da Silva Júnior ⁵

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada substancialmente pela neurodegeneração progressiva além de ser a principal doença no grupo das demências. A DA interfere diretamente na vida e rotina do indivíduo, prejudicando a memória, a capacidade cognitiva e comportamental. O objetivo deste estudo é abordar a relação entre a DA, os radicais livres e a dieta, a fim de apontar como esses fatores podem contribuir ou não para o desenvolvimento do Alzheimer no processo de envelhecimento. Trata-se de um estudo de revisão literária integrativa, no qual foi realizada pesquisa de artigos indexados nas bases de dados PUBMED, Science Direct e Google Acadêmico, no período de 2014 a 2019, utilizando os descritores “alzheimer” AND “radicais livres” AND “envelhecimento”. Foram selecionados um total de 9 artigos, os critérios de inclusão foram publicações em inglês e português, bem como artigos na íntegra. A partir da análise dos artigos, verificou-se que o estresse oxidativo está intimamente ligado à peroxidação cerebral e a formação de placas β amiloides que contribuem para o desenvolvimento precoce da DA. Outro aspecto analisado diz respeito à alimentação, considerada por muitos autores como um fator protetivo, atuando na neutralização dos radicais livres por meio de substâncias pró-oxidantes, como a vitamina C. O conhecimento da doença e suas formas de atuação é primordial para a criação de estratégias de tratamento e prevenção da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer, Radicais Livres, Envelhecimento.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de um grupo de doenças genericamente denominadas por “demências” que possui como característica principal a neurodegeneração progressiva, com consequente prejuízo para a memória, a capacidade cognitiva e comportamental, interferindo de forma considerável na rotina do indivíduo. Em

¹Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, felix.jenneph@gmail.com;

²Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, allanyrsales@gmail.com;

³Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, evellynbeatrizfg@gmail.com;

⁴Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, isadoraalmeida07@gmail.com;

⁵ Professor orientador/ Coautor: Mestre, Universidade Federal de Pernambuco - PE, auvaniantunes@gmail.com (83) 3322.3222

2015, estimava-se que as demências atingiam cerca de 47 milhões de pessoas em todo mundo, com previsão para 75 milhões em 2030 e 132 milhões em 2050, sendo que, desse total, 70% dos casos refere-se a doença de Alzheimer. (OPAS BRASIL, 2017)

No Brasil, segundo o DataSUS a DA foi responsável por 101.308 mortes entre 2010 a 2016, enquanto nos Estados Unidos representa a quinta causa de mortes por doenças crônicas. E, sua prevalência, juntamente com as demais demências dobra a cada 5 anos a partir dos 65, o que evidencia sua estreita relação com o processo de envelhecimento. (PEÑA-BAUTISTA, 2019) Para esse dinamismo biológico - o envelhecer - algumas teorias foram propostas, sendo bem conhecida a que discorre sobre os radicais livres. Segundo esta, o envelhecimento precoce, a diminuição na esperança de vida e o surgimento de doença crônicas como o Alzheimer, são consequências diretas do estresse oxidativo.

Devido aos prejuízos pessoais e sociais que a doença traz e sua estreita relação com os radicais livres e o envelhecimento, logo objetiva-se entender as causas e consequências dessa associação, discorrendo sobre os fatores endógenos e exógenos que contribuem para o aumento do estresse oxidativo, visando a possibilidade de minimizar seus efeitos por meio de mudanças realizadas nos hábitos de vida, já que não existe cura definitiva para a doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Foi utilizado o método de pesquisa revisão integrativa, visando a identificação, análise e síntese dos resultados de alguns estudos sobre a temática. Objetiva-se abordar as principais características de interesse sobre o tema e evidenciar a relação entre radicais livres, dieta e a Doença de Alzheimer. Na primeira etapa foi definido o questionamento que iria orientar a pesquisa: Como estão associados os radicais livres e a dieta no processo de desenvolvimento do Alzheimer na senilidade?

Na segunda etapa estabeleceu-se todos os critérios de inclusão e exclusão da pesquisa. Os critérios de inclusão foram: artigos online em inglês e português, publicados entre 2014 a 2019. E os critérios de exclusão: relatos de caso, relatos de experiências e editoriais.

O objetivo da terceira etapa foi definir as bases de dados que seriam utilizadas na pesquisa. Dentre muitas opções as escolhidas foram as plataformas: Google Acadêmico, Science Direct e PubMed. A busca online ocorreu em maio de 2019, utilizando os seguintes descritores: "Alzheimer" AND "Radicais Livres" AND "Envelhecimento".

A fim de aprimorar a qualidade, fidedignidade e autenticidade das bases de dados foi executado o rastreamento manual de outros artigos, visando incrementar a produção com base em alguns já coletados.

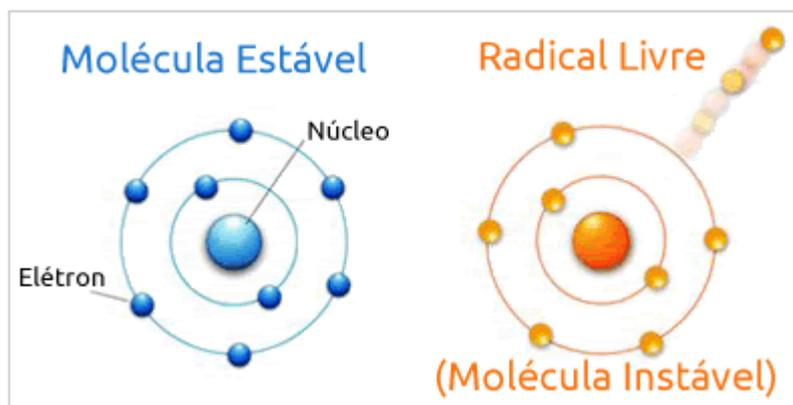
Inicialmente, a avaliação foi ampla, nos títulos e resumos dos artigos encontrados visando selecionar os estudos mais conexos com o tema central. Dos selecionados, foram filtrados a partir de leitura minuciosa os que mais se encaixavam nos critérios de inclusão. Posteriormente, as informações extraídas foram transcritas sistematicamente para possibilitar a organização coerente dos dados e excluir as informações que não fossem relevantes para a produção, a fim de atingir o objetivo de demonstrar as relações da doença de Alzheimer desenvolvida na velhice com a dieta e os radicais livres.

DESENVOLVIMENTO

RADICAIS LIVRES E PROCESSO DE DEGENERAÇÃO CELULAR

Radicais livres se referem a estruturas, átomos ou moléculas, altamente instáveis e reativas que possuem em sua última camada pelo menos um elétron desemparelhado, permitindo a transferência de elétrons com compostos vizinhos conforme representado na imagem 1. A esse grupo - o das espécies reativas -, ainda pode ser adicionado compostos não radicalares, mas que igualmente produzem danos oxidativos, como as ERO - Espécies Reativas de Oxigênio e as ERN - Espécies Reativas de Nitrogênio. Essas estruturas são responsáveis por causar danos oxidativos nas estruturas celulares de DNA, RNA, enzimas, proteínas, lipídios insaturados, comprometendo funções fisiológicas e contribuindo com o envelhecimento. (MARTELLI, NUNES, 2014; HERRANZ et al, 2017)

Imagem 1: A ausência de elétrons na última camada de valência determina a formação de um radical livre



Fonte: Arakaki (2015).

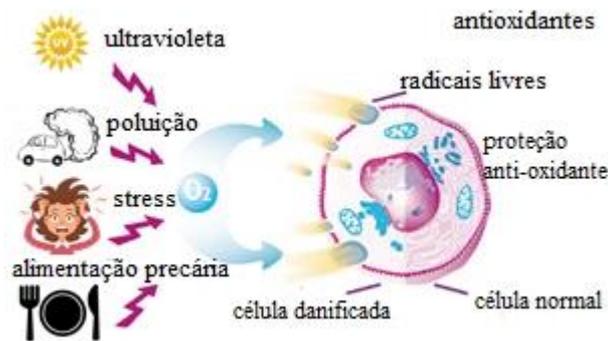
Como forma de minimizar os efeitos desses metabólitos oxidativos, o corpo humano dispõe de um sistema antioxidante, responsável por eliminar esses componentes. (HERRANZ et al, 2017) No entanto, a produção exacerbada de radicais livres e a diminuição no funcionamento do sistema oxidante, proporcionam danos a biomoléculas, transformando-as em moléculas oxidadas. Particularmente, o alto conteúdo lipídico do cérebro, deixa-o vulnerável ao fenômeno da peroxidação lipídica, o que acaba propiciando o acúmulo de DNA alterado, o que induz a morte celular programada e a perda neuronal. Além disso, por meio de estudos, verificou-se a existência de uma co-localização das estruturas advindas da peroxidação lipídica, como neuroprostanos / neurofuranos e di-homo-isoprostanos / di-homo-isofuranos, decorrentes da substância cinzenta e branca do cérebro, respectivamente, com as placas β amiloides. (PEÑA-BAUTISTA, 2019)

A presença de placas amilóides no cérebro e o seu acúmulo são responsáveis por desencadear processos pró-inflamatórios proporcionando disfunção neuronal, característica da doença de Alzheimer. Além disso, as próprias placas β amilóides estão correlacionadas com o aumento do estresse oxidativo, contribuindo assim para progressão da doença.

Das fontes relacionadas ao estresse oxidativo, duas podem ser citadas: as endógenas e as exógenas. Das internas, é válido ressaltar a produção fisiológica normal de radicais livres, decorrentes, por exemplo, da respiração celular, produzida pela cadeia transportadora de elétrons. No que se refere às fontes exógenas, é possível citar hábitos inapropriados: o tabagismo, o consumo de álcool, exercícios realizados de forma intensa, uso de drogas, dieta inadequada. Ademais, há também a contribuição de doenças crônicas: câncer, diabetes mellitus, hipertensão arterial e, como já citado, a própria formação de placas senis característico da DA. Não se pode esquecer de outros fatores, tais como a poluição, a exposição à radiação, a poluição

ambiental, a presença de pesticida nos alimentos, o estresse. (VASCONCELOS, 2015; THAPA, CARROLL, 2017) A imagem 2 ilustra os contribuintes para a formação de radicais livres.

Imagem 2: Fatores que contribuem para o aumento dos radicais livres e a destruição celular



Fonte: Adaptado de Vasconcelos et al., (2014).

Como efeito do aumento do estresse oxidativo, o cérebro acaba por expressar maior quantidade de genes que tentam limitar o dano tecidual. Porém, paralelamente ao aumento do estresse oxidativo, há também uma menor atividade do sistema antioxidante, decorrente do envelhecimento, não permitindo um correto equilíbrio entre produção de radicais e sua eliminação. (HERRANZ et al, 2017) A imagem 3 exemplifica o desequilíbrio decorrente no estresse oxidativo, representado pelo aumentado exacerbado de oxidantes:

Imagem 3: Elementos que caracterizam o sistema antioxidante e oxidantes



Fonte: Adaptado de Toscano (2015).

SINAIS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Devido aos fatores já descritos e a tantos outros associados, é necessário entender como ocorre a manifestação da doença: na primeira fase, a pré-clínica, os biomarcadores para a doença aparecem alterados, porém não há perda da capacidade cognitiva; a segunda fase caracteriza-se quando há manifestação dos primeiros sinais, como um comprometimento cognitivo leve, como a perda de memória episódica; a terceira fase caracteriza-se pela demência, pelo comprometimento que incapacita o indivíduo em sua rotina. (NITZSCHE, MORAES, JÚNIOR, 2015)

O SISTEMA ANTIOXIDANTE E A DIETA ALIMENTAR

Apesar de não existir cura para a doença, estudos têm sido realizados no intuito de contribuir com a prevenção da DA. Nesse sentido, as pesquisas giram em torno de como pode-se incrementar o funcionamento e manutenção do sistema antioxidante, justamente em um período - a senilidade - caracterizado pela diminuição de funcionamento do mesmo. (VAN, AN, HULME, 2018)

Com o intuito de livrar o organismo do estresse oxidativo exacerbado, alguns mecanismos de atuação dos agentes oxidantes podem ser descritos: o primeiro a ser citado refere-se a não formação dos radicais livres, precavendo o organismo dos malefícios decorrentes de sua produção. O segundo mecanismo discorre sobre os agentes antioxidantes e a interceptação dos radicais antes de produzir dano celular, impedindo a peroxidação lipídica, aqui já descrito como uma forma de degeneração neuronal. O terceiro mecanismo se refere ao reparo das lesões decorrentes da ação dos agentes. (HERRANZ et al, 2017)

Nesse sentido, os alimentos com propriedades antioxidantes têm sido utilizados no intuito de aumentar a capacidade de defesa do organismo contra os radicais livres, objetivando a neutralização e remoção desses compostos. Os elementos com essa finalidade podem ser representados pelas vitaminas E e C, o selênio e o beta-caroteno, verificados na dieta pelos alimentos como a laranja, a cenoura, o mamão. (HERRANZ et al, 2017) Além disso, a rutina, juntamente com a vitamina E e um grupo de fenóis, também pode ser responsável pelo sequestro de radicais livres, inibindo a peroxidação lipídica. (WOJTUNIK-KULESZA et al., 2016)

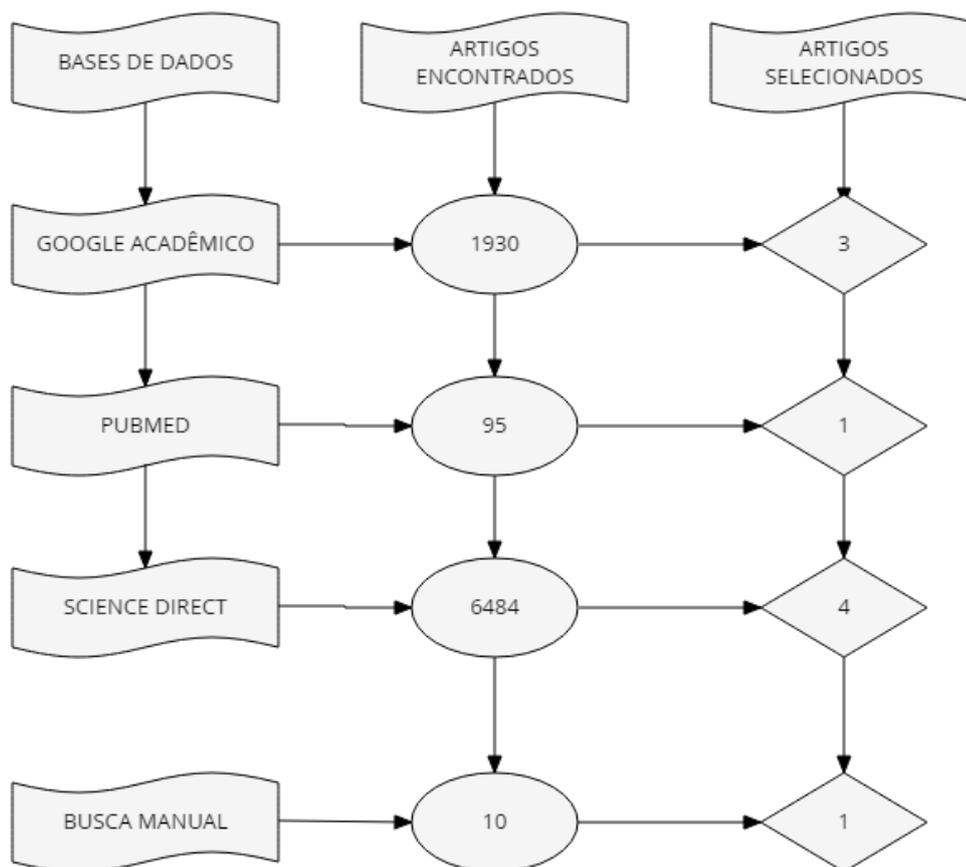
Para além da ingestão de vitaminas, uma dieta menos calórica pode contribuir com um menor risco de desenvolver a DA, juntamente com uma maior ingestão de peixes e vegetais,

apesar de ainda não ser conhecido o mecanismo do efeito benéfico da restrição calórica. (WOJTUNIK-KULESZA et al., 2016)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das metodologias de pesquisa de dados, esta revisão integrativa resultou em 4 artigo na base de dados SCIENCE DIRECT (44,44%), 1 na PubMed (11,11%) e 3 no SCIELO (33,33%). Ainda foram acrescentados mais 1 artigo por busca manual, no intuito de acrescentar informações relevantes ao tema (Esquema 1).

ESQUEMA 1 - Resultado de busca de artigos científicos



Fonte: Dados do estudo.

Segundo Peña-Bautista et al. (2019), a fisiopatologia da DA está intimamente associada aos radicais livres e o processo de formação das placas β amiloides, enfatizando que o estresse oxidativo com consequente peroxidação lipídica cerebral exercem forte influência no

surgimento precoce da doença de Alzheimer. De igual maneira, Wojtunik-Kulesza et al. (2016) partilha da mesma linha de raciocínio, evidenciando a formação dos peptídeos amiloides advindos do ácido graxo facilmente peroxidáveis. Ainda de acordo com esse autor os diferentes estágios da DA e seu avanço estão associados ao grau de radicais livres presente no organismo. (apud Sekleret, 2008) Tal relação foi realizada por meio da identificação dos produtos da peroxidação (melanodialdeído -MDA-, proteína carbonilas -CRBNLs-, peroxinitrato e outros) decorrente do estresse oxidativo no organismo no indivíduo. Ainda nessa perspectiva, Thapa e Carroll (2017), inferem que a degradação proteolítica da proteína precursora amilóide - APP gera como produto os peptídeos β amiloides e que mutações no gene APP torna-a suscetível a gerar os peptídeos. Essa situação coopera com a afirmação de que a deposição dos peptídeos β amiloides formam agregações que caracterizam a doença de Alzheimer.

Apesar de Vina, Borras e Gomes-Cabrera (2018) reiteraram a contribuição do estresse oxidativo no processo de envelhecimento, outra teoria também é levantada: a de que o dano oxidativo não estaria correlacionada à idade do indivíduo, mas sim com o estado de fragilidade. A partir daí surgiria a teoria dos radicais livres da fragilidade. No intuito de corroborar essa nova visão, alguns estudos em animais foram realizados, visando a diminuição do estresse oxidativo e a avaliação desse processo tanto no envelhecimento quanto no surgimento de patologias como a DA.

Por meio do acompanhamento de 144 ratos, Vina, Borras e Gomes-Cabrera (2018), verificaram que, apesar de uma maior redução no estresse oxidativo alcançado por meio da elaboração de exercícios físicos, o grupo que se exercitava não apresentou uma maior expectativa de vida quando comparado com o grupo controle. De igual o modo, a ingestão de alimentos ricos em antioxidantes, como a soja, não propiciou o prolongamento da vida e nem preveniu o surgimento de doenças associadas ao envelhecimento, como a DA.

Apesar de não se saber o destino certo e ação dos agentes antioxidantes ingeridos na alimentação, Thapa e Carroll (2017) confirmam o papel das frutas e vegetais na mitigação de patologias associadas ao envelhecimento, como a DA. Os principais componentes antioxidantes desses tipos alimentares são os flavonoides e polifenóis, compostos com função protetora do estresse oxidativo, atuando por meio da neutralização dos radicais e estruturas metálicas que geram EROs. Tais substâncias de ação protetiva ao estresse oxidativo estão presentes em alimentos como cebolas, chá verde, tomates, maçãs, curcumina.

Ainda nesse contexto, fala-se da suplementação com vitamina C. Os estudos de Thapa, Carroll (2017) e Herranz et al. (2017) confluem no que se refere à importância desse elemento

na dieta, com efeitos na contribuição no primeiro mecanismo de defesa do organismo aos radicais livres, ou seja, na inviabilização na formação dos ditos radicais, por meio da doação de um elétron à compostos instáveis, comprovado por meio da redução dos níveis de isoprostanos, substância produto de peroxidação lipídica da massa branca do cérebro.

Alguns outros fatores têm sido associados à fisiopatologia da DA, como a diminuição do funcionamento do sistema oxidante. Devido ao envelhecimento, as defesas oxidantes do organismo se enfraquecem, acarretando em maior risco para o surgimento da doença de Alzheimer. Um dos elementos que reduz em quantidade são os níveis de GSH - Glutathione e de SOD - Superóxido Dismutase, responsáveis pela diminuição dos radicais livres. Dessa maneira, o desequilíbrio resultante desfavorece principalmente o tecido neuronal, já característico por possuir menor quantidade de moléculas de defesa antioxidante, como também por apresentar um alto consumo de oxigênio, sendo um grande produtor de Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio. (VASCONCELOS et al., 2015; HERRANZ et al., 2017; THAPA, CAROLL, 2017;)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na bibliografia consultada, verifica-se a concentração dos estudos e pesquisas em entender o processo de formação e atuação dos radicais livres na formação dos agregados β -amilóides, característico da doença de Alzheimer, com o intuito de propiciar tratamento adequado para os indivíduos acometidos por essa demência. É possível verificar que de 2014-2019 os resultados da pesquisa corroboram que o estresse oxidativo está intimamente correlacionada com o envelhecimento e com o desenvolvimento da DA, apesar de não se ter totalmente conhecido o mecanismo de adoecimento, já que se trata de um processo multifatorial.

Apesar das controvérsias no que se refere à eficácia da dieta na prevenção ou retardo da DA, incentiva-se à uma dieta equilibrada e diversificada, rica em alimentos antioxidantes com o intuito de minimizar possíveis desequilíbrios oxidativos. Assim, novas teorias e trabalhos deverão surgir, visando contribuição e reafirmação das observações pontuadas.

REFERÊNCIAS

ARAKAKI, Daniela Granja. **Atividade antioxidante in vitro e in vivo da polpa do jatobá-do-cerrado (*Hymenaea stigonocarpa* Mart.)**. 2015. Dissertação de Mestrado.

Demência: número de pessoas afetadas triplicará nos próximos 30 anos. OPAS BRASIL, 2017. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5560:demencia-numero-de-pessoas-afetadas-triplicara-nos-proximos-30-anos&Itemid=839

HERRANZ, Paloma et al. Relação entre a formação de radicais livres e a doença de alzheimer: revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 16, n. 2, p. 197-203, 2017.

MARTELLI, Felipe; NUNES, Francis Morais Franco. Radicais livres: em busca do equilíbrio. **Ciência e Cultura**, v. 66, n. 3, p. 54-57, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>

NITZSCHE¹, Bárbara Oliveira; DE MORAES¹, Helena Providelli; JÚNIOR, Almir Ribeiro Tavares. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. **Rev Med Minas Gerais**, v. 25, n. 2, p. 237-243, 2015.

PEÑA-BAUTISTA, Carmen et al. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. **Clinica Chimica Acta**, 2019.

THAPA, Arjun; CARROLL, Nick. Dietary modulation of oxidative stress in Alzheimer's disease. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 7, p. 1583, 2017.

TOSCANO, Leydiane Tavares et al. Efeitos da suplementação de suco de uva sobre estresse oxidativo, inflamação, imunocompetência, desgaste muscular e desempenho de corredores recreacionais. 2015.

VAN GIAU, Vo; AN, Seong Soo A.; HULME, John P. Mitochondrial therapeutic interventions in Alzheimer's disease. **Journal of the neurological sciences**, 2018.

VASCONCELOS, Thiago Brasileiro de et al. Radicais livres e antioxidantes: proteção ou perigo?. **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 3, 2015.

VINA, Jose; BORRAS, Consuelo; GOMEZ-CABRERA, Mari Carmen. A free radical theory of frailty. **Free Radical Biology and Medicine**, 2018.

WOJTUNIK-KULESZA, Karolina A. et al. The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's Disease. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 78, p. 39-49, 2016.