



RELAÇÃO ENTRE A FORMAÇÃO DE RADICAIS LIVRES NO ORGANISMO HUMANO E A DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO SISTEMÁTICA

Paloma Herranz de Souza¹, Maria Eugenia Alcântara Albano², Diogenes Aparício Garcia Cortez³, Lúcia Elaine Ranieri Cortez⁴

RESUMO: A formação de radicais livres no organismo é fisiológica, ocorrendo durante – e principalmente – os processos mitocondriais da respiração celular. Esses compostos, porém, são reativos, sendo necessário um sistema antioxidante endógeno capaz de neutralizá-los, e até eliminá-los. Com o passar do tempo, ocorre a diminuição funcional das mitocôndrias, aumento do número de radicais livres no ambiente celular e diminuição da capacidade neutralizante do sistema antioxidante; situações características do envelhecimento, pois provocam o estresse oxidativo na célula, mecanismo que causa alterações nos componentes lipídicos, proteicos e nucleares da mesma. Essas alterações também estão relacionadas à doença de Alzheimer (DA), devido à formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, que provocam aumento do estresse oxidativo na célula e consequente perda da memória – por ocorrerem inicialmente no lobo temporal, que é responsável por esse mecanismo. A DA é considerada a doença neurodegenerativa mais comum atualmente, devendo ser encarada com grande atenção, a qual deve se voltar, ainda mais do que ao tratamento, à prevenção da mesma. Esta revisão sistemática será feita conforme as diretrizes propostas pela declaração PRISMA, e tem como objetivo buscar informações sobre a relação entre a doença de Alzheimer e os radicais livres, além do uso de antioxidantes exógenos, que são uma alternativa para tratamentos e até prevenções para as alterações provocadas pelo estresse oxidativo.

PALAVRAS-CHAVE: antioxidantes; demência senil; envelhecimento; estresse oxidativo.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento está associado à redução da capacidade funcional das mitocôndrias, processo fisiológico que ocorre com o passar dos anos, e que está intimamente relacionado ao aumento da produção de radicais livres e de espécies reativas (SILVA; FERRARI, 2011). Essa relação foi descrita como teoria dos radicais livres, na qual é afirmado que as espécies reativas de oxigênio (reactive oxygen species – ROS), são a maior causa do processo de envelhecimento. Relata-se que os radicais livres são produzidos durante a cadeia respiratória mitocondrial e, com o tempo, se acumulam, além de terem sua produção aumentada devido à diminuição da funcionalidade da mitocôndria. Além de que, por serem moléculas extremamente reativas, passam a provocar lesões oxidativas nos lipídios, proteínas e DNA, que acabam causando disfunção celular lenta e progressiva dos tecidos e do código genético (PIOTROWSKA; BARTNIK, 2014; FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

O envelhecimento seria, portanto, secundário ao estresse oxidativo, e as alterações relacionadas com esse processo (principalmente aquelas a nível nuclear, em que houveram mudanças no código genético) seriam as responsáveis pelas alterações físicas e deficiências fisiológicas características da senilidade (SERENIKI; VITAL, 2008). O quão relacionado, porém, estaria o desenvolvimento da doença de Alzheimer com esse processo de estresse oxidativo e o avançar da idade? A doença seria prejudicada pelo acúmulo de radicais livres, ou a formação desses elementos reativos seria um fator de risco para o aparecimento da mesma?

As ROS e os RNS (espécies reativas de nitrogênio) produzidas intra e extracelularmente estão entre os principais fatores que promovem a degeneração neuronal na doença de Alzheimer (DA), por provocarem alterações estruturais nos lipídios, molécula esta que é o principal componente da bainha de mielina dos neurônios. O aumento do estresse oxidativo no cérebro, em conjunto com a diminuição do sistema de reparação do prejuízo oxidativo, leva ao acúmulo de DNA alterado, gatilho para a apoptose celular e característica da perda neuronal que ocorre na DA (SERENIKI; VITAL, 2008). Cavalcanti e Engelhardt (2012) propõem que o avançar dos anos leva a uma deposição de íons ferro, zinco e cobre no cérebro, que quando se encontram acumulados, comprometem a eliminação dos elementos reativos de oxigênio e nitrogênio – novamente levando ao estresse oxidativo e consequentes alterações moleculares e do DNA.

¹ Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. Bolsista IC/Fundação Araucária-Unicesumar. pah.herranz@gmail.com

² Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. Colaboradora. maria.eugenia.albano@gmail.com

³ Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. Orientador. dagcortez@uem.br

⁴ Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde do Centro Universitário Cesumar – UNICESUMAR, Maringá – PR. Co-orientadora. lucia.cortez@unicesumar.edu.br



A doença de Alzheimer, patologia neurodegenerativa, vem se tornando frequente nas sociedades devido ao aumento do número de idosos, já que o Alzheimer é mais frequente a partir de 65 anos, conforme Sereniki e Vital (2008). Como descrito nos estudos iniciais de Alois Alzheimer e, posteriormente, por Emil Kraepelin, a doença de Alzheimer se caracteriza, do ponto de vista anatomopatológico, pela presença de placas senis (PS) e de emaranhados neurofibrilares (ENF). O acúmulo das PS geralmente precede o início clínico da doença de Alzheimer, e decorrem da agregação do peptídeo beta-amilóide (PBA). O constituinte principal da PS é substância amilóide no espaço extracelular, sendo a degeneração neurofibrilar ocorrida por agregação da proteína tau. Esta proteína, quando hiperfosforilada, se dissocia dos microtúbulos (nos quais estava promovendo estabilização) e se agrega sob forma de emaranhados neurofibrilares (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012). A perda da memória, característica da DA, acontece porque a formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares ocorre principalmente em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal - relacionados à memória e sistema límbico. Com o avançar da doença, o processo neurodegenerativo expande pelo córtex e atinge outras áreas cerebrais responsáveis por processos cognitivos; característica da evolução da DA (FORLENZA, 2005). A doença de Alzheimer é a mais frequente doença neurodegenerativa, e vários mecanismos possíveis já foram relacionados e descritos como causas: fatores genéticos, metabólicos, reações inflamatórias, estresse oxidativo, proteínas plasmáticas e cerebrais, entre outros (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

O sistema antioxidante do organismo tem como função a minimização ou até remoção de EROs, íons metálicos e outros componentes oxidantes (devido a suas capacidades reativas), por meio de interferências em algum dos estágios do processo de oxidação. Este sistema é composto por várias enzimas e pequenas moléculas, como as vitaminas C (ascorbato) e E (tocoferol), sendo esta última a principal substância antioxidante presente na membrana celular, prevenindo a peroxidação lipídica e, conseqüentemente, o estresse oxidativo desencadeado por ela (CARDOSO; COZZOLINO, 2009). As vitaminas agem contra os radicais livres oferecendo a eles o elétron que lhes falta para sua estabilização, fazendo, assim, com que eles não ataquem outros compostos celulares em busca de seus elétrons (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007).

Forlenza (2005) traz que o tratamento da DA é realizado principalmente por inibidores das colinesterases, que aumentam a disponibilidade de acetilcolina nas sinapses (a doença cursa com a diminuição da função colinérgica central), e que, como complemento, são utilizadas altas doses diárias (1.000 UI, duas vezes) de vitamina E (a-tocoferol) e 10 mg de seleginina ao dia, com o intuito de retardar a evolução degenerativa da doença, exercendo um efeito neuro protetor. Carretta (2012) afirma que certas intervenções e inclusões nutricionais podem prevenir a evolução da neurodegeneração, como frutas, vegetais, azeite, peixe, vinho tinto, trigo e outros cereais, reduzindo, assim, o risco de Alzheimer.

O objetivo geral da pesquisa é relacionar a formação de radicais livres e a doença de Alzheimer; se aqueles, por si só, levam a uma neurodegeneração suficiente para o desenvolvimento da DA. Para isso, será necessário compreender os aspectos de formação de radicais livres, relacionar tal processo ao envelhecimento celular e caracterizar a DA e suas possíveis formas de tratamento. Além de, caso haja relação entre o estresse oxidativo e a doença de Alzheimer, relacionar possíveis terapias preventivas com o uso de antioxidantes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Será realizado um estudo de revisão sistemática sobre o tema “relação entre a formação de radicais livres no organismo humano e a doença de Alzheimer”, conforme as diretrizes propostas pela declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (URRÚTIA; BONFILL, 2010). Serão utilizados artigos indexados nos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS), Biblioteca Cochrane (COCHRANE), *National Library of Medicine* (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *US National Library of Medicine* (PubMed), com avaliação crítica dos artigos por meio de critérios de inclusão e exclusão. Serão utilizados os descritores: “radicais livres”, “envelhecimento”, “antioxidantes” e “doença de Alzheimer”, seus correspondentes em inglês (“free radicals”, “aging”, “antioxidants”, “Alzheimer disease”) e em espanhol (“radicales libres”, “envejecimiento”, “antioxidantes”, “enfermedad de Alzheimer”); consultados no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os critérios de inclusão serão: artigos originais; disponibilizados online; nos idiomas português, inglês ou espanhol; que tenham definido o método, local e população estudada; com apresentação consistente dos resultados encontrados; publicado entre os anos de 2005 a 2015.

Os critérios de exclusão serão: fatores que não atendam aos critérios de inclusão; estudos que apresentem erros sistemáticos; relatos de caso ou comunicação; trabalhos com ambigüidade; trabalhos com resultados insuficientes.



3 RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se obter informações que permitam conhecer a relação entre os radicais livres e a doença de Alzheimer, e, com isso, estimular a importância de medidas preventivas ou tratamento para indivíduos propensos ou portadores da doença, respectivamente. Espera-se, ainda, a divulgação dos resultados desta pesquisa diante da comunidade e do meio científico.

REFERÊNCIAS

CARDOSO, Bárbara Rita; COZZOLINO, Silvia Maria Franciscato. Estresse oxidativo na doença de Alzheimer: o papel das vitaminas C e E. **Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, São Paulo, v. 34, n. 3, p.249-259, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.revistanutrire.org.br/files/v34n3/v34n3a18.pdf>>. Acesso em: 15 maio 2015.

CARRETTA, Marisa Basegio; SCHERER, Sabrina. Perspectivas atuais na prevenção da doença de Alzheimer. **Estudos Interdisciplinares Sobre O Envelhecimento**, Porto Alegre, v. 17, n. 1, p.37-57, jun. 2012. Disponível em: <<http://www.seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/viewFile/14368/23187>>. Acesso em: 14 maio 2015.

CAVALCANTI, José Luiz de Sá; ENGELHARDT, Elias. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p.21-29, out. 2012. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3349.pdf>>. Acesso em: 07 maio 2015.

CERQUEIRA, Fernanda Menezes; MEDEIROS, Marisa Helena Gennari de; AUGUSTO, Ohara. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 441-449, abr. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000200036&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 maio 2015.

FERREIRA, Ana Lucia Anjos; MATSUBARA, Luiz Shiguero. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 61-68, mar. 1997. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000100014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07 maio 2015.

FORLENZA, Orestes Vicente. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 3, p.137-148, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32n3/a06v32n3.pdf>>. Acesso em: 13 maio 2015.

PIOTROWSKA, Agnieszka; BARTNIK, Ewa. The role of reactive oxygen species and mitochondria in aging. **Postepy Biochemii**. Warszawa, p. 240-247, jan. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25134359>>. Acesso em: 07 maio 2015.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbatto Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 30, n. 1, supl. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 21 abr. 2015.

SILVA, Wallison Junio Martins da; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. Metabolismo mitocondrial, radicais livres e envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 3, p. 441-451, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232011000300005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 07 maio 2015.

URRÚTIA, Gerard; BONFILL, Xavier. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 135, n. 11, p. 507-11, 2010. Disponível em: <<http://www.prisma-statement.org/PRISMA%20Spanish%20Sept%202010.pdf>>. Acesso em: 28 abr. 2015.