



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

Paloma Herranz de Souza<sup>1</sup>, Maria Eugenia Alcântara Albano<sup>2</sup>, Diogenes Aparício Garcia Cortez<sup>3</sup>, Lúcia Elaine Ranieri Cortez<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina, UNICESUMAR, Maringá-PR. Bolsista PIBIC/FA-UniCesumar

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Medicina, UNICESUMAR

<sup>3</sup> Orientador, Doutor, Docente no Programa de Pós-graduação em Promoção da Saúde, UNICESUMAR

<sup>4</sup> Co-orientadora, Doutora, Docente no Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, UNICESUMAR

## RESUMO

Esta revisão sistemática teve como objetivo buscar informações sobre a relação entre a doença de Alzheimer e os radicais livres, além do uso de terapias envolvendo antioxidantes, que são uma alternativa para tratamentos e até prevenções para as alterações provocadas pelo estresse oxidativo. Para isso, a metodologia foi baseada nas diretrizes propostas pela declaração PRISMA para revisões sistemáticas, com busca de artigos publicados entre 2006 e 2010 em bancos de dados específicos e que resultou na análise crítica de treze trabalhos, que abordaram sobre estresse oxidativo, suas alterações celulares e relações com o envelhecimento, consequências do acúmulo de amiloide no cérebro e alguns alvos de neuroproteção. Os resultados obtidos confirmaram que durante o envelhecimento há diminuição de antioxidantes endógenos com consequente aumento de agentes reativos e estresse oxidativo, situação piorada na doença de Alzheimer, o que leva aos sinais clínicos da doença. Além disso, não houveram resultados significativos envolvendo as terapias escolhidas pelos trabalhos analisados, necessitando maiores buscas.

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

## 1 INTRODUÇÃO

A senescência é relacionada à redução funcional mitocondrial, e está intimamente ligada à formação de radicais livres e espécies reativas (SILVA; FERRARI, 2011). Os radicais livres são naturalmente produzidos durante a fosforilação oxidativa celular e são moléculas extremamente reativas, mas são inativados pelos antioxidantes endógenos, como a glutatona (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). O envelhecimento celular, representado pelo aumento dos componentes reativos e diminuição dos antioxidantes, promove um meio oxidativo, favorável a alterações lipídicas, proteicas e até nucleares, podendo levar à apoptose (SERENIKI; VITAL, 2008; FERREIRA; MATSUBARA, 1997). O envelhecimento estaria, portanto, relacionado ao estresse oxidativo celular e suas consequências, principalmente as apoptóticas, seriam responsáveis pelas alterações fisiológicas características da senilidade (SERENIKI; VITAL, 2008). O quão relacionado ambos os processos estariam do desenvolvimento da doença de Alzheimer? A formação de radicais livres no organismo humano seria um fator de risco para o aparecimento da doença, uma consequência ou um fator de piora?

Como descrito nos estudos de Alois Alzheimer e posteriormente Emil Kraepelin, a doença de Alzheimer (DA) apresenta placas senis ou de amiloide e emaranhados neurofibrilares. A placa de amiloide é formada pelo acúmulo extracelular de proteína  $\beta$ -



amiloide ( $\beta$ A), gerado pela clivagem da proteína precursora do amiloide (APP), que é regulada pelas presenilinas (SCHUESSEL et al., 2006; RECUERO et al., 2010; KO et al., 2010). Mutações em qualquer um desses componentes pode ser responsável pelo desenvolvimento da doença de Alzheimer precoce, pois provocam acúmulo ainda mais significativo de  $\beta$ A (FRIDMAN et al., 2004; SCHUESSEL et al., 2006). O acúmulo de  $A\beta$ , por sua vez, causa a hiperfosforilação da proteína tau, que se agrega em emaranhados neurofibrilares (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

Os antioxidantes endógenos, como as vitaminas C e E, são capazes de neutralizar os componentes reativos do organismo, e sua administração pode cursar com prevenção de peroxidação lipídica e consequente prevenção de estresse oxidativo com morte celular (CARDOSO; COZZOLINO, 2009). As vitaminas têm suas ações baseadas no oferecimento do elétron necessário para a molécula oxidada, estabilizando-a e evitando que ela ataque outros compostos (CERQUEIRA; MEDEIROS; AUGUSTO, 2007).

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Revisão sistemática realizada conforme recomendações da declaração PRISMA (MOHER et al., 2009), com busca ativa de artigos indexados nos seguintes bancos de dados: PubMed, Medline, Lilacs, IBECs e SciELO. Foram identificados 365 trabalhos com os descritores “*free radicals*”, “*Alzheimer disease*” e “*aging*” (252 no Medline, 111 no Pubmed, um no Lilacs e um no IBECs), e nenhum trabalho foi encontrado no SciELO. Em seguida foi feita a triagem dos artigos pela leitura de títulos e resumos, realizada por dois pesquisadores de forma independente, a partir dos critérios de inclusão: publicações entre 2006 e 2009, não repetidas entre as bases de dados, que relacionem estresse oxidativo e envelhecimento, que associem radicais livres com a doença de Alzheimer, publicados em português, inglês ou espanhol.

Após a triagem restaram 42 documentos, sendo 33 destes indisponíveis na versão online e portanto excluídos no processo de elegibilidade. Finalmente, foram incluídos 9 artigos para análise, realizada também por dois pesquisadores de forma independente, sendo selecionadas as informações: autor, ano, objetivos, metodologia, resultados baseados na relação entre a doença de Alzheimer e o estresse oxidativo e outros aspectos relevantes.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 9 artigos incluídos foram organizados em forma de gráfico linear na Figura 2 conforme o ano de publicação, de 2006 a 2009, e pode-se observar grande variabilidade do número de publicações por período.

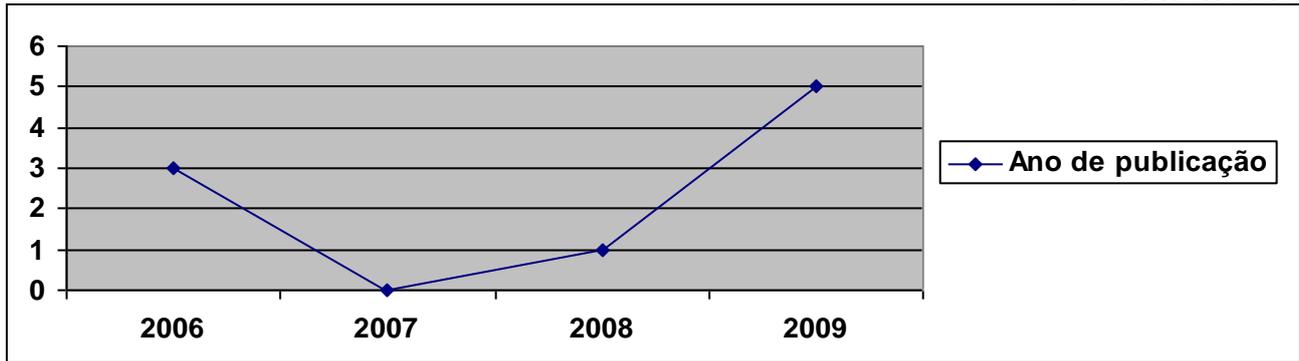


Figura 1 Número de trabalhos incluídos conforme ano de publicação

O envelhecimento foi relacionado ao aumento dos oxidantes presentes no cérebro, que ocorreu tanto devido à diminuição da produção como aumento do consumo dos antioxidantes (ZHU; CARVEY; LING, 2006). Já o aumento da depleção de antioxidantes pode ser respondido pelas alterações no transportador de dopamina e consequente aumento desse neurotransmissor, que pode aumentar a produção de radicais livres e diminuir os níveis de glutathione (ADAMCZYK; KAŪMIERCZAK; STROSZNAJDER, 2006; ZHU; CARVEY; LING, 2006). Um dos oxidantes acumulados com o passar dos anos é o alumínio, inferido pelos altos níveis de lipofuscina, envolvida na degeneração cerebral (TRIPATHI et al., 2009).

Mutações nos genes da APP ou presenilinas aumentam a probabilidade do surgimento da doença de Alzheimer (DA), além de estarem relacionados com o aumento da biossíntese de colesterol e de HNE, um produto de peroxidação lipídica e consequente marcador do estresse oxidativo, ambos envolvidos com alterações no redox celular (RECUERO et al., 2009; SCHUESSEL et al., 2006; HAUPTMANN et al., 2009). Foi apontado por Schuessel et al. (2006), porém, que os danos só ocorreram em ratos transgênicos idosos, demonstrando a inferência do envelhecimento na patogenia da DA. Tripathi et al. (2009) afirmam que o cérebro acaba sendo mais suscetível aos danos oxidativos pois há uma grande quantidade de lipídios e proteínas no local, havendo alterações estruturais que levam à apoptose e estão relacionadas tanto ao processo de envelhecimento quando a doenças neurodegenerativas. O acúmulo de  $\beta$ A intracelular pode ser de baixo nível ainda não forma as placas de amiloide presentes nos estágios avançados da doença de Alzheimer (DA), mas já causa danos oxidativos precoces que serão acumulados até provocarem um prejuízo cognitivo clínico (SCHUESSEL et al., 2006; HAUPTMANN et al., 2009). Ocorre disfunção bioenergética pela alteração do potencial de membrana da mitocôndria e consequente aumento de cálcio intracelular (HAUPTMANN et al., 2009) além da diminuição de enzimas relacionadas com mecanismos mitocondriais, como a citocromo oxidase, superóxido dismutase e piruvato desidrogenase (PDH) (MASSAAD et al., 2009). A diminuição da PDH provoca um meio acidificado pelo acúmulo de piruvato que favorece a formação de radicais livres e danos por estresse oxidativo (YAO et al., 2009).

Como medidas terapêuticas, pode-se buscar o aumento da expressão de enzimas mitocondriais, como a superóxido dismutase, na tentativa de melhorar a degradação de agentes oxidantes (MASSAAD et al., 2009) ou até na apolipoproteína D, observada em maior quantidade nas células da glia de tecido cerebral em estresse oxidativo, e que pode estar relacionada com a proteção neural (MUFFAT; WALKER; BENZER, 2008).



## 4 CONCLUSÃO

Na doença de Alzheimer há aceleração do estresse oxidativo que ocorre durante o envelhecimento, e isso ocorre devido ao acúmulo de peptídeo  $\beta$ -amiloide, que causa disfunção mitocondrial e bioenergética, senescência celular e apoptose. O acúmulo de agentes oxidantes auxiliam a formação de placas de amiloide e de hiperfosforilação da proteína tau, situações características da DA, porém em estágio avançado.

Pode-se observar que em cinco anos de estudos as informações foram relativamente semelhantes, com um ou outro autor pontuando situações mais específicas, encontradas devido as diferentes metodologias utilizadas nos trabalhos. Não houveram resultados significativos envolvendo as terapias escolhidas pelos trabalhos analisados, requisitando novas buscas. Por fim, necessita-se de maiores estudos abrangendo envelhecimento, estresse oxidativo e suas relações com a doença de Alzheimer, para que hajam considerações consistentes sobre esta doença multifatorial, além de novos rumos terapêuticos eficazes.

## REFERÊNCIAS

ADAMCZYK, Agata; KAŪMIERCZAK, Anna; STROSZNAJDER, Joanna B.  $\alpha$ -Synuclein and its neurotoxic fragment inhibit dopamine uptake into rat striatal synaptosomes. **Neurochemistry International**, [s.l.], v. 49, n. 4, p.407-412, set. 2006. Elsevier BV.

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: 13 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](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](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301997000100014&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 07 maio 2015.

FRIDMAN, Cintia et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832004000100004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000100004&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 24 ago. 2016.



HAUPTMANN, S. et al. Mitochondrial dysfunction: An early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. **Neurobiology Of Aging**, [s.l.], v. 30, n. 10, p.1574-1586, out. 2009. Elsevier BV.

MASSAAD, C. A. et al. Overexpression of SOD-2 reduces hippocampal superoxide and prevents memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 106, n. 32, p.13576-13581, 3 ago. 2009. Proceedings of the National Academy of Sciences.

MOHER, David et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **Journal Of Clinical Epidemiology**, v. 62, n. 10, p.1006-1012, out. 2009.

MUFFAT, J.; WALKER, D. W.; BENZER, S. Human ApoD, an apolipoprotein up-regulated in neurodegenerative diseases, extends lifespan and increases stress resistance in *Drosophila*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 105, n. 19, p.7088-7093, 5 maio 2008. Proceedings of the National Academy of Sciences.

RECUERO, María et al. A free radical-generating system induces the cholesterol biosynthesis pathway: a role in Alzheimer's disease. **Aging Cell**, [s.l.], v. 8, p.128-139, jan. 2009.

SCHUESSEL, Katrin et al. Aging sensitizes toward ROS formation and lipid peroxidation in PS1M146L transgenic mice. **Free Radical Biology and Medicine**, [s.l.], v. 40, n. 5, p.850-862, mar. 2006. Elsevier BV.

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato 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](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](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232011000300005&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 07 maio 2015.

TRIPATHI, Sandeep et al. Influence of age on aluminum induced lipid peroxidation and neurolipofuscin in frontal cortex of rat brain: A behavioral, biochemical and ultrastructural study. **Brain Research**, [s.l.], v. 1253, p.107-116, fev. 2009. Elsevier BV.

YAO, J. et al. Mitochondrial bioenergetic deficit precedes Alzheimer's pathology in female mouse model of Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s.l.], v. 106, n. 34, p.14670-14675, 10 ago. 2009. Proceedings of the National Academy of Sciences.



ZHU, Yuangui; CARVEY, Paul M.; LING, Zaodung. Age-related changes in glutathione and glutathione-related enzymes in rat brain. **Brain Research**, [s.l.], v. 1090, n. 1, p.35-44, maio 2006. Elsevier BV.