

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

DAIANE CARLA PADILHA GOULART

**O USO DE FLAVONÓIDES NO TRATAMENTO DO MAL DE
ALZHEIMER – UMA REVISÃO**

VOLTA REDONDA

2017

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**O USO DE FLAVONÓIDES NO TRATAMENTO DO MAL DE
ALZHEIMER – UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição do
UniFOA como requisito à obtenção do título
de Bacharel em Nutrição.

Acadêmica:

Daiane Carla Padilha Goulart

Orientador:

Prof. Me. Marcelo Augusto Mendes da Silva

**VOLTA REDONDA
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

G694uGoulart, Daiane Carla Padilha.

O uso de flavonóides no tratamento do mal de Alzheimer – uma revisão. /
Daiane Carla Padilha Goulart. – Volta Redonda: UniFOA, 2017.

32 p. Il.

Orientador(a): Marcelo Augusto Mendes da Silva

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Nutrição, 2017.

1. Nutrição - TCC. 2. Flavonóides – tratamento de Alzheimer.
3. Polifenóis. I. Silva, Marcelo Augusto Mendes da. II. Centro
Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 613

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:
**O USO DE FLAVONÓIDES NO TRATAMENTO DO MAL DE ALZHEIMER – UMA
REVISÃO**

Elaborado por Daiane Carla Padilha Goulart apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Nutrição.

Aprovada em 24 de Maio de 2017

Banca Avaliadora:



Marcelo Augusto Mendes da Silva

Prof. Me. , Centro Universitário de Volta Redonda



Paula Alves Leoni

Prof. Me. , Centro Universitário de Volta Redonda



Margareth Lopes Galvão Saron

Prof. Dra. , Centro Universitário de Volta Redonda

Dedico o meu trabalho aos meus pais,
Nilson da Silva Goulart e Denise Padilha
Goulart por sempre acreditarem em mim.

.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por essa vitória.

Ao meu orientador, Marcelo Mendes sem ele esse trabalho não teria sido concluído.

As amigas que fiz durante a faculdade e levarei para sempre, obrigada por tornarem mais agradáveis e menos estressantes esses anos de graduação.

“Não há saber mais e nem saber menos, há saberes diferente.”

Paulo Freire

RESUMO

O mal ou doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que afeta células cerebrais, parte motoras, entre outras. Essa doença aumenta o estresse oxidativo que é o excesso de radicais livres no organismo. O objetivo desse trabalho foi verificar o efeito dos flavonoides no auxílio do tratamento do mal de Alzheimer. Foi realizada uma revisão de literatura, buscando artigos originais e de revisão em bases eletrônicas como Google acadêmico, Scielo, entre outros. Os polifenóis como os flavonoides têm a ação antioxidante que é capaz de retirar ou inibir os radicais livres. Estudos comprovam que alimentos ricos em polifenóis podem ajudar a proteger contra danos degenerativos e diminuir o estresse oxidativo, consequentemente, os polifenóis ajudam a retardar os sintomas de doenças como o Alzheimer. Foi possível concluir através de vários estudos que os flavonoides ajudam a retardar a progressão da doença de Alzheimer. Estudos comprovam que os flavonoides têm o mesmo efeito que o medicamento utilizado para o tratamento da doença.

Palavras-chave: Flavonoides; Alzheimer; Polifenóis; Doença de Alzheimer; antioxidantes; alimentos funcionais.

ABSTRACT

Illness or Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that affects brain cells, motor parts, among others. This disease increases the oxidative stress that is the excess of free radicals in the body. The objective of this work was to verify the effect of the flavonoids in the treatment of Alzheimer's disease. A literature review was carried out, searching for original articles and review in electronic bases such as Google academic, Scielo, among others. Polyphenols like flavonoids have the antioxidant action that is able to remove or inhibit free radicals. Studies have shown that polyphenol-rich foods can help protect against degenerative damage and reduce oxidative stress; hence, polyphenols help delay the symptoms of diseases such as Alzheimer's. It has been concluded from several studies that flavonoids help slow the progression of Alzheimer's disease. Studies have shown that flavonoids have the same effect as the drug used to treat the disease.

Keyword: Flavonoids; Alzheimer's; Polyphenols; Alzheimer's disease; antioxidants; functional foods.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 MATERIAIS E MÉTODOS	14
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1 Doença de Alzheimer.....	15
3.1.1 Avaliação Nutricional em idosos com Alzheimer	16
3.1.2 Tratamento do Alzheimer	17
3.2 Estresse Oxidativo.....	18
3.3 Antioxidantes	19
3.4 Flavonoides.....	21
3.4.1 Estrutura química dos flavonoides.....	21
3.4.2 Mecanismo de ação dos Flavonoides	22
3.4.3 Medição dos Flavonoides.....	23
3.4.4 Flavonoides e Mal de Alzheimer	25
4 CONCLUSÃO	27
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química dos flavonoides	21
Figura 2- Estrutura química das classes dos flavonoides	22

LISTA DE SIGLAS

A β - Placas β -amiloides

AOX - Depleção de antioxidantes

DA - Doença de Alzheimer

DNA – Ácido desoxirribonucleico

ERN - Espécie reativa de nitrogênio

ERO - Espécie reativa de oxigênio

EGb – Extrato de Ginkgobiloba

IMC - Índice de massa corporal

MA – Mal de Alzheimer

MNA - Mini Avaliação Nutricional

NADPH - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato reduzido

RNA – Ácido Ribonucleico

ROS - Reativas de Oxigênio

SNC - Sistema Nervoso Central

1 INTRODUÇÃO

O Mal de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que provoca a perda das funções cognitivas de uma pessoa, como a inteligência, raciocínio, memória e linguagem, e afeta as capacidades motoras. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o Mal ou Doença de Alzheimer (DA) é responsável por cerca de 60% a 70% dos casos de demência no mundo, e seus primeiros sintomas aparecem em torno dos 65 anos de vida (BARRETO et al., 2015). No Brasil, essa doença abrange mais de 1,2 milhão de pessoas, segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ABRAZ, 2012).

Alguns mecanismos estão presentes na patologia da DA, como inflamação e degeneração neural. Esses processos são geralmente acompanhados pelo estresse oxidativo (FARIA, et al, 2015).

Os antioxidantes são substâncias que, mesmo estando em baixas concentrações, tem a capacidade de atrasar ou inibir as taxas de oxidação. Alimentos que contêm qualidades antioxidantes são capazes de neutralizar e reduzir do organismo os radicais livres (VASCONCELOS et al., 2014).

Os polifenóis são metabólitos secundários proveniente de vegetal e possui reconhecida atividade antioxidante, neutralizando os radicais livres pela transferência de elétrons do anel aromático, formando radicais mais equilibrados, o que favorece para a diminuição do estresse oxidativo (LEÃO et al., 2016).

Segundo Machado (2012), estudos contam que a utilização de polifenóis tem sido importante na prevenção de doenças e diminuindo o estresse oxidativo, agindo na célula cerebral, pausando a atividade dos radicais livres, defendendo-as, então, dos danos degenerativos ocasionados pelo estresse oxidativo.

Os flavonoides são polifenóis apreciados como um dos maiores grupos de metabolitos secundários das plantas, e concentrados abundantemente em frutas, folhas, chás e vinhos. São pigmentos naturais importantes que nas plantas sua função primordial é defender estes organismos contra agentes oxidantes. (SILVA, 2015).

O objetivo do trabalho foi verificar, por meio de uma revisão bibliográfica, o efeito dos flavonoides como auxílio no tratamento do mal de Alzheimer.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura buscando artigos, original e de revisão, que abordassem a fisiopatologia da Doença de Alzheimer e os benefícios dos flavonoides na prevenção da doença.

Foi realizada consulta em bases eletrônicas Scielo, Teses, Pubmed, Google Acadêmico, revistas eletrônicas e livros a partir de 2009 e que fizessem referência ao assunto.

Foram usados os seguintes termos de busca: “flavonoides e Alzheimer”; “flavonoides como antioxidante”; “o uso de flavonoides na prevenção do Alzheimer”; “polifenóis na prevenção do Alzheimer”.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer foi nomeada dessa forma em homenagem ao Doutor Alois Alzheimer, que percebeu as variações no tecido cerebral em uma de suas pacientes que, aos cinquenta e um anos, mostrou sintomas de demências. Na época, acharam que a causa da morte era uma doença mental até então desconhecida (CARDOSO et al., 2017).

Segundo Kamada et al. (2016) a causa mais frequente de demência em idosos é a doença de Alzheimer (DA), principal doença neurodegenerativa atualmente. Entre 17 e 25 milhões de pessoas no mundo apresentam DA, que atinge aproximadamente 10% da população com mais de 65 anos. Dados mostram que uma em cada 10 pessoas maiores de 80 anos deverá ser portadora da doença. Nos países desenvolvidos, já é a terceira causa de morte, ficando abaixo apenas das doenças cardiovasculares e o câncer.

A demência é a redução evolutiva e global das funções cognitivas e atinge diretamente a memória e aspectos como, pensamento abstrato, julgamento, linguagem e personalidade, causa mudanças no comportamento e dificulta atividades de vida diária. (MEDEIROS, et al.,2015).

A doença de Alzheimer mostra-se, inicialmente, de forma capciosa com deterioração progressiva das funções neurológicas. O agravo clínico mais relevante é na memória de forma episódica e com evidentes prejuízos no alcance de novas habilidades. Já nos estágios intermediários, pode ocorrer afasia fluente, demonstrada pela dificuldade para nomear objetos ou escolher a palavra adequada para emitir uma ideia. Por fim, nos períodos terminais, constam-se marcantes modificações do ciclo sono–vigília e modificações comportamentais, como irritabilidade e agressividade, sintomas psicóticos, incapacidade de deambular, falar e realizar cuidados pessoais (OLIVEIRA, et al.,2016).

A doença de Alzheimer (DA) é um processo patológico acompanhado do envelhecimento, sendo evidenciada por déficits de memória. O mecanismo de morte neuronal na DA circunda a deposição de β - amiloide (β a), que é tóxica e favorece para liberação de espécies reativas de oxigênio, resultando no estresse oxidativo. O cérebro do doente de Alzheimer é evidenciado por grande estresse oxidativo e inflamatório. (GARCIA et al., 2016; LIMA et al., 2013).

Segundo Mendes et al. (2016) através dos exames de neuroimagem, torna-se possível observar a atrofia cortical difuso presente em pessoas com DA, como também a presença de grande quantidade de placas senis e novos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal. Além da atrofia característica da doença, o acúmulo da proteína b-amiloide nas placas senis nos novos neurofibrilares, são aspectos importantes no grau de demência nos atingidos.

Os sintomas dão início com poucos esquecimentos, que comumente passam despercebidos por familiares por acharem que é do procedimento natural de envelhecimento e vão ficando mais graves sucessivamente. Inicialmente há mais alguns sintomas comuns como: redução na atenção; dificuldades de realizar cálculos básicos; problemas para contar os pensamentos; mudança de humor; entre outros. Como sintomas decorrentes, de acordo com que a doença progride, o idoso fica mais dependente de outras pessoas, pois apresentam: perda da memória excessiva; alteração de humor e personalidade; extinção de críticas e concentração; diminuição na capacidade de realizar tarefas de casa e diminuição da habilidade de realizar a higiene pessoal; desnutrição e acaba não distinguindo os membros da família e até a si mesmos quando exposto frente a um espelho (LIMA et al., 2016).

3.1.1 Avaliação Nutricional em idosos com Alzheimer

Segundo Goes et al. (2014) estudos confirmam que pacientes com DA possuem pior estado nutricional quando comparados com um grupo controle sem demência, apresentando perda de peso e, regulamente, ingestão calórica inadequada. Considerando que o estado nutricional se encontra muitas vezes prejudicado nesses idosos, o cuidado nutricional e as intervenções sobre as

dificuldades interpostas nas refeições são de extrema importância. Déficits cognitivos encontrados na DA, podem causar as interrupções das ações necessárias e preparatórias para a deglutição.

Gomes et al. (2015) dizem que junto com o envelhecimento vem os fatores de risco como dificuldades na deglutição e/ou aspiração dos alimentos, diminuição da potabilidade, perda de apetite e dificuldades em se alimentarem de forma independente. A detecção precoce da desnutrição ou de pacientes com risco de desnutrição é fundamental para o tratamento de doenças neurológicas. Para a avaliação do estado nutricional é utilizado peso, altura, circunferência do braço e da panturrilha e Mini Avaliação Nutricional (MNA). A avaliação nutricional deverá ser utilizada no momento de admissão do paciente e sempre que a situação clínica exigir.

A MAN é um procedimento mais simples e rápido, é separada em triagem e seguidamente em quatro partes: avaliação antropométrica: Índice de massa corporal (IMC) , circunferência do braço, circunferência da panturrilha e perda de peso; avaliação global (perguntas sobre o modo de vida, medicação, mudanças e dificuldades psicológicas); avaliação dietética (perguntas relacionadas ao número de refeições, ingestão de alimentos e líquidos e independência na alimentação); e auto avaliação (auto concepção da saúde e da situação nutricional). Através da soma dos escores da MAN são identificados o estado nutricional e o risco para a desnutrição (CAVALCANTE; COUTINHO; BURGOS, 2017).

3.1.2 Tratamento do Alzheimer

A forma de tratamento da DA é por meio de inibidores sintéticos de acetilcolinesterase. A ação da droga impede que a acetilcolina, neurotransmissor envolvido na retenção de memória e aprendizagem, seja degradada pela acetilcolinesterase. Esses inibidores existentes no mercado, além de terem um custo elevado e apresentarem efeitos colaterais, não previnem ou curam a DA, apenas retardam o seu desenvolvimento. A baixa efetividade dos tratamentos existentes e a ausência de prognóstico positivo impulsionaram uma demanda por novas formas de

tratamentos/prevenção da doença, como os alimentos funcionais que tem ganhado grande espaço (BLAZOTTO, 2014).

Segundo Lima et al. (2013) e Fernandez et al. (2016) acredita-se que as doenças neurodegenerativas crônicas como a doença de Alzheimer estejam relacionadas com os radicais livres. Por essa razão, terapias antioxidantes e dietas ricas ou enriquecidas com alimentos antioxidantes contribuem na diminuição do estresse oxidativo no cérebro. Pesquisas indicam que o estresse oxidativo e o acúmulo de radicais livres derivados da peroxidação lipídica estão envolvidos na fisiopatologia da doença e podem acelerar a degeneração de neurônios.

O polifenol é considerado um agente preventivo e terapêutico com capacidade de alterar o envelhecimento cerebral e a progressão de doenças, sendo capaz de diminuir a toxicidade e a produção de radicais livres (GARCIA et al., 2016).

3.2 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e metabólitos reativos e sua eliminação, que ocorre por meio de mecanismos de proteção conhecidos como antioxidantes. Este desequilíbrio ocasiona danos em biomoléculas e células importantes com potencial impacto sobre todo o organismo (BELLÓ et al., 2015).

A produção de radicais livres constitui um processo contínuo e fisiológico, cumprindo funções biológicas relevantes. Sua produção é regulada por diferentes processos e vias metabólicas, atuando como mediadores na sinalização extra e intracelular. Porém, a produção excessiva pode conduzir a danos oxidativos. O estresse oxidativo é caracterizado pelo acúmulo intracelular de compostos reativos ao oxigênio, e ao nitrogênio, chamadas espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERN), e normalmente ocorre nas células como consequência de um desequilíbrio do sistema redox, devido ao excesso do acúmulo de espécies reativas, principalmente EROs, e pela depleção de antioxidantes (AOX) ou ambos (SOARES et al., 2015).

Segundo Hernandez (2011), os neurônios são susceptíveis ao estresse causado por espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio, incluindo o nitrogênio. A DA revela claramente o excesso de produção de espécies reativas de oxigênio nas regiões cerebrais mais afetadas pela doença.

Thanan et al. (2014) dizem que o estresse oxidativo é crítico para a etiologia de muitas "doenças relacionadas ao estresse oxidativo", especialmente as doenças neurodegenerativas. A inflamação induz a produção de ERO e ERN através da respiração e citosinas inflamatórias, que podem ativar muitas enzimas geradoras de oxidantes. O cérebro consome muito oxigênio e antioxidantes e, portanto, o estresse oxidativo pode ocorrer facilmente no cérebro.

O estresse oxidativo cumulativo pode induzir danos celulares, comprometimento do sistema de reparo do DNA e disfunção mitocondrial, todas elas conhecidas como fatores-chave na aceleração de doenças neurodegenerativas. O acúmulo de A β parece aumentar o estresse oxidativo e conduzir a disfunção mitocondrial e falha de energia, mesmo na fase inicial da DA. O desequilíbrio oxidativo induzido por A β pode aumentar os níveis de subprodutos relacionados com a peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e a oxidação de DNA / RNA. Em contraste, níveis diminuídos de antioxidantes ou enzimas antioxidantes foram encontrados em paciente com DA. O estresse oxidativo também pode agravar a produção e a agregação de A β e promover a fosforilação da proteína tau, que poderia induzir um ciclo vicioso de patogênese na DA. Existem várias evidências que sugerem disfunção na DA. Primeiro, o metabolismo energético reduzido do cérebro tem sido frequentemente observado na DA. A diminuição do metabolismo cerebral da glicose está associada a reduções na expressão neuronal de genes que codifica subunidades da cadeia de transporte de elétrons mitocondriais (KIM et al., 2015).

Maier (2015) diz que danos oxidativos de proteínas mitocondriais e DNA ocorre já em estágios iniciais da doença, sugerindo um papel do estresse oxidativo na progressão da doença.

3.3 Antioxidantes

Segundo Rahal et al. (2014), com base na teoria do radical livre relacionada ao estresse oxidativo, antioxidantes são a primeira linha de escolha para combater o estresse oxidativo. As defesas antioxidantes endógenas incluem uma rede de antioxidantes compartimentalizados enzimáticos e não-enzimáticos moléculas que normalmente são distribuídas dentro do citoplasma e várias organelas celulares. Enzimas antioxidantes primárias catalisam uma cascata complexa de reações para converter ERO em moléculas mais estáveis, como H₂O e O₂.

Além das enzimas antioxidantes primárias, um grande número de enzimas secundárias atuam em estreita associação com antioxidantes de pequeno peso molecular para formar redox, ciclos que proporcionam os cofatores necessários para enzima. Não-enzimático de pequeno peso molecular antioxidantes também funciona como catadores diretos de EROs. Sistemas antioxidantes são necessários para sustentar e manter um delicado equilíbrio redox intracelular e minimizando indesejáveis danos celulares causados por EROs. Os antioxidantes endógenos e exógenos incluem peso molecular (Catalse, albumina, transferindo, Metalotioneína) e algumas substâncias de baixo peso molecular (Ácido úrico, ácido ascórbico, flavonóides). Mecanismo para aliviar os danos oxidativos, mecanismo de proteção física contra danos, e o mais importante é o antioxidante mecanismos de defesa (RAHAL et al., 2014).

Os antioxidantes são moléculas com cargas positivas que se combinam com os radicais livres, de carga negativa, tornando-os inofensivos. As substâncias antioxidantes são formadas por vitaminas, minerais, pigmentos naturais e outros compostos vegetais (antioxidantes não enzimáticos) e, ainda, por enzimas (antioxidantes enzimáticos) que combatem o efeito nocivo dos radicais livres. Tal como o nome indica, os antioxidantes impedem a oxidação de outras substâncias químicas (SANTOS et al., 2014).

Os polifenóis são considerados os antioxidantes mais abundantes na dieta, estando presentes em fontes alimentares como frutas e bebidas providas de plantas, suas propriedades antioxidantes têm origem, não só na sua capacidade em doar hidrogênio ou elétrons, mas também na existência de radicais intermediários estáveis que têm a finalidade de impedir a oxidação de diversos ingredientes presentes nos alimentos. A atividade antioxidante detectada nos polifenóis reforça

as evidências que têm surgido sobre o papel destes na prevenção de doenças neurodegenerativas, entre outras (VIEIRA, 2015).

3.4 Flavonoides

3.4.1 Estrutura química dos flavonoides

Os flavonoides são conhecidos como uma das maiores classes de compostos polifenólicos. A estrutura dos flavonoides mostrada na figura 1 é derivada de uma benzopirona e a sua base C6-C3-C6 é caracterizada por dois anéis fenil – A e B – ligados através de um anel pirano – C (VIEIRA, 2015).

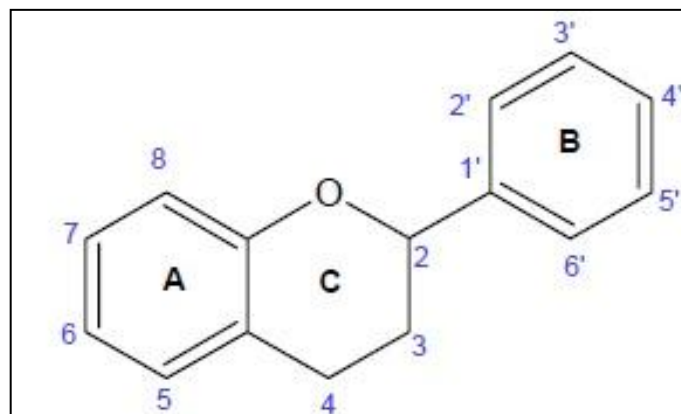


Figura 1- Estrutura química dos flavonoides
Fonte: Google (2017)

A estrutura química básica do flavonoide não possui atividade antioxidante. Acredita-se que a capacidade antioxidante do flavonoide advém da presença de radicais hidroxil nos anéis A e B e pelo grau de conjugação dos anéis B e C. Os flavonoides também têm a capacidade de inativar enzimas pró-oxidantes, tais como a xantina oxidase, lipoxigenase, proteína-quinase C, ciclo-oxigenase, monooxigenasemicrosossomal e NADPH oxidase. Todas essas enzimas produzem ERO (JOBIM, 2014).

São formados por dois anéis aromáticos unidos por um heterociclo oxigenado. Dependendo do padrão de hidroxilação e das variações no anel aromático

mostrados na figura 2, podem ser dividido em flavonóis (catequina, epicatequina) encontradas em frutas, chás, lúpulo, nozes e água de coco, flavonas (epigenina, luteolina) encontradas em grãos e ervas, flavonóis (quercetina, campferol, miricetina) presentes exclusivamente em frutas e folhas, flavanonas (hesperidina, narigenina) encontradas quase que exclusivamente em frutas cítricas, antocianidinas (cianidina, pelargonidina, delphinidina, malvidina, peonidina) encontradas predominantemente em frutas e flores e isoflavonas (genisteína, daidzeína) encontrados em legumes, particularmente na soja (DOVICH, 2009; SOUSA, 2013; SILVA, 2015).

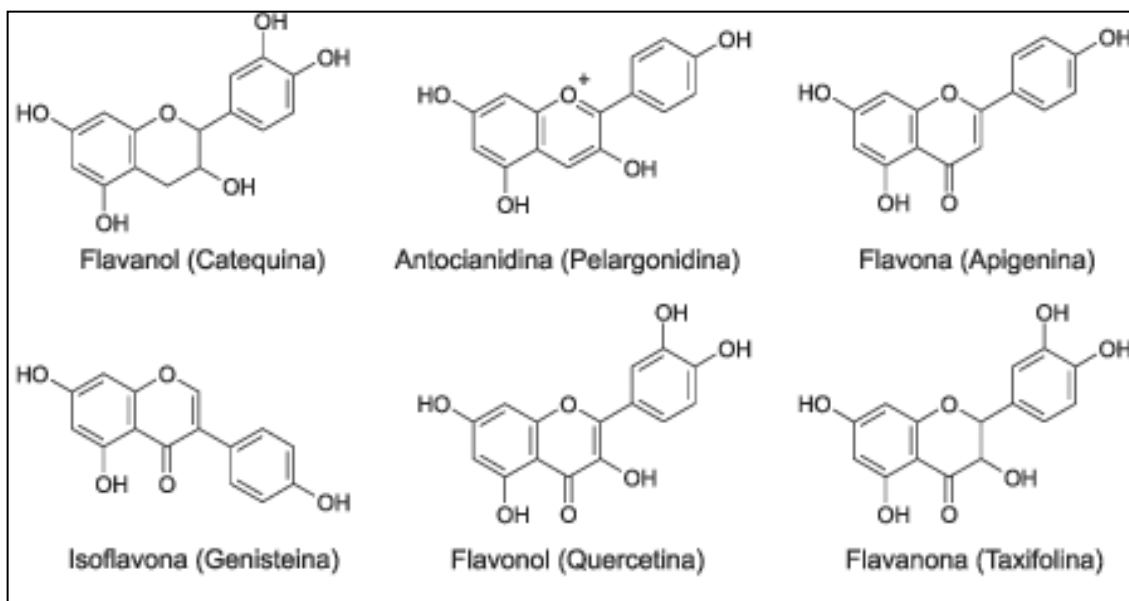


Figura 2- Estrutura química das classes dos flavonoides

Fonte: Google (2017)

3.4.2 Mecanismo de ação dos Flavonoides

Os efeitos no SNC não se restringem às propriedades antioxidantes, mas pelo seu potencial de agir como neuroprotetor ou na neurogênese. Estes efeitos podem estar associados à capacidade de ativar e/ou inibir componentes das vias de sinalização em células neuronais e gliais, com isso, controlando a resistência neural às neurotoxinas, os quais incluem agentes oxidantes e mediadores inflamatórios. Participa da diferenciação celular e modular mecanismos celulares envolvidos na

formação de memória como a potenciação de longa duração (OLIVEIRA et al., 2017).

Melo e Costa (2015), dizem que os flavonoides presentes em diversas fontes vegetais e com reconhecida atividade antioxidante, impedem a inativação de receptores de acetilcolina muscarínicos pelo dano oxidativo catalizado pelo inibidor endógeno de baixo peso molecular presente três vezes mais em cérebros de pacientes com Alzheimer. O dano a estes receptores causa uma diminuição da transmissão colinérgica, envolvida na memória e na aprendizagem, sendo um elemento-chave da patologia da DA.

O mecanismo primário de proteção dos antioxidantes para combater os radicais livres é impossibilitar a sua construção. Eles têm a capacidade de capturar os radicais livres originados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impossibilitando o ataque sobre lipídeos, aminoácidos das proteínas, dupla ligação dos ácidos graxos poli-insaturados e as bases do DNA, dificultando o desenvolvimento de lesões e perda da integridade celular. Os flavonoides que são antioxidantes adquiridos na dieta são essenciais na captura dos radicais livres. Outro mecanismo de proteção é a recomposição das lesões gerada pelos radicais. Esse processo está conectado com a retirada de danos da molécula de DNA e a reconstrução das membranas celulares danificadas (VASCONCELOS et al., 2014).

3.4.3 Medição dos Flavonoides

De acordo com Martins, Lin, Paula (2016), foram encontrados estudos que comparou a eficácia e segurança do extrato de *Crocus sativus* L. que é uma planta rica em flavonoides, com uso de memantina que é o medicamento utilizado no tratamento a doença, em pacientes que sofriam de DA grau moderado, através de ensaio randomizado duplo cego. Os pacientes receberam doses de 20 mg/dia de memantina ou 30 mg/dia do extrato de açafrão durante doze meses. Os resultados evidenciaram que a administração do extrato de açafrão é comparável ao uso da memantina em combater a redução cognitiva nestes pacientes.

Outro estudo com a *Curcuma longa* (açafrão-da-terra) também rica em flavonoides é uma espécie de planta originária da Índia, tendo como principal constituinte a curcumina. A curcumina possui diversas propriedades farmacológicas, tais como: anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana. Foi estudado o efeito da administração de baixas doses de curcumina (80 mg/dia), comparando com um placebo, durante quatro semanas em indivíduos saudáveis com idade entre 40 e 60 anos. Amostras de sangue e saliva foram retiradas antes e depois do uso da curcumina. Os resultados mostraram a redução do conteúdo plasmático da proteína beta-amilóide, proteína intimamente relacionada com a DA. De modo geral, os autores concluíram que o consumo de curcumina pode trazer diversos benefícios em pessoas de meia idade, inclusive na DA (MARTINS, LIN, PAULA, 2016).

Foi feito outro estudo em animais utilizando fração enriquecida de flavonoides, onde ocorreu a redução de 91% da atividade da enzima acetilcolinesterase com doses de 10 mg/kg. Devido à redução da atividade promovida pelo uso da fração enriquecida de flavonoides, o autor sugere a possível utilização destes para tratar DA (MARTINS, LIN, PAULA, 2016).

Segundo Silva (2015), em relação aos isoflavonoides, estudos demonstraram que, nas doses de 1 a 10 μ M estes compostos são grandes doadores de elétrons por apresentarem estruturas químicas conjugadas em anel β , ricas em grupos hidroxilas, que tem grande ação antioxidante por reagirem e inativarem anions superóxido, oxigênio singlete, radicais peróxido de lipídios e/ou estabilizando radicais livres envolvidos no processo oxidativo. As cadeias cíclicas que compõe os flavonoides são pouco solúveis em água, e assim possuem uma tendência a acumular-se em membranas biológicas desacelerando o processo degenerativo da bainha de mielina de neurônios de roedores com doenças neurodegenerativas.

De acordo com Oliveira et al. (2017) o extrato padronizado das folhas da *Ginkgobiloba* (EGb) é rico em quercetina, um flavonol, e tem sido estudado pelo seu potencial efeito na memória. A melhora observada em pacientes portadores de Alzheimer e tratados com EGb assim como, na aquisição e consolidação da memória, observada em roedores pode estar relacionado à presença dos flavonoides na sua composição.

O extrato das folhas da planta *Camellia sinensis*, conhecida como chá verde, tem na sua composição 30-35% de flavonol (catequina, epigallocatequina, epicatequina e galeato de epigallocatequina) considerado os principais componentes e responsáveis pelas suas propriedades terapêuticas. Estudos em roedores apontam que o tratamento agudo ou crônico do chá verde melhora a aquisição e evocação da memória ativando vias de sinalização. Estes efeitos também foram atribuídos a antocianinas e flavanol, encontradas em bagas, uma espécie de fruto carnudo (berries), como mirtilo (blueberry) e o morango (strawberry) (OLIVEIRA, 2017).

3.4.4 Flavonoides e Mal de Alzheimer

Segundo Sierra (2016), os polifenóis, considerado como antioxidantes quanto à sua capacidade para reduzir níveis de ROS, têm mostrado grande potencial no tratamento DA. Podem agir em terapias antioxidantes não só como sequestrantes ou sequestradores de radicais livres e espécies de ROS, mas também através diferentes propriedades como associação molecular com proteínas.

Robles (2016), diz que a quercetina é um dos polifenóis naturais mais importantes famílias de flavonoides encontrados em muitas erva medicinal e alimentos. Devido à sua capacidade antioxidante e quelante de íons de metal, tem diversos efeitos biológicos. Uma pesquisa recente mostrou que, exibe ainda um efeito inibidor sobre a formação de amilóide β -amilóide e α -sinucleína, relacionados com a doença de Alzheimer.

De acordo com Carrillo e Cely (2016), sabe-se que espécies reativas de oxigênio, radical hidroxilo, óxido nítrico e peróxido de hidrogênio estão relacionados com processos de estresses oxidativos, que ocorrem em algumas patologias como a doença de Alzheimer. Por esta razão, os antioxidantes protegem o corpo dos danos causados por radicais livres. Os flavonóides presentes na alfafa impede que este radical seja formado.

Vale salientar que Flores e Orellana (2016) diz que a atividade antioxidante dos flavonóides, resulta de uma combinação de suas propriedades quelantes de

ferro e sequestradoras de radicais livres, e inibição das oxidases, evitando assim a formação de espécies reativas de oxigênio, ajudando no tratamento da DA.

O estudo realizado por Melo et al. (2016) reforça ainda o potencial do extrato etanólico de *Aristolochiacymbifera*, rico em flavonoides, no tratamento de doenças neurodegenerativas como a DA por exercer a função neuroprotetora.

Terra (2016) também diz que compostos fenólicos como a quercetina, catequinas e isoflavonas possuem ação benéfica em inúmeros sentidos: capacidade antioxidante, prevenção de doenças neurodegenerativas, como a DA, entre outros.

4 CONCLUSÃO

O mal de Alzheimer é a maior causa de demência em idosos, afeta o estado nutricional e a saúde com a sua progressão rápida e falta de cura.

Com esse trabalho, foi possível concluir através de estudos que afirmam que os flavonóides com sua ação antioxidante ajudam a retardar a progressão da doença. E ainda é possível melhorar o estado nutricional do idoso, com uma alimentação saudável.

Estão sendo realizados inúmeros estudos nessa área para melhorar a vida de pessoas portadoras de mal de Alzheimer, pois mesmo os Flavonoides não atuando especificamente na cura da doença, ele tem a capacidade de retardar a progressão do MA o que prolonga e melhora a qualidade de vida do idoso.

Ainda são necessários mais estudos sobre o tema, focando principalmente a real eficácia, dos flavonóides e suas respectivas doses que podem ser utilizadas no tratamento de tal enfermidade.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALK, Helena et al. Efeitos do extrato etanólico de aristolochia cymbifera sobre a neuroproteção e a memória em mamíferos. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 7, n. 2, 2016.

BARRETO, Tainá Louise Dantas et al. **A doença de Alzheimer e seus efeitos fisiológicos no organismo**. Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ. Anais CIEH (2015) – Vol. 2, N.1 Disponível em <http://www.editorarealize.com.br/revistas/cieh/trabalhos/TRABALHO_EV040_MD4_SA2_ID3131_27082015133047.pdf> Acesso em 20 nov. 2016.

BIAZOTTO, Fúvia de Oliveira. **Atividade antioxidante, anticolinesterásica e perfil metabólico de diferentes tipos de pimentas: implicações na doença de Alzheimer**. 2014. Tese de Doutorado. Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz.

BELLÓ, Caroline et al. O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 1, 2015.

CARDOSO, Veronica Barreto et al. **A doença de Alzheimer em idosos e as consequências para cuidadores domiciliares**. Memorialidades, v. 12, n. 23 e 24, p. 113-149, 2017.

CAVALCANTE, Lilian de Souza; COUTINHO, Paloma Travassos de Queiróz; BURGOS, Maria Goretti Pessoa de Araújo. **Aplicabilidade da MAN Mini Avaliação Nutricional em Idosos diabéticos**. Nutr. clín. diet. hosp, p. 67-74, 2017.

COSTA, Neuza Maria Brunoro; ROSA, Carla de Oliveira Barbosa. **Alimentos funcionais: componentes bioativos e efeitos fisiológicos**. Editora Rubio, 2016.

COSTA, S. S.; DE MELO, G. O. Produtos Naturais para o tratamento da doença de Alzheimer: Promessa e Desafio. **Revista Fitos Eletrônica**, v. 1, n. 02, p. 41-47, 2013.

CRUZ CARRILLO, Anastasia; LIZARAZO CELY, Carlos Sebastián. Efectos de la inclusión de dietas ricas en flavonoides en la calidad de la leche bovina. **Revista de Medicina Veterinaria**, n. 31, p. 137-150, 2016.

DOVICH, Selma Sanches. **Estudo dos efeitos dos flavonóides provenientes do quiabo (Abelmoschus esculentum) em comportamentos relacionados à ansiedade em camundongos**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

FARIA, Potyra Burchet de al. Papel Protetor do Seleno - Furanosídeo em um Modelo de Alzheimer: Envolvimento Da Acetilcolinesterase E Il-6. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 7, n. 2, 2016.

FERNÁNDEZ, Shirley Steffany Muñoz; RIBEIRO, Sandra Maria Lima; CYRILLO, Denise Cavallini. A necessidade de avaliação do impacto econômico da intervenção nutricional na prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 13, n. 1, 2016.

FISCHER, Roman; MAIER, Olaf. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2015, 2015.

FLORES, Roberto Cresencio Garayar; ORELLANA, Haydeé Chávez. Actividad antioxidante de extracto etanólico de partes aéreas de *Loricaria ferruginea* (Ruiz & Pav.) Weed. **Revista Peruana de Medicina Integrativa**, v. 1, n. 4, 2017.

GARCIA, Alexandre et al. Potencial neuroprotetor da *Camellia sinensis* na memória em um modelo de doença de Alzheimer. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 7, n. 2, 2016.

GOES, Vanessa Fernanda et al. Avaliação do risco de disfagia, estado nutricional e ingestão calórica em idosos com Alzheimer. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 2, p. 317-324, 2014.

GOMES, Rita et al. Frequência da desnutrição em idosos institucionalizados com doenças neurológicas. **IV Jornadas Ciências da Nutrição**, 2015.

JOBIM, Rodrigo Toscano. **Revisão sistemática de ensaios clínicos com flavonoides em tumores cerebrais com enfoque em glioma**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso; (Graduação em Medicina) - Universidade Federal da Bahia; Orientador: Ramon dos Santos El-Bachá.

KAMADA, Márcio; MATTAR, Anna Gabriella Netto; FONTANA, Mariana Prado. Uso do lítio no tratamento de Alzheimer. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd**, p. 63-66, 2016.

KIM, Geon Ha et al. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Experimental neurobiology**, v. 24, n. 4, p. 325-340, 2015.

LEÃO, Maria Fernanda Moura; DE OLIVEIRA, Luís Flávio Souza; MACHADO, Michel Mansur. Avaliação da Eficiência de Extração dos Polifenóis de Amostras de Chá Através de Métodos Domésticos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 2, p. 82-88, 2016.

LIMA, Andressa Maria Amorim de et al. O Papel da Fisioterapia no Tratamento da Doença de Alzheimer: Uma Revisão De Literatura. **BIUS-Boletim Informativo Unimotrisaude em Sociogerontologia**, v. 7, n. 1, 2016.

MACHADO, Tatiana da Costa. **A importância dos polifenóis na prevenção da doença de Alzheimer**. Rio de Janeiro: UNISUAM, 2013. Monografia, Nutrição. Rio de Janeiro.2013.

MARTINS, Diego Wojciechowski; LIN, HsiehTzung; DA SILVA PAULA, Cristiane. **Extracts obtained of plants as potential source for treatment of Alzheimer's disease**. Visão Acadêmica, v. 17, n. 2, 2016.

MEDEIROS, Ingrid Maria Paes Jorge et al. **A influência da fisioterapia na cognição de idosos com doença de Alzheimer**. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 12, n. 29, p. 15-21, 2016.

MENDES, Letícia Paranaíba et al. Avaliação do Estado Nutricional e Consumo Alimentar em Pacientes com Doença de Alzheimer. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 502-515, 2016.

MORAIS, S. M. et al. Correlação entre as atividades antiradical, antiacetilcolinesterase e teor de fenóis totais de extratos de plantas medicinais de

farmácias vivas. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, p. 575-582, 2013.

NEVES, GrisielyYaraStröheret al. Avaliação do consumo de alimentos ricos em antioxidantes e do conhecimento sobre os radicais livres por parte dos acadêmicos de ciências biológicas e enfermagem da Fafiman. **Revista Diálogos & Saberes**, v. 10, n. 1, 2016.

OLIVEIRA, Juliana Silva Capilupiet de et al. Desafios de cuidadores familiares de idosos com doença de Alzheimer inseridos em um grupo de apoio. **Revista de enfermagem UFPE online-ISSN: 1981-8963**, v. 10, n. 2, p. 539-544, 2016.

OLIVEIRA, Daniela Rodrigues de et al **Composição flavonóidica e usos da mesma**, 2017. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/148727>>. Acesso em 15 fev.2017.

RAHAL, Anu et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

ROBLES, Ane Orrantia . **Estudios de formación de fibras amiloides de lisozima por espectroscopia de infrarrojo: efecto de los flavonoides**, 2015. Disponível em <<https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/18022/TFG.pdf?sequence=2&isAllowed=y>>. Acesso em 20 nov.2016.

SANTOS, Alessandro Carvalho Alves dos et al. Potencial antioxidante de antocianinas em fontes alimentares: revisão sistemática. **Revista Interdisciplinar**, v. 7, n. 3, p. 149-156, 2014.

SIERRA, Ligia. Estrategias de investigación para eltratamiento de Alzheimer con antioxidantes polifenólicos. **Revista de la Academia Colombiana de CienciasExactas, Físicas y Naturales**, v. 40, n. 157, p. 608-620, 2016.

SILVA, Laís Rodrigues da et al. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta toxicológica argentina**, v. 23, n. 1, p. 36-43, 2015.

SOARES, Elaine dos R. et al. Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 14, n. 3, 2015.

TERRA, Newton Luiz. **A nutrição e as doenças geriátricas**. EDIPUCRS, 2016.

THANAN, Raynoo et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 1, p. 193-217, 2014.

VASCONCELOS, Thiago Brasileiro de et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?. **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 3, 2015

VIEIRA, Liliana do Céu Gomes. **Características fitoquímicas e propriedades antioxidantes do grão de café verde**. 2015. Tese de Doutorado.