

ESTRESSE OXIDATIVO E DESORDENS NEUROLÓGICAS

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.04611242609>

Data de aceite: 10/10/2024

Gênifer E. Schreiner

Licenciada em Ciências Biológicas,
Doutoranda no Programa de Pós-
graduação em Bioquímica da Universidade
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus
Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4063695224854057>

Camila B. Pereira

Acadêmica de Farmácia na Universidade
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus
Uruguaiiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/3048475599964049>

Alice G. Braum

Acadêmica de Farmácia na Universidade
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus
Uruguaiiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6786209198957058>

Jaciara E.C. Acosta

Acadêmica de Farmácia na Universidade
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus
Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0571388285147195>

Geovana V. Jacques

Acadêmica de Biotecnologia na
Universidade Federal do Pampa
(UNIPAMPA), Campus São Gabriel, RS,
Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2181940707563560>

Laura S. dos Santos

Farmacêutica, Doutoranda no Programa
de Pós-graduação em Bioquímica
da Universidade Federal do Pampa
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS,
Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7787259736067752>

Luiza N. dos Santos

Acadêmica de Farmácia na Universidade
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus
Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/3056258562018890>

Carolina P. de Oliveira

Acadêmica de Enfermagem na
Universidade Federal do Pampa
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS,
Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4681237585269363>

Mohammad P. Mustafá

Fisioterapeuta, Mestrando no Programa
de Pós-graduação Multicêntrico em
Ciências Fisiológicas da Universidade
Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus
Uruguaiiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6251635568085080>

Fernanda C.S. de Mello

Farmacêutica, Mestranda no Programa
de Pós-graduação em Bioquímica
da Universidade Federal do Pampa
(UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS,
Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4291486754737054>

Glaura P.F. Olivier

Nutricionista, Mestranda no Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6379045836167823>

Elizandra G. Schmitt

Farmacêutica, Mestre em Bioquímica (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2792328420536809>

Silvia M.M. Sarmiento

Biomédica, Doutorado em Ciências Fisiológicas (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<https://lattes.cnpq.br/6978359527952267>

Vanusa Manfredini

Farmacêutica Bioquímica, Doutorado em Ciências (UFRGS), Docente do Curso de Farmácia e do Programa de Pós-graduação em Bioquímica da Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Campus Uruguaiiana, RS, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/7062274179396656>

RESUMO: A geração de espécies reativas é algo natural, e importante, para o organismo humano, porém, o desequilíbrio de tal sistema culmina na geração de estresse oxidativo e, conseqüentemente, de dano à biomoléculas. Cada vez mais, entende-se a importância de leva-la em consideração quando se fala de patologias neurodegenerativas, como as doenças de Parkinson e Alzheimer, na qual a formação de corpos de Lewy e placas senis, respectivamente, demonstraram reação direta ao estresse oxidativo neuronal. Da mesma forma se observa sua ação sobre transtorno de desenvolvimento, com o transtorno bipolar e o de espectro autista, na qual a regulação de tal sistema Redox pode se mostrar um importante aliado na depleção dos sintomas.

PALAVRAS-CHAVE: Parkinson, Alzheimer, Transtorno Bipolar, Transtorno do Espectro Autista.

OXIDATIVE STRESS AND NEUROLOGY DISORDERS

ABSTRACT: The generation of reactive species is natural and important for the human organism, however, the imbalance of this system culminates in the generation of oxidative stress and, consequently, damage to biomolecules. The importance of taking it into consideration is increasingly understood when talking about neurodegenerative pathologies, such as Parkinson's and Alzheimer's diseases, in which the formation of Lewy bodies and senile plaques, respectively, demonstrated a direct reaction to neuronal oxidative stress. Likewise, its action on developmental disorders, bipolar disorder and autism spectrum disorder is observed, in which the regulation of this Redox system can prove to be an important ally in the depletion of symptoms.

KEYWORDS: Parkinson's, Alzheimer's, Bipolar Disorder, Autism Spectrum Disorder.

INTRODUÇÃO

Espécies reativas, antioxidantes e estresse oxidativo

Durante as mais diversas funções metabólicas, naturalmente, o corpo humano produz os chamados radicais livres, ou seja, possuem um elétron desemparelhado, tornando a molécula quimicamente instável. Outras moléculas também podem ser biologicamente reativas, ou seja, terem a capacidade de promover a oxidação sem, por outro lado, ser um radical livre (SIES et al. 2017).

A cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria é responsável pela conversão de prótons em ATP, e pode ser considerada a principal fonte que naturalmente gera radicais livres. Isso se dá pelo alto consumo de oxigênio na organela, cerca de 85 a 90% do total consumido, ao final da cadeia transportadora, a molécula de O_2 recebe quatro elétrons, até, por fim, formar duas moléculas de água. Porém, cerca de 2 a 5% desse oxigênio utilizado, ainda na sua forma reduzida, são desviados da rota, e além deles próprios terem capacidade oxidante, podem sofrer reduções, formando outras moléculas reativas de oxigênio (ERO), como os radicais superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e hidroxila (OH^{\cdot}), ou o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Ou, ainda, pode reagir com o radical livre óxido nítrico (NO^{\cdot}) e gerar espécies reativas de nitrogênio (ERN), como o peroxinitrito (ONOO) (BARBOSA et al. 2010, SIES et al. 2017).

Radicais livres possuem várias funções fisiológicas, como enzimas, fatores de transcrição, mecanismos de sinalização, e, à nível cerebral, atuam como mensageiros secundários, convertendo o sinal em respostas intracelulares de, entre outros, plasticidade sináptica (WANG; MICHAELIS, 2010, SIES et al. 2017, WANG et al 2024). Os mesmos também podem ser relacionados a processos de degradação de partículas fagocitadas por macrófagos e neutrófilos, que utilizam de superóxido e óxido nítrico para tal, atuando com antibióticos não seletivos (ADWAS et al., 2019).

Devido à essa produção contínua das ERO, desenvolveu-se um sistema de defesa, os antioxidantes, capazes de limitar os níveis dessas moléculas intracelularmente, impedindo a sua formação, e controlando a ocorrência de possíveis danos relacionados, seja impedindo a sua ação, ou, ainda, favorecendo o reparo das biomoléculas afetadas. (BARBOSA et al. 2010, SIES et al. 2017).

De maneira geral, os antioxidantes podem ser classificados como enzimáticos, ou seja, formado por proteínas endógenas, sendo os mais conhecidos a super óxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e a glutatona peroxidase (GSH). Ou também podem ter origem não enzimática, atuando na interceptação de espécies reativas, se colocando como alvo das mesmas. Estas moléculas podem ter origem tanto endógena como exógena, nesse caso, deve ser consumido, sendo muito influenciados pela dieta do indivíduo, como vitaminas, carotenoides e flavonoides (BARBOSA et al. 2010, SIES et al. 2017, ADWAS et al., 2019).

Idealmente, o organismo busca se manter em homeostase, chamado de equilíbrio redox, com níveis de radicais livres e antioxidantes se equilibrando mutualmente. Porém, alguns processos patológicos podem acarretar em um aumento na produção dos radicais livre, como mecanismos relacionados à inflamação, ativação de células imunes, exercício severo, isquemia, estresse mental, carcinomas e o próprio envelhecimento (ADWAS et al., 2019). Metais livres, como ferro e cobre, podem ser potencializadores da geração de radicais livres, devido à sua facilidade de dissociação em íons (BARBOSA et al. 2010), assim como a exposição a poluentes ambientais (BLOCK; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, 2009).

De forma semelhante, condições ou patologias podem provocar a baixa biodisponibilidade de antioxidantes, o que, aliado à alta produção dos mesmos, pode culminar no estado chamado de estresse oxidativo, caracterizado, justamente, pelo acúmulo exacerbado de espécies reativas, se sobrepondo às capacidades de reparo dos antioxidantes, o que leva a oxidação e, conseqüentemente, danos em biomoléculas, como lipídeos, proteínas e carboidratos (BARBOSA et al. 2010).

Estresse oxidativo no cérebro

Devido à alta demanda por oxigênio, alta concentração de metais e aos altos níveis de ácidos graxos poli-insaturados oxidáveis, o cérebro se constitui como um órgão com alta atividade de ERO, o que, aliado ao fato de que os neurônios são células pós-mitóticas com reposição relativamente restrita, torna o estresse oxidativo uma questão séria (WANG; MICHAELIS, 2010). Em nível cerebral, sabe-se que os ERO são capazes, por uma série de mecanismos intrincados, aumentar a permeabilidade da barreira hemato encefálica e alterar a morfologia cerebral, aumentando a suscetibilidade de dano à biomoléculas, bem como de morte cerebral e, conseqüentemente, neuroinflamação, capaz de aumentar, ainda mais, os níveis de produção de ERO. Relata-se sua ação, também, sobre a sinalização de receptores de glicocorticoides e aumentam a toxicidade do glutamato, uma vez que é capaz de inibir seu receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) por meio de oxidações sucessivas (SALIM 2016, WANG; MICHAELIS, 2010).

Devido a diferenças fisiológicas apresentadas por diferentes tipos neuronais e regiões do cérebro, o estresse oxidativo pode agir de forma diferente nas mesmas, com o hipocampo, amígdala e células granulares cerebelares se mostrando mais suscetíveis ao mesmo, possivelmente devido à grande atividade bioquímica destas regiões. Células do tipo piramidal e granulares de DG são conhecidas pela sua suscetibilidade ao estresse oxidativa, e por regular a plasticidade, fatores de neurogênese e a capacidade regenerativa do cérebro, danos nessas áreas se refletem em comprometimento cognitivo e/ou motor (SALIM 2016, WANG; MICHAELIS, 2010).

São vários os distúrbios neurológicos conhecidos atualmente, com diferentes fisiopatologias, e modos de progressão, com diferentes níveis de comprometimento, físicos e/ou cognitivos, sobre os quais o estresse oxidativo pode ter efeito, como a doença de Alzheimer, de Parkinson e de Huntington, esclerose múltipla, depressão, transtornos bipolar, de ansiedade e do espectro autista (SALIM 2016). Alguns serão abordados a seguir.

DOENÇA DE PARKINSON

A doença de Parkinson (DP) é segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, atingindo cerca de 8,5 milhões de pessoas em 2019 (CAI et al 2024), sendo, majoritariamente, pessoas idosas, com um aumento de casos em indivíduos de faixa etária a partir dos 70 anos, chegando ao seu pico com 85 a 89 anos. Ela atinge cerca de 1,5 vezes mais homens do que mulheres (GAHTANI et al 2024).

Os fatores que levam ao desenvolvimento da doença não são completamente elucidados, mas sabe-se que podem ser relacionados tanto de fatores ambientais, como estresse oxidativo, neuroinflamação e dano mitocondrial, como mutações ou pré-disposições genéticos. Apesar de não ter cura, existem tratamentos, tanto medicamentosos, que, num geral, buscam aumentar as concentrações de dopamina na fenda sináptica, por meio de agonistas e/ou inibidores da sua recaptação, assim como fisioterápicos, focados no fortalecimento muscular, que buscam diminuir a gravidade dos sintomas (GAHTANI et al 2024, CAI et al 2024).

A DP é caracterizada, principalmente, pela formação de corpos de Lewy e a morte de neurônios dopaminérgicos, principalmente dos presentes na substância negra. Os corpos de Lewy são inclusões citoplasmáticas eosinofílicas, compostas por proteínas como a α -sinucleína e ubiquitina, que são tóxicos para as células neuronais, instaurando um processo inflamatório e a morte de células neuronais (MURAKAMI et al 2023).

A morte de neurônios dopaminérgicos, por sua vez, causa uma diminuição de dopamina nas regiões afetadas. Como o neurotransmissor é responsável, principalmente, por funções motoras, tal VIES é muito afetado pela doença, tanto é que seus principais sintomas são, entre outros, bradicinesia, tremores de repouso, lentidão de movimentos, rigidez postural e problemas com equilíbrio, podendo levar o paciente à quedas frequentes (GAHTANI et al 2024, WANG et al 2024, BABU et al. 2024, CAI et al 2024).

Devido a morte neuronal, a doença também acompanha sintomas neurológicos, como insônia, psicopatia, anosmia, depressão, déficits cognitivos e de memória, o que, juntamente com os sintomas motores, afeta, e muito, a qualidade de vida do paciente e sua independência (GAHTANI et al 2024, CAI et al 2024).

Estresse oxidativo na DP

Níveis elevados de ERO já são relacionados à DP, sendo observados em pacientes post-mortem, o que pode ser explicado devido à disfunção mitocondrial e síntese aumentada de óxido nítrico induzível (NOi), o que, inclusive, explica seus modelos de indução experimentais, que, de maneira geral, atuam inibindo a cadeia transportadora de elétrons da mitocôndria, promovendo um aumento na produção de ROS, que culmina na morte dos neurônios afetados (GOPINATH et al 2023).

Como já dito, o estresse oxidativo, mesmo que de baixo grau, crônico, aumentado naturalmente devido ao envelhecimento, ou por fatores externos, incluindo outras patologias, leva ao dano oxidativo à biomoléculas, como, por exemplo, proteínas. Formas oxidativamente modificadas da proteína α -sinucleína sofrem mais facilmente agregação, fazendo com que o estresse oxidativo esteja diretamente à formação de agregados de α -sinucleína, contribuindo para o desenvolvimento da fisiopatologia da doença. Estes agregados, por sua vez, geram ainda mais ERO intracelulares, culminando em um ciclo vicioso e progressivo, que leva a morte neuronal (SALIM 2016, GAHTANI et al 2024, BABU et al. 2024).

A perda seletiva de neurônios dopaminérgicos também pode estar relacionada ao estresse oxidativo, uma vez que o próprio metabolismo da dopamina é um gerador de estresse oxidativo. Isto se dá, entre outros fatores, pelo aumento do cálcio e ferro durante o processo, o que aumenta a produção de ERO, e pela diminuição da atividade da glutatona, um antioxidante importante, levando ao acúmulo e produção de estresse oxidativo (GAHTANI et al 2024, BABU et al. 2024).

Outro agravante é a capacidade da própria dopamina poder ser convertida em ERO, tanto por processos de auto oxidação, como pela ação de enzimas, como monoamina-oxidases (MAO), e sabe-se que a isoforma MAO-B é aumentada com o envelhecimento. Durante esse processo, são produzidas quinonas e semiquinonas de dopamina, responsáveis por oxidar várias proteínas relacionadas à DP, como a própria α -sinucleína, a DJ-1, a parkina, o transportador de dopamina, a tirosina hidroxilase e a superóxido dismutase-2 (SOD-2), afetando seu poder antioxidante. Além disso, as quinonas de dopamina, são oxidadas a aminocromo, que gera radicais superóxido, e por fim, formam neuromelanina, que se acumula no tecido cerebral, podendo afetar suas funções (GAHTANI et al 2024, BABU et al 2024).

Devido ao acúmulo de proteínas, e outras biomoléculas, oxidadas, ocorre a ativação do sistema de defesa do organismo, a micróglia, no caso de oxidação neurológica, sendo instaurado um processo inflamatório crônico. Entre outros impactos, a neuroinflamação causa o aumento da expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2), que, por sua vez, é capaz de promover o aumento na produção dos ERO, como de óxido nítrico e superóxido, levando à um aumento do estresse oxidativo, perpetuando a neurodegeneração (GAHTANI et al 2024, BABU et al 2024, CAI et al 2024).

DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais frequente das demências em idosos. Caracteriza-se por ser um transtorno neurodegenerativo progressivo e irreversível, de surgimento gradual e de origem multifatorial, marcada por perda de memória e deterioração cognitiva. Sua prevalência aumenta de acordo com a idade, atingindo aproximadamente 10% dos indivíduos acima de 65 anos e cerca de 50% das pessoas com mais de 85 anos. Em relação ao impacto global, estima-se que mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo estejam vivendo atualmente com a doença, com projeção de quadruplicar até 2050 (MASTERS et al., 2015).

É uma doença de evolução lenta e insidiosa, podendo estar presente no indivíduo sem manifestações clínicas nos primeiros anos. Inicialmente os sintomas são marcados por esquecimentos, perdas sutis da memória recente e dificuldade no trabalho, progredindo para perda mais acentuada da memória, incapacidade de realizar tarefas complexas e chegando na fase avançada quando o paciente tem grave dificuldade funcional, e necessita de auxílio para realizar atividades como se alimentar e vestir (KUCMANSKI et al., 2016).

O diagnóstico é baseado na observação clínica, que inclui testes avaliativos de declínio cognitivo, exames de sangue, para excluir outras causas para os sintomas, e exames de neuroimagens, como tomografia computadorizada ou imagem por ressonância magnética, que podem mostrar lesões ou atrofia no cérebro. Entretanto, os exames de imagem não podem distinguir o envelhecimento natural do cérebro do envelhecimento causado pela doença. Dessa forma, o diagnóstico só pode ser confirmado após a morte por meio de uma biópsia de tecido (NITZSCHE; MORAES; TAVARES JÚNIOR, 2015).

Apesar da causa da doença ainda não ter sido completamente elucidada, sabe-se que sua fisiopatologia está associada à presença de placas senis composta de agregados da proteína beta-amiloide ($A\beta$) e de emaranhados neurofibrilares (NFTs) contendo a proteína Tau, que causam lesões em áreas específicas do cérebro (FALCO et al., 2015).

A proteína $A\beta$ deriva da clivagem da proteína precursora amiloide (PPA), uma glicoproteína transmembranar presente nas membranas neurais, com importante função na neuroplasticidade e proteção do cérebro contra infecções. Quando a clivagem de PPA pode se dar pela via amiloidogênica, a PPA é clivada pela β -secretase e, em seguida, pela γ -secretase, dando origem a um peptídeo com características de insolubilidade e predisposição para agregar-se, e formando placas senis no espaço extracelular. Esses agregados de $A\beta$ causam interferência na comunicação sináptica, diminuem a plasticidade neuronal e promovem a inflamação, levando à disfunção sináptica e, conseqüentemente, à morte neuronal (ZHANG et al., 2011, MASTERS et al., 2015).

Já os emaranhados neurofibrilares são alterações intracelulares encontradas no citoplasma dos neurônios formados pela agregação da proteína Tau, que tem como principal função estabilizar os microtúbulos, mantendo a estrutura do citoesqueleto e a

interação entre a actina e os neurofilamentos (WANG; MANDELKOW, 2015). Porém, na doença de Alzheimer, ocorre a hiperfosforilação anormal da proteína Tau que é resultado da hiperativação de quinases e hipoativação de fosforilases, o que leva a mudanças estruturais e conformacionais da proteína. Essa adição anormal de grupo fosfato na proteína Tau, faz com que ela se dissocie dos microtúbulos, danificando-os, e desregulando as vias de sinalização, comprometendo o funcionamento mitocondrial, e, conseqüentemente, desencadeando um fenômeno de toxicidade, com posterior impedimento no transporte axonal, contribuindo para os déficits cognitivos que caracterizam a demência (IQBAL; LIU; GONG, 2015).

ESTRESSE OXIDATIVO NA DA

Segundo Aran e Singh (2023), a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo estão intimamente relacionados com a doença de Alzheimer, uma vez que os agregados de A β e NFTs podem causar disfunção mitocondrial. Considerando que as mitocôndrias são a maior fonte de ERO do organismo, a desregulação do seu funcionamento acarreta no comprometimento da cadeia respiratória mitocondrial, resultando na diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), e aumento dos ERO, afetando especialmente os neurônios que têm alta demanda energética.

Além disso, estudos recentes sugerem que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo podem estar interligados com outros processos como o de disfunção da autofagia, que compromete a capacidade das células de eliminar proteínas mal dobradas e organelas danificadas, contribuindo para a acumulação de agregados protéicos, como as próprias placas de β -amiloide (NIXON; YANG, 2011). Da mesma forma, a interrupção do transporte axonal, por sua vez, pode agravar a escassez de energia nos neurônios, especialmente em regiões distais, exacerbando o comprometimento sináptico e levando à degeneração neuronal (ARAN; SINGH, 2023).

Também, é importante apontar que a neuroinflamação, caracterizada pela ativação crônica de células da microglia e dos astrócitos, desempenha um papel crucial na progressão da DA. A neuroinflamação pode agravar o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial, criando um ciclo vicioso que acelera a degeneração neuronal (BHANDARI et al., 2024).

Embora o estresse oxidativo não seja a única causa da DA, desempenha um papel significativo no seu desenvolvimento e progressão, visto que ele acarreta danos oxidativos a lipídios, proteínas e DNA, acentuando a disfunção neuronal e promovendo a morte celular (BUTTERFIELD; HALLIWELL, 2019). Dessa maneira, a diminuição do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial são métodos terapêuticos essenciais para prevenir ou retardar o desenvolvimento da DA. Isso pode incluir o uso de antioxidantes, mudanças no estilo de vida e uso de medicamentos direcionados às vias implicadas na geração de EROs e na função mitocondrial (HUSAIN et al., 2023).

TRANSTORNO BIPOLAR

O transtorno bipolar (TB) é um distúrbio psiquiátrico crônico que afeta aproximadamente 140 milhões de pessoas em todo o mundo, correspondendo a cerca de 1% a 2% da população global (BRASIL, 2022). A condição é caracterizada por oscilações de humor, alternando entre períodos de euforia, conhecidos como mania ou hipomania, e episódios depressivos. Esses episódios são intercalados por intervalos de remissão dos sintomas, cuja duração é variável, causando impacto direto nas esferas social, ocupacional e emocional dos indivíduos afetados (MADIREDDY; MADIREDDY, 2022; MARINHO et al., 2024).

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5), o transtorno bipolar pode ser classificado em dois tipos principais: o Tipo I, caracterizado por episódios maníacos persistentes, com ou sem estados psicóticos; e o Tipo II, que envolve episódios de hipomania e depressão maior, manifestados por sintomas como anedonia, pessimismo acentuado e hipersonia (CORDIOLI, et al., 2014; MADEIRA et al., 2020; MOREIRA et al., 2024).

O diagnóstico do transtorno bipolar é complexo, dado que a apresentação clínica pode variar significativamente entre os indivíduos. Embora o quadro clássico inclua os episódios de mania e depressão, muitos pacientes inicialmente exibem sintomas mais sutis, como distímia e hipomania leve, particularmente durante a adolescência ou no início da vida adulta, entre os 18 e 25 anos de idade (BRASIL, 2022; SANTOS et al, 2022). No entanto, novos estudos epidemiológicos sugerem um pico de incidência tardia, entre 45 e 55 anos, caracterizado pelo desenvolvimento posterior de sintomas maníacos clássicos mais evidentes, como aceleração do pensamento, impulsividade e uma redução significativa na necessidade de sono (PALSSON et al., 2022).

A progressão do transtorno bipolar é marcada por episódios cada vez mais frequentes e intensos ao longo do tempo, acarretando uma alta morbidade e mortalidade, associada a taxas elevadas de suicídio (FURIO et al., 2020; LUCAS et al., 2023). Além disso, a instabilidade emocional característica da doença compromete a produtividade dos indivíduos, resultando em altos índices de absenteísmo e comprometendo suas relações sociais, ocupacionais e profissionais (BERK et al., 2017).

A fisiopatologia do transtorno bipolar é complexa e multifatorial. Evidências indicam que disfunções mitocondriais, alterações nos sistemas de neurotransmissão (incluindo os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico e glutamatérgico), além de distúrbios na neuroplasticidade, desempenham papéis centrais no desenvolvimento dos sintomas maníacos e depressivos da doença, além de responsáveis pela neuroprogressão da doença (BUENO et al., 2023; CYRINO et al., 2020; VIEIRA et al., 2005).

Estresse Oxidativo no TB

O papel do estresse oxidativo na fisiopatologia do TB tem sido amplamente estudado nos últimos anos, sendo considerado um componente crucial para a compreensão da progressão da doença (SANTOS e ANDRADE, 2022). No contexto do transtorno bipolar, há evidências de que o aumento do estresse oxidativo contribui significativamente para a neuroprogressão, através de danos a lipídios, proteínas e ao DNA, resultando em disfunções celulares e comprometimento mitocondrial (BERK et al., 2017; CYRINO et al., 2020; SANTOS e ANDRADE, 2022; VASQUES E FONSECA, 2018).

As mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia celular, desempenham um papel central no estresse oxidativo, uma vez que a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial é uma das principais fontes de ERO. Nos pacientes bipolares, a disfunção mitocondrial está associada à redução da capacidade antioxidante celular, exacerbando a produção de radicais livres e contribuindo para o aumento do estresse oxidativo (CYRINO et al., 2020).

Esse aumento no estresse oxidativo tem efeitos diretos sobre a função neuronal, potencializando os sintomas do transtorno bipolar, tanto durante os episódios maníacos quanto depressivos. Marcadores de estresse oxidativo, como a peroxidação lipídica e o óxido nítrico, são encontrados em níveis elevados em pacientes bipolares, enquanto os níveis de antioxidantes estão reduzidos, o que sugere uma maior vulnerabilidade a danos oxidativos (CYRINO et al., 2020).

Além disso, há indícios de que o estresse oxidativo está diretamente ligado às alterações neuroanatômicas observadas no transtorno bipolar, incluindo o encurtamento dos telômeros e a redução do volume de regiões cerebrais críticas, como o hipocampo. Essas alterações estruturais corroboram a hipótese de que o estresse oxidativo contribui para a deterioração progressiva do cérebro, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas que visem a modulação do equilíbrio redox e a proteção mitocondrial (ALVES et al., 2023).

TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição do neuro desenvolvimento complexa que se manifesta precocemente, geralmente antes dos três anos de idade, e perdura ao longo de toda a vida, e cuja prevalência mundial quase dobrou recentemente. Suas principais características incluem dificuldades nas áreas de comunicação e interação social, comportamentos repetitivos, além de interesses restritos e intensos, fenótipo pelo qual, inclusive, é feito o diagnóstico. Porém várias outras condições menos típicas podem estar associadas, como função imunológica prejudicada, distúrbios gastrointestinais, transtornos metabólicos e, no caso de adultos, existe uma predisposição para desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. O TEA é dividido em diferentes graus de suporte, que descrevem o comprometimento do indivíduo, o que torna o espectro bastante amplo, abrangendo desde aqueles que necessitam de suporte mínimo até os que requerem acompanhamento e assistência constantes (THORSEN, et al 2016, 2020, ZAREZADEH et al, 2023).

A etiologia do TEA ainda não está completamente elucidada, mas acredita-se em interações ambientais, processos inflamatórios passados pela mãe, relacionados à deficiências nutricionais, como de folato ou vitamina D, ou alterações genéticas. (ZAREZADEH, et al 2023, PARKER et al 2017)

As alterações genéticas desempenham um papel fundamental no TEA, com várias mutações e variações genéticas sendo identificadas como associadas à condição. Apenas alguns casos de TEA são diretamente relacionados por defeitos em um único gene ou cromossomo e, como tal, pode ser considerado como tendo herança multifatorial com múltiplos genes em ação. Muitas dessas mutações afetam genes que são críticos para o funcionamento e a formação das sinapses assim como também podem interferir na remodelação da cromatina, metabolismo e tradução de mRNA (BJØRKLUND et al., 2020 THORSEN, et al 2020). Conseqüentemente, essas disfunções genéticas podem contribuir para os desafios comportamentais e cognitivos observados em indivíduos com TEA, afetando sua capacidade de interação social, comunicação e aprendizado (MATTEW, GUPTA 2006).

ESTRESSE OXIDATIVO NO TEA

O estresse oxidativo vem ganhando espaço nas pesquisas referentes ao TAE que observaram níveis de estresse oxidativo em seus indivíduos, da mesma forma que observaram diminuições nos níveis de antioxidantes, possivelmente devido à dieta restritiva que muitos pacientes adotam. O que fez com que o mesmo fosse proposto como forma terapêutica complementar, o que levou à significativa melhoria dos pacientes em relação ao comportamento, interação social e comunicação verbal (THORSEN, et al 2016, 2020, ZAREZADEH et al 2023).

Da mesma forma, atualmente o próprio estresse oxidativo está sendo apontado como uma das causas para o autismo. Uma das hipóteses levantadas são as toxinas ambientais, fontes de estresse oxidativo, às quais a população vem sendo exposta. Por exemplo, a exposição materna à pesticidas organofosforados é um fator de risco já bem conhecido, e reproduzido em laboratório, para o desenvolvimento de proles autistas (PARKER et al 2023).

Um efeito do estresse oxidativo no cérebro é o impacto do mesmo sobre a neurotransmissão, ou seja, a comunicação entre os neurônios. As EROs podem interferir tanto na liberação quanto na recepção de neurotransmissores, alterando a sinalização neural e prejudicando a comunicação eficiente entre diferentes regiões do cérebro. Esse desequilíbrio na neurotransmissão pode estar relacionado aos déficits sociais, cognitivos e comportamentais observados no TEA, contribuindo para as dificuldades de interação social, padrões repetitivos de comportamento e interesses restritos. As implicações do estresse oxidativo no desenvolvimento cerebral são particularmente importantes durante as fases críticas de maturação do cérebro. Durante esses períodos, o excesso de EROs

pode comprometer a maturação das sinapses e a formação de circuitos neurais funcionais, afetando permanentemente a forma como o cérebro se desenvolve e processa informações. Esse impacto no desenvolvimento pode ser uma das causas subjacentes dos sintomas observados no espectro autista (BJØRKLUND et al. 2020)

Como quando centralizado na região neuronal, o estresse oxidativo pode causar danos aos neurônios e células da glia, comprometendo, ainda mais, seu funcionamento. Sendo assim, teoricamente, os tratamentos com antioxidantes poderiam ajudar a preservar a integridade das sinapses e melhorar a plasticidade sináptica, que é crucial para a adaptação neuronal e o desenvolvimento cognitivo, aliviando os sintomas comportamentais e sociais associados ao TEA, como as dificuldades de interação social, comunicação e flexibilidade cognitiva (ANDREONE, LACOSTE 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas informações apresentadas no presente capítulo, é inegável a interferência do estresse oxidativo em diversas desordens neurológicas, assim como em diversos outros processos fisiológicos do corpo. Assim como entende-se a necessidade de dar a devida importância ao mesmo, sendo imprescindível o desenvolvimento de pesquisas relacionando-o com as mais diversas patologias, para que possa ser levado em consideração para o tratamento, ou até mesmo a prevenção, das mesmas.

REFERÊNCIAS

ADWAS, A.A. et al. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. **Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering**, v. 6, n. 1, p. 43–47, 21 fev. 2019.

ALVES, M.P.P., et al. Neurobiologia e Multifatoriedade do Cérebro com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 6521-6546, 2023.

ANDREONE, B. J.; LACOSTE, B.; GU, C. Neuronal and Vascular Interactions. **Annual Review of Neuroscience**, v. 38, n. 1, p. 25–46, 8 jul. 2015.

ARAN, K.R.; SINGH, S. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease—A step towards mitochondria based therapeutic strategies. **Ageing and Health Research**, v. 3, n. 4, p. 100169, 1 dez. 2023.

BABU, A.H. et al. Antiparkinson potential of khellin on rotenone-induced Parkinson's disease in a zebrafish model. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 284, p. 109997, out. 2024.

BARBOSA, K.B.F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, ago. 2010.

BERK, M., et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. **World psychiatry**, v. 16, n. 3, p. 236–244, 2017.

- BHANDARI, M. et al. **Targeting angiogenesis, inflammation, and oxidative stress in Alzheimer's diseases**. Elsevier eBooks, p. 215–249, 1 jan. 2024.
- BJØRKLUND, G. et al. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. **Molecular Neurobiology**, v. 57, n. 5, p. 2314–2332, 5 fev. 2020.
- BLOCK, M.L.; CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. **Trends in Neurosciences**, v. 32, n. 9, p. 506–516, set. 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde mental - Transtorno bipolar afeta cerca de 140 milhões de pessoas no mundo, 2022.
- BUENO, M.O. et al. **Transtorno bipolar e obesidade: Correlações fisiopatológicas**. Seven Editora, Capítulo 71, p. 866–878, 2023.
- BUTTERFIELD, D. A.; HALLIWELL, B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 20, n. 3, p. 148–160, 8 fev. 2019.
- CAI, P. et al. V-set and immunoglobulin domain containing 4 inhibits oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation to attenuate Parkinson's disease progression by activating the JAK2/STAT3 pathway. **Journal of Neuroimmunology**, p. 578345–578345, 1 abr. 2024.
- CORDIOLI, A.V. et al. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5ª Ed. p. 992. American Psychiatric Association. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- CYRINO, L.A.R. et al. Bioquímica mitocondrial e estresse oxidativo no transtorno bipolar: novos horizontes. **Revista Contexto & Saúde**, v. 20, n. 39, 2020.
- FALCO, A. D. et al. Alzheimer's disease: Etiological hypotheses and treatment perspectives. **Química Nova**, v. 39, n. 1, 2015.
- FURIO, M.A. et al. Characterization of rapid cycling bipolar patients presenting with major depressive episode within the BRIDGE-II-MIX study. **Bipolar Disorders**, v. 23, n. 4, p. 391–399, 2021.
- GAHTANI, R. M. et al. Combating Parkinson's Disease with Plant-Derived Polyphenols: Targeting Oxidative Stress and Neuroinflammation. **Neurochemistry international**, v. 178, p. 105798–105798, 1 set. 2024.
- GOPINATH, A. et al. The complex role of inflammation and gliotransmitters in Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 176, p. 105940, jan. 2023.
- GUPTA, A. R.; STATE, M. W. Autismo: genética. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 28, n. suppl 1, p. s29–s38, maio 2006.
- HUSAIN, S. et al. Effects of a lifestyle intervention on the biomarkers of oxidative stress in non-communicable diseases: A systematic review. **Frontiers in Aging**, v. 4, 9 mar. 2023.
- IQBAL, K.; LIU, F.; GONG, C.-X. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 1, p. 15–27, 4 //dez. 2015.

- KUCMANSKI, L. S. et al. Alzheimer's disease: challenges faced by family caregivers. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 19, n. 6, p. 1022–1029, dez. 2016.
- LUCAS, E.M. et al. Como o trauma e agentes estressores na infância podem levar ao desenvolvimento do transtorno bipolar na vida adulta. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 5, p. 5650–5664, 2023.
- MADEIRA, N. et al. Morphometry and gyrification in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative MRI study. **NeuroImage: Clinical**, v. 26, n. 102220, 2020.
- MADIREDDY, S.; MADIREDDY, S. Therapeutic Interventions to Mitigate Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress–Induced Damage in Patients with Bipolar Disorder. **International Journal Molecular Science**, v. 23, n. 1844, 2022.
- MARINHO, K.K., et al., Principais aspectos clínicos do transtorno bipolar: uma revisão sistemática de literatura, **Journal of Social Issues and Health Sciences**, v.1, n. 5, p.1-11, 2024.
- MASTERS, C. L. et al. Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 15056, p. 15056, 15 out. 2015.
- MOREIRA, C.N., et al. O diagnóstico precoce em pacientes portadores de transtorno bipolar: uma revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE**, v.10.n.03, 2024.
- MURAKAMI, H. et al. IgG index of cerebrospinal fluid can reflect pathophysiology associated with Lewy bodies in Parkinson's disease. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 452, p. 120760, 15 set. 2023.
- NITZSCHE, B.O.; MORAES, H.P.; TAVARES JÚNIOR, A.R. Alzheimer's disease: new guidelines for diagnosis. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 2, 2015.
- NIXON, R.A.; YANG, D.S. Autophagy failure in Alzheimer's disease—locating the primary defect. **Neurobiology of Disease**, v. 43, n. 1, p. 38–45, jul. 2011.
- PÅLSSON, E. et al. Cohort profile: the Swedish National Quality Register for bipolar disorder(Bipolär). **BMJ open**, v. 12, n. 12, e064385, 2022.
- PARKER, W. et al. The role of oxidative stress, inflammation and acetaminophen exposure from birth to early childhood in the induction of autism. **Journal of International Medical Research**, v. 45, n. 2, p. 407–438, 16 mar. 2017.
- SALIM, S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 360, n. 1, p. 201–205, 17 out. 2016.
- SANTOS, E.R. et al. As enigmáticas facetas genéticas, inflamatórias e ambientais e do transtorno bipolar: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, e307111436310, 2022.
- SANTOS, I.C. ANDRADE, L.G. O papel dos antioxidantes na prevenção de doenças. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE**, v.8, n. 3, 2022.
- SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D.P. Oxidative Stress. **Annual Review of Biochemistry**, v. 86, n. 1, p. 715–748, 20 jun. 2017.

THORSEN, M. Oxidative stress, metabolic and mitochondrial abnormalities associated with autism spectrum disorder. **Progress in molecular biology and translational science**, p. 331–354, 1 jan. 2020.

THORSEN, M.B. et al. Oxidative stress – A promising candidate in explaining the neurobiology of autism spectrum disorders. **European Psychiatry**, v. 33, n. S1, p. S182–S182, mar. 2016.

VASQUES, M.A.A.; FONSECA, E.B.M. Estresse oxidativo, exercício físico e saúde encefálica. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 7, n. 1, 2018.

VIEIRA, R.M., et al. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, p. 28–33, 2005.

WANG, X.; MICHAELIS, E.K. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. **Frontiers in Aging Neuroscience**, 2010.

WANG, Y. et al. Cys fluorescent probe precisely modified by fluorine revealing oxidative stress mechanism in Parkinson's disease. **Nano Today**, v. 57, p. 102401–102401, 13 jul. 2024.

WANG, Y.; MANDELKOW, E. Tau in physiology and pathology. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 1, p. 22–35, 3 dez. 2015.

ZAREZADEH, M. et al. Dietary pattern in autism increases the need for probiotic supplementation: A comprehensive narrative and systematic review on oxidative stress hypothesis. **Clinical Nutrition**, v. 42, n. 8, p. 1330–1358, 1 ago. 2023.

ZHANG, H. et al. Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. **Journal of Neurochemistry**, v. 120, p. 9–21, 28 nov. 2011.