

---

# O papel dos polifenóis na Doença de Alzheimer: revisão sistemática

*Role of polyphenols in Alzheimer's Disease: systematic review*

Joseane F. Cardoso<sup>1</sup>, Elisa A. Jackix<sup>1</sup>, Luciana Pietro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Curso de Nutrição da Universidade Paulista, Campinas-SP, Brasil.

---

## Resumo

**Objetivo** – Verificar o papel dos polifenóis na neuroproteção da DA. **Métodos** – Foram utilizados artigos originais relacionados com experimentos “*in vivo*” em camundongos transgênicos em Inglês e Português, publicados entre 2007-2014 nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Lilacs*. **Resultados** – Estudos evidenciaram que a administração oral de vários tipos de compostos polifenólicos mostraram o possível efeito protetor contra a DA em ratos transgênicos atuando sobre a inflamação causada por deposição de placa  $\beta$ -amilóide, diminuindo a inflamação e evitando a progressão da DA. **Conclusão** – Conclui-se que os polifenóis administrados por via oral têm um papel neuroprotetor na DA, reduzindo a gravidade dos sintomas, contribuindo para a atenuação da progressão da doença.

**Descritores:** Doença de Alzheimer; Polifenóis

## Abstract

**Objective** – To check polyphenols role in DA neuroprotection. **Methods** – Original articles reporting “*in vivo*” experiments on transgenic mice in English and Portuguese, published from 2007 to 2014 in *Pubmed*, *Scielo* and *Lilacs* databases. **Results** – Studies have found that oral administration of various types of polyphenolic compounds showed possible protective effect against AD in transgenic mice, by acting on the inflammation caused by deposition of  $\beta$ -amyloid plaque, decreasing such inflammation and preventing the progression of AD. **Conclusion** – We conclude that polyphenols administered orally have a neuroprotective role on AD, mitigating the severity of the symptoms, and contributing to the attenuation of the progression of the disease.

**Descriptors:** Alzheimer's disease; Polyphenols

---

## Introdução

Estima-se nos tempos atuais que aproximadamente 35,5 milhões de pessoas sofrem com a demência em todo o mundo. Acredita-se que este número irá praticamente duplicar a cada 20 anos, chegando em 2030 a 65,7 milhões, e em 2050 a 115,4 milhões, de acordo com os dados do Relatório de 2012 da Organização Mundial da Saúde (OMS) elaborado junto com a “Associação Internacional de Doença de Alzheimer” (ADI)<sup>1</sup>.

Por mais de três décadas vem sendo pesquisada a cura para a Doença de Alzheimer (DA), até então, não elucidada. A DA possui caráter progressivo e degenerativo, apresentando alterações neuropatológicas, emaranhados neurofibrilares intracelulares advindos de aglomerados intracelulares da proteína TAU (Tau), em conjunto com microtúbulos hiperfosforilados, placas extracelulares e perda neuronal<sup>2</sup>.

Os emaranhados estão presentes no córtex entorrinal, hipocampo, amígdala, córtices de associações frontais, lóbulos temporal e parietal e em alguns núcleos subcorticais que tendenciam-se à estas áreas. Sabe-se que o número de emaranhados corticais está anexo ao déficit cognitivo e convém a ser um importante marcador para que a DA possa se desenvolver.

No caso das placas extracelulares, sabe-se que são compostas por aglomeração da proteína  $\beta$  amilóide sintetizada através da clivagem subsequente da proteína precursora amilóide (APP), estando manifestadas majoritariamente nas extensões do cérebro de indivíduos diagnosticado com DA e tendo relação íntima com

perda neuronal nos locais onde estão presentes os córtices de corte, hipocampo e associação entorrinal<sup>2</sup>.

A nutrição tem papel relevante na função cognitiva e há eminência de que deficiências nutricionais subclínicas se correlacionem aos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças Neurodegenerativas, como a DA. Estudos mostram que a possibilidade de uma alimentação equilibrada e com variações, tem efeitos proeminentes, superando os suplementos, já que diversos alimentos possuem compostos bioativos e fitoquímicos com significativa qualidade e proporção divergente em relação aos suplementos, e com capacidade de potencializar os efeitos de determinados nutrientes<sup>3</sup>.

A relação entre a nutrição e a DA está hoje presente em alguns estudos *in vivo* de caráter original. Deste modo, substâncias como os polifenóis encontradas em alimentos como hortaliças, temperos naturais, grãos, ervas e frutas, foram avaliadas por meio de estudos experimentais como potencialmente protetoras à DA, com base na estrutura pela qual os anéis polifenólicos ligam-se aos outros<sup>4</sup>.

Os Polifenóis possuem capacidade de gerar efeitos biológicos, como por exemplo, o sequestro de radicais de oxigênio e modulação da eficiência de algumas enzimas, além de atuarem como agente anti-inflamatório, antialérgico e antibiótico. No caso de compostos específicos, observa-se altas concentrações em determinados alimentos, como por exemplo, a miricetina (brócolis), as antocianinas (morangos, uvas e cerejas), além das flavanonas encontradas nas frutas cítricas, a

saber: laranja e tangerina<sup>5</sup>. Os polifenóis são atuantes nas células cerebrais, impedindo a ação dos radicais livres, promovendo-as proteção, de modo que os danos degenerativos que geralmente são causados por estresse oxidativo sejam amenizados<sup>6</sup>.

Este estudo objetiva, de forma sistemática, verificar o papel dos polifenóis na neuroproteção da DA, demonstrando a relação entre a patologia citada e a administração por via oral dos polifenóis.

## Métodos

O presente trabalho realizou, por meio de revisão sistemática, a busca de artigos originais nos idiomas: inglês e português, visando estabelecer possíveis efeitos dos polifenóis na proteção da DA, bem como seu mecanismo de ação. As bases científicas utilizadas foram: *Pubmed*, *Scielo* e *Lilacs*, assim como Jornais e Revistas científicas disponíveis em formato eletrônico.

Como critério de inclusão selecionou-se artigos originais, *in vivo*, objetivando a interpretação detalhada dos dados. Em adição, foram incluídos, estudos conclusivos e com exposição das variáveis: período de es-

tudo, tipo dos compostos polifenólicos e via de administração com as respectivas quantidades.

Foram excluídas pesquisas que não tiveram relação entre polifenóis e DA, revisões bibliográficas, estudo ligado à farmacologia e polifenóis, pesquisas com compostos não polifenólicos, artigos inconclusivos, com ausência de resumo, e/ou indisponibilidades de textos completos. Assim, para cada estudo selecionado, foi realizada uma análise crítica visando verificar a validade dos resultados obtidos.

## Revisão da Literatura

Identificou-se 86 artigos nas bases de dados *Lilacs*, *Scielo* e *Pubmed*, com relação entre compostos polifenólicos e DA. Destes verificou-se 59 (68,6%) foram revisões bibliográficas; 13 (15,1%) artigos não disponibilizados e 7 (8,1%) foram estudos inconclusivos. Obtendo ao final da pesquisa sistemática 7 (8,1%) artigos originais. Sendo 5 artigos realizados na América do Norte, 1 na Europa e 1 no Continente Asiático.

Segundo estudo *in vivo* Crossi e col.<sup>7</sup> na Itália analisou-se 36 espécies de ratos transgênicos, os quais foram

**Tabela 1. Acompanhamento de estudos *in vivo*, demonstrando a relação dos polifenóis e doença de Alzheimer**

Autor, Ano e Local	Número de amostra*/Idade	Polifenóis/ Fonte e Via de administração	Dose	<i>p</i> **	Duração de estudo	Resultados na neuroproteção da DA.
Crossi e col., 2013 (Itália) <sup>7</sup>	32 ratos/ 4 Meses	Oleuropeína aglicona (Azeite de oliva). Via oral	50mg/ kg/dia	<i>P</i> <0,05	8 semanas	Efeito Positivo
Ho e col., 2009 (EUA) <sup>8</sup>	ND	Ácido fenólicos, e Flavonóides – Antocianinas (Vinho tinto). – Via oral	4ml/dia	<i>P</i> <0,05	10 meses	Efeito positivo
Santa Maria e col., 2012 (EUA) <sup>9</sup>	13 ratos/ 9 Meses	Proantocianinas (Extrato de semente de uva). – Via oral	150mg/ Kg/dia	<i>P</i> <0,05	6 meses	Efeito Positivo
Wang e col., 2008 (EUA) <sup>10</sup>	ND	Catequina, Epicatequina. (Extrato de semente de uva). – Via oral	200mg/ Kg/dia	<i>P</i> <0,05	5 meses	Efeito positivo
Hamaguchi e col., 2009 (Japão) <sup>11</sup>	50 ratos/ 5 Meses	Curcumina, Ácido Féruico, Miricetina, Ácido NDGA* e Ácido Rosmarínico.** – Via oral	1g/ kg/dia	<i>P</i> <0,05	10 meses	Efeito positivo
Garcia – Alloza e col., 2007 (EUA) <sup>12</sup>	4 ratos/ 7,5 – 8,5 Meses	Curcumina**. – Via intravenosa	7,5mg/ kg/dia	<i>P</i> <0,001	7 dias	Efeito positivo
Rojanathammanee e col. 2013 (EUA) <sup>13</sup>	6 ratos/ 12 meses	Antocianinas (Extrato de romã). – Via oral	6,25ml/L de água/dia	<i>P</i> <0,05	3 meses	Efeito positivo

ND – Não disponível. \*números de amostras \*\*Intervalo de confiança. \*Ácido Nordihidroguaiarético

\*\*Fonte não relatada no artigo pesquisado

suplementados com 50mg/kg/dia de Oleuropeína aglicona (OLE), polifenol presente no azeite de oliva. Com duração de 8 semanas, para análise dos resultados os testes utilizados foram: Testes de formação (TT), Teste de Retenção (TR) e o Teste de Reconhecimento de Objetos (ORT), de modo que ao término do estudo, os ratos foram sacrificados e seus cérebros retirados e divididos em plano sagital, para análise das regiões cortical, proteica e hipocampo.

O resultado deste estudo estabeleceu que a administração de OLE melhorou a memória e o desempenho dos ratos, quando comparado com ratos que não foram tratados com OLE, ( $p < 0,05$ ). O tamanho da placa de peptídeo  $\beta$  – amilóide (Ap), teve redução significativa na área do córtex e hipocampo, suportando o efeito protetor de OLE na fase inicial e deposição da Ap. Foi constatado uma indução a autofagia, processo que protege os neurônios da citotoxicidade do peptídeo  $\beta$  – amilóide, agindo positivamente contra a neurodegeneração relacionada com a idade, como a Doença de Alzheimer. Em adição reduziu a inflamação e declínio cognitivo das células neuronais causadas pela Ap.

Outro estudo foi de Ho e col.<sup>8</sup> que analisaram espécies de ratos transgênicos, no entanto, o material utilizado foi vinho tinto misturado a água, na quantidade de 4ml/dia (6% de etanol), que equivale ao consumo de vinho de humanos. O estudo foi dividido entre animais com consumo de vinho tinto, e animais sem consumo de vinho tinto, e teve duração de 10 meses. Ao final, seus cérebros foram colhidos, sendo que o estudo se baseou em análises da região do hipocampo e neocórtex parietal.

Como resultado, observaram que o tratamento com vinho tinto, atenuou o declínio cognitivo através do mecanismo associado a expressão do Ap no rato com DA, assim como, diminuiu a acumulação do Ap, reforçando que os polifenóis: Ácido fenólicos, antocianinas e Flavonóides presente no vinho tinto, retardaram o início da deposição de placas amilóides, atenuando a progressão da patologia já existente<sup>9</sup>.

Em adição, Santa-Maria e col.<sup>9</sup> realizaram outro estudo também em ratos transgênicos, mas desta vez analisando a ingestão do Polifenol Proantocianidinas presente no extrato de semente de uva. Observou-se que em sua administração, ocorreu um efeito positivo na melhora da função neuromuscular, diminuindo expressivamente os níveis da proteína Tau hiperfosforilada nos ratos tratados.

Na mesma linha de estudo, Wang e col.<sup>10</sup> investigaram a administração de 200mg/kg/dia de extrato de semente de uva, equivalente a 1g/dia de polifenóis para humanos. Foi observado a diminuição de 30-50% dos Ap ( $p < 0,05$ ), suportando que o extrato de semente de uva tem papel efetivo na prevenção de aglomeração de Ap que influencia a DA. Em adição sugeriu-se que o polifenol extraído da semente e casca da uva têm efeitos anti-inflamatórios e atenuante na deterioração cognitiva nos ratos com DA.

Hamaguchi e col.<sup>11</sup> analisaram 50 ratos transgênicos,

após 10 meses de administração de 1g/kg/dia advindos dos polifenóis: Curcumina (N=8), ácido Féruico (N=7), Miricetina (N=9), ácido NDGA (N=9) e Ácido Rosmarínico (N=8), em comparação com o grupo controle (N=9). O resultado mostrou que na administração do NDGA e ácido romanístico, houve uma diminuição do Ap no cérebro dos ratos. Nos grupos tratados com a curcumina e miricetina, ocorreram mudanças quanto ao perfil do Ap, no entanto, sem diminuição da deposição do Ap. Quanto ao ácido Féruico, verificou-se não ter contribuições significativas para a aglomeração do Ap. A saber, a curcumina, ácido muscarínico, Ácido féruico estão presente em alimentos como cebola, frutas vermelho-arroxeadas, como a uva e vinho tinto.

Garcia – Alloza e col.<sup>12</sup> diferentemente das vias relatadas nos estudos anteriores, realizaram um estudo onde administraram 7,5mg/kg/dia de curcumina injetável durante 7 dias consecutivos em ratos transgênicos. Os resultados mostraram que a curcumina atravessou a barreira hemato-encefálica e das placas amilóides, provocando a diminuição destas placas. A curcumina, teve leve significância quanto as mudanças dos dendritos distróficos e curvatura anormal dos mesmos, suportando a ocorrência da inversão da Ap nos ratos tratados, mostrando suposta eficácia na prevenção de inflamação e neurotoxicidade adjunta a DA.

Em outro estudo, Rojanathammanee e col.<sup>13</sup> analisaram o cérebro dos ratos transgênicos após a ingestão de 6,25ml/L de extrato de romã diluído em água. Verificou-se que após 3 meses de alimentação com extrato de romã, estes animais diminuíram o caminho para escapar do labirinto do teste de Barnes ( $p < 0,05$ ). Neste teste os ratos foram colocados em uma grande mesa circular, com labirinto e furos, onde havia somente um buraco que os levassem ao caminho de fuga, sendo motivados por uma luz brilhante sobre a mesa. No início do teste os ratos foram adaptados ao local por 4 dias consecutivos. O teste durou por volta de 12 dias, avaliando memória a longo prazo, e 5 dias para avaliar a memória de curto prazo ( $P < 0,05$ ). Em análise imunocitoquímica demonstrou-se atenuação na deposição da placa Ap, concluindo que o consumo de Romã provoca efeitos anti-inflamatórios no cérebro e atenua a progressão da Doença de Alzheimer.

## Discussão

Os fatores genéticos são de extrema relevância na DA em estado tardio. No entanto o estilo de vida, incluindo consumo demasiado de gordura Trans, saturadas, alimentos fritos, com baixa de alimentos fontes em nutrientes, exposição a substâncias tóxicas, podem influenciar na progressão e aparecimento da DA. Os hábitos alimentares estão sendo analisados, e o consumo de alimentos ricos em polifenóis tem provocado interesse em diversos pesquisadores, quem vem estudando o papel dietético dos polifenóis para a proteção em favor do não aparecimento e/ou progressão da DA<sup>8</sup>.

Nos estudos apresentados por Santa – Maria e col.<sup>9</sup> e Wang e col.<sup>10</sup> foi demonstrado que o consumo dietético de polifenóis, encontrados no extrato de semente de uva na proporção de 150mg/kg/dia (Proantocianinas), e 200mg/kg/dia (Catequinas e Epicatequinas), respectivamente, auxiliam na inibição da Tau. Os resultados estabeleceram que, a administração do extrato de uva participa da inibição da agregação da Tau, por dois mecanismos: o extrato de semente de uva reverte a agregação da Tau ao ativar as fosfatases de proteína Tau pela redução da atividade das quinases da proteína Tau ou evitando a formação anormal da proteína Tau; e o extrato de semente de uva também evita a agregação da Tau, dissociando os agregados de Tau no cérebro dos ratos<sup>9</sup>.

Sabendo que o acúmulo do peptídeo  $\beta$  – amilóide está relacionado de forma íntima com a neurotoxicidade presente na DA, um estudo anterior mediou a redução da oligomerização do peptídeo  $\beta$  amilóide, o que levou a melhora na deterioração cognitiva<sup>10</sup>.

Outra proposta de estudo verificou o consumo de vinho tinto, ácido fenólicos e flavonóides, demonstrando que a administração de 4ml/dia diluída na água dos ratos, suportam a hipótese de que os polifenóis presentes no vinho tinto são responsáveis pela anti-agregação do peptídeo  $\beta$  – amilóide e promoção da  $\beta$  – secretase que tem ação anti-amiloidogênica no cérebro<sup>8</sup>.

Os três estudos que utilizaram os polifenóis, presentes na uva, seja na forma de extrato de semente de uva, casca de uva, e no vinho tinto, mostraram ter resultados expressivos na possibilidade de proteção para a DA, no atraso da doença e/ou redução de agravos dos sintomas.

Na análise utilizando o azeite de oliva como fonte de polifenóis, mais especificamente a Oleuropeína Aglicona (OLE), na quantidade de 50mg/kg/dia demonstrou-se que o consumo em 8 semanas, provoca uma redução no peptídeo  $\beta$  – amilóide em ratos de meia idade (6 meses), induzindo a recuperação do sistema lisossômico, em casos de disfunção deste sistema, o qual representa uma das primeiras perturbações ocorridas na DA. Em adição age na indução da autofagia que auxilia no combate a neurotoxicidade provocado pelo peptídeo  $\beta$  – amilóide, favorecendo a desmontagem da placa formada pelo  $\beta$  – amilóide. Neste estudo, observou-se que a OLE é absorvida pelo intestino, atravessando a barreira hemato-encefálica, e atingindo o interior do parênquima cerebral, contribuindo para o atraso da DA, e minimizando a gravidade de seus sintomas<sup>7</sup>.

Em outro estudo, observou-se que a administração de extrato de romã, (Antocianinas) nos ratos transgênicos, diminuiu a microgliose, atividade NFAT (Fator nuclear de células T ativadas), e concentrações de TNF –  $\beta$  – (factor  $\beta$  de necrose tumoral), o que levou a melhora comportamental. Este estudo sugere que o extrato de romã promova benefícios de forma dietética, provocando ação anti-inflamatória no sistema nervoso central, visando retardar a progressão da DA<sup>13</sup>.

Na verificação dos compostos polifenólicos, feitos por Hamaguchi e col.<sup>11</sup> destacam-se: a curcumina, ácido Férulico, Miricetina, ácido Nordihidroguaiarético (NDGA) e Ácido Rosmarínico como principais protetores à DA. Polifenóis estes, que estão presentes no Açafrão, tomate, maçã, linhaça e óregano. Segundo os autores, a oligomerização e deposição de  $\beta$  – amilóide são um dos fatores que influenciam negativamente a DA, ou seja, que contribuem para o desenvolvimento da doença. O ácido rosmarínico inibiu tanto a oligomerização, quanto a deposição do Peptídeo  $\beta$  – amilóide, seguindo pelo ácido férulico e miricetina. No entanto, o NDGA inibiu a deposição de placa, porém não a oligomerização em ratos transgênicos aos 15 meses de vida, o que representa que nem todos os polifenóis fornecem meios para o não desenvolvimento da DA, sendo necessários ensaios clínicos que evidenciem efeitos positivos destes compostos.

Diferentes da via oral utilizada nos estudos acima, por meio da via intravenosa foram administrados 7,5 mg/kg/dia de curcumina (derivada do açafrão) na cauda de ratos transgênicos aos 7,5 – 8,5 meses, durante um prazo curto de 7 dias, onde observou-se que a curcumina atravessa a barreira hemato-encefálica provocando a redução da deposição da placa amilóide *in vivo*<sup>12</sup>, o que agrega favoravelmente os achados da pesquisa anterior, mesmo que em diferentes vias.

Os polifenóis abordados nos estudos mencionados acima, mostraram ter papel anti-inflamatório, ainda que tenham ação antioxidante, no entanto, nestes estudos não usaram desta abordagem. Outros antioxidantes conhecidos, como por exemplo: Vitamina E, extrato de ginkgo-biloba parecem não contribuir na deposição do peptídeo  $\beta$  – amilóide, demonstrando resultados menos expressivos quando comparados com os polifenóis, a exemplo: curcumina, havendo necessidade de evidências sistemáticas, que abordem a ação dos antioxidantes citados na neuroproteção da DA. É válido ressaltar que a dose utilizada foi menor do que o tolerável de 2000mg/kg<sup>14-15</sup>.

De acordo com os estudos apresentados na Tabela 1, verificou-se a utilização de apenas modelos de ratos transgênicos, de genoma modificado, para o desenvolvimento da DA<sup>7-13</sup>. As idades dos ratos analisados foram entre 4 e 12 meses, idade que estavam no início os estudos, e em conclusão chegando aos 15 meses de idade.

Em se tratando de estudos feitos com humanos, há poucas abordagens que relacionam a ingestão de polifenóis com a doença de modo direto, embora outros caminhos já foram traçados, envolvendo uma dieta baseada em consumo rotineiro de alimentos ricos em polifenóis e melhora na linguagem e memória verbal.

Kesse-Guyot e col.<sup>16</sup> conduziram um estudo em que avaliaram a associação entre o consumo de polifenóis, mais precisamente os presentes no café (36,8%), chá (9,4%) e frutos (18,7%), a saber: Flavonóides e ácidos hidroxicinâmicos com a função cognitiva, durante período de 13 anos (1996-2009).

A avaliação foi feita em 2574 idosos com idade média de 66 anos, e a ingestão variou de 0,57g/dia  $\pm$  0,26 e 0,62g/dia  $\pm$  0,41g/dia entre os homens e 0,50  $\pm$  0,26g/d e 0,55  $\pm$  0,41g/dia entre as mulheres. Os resultados relacionaram a ingestão alta de polifenóis com a melhora na linguagem e memória verbal ( $p = 0,01$ ), em relação ao consumo de catequina ( $p = 0,001$ ), Teaflavina ( $p = 0,002$ ), flavonóides ( $p = 0,01$ ) e ácidos hidroxibenzóicos ( $p = 0,0004$ ), sem efeitos positivos para o funcionamento executivo, ou seja, uma capacidade geral de supervisionar seu próprio comportamento<sup>17</sup>, na ingestão diária de alimentos fontes de catequinas ( $p = 0,01$ ), proantocianidinas ( $p = 0,01$ ) e flavonóides ( $p = 0,01$ )<sup>16</sup>.

Um estudo anterior feito por Letenneur e col.<sup>18</sup> com 1.640 idosos acima de 65 anos relacionou a ingestão de flavonóides e função cognitiva no período de 10 anos (1991-2001). O aumento no consumo de flavonóides demonstrou melhora no desempenho cognitivo no começo do estudo, e observou-se evolução ao decorrer do tempo. A ingestão média de polifenóis foi de 14,33mg/dia presentes em 286,15g/dia de frutas e 242,44g/dia de vegetais, vinho tinto e chá. Sendo assim, pode-se concluir que o consumo de aproximadamente 500g de frutas e verduras por dia exerceu um efeito de melhora da cognição em idosos.

No Brasil um estudo feito por Faller e Fialho<sup>19</sup> analisou a disponibilidade dos polifenóis em frutas e hortaliças de alto índice de consumo entre os brasileiros. Foram pesquisados 12 alimentos, a saber: 6 frutas (abacaxi pérola, banana prata, laranja lima, mamão papaya, manga tommy e tangerina ponkan) e 6 hortaliças (brócolis, repolho branco, batata inglesa, tomate, cebola e cenoura).

Em adição, o teor polifenólicos das frutas resultaram entre 15,3 a 215,7mg/100g de fruta, sendo de maior teor a banana prata, e de menor teor o tomate. As hortaliças variaram o seu teor polifenólicos em 13,7mg/100g a 113,3mg/100g, representados com menor e maior teor de polifenóis do tomate e cebola, dados respectivos<sup>19</sup>.

Segundo Scalbert e Willianson (2000)<sup>20</sup> a absorção dos polifenóis pode variar, dependendo de suas estruturas em relação a biodisponibilidade. Os ácidos fenólicos são absorvidos com facilidade pelo intestino, no entanto as proantocianidinas são bem menos absorvidas por conta de seu peso molecular. Os polifenóis que apresentam sua estrutura química livres de açúcar, ou seja, as aglicona, presente no azeite de oliva podem ser absorvidas através do intestino delgado, de forma direta<sup>21</sup>. O teor de polifenóis nos alimentos podem ser reduzidos dependendo da forma de preparo. Os flavonóides e Quercetinas, presentes na cebola, por exemplo, podem diminuir em 75% no processo de cozimento, 65% em forno microondas e 30% em fritura, após 30 minutos de cocção.

A circulação da maioria dos polifenóis é feito através da ligação com a albumina, porém este processo biológico não é claro, na literatura. No entanto, é re-

latado que majoritariamente os polifenóis são absorvidos por difusão passiva, pelo fato de serem hidrofílicos e sem saturação ao passarem do lúmen para o enterócito. E pesquisas até o momento mostram que não ocorre competitividade entre os compostos polifenólicos<sup>3</sup>. Não houve estudos clínicos relacionando os polifenóis com ação neuroprotetora em indivíduos com DA, no entanto, os resultados obtidos através dos estudos com ratos, são promissores deixando uma janela aberta para novas pesquisas que possam ser realizadas.

## Conclusão

Diante do que foi verificado na literatura, estudos experimentais realizados em ratos transgênicos, e de forma indireta com análises comportamentais em humanos, sob verificação sistemática, a pesquisa realizada visou verificar o papel neuroprotetor dos polifenóis frente a uma patologia degenerativa, como a Doença de Alzheimer. Por fim, conclui-se que, os polifenóis de forma dietética, encontrados facilmente em frutas, legumes e verduras, podem contribuir, seja, amenizando os sintomas e/ou progressão da doença, até prorrogando o aparecimento da mesma. No entanto, mais estudos clínicos devem ser realizados, para confirmar os resultados encontrados em animais.

## Referências

1. World Health Organization. Dementia: a public health priority. Alzheimer's Disease International ADI [Internet]. Switzerland; 2012.
2. Revett TJ, Baker GB, Jhamandas J, Kar S. Glutamate system, amyloid  $\beta$  peptides and tau protein. J Psychiatry Neurosci. 2013; 38(1):6-23.
3. Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de nutrientes. 4ª ed. Barueri, SP: Manole; 2012.
4. Azevedo PS, Paiva SAR, Zornoff LAM. Nutrição e cardiologia: interface que não pode ser ignorada. Arq Bras Cardiol. 2014; 103(2):87-8.
5. Manach C, Scalbert A, Morand C. Polyphenols: food sources and bioavailability. Am J Clin Nutr. 2004;79(5):727-47.
6. Yunes R, Cechinel Filho V. Química de produtos naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia. 3ª ed. Santa Catarina, SC: Univali; 2012.
7. Grossi C, Rigacci S, Ambrosini S, Failli P, Berti A, Casamenti F. The polyphenol oleuropein aglycone protects TgCRND8 mice against A $\beta$  plaque pathology. PLoS One 2013;8(8)e71702.
8. Ho L, Chen LH, Wang J, Zhao W, Talcott ST. Heterogeneity in red wine polyphenolic contents differentially influences Alzheimer's disease-type neuropathology and cognitive deterioration. J Alzheimers Dis. 2009; 16(1):59-72.
9. Santa Maria I, Dias-Ruiz C, Ksiezak-Reding H, Chen A, Ho L, Wang J, Pasinetti. GM Interferes with tau aggregation *in vivo*: implication for treating tauopathy. Neurobiol Aging. 2011;33(9): 2072-81.
10. Wang J, Ho L, Zhao W, Ono K, Rosensweig C, Chen L, et al. Grape-derived polyphenolics prevent A $\beta$  Oligomerization and attenuate cognitive deterioration in a mouse model of Alzheimer's Disease. J Neurosci. 2008;28(25):6388-92.

11. Hamaguchi T, Ono K, Murase A, Yamada M. Phenolic compounds prevent Alzheimer's pathology through different effects on the amyloid-beta aggregation pathway. *Am J Pathol.* 2009; 175(6):2557-65.
12. Garcia-Alloza M, Borrelli M, Rozkalne B, Hyman T, Bacskai J. Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *Journal Compilation*® 2007 International Society for Neurochemistry, *J. Neurochem.* 2007:1095-104.
13. Rojanathammanee L, Puig KL, Combs CK. Pomegranate polyphenols and extract inhibit nuclear factor of activated T-cell activity and microglial activation *in vitro* and in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Nutr.* 2013;143(5):597-605.
14. Cole GM, Morihara T, Lim GP, Yang F, Begum A, Frautschy SA. NSAID and antioxidant prevention of Alzheimer's disease: lessons from *in vitro* and animal models. *Ann. NY Acad Sci.* 2004:68-84.
15. Garcia-Alloza M, Dodwell SA, Meyer-Luehmann M, Hyman BT, Bacskai BJ. Plaque-derived oxidative stress mediates distorted neurite trajectories in the Alzheimer mouse model. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65(11):1082-9.
16. Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA, Touvier M, Scalbert A, Hercberg S, *et al.* Total and specific polyphenol intakes in midlife are associated with cognitive function measured 13 years later. *J Nutr.* 2012;142(1):76-83.
17. Introzzi I, Urquijo S, López Ramón MF. Procesos de codificación y funciones ejecutivas en pacientes con esclerosis múltiple. *Psicothema.* 2010;22(4):684-90.
18. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol.* 2007:1364-71.
19. Faller ALK, Fialho E. Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2009; 43(2):211-8.
20. Scalbert A, Willianson, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 2000;130(Suppl):2073S-85S.
21. Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds-nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Sci Food Agric.* 2000:1094-117.

**Endereço para correspondência:**

Luciana Pietro  
Av. Dr. Moraes Sales, 1706 – apto. 63 – Centro  
Campinas-SP, CEP 13010-002  
Brasil

E-mail: lucianapietro1@gmail.com

Recebido em 11 de outubro de 2016  
Aceito em 9 de dezembro de 2016