

Envelhecimento, saúde e cognição humana



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Reitor

ANTONIO JOSÉ DE ALMEIDA MEIRELLES

Coordenadora Geral da Universidade

MARIA LUIZA MORETTI



Conselho Editorial

Presidente

EDWIGES MARIA MORATO

ALEXANDRE DA SILVA SIMÕES – CARLOS EDUARDO ORNELAS BERRIEL

CARLOS RAUL ETULAIN – CICERO ROMÃO RESENDE DE ARAUJO

DIRCE DJANIRA PACHECO E ZAN – IARA BELELI – MARCO AURÉLIO CREMASCO

PEDRO CUNHA DE HOLANDA – SÁVIO MACHADO CAVALCANTE

Valdemiro Carlos Sgarbieri
Maria Teresa Bertoldo-Pacheco
Nádia Fátima Gibrim
Denise Aparecida Gonçalves de Oliveira
Maria Elisa Caetano-Silva

**ENVELHECIMENTO, SAÚDE
E COGNIÇÃO HUMANA:**
Importância da dieta, da genética
e do estilo de vida

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP
DIRETORIA DE TRATAMENTO DA INFORMAÇÃO
Bibliotecária: Maria Lúcia Nery Dutra de Castro – CRB-8ª / 1724

En8 Envelhecimento, saúde e cognição humana: importância da dieta, da genética e do estilo de vida / Valdemiro Carlos Sgarbieri [et al.]. Campinas, SP: Editora da Unicamp, 2021.
 1. Envelhecimento – Aspectos da saúde. 2. Nutrição. 3. Saúde. 4. Cognição na velhice. 5. Dieta. I. Sgarbieri, Valdemiro Carlos.

CDD 305.26
612.3
614
612.67
613.2

ISBN 978-65-86253-79-5

Copyright © by autores
Copyright © 2021 by Editora da Unicamp

Opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste livro são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Editora da Unicamp.

Direitos reservados e protegidos pela lei 9.610 de 19/2/1998.
É proibida a reprodução total ou parcial sem autorização, por escrito, dos detentores dos direitos.

Impresso no Brasil
Foi feito o depósito legal.

Direitos reservados a

Editora da Unicamp
Rua Sérgio Buarque de Holanda, 421 – 3º andar
Campus Unicamp
CEP 13083-859 – Campinas – SP – Brasil
Tel./Fax: (19) 3521-7718/7728
www.editoraunicamp.com.br – vendas@editora.unicamp.br

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| PREFÁCIO..... | 9 |
| 1. CONCEITUAÇÃO | 13 |
| 2. MECANISMOS DE DANO CELULAR E ENVELHECIMENTO HUMANO . | 17 |
| 2.1 Radicais livres e doenças humanas..... | 17 |
| 2.2 Reações de glicação e suas consequências | 26 |
| 2.3 Degradação do DNA como fator importante de envelhecimento..... | 31 |
| 2.4 Importância do equilíbrio de oxidação-redução | 35 |
| 2.5 Antioxidantes e micronutrientes essenciais na dieta | 36 |
| 2.6 Consequências da deterioração de micronutrientes e equilíbrio oxidativo-redutor | 39 |
| Referências | 61 |
| 3. A IMPORTÂNCIA METABÓLICA DE COMPOSTOS ALIMENTARES BIOATIVOS NÃO NUTRIENTES | 71 |
| 3.1 Carotenoides..... | 71 |
| 3.2 Compostos fenólicos | 74 |
| 3.3 Compostos contendo enxofre na estrutura | 90 |
| Referências | 97 |
| 4. COMPONENTES DOS ALIMENTOS E METABÓLITOS QUE AFETAM A MEMÓRIA E A COGNIÇÃO | 105 |
| 4.1 Vitaminas e ácidos graxos ômega-3..... | 105 |
| 4.2 Homocisteína (Hcy) e seus metabólitos..... | 108 |
| Referências | 117 |

| | |
|--|-----|
| 5. DEPRESSÃO E DISTÚRBIOS DO SONO..... | 123 |
| 5.1 Depressão | 123 |
| 5.2 Distúrbios do sono..... | 125 |
| Referências | 132 |
| 6. DISFUNÇÕES NEUROLÓGICAS E DECLÍNIO COGNITIVO..... | 137 |
| 6.1 Doença de Alzheimer | 137 |
| 6.2 Doença de Parkinson | 144 |
| 6.3 Esquizofrenia..... | 146 |
| Referências | 149 |
| 7. ALIMENTOS ESPECIAIS QUE AFETAM A SAÚDE DO CÉREBRO (ENVELHECIMENTO) E A COGNIÇÃO | 155 |
| 7.1 Frutas silvestres | 157 |
| 7.2 Frutas e bebidas à base de ervas..... | 171 |
| Referências | 188 |
| 8. COMPONENTES BIOATIVOS DE ALIMENTOS FUNCIONAIS | 199 |
| 8.1 Componentes bioativos de lipídios..... | 199 |
| 8.2 Proteínas e peptídeos bioativos..... | 210 |
| Referências | 243 |
| 9. OBESIDADE, SÍNDROME METABÓLICA E SAÚDE HUMANA | 257 |
| 9.1 Obesidade: uma epidemia contemporânea | 257 |
| 9.2 Raízes do problema | 258 |
| 9.3 Abordagens provisórias para controlar a obesidade (manejos experimentais, suplementos)..... | 261 |
| 9.4 Restrição calórica e estilo de vida | 267 |
| Referências | 272 |
| 10. ALIMENTOS E DIETAS FUNCIONAIS | 277 |
| 10.1 A dieta mediterrânea..... | 277 |
| 10.2 Dietas experimentais multifuncionais | 280 |
| 10.3 Alimentos e suplementos com propriedades medicinais | 287 |
| Referências | 296 |
| 11. PERFIS E TENDÊNCIAS DIETÉTICAS OCIDENTAIS | 303 |
| 11.1 Problemas de saúde associados..... | 304 |
| 11.2 Propostas de melhorias e eventual solução de problemas | 309 |
| Referências | 320 |

| | |
|---|-----|
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 325 |
| APÊNDICE BIBLIOGRÁFICO: LEITURAS RECOMENDADAS | 327 |
| SOBRE OS AUTORES | 333 |

PREFÁCIO

Gláucia Maria Pastore

Tradicionalmente, vemos a dieta como um meio de fornecer energia e construir o corpo. Mas, agora, sua capacidade de prevenir e proteger o organismo contra doenças também começa a ser reconhecida. Nos últimos cinco anos, pesquisas relevantes têm fornecido evidências otimistas no que diz respeito à influência dos fatores alimentares nos sistemas e mecanismos moleculares responsáveis pelo funcionamento mental.

Descobertas recentes corroboram a hipótese de que, além de atender às necessidades nutricionais, a dieta pode modular várias funções do corpo e desempenhar um papel prejudicial ou benéfico com relação a algumas doenças.

O livro *Envelhecimento, saúde e cognição humana: importância da dieta, da genética e do estilo de vida* reúne o que há de mais atual sobre os aspectos bioquímicos e fisiológicos envolvidos no envelhecimento e em suas implicações.

Valdemiro Sgarbieri, professor emérito da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e importante pesquisador em bioquímica de alimentos, apresenta com maestria uma compreensão clara desse tema tão atual. Cada capítulo aborda tópicos de forma sequencial, de modo a construir um entendimento básico do assunto.

Trabalhos como este são fundamentais para uma compreensão interdisciplinar quanto à alimentação, à nutrição e à saúde. Este livro tem o que é preciso para tornar-se uma referência a quem deseja se aprofundar nesse campo do conhecimento, sobretudo pesquisadores e profissionais que abordam aspectos interdisciplinares da saúde e da alimentação.

Os capítulos 1 e 2 buscam elucidar conceitos e atualizar a compreensão de pesquisas publicadas sobre os principais fatores e mecanismos responsáveis pela

degradação de células e tecidos que refletem na aceleração do envelhecimento, impactando a saúde humana e, em última instância, a memória e o declínio cognitivo. Já o capítulo 3 trata dos conceitos e da importância metabólica de alguns compostos não nutrientes altamente distribuídos entre os alimentos, em particular, carotenoides, compostos polifenólicos e substâncias com enxofre. A importância dos chamados “componentes não nutrientes da dieta” no que diz respeito à saúde e às doenças humanas vem sendo reconhecida desde meados do século passado e continua pertinente como tema de pesquisa. Numerosas pesquisas e publicações têm confirmado a relevância desses compostos como antioxidantes e anti-inflamatórios, desempenhando, ainda, papéis-chave nos processos metabólicos que podem levar à síndrome metabólica e às doenças crônicas. Os capítulos 4 e 5 descrevem os mecanismos pelos quais alguns componentes da dieta e seus metabólitos podem agir, afetando a memória e a cognição por meio de distúrbios do sono e quadros de depressão, ambos considerados problemas psicofisiológicos que levam a disfunções e doenças neurológicas, tais como Doença de Alzheimer, Mal de Parkinson e esquizofrenia, entre outras. O capítulo 6 apresenta uma descrição condensada, mas igualmente atualizada, do que médicos e cientistas já sabem sobre os fundamentos e a complexa etiologia das doenças neurológicas acima mencionadas, como uma tentativa de controlar ou evitar o progresso de tais distúrbios, uma vez que sua cura ainda não foi alcançada. Nos capítulos 7 e 8, há uma descrição fundamentada dos alimentos e componentes alimentares mais comuns que impactam favoravelmente a saúde do cérebro humano, seu processo de envelhecimento e a cognição. Vários desses alimentos fazem parte da nossa dieta diária e encontram-se sob intensa investigação científica. O capítulo 9 discute com certa profundidade e riqueza de detalhes a síndrome metabólica, considerada um problema mundial, que tem a obesidade como principal causa de dislipidemia, doenças cardiometabólicas, diabetes tipo 2, hipertensão e outras disfunções metabólicas causadoras de uma série de doenças crônicas relacionadas ao envelhecimento, à perda de memória e ao declínio cognitivo. Abordagens experimentais para controlar a obesidade e o sobrepeso são discutidas, entre as quais dieta, manejo experimental e suplementação do perfil alimentar normal. A restrição calórica combinada com a nutrição aprimorada e o estilo de vida saudável é apresentada como a abordagem mais eficaz para controlar o ganho de peso corporal, a obesidade e a

síndrome metabólica. O capítulo 10 apresenta e discute algumas características saudáveis da chamada “dieta mediterrânea”, ou estilo alimentar mediterrâneo. Fala-se de sua composição geral, dos componentes e dos hábitos alimentares das populações dos países à beira do mar Mediterrâneo e de suas ilhas. Esses perfis alimentares e estilo de vida tornaram-se conhecidos mundialmente por suas características saudáveis e foram debatidos em muitos artigos científicos, livros e revisões de literatura. O capítulo 11, por outro lado, aborda uma série de problemas associados aos perfis alimentares ocidentais, de países da Europa Ocidental e do Norte, além de Canadá, Estados Unidos, México e América do Sul, inclusive o Brasil. São descritos os principais problemas associados aos perfis alimentares ocidentais e suas consequências para a saúde e as doenças humanas. No final do capítulo 11, há uma proposta de como a comunidade científica, o setor da indústria de alimentos e os órgãos governamentais do Brasil poderiam reunir esforços e organizarem-se para melhorar a qualidade e o desenvolvimento de alimentos, de maneira a resolver alguns dos problemas crônicos nas áreas da ciência de alimentos, tecnologia de alimentos e nutrição, em benefício da saúde da população brasileira.

O texto compila informações atualizadas e em expansão de diversas áreas, tais como ciência dos alimentos, química e bioquímica dos alimentos, ciências da nutrição, ciências médicas e farmacêuticas. Embora não trate do tema com profundidade e rigor suficientes para satisfazer cientistas de cada um desses campos, chama a atenção para a inter-relação entre as várias áreas do conhecimento nos diferentes capítulos do texto, mostrando a importância e a beleza de integrar os diversos tópicos no contexto de uma abordagem multidisciplinar. Por ser multidisciplinar, mas integrado em seus conceitos, o texto interessará a professores e alunos das áreas da ciência alimentar, da nutrição, da farmacologia e da medicina.

1 CONCEITUAÇÃO

Embora seja senso comum medir a idade humana pelos anos de vida, tem-se evidenciado ao longo do tempo que o envelhecimento é consequência de uma série de fenômenos biológicos que não dependem diretamente do tempo, em parte porque múltiplos fatores afetam esse processo. Muito do progresso atual em genética e evolução em todas as ciências biológicas tornou-se integrativo, como se procura ilustrar na Figura 1.1. De forma geral, parte-se do princípio de que a associação de uma boa genética, uma boa nutrição e um estilo de vida saudável constitui o fator mais importante para a longevidade humana.

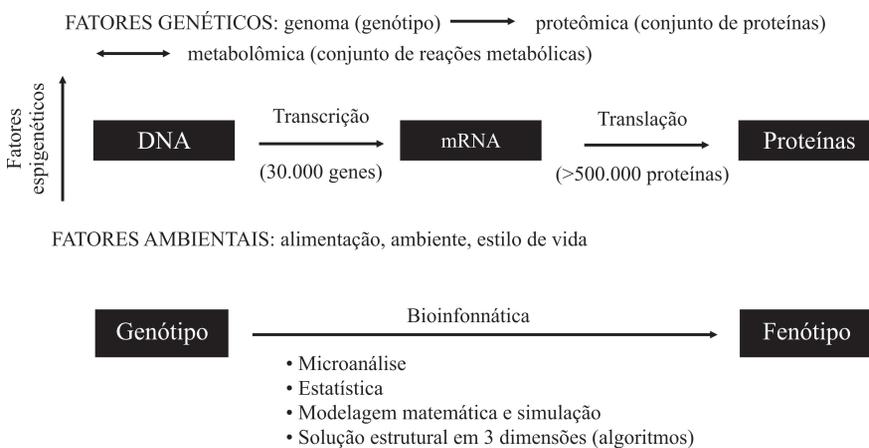


Figura 1.1 – Determinantes da saúde: qualidade de vida, longevidade.

Fonte: Sgarbieri & Bertoldo-Pacheco, 2017b.

Portanto, é necessário formular uma síntese de ideias que permita compreender o que está enraizado em cada uma das disciplinas que abordam os processos de envelhecimento. Muitos pesquisadores tornaram-se mais receptivos ao estudo das interações implicadas no envelhecimento com base nessas abordagens integrativas. Com isso, as divisões entre a gerontologia e outros campos das ciências biológicas vão se extinguindo gradativamente, graças ao entendimento de que todas as partes do ciclo da vida são contínuas no processo e nos mecanismos, e mesmo nos detalhes. Um avanço importante nesse sentido é o reconhecimento explícito de que todas as vidas humanas seguem o mesmo caminho de crescimento, desenvolvimento, maturidade e senescência, mas em ritmos diferentes. Não é incomum encontrar pessoas com a mesma idade cronológica (anos) que diferem substancialmente em saúde e bem-estar (idade biológica).

O envelhecimento biológico resulta no acúmulo de danos moleculares que ocorrem ao longo da vida, levando a um aumento gradual do número de células defeituosas com alterações estruturais e/ou metabólicas.

Com o passar dos anos, os níveis e as intensidades crescentes desses defeitos comprometem o desempenho funcional de células e tecidos em diferentes órgãos, resultando em incapacidade funcional, fraqueza e doenças.¹ Tais alterações foram adaptadas e classificadas por Arkin como cumulativas, progressivas, intrínsecas e deletérias, representadas pela sigla CUPID.²

No entanto, a hipótese de plasticidade adaptativa relacionada ao envelhecimento ainda é válida, ou seja, uma capacidade adaptativa de mudar o curso da história de vida em resposta a circunstâncias adversas, como foi confirmado pela descoberta de que o ambiente pode impactar o risco de doenças e o desenvolvimento na infância e na vida adulta.³ Se esses efeitos são de fato mediados pela plasticidade adaptativa que afeta a alocação de recursos metabólicos para o crescimento e a manutenção somática é algo que ainda precisa ser confirmado e mais bem compreendido. O que já está claro é que, no que diz respeito aos fatores que impulsionam o envelhecimento, há uma

¹ Kirkwood, 2005.

² Arkin, 2008.

³ Barker *et al.*, 2002; Gluckman & Hanson, 2004; Sgarbieri & Bertoldo-Pacheco, 2017a; Sgarbieri & Bertoldo-Pacheco, 2017b.

continuidade entre os eventos que acontecem na primeira idade e aqueles que se manifestam na velhice.⁴

As doenças neurológicas que serão descritas posteriormente neste livro foram escolhidas por sua frequência em idosos e gravidade progressiva com o envelhecimento, levando à incapacitação e, em geral, encurtando a expectativa de vida.⁵

Referências

- ARKIN, R. *Biologia do envelhecimento*. Trad. Iulo Feliciano Afonso. Ribeirão Preto, Funpec, 2008.
- BARKER, D. J. P. *et al.* “Fetal origins of adult diseases: strength of effects and biological basis”. *International Journal of Epidemiology*, 31: 1.235-1.239, 2002.
- GLUCKMAN, P. D. & HANSON, M. A. “Living with past: evolution, development, and patterns of diseases”. *Science*, 305: 1.733-1.736, 2004.
- KIRKWOOD, T. B. L. “Understanding the old science of aging”. *Cell*, 120: 437-447, 2005.
- MATHERS, J. C. “Pulses and carcinogenesis? Potential for prevention of colon, breast and other cancers”. *British Journal of Nutrition*, 88: 273-279, 2002.
- SGARBIERI, V. C. & BERTOLDO-PACHECO, M. T. “Human development: from conception to maturity”. *Brazilian Journal of Food Technology*, 20: 2017a.
- . “Health human aging: intrinsic and environmental factors”. *Brazilian Journal of Food Technology*, 20: 2017b.
- . “Premature or pathological aging: longevity”. *Brazilian Journal of Food Technology*, 20: 2017c.

⁴ Mathers, 2002.

⁵ Sgarbieri & Bertoldo-Pacheco, 2017c.

MECANISMOS DE DANO CELULAR E ENVELHECIMENTO HUMANO

2.1 Radicais livres e doenças humanas

Evidências sugerem que uma das ligações entre os diversos tipos de células e tecidos danificados é a ação de espécies reativas de oxigênio (ERO), que são geradas como subprodutos do uso essencial de oxigênio pelo corpo humano para produzir energia metabólica.¹

Tanto as ERO quanto as espécies reativas de nitrogênio (ERN) são derivadas de fontes endógenas (mitocôndrias, peroxissomos, retículo endoplasmático, células fagocíticas etc.) e fontes exógenas, isto é, poluentes, álcool, fumaça de tabaco, metais pesados, metais de transição, pesticidas, certos medicamentos, como halotano, paracetamol e radiação. Essas substâncias podem afetar adversamente várias classes biológicas de moléculas importantes, como ácidos nucleicos, lipídios e proteínas, alterando o estado redox normal e aumentando o estresse oxidativo.²

Do ponto de vista energético, a vida é uma sucessão de transferências de energia que obedece à segunda lei da termodinâmica, segundo a qual a entropia está constantemente aumentando no universo. Porém, quando consideramos os organismos vivos, como ocorre em sistemas isolados, parece haver uma exceção a esse princípio, pois, por definição, uma rota biossintética deveria diminuir a entropia de moléculas recentemente sintetizadas, mas isso não ocorre no catabolismo de nutrientes. Diferentemente das plantas, os animais, inclusive

¹ Martin *et al.*, 1996; Von Zglinicki *et al.*, 2001.

² Phaniendra *et al.*, 2015.

o ser humano, não são capazes de utilizar a luz como fonte de energia direta, obtendo energia por meio do catabolismo de nutrientes, que são sintetizados direta ou indiretamente a partir da fotossíntese das plantas.

Portanto, o metabolismo é o meio pelo qual o corpo obtém e utiliza a energia armazenada nos alimentos. Na transdução, parte da energia dos nutrientes é convertida em energia química, mecânica, elétrica ou osmótica, sendo a mitocôndria a principal organela celular envolvida no metabolismo energético.³

O cérebro consome muito oxigênio. Nos seres humanos, o cérebro é responsável por cerca de 20% do consumo total de oxigênio do corpo. Essa alta demanda por oxigênio deve-se ao elevado consumo de trifosfato de adenosina (ATP) pelos neurônios, necessário para manter altos o potencial da membrana dos neurônios e o fluxo de neurotransmissores (4×10^{21} ATP/min). Isso significa que os neurônios dependem muito da eficiência das mitocôndrias. Por outro lado, os elétrons podem escapar da cadeia de transporte da mitocôndria e gerar ERO, causando danos à mitocôndria. A mitocôndria danificada, por sua vez, apresenta maior vazamento de elétrons e, conseqüentemente, maior produção de ERO, gerando um ciclo vicioso.⁴ Um declínio na qualidade da função mitocondrial tem sido associado ao processo normal de envelhecimento e correlacionado a uma ampla gama de doenças ligadas a ele. Estudos apontam que esse declínio contribui para aspectos específicos do processo de envelhecimento, entre os quais senescência, inflamação crônica e queda relacionada à idade na atividade das células-tronco.⁵

De onde vem, em última análise, a energia metabólica do corpo? Conforme descrito em livros introdutórios de bioquímica, a energia armazenada vem da luz solar e é incorporada aos alimentos vegetais na forma de carboidratos, dos quais a energia é liberada por meio de um processo complexo de transferência de elétrons que ocorre na membrana interna da mitocôndria.⁶ Quando se desenrola corretamente, tal processo requer pouquíssimo alimento para manter

³ Lerverve, 2006.

⁴ Barbosa *et al.*, 2006.

⁵ Sun *et al.*, 2016.

⁶ Knight, 1997.

um corpo saudável, com baixo teor de gordura, energia suficiente para viver e sem fome.

As mitocôndrias, que são as usinas das nossas células, extraem a energia luminosa dos alimentos e a retêm temporariamente no composto metabólico de alta energia, o ATP, por meio de uma série de etapas químicas explosivas. Nesse estágio da evolução, as mitocôndrias são ainda os meios mais eficientes para transformar energia solar em energia vital, mas não são perfeitos. O ser humano encontra-se em constante progresso. As mitocôndrias nucleares funcionais realizam o que é conhecido como respiração celular ou ciclo de energia, o maior produtor de radicais livres no corpo humano. Cerca de 90% de todos os radicais livres de oxigênio em nosso corpo são gerados ali mesmo onde ocorre a liberação de energia, na membrana interna da mitocôndria.⁷

A glicose derivada dos carboidratos, que é a principal fonte metabólica de energia, passa pela parede celular, na qual é convertida em piruvato. Uma vez na membrana mitocondrial interna, o piruvato é convertido em acetilcoenzima A, e assim começa o Ciclo de Krebs. O processo libera a energia luminosa do Universo contida nos carboidratos e a captura em um composto químico simples, a molécula de adenosina ligada a três moléculas de fosfato. A energia é liberada quando o ATP dispara um de seus fosfatos para proteínas e lipídios, sobretudo para aqueles que constituem as principais enzimas. Essas partículas peroxidam, ou seja, ficam “rançosas”. O cérebro deixa de funcionar bem quando isso acontece, mesmo quando as partes rançosas são microscópicas. O estado de inflamação crônica que se desenvolve gradualmente no cérebro é particularmente devastador. As substâncias que controlam a inflamação são chamadas de fatores de transcrição. O fator nuclear kappa B (NF- κ B) é uma molécula que atua na função cerebral regulando a expressão genética de muitas substâncias inflamatórias chamadas citocinas, mas o NF- κ B é excessivamente sensível aos radicais livres. Sempre que é exposto ao aumento de radicais livres, torna-se hiperativo, resultando em superexpressão de citocinas e inflamação crônica do cérebro.⁸

Como a mitocôndria não é uma máquina perfeita, cerca de 5% da energia foge do controle mitocondrial e cria radicais livres de oxigênio. O processo

⁷ De Grey, 1999.

⁸ Lee & Hughes, 2002; Silva & Cerchiaro, 2011.

também gera resíduos na forma de radicais superóxidos. Juntas, essas duas fontes de radicais livres danificam progressivamente a membrana mitocondrial. Como resultado, as mitocôndrias de pessoas com mais de 60 anos já perderam cerca de 50% do seu potencial energético.⁹ O sistema de energia tem então de trabalhar muito mais para manter o reservatório energético do corpo. Assim, ele vai criando progressivamente mais radicais superóxidos, o que acelera o ciclo de danos. Com a microscopia eletrônica, hoje é possível fotografar com clareza os danos da membrana interna mitocondrial e o vazamento de produtos essenciais para as células.

O dano celular ocorre não apenas como consequência do dano à membrana mitocondrial, mas também em função do dano cumulativo que os radicais livres exercem sobre os lipídios e as proteínas do interior da célula, e são esses danos que tornam as macromoléculas rançosas. Esses danos também colaboram para a inflamação crônica no cérebro, causada pela superexpressão impulsionada pelos radicais livres da cascata inflamatória. Além disso, os danos dos radicais livres ao ácido desoxirribonucleico (DNA) mitocondrial podem destruir partes do código genético. A neuroinflamação instala-se no cérebro em resposta a uma lesão, infecção ou patologia, em geral, com o objetivo de remover ou inativar agentes potencialmente lesivos ao tecido. Essas respostas são mediadas por células gliais, linfócitos, monócitos e macrófagos. Vários pesquisadores associam a neuroinflamação ao desenvolvimento de patologias cerebrais que afligem a humanidade, como Alzheimer, Parkinson, Lou Gehrig, Huntington e esclerose múltipla.¹⁰

A neurodegeneração mediada pela inflamação envolve a ativação de macrófagos residentes da micróglia do encéfalo, que, por sua vez, liberam fatores neurotóxicos e pró-inflamatórios, entre os quais citocinas, radicais livres, óxido nítrico (NO) e eicosanoides. Todos estes podem causar lesões nas células gliais. Além dos macrófagos residentes, neutrófilos e macrófagos derivados da corrente sanguínea também podem induzir a neurodegeneração. Os macrófagos podem liberar citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), os radicais livres (radicais hidroxila) e o NO, que podem

⁹ Calabrese *et al.*, 2001.

¹⁰ Hurley & Tizabi, 2013; Grossman, 1995; Schapira *et al.*, 1992.