

3 Íon Metálico em Estudo: Alumínio(III)

O alumínio é um cátion pequeno e altamente carregado, sendo considerado um íon metálico duro, que se hidrolisa facilmente em solução aquosa. Possui número de coordenação quatro (raio iônico de 0,53 Å) ou seis (raio iônico de 0,68 Å), adotando, respectivamente, a geometria tetraédrica ou octaédrica dependendo dos ligantes aos quais se ligará [3.1 - 3.4].

A maioria de seus compostos apresenta alto caráter covalente, devido à alta relação carga/raio do Al^{3+} , que confere ao cátion elevado poder polarizador, o que propicia uma ligação forte e o caracteriza como um exímio ácido de Lewis.

Encontrado, principalmente, em solos e minérios sob formas químicas insolúveis e atóxicas, de óxidos ou aluminossilicatos. Por isso, estudos relacionados à hidroxialuminossilicatos são abundantes, devido à sua relação com a biota, com o desenvolvimento aquático e, também, pela diminuição de absorção que ocorre no epitélio intestinal de seres humanos quando o alumínio está sob esta forma [3.5 - 3.8].

Ressalta-se que este metal, além de sua presença no solo, e conseqüentemente, no aquífero (concentração média de $1\mu\text{g.L}^{-1}$), é ainda usado no tratamento da água, na forma de sais, como sulfato de alumínio, podendo então contaminá-la, se sua eliminação não for realizada de maneira eficiente [3.5].

3.1 Hidrólise do Íon Alumínio(III)

O íon Al(III) sofre hidrólise intensa quando em solução e esta principia a partir de um pH baixo, por volta de 3,00 [3.2].

Em valores de pH baixos como este, a principal espécie mononuclear presente é $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ que favorece a rápida solvatação do íon alumínio em água. Esta espécie contendo as moléculas de água em um arranjo octaédrico rapidamente sofre reações de transferência de prótons.

Como o alumínio é um metal extremamente hidrolisável, pode formar em soluções, inclusive, complexos de hidróxidos polinucleares e espécies meta-estáveis – que podem precipitar e se redissolverem lentamente. Embora sucedam menos comumente, algumas reações vagarosas são capazes de gerar espécies poliméricas e coloidais, as quais são menos estáveis [3.9].

Com a elevação do pH, espécies como $[\text{Al}(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})_5]^{2+}$, $[\text{Al}(\text{OH})_2(\text{H}_2\text{O})_4]^+$ e $\text{Al}(\text{OH})_3$ são formadas, bem como espécies polinucleares, em concentrações maiores do que o íon alumínio. Isso se dá devido à polarização das ligações O-H, que acarreta a perda do próton facilmente. Se o pH retorna a condições ácidas, há novamente a formação do $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ [3.1, 3.3, 3.10, 3.11].

Espécies monoméricas, como o AlOH^{2+} e $\text{Al}(\text{OH})_4^-$, formam-se celeremente e reversivelmente. Em soluções muito diluídas ($\leq 0,001 \text{ M}$), mesmo em um pH baixo, a presença de AlOH^{2+} é considerável. A formação de pequenas espécies polinucleares $\text{Al}_2(\text{OH})_2^{4+}$ e $\text{Al}_3(\text{OH})_4^{5+}$ sobrevêm menos rapidamente. Quando há a formação de $\text{Al}(\text{OH})_3$, por este ser insolúvel, encontra-se biologicamente indisponível, não ocorrendo reações de complexação, nem carreação através de barreiras naturais utilizando esta espécie, porém, ressalta-se que este é anfótero, podendo reagir com ácidos ou bases rapidamente, se dissolvendo sob condições alcalinas formando, predominantemente, a espécie $[\text{Al}(\text{OH})_4]^-$.

A identificação das espécies hidrolisadas do íon alumínio é custosa por muitas razões, entre estas, cita-se: as reações rápidas de difícil parametrização, o fato de ao menos uma espécie ser um íon polimérico de difícil caracterização como o íon polimérico $\text{Al}_{13}\text{O}_4(\text{OH})_{24}^{7+}$, que possui estrutura fechada e simétrica formada pelo $\text{Al}(\text{OH})_6$ de estrutura octaédrica) e a interferência de formas transitórias e permanentes de precipitação [3.10, 3.12, 3.13].

A complicada cinética do comportamento da hidrólise do íon alumínio envolve, em resumo, algumas reações pouco estáveis, espécies poliméricas e formação de precipitados transitórios.

As condições de hidrólise – composição das soluções, tempo de combinação dos reagentes, condição de agitação durante a titulação e a temperatura – determinam a natureza e a quantidade de espécies hidrolisadas formadas.

Lembra-se que, ultimamente, com a crescente acidez dos solos, as formas fitotóxicas são disponibilizadas em maior quantidade, aumentando-se, assim, a exposição humana ao alumínio [3.12, 3.14].

3.2 Características Biológicas

Não há evidência confirmada de que este metal possua alguma função essencial nos animais. Apesar disso, é ordinariamente encontrado em pequenas quantidades em todos os organismos, no homem, em cerca de $1,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$. No

sangue humano, a concentração deste metal é, em média, $7\mu\text{g.L}^{-1}$, porque apenas uma pequena parte é reabsorvida pelo rim atingindo a corrente sanguínea. Sua potencial toxicidade, nos casos de exposição excessiva, é a maior preocupação. Sendo essencial ressaltar que sua toxicidade não está correlacionada com a concentração total, mas com a concentração de suas formas biologicamente ativas [3.5, 3.15].

O alumínio pode ser ingerido através da alimentação em baixa concentração, de aditivos alimentares com alta concentração de alumínio - como conservantes e corantes, de antiácidos, de analgésicos com Al(OH)_3 e da água potável - pelo tratamento com sulfato de alumínio que pode deixar resíduos deste cátion de 0,014 a $2,7\text{ mg.L}^{-1}$. É imprescindível salientar que recentemente, nos Estados Unidos, os aditivos alimentares são considerados a principal fonte de alumínio na dieta humana, sendo os mais ingeridos: as formas ácidas e básicas do sódio alumínio fosfato, os sulfatos de alumínio, a bentonita de alumínio, os silicatos de alumínio e os inúmeros corantes à base deste elemento [3.8, 3.16].

Os compostos de alumínio(III) são usados para auxiliar no controle de distúrbios gastrointestinais, tendo efeito antiinflamatório, ação bactericida e reguladora do metabolismo de lipídeos no organismo [3.17].

Segundo estudo que comparou a concentração de alumínio de alimentos cozidos em panelas de aço e de alumínio, constatou-se que a cocção realizada em panela de alumínio aumenta a concentração deste elemento em alguns alimentos, em especial, no molho de tomate, devido ao seu meio ácido. Entretanto, conforme pesquisa mais recente, a migração deste metal da panela de alumínio para o alimento não simboliza risco à saúde humana, estando abaixo do limite tolerável aceito pela FAO/WHO, OMS. Desta maneira, acredita-se que não há prejuízo pelo uso de panelas de alumínio no preparo de alimentos, visto que a quantidade que poderia ser incorporada a estes, praticamente não influenciaria na ingestão total do metal [3.18, 3.19].

Atualmente, sabe-se que a quantidade de alumínio presente no ar, além de muito pequena, $0,005\text{ mg.m}^{-3}$ em áreas rurais até $0,01\text{ mg.m}^{-3}$ em áreas industrializadas, é de difícil absorção, pois o alumínio se une a partículas grandes em suspensão, que não penetram facilmente na árvore brônquica [3.8].

Estudo publicado recentemente coletou dados entre 1988 e 2003 de 91 pessoas, avaliando a exposição individual e geográfica ao alumínio, mostrando

que o declínio cognitivo era maior nos indivíduos que consumiam água contaminada ou que tinham maior exposição no ambiente, entretanto, o consumo de água contaminada estaria ligado a demência enquanto o ambiente não, assim sendo, o alto consumo de alumínio através da água contaminada pode ser um fator de risco para o Alzheimer [3.20].

Há diversos estudos a respeito da quantidade ingerida de alumínio que apontam que a ingestão varia entre 10 a 100 mg por dia, porém, deve-se lembrar que isso depende diretamente da dieta da população; como exemplo, cita-se a ingestão de alumínio na dieta espanhola correspondente a cerca de $30 \text{ mg}\cdot\text{dia}^{-1}$, sendo proveniente principalmente de leite, produtos lácteos e cereais [3.17, 3.18]. Não foi encontrado um estudo em que estivesse discriminada a quantidade em uma dieta brasileira.

Em mamíferos, esta quantidade é bem tolerada devido à baixa absorção que se deve à conversão em fosfatos ou hidróxidos de alumínio, que por serem pouco solúveis no aparelho digestivo, são eliminados em grande parte pela urina na forma de quelato formado pelo citrato. Este anião é um ligante pequeno que forma um complexo estável de baixa densidade eletrônica, conseguindo transportar o alumínio por membranas apolares [3.18, 3.21, 3.22].

Apesar de facilmente excretados pelo organismo em condições normais, quando absorvido no meio ácido do estômago ou no duodeno proximal é distribuído, principalmente, nos ossos, no fígado, nos rins e no cérebro. Isso ocorre, em geral, se há um excesso de quantidade do íon e/ou uma função renal deficiente. Sendo o Al(III) absorvido e transportado para vários órgãos e músculos onde pode acumular-se e provocar efeitos nocivos como osteomalácia, anemia hipocrômica microcítica ou doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e escleroses, especialmente, a esclerose lateral amiotrófica [3.23, 3.24].

O Al(III) interage com diversos outros elementos na bioquímica do organismo, entre eles: cálcio, fósforo, magnésio, flúor, ferro, cobre, zinco e estrôncio, podendo prejudicar a biodisponibilidade de outros íons e compostos importantes para a saúde [3.15, 3.21].

No caso dos íons metálicos Ca(II), Mg(II) e Fe(III), isso se deve as semelhanças químicas com o Al(III) que ocasionaria a sua interação com proteínas que se ligariam e/ou transportariam na verdade aqueles íons metálicos. Por exemplo, o Al(III) interage com a transferrina, a albumina, a calbidina e a

calmodulina, atuando através da substituição dos íons metálicos ou da formação de uma ligação mais forte no complexo formado com as proteínas [3.25].

A interação do Al(III) com o cálcio e o fósforo também é relacionada à depressão na absorção destes mediada pelo hormônio paratireoidiano (PTH) e pela vitamina D. A exposição ao alumínio pode afetar os níveis de PTH inibindo sua secreção das células paratireóides ou provocar efeitos diretos nos osteoblastos dos ossos. Além disso, complexos de alumínio, especialmente os com citrato, podem inibir a mineralização óssea impedindo a formação do fosfato de cálcio que corresponde à principal matéria inorgânica do osso [3.19].

A interação do Al(III) com o magnésio é relacionada a absorção menos eficiente deste elemento quando ingerido e interferência nas proteínas transportadoras [3.19].

A interação do Al(III) com o flúor é arrolada ao aumento da perda fecal de fluoreto. Acredita-se que o alumínio esteja conectado a ativação pelo flúor da adenilciclase, enzima que cataliza a conversão de ATP a AMPc [3.19].

A interação do Al(III) com o ferro dá-se por várias maneiras, como depressão na absorção de ferro não-heme por meio da alteração do pH intestinal e da solubilidade do ferro inorgânico. O Al(III) ainda interage com a tranferrina que atua como principal proteína transportadora para estes dois íons. Somando-se a isto, o alumínio inibe a atividade da ferroxidase da ceruloplasmina que é necessária a mobilização de ferro do fígado [3.19].

A interação do Al(III) com o cobre ocorre pela interferência na atividade da ceruloplasmina, enzima transportadora de cobre, e pela substituição do cobre nos sítios de coordenação da albumina [3.19].

Ainda é relatada interação do Al(III) com o zinco e estrôncio, porém, estas são inconsistentes.

O $[Al(H_2O)_6]^{3+}$ tem o átomo de oxigênio como principal sítio de ligação em sistemas biológicos. Carboxilatos, fenolatos, catecolatos e fosfatos são os melhores ligantes para este cátion. Biomoléculas contendo tais funções podem estar envolvidas nos processos de absorção e transporte e também nas ações biológicas e fisiológicas do Al(III) nos organismos vivos [3.3, 3.12, 3.13].

Estudos destacam que o Al(III) pode inibir a ação da enzima colinérgica acetilcolinesterase e influenciar a atividade de uma série de fosfatases,

confirmando a ideia apresentada sobre os melhores ligantes para este cátion [3.13].

As reações de transferência de fosfatos induzidas por enzimas contendo Mg^{2+} podem ser bloqueadas pela presença de Al^{3+} , por ser um melhor ácido de Lewis, logo o estudo das interações entre o alumínio e as biomoléculas fosfatadas torna-se necessário com o intuito de entender a formação do composto e estimar as ligações que podem vir a ocorrer nestes complexos [3.4, 3.26].

Estudos indicam que o alumínio atua como inibidor de hexoquinases e desidrogenase de glicose-6-fosfato, enzimas importantes para o metabolismo e, ainda, que a ribonuclease ácida, isolada do cérebro bovino, pode ser ativada por baixa concentração de Al^{3+} [3.14]. Sendo assim, o acúmulo de Al^{3+} no cérebro poderia atuar alterando a regulação do metabolismo dos ácidos nucleicos.

Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) causa acúmulo tecidual e depleção dos estoques de ferro. No cérebro destes enfermos, poderia gerar encefalopatia letal e progressiva. Durante muito tempo, os doentes em diálise apresentaram problemas devido ao íon proveniente da água do dialisado. Ultimamente, tem-se um controle austero da água empregada, que é deionizada e isenta de alumínio [3.24, 3.27].

Como já dito anteriormente, há também uma relação entre as doenças neurodegenerativas e a concentração de alumínio no cérebro humano.

Um dos principais questionamentos em torno do alumínio em doenças neurodegenerativas é se este seria a causa ou a consequência das patologias; contudo, como se sabe, a alta concentração de alumínio não é absoluta em todos os casos de acometimento.

Dentre as doenças neurodegenerativas relacionadas ao alumínio, destaca-se a de Alzheimer, condição que afeta até 70% a população idosa, considerando-se os resultados falsos positivos, tendo prevalência de 1,4% entre 65 e 69 anos, 20,8% entre 85 e 89 anos e 38,6% entre 90 e 95 anos [3.23].

3.3 Doença de Alzheimer

A DA é uma patologia cerebral degenerativa de etiologia desconhecida caracterizada, na maioria dos casos, microscopicamente pela presença de um grande número de estruturas neurofibrilares e placas senis em certas regiões do cérebro, porém, não em todos os casos. Tem como características clínicas a perda

de memória recente e de faculdades intelectuais, com sinais de ansiedade e depressão. Os principais fatores de risco são a idade e o histórico familiar de demência [3.5, 3.23].

Na figura 3.1 observa-se uma placa senil rodeada por emaranhados neurofibrilares, estrutura que pode ser visualizada na maioria dos acometidos pela DA.

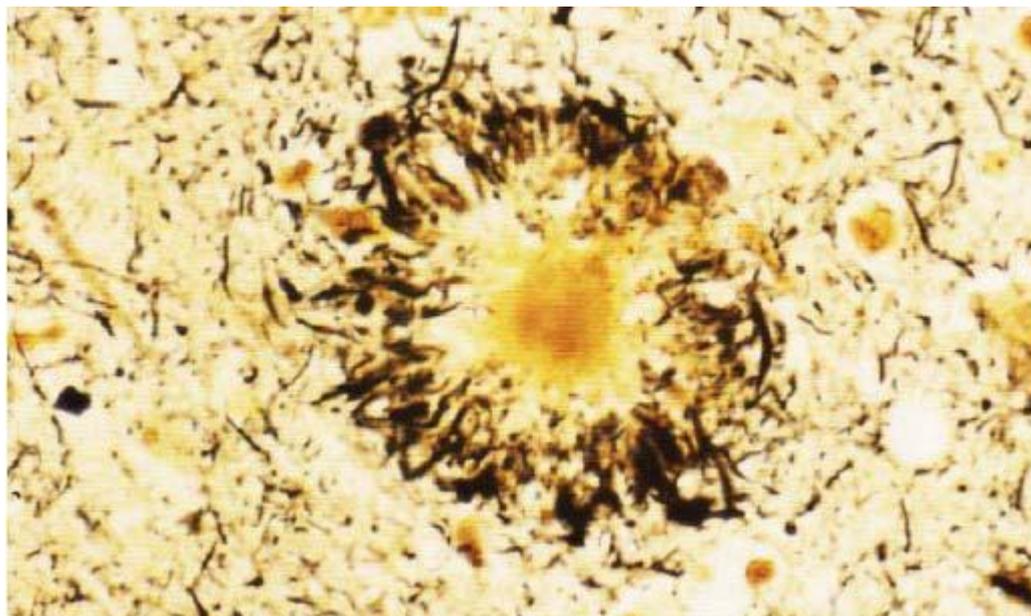


Figura 3.1 - Placa senil cercada por estruturas neurofibrilares [3.28].

Durante vinte anos, a conjectura prevalente para patogênese da DA foi a dos agregados de β -amilóide, que estariam sempre presentes e detectáveis histologicamente. Acreditava-se que a patologia era caracterizada microscopicamente pela presença em certas regiões do cérebro de um grande número de estruturas neurofibrilares (emaranhados neurofibrilares intraneuronais) e placas senis (placas amilóides extracelulares). As placas por si só seriam tóxicas e causariam a degeneração dos nervos. A sintomatologia estaria estritamente atrelada a sua deposição e neurotoxicidade [3.29].

Acreditava-se que a patogenia do Alzheimer, na presunção dos agregados de β -amilóide, seria intimamente conectada ao defeito no processamento da clivagem proteolítica da proteína $A\beta$ ocorrido devido o seu predecessor, a proteína precursora amilóide (APP). Havendo dois tipos de proteína $A\beta$, a $A\beta_{40}$, normalmente produzida em baixas quantidades, e a $A\beta_{42}$ que tem superprodução

em mutações genéticas. A formação de placas amilóides dar-se-ia a partir da agregação de ambas A β , entretanto, a A β 42 seria mais maléfica.

Na figura 3.2, expõe-se a sequência de aminoácidos da proteína A β -42:

H₂N-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gly-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-**Met**-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala-COOH

Figura 3.2 – Sequência de aminoácidos da proteína A β 42 [3.30].

As estruturas neurofibrilares formadas por filamentos de configuração fosforilada da taurina (Tau), associada aos microtúbulos, teriam um papel menos importante na patogenia.

A Tau tornar-se-ia anormalmente fosforilada no Alzheimer, depositando-se intracelularmente sob a forma de filamentos helicoidais pareados. Quando se ocorre a morte celular, os filamentos agregar-se-iam como emaranhados neurofibrilares extracelulares.

Na figura 3.3, observa-se um esquema do processamento da proteína precursora amilóide, com a β -amilóide e a taurina.

Todavia estudos confirmam que pacientes sem ou com poucos agregados de β -amilóide também exprimem progressivo declínio cognitivo, por isso, começou a se associar a maior toxicidade a oligômeros e derivados solúveis intracelulares de β -amilóide e não mais a depósitos insolúveis extracelulares, que seria nesta nova suposição, responsáveis por uma toxicidade bem menor [3.31, 3.32].

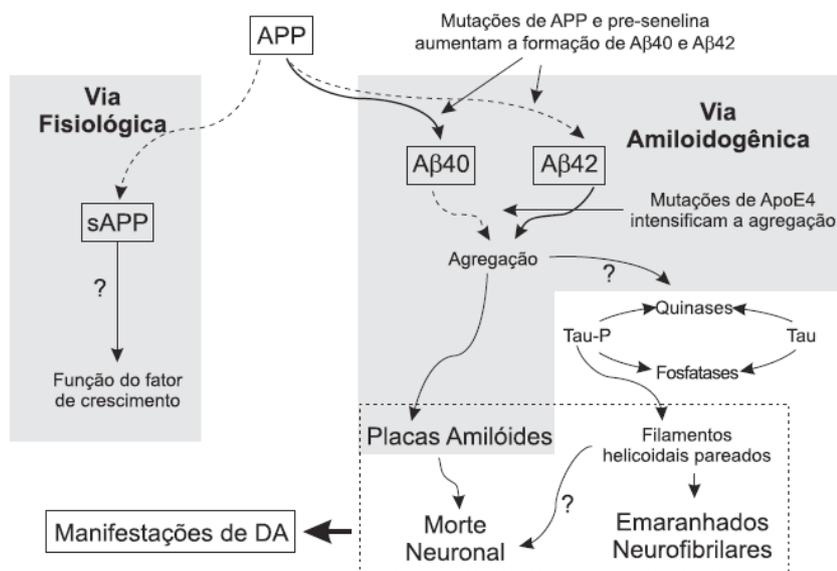


Figura 3.3 - Esquema do processamento da APP. A via fisiológica dá origem à APP [3.23]

Os oligômeros e derivados solúveis formados nos estágios iniciais da agregação proteica atuam como ligantes patogênicos altamente específicos para os sítios sinápticos, sendo capazes de propiciar o estresse oxidativo, a redistribuição ectópica dos receptores de memória e de plasticidade e a diminuição da regulação dos receptores de insulina da membrana plasmática, através do mecanismo de sensibilização da calmodulina dependente de quinase II e da inibição da caseína quinase II [3.31].

Os efeitos supracitados seriam completamente evitados pela insulina, capaz de impedir a ligação dos oligômeros e derivados solúveis aos receptores de insulina. Isto adviria da sinalização dos receptores e, em menor extensão, da competição entre os ligantes [3.31].

Os oligômeros e derivados solúveis de amilóide, principal espécie tóxica da maioria das amiloidoses, pode ainda induzir a hiperfosforilação da taurina [3.32].

Mais um indício que apóia a hipótese de oligômeros e derivados solúveis como ligantes patogênicos é que o anti-histamínico dimebolina, conhecido por melhorar o curso clínico da DA, aumenta os níveis de deposição de β -amilóide [3.33].

A estrutura química desta droga pode ser analisada na figura 3.4.

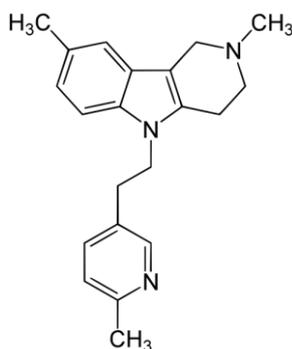


Figura 3.4 – Estrutura da dimebolina

Outra suposição seria a de que as placas senis funcionariam como um mecanismo protetor, no qual o próprio corpo seria capaz de sequestrar as formas tóxicas da amilóide e as depositar, tornando-as destarte menos agressivas [3.34].

Além da insulina e da dimebolina, a apolipoproteína A-I e o heptapeptídeo cíclico com Cis também afetam a proteína A β .

No caso da apolipoproteína A-I, componente fundamental da partícula de lipoproteína de alta densidade, esta e a A β são capazes de formar complexos não covalentes, localizados no fluido cérebro-espinhal, e esta interação compromete a

morfologia dos agregados. Deste modo, a apo A-I defende culturas neuronais do hipocampo da indução do estresse oxidativo e da neurodegeneração induzidas pela A β , acreditando-se que esta a ligação seja capaz de inibir a toxicidade da A β [3.35].

Já no caso do heptapeptídeo cíclico com Cis, este se liga com alta afinidade a A β , sendo homólogo ao domínio extracelular rico em Cis de muitas proteínas Frizzled, da família dos receptores Wnt. As proteínas Frizzled atuam como receptores transmembrana e são relacionadas ao desenvolvimento embrionário, a polaridade celular, a formação de sinapses neurais, entre outros processos. A ligação que ocorre com as Frizzled incidiria na Cis ou próximo a ela, sendo capaz de inibir a sinalização dos receptores, o que poderia instigar a neurotoxicidade. Assim, o homólogo heptapeptídeo cíclico com Cis cometeria o bloqueio desta interação entre Frizzled e A β , visto que substituiria as proteínas Frizzled na ligação, o que poderia ter fim terapêutico, visto que não ocorre mais inibição da sinalização dos receptores envolvidos em processos fisiológicos [3.36].

Ressalta-se que os sinais do mecanismo de tradução envolvidos na indução da disfunção neuronal da A β conservam-se desconhecidos, sobretudo, a identidade dos receptores protéicos envolvidos na ligação da A β .

Na figura 3.5, expõe-se a RMI de um enfermo, demonstrando a diminuição progressiva do metabolismo do córtex. Na imagem à direita, percebe-se a presença intensa de manchas brancas e vermelhas, indicando a diminuição metabólica da atividade cerebral.



Figura 3.5 – RMI da evolução metabólica de um cérebro acometido por Alzheimer [3.28].

A DA é associada à redução geral do tecido cerebral sendo marcada pela perda neuronal (hipófise e basal) e proliferação glial [3.23].

Nas figuras 3.6 e 3.7, observa-se o volume reduzido do cérebro com DA, a profundidade dos sulcos do córtex e a diminuição da quantidade de giros.

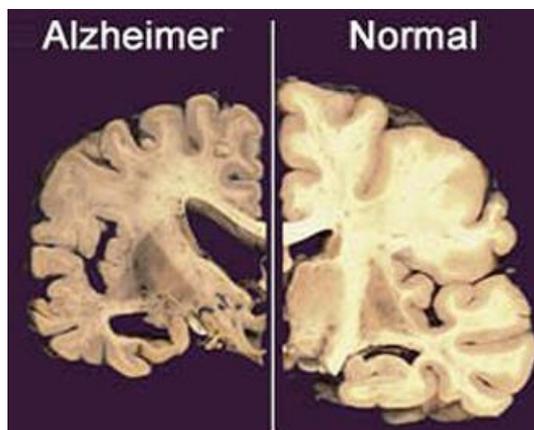


Figura 3.6 - Tecido cerebral com Alzheimer e sadio [3.37].

Deve-se notar que, os radicais livres têm preferência para se ligar com as células gordurosas, se comparadas com outras. Isto é um problema porque o cérebro e as células nervosas são compostos principalmente de gorduras, especialmente as membranas celulares, que são a proteção das células. Assim, os radicais livres, a menos que sejam “capturados”, podem causar danos substanciais ao tecido nervoso e também interferem no processo de produção de energia. Os radicais livres têm especial preferência para as partes mais gordurosas das membranas celulares, as mitocôndrias, que são as responsáveis pela produção de energia. E a toxicidade da $A\beta$ está relacionada com a geração de radicais livres que acarretam a peroxidação lipídica e a oxidação de proteínas. Pelo estresse oxidativo e também outros agravos, percebe-se que a DA é uma enfermidade estreitamente atrelada a condições existentes no organismo, especialmente, na velhice [3.38].



Figura 3.7 – Cérebro com Alzheimer (disposto à esquerda) e sadio (disposto à direita) [3.28].

Note-se que a $A\beta$ pode reconhecer receptores específicos que mediam sua neurotoxicidade, entre estes, encontra-se o *scavenger* expressado na microglia. Independentemente da via de entrada deste peptídeo na célula, há o aparecimento do estado de estresse oxidativo, que pode acarretar a morte celular [3.39].

Cientistas têm qualificado a $A\beta$ como uma metaloproteína que se liga a íons de elementos de transição através de três histidinas e uma tirosina, localizadas na parte hidrofílica N-terminal do peptídeo, e de uma Met, na região carboxilica C-terminal. Estudos revelam que alterações na $A\beta$ como oxidação envolvendo estes aminoácidos podem modificar a progressão da DA [3.40 - 3.42].

No que tange o diagnóstico da doença, adverte-se que este é dado por exclusão, ou seja, eliminam-se outras causas de demência e, assim, diagnostica-se a DA, já que o parecer definitivo só é fornecido pela necropsia. Desta forma, a incidência do Alzheimer acaba atingindo níveis ainda mais altos que os verdadeiros, devido à presença de resultados falsos positivos quando *in vivo*.

A DA é provavelmente resultado de um processo multifatorial com componentes genéticos e fenotípicos, com provável modulação da genética sob o ambiente. Sendo no ambiente, um dos principais malefícios a exposição ao alumínio [3.23].

3.4 Doença de Alzheimer e o Íon Alumínio(III)

Muitas pesquisas sugerem que a presença de íons metálicos pode ser fundamental tanto para a fibrilização de $A\beta$, como para o começo da produção de espécies reativas de radicais livres de oxigênio conexas ao estresse oxidativo. A

partir de ensaios *in vitro*, verificou-se que na ausência de íons metálicos a A β é monomérica e não forma agregados, tendo uma conformação de α -hélice [3.43, 3.44].

A agregação da A β é fortemente influenciada pela ligação dos peptídeos aos íons metálicos (Al, Cu, Zn e Fe); encontrados em altas concentrações nas placas senis, estes possuem participação na precipitação e citotoxicidade da β -amilóide [3.45, 3.46].

Estudos epidemiológicos têm indicado uma alta incidência da DA vinculada a níveis ambientais elevados de Al³⁺, Zn²⁺ e Fe³⁺, além de uma alta quantidade de Al³⁺, Zn²⁺, Cu⁺ e Fe³⁺ no cérebro destes enfermos, tanto no centro como na periferia das placas senis [3.47]. Para o cobre e o ferro, lembra-se que estes podem participar de reações redox e sofrerem variação no estado de oxidação.

O Cu⁺, por exemplo, pode ser encontrado no organismo em complexos, nos quais é estabilizado, possuindo maior afinidade por ligantes que possuam tiolatos ou imidazóis.

Estes íons podem estar presentes no cérebro de um paciente doente numa concentração de 3 a 5 vezes maior do que no cérebro de uma pessoa com a mesma idade, porém sem a patologia. Estes podem ser tóxicos não apenas por favorecerem a geração de radicais livres de oxigênio como também por instigar diretamente a gênese de fibrilas [3.48, 3.49].

Ensaio *in vitro* apontam que concentrações traço de Al³⁺, Zn²⁺ e Fe³⁺ estimulam a agregação de A β entre 100 e 1000 vezes mais [3.50].

No caso do íon Al³⁺, a associação entre DA e o alumínio foi detectada pela primeira vez em 1965, na realização de um estudo de inoculação intracerebral de fosfato de alumínio em coelhos que gerou degeneração neurofibrilar similar à da DA. Assim, em 1973 foi publicado o primeiro artigo evidenciando o aumento da concentração de alumínio em pacientes com esta patologia [3.23].

O alumínio atravessa a barreira hematoencefálica por meio de um transportador monocarboxílico, quando se une ao citrato. Desta forma, tem-se estudado a modificação da relação de citrato de alumínio no cérebro e no sangue de ratos. A relação menor que 1 indica a presença de um transportador dependente de energia, que seria inativado na presença de dinitrofenol (DNP), que é um inibidor de ATP. Na presença de DNP, esta relação aumenta, havendo mais citrato no fluido extracelular do cérebro [3.21, 3.24].

Pesquisa realizada com ratos transgênicos expostos a baixas doses de alumínio, comparáveis proporcionalmente às correntemente expostas em níveis humanos, encontraram grande quantidade de fragmentos de β -amilóide no cérebro, diminuição do aprendizado e da memória e aumento do total de proliferação celular nos giros do hipocampo, indicando uma resposta reativa do cérebro à quantidade alumínio [3.51].

A disfunção da sinalização do íon cálcio e a disfunção mitocondrial são alvos da morte e da perda neuronal associada ao Alzheimer. Investigação em camundongos revelou que dos metais Al, Cu, Zn e Fe, apenas a conjugação do alumínio à A β perturba a homeostase neuronal de cálcio e inibe a respiração mitocondrial. Além disso, do conteúdo dos quatro metais, apenas o alumínio está majorado no córtex cerebral [3.45].

Outro estudo também evidenciou que a presença de pequenas quantidades de compostos orgânicos de alumínio é determinante na modificação da homeostase de cálcio, aumentando seu ingresso em células cerebrais, alterando resposta a estímulos nervosos e favorecendo a degeneração neuronal [3.24].

Estudos realizados com ratos transgênicos expostos durante seis meses a doses diárias de 1 mgAl.g⁻¹, mostraram que após cinco meses do fim do recebimento das doses diárias, havia alta quantidade de alumínio no hipocampo, tanto no córtex como no cerebelo. Porém, isto não influenciou a quantidade de Cu, Zn, Mn e Fe no fígado, rim, ossos e cérebro, com exceção, apenas, da quantidade de Zn no cérebro que sofreu ligeiro aumento. Estes resultados indicam que o alumínio não influencia os níveis de outros metais importantes na etiologia da DA, participando diretamente do declínio cognitivo, atuando como um fator de risco secundário para a patogênese da DA [3.52, 3.53].

Análises em culturas de neuroblastomas humanos demonstraram a viabilidade celular quando há a formação de complexos β -amilóide-metal, em que o metal pode ser Al, Zn, Cu ou Fe. Em todos os casos, não houve alterações das células tratadas com estes complexos por 24 horas, com restrição do complexo β -amilóide-alumínio, que diminuiu a viabilidade celular e aumentou a fluidez celular mais do que os demais complexos, alterando profundamente a morfologia celular. A β -amilóide, devido à ligação com o alumínio, se tornou hidrofóbica. Em comparação aos demais metais, o alumínio promoveu a agregação de β -amilóide produzindo efeitos nocivos [3.54].

O alumínio aumenta a neurotoxicidade de placas amilóides A β , a degeneração de neurônios e, também, a agregação da A β . Este influencia a fosforilação da taurina, favorecendo a formação do emaranhado neurofibrilar, que contém microtúbulos hiperfosforilados associados à proteína taurina [3.23].

As placas senis são rodeadas por células gliais reativas; logo, a exposição ao alumínio deve ativar o processo de oxidação destas células, o que indiretamente causa danos à integridade neuronal. O Al³⁺ se aglomera nos emaranhados neurofibrilares, incitando a peroxidação lipídica induzida por Fe²⁺ através da reação de Fenton, que catalisa a produção de HO[•] a partir de H₂O₂, corroborando o mencionado anteriormente, de que a degeneração da DA é profundamente ligada ao estresse oxidativo [3.23, 3.55].

Pesquisas em coelhos tratados com alumínio exibem como mais proeminentes resultados a degeneração neurofibrilar que divide alguma similaridade com os emaranhados neurofibrilares dos pacientes com Alzheimer [3.56].

Em coelhos idosos, o alumínio diminui a transmissão de acetilcolina e atenua sua liberação, diminuindo reflexos, reduzindo a atividade neuronal e alterando o comportamento neural. Acredita-se que cérebros maduros são mais sensíveis à toxicidade do alumínio. O conteúdo do íon metálico em cérebros maduros pode aumentar devido à exposição maior com a idade ou habilidade diminuída de remoção [3.57].

Investigação realizada com ratos jovens e maduros expostos ao alumínio demonstrou forte conexão com a neurolipofuscinogênese e alteração do comportamento da atividade neural, tais como redução da concentração de antioxidantes (superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase), diminuição da concentração total de proteínas e lipídios e aumento de concentração de proteína carbonil, de peroxidação lipídica e de lipofuscina. Estas modificações podem estar relacionadas a desordens neurodegenerativas. A lipofuscina é um produto final da deterioração oxidativa de lipídios pelo mecanismo de radicais livres [3.39].

Nos dias atuais, admite-se que o alumínio tem uma concentração elevada no tecido cerebral de pessoas acometidas por certas patologias cerebrais. O alumínio em tecido cerebral saudável tem concentração de 0,7 a 1,9 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de peso seco enquanto que em condições patológicas a concentração chega a 4 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ [3.2].

Estudo realizado por meio de fluorescência histoquímica sinalizou que a heterocromatina alojava a maioria do alumínio no cérebro. Em placas senis, a concentração de alumínio no DNA é de $3700 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ e em condição de normalidade esta é de $2000 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. Estudo realizado através de microscopia eletrônica mostrou que fibrilações por intoxicação com alumínio têm aparência de filamentos helicoidais pareados, diferindo das comuns [3.58, 3.59].

Autópsias realizadas em tecidos cerebrais de pacientes enfermos mostram manchas que denunciam a presença de alumínio em estruturas celulares e subcelulares. Todos os neurônios piramidais de espécimes com idade mais elevada exibem, pelo menos em determinado grau, certo conteúdo de alumínio. Muitos o exibem apenas nos nucléolos, enquanto outros tanto nos nucléolos como no citoplasma, na forma fibrilar, granular e de grânulos sólidos [3.60].

Os neurônios piramidais são qualificados em estágios que apontam um dos dois processos neuropatológicos, ou o aumento progressivo de alumínio nuclear com degeneração granulovacuolar ou a formação de emaranhados neurofibrilares nas regiões ricas em alumínio no citoplasma [3.60].

Na figura 3.8, de (A)-(C), mostra-se núcleos de neurônios com o conteúdo de alumínio na forma de fio (A), de fibrilas radiadas (B) e de substância amorfa (C). Em (D) exhibe-se a forma granular de alumínio em vacúolos. Na (E) e (F) pode-se avaliar a quantidade de alumínio em neurônios do hipocampo em idade avançada. Em (E) há neurônios de pacientes sem demência, contendo quantidades mínimas de alumínio apenas no nucléolo e em (F) neurônios de doentes de Alzheimer ostentando conteúdo máximo de alumínio no núcleo e no citoplasma. Em (G) o núcleo sendo extruso do emaranhado neurofibrilar. Em (H) e (I) observa-se a mesma imagem, porém, em (H) a imagem é vista por fluorescência. Nestas há um astrócito contendo alumínio conectado a um capilar contendo eritrócitos com alumínio [3.60].

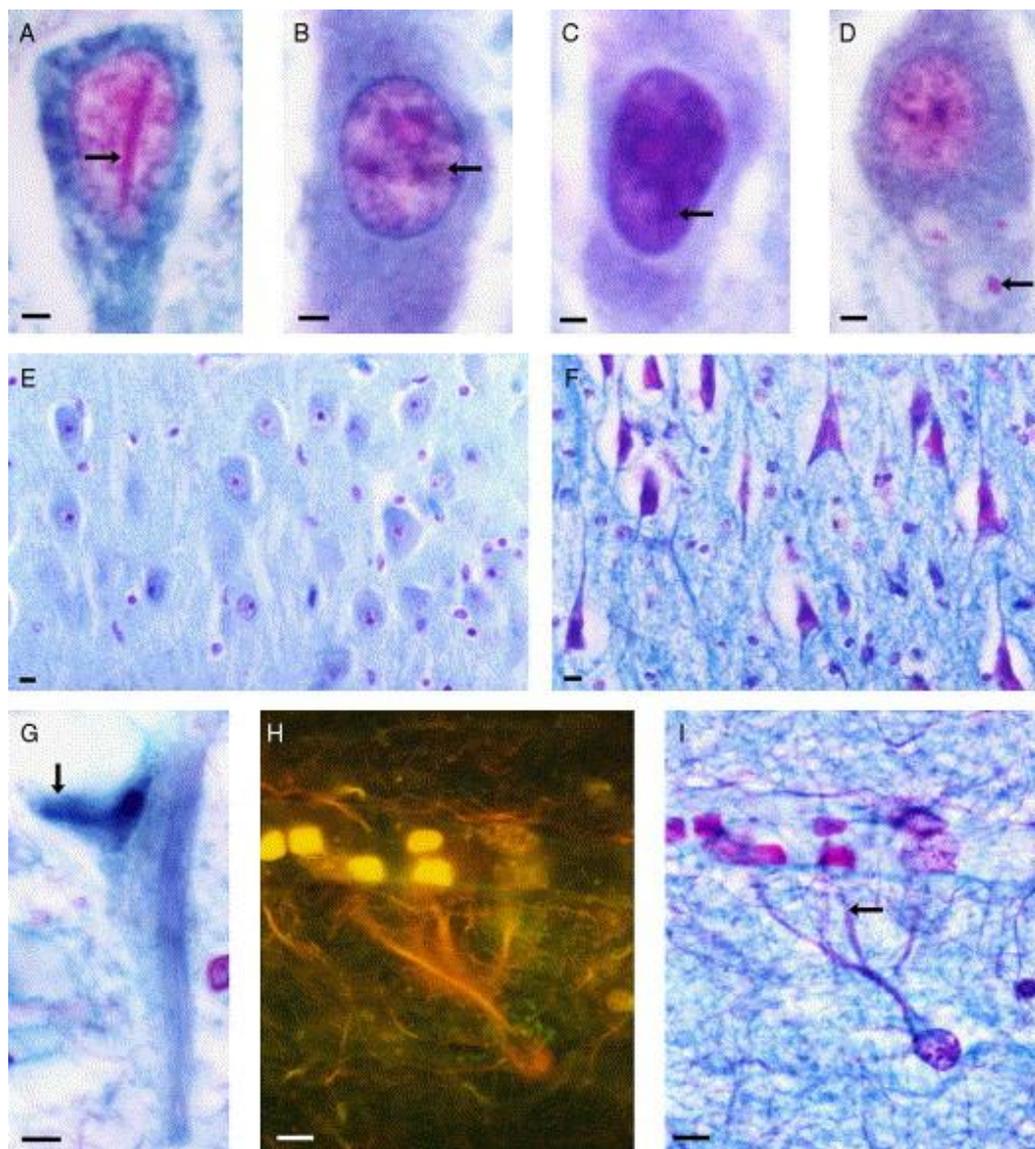


Figura 3.8 – Características do tecido cerebral humano com conteúdos de alumínio [3.60].

A partir dos diversos estudos científicos e livros consultados, acredita-se que o alumínio possua uma participação acentuada na patogênese da DA; até o momento, sem embasamento químico detalhado. Todavia, trabalhos variados apontam a interferência na progressão clínica e na sintomatologia devido à presença do íon alumínio e, somando-se a isso, o metal em questão é comumente encontrado em todos os seres vivos, estando presente em altas concentrações nos neurônios de indivíduos acometidos por esta patologia.

Uma revisão bibliográfica feita com 34 artigos, após verificação da relevância destes de 1990 a 2005, mostrou que 68% apresentaram Al como fator

de risco para DA, 23,5% foram inconclusivos e 8,5% não estabeleceram relação entre AI e DA [3.23].

De modo que os autores concluíram que, se prevenindo a exposição a determinados fatores ambientais, como o alumínio, poder-se-ia diminuir a incidência de doenças crônico-degenerativas.