socepis1@gmail.com Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde

**Ação da Silimarina na Prevenção e no Tratamento na Doença de Alzheimer**

**Mariany de alencar¹; Jorge Rafael dos Santos Junior²; Micaelly Alves dos Santos 3; Michely Cristhian de Carvalho4;Lenilson Joaquim da Costa5; Ana Cibele Pereira Sousa6**

Discente do Curso Bacharelado de Nutrição, Universidade Federal do Piauí (UFPI- CSHNB): e-mail (mariany.alencaar@gmail.com)¹

Discente do Curso Bacharelado de Nutrição, Universidade Federal do Piauí (UFPI-CSHNB)2 Discente do Curso Bacharelado de Nutrição, Universidade Federal do Piauí (UFPI-CSHNB)3

Discente do Curso Bacharelado de Nutrição, Universidade Federal do Piauí (UFPI-CSHNB)4

Discente do Curso Bacharelado de Nutrição, Universidade Federal do Piauí (UFPI-CSHNB)5

Mestra em alimentos e nutrição, Universidade Federal do Piauí (PPGAN-UFPI)6

**Resumo:** A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível, associada a cascatas de alterações patológicas, como deposição anormal de proteína β-amilóide (Aβ) formando placas amiloides (SPs), além da redução nos níveis de acetilcolina (ACh), juntamente com perda progressiva de neurônios. Estudos demonstram o potencial terapêutico de compostos naturais para reduzir os efeitos dessas placas de Aβ, dentre eles se destaca a silimarina. A silimarina é uma mistura de flavonóides removidos das sementes de *Silybum Marianum* (cardo de leite), que é capaz de proteger o sistema nervoso central contra lesões e comprometimento da memória. Portanto o objetivo é analisar por meio da literatura, os benefícios da Silimarina no tratamento e na prevenção da doença de Alzheimer. Trata-se de um estudo de revisão, pautado em artigos nacionais e internacionais, publicados nos últimos 9 anos (2011-2020), que abrangeram investigações da Silimarina na prevenção/tratamento da doença de alzheimer. As bases de dados utilizadas foram: *Scielo, medline, PubMed* e BVS. O potencial neuroprotetor desta semente tem sido atribuído principalmente à sua capacidade de inibir o estresse oxidativo no cérebro, devido sua atividade antioxidante e anti-inflamatória. A silimarina tem a capacidade de bloquear a síntese e de desintegrar as placas de Aβ já formadas, podendo inibir a expressão do gene da APP, reduzindo o acúmulo de Aβ no sistema nervoso. Esta também possuí efeito inibitório na auto-montagem de Aβ evitando a conversão de Aβ acumulado em SPs e oligômeros mais tóxicos. Além disso, ela aumenta o conteúdo de ACh pois inibi a atividade de AChE e BChE, o que pode promover a neurogênese, melhorando os déficits de aprendizagem. Diante do exposto, conclui-se que a silimarina tem um grande potencial no tratamento da DA, contudo são necessários mais estudos para averiguar a eficácia em humanos.

**Palavras-chave:** Silimarina. Alzheimer. Estresse Oxidativo.

**Área Temática:** Inovações em saúde na Fitoterapia.

1. **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e irreversível, acometendo principalmente indivíduos idosos. Esta, vem sendo associada a cascatas de alterações patológicas, como deposição anormal de proteína β-amilóide (Aβ) de placas senis (SPs) e proteína tau anormalmente fosforilada (tau-ap) para formar emaranhados neurofibrilares (NFTs). Além disso, ocorre uma neuroinflamação devido a ativação e o acúmulo de células gliais, liberando uma grande variedade de citocinas pró-inflamatórias, como TNFα, IL-1β e IL-6. Há também uma redução nos níveis de acetilcolina (ACh), juntamente com perda progressiva de neurônios. O que resulta na perda de memória recente, enquanto as lembranças remotas são mantidas até certa evolução da doença (PEREIRA et al., 2019).

Estudos demonstram o potencial terapêutico de compostos naturais para reduzir os efeitos dessas placas de Aβ, dentre eles se destaca a silimarina. A silimarina é um extrato, composto por uma mistura de flavonóides removidos das sementes da planta *Silybum Marianum* (L.), cardo de leite, que já vem sendo associado no tratamento de vários tipos de doenças do fígado, incluindo doenças hepáticas alcoólicas, cirrose hepática e hepatite viral. Esse extrato exerce atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e pró-apoptóticas, e é capaz de proteger o sistema nervoso central contra lesões e comprometimento da memória (FENCLOVA et al., 2020).

Sabendo-se da gravidade da DA, o objetivo do presente trabalho é analisar por meio da literatura, os principais mecanismos de ação da silimarina no tratamento e na prevenção da doença de Alzheimer.

**2 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo de revisão, pautado em artigos nacionais e internacionais, publicados nos últimos 9 anos (2011-2020), que abrangeram investigações da silimarina na prevenção/tratamento da doença de alzheimer. As bases de dados utilizadas foram: *Scielo, medline, PubMed* e BVS. Foram encontrados 28 artigos, dos quais 22 foram excluídos por repetição ou por não ter relação com o tema proposto.

**3 REVISÃO DE LITERATURA**

O comprometimento cognitivo e a deposição de fibrilas β – amiloides extracelulares em placas senis, são características do cérebro com doença de Alzheimer. Experimentos realizados em ratos Wistar com a DA, constataram que a silimarina melhora o status da doença, isso devido a sua capacidade de desintegrar a placa já formada e, inibir a agregação de β ‐ amilóide (Aβ). Esse composto dificulta significativamente a clivagem de proteínas precursora β-amilóide (APP) e, assim, evita a fibrilização e a oligomerização da Aβ, reduzindo o acúmulo de Aβ e placas senis. Atuando também, no controle da produção e catalisação da decomposição de Aβ (AMATO et al., 2019; GUO et al., 2019).

Tota e colaboradores (2011) realizaram a indução de estreptozotocina (STZ) em camundongos, onde foi constatado o aumento do estresse oxidativo e nitrosativo, levando o comprometimento da memória por meio do aumento da atividade e da expressão do mRNA da acetilcolinesterase (AChE) e à diminuição da expressão do mRNA do receptor nicotínico de α-7 da acetilcolina (α-7-nAChR) no cérebro de camundongos, essas alterações na atividade da AChE podem ser induzidas pelo aumento da formação de radicais livres. A administração de silibinina, principal flavonoide presente na silimarina, atuou na perda de memória induzida por STZ, reduzindo o estresse oxidativo e nitrosativo, bem como o nível de íons de cálcio. Além disso, a dose de silibinina foi capaz de restaurar o nível de ATP, indicando melhora no metabolismo energético cerebral. A atividade e a expressão do RNAm da AChE foram restauradas pela silibinina. Além disso, a expressão do mRNA de α-7-nAChR foi significativamente aumentada pela silibinina no cérebro de camundongos tratados com STZ.

A silimarina (SIL) possuí propriedades neuroprotetoras na neurotoxidade induzida por manganês em ratos, elevando as atividades de marcadores antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, impedindo a peroxidação lipídica e regulando a glutationa. Além de inibir a IL-6 e o ​​TNF-α no hipocampo, ela também pode bloquear uma variedade de vias de sinalização relacionadas a inflamação, como a via Κb, reduzindo ainda, os níveis de RNAm dos mediadores pró-inflamatórios na resposta inflamatória (CHTOURY et al., 2019).

Os receptores de estrogênio (ERs) possuem uma atividade neuroprotetor quando são ativados. A silibinina tem uma estrutura esteróide e sua semelhança estrutural aparenta ser uma causa da silibinina se ligar e ativar os receptores de estrogênio. Estudos em ratos, apontam que o antagonista de ER inibe o aumento da atividade da PI3K induzida por beta-sitosterol resgatando, assim, os danos à memória (SONG et al., 2018).

**4 CONCLUSÃO:**

O efeito neuroprotetor da silimarina é múltiplo, variando de caráter antioxidante em geral a propriedades anti-amiloidogênicas, anti-inflamatórias e pró-estrogênicas específicas. Essas diversas ações neuroprotetoras da silimarina no cérebro têm um grande potencial, podendo assim atuar na prevenção e no tratamento da DA e de outras doenças neurodegenerativas, contudo são necessários mais estudos para averiguar esses benefícios em humanos.

**5 REFERÊNCIAS**

AMATO, A.; TERZO, S.; MULÈ, F.; Natural Compounds as Beneficial Antioxidant Agents in Neurodegenerative Disorders: A Focus on Alzheimer’s Disease. **Rev.Basel life** V. 24, n.9, p.1748, 2019.

CHTOUROU, Y.; FETOUI, H.; GAROUI, M.; BOUDAWAEA, T.; ZEGHAL, N.; Improvement of cerebellum redox states and cholinergic functions contribute to the beneficial effects of silymarin against manganese-induced neurotoxicity. **Rev. Neurochem Res.** V.37, n.3 p.469-479, 2012.

FENCLOVA, M. et al., Liquid chromatography–drift tube ion mobility–mass spectrometry as a new challenging tool for the separation and characterization of silymarin flavonolignans. **Rev. *Anal Bioanal Chem*.** V.412, n.4, p.819-832, 2020.

GUO, H.; et al., Silymarin’s Inhibition and Treatment Effects for Alzheimer’s Disease. **Rev. Molecules**. V.24, n.9, p.1748; 2019.

PEREIRA, M. M. L.; MACEDO, J. L.; ARAUJO, M.F. S.; FERRAZ, J. R. Atuação do Nutricionista no tratamento de paciente com Doença de Alzheimer: relato de caso. **Rev. THEMA**, V .16, n.3, p.531-536, 2019.

SONG, X.; LIU, B.; CUI, L. et al. Estrogen Receptors Are Involved in the Neuroprotective Effect of Silibinin in Aβ1–42-Treated Rats**. Rev. Neurochem Res.** V. 43, n.4, p.796–805 2018.

TOTA, S.; KAMAT, P. K.; SHUKLA, R.; NATH, C.;Improvement of brain energy metabolism and cholinergic functions contributes to the beneficial effects of silibinin against streptozotocin induced memory impairment. **Rev. Behavioural Brain Research**. V. 221, n.1, p. 207-215, 2011.