

ALUMÍNIO COMO FATOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Pricilla Costa Ferreira¹

Kamila de Almeida Piai¹

Angela Maria Magosso Takayanagi²

Susana Inés Segura-Muñoz³

O objetivo do estudo foi condensar a evidência científica existente entre a exposição ao alumínio (Al) e risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA), avaliando os efeitos para saúde da população, a longo prazo. Realizou-se revisão sistemática de literatura produzida entre 1990 e 2005, conduzida em duas bases de dados, MEDLINE e LILACS, utilizando os unitermos: "Aluminium exposure and Alzheimer Disease" e "Aluminium and risk for Alzheimer Disease". Foram selecionados 34 trabalhos para a pesquisa, desses, 68% estabeleceram relação entre o Al e a DA, 23,5% não apresentaram dados conclusivos e 8,5% não estabeleceram nenhuma relação entre o Al e DA. A partir dos resultados obtidos, verifica-se que o Al intervém em diversos processos neurofisiológicos responsáveis pela degeneração característica da DA. Apesar da polêmica existente, a evidência científica demonstra, ao longo dos últimos anos, que o Al se associa com o desenvolvimento da DA.

DESCRITORES: doença de Alzheimer; alumínio; fatores de risco

ALUMINUM AS A RISK FACTOR FOR ALZHEIMER'S DISEASE

The purpose of the study was to condense existing scientific evidence about the relation between aluminum (Al) exposure and risk for the development of Alzheimer's Disease (AD), evaluating its long-term effects on the population's health. A systematic literature review was carried out in two databases, MEDLINE and LILACS, between 1990 and 2005, using the uniterms: "Aluminum exposure and Alzheimer Disease" and "Aluminum and risk for Alzheimer Disease". After application of the Relevance Test, 34 studies were selected, among which 68% established a relation between Al and AD, 23.5% were inconclusive and 8.5% did not establish a relation between Al and AD. Results showed that Al is associated to several neurophysiologic processes that are responsible for the characteristic degeneration of AD. In spite of existing polemics all over the world about the role of Al as a risk factor for AD, in recent years, scientific evidence has demonstrated that Al is associated with the development of AD.

DESCRIPTORS: alzheimer disease; aluminum; risk factors

ALUMINIO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El objetivo del estudio fue condensar la evidencia científica existente entre la exposición al aluminio (Al) y el riesgo para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (EA), evaluando los efectos para la salud de la población a largo plazo. Una revisión sistemática de la literatura científica existente entre 1990 y 2005, fue realizada en dos bases de datos, MEDLINE y LILACS, utilizando los unitermos: "Aluminium exposure and Alzheimer Disease" y "Aluminium and risk for Alzheimer Disease". Fueron seleccionados 34 trabajos para la investigación, de los cuales 68% establecieron relación entre el Al y la EA, 23,5% no presentaron datos conclusivos y 8,5% no establecieron ninguna relación entre el Al y la EA. A partir de los resultados obtenidos, se verifica que el Al interviene en diversos procesos neurofisiológicos responsables por la degeneración característica de la EA. A pesar de la polémica existente en el medio científico, la evidencia científica demuestra a lo largo de los últimos años que el Al es uno de los determinantes para el desenvolvimiento de la EA.

DESCRIPTORES: enfermedad de Alzheimer; aluminio; factores de riesgo

¹ Aluna do Curso de Graduação em Enfermagem, e-mail: sininha83@yahoo.com.br; ² Professor Associado, e-mail: ammtakay@eerp.usp.br; ³ Professor Doutor, e-mail: susis@eerp.usp.br. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OMS para o desenvolvimento da pesquisa em enfermagem, Brasil

INTRODUÇÃO

O alumínio (Al) é metal comum no meio ambiente e um dos mais abundantes da crosta terrestre. O Al é liberado no meio ambiente por processos naturais de erosão do solo, erupções vulcânicas e por ações antropogênicas. A fonte mais importante de obtenção do metal é a bauxita, que contém 55% de óxido de Al.

A maior parte da ingestão do Al provém da alimentação, através de diferentes formas: alimentos contaminados por Al, água e alimentos industrializados que possuem o Al como conservante e/ou corante.

Considera-se que, mesmo a alimentação sendo importante fonte de ingestão de Al, é na água onde se apresenta a forma mais biodisponível para ser absorvido pelo intestino⁽¹⁾. Sais de Al são amplamente utilizados como coagulantes para redução da matéria orgânica, turvidez e presença de microrganismos durante o tratamento de água superficial, que apresenta maior quantidade de partículas em suspensão. Essa utilização, apesar de necessária para o tratamento de água em muitos municípios, pode aumentar a concentração de Al no ponto final de consumo⁽²⁾.

Alguns estudos assinalam a presença de Al em água potável e em alimentos como um dos agentes etiológicos de doenças mentais, havendo também a hipótese de que a exposição a esse elemento represente risco para o desenvolvimento da DA⁽¹⁾.

Em 1965, foi relatada inoculação intracerebral de fosfato de Al em coelhos, que resultou em degeneração neurofibrilar de semelhança significativa com a degeneração neurofibrilar da doença de Alzheimer (DA); a relação entre o Al e DA começou desde então. Em 1973, foi publicado o primeiro artigo que demonstrou o aumento na concentração de Al em cérebros de pacientes com DA⁽³⁾.

A DA é uma desordem neurodegenerativa, predominante na população senil, caracterizada clinicamente pela perda progressiva da memória e de outras habilidades cognitivas e, patologicamente, por perda neuronal severa, proliferação glial e placas amilóides compostas da proteína β -amilóide ($A\beta$), rodeadas de terminações nervosas degeneradas e de emaranhado neurofibrilar⁽⁴⁾. O diagnóstico dessa patologia é dado quando são excluídas outras causas

de demência, pois somente a necropsia permite estabelecer diagnóstico definitivo da DA⁽⁵⁾.

A DA é provavelmente o resultado de um processo multifatorial, no qual estão inclusos componentes genéticos e ambientais; supõe-se que as características genéticas dos indivíduos modulam exposições ambientais. Dentre os fatores de risco ambientais, relacionados com o desenvolvimento da DA, encontra-se a exposição ao Al, um dos potenciais fatores de risco ambientais mais estudados. A DA também tem sido relacionada com outros fatores de risco, como o fator de risco químico que se refere à redução de neurotransmissores, que seriam responsáveis pelo desempenho intelectual e comportamental em cérebros de pacientes portadores da DA⁽⁶⁾.

Outro fator de risco é o gene de susceptibilidade da apolipoproteína E que se relaciona com a DA⁽⁵⁾. Alguns pesquisadores acreditam que alterações nos neurônios em envelhecimento podem levar a uma resposta auto-imune, dando origem à DA⁽⁶⁾.

Também há a hipótese de associação com alterações na barreira hematoencefálica e com traumatismo craniano grave, que leva à perda de consciência e posterior desenvolvimento da DA⁽⁶⁾. A idade e o histórico familiar de demência aparecem como os fatores de risco mais importantes na etiologia da doença.

Considerando que, no envelhecimento, há queda natural da capacidade de resposta imune, o desenvolvimento de patologias é mais freqüente e mais grave em indivíduos idosos. Além disso, ainda existem os fatores extrínsecos, o estilo de vida, as condições socioeconômicas e os fatores psicossociais e ambientais, determinando alterações funcionais, celulares e moleculares, que acarretam diminuição da capacidade de manutenção do equilíbrio homeostático e, portanto, maior predisposição a doenças⁽⁷⁾.

Dados demográficos e epidemiológicos indicam envelhecimento populacional em todo o mundo. Estima-se que o número de pessoas acometidas com DA, no mundo, supere 26 milhões; no Brasil, estima-se cerca de 500 mil pessoas. A prevalência da doença muda de 1,4% dos indivíduos entre 65 e 69 anos para 20,8% daqueles entre 85 e 89 anos, chegando a alcançar aproximadamente 38,6% daqueles entre 90 e 95 anos⁽⁷⁾. A DA representa 70% do conjunto de doenças que afetam a população geriátrica.

O presente trabalho condensou a evidência científica existente entre a relação de exposição ao Al e risco de desenvolvimento da DA, a partir dos resultados de pesquisas publicadas entre 1990 e 2005, utilizando técnica de revisão bibliográfica reprodutível, denominada Revisão Sistemática de Literatura.

METODOLOGIA

A Revisão Sistemática de Literatura foi conduzida seguindo a seqüência de passos descritos na Figura 1.

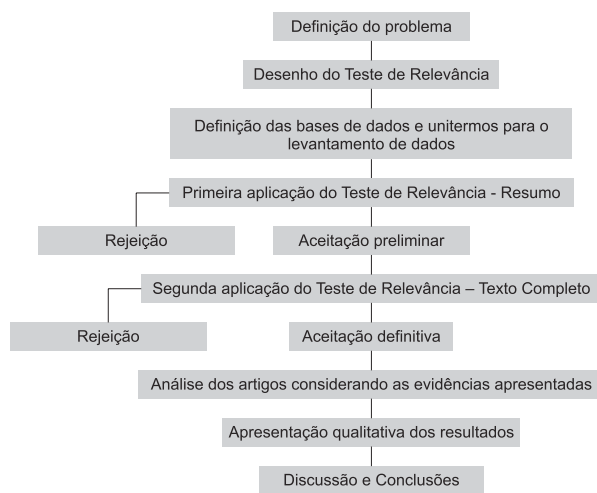


Figura 1 - Diagrama de fluxo para a condução de Revisão Sistemática de Literatura⁽⁸⁾

Para o presente estudo foi definido como problema a relação existente entre a exposição ao Al e o risco de desenvolvimento da DA. A busca de literatura foi conduzida com publicações entre 1990 e 2005, em duas bases de dados, MEDLINE e LILACS, os artigos foram identificados utilizando os unitermos: *Aluminium Exposure and Alzheimer Disease* e *Aluminium and Risk for Alzheimer Disease*.

Para a seleção dos estudos foram utilizados os critérios definidos no Teste de Relevância. Fizeram parte da Revisão Sistemática de Literatura unicamente os estudos que responderam afirmativamente a todos os critérios de inclusão, descritos a seguir: a) o estudo trata da DA e/ou da toxicidade do Al?, b) o estudo aborda potenciais agentes etiológicos ou fatores de risco para o desenvolvimento da DA?, c) o estudo foi publicado de janeiro de 1990 a dezembro 2005?, d) o estudo foi publicado em inglês, espanhol, português ou francês?

A busca nas bases de dados e a aplicação do Teste de Relevância, tanto nos resumos quanto nos trabalhos na íntegra, foram realizadas por dois pesquisadores, de maneira independente, com a finalidade de garantir a objetividade do método. O Teste de Relevância foi aplicado duas vezes, a primeira aplicação foi nos resumos, após essa aplicação foram relacionados os artigos que preliminarmente fariam parte da pesquisa⁽⁸⁾. Em seguida, foram captados todos os artigos na íntegra para a aplicação do segundo Teste de Relevância; lido o trabalho completo foi feita a confirmação de sua inclusão ou exclusão na pesquisa. Diante das divergências sobre a inclusão ou exclusão de alguns trabalhos, um terceiro pesquisador foi consultado, seguindo as recomendações da Fundação Cochrane. Revisões bibliográficas, editoriais ou comunicações não foram incluídos na Revisão Sistemática de Literatura.

Uma vez selecionados os estudos na íntegra, as informações foram analisadas e organizadas em quadros sinópticos, apresentando a referência bibliográfica. Assim, a partir dos resultados dessa pesquisa, condensou-se a evidência experimental existente entre a relação de exposição ao Al e risco de desenvolvimento da DA.

RESULTADOS

No presente levantamento, foram obtidos 174 estudos relacionados com a temática. Após a primeira aplicação do Teste de Relevância, foram selecionados 69 trabalhos e excluídos 16 por não possuírem resumos, 40 por não responderem afirmativamente todas as perguntas do Teste de Relevância, 43 por se tratar de artigos de revisão e 6 por serem comentários. Dos 69 trabalhos selecionados com a primeira aplicação do Teste de Relevância, foram obtidos na íntegra 46 artigos.

Os 46 estudos obtidos na íntegra foram revisados e analisados visando-se identificar o tipo de relação existente entre o Al e DA. Após a segunda aplicação do Teste de Relevância, foram selecionados 34 estudos e excluídos 12 artigos, 2 por serem comentários, 6 por não responderem afirmativamente todas as perguntas do Teste de Relevância e 4 por serem revisões. Dos 34 artigos selecionados para a pesquisa 68% (23 estudos) estabeleceram relação entre o Al e a DA, 23,5% (8 estudos) não apresentaram dados conclusivos e 8,5% (3 estudos)

não estabeleceram nenhuma relação entre o Al e DA. Na Tabela 1, constam os estudos que não apresentaram dados conclusivos ou não

estabeleceram relação entre o Al e DA e, na Tabela 2, apresentam-se os artigos que estabeleceram relação entre o Al e a DA.

Tabela 1 - Trabalhos que não apresentaram dados conclusivos ou não estabeleceram nenhuma relação entre o Al e DA

Autor e Referência Bibliográfica	Título
Am J Clin Nutr 2005 abril; 81(4):897-902.	Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study.
Polizzi et al. Neurotoxicology 2002 December; 23(6):761-74.	Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease.
Belles et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 1998; 12(2):83-7.	Silicon reduces aluminum accumulation in rats: relevance to the aluminum hypothesis of Alzheimer disease.
Mundy et al. Mol Chem Neuropathol 1997; 32(1-3):41-57.	Aluminum potentiates glutamate-induced calcium accumulation and iron-induced oxygen free radical formation in primary neuronal cultures.
McLachlan et al. Neurology 1996 February; 46(2):401-5.	Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories.
Forster et al. J Epidemiol Community Health 1995 June; 49(3):253-8.	Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England.
Kuroda & Kawahara. Gerontology 1995; 41(Suppl 1):2-6.	Application of long-term cultured neurons in aging and neurological research: aluminum neurotoxicity, synaptic degeneration and Alzheimer's disease.
Domingo et al. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1993 March; 79(3):377-80.	Effect of various dietary constituents on gastrointestinal absorption of aluminum from drinking water and diet.
Graves J. Clin Epidemiol 1990; 43(1):35-44.	The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease
Graves et al. Occup Environ Med 1998 September; 55(9):627-33.	Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease.
Salib & Hillier. Br J Psychiatry 1996 February; 168(2):244-9.	A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation.

Tabela 2 - Trabalhos que apresentaram relação entre a exposição ao Al e a DA

Autor e Referência Bibliográfica	Título
Matsuzaki et al. J. Neurochem 2004 March; 88(6):1345-51.	Metals accelerate production of the aberrant splicing isoform of the presenilin-2.
Dave et al. Brain Res Bull 2002 June; 58 (2):225-33.	Effect of long-term aluminum feeding on kinetics attributes of tissue cholinesterases.
Trippi et al. Mutagenesis 2001 July; 16(4):323-7.	Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familiar Alzheimer's disease patients.
Freitas et al. Cad. Saúde Pública 2001; 17(3):651-60.	Importância da análise de água para a saúde pública em duas regiões do Estado do Rio de Janeiro: enfoque para coliformes fecais, nitrato e alumínio.
Kawahara et al. Brain Res Bull 2001 May; 55(2):211-7.	Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of β -amyloid protein.
Bosetti et al. Neuroreport 2001 March; 12(4):721-4.	Mitochondrial cytochrome c oxidase subunit III is selectively down-regulated by aluminum exposure in PC12S cells.
Oshiro et al. Biochim Biophys Acta 2000 November 15; 1502(3):405-14.	Glial cells contribute more to iron and aluminum accumulation but are more resistant to oxidative stress than neuronal cells.
Rondeau et al. Am J Epidemiol 2000 July; 152(1):59-66.	Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study.
Tanino et al. Biochem Biophys Res Commun 2000 May; 271(3):620-5.	Increase in phospholipase C-d1 protein levels in aluminum-treated rat brains.
Campbell et al. Proc Soc Exp Biol Med 2000 April; 223(4):397-402.	Aluminum increases levels of β -amyloid and ubiquitin in neuroblastoma but not in glioma cells.
Swegert et al. Mech Ageing Dev 1999 December; 112(1):27-42.	Effect of aluminium-induced Alzheimer like condition on oxidative energy metabolism in rat liver, brain and heart mitochondria.
Campbell et al. Free Radic Biol Med 1999 May; 26(9-10):1166-71.	Aluminum-induced oxidative events in cell lines: glioma are more responsive than neuroblastoma.
Rogers & Simon. Age Ageing 1999 Mar; 28(2):205-9.	A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease.
Mjoberg et al. Acta Orthop Scand 1997 December; 68(6):511-4.	Aluminum, Alzheimer's disease and bone fragility.
Paik et al. Arch Biochem Biophys 1997 August 15; 344(2):325-34.	Aluminum-induced structural alterations of the precursor of the non-A β component of Alzheimer's disease amyloid.
Neiva et al. Braz J. méd. biol Res 1997; 30(5):599-604.	Aluminium induces lipid peroxidation and aggregation of human blood platelets.
Tokutake et al. Neurosci Lett 1995 February; 185(2):99-102.	Aluminium detected in senile plaques and neurofibrillary tangles is contained in lipofuscin granules with silicon, probably as aluminosilicate.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal. - Estudo 1- Al produces an age-dependent learning deficit.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 4 - Aluminum intoxication reduces hippocampal acetylcholine overflow.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 5 - The Al induce learning deficit is associated with attenuation of hippocampal acetylcholine overflow.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 6 - The entry of Al into the brain is rapid and is a function of brain site, animal species, and Al form.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 7- Steady-state Al brain-blood ratios are <1 for several Al forms, further suggesting active processes at the BBB affect brain Al distribution.
Harrington et al. Lancet 1994 April; 343(8904):993-7.	Alzheimer's-disease-like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients.

DISCUSSÃO

Apesar da importância epidemiológica, social e econômica da DA no mundo, evidenciou-se, durante a realização do presente trabalho, que são escassos os estudos divulgados na América Latina sobre tal temática. Quase todos os trabalhos selecionados são oriundos da Europa, Estados Unidos, Canadá ou Ásia; apenas um dos estudos selecionados para a pesquisa é da América Latina, especificamente do Brasil.

Pela Revisão Sistemática de Literatura realizada, a DA está associada à diminuição geral do tecido cerebral, com perda localizada de neurônios, principalmente no hipocampo e cérebro anterior basal. Estudo experimental, feito com ratos tratados com Al, demonstrou redução estatisticamente significativa no peso dos cérebros dos ratos⁽⁹⁾. Dois aspectos microscópicos são característicos da DA, as placas amilóides extracelulares, também chamadas placas senis, que consistem em depósitos extracelulares de proteína A β , e os emaranhados neurofibrilares intraneuronais, que consistem em filamentos de forma fosforilada de uma proteína associada a microtúbulos

(Tau). A alteração no processamento da proteína A β , a partir de seu precursor, APP (*amyloid precursor protein*), é reconhecida como característica essencial na patogênese da DA⁽¹⁰⁾.

Existem dois tipos de proteína A β , a A β 40 e a A β 42. A proteína A β 40 é normalmente produzida em pequenas quantidades, porém, a A β 42 possui superprodução em decorrência de mutações genéticas. Ambas as proteínas agregam-se para formar placas amilóides, porém, a A β 42 exibe maior tendência do que a A β 40 ao fazê-lo, constituindo o principal responsável pela formação das placas amilóides. A A β 40 e a A β 42 são produzidas por clivagem proteolítica de uma proteína precursora amilóide, a APP, proteína de membrana maior e normalmente expressa por muitas células, incluindo neurônios do sistema nervoso central⁽¹⁰⁾. As mutações dos genes da APP facilitam a formação de A β , particularmente de A β -42 (Figura 2), com conseqüente aumento na formação de placas amilóides⁽¹⁰⁾. Tem sido observado que o Al aumenta a neurotoxicidade da proteína A β , a degeneração de neurônios expostos ao Al e também a agregação proteína A β ⁽¹¹⁾.

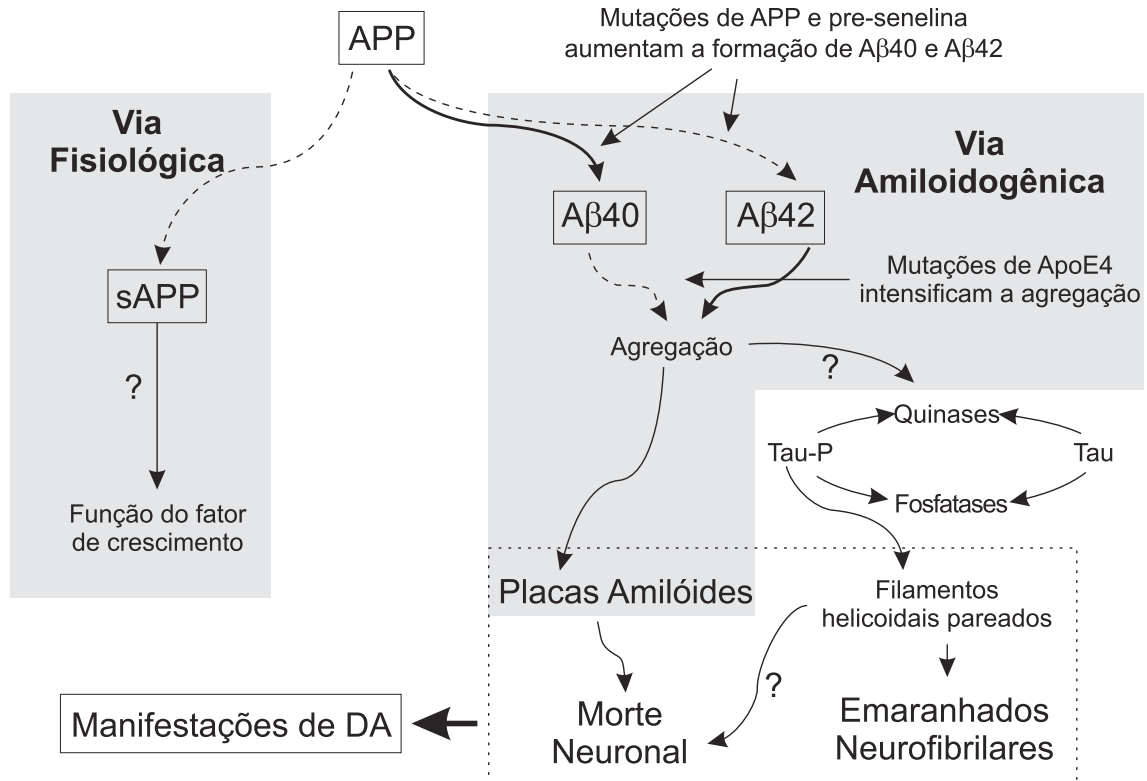


Figura 2 - Diagrama adaptado sobre o processamento da APP. A via fisiológica dá origem à APP; as mutações na APP dão origem a A β , a agregação é favorecida por mutações no gene ApoE4. Desencadeamento da formação de emaranhados neurofibrilares e processos de morte neuronal; manifestações da DA⁽¹⁰⁾

A proteína Tau torna-se anormalmente fosforilada na DA, sendo depositada intracelularmente sob a forma de filamentos helicoidais pareados com aspecto microscópico característico. Quando a célula morre, esses filamentos agregam-se como emaranhados neurofibrilares extracelulares. Há forte influência de íons de Al na fosforilação, que pode ser a causa pela qual os emaranhados neurofibrilares contêm microtúbulos hiperfosforilados associados à proteína Tau. É possível que a fosforilação da Tau seja intensificada pela existência de placas amilóides. Sua fosforilação compromete o transporte axonal rápido, processo que depende de microtúbulo⁽¹⁰⁾.

O aumento na concentração de Al favorece a formação da proteína Tau e, conseqüentemente, a formação de emaranhados neurofibrilares⁽¹²⁾. Em um trabalho anterior foi descoberto que as placas amilóides são cercadas por células gliais reativas, assim, a exposição ao Al pode ativar os processos oxidativos das células gliais que, por sua vez, podem indiretamente danificar a integridade dos neurônios⁽¹³⁾.

A degeneração dos neurônios, observada na DA, também pode ocorrer por estresse oxidativo. O estresse oxidativo refere-se a condições como, por exemplo, de hipóxia, caracterizadas por comprometimento dos mecanismos protetores, de modo que os neurônios se tornam mais suscetíveis à lesão excitotóxica, o estresse oxidativo é induzido em cérebros expostos ao Al⁽¹⁰⁾.

Em estudo epidemiológico, foi demonstrado que indivíduos que costumavam ingerir alimentos com altos conteúdos de Al, apresentaram risco duas vezes maior para desenvolver DA⁽¹⁴⁾.

Estudos mostraram que a exposição prolongada de ratos a sal solúvel de Al pode desenvolver a DA, com perda neuronal seletiva e perda da função colinérgica. O Al também reduz a transmissão de acetilcolina e atenua sua liberação, causando diminuição dos reflexos. O Al aparece como redutor da atividade neuronal, mostrando semelhança

com o decréscimo da ação colinérgica na DA. O Al induz alterações comportamentais unicamente em coelhos adultos e não em jovens. Assim os cérebros maduros são mais suscetíveis à toxicidade do Al do que os cérebros imaturos⁽¹⁵⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados demonstram que 68% dos trabalhos analisados apresentam o Al como um dos fatores de risco para a DA, comprovando e descrevendo os mecanismos toxicológicos através dos quais o Al afeta o tecido nervoso.

Pelo presente estudo, destaca-se a necessidade de compreender a importância dos fatores ambientais, em especial a exposição ao Al, como determinantes no processo saúde-doença da população, realçando seu potencial para afetar, positiva ou negativamente, os processos naturais de envelhecimento.

Ao se fazer uma avaliação geral dos trabalhos, verificou-se que, segundo um importante grupo de pesquisadores, o Al intervém em diversos processos neurofisiológicos responsáveis pela degeneração característica da DA. Assim, evidência científica demonstra, ao longo dos últimos anos, que o Al está associado com o desenvolvimento da DA. Portanto, a prevenção à exposição a certos fatores ambientais como o Al, dentre outros, poderia diminuir a incidência de doenças crônico-degenerativas como a DA que, nos últimos anos, adquiriu grande importância para a saúde coletiva em todo o mundo.

AGRADECIMENTOS

Este estudo contou com o apoio financeiro do CNPq, através da concessão de bolsa de iniciação científica CNPq/PIBIC (Processo Nº 111339/2004-9) e da CAPES - Programa ProDoc/CAPES (Processo Nº 00023/03-5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martyn CN, Coggan D, Inskip H, Lacey RF, Young WF. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997 May; 8(3):281-6.
2. Bates AJ. Water as consumed and its impact on the consumer-do we understand the variables? *Food Chem Toxicol* 2000; 38(1 Suppl):29-36.
3. Alfrey AC. Aluminium and renal disease. In: Bourke E, Mallick NP, Pollak VE. *Moving points in nephrology*. *Contrib Nephrol* 1993; 102:110-24.

4. Selkoe DJ. Normal and abnormal biology of the beta-amyloide precursor protein. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17:489-517.
5. Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology* 2000 October; 21(5):813-28.
6. Associação Brasileira do Alumínio. *Alumínio e saúde*. 2ª ed. São Paulo (SP): ABAL; 2000.
7. Freitas EV, Py L, Neri AL, Cancado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2002.

8. Segura-Muñoz SI, Takayanagui AMM, Lopes TM, Trevilato TMB, Hering SE. Estudo do efeito neurotóxico da exposição ocupacional ao manganês, mercúrio e chumbo utilizando como ferramenta metodológica a revisão sistemática de literatura. *Mundo da Saúde* 2003 outubro-dezembro; 27(4):589-95.
9. Tanino H, Shimohama S, Sasaki Y, Sumida Y, Fujimoto S. Increase in phospholipase C- α 1 protein levels in aluminum-treated rat brains. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 May; 271(3):620-5.
10. Hang HP, Dale MM, Ritter M. *Farmacologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2001.
11. Kawahara M, Midori K, Kuroda Y. Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of β -amyloid protein. *Brain Res Bull* 2001 May; 55(2):211-7.
12. Campbell A, Kumar A, La Rosa FG, Prasad KN, Bondy SC. Aluminum increases levels of beta-amyloid and ubiquitin in neuroblastoma but not in glioma cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000 April; 223(4):397-402.
13. Campbell A, Prasad KN, Bondy SC. Aluminum-induced oxidative events in cell lines: Glioma are more responsive than neuroblastoma. *Free Radic Biol Med* 1999 May; 26(9-10):1166-71.
14. Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999 March; 28(2):2205-9.
15. Yokel RA, Allen DD, Meyer JJ. Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal. *Neurobiology* 1994 December; 14(6):791-808.