

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**DOENÇA DE ALZHEIMER: ABORDAGEM NUTRIGENÔMICA COMO
ESTRATÉGIA PARA A PREVENÇÃO**

Carolina Spigel

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Thomas Prates Ong

São Paulo

2019

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	2
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1 Epidemiologia da Doença de Alzheimer.....	7
1.2 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer.....	7
1.2.1 Placas amiloides.....	8
1.2.2 Emaranhados neurofibrilares.....	9
1.3 Fatores genéticos e epigenéticos da Doença de Alzheimer.....	9
1.4 Diagnóstico.....	11
1.5 Tratamento.....	12
1.6 Impacto da doença.....	13
1.7 Prevenção da DA.....	13
1.7.1 Nutrigenômica como abordagem nutricional para a prevenção da DA.....	14
2. OBJETIVO.....	15
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
3.1 Estratégias de pesquisa.....	15
3.2 Critérios de inclusão.....	16
3.3 Critérios de exclusão.....	16
4. RESULTADOS.....	16
4.1 Vitaminas do complexo B.....	16
4.2 Vitamina C.....	18

4.3 Vitamina E.....	19
4.4 Zinco.....	20
4.5 Selênio.....	21
4.6 Glicose.....	22
4.7 Ácidos graxos poli-insaturados essenciais.....	22
4.8 Ácidos graxos saturados de cadeia média.....	24
4.9 Antocianinas.....	24
4.10 Resveratrol.....	25
4.11 Curcumina.....	26
4.12 Catequinas.....	26
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	29
7. BIBLIOGRAFIA.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

ABRAZ	Associação Brasileira de Alzheimer
ADI	<i>Alzheimer's Disease International</i>
AGPI	Ácidos graxos poli-insaturados
AGS	Ácidos graxos saturados
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
ApoE	Apolipoproteína E
APP	<i>Amiloid Precursor Protein</i>
DA	Doença de Alzheimer
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSM	<i>Diagnostic and Statistic Manual</i>
EEG	Eletroencefalograma
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GPx	Glutathiona peroxidases
Hcy	Homocisteína
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MSR	Metionina sintase redutase
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NINCDS-ADRDA	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
OCM	Metabolismo de 1-carbono
OR	<i>Odds ratio</i>

PIB	Produto interno bruto
PLC	Fosfolipase C
Pro	Prolina
RNA	Ácido ribonucleico
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SBGG	Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SNC	Sistema nervoso central
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
THF	Tetrahidrofolato
UI	Unidades internacionais
ω -3	Ácido graxo ômega 3
ω -6	Ácido graxo ômega 6
WHO	<i>World's Health Organization</i>

RESUMO

SPIGEL, C. **Doença de Alzheimer: abordagem nutrigenômica como estratégia para a prevenção**. 2019. 44 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: Alzheimer, nutrigenômica, nutrientes, prevenção.

INTRODUÇÃO: A Doença de Alzheimer (DA) é uma síndrome de natureza progressiva caracterizada pela deterioração de funções cognitivas, comprometendo o funcionamento normal neurológico e levando à deficiência na realização de atividades cotidianas. O tratamento medicamentoso é caro, contínuo e pode trazer eventos adversos considerados intoleráveis pelos pacientes. O objetivo do uso dos medicamentos é estabilizar o comprometimento cognitivo, reduzindo a velocidade de progressão da doença, mas sem prognóstico de cura ou regressão do quadro. Uma abordagem promissora é atuar na prevenção da doença, sobretudo em fatores de risco fortemente ligados ao desenvolvimento da DA, tais como a alimentação. A modificação da dieta e a aquisição de hábitos saudáveis alimentares exercem papel importante neste aspecto e, portanto, estudos voltados para a relação entre os nutrientes, genes e a fisiopatologia da DA são de grande relevância para a diminuição na incidência da doença e redução dos custos de tratamento. **OBJETIVO:** Investigar os nutrientes e compostos bioativos dos alimentos que exercem influência sobre processos metabólicos, celulares e genômicos relacionados ao desenvolvimento da DA. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão narrativa de artigos científicos por meio de busca nas bases de dados PubMed®, Web of Science™ e SciELO. **RESULTADOS:** Foram encontrados na literatura 14 nutrientes e compostos bioativos diferentes relacionados à DA com ação a diferentes níveis. Dentre eles, destacam-se as vitaminas do complexo B, ácidos graxos poli-insaturados essenciais e vitamina C, por apresentarem maior gama de ações benéficas no âmbito da DA. Outro composto relevante é o zinco, que pode levar à

melhora ou piora sintomática dependendo dos níveis presentes no organismo. Os demais compostos encontrados pertencem às classes das antocianinas, curcuminas e catequinas e englobam também a vitamina E, selênio, resveratrol, glicose e óleo de coco. CONCLUSÃO: Os resultados reiteram a importância de se adquirir hábitos alimentares que possam levar a uma redução do risco de desenvolvimento da DA, dada a significativa prevalência mundial da doença e suas consequências deletérias. Neste contexto, a nutrigenômica representa uma abordagem promissora na medida em que permite a identificação de compostos bioativos associados ao desenvolvimento de doenças crônicas e proporciona a elaboração de estratégias de intervenção nutricional para a prevenção dessas patologias.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epidemiologia da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal forma de demência existente, representando cerca de 60 a 70% dos casos em todo o mundo. Trata-se de uma síndrome de natureza progressiva caracterizada majoritariamente pela deterioração de funções cognitivas, comprometendo o funcionamento normal neurológico e levando à deficiência na realização de atividades cotidianas (WHO, 2017).

Segundo estatísticas de 2017 da Organização Mundial da Saúde, a incidência global é de 10 milhões de casos por ano em nível mundial. A proporção estimada da população mundial com 60 anos ou mais que apresenta é de 5 a 8% (WHO, 2017). No Brasil, em 2002, a prevalência de demência em idosos de idade superior a 65 anos era de 7,1%; desses casos, 55% eram representados pela DA (HERRERA, 2002). Em 2016, foi constatado que a prevalência nos estados da região sudeste do Brasil, onde a maioria dos estudos sobre o assunto é realizada, varia entre 5,1 e 17,1% (BOFF, 2015). Com base nos dados apresentados, para uma população de idosos de aproximadamente 15 milhões no Brasil, estima-se que 1,1 milhão de pessoas sejam atingidas pela demência (BRASIL, 2017).

1.2. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

O processo de envelhecimento do organismo apresenta, fisiologicamente, um caráter oxidativo progressivo. Quando ocorre um desequilíbrio na função dos agentes antioxidantes, tal caráter é significativamente aumentado, determinando o estresse oxidativo. Neste contexto, doenças neurodegenerativas como a DA podem ser desencadeadas, sobretudo devido à neurotoxicidade causada pelos altos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e de nitrogênio (RNS), que levam principalmente ao dano mitocondrial. O estresse oxidativo geralmente vem acompanhado de um quadro de inflamação crônica, com indução de apoptose celular (MARCOURAKIS, 2008; VIRMANI, 2013).

Na DA, a morte neuronal é ampla, sendo esse o motivo da classificação da doença como neurodegenerativa. No diagnóstico anátomo-patológico, leva-se em consideração a presença de três fatores: atrofia cerebral acentuada, principalmente nas regiões temporais; placas amiloides, ou também denominadas senis; e emaranhados neurofibrilares (KANDEL, 2014).

1.2.1. Placas amiloides

Placas amiloides – ou placas senis – são agregados densos de peptídeos extracelulares, arranjados em lâminas (KANDEL, 2014). Essas placas situam-se ao redor dos neurônios e podem também ocorrer em paredes de vasos sanguíneos cerebrais. São constituídas principalmente de pequenos peptídeos, denominados A β , os quais existem em duas formas distintas: a predominante, chamada de A β 40 por apresentar uma sequência de 40 aminoácidos; e outra, menos comum, chamada de A β 42, que, de forma similar, apresenta 42 aminoácidos (KANDEL, 2014).

A principal diferença funcional entre as duas formas do peptídeo A β é a velocidade de formação das fibrilas amiloides – a forma A β 42 é mais rápida que a outra (KANDEL, 2014). Dessa forma, na DA, ocorre predominância da forma A β 42.

Para entender a relação entre a formação desses peptídeos e o desenvolvimento da DA, deve-se considerar a proteína precursora desses peptídeos, conhecida como *Amiloid Precursor Protein* (APP). Trata-se de uma glicoproteína transmembrana presente em muitos tipos de neurônios e clivada por três diferentes secretases, denominadas alfa, beta e gama. Tal clivagem resulta em três produtos, dentre os quais os de maior relevância nesse contexto são os peptídeos A β (KANDEL, 2014).

Algumas hipóteses correlacionam o desenvolvimento dos sintomas da DA e a formação das placas amiloides pelo fato destas serem formadas progressivamente em neurônios colinérgicos no núcleo basal de Meynert (STAHL, 2002; LIU, 2015). Acredita-se que o acúmulo do material amiloide destrói tais neurônios, por sinalizá-los para dano e morte celular, sendo, então, esta a origem

dos sintomas da DA (STAHL, 2002). Além disso, as placas amiloides podem levar à ativação de receptores de glutamato, induzindo ao estresse oxidativo (SONG, 2014).

1.2.2. Emaranhados neurofibrilares

De outra maneira, os neurônios ainda vivos também podem apresentar deformidades, sendo que a principal é o acúmulo de emaranhados neurofibrilares no citoesqueleto. Trata-se de inclusões intracelulares compostas por filamentos helicoidais pareados e retos, formados por agregados de isoformas hiperfosforiladas da proteína tau (KANDEL, 2014).

Tais inclusões situam-se principalmente nos corpos celulares e dendritos dos neurônios afetados, especialmente nas regiões do núcleo basal, hipocampo e neocórtex. Em uma situação normal, os microtúbulos constituintes do citoesqueleto neuronal são estabilizados pela proteína tau; na situação de anormalidade, no entanto, a hiperfosforilação da proteína tau culmina na desestabilização dos microtúbulos e traz consequente prejuízo no funcionamento do citoesqueleto (KANDEL, 2014).

Existem hipóteses de que os emaranhados prejudicam o transporte de nutrientes e outras moléculas essenciais pelo axônio dos neurônios afetados, sobretudo nos neurônios colinérgicos em estágios iniciais da doença, espalhando-se posteriormente para outros neurônios e acarretando danos funcionais na memória do indivíduo acometido (STAHL, 2002; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2014).

1.3. Fatores genéticos e epigenéticos da Doença de Alzheimer

A maioria dos casos da Doença de Alzheimer é decorrente da forma esporádica da doença, isto é, tem início tardio e não hereditário (HEPPNER, 2015). Apesar disso, existem alguns genes associados ao risco de desenvolvimento da doença.

Para os casos da doença considerados hereditários – que representam cerca de 0,1% de todos os casos (BLENNOW, 2006) –, fala-se em “Doença de

Alzheimer autossômica dominante” (TANNA, 2004), com a qual muitas gerações são afetadas. Os sintomas geralmente aparecem precocemente, antes dos 60 anos de idade. A maioria desses casos pode ser atribuída a mutações nos genes codificantes das proteínas prenilina-1 e prenilina-2, que fazem parte do complexo multiproteico constituinte da secretase do tipo gama (KANDEL, 2014) e da proteína APP (CAUWENBERGHE, 2016). Tais mutações levam à produção aumentada do fragmento A β 42 (KANDEL, 2014). Outro tipo de mutação, relacionado às prenilinas, pode culminar na formação seletiva de A β 42 pela secretase gama; nesses casos, a atividade da secretase gama é muito maior que o normal (KANDEL, 2014).

Já para os casos considerados esporádicos, vale ressaltar que, apesar de existirem evidências de hereditariedade, mutações e diferentes interações de polimorfismos com o ambiente também contribuem para o aparecimento da doença (CAUWENBERGHE, 2016).

Um dos fatores de risco genético mais bem estabelecidos em casos esporádicos se refere ao alelo da apolipoproteína E4 (ApoE4) (MAHLEY, 2006). Trata-se de uma glicoproteína que atua no transporte de colesterol e em processos de regeneração e crescimento neuronal (CAUWENBERGHE, 2016) e que tem 3 isoformas diferentes, ApoE2, ApoE3 e ApoE4, codificadas, respectivamente, pelos alelos ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4. Algumas das hipóteses sobre a influência desse alelo no desenvolvimento da doença indicam redução da depuração do peptídeo A β 42 e, conseqüentemente, acúmulo deste peptídeo (MAHLEY, 2006).

Por outro lado, portadores do alelo da ApoE2 podem apresentar um efeito de proteção em relação à doença (CORDER, 1994). O estudo conduzido por Corder *et al*, de 1994, mostrou que tanto em indivíduos acometidos pela DA quanto em indivíduos do grupo controle, a presença do alelo ϵ 2 diminuiu o risco de desenvolvimento da doença em um fator de quatro vezes (OR = 0,25; IC 95% 0,10 – 0,62). Além disso, a frequência desse alelo em indivíduos não acometidos pela DA era maior do que em indivíduos afetados pela doença, esporádica ou hereditária (CORDER, 1994).

Outros genes envolvidos na patogênese da DA são o BACE2, APAF1 e PLCB4 (SONG, 2014). O gene BACE codifica a enzima β -secretase, responsável por clivar a APP. Tal enzima exerce papel na DA na medida em que determina a produção de peptídeos A β (AHMED, 2010). O gene BACE2 é expresso no cérebro e influencia positivamente na produção da enzima β -secretase, levando a uma maior produção de peptídeos A β (BENNETT, 2000).

O APAF1 é um gene supressor de tumor que induz a apoptose celular e está altamente expresso no cérebro (YOSHIDA, 1998). Sua expressão exacerbada leva a mecanismos presentes na patologia da DA (SONG, 2014), como a morte neuronal. Já o gene PLCB4 codifica uma das isoformas da fosfolipase C (PLC), enzima presente em uma variedade de células, incluindo neurônios, e que atua na transdução de sinal para indução de apoptose (LI, 1998) e na regulação do estresse oxidativo (TONG, 2006).

O campo da epigenética estuda as variações que ocorrem no genoma, mas que não são causadas por modificações na sequência do DNA. Tais variações afetam a expressão gênica e envolvem, sobretudo, o processo de transcrição dos genes (ATHANASOPOULOS, 2016).

Para a DA, foram descritos três principais mecanismos epigenéticos envolvidos na patologia: modificações de histonas, metilação de DNA e RNAs não codificantes (ATHANASOPOULOS, 2016).

1.4. Diagnóstico

Segundo as Diretrizes Clínicas da Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, de 2011, o diagnóstico da Doença de Alzheimer é realizado com base em critérios padronizados, representados pelos manuais *Diagnostic and Statistic Manual* (DSM III-R e DSM IV) (APA, 1994; APA, 2000) e pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (McKHANN, 1984).

O diagnóstico definitivo deve ser clínico e patológico combinado; no entanto, isso apenas é possível perante biópsia cerebral ou exame *post mortem*

(CHAVES, 2000). Quando o componente patológico não pode ser verificado, o diagnóstico é baseado em anamnese e exame físico para avaliação da função cognitiva do paciente (APOLINÁRIO, 2011), além de exame de imagem para comprovar a redução da massa cerebral característica da doença (ABRAZ, 2018).

Com base nos critérios padronizados mencionados, a DA é diagnosticada e classificada em provável, possível ou definitiva (APOLINÁRIO, 2011), dependendo do estágio da doença e dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente.

Ainda, existem exames complementares que podem ser realizados para que o diagnóstico da DA ocorra da maneira mais adequada em cada caso. Dentre eles, podem ser citados o exame de sangue, a fim de investigar deficiência nos níveis de vitamina B12 e de hormônios da tireoide, bem como biomarcadores para a doença; exame do fluido cerebrospinal, a fim de se descartarem infecções neurológicas que possam causar sinais semelhantes à DA; e, por fim, eletroencefalograma (EEG), para distinguir entre demência cognitiva e outras doenças psiquiátricas (CARAMELLI, 2011).

1.5. Tratamento

O tratamento medicamentoso é caro, contínuo e pode trazer eventos adversos considerados intoleráveis pelos pacientes. O objetivo do uso dos medicamentos é estabilizar o comprometimento cognitivo, reduzindo a velocidade de progressão da doença e exercendo melhorias na atenção e na memória dos portadores (BRASIL, 2017). Assim, corrobora-se o fato de que a demência em questão não tem cura ou possibilidade de regressão do quadro (STAHL, 2002; KANDEL, 2014).

No Brasil, as Diretrizes Terapêuticas do SUS, aprovadas em 2017, incluem os inibidores da acetilcolinesterase, representados pelos fármacos donepezila, galantamina e rivastigmina, e também a memantina, um inibidor de receptores de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA) presentes na patologia (ZHANG, 2016) como tratamento padrão da DA para os pacientes que se encaixarem nos critérios de inclusão para o recebimento gratuito dos medicamentos (BRASIL, 2017).

A intolerância a esses fármacos é uma das limitações do tratamento medicamentoso, visto que muitos pacientes apresentam eventos adversos relacionados ao trato gastrointestinal que não são bem aceitos (BRASIL, 2017).

1.6. Impacto da doença

O indivíduo que convive com a demência requer cuidados constantes de profissionais ou familiares. O impacto causado é econômico, social e psicológico tanto para os portadores da demência quanto para os cuidadores (WHO, 2017).

Em termos de custos médicos e sociais diretos, o impacto é significativo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, em 2015, o custo total global social da doença foi estimado em 818 milhões de dólares, equivalente a 1,1% do produto interno bruto (PIB) global. O custo total como uma proporção do PIB variou de 0,2% em países de baixa e média renda a 1,4% em países de alta renda (WHO, 2017).

No Brasil, não existem dados oficiais que indiquem o gasto total com a doença, no entanto, devido ao envelhecimento acelerado da população (IBGE, 2018), a tendência é de que, pelos próximos anos, tais custos aumentem. Hoje, a principal fonte de diagnósticos e tratamentos é o Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse sentido, é necessário que ações preventivas sejam priorizadas a fim de se evitar o aumento estrondoso de gastos com o tratamento da doença (SBGG, 2014).

1.7. Prevenção da DA

Tendo em vista as complicações do tratamento medicamentoso e o impacto econômico e social da doença, uma abordagem promissora é atuar na prevenção. Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento da DA, a idade se destaca como o fator de maior risco; no entanto, 9% dos casos são representados por pacientes com menos de 65 anos de idade, o que caracteriza a forma denominada “precoce” da doença (WHO, 2017). Isso indica que outros fatores também estão fortemente ligados ao risco de desenvolvimento da doença.

Dentre esses fatores, destacam-se o hábito de fumar, sedentarismo, hábitos alimentares não saudáveis, falta de estímulo intelectual e a falta de atividade social (ADI, 2018). Sendo a alimentação um dos pontos-chave no desenvolvimento da doença, a modificação da dieta e a aquisição de hábitos saudáveis alimentares podem contribuir para a prevenção da DA. Portanto, estudos nesta área voltados para a relação entre os nutrientes, genes e a fisiopatologia da DA apresentam grande relevância para uma possível diminuição na incidência da doença e, conseqüentemente, redução dos custos de tratamento.

1.7.1 Nutrigenômica como abordagem nutricional para a prevenção da DA

Há pouco menos de 20 anos, com a conclusão do Projeto Genoma Humano, surgiram na literatura as primeiras discussões sobre a ciência da Nutrigenômica, que se refere ao estudo da influência nutricional sobre a expressão genética de um indivíduo (KAPUT, 2004).

A Nutrigenômica tem cinco princípios fundamentais: nutrientes comuns da dieta agem de modo direto ou indireto no genoma humano; o grau de influência que certos nutrientes apresentam sobre um gene depende do componente genético de cada indivíduo; genes cuja expressão é regulada por nutrientes podem desencadear doenças crônicas; a dieta pode representar um fator de risco para muitas doenças; e a intervenção na dieta de um indivíduo pode ser usada para prevenir, atenuar ou até mesmo curar doenças (KAPUT, 2004).

Dessa forma, no contexto apresentado, a ciência da Nutrigenômica é um importante instrumento para o estabelecimento da relação entre a alimentação e o comportamento genético e epigenético que pode levar ao desenvolvimento ou à prevenção de doenças como a DA (CHOULIARAS, 2010; ATHANASOPOULOS, 2016). O uso de abordagem nutrigenômica pode ajudar a caracterizar hábitos nutricionais a serem adquiridos com o propósito de reduzir o risco de desenvolvimento da DA por meio da modulação de processos metabólicos, celulares e genômicos associados à fisiopatologia da doença.

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como intuito investigar os nutrientes e compostos bioativos dos alimentos que exercem influência sobre processos metabólicos, celulares e genômicos relacionados ao desenvolvimento da DA, por meio de uma revisão narrativa de estudos existentes sobre o assunto.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

A realização de uma revisão da literatura é importante para reunir dados disponíveis sobre um determinado assunto, que podem ser úteis para guiar o objeto de estudo de novos projetos, evidenciando o conhecimento que se tem atualmente e suas limitações (SAMPAIO, 2007).

A revisão de literatura deste trabalho foi realizada no modelo narrativo, de modo qualitativo, por meio de uma busca de artigos científicos pertinentes ao objeto de estudo através das bases de dados PubMed® (NCBI, 2018), Web of Science™ (CLARIVATE, 2018) e SciELO (SCIELO, 2019).

A princípio, foi realizada uma busca pelas palavras-chave “Alzheimer” e “nutrigenomics” em conjunto. Foram encontrados 11 artigos na base de dados PubMed®, 18 artigos na base Web of Science™ Core Collection e nenhum artigo na base SciELO. Os artigos encontrados em cada base foram comparados pelo título a fim de se identificar trabalhos duplicados; assim, foram encontrados cinco artigos publicados em ambas as bases de dados utilizadas. No total, portanto, foram encontrados 24 artigos distintos, todos no idioma inglês.

Posteriormente, como nova forma de abordagem, foi realizada uma busca na base de dados SciELO pelos termos “Alzheimer” e “nutrientes” em conjunto. Foram encontrados 6 artigos, um no idioma português e cinco no idioma espanhol. Cada um dos artigos encontrados foi analisado para que a seleção de inclusão ou exclusão fosse realizada.

3.2. Critérios de inclusão

Todos os artigos encontrados foram analisados com base no resumo. Os artigos selecionados foram publicados entre 2006 e 2017, nos idiomas inglês, português e espanhol, e contêm a descrição de pelo menos um composto bioativo que exerce influência sobre o desenvolvimento da DA.

3.3. Critérios de exclusão

A exclusão de 13 artigos da análise se deveu ao fato de tais artigos não abordarem de maneira específica os compostos bioativos que influenciam o desenvolvimento da DA.

4. RESULTADOS

4.1. Vitaminas do complexo B

Há evidências de que altos níveis de homocisteína (Hcy) no organismo estejam correlacionados à DA (THOMAS, 2015; TROESCH, 2016). A Hcy é um produto do metabolismo hepático da metionina (NEVES, 2004), e foi assim denominada por ser um composto análogo à cisteína. Está presente nas vias de metabolismo de 1-carbono (OCM) que levam à produção de nucleotídeos, para a consequente síntese de DNA e RNA.

Níveis elevados de Hcy foram correlacionados ao acúmulo de peptídeos β -amiloides e de proteína tau hiperfosforilada no cérebro, indicando participação nos mecanismos conhecidos de patologia da DA (TROESCH, 2016). Além disso, altos níveis de Hcy foram associados ao encolhimento de regiões específicas do cérebro que levam ao declínio cognitivo, tais como os giros bilateral do hipocampo e parahipocampal (DOUAUD, 2013).

O ácido fólico (vitamina B9) atua no OCM como tetraidrofolato (THF), que é sua forma reduzida e ativa. O THF é um co-fator de enzimas de transferência de grupos metila, que estão presentes em diversas etapas do OCM (TROESCH, 2016), e exerce papel importante na prevenção da hipometilação do DNA e instabilidade genômica (THOMAS, 2015).

Além do THF, outros co-fatores são necessários em tal processo metabólico, tais como a forma ativa da vitamina B12 e a vitamina B6. A vitamina B12 atua na etapa de metilação da Hcy, transformando-a novamente em metionina, enquanto a vitamina B6 atua na etapa de condensação da Hcy com serina, levando à formação de cisteína. Portanto, é necessário que haja níveis adequados de ambas as vitaminas no organismo para que os níveis de Hcy se mantenham normais (TROESCH, 2016).

Foram descritos alguns polimorfismos de enzimas integrantes no OCM, os quais podem contribuir para o desenvolvimento da DA. Um dos polimorfismos mais estudados é referente à enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), denominado C677T. Em casos de indivíduos homozigotos para esta mutação (677TT), a atividade da enzima parece estar reduzida em 50% (SCHWAHN, 2001), o que leva à elevação dos níveis de Hcy. Alguns estudos mostraram que a suplementação de ácido fólico na dieta de indivíduos homozigotos aumentou a atividade da enzima (TROESCH, 2016), diminuindo os níveis de Hcy. A riboflavina (vitamina B2) também foi relacionada a esse polimorfismo, uma vez que indivíduos com baixos níveis desse nutriente foram associados a altos níveis de Hcy (GARCÍA-MINGUILLÁN, 2014). A suplementação de riboflavina na dieta, especialmente em indivíduos homozigotos para o polimorfismo, diminuiu os níveis de Hcy (TROESCH, 2016).

Outro polimorfismo do gene de MTHFR que se destaca é o A1298C, presente em 10% dos canadenses. Sozinho, tal polimorfismo não é correlacionado ao acúmulo de Hcy, porém, em associação ao C677T, surge um efeito sinérgico. Os indivíduos duplamente heterozigotos apresentaram correlação entre os níveis plasmáticos de vitamina B12 e os níveis de Hcy, e foi concluído que, para esses indivíduos, o aumento de vitamina B12 na dieta ajudaria a normalização dos níveis de Hcy (TROESCH, 2016).

Vale destacar, também, outro polimorfismo comum que afeta o OCM, representado pela mutação A66G no gene que codifica a enzima metionina sintase redutase (MSR). Essa enzima é responsável por regenerar a vitamina B12.

Com essa mutação, a atividade da MSR é reduzida e, conseqüentemente, os níveis de B12 se reduzem e os de Hcy se elevam (TROESCH, 2016).

O estudo de revisão de Troesch e colaboradores, de 2016, concluiu que a suplementação de vitaminas do complexo B ao longo da vida pode reduzir o impacto que os polimorfismos acima descritos causam na síntese e reparo do DNA e, com isso, diminuir o risco de desenvolvimento da DA. Apesar disso, o estudo ressalta que a adição desses compostos à alimentação após o aparecimento de sinais clínicos da doença pode não ser tão eficaz, enfatizando, portanto, a importância de uma dieta adequada para a prevenção da demência (TROESCH, 2016).

A tiamina (vitamina B1) também foi relacionada à DA, uma vez que os níveis séricos da vitamina em indivíduos acometidos pela doença foram identificados como baixos (GIBSON, 2013). Ao se induzir o déficit de tiamina em estudos com animais (PECHMAN, 2009), foi observado um quadro de estresse oxidativo similar ao presente na DA.

Adicionalmente, foi verificado que a tiamina tem ação sobre receptores nicotínicos na liberação pré-sináptica de acetilcolina, proporcionando resposta anticolinesterásica. Como esse é um ponto de intervenção medicamentosa da DA, constata-se o benefício que a vitamina pode trazer durante a patologia (CARVALHO, 2015).

Alimentos fontes de vitaminas do complexo B incluem frutas, leguminosas, cereais, laticínios, carne vermelha e vegetais de folhas escuras (SINGHEALTH, 2016).

4.2. Vitamina C

O ácido ascórbico (vitamina C) é um potente antioxidante que age em diversos tecidos do organismo, incluindo o sistema nervoso central (SNC). Por não se tratar de um composto endógeno, deve ser obtido diretamente através da dieta (MONACELLI, 2017).

Um de seus papéis no organismo é atuar como co-fator para enzimas que realizam a desmetilação do DNA, ou seja, apresenta importância a nível

epigenético. Assim, a falta de vitamina C, sobretudo no SNC, pode desencadear processos neurodegenerativos (MONACELLI, 2017).

Alguns mecanismos de ação já foram propostos para o ácido ascórbico, tais como o combate a ROS, modulação de neuroinflamação e supressão do surgimento de peptídeos β -amiloides através da quelação de metais como cobre, zinco e ferro (CHOUDHRY, 2012), uma vez que há sítio de ligação a esses metais nas placas senis, que levam à progressão da citotoxicidade do peptídeo (BUSH, 2003; BUSH, 2008).

Há estudos que descreveram níveis séricos baixos de ácido ascórbico em pacientes da DA (CHARLTON, 2004). Embora ainda não tenham sido elucidados polimorfismos ou identificados genes comumente afetados pelo ácido ascórbico, já foi sugerido que o aumento da ingestão desse composto pela dieta pode contribuir para a redução do risco de desenvolvimento da DA (MONACELLI, 2017).

Alimentos considerados fonte de vitamina C incluem frutas cítricas, cereais e vegetais (MEDLINE PLUS, 2019).

4.3. Vitamina E

Levando em consideração que a apoptose celular é um fator de importância para o desenvolvimento da DA, alguns componentes obtidos pela dieta e que previnem esse processo celular foram estudados. A vitamina E, por exemplo, em um estudo de culturas celulares, preveniu a apoptose neuronal, reduzindo também a ação do peptídeo β -amiloide (AOKI, 2001).

Em um estudo clínico conduzido em pacientes da DA, foi observado que houve redução da progressão da doença na ingestão de uma dose diária de 2000 UI de vitamina E (WATSON, 2000).

A vitamina E também apresenta propriedades antioxidantes, o que contribui para sua ação de inibição de apoptose celular (ALBRIGHT, 2004; ZAMORA, 2005).

A vitamina E é encontrada principalmente em vegetais, frutas, grãos e óleos vegetais (DIETITIANS OF CANADA, 2017).

4.4. Zinco

O desequilíbrio nos níveis de zinco presentes no organismo pode levar a quadros patológicos crônicos, tais como a DA e a diabetes (DEVIRGILIIS, 2007). Tal desequilíbrio pode ser decorrente de baixa ingestão do metal, bem como de distúrbios no metabolismo causados por deficiências em proteínas responsáveis por sua homeostase (DEVIRGILIIS, 2007).

O papel do zinco majoritariamente descrito para a DA é relacionado ao seu acúmulo no organismo. O zinco é liberado pelos neurônios nas vesículas sinápticas e atua no processo de sinapse, que envolve os transportadores de membrana denominados ZIP6 e ZIP7, responsáveis pela absorção do metal, e ZnT1 e ZnT3–7, responsáveis pela excreção da célula. A regulação desses transportadores é muito importante, pois a presença de zinco na forma livre no cérebro é tóxica (DIVERGILIIS, 2017). Por exemplo, um aumento no número de transportadores ZnT, já observados na DA (LOVELL, 2005), pode levar ao aumento de zinco livre e, conseqüentemente, à toxicidade neuronal.

O zinco é também componente das placas β -amiloides características da DA, juntamente com o metal cobre, formando agregados insolúveis (DIVERGILIIS, 2017). Os efeitos da quelação do zinco, ou seja, da redução de sua forma livre no tecido cerebral, compreendem uma diminuição na deposição de placas senis (RITCHIE, 2003).

Além disso, o zinco pode contribuir para a hiperfosforilação da proteína tau por ativar quinases no tecido cerebral, como a ERK1/2 (NUTTALL, 2012), e inibir fosfatases, como a PP2A (MARTIN, 2012).

Apesar dos efeitos já conhecidos decorrentes do acúmulo de zinco no organismo na DA, uma deficiência desse metal pode também influenciar o desenvolvimento da doença (BREWER, 2012). Baixos níveis do metal acarretam o aumento do influxo de cálcio pelos receptores ionotrópicos NMDA, o que culmina na ativação da enzima óxido nítrico sintase (AIMO, 2010), contribuindo para o estresse oxidativo característico da DA.

Ainda que pareça contraditório, a deficiência de zinco também pode contribuir para o acúmulo nas placas β -amiloides, uma vez que o metal modula a

expressão de proteases responsáveis pela degradação dessas placas. Baixos níveis de zinco impactam em baixa expressão dessas proteases (GRASSO, 2012). Reforça-se, portanto, a importância do equilíbrio dos níveis desse metal no organismo.

Em termos genéticos, propõe-se que indivíduos portadores do alelo da ApoE4 apresentam risco maior de desenvolver a DA em decorrência do desequilíbrio dos níveis de zinco no organismo. A interação entre o metal e o alelo não está bem elucidada (NUTTALL, 2014), no entanto, acredita-se que portadores desse alelo tenham capacidade reduzida de inibir a formação dos peptídeos β -amiloides, uma vez que a proteína ApoE4, em comparação com a ApoE3, possui dificuldade em se ligar ao zinco para tal inibição (LEE, 2010).

O zinco é encontrado em alimentos ricos em proteína como carne vermelha, leguminosas como soja, lentilha e feijão, laticínios, frutos do mar e cereais (DEVIRGILIIS, 2007).

4.5. Selênio

O selênio é um potente antioxidante, encontrado principalmente na castanha do Pará, que pode influenciar o estado oxidativo em pacientes da DA (CARDOSO, 2012; DIETITIANS OF CANADA, 2014).

Uma das principais vias de ação é sobre as selenoproteínas, incluindo as enzimas glutathione peroxidases (GPx), que atuam em função desse mineral na redução de compostos que causam dano oxidativo e inflamação (SCHUESSEL, 2004; LOEF, 2011). Em pacientes da DA, baixos níveis sistêmicos de selênio já foram identificados (CARDOSO, 2010), bem como sua importância na regulação de selenoproteínas (CARDOSO, 2012).

Existe um polimorfismo já descrito para a DA envolvendo as enzimas GPx, denominado GPx1 Pro198Leu (PAZ-Y-MIÑO, 2010), que foi estudado por Cardoso e colaboradores na população brasileira, comparando-se portadores da DA e indivíduos saudáveis (CARDOSO, 2012). Nesse estudo, observou-se que indivíduos homocigotos (Pro/Pro) para a mutação no grupo de pacientes da DA apresentaram níveis de selênio mais baixos no organismo em comparação ao

mesmo genótipo no grupo controle. Tais resultados sugerem que indivíduos homocigotos para tal polimorfismo podem ter o metabolismo de selênio prejudicado (CARDOSO, 2012).

4.6. Glicose

O uso da glicose pelo cérebro na DA difere do observado em um indivíduo saudável, tendo sido proposta uma resistência ao uso da glicose pelas células do SNC na doença em questão; inclusive, alguns autores se referem à DA como “diabetes do tipo 3” (STEEN, 2005; ANDERSEN, 2006; DE LA MONTE, 2008; GIBSON, 2013).

Alguns dos mecanismos fisiopatológicos da DA podem influenciar o uso e metabolismo da glicose pelo cérebro. Já foi identificado que os peptídeos β -amiloides podem inibir o transporte de glicose em neurônios (MOLEY, 2000) e que há uma redução na concentração dos transportadores de glicose GLUT-1 no SNC (GUO, 2005).

Além disso, o déficit de tiamina em pacientes da DA já foi correlacionado ao prejuízo no metabolismo da glicose no cérebro. Ao se administrar a vitamina a esses indivíduos, observou-se melhora na utilização da glicose com consequente redução dos níveis de peptídeo β -amiloide e proteína tau hiperfosforilada (GIBSON, 2013).

4.7. Ácidos graxos poli-insaturados essenciais

Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) essenciais são aqueles que não são produzidos pelo organismo e que, necessariamente, devem ser obtidos por meio da dieta. Esses são divididos em ômega 3 (ω -3) e ômega 6 (ω -6), sendo os principais exemplos de cada uma dessas classes, respectivamente, o ácido alfa-linolênico (18:3) e o ácido linoleico (18:2) (VALENZUELA, 2009).

O consumo de AGPI afeta a composição lipídica das membranas celulares, sobretudo as neuronais, deixando-as mais fluidas, o que influencia o processo de neurotransmissão por aumentar a passagem de neurotransmissores (CARLSON, 2002).

Em estudos *in vivo*, foi demonstrado que uma dieta deficiente em AGPI do tipo ω -3 pode levar à perda de memória e dificuldade de aprendizagem, bem como alterações cognitivas e visuais (IKEMOTO, 2001). Baixos níveis de AGPI do tipo ω -3 no plasma e no cérebro foram observados na DA (IKEMOTO, 2001). Estudos epidemiológicos apontaram que indivíduos que consomem AGPI do tipo ω -3 frequentemente apresentam um menor risco de desenvolvimento de déficit cognitivo, quando comparados a indivíduos que não possuem tal hábito alimentar (KALMIJN, 2004). Para a DA, em idosos, o risco de desenvolvimento da doença foi 60% menor em consumidores de carne de peixe – grande fonte de AGPI – em comparação aos que raramente consomem (CHAKRABORTY, 2017; MORRIS, 2005).

Em termos genômicos, uma dieta rica em AGPI do tipo ω -3 foi capaz de suprimir a expressão do gene APBA1, codificante da APP, o que contribui para a redução da toxicidade amiloida (LORENZO, 2000).

Além disso, em uma abordagem epigenética, foi verificado que em indivíduos que receberam uma dieta balanceada entre AGPI dos tipos ω -3 e ω -6 (proporção 1:1), houve a superexpressão de micro RNAs não codificantes que tem como alvo o APBA1, no tecido cerebral, inibindo a expressão desse gene. Sendo assim, a dieta administrada foi considerada pelo grupo do estudo como uma prevenção potencial a longo prazo para a DA (CHAKRABORTY, 2017).

Ainda no estudo de Chakraborty e colaboradores, ao serem comparados os resultados de dietas ricas em AGPI do tipo ω -3, dietas balanceadas entre AGPI dos tipos ω -3 e ω -6 (1:1) e dietas padrões (não ricas em nenhum tipo de AGPI), foi observado que a dieta rica em AGPI do tipo ω -3 levou à atenuação do estresse oxidativo, bem como à redução da ação amiloida, sugerindo que essa intervenção alimentar pode exercer impacto positivo na DA (CHAKRABORTY, 2017).

Os AGPI do tipo ω -3 são encontrados majoritariamente em alimentos de origem marinha, como peixes e algas, enquanto os AGPI do tipo ω -6 são encontrados em alimentos de origem vegetal, especialmente em azeites (VALENZUELA, 2009).

4.8. Ácidos graxos saturados de cadeia média

Levando em consideração a dificuldade de utilização da glicose pelo cérebro na DA, discutida anteriormente, uma fonte alternativa de energia para o SNC seriam corpos cetônicos provenientes do metabolismo de ácidos graxos saturados (AGS), sobretudo os de cadeia média, como o ácido láurico, por exemplo, dada sua rápida degradação e em grande quantidade (ORTI, 2017).

O óleo de coco é um dos alimentos mais ricos em AGS de cadeia média, apresentando composição de 90% de AGS (ORTI, 2017). Em um estudo prospectivo, longitudinal, quantitativo e experimental, pacientes da DA foram divididos em dois grupos similares, de modo que um grupo recebeu dieta contendo óleo de coco durante 21 dias, enquanto o outro recebeu a mesma dieta sem o óleo durante o mesmo período. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM), um teste objetivo para a caracterização da doença, foi realizado nos indivíduos antes e após a intervenção alimentar. Observou-se que, após a intervenção, as funções de orientação e de construção de linguagem melhoraram significativamente, e que outras, referentes à capacidade de se realizar cálculos, concentração e memória, melhoraram também, embora de forma não significativa (ORTI, 2017).

4.9. Antocianinas

Antocianinas são compostos fenólicos componentes da classe dos flavonoides, e que são responsáveis pela coloração azul-arroxeadas de muitas frutas e flores (CASTAÑEDA, 2009). Frutas vermelhas, tais como a *mulberry*, são ricas em antocianinas (ARAMWIT, 2010).

Esses compostos apresentam ação antioxidante (SONG, 2014), sendo capazes de aumentar a atividade de enzimas antioxidantes, como a catalase, e de melhorar a capacidade de memória e de aprendizagem, tal como retratado em estudos em roedores (SHIH, 2010).

Em estudos *in vitro*, foi estudado o caráter inibitório do extrato de *mulberry* sobre o peptídeo A β ₂₅₋₃₅, peptídeo sintético correspondente aos aminoácidos 25-

35 dos peptídeos A β 40 e A β 42, muito utilizado em testes por ser capaz de manter a toxicidade do peptídeo β -amiloide (SONG, 2014).

Song e colaboradores observaram que o extrato de *mulberry* foi capaz de contrabalancear a formação de ROS e inibir a apoptose celular, além de praticamente reverter o dano neuronal causado pelos peptídeos A β ₂₅₋₃₅ (SONG, 2012). Em um estudo de 2014, Song e colaboradores analisaram as mudanças na expressão genética de células PC12, derivadas de roedores, incubadas com o extrato de *mulberry*. O grupo observou que os níveis de RNA mensageiro correspondentes aos genes BACE2, PLCB4 e APAF1, todos presentes na patologia da DA, foram *down-regulated*, conferindo proteção contra apoptose e formação de A β (SONG, 2014).

4.10. Resveratrol

Baixas doses de resveratrol, composto polifenólico presente no vinho tinto, em cascas de uva e de amendoim (MARTIN, 2013), podem levar à redução de genes expressos em doenças relacionadas à idade, tal como a DA (MARTIN, 2013), e à diminuição da perda neuronal decorrente de inflamação crônica (GERSZON, 2014).

Particularmente em relação à DA, o resveratrol pode aumentar o *clearance* dos peptídeos A β , diminuindo, portanto, sua concentração no tecido cerebral (CHIU, 2014). Um dos mecanismos que podem levar ao aumento do *clearance* se dá pela ativação da proteassoma, que tem sua atividade drasticamente reduzida em pacientes da DA (QUINCOZES-SANTOS, 2011). A proteassoma é uma proteína que tem como função degradar outras proteínas, como peptídeos A β , de forma eficiente (QUINCOZES-SANTOS, 2011). Outro mecanismo proposto é através da ligação entre os dois anéis aromáticos do resveratrol e as estruturas β -amiloides, prevenindo sua formação e desestabilizando as fibrilas existentes (GERSZON, 2014).

Além disso, o resveratrol pode também prevenir a agregação dos peptídeos A β e da hiperfosforilação da proteína tau, bem como reduzir sua toxicidade (LADIWALA, 2010).

4.11. Curcumina

A curcumina é um polifenol extraído da planta *Curcuma longa*, e que confere coloração ao açafrão-da-Índia, comumente usado como tempero alimentar (SHEN, 2013). Sua ação antioxidante é potente quando comparada à de outros curcumínicos (SADOWSKA-BARTOSZ, 2014).

Na DA, a curcumina é capaz de diminuir a produção de peptídeos A β através da inibição da prenilina-1 (XIONG, 2011). Esse resultado foi observado em estudos *in vitro* (ZHANG, 2010) e *in vivo* (WANG, 2010), bem como em estudos epidemiológicos realizados na Índia, local onde a curcumina é altamente consumida e a incidência de DA é baixa (CHANDRA, 2001).

4.12. Catequinas

Catequinas são polifenóis antioxidantes extraídos das folhas de *Camellia sinensis*, que são utilizadas como matéria-prima dos chás preto e verde (MATSUBARA, 2006).

A ação antioxidante das catequinas pode ser atribuída à sua capacidade quelante e, em comparação com potentes antioxidantes como as vitaminas C e E, tal ação é mais eficiente (SADOWSKA-BARTOSZ, 2014).

Além disso, o consumo regular de catequinas pode levar à redução da disfunção cognitiva relacionada à idade, possivelmente através de um aumento na sensibilidade ao uso da glicose pelo cérebro (MASTROIACOVO, 2015).

5. DISCUSSÃO

Considerando que na revisão da literatura foram encontrados 14 nutrientes e compostos bioativos diferentes relacionados à DA e que nem todos modulam mecanismos presentes na patologia da mesma maneira, para que uma discussão profunda fosse realizada, seria ideal dividi-los segundo o nível de modulação: metabólico, celular ou genômico. Nota-se, no entanto, que alguns deles se encaixam em mais de um nível.

Em termos de abordagem nutrigenômica, a identificação de nutrientes que atuam diretamente sobre genes ou polimorfismos relacionados à doença possibilita a elaboração de dietas personalizadas com o auxílio de técnicas de genotipagem.

Embora exista uma parcela expressiva de nutrientes que atua em mecanismos genéticos ou epigenéticos, mais da metade destes apresenta também modulação a nível metabólico. Assim, é viável considerar que uma dieta adequada para a prevenção da DA envolve os três níveis de modulação mencionados; nesse sentido, a abordagem nutrigenômica vai muito além da dieta personalizada.

Portanto, ter conhecimento sobre todo e qualquer tipo de nutriente que possa levar a uma redução do risco de desenvolvimento da DA é importante para toda a população, dada a grande prevalência da forma esporádica da doença. Além disso, deve haver um grande interesse em intervenções dietéticas de caráter preventivo em indivíduos portadores de histórico familiar da doença.

Em relação aos nutrientes analisados na revisão, todos foram identificados de maneira positiva em termos de melhorias sintomáticas em portadores da doença e de diminuição do risco de desenvolvimento, ou seja, prevenção da doença. Uma ressalva, no entanto, deve ser feita em relação ao zinco, que pode levar tanto a uma melhora no quadro quanto a um acometimento de indivíduos, dependendo dos níveis encontrados no organismo. Reitera-se a necessidade de se regular a ingestão desse nutriente.

Um grande destaque deve ser dado às vitaminas do complexo B, por estarem presentes nos três níveis de modulação da patologia. Dado que fazem parte de vias de metabolismo fundamentais ao organismo, que se encontram alteradas na DA, o papel dessas vitaminas na doença é de grande relevância. De acordo com um estudo extensamente analisado durante a revisão, a suplementação das vitaminas do complexo B ao longo da vida pode diminuir o risco de desenvolvimento da DA (TROESCH, 2016). Além disso, vale ressaltar que a vitamina B1, tiamina, pode exercer ação positiva após instalação da

patologia, por participar de vias que são moduladas farmacologicamente no tratamento da DA (CARVALHO, 2015).

Em relação às vitaminas C e E, ao selênio, às antocianinas, curcuminas e catequinas, são destacados os caracteres antioxidantes de tais compostos, bem como a modulação a nível metabólico que exercem. Dado o forte caráter oxidativo presente na DA, é possível que o consumo em níveis adequados habitualmente possa impactar de forma positiva na prevenção da doença.

O único composto que atua simultaneamente nos três níveis de modulação é o AGPI ω -3. Dada tal importância, e os dados de estudos que se têm sobre a diminuição do risco de desenvolvimento em pessoas que o consomem habitualmente (KALMIJN, 2004; MORRIS, 2005; CHAKRABORTY, 2017), é de grande relevância sua inclusão em dietas com o intuito de prevenir a doença na população.

O resveratrol apresenta um possível papel na prevenção da DA, por diminuir a concentração de agregados β -amiloide, presentes em excesso na patologia. Considerando que indivíduos com baixos níveis de placas amiloides podem vir a apresentar a doença caso tais níveis aumentem, o resveratrol pode contribuir para a manutenção de baixos níveis dos agregados, reduzindo o desenvolvimento da doença.

A glicose não foi considerada um composto que influencia na prevenção da doença. Embora esteja relacionada ao quadro patológico, existe na verdade um mau aproveitamento desse nutriente pelo cérebro e, pelos mecanismos descritos, o aumento de sua ingestão não tende a melhorar tal cenário. Pelo contrário, altos níveis de glicose no organismo podem levar a quadros crônicos como a diabetes, doença que configura um fator de risco para o desenvolvimento da DA (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2007). O óleo de coco, neste contexto, tem sido considerado um possível substituto da glicose, em busca de melhorar o quadro já instalado em pacientes da DA.

Em suma, nutrientes e compostos bioativos apresentam diversas ações a diferentes níveis no contexto da DA. Estudos mais aprofundados e voltados para

essas ações em conjunto deverão contribuir para a elaboração de estratégias de intervenção nutricional para a prevenção da DA.

6. CONCLUSÃO

Levando em consideração que a DA é uma doença progressiva, sem cura, que leva ao comprometimento cognitivo e que acomete até 8% da população idosa mundial (WHO, 2017), é de extrema relevância estudar os fatores que a desencadeiam. Além de o tratamento medicamentoso não oferecer possibilidade de regressão da doença, ele é caro, contínuo e considerado intolerável por uma porção expressiva de pacientes. Ressalta-se, portanto, a importância de se atuar na prevenção da DA.

Hábitos alimentares inadequados são um dos fatores de risco fortemente ligados ao desenvolvimento da DA, e a intervenção dietética pode contribuir nesse sentido. A nutrigenômica representa uma abordagem promissora na medida em que permite identificar quais nutrientes exercem influência sobre o desenvolvimento de patologias, proporcionando a elaboração e aquisição de hábitos alimentares saudáveis que contribuem para a prevenção de doenças crônicas.

A intervenção dietética é uma alternativa simples, acessível, que pode ser realizada pelas diversas parcelas da população perante o conhecimento de seus benefícios. Assim, é importante disseminar e divulgar as informações pertinentes, como por meio de campanhas educativas de saúde.

7. BIBLIOGRAFIA

AHMED, R. R. et al. BACE1 and BACE2 enzymatic activities in Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**. v. 112, n. 4, p. 1045–1053, 2010.

AIMO, L. et al. Low extracellular zinc increases neuronal oxidant production through NADPH oxidase and nitric oxide synthase activation. **Free Radical Biology and Medicine**. v. 48, n. 12, p.1577–1587, 2010.

ALBRIGHT, C. D.; SALGANIK, R. I.; VAN DYKE, T. Dietary depletion of vitamin E and vitamin A inhibits mammary tumor growth and metastasis in transgenic mice. **Journal of Nutrition**. v. 134, n. 5, p. 1139-1144, 2004.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**. v. 10, n. 2, p. 47 – 92, 2014.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes: A growing connection. 2007. Disponível em: <https://www.alz.org/national/documents/latino_brochure_diabetes.pdf>. Acesso em: mar. 2019.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. Risk Factors. Disponível em: <<https://www.alz.co.uk/info/risk-factors>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DMS IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. 1994.

ANDERSEN, M. T. A wake-up call: Are degenerative diseases provoked by some of our normal food constituents? A case for nutrigenomics. **Correspondence**. p. 229 – 230, 2006.

AOKI, M. et al. Endothelial Apoptosis Induced by Oxidative Stress Through Activation of NF-kappaB. Antiapoptotic Effect of Antioxidant Agents on Endothelial Cells. **Hypertension**. v.38, n. 1, p. 48 – 55, 2001.

APOLINÁRIO, D. et al. Doença de Alzheimer: Diagnóstico. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar da Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar**. 24 p. 2011.

ARAMWIT, P.; BANG, N.; SRICHANA, T. The properties and stability of anthocyanins in mulberry fruits. **Food Research International**. v. 43, n. 4, p. 1093–1097, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. Diagnóstico. Disponível em: <<http://www.abraz.org.br/index.php?page=alzheimer>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

ATHANASOPOULOS, D.; KARAGIANNIS, G.; TSOLAKI, M. Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics. **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 5, p. 917–927, 2016.

BENNETT, B. D. et al. Expression analysis of BACE2 in brain and peripheral tissues. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 275, n. 27, p. 20647–20651, 2000.

BLENNOW, K.; DE LEON, M.J.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. **The Lancet**. v. 368, n. 9533, p. 387–403, 2006.

BOFF, M. S.; SEKIYA, F. S.; BOTTINO, C. M. C. Revisão sistemática sobre prevalência de demência entre a população brasileira. **Revista de Medicina**. v. 94, n. 3, p.154–161, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 8 dez. 2017. Seção 1, p. 201.

BREWER, G. J. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. **BioFactors**. v. 38, n. 2, p.107–113, 2012.

BUSH, A. I.; CURTAIN, C. C. Twenty years of metallo-neurobiology: Where to now? **European Biophysics Journal**. v. 37, p. 241–245, 2008.

BUSH, A. I.; MASTERS, C. L.; TANZI, R. E. Copper, beta-amyloid, and Alzheimer's disease: Tapping a sensitive connection. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 100, p. 11193–11194, 2003.

CARAMELLI, P. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. **Dementia & Neuropsychologia**. v. 5, n. 3, p. 167-177, 2011.

CARDOSO, B. R. et al. Glutathione Peroxidase 1 Pro198Leu Polymorphism in Brazilian Alzheimer's Disease Patients: Relations to the Enzyme Activity and to Selenium Status. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**. v. 5, n. 2, p. 72-80, 2012.

CARDOSO, B. R. et al. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. **British Journal of Nutrition**. v. 103, p. 803–806, 2010.

CARLSON, S. E. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. **Seminars in Neonatology**. v. 6, p. 437-449, 2002.

CARVALHO, T.; REAL, H. Papel da Tiamina Presente nas Leguminosas na Prevenção e Progressão da Doença de Alzheimer. **Revista Nutricias**. v. 24, p. 18-23, 2015.

CASTAÑEDA, L. M. F. Antocianinas: o que são? Onde estão? Como atuam? Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/agronomia/materiais/userfiles/Leticia.pdf>>. Acesso em: mar 2019.

CAUWENBERGHE, C. V.; BROECKHOVEN, C. V.; SLEEGERS, K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. **Genetics in Medicine**. v. 18, p. 421–430, 2016.

CHAKRABORTY, N. et al. Contributions of polyunsaturated fatty acids (PUFA) on cerebral neurobiology: an integrated omics approach with epigenomic focus. **Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 42, p. 84 – 94, 2017.

CHANDRA, V. et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. **Neurology**. v. 57, n. 6, 985–989, 2001.

CHARLTON, K. E. et al. Lowered plasma vitamin C, but not vitamin E, concentrations in dementia patients. **The Journal of Nutrition Health and Aging**. v. 8, p. 99–107, 2004.

CHAVES, M. L. F. Diagnóstico diferencial das doenças demenciais. In: FORLENZA, O. V; CARAMELLI, P. **Neuropsiquiatria Geriátrica**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 81-104.

CHIU, S. et al. The role of nutrient-based epigenetic changes in buffering against stress, aging, and Alzheimer's disease. **Psychiatric Clinics of North America**. v. 37, p. 591–623, 2014.

CHOUDHRY, F. et al. Pro-oxidant diet enhances beta/gamma secretase-mediated APP processing in APP/PS1 transgenic mice. **Neurobiology of Aging**. v. 33, p. 960–968, 2012.

CHOULIARAS, L. et al. Epigenetic regulation in the pathophysiology of Alzheimer's disease. **Progress in Neurobiology**. v. 90, n. 4, p. 498–510, 2010.

CLARIVATE. Web of Science. Disponível em: <<https://login.webofknowledge.com/>>. Acesso em: jun. 2018.

CORDER, E. H. et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. **Nature Genetics**. v. 7, n. 2, p. 180-184, 1994.

DE LA MONTE, S. M.; WANDS, J. R. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. **Journal of Diabetes Science and Technology**. v. 2, n. 6, p. 1101–1113, 2008.

DEVIRGILIIS, C. et al. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. **Mutation Research – Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**. v. 622, n. 1–2, p. 84 – 931, 2007.

DIETITIANS OF CANADA. Food Sources of Selenium. 2014. Disponível em: <<https://www.dietitians.ca/Downloads/Factsheets/Food-Sources-of-Selenium.aspx>>. Acesso em: mar. 2019.

DIETITIANS OF CANADA. Food Sources of Vitamin E. 2017. Disponível em: <<https://www.dietitians.ca/getattachment/341815c0-a66a-4cdb-a6e7-33606b74d5fe/Factsheet-Food-Sources-of-Vitamin-E.pdf.aspx>>. Acesso em: mar. 2019.

DOUAUD, G. et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**. v. 110, p. 9523–9528, 2013.

GARCÍA-MINGUILLÁN, C. J. et al. Riboflavin status modifies the effects of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) polymorphisms on homocysteine. **Genes & Nutrition**. v. 9, p. 435, 2014.

GERSZON, J.; RODACKA, A.; PUCHALA, M. Antioxidant properties of resveratrol and its protective effects in neurodegenerative diseases. **Advances in Molecular and Cell Biology**. v. 4, 2014.

GIBSON, G. E. et al. Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's Disease. Lessons from diabetes. **Molecular and Cellular Neuroscience**. v. 55, p. 17–25, 2013.

GRASSO, G. et al. Metallostasis and amyloid betadegrading enzymes. **Metallomics**. v. 4, n. 9, p. 937–949, 2012.

GUO, X.; GENG, M.; DU, G. Glucose transporter 1, distribution in the brain and in neural disorders: its relationship with transport of neuroactive drugs through the blood-brain barrier. **Biochemical Genetics**. v. 43, p.175–87, 2005.

HEPPNER, F. L.; RANSOHOFF, R. M.; BECHER, B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 16, p. 358–372, 2015.

HERRERA, E.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A. S.; NITRINI, R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease Association Disorder**. v. 16, n. 2, p.103–108, 2002.

IKEMOTO, A. et al. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor. **The Journal of Lipid Research**. v. 45, p. 1655-63, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018->

numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>. Acesso em: jan. 2019.

KALMIJN, S. et al. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. **Neurology**. v. 62, p. 275-80, 2004.

KANDEL, E. R. et al. **Princípios de Neurociências**. 5 ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014. 1496 p.

KAPUT, J.; RODRIGUEZ, R. L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. **Physiological Genomics**. v. 16, p. 166–177, 2004.

LADIWALA, A. R. et al. Resveratrol selectively remodels soluble oligomers and fibrils of amyloid A β into off-pathway conformers. **Journal of Biological Chemistry**. v. 285, n. 31, p. 24228-24237, 2010.

LEE, J. Y. et al. Apolipoprotein E ablation decreases synaptic vesicular zinc in the brain. **Biomaterials**. v. 23, n. 6, p. 1085–1095, 2010.

LI, Y.; MAHER, P.; SCHUBERT, D. Phosphatidylcholine-specific phospholipase C regulates glutamate-induced nerve cell death. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 95, n. 13, p. 7748–7753, 1998.

LIU, A. K. L. et al. Nucleus basalis of Meynert revisited: anatomy, history and differential involvement in Alzheimer's and Parkinson's disease. **Acta Neuropathologica**. v. 129, n. 4, p. 527-540, 2015.

LOEF, M.; SCHRAUZER, G.N.; WALACH, H. Selenium and Alzheimer's disease: a systematic review. **Journal of Alzheimer's Disease**. v. 26, p. 81–104, 2011.

LORENZO, A. et al. Amyloid beta interacts with the amyloid precursor protein: a potential toxic mechanism in Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**. v. 3, p. 460 – 464, 2000.

LOVELL, M. A. et al. Alterations in zinc transporter protein-1 (ZnT-1) in the brain of subjects with mild cognitive impairment, early, and late-stage Alzheimer's disease. **Neurotoxicity Research**. v. 7, p. 265-271, 2005.

MAHLEY, R. W.; WEISGRABER, K.H.; HUANG, Y. Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**. v. 103, n. 15, p. 5644–51, 2006.

MARCOURAKIS, T. et al. Peripheral biomarkers of oxidative stress in aging and Alzheimer's disease. **Dementia & Neuropsychologia**. v. 2, n. 1, p. 2–8, 2008.

MARTIN, L. et al. Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: the leading role of PP2A. **Ageing Research Reviews**. v. 12, n. 1, p. 39–49, 2012.

MARTIN, S. L.; HARDY, T. M.; TOLLEFSBOL, T. O. Medicinal chemistry of the epigenetic diet and caloric restriction. **Current Medicinal Chemistry**. v. 20, p. 4050–9, 2013.

MASTROIACOVO, D. et al. Cocoa flavanol consumption improves cognitive function, blood pressure control, and metabolic profile in elderly subjects: the Cocoa, Cognition, and Aging (CoCoA) Study—a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 101, p. 538–48, 2015.

MATSUBARA, S.; RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Teores de catequinas e teaflavinas em chás comercializados no Brasil. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**. v. 26, n. 2, p. 401-407, 2006.

McKHANN G. et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. **Neurology**. v. 34, n. 7, p. 939-44, 1984.

MEDLINEPLUS. Vitamin C. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/ency/article/002404.htm>>. Acesso em: mar. 2019.

MOLEY, K. H.; MUECKLER, M. M. Glucose transport and apoptosis. **Apoptosis**. v. 5, p. 99 – 105, 2000.

MONACELLI, F. et al. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease. **Nutrients**. v. 9, n. 7, p. 670, 2017.

MORRIS, M. C. et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. **Archives of Neurology**. v. 62, p. 1849 – 1853, 2005.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Pubmed. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>>. Acesso em: jun. 2018.

NEVES, L. B.; MACEDO, D. M.; LOPES, A. C. Homocisteína. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 40, n. 5, p. 311-20, 2004.

NUTTALL, J. R.; OTEIZA, P. I. Zinc and the aging brain. **Genes & Nutrition**. v. 9, p. 379, 2014.

NUTTALL, J. R.; OTEIZA, P. I. Zinc and the ERK kinases in the developing brain. **Neurotoxicity Research**. v. 21, n. 1, p. 128–141, 2012.

ORTI, J. E. R. et al. Influencia del aceite de coco en enfermos de Alzhéimer a nivel cognitivo. **Nutrición Hospitalaria**. v. 34, n. 2, p. 352-356, 2017.

PAZ-Y-MIÑO, C. et al. Genetic polymorphisms in apolipoprotein E and glutathione peroxidase 1 genes in the Ecuadorian population affected with Alzheimer disease. **The American Journal of the Medical Sciences**. v. 340, p. 373–377, 2010.

PECHMAN, D. et al. Thiamine deficiency induces oxidative stress and exacerbates the plaque pathology in Alzheimer's mouse model. **Neurobiology of Aging**. v. 30, n. 10, p. 1587–600, 2009.

QUINCOZES-SANTOS, A.; GOTTFRIED, C. Resveratrol modulates astroglial functions: neuroprotective hypothesis. **Annals of the New York Academy of Sciences**. v. 1215, p. 72-78, 2011.

RITCHIE, A. I. et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting A β amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. **Archives of neurology**. v. 60, p. 1685-1691, 2003.

SADOWSKA-BARTOSZ, I.; BARTOSZ, G. Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. **BioMed Research International**. v. 2014, p. 404680, 2014.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v.11, n. 1, p. 83–89, 2007.

SCHUESSEL, K. et al. Impact of gender on upregulation of antioxidant defence mechanisms in Alzheimer's disease brain. **Journal of Neural Transmission**. v. 111, p. 1167–1182, 2004.

SCHWAHN, B.; ROZEN, R. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: Clinical consequences. **American Journal of Pharmacogenomics**. v. 1, p. 189–201, 2001.

SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE. Disponível em: <<http://www.scielo.org/php/index.php>>. Acesso em: fev. 2019.

SHEN, L. R. et al. Curcumin and aging. **Biofactors**. v. 39, n. 1, p. 133–140, 2013.

SHIH, P. H. et al. Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (*Morus atropurpurea* L.) on senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry**. v. 21, n. 7, p. 598–605, 2010.

SINGHEALTH. Vitamin B: Best Food Sources and Signs of Deficiency. Disponível em: <<https://www.healthxchange.sg/food-nutrition/food-tips/vitamin-b-best-food-sources-signs-deficiency>>. Acesso em: mar. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA. Com o envelhecimento populacional, doença de Alzheimer deverá aumentar nas próximas décadas, aponta SBGG. Disponível em: <<https://sbgg.org.br/com-o-envelhecimento-populacional-doenca-de-alzheimer-devera-aumentar-nas-proximas-decadas-aponta-sbgg/>>. Acesso em: jan. 2019.

SONG, N. et al. Mulberry Extracts Alleviate A β 25–35-Induced Injury and Change the Gene Expression Profile in PC12 Cells. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 9 p., 2014.

SONG, N. et al. Primary study on protective effect of mulberry extracts on A β _{25–35}-induced PC12 cells injury. **Journal of Hygiene Research**. v. 41, n. 6, p. 925–929, 2012.

STAHL, S. M. **Essential Psychopharmacology**: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 2 ed. New York: Cambridge University Press, 2002. 601 p.

STEEN, E. et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? **Journal of Alzheimer's Disease**. v. 7, n. 1, p. 63–80, 2005.

TANNA, S. Alzheimer Disease and other Dementias. Disponível em: <https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf>. Acesso em: jun. 2018.

THOMAS, P.; FENECH, M. Buccal Cytome Biomarkers and Their Association with Plasma Folate, Vitamin B and Homocysteine in Alzheimer's Disease. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**. v. 8, p. 57-69, 2015.

TONG, H. K. et al. Enhancement of neuroprotection of mulberry leaves (*Morus alba* L.) prepared by the anaerobic treatment against ischemic damage. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. v. 29, n. 2, p. 270–274, 2006.

TROESCH, B.; WEBER, P.; MOHAJERI, M. H. Potential Links between Impaired One-Carbon Metabolism Due to Polymorphisms, Inadequate B-Vitamin Status, and the Development of Alzheimer's Disease. **Nutrients**. v. 8, n. 12, p. 803, 2016.

VALENZUELA, R. et al. Ácidos grasos omega-3, enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas: un nuevo enfoque preventivo y terapéutico. **Revista chilena de nutrición**. v. 36, n. 4, p. 1120 – 1128, 2009.

VIRMANI, A. et al. Food, Nutrigenomics, and Neurodegeneration—Neuroprotection by What You Eat! **Molecular Neurobiology**. v. 48, p. 353–362, 2013.

WANG, H. M. et al. PPARgamma agonist curcumin reduces the amyloid-beta-stimulated inflammatory responses in primary astrocytes. **Journal of Alzheimer's Disease**. v. 20, n. 4, p. 1189–1199, 2010.

WATSON, W.; CAI, J.; JONES, D. Diet and Apoptosis. **Annual Review of Nutrition**. v.20, p. 485-505, 2000.

WORLD'S HEALTH ORGANIZATION. Dementia. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>. Acesso em: 16 jun. 2018.

XIONG, Z. et al. Curcumin mediates presenilin-1 activity to reduce beta-amyloid production in a model of Alzheimer's Disease. **Pharmacological Reports**. v. 63, n. 5, p.1101–1108, 2011.

YOSHIDA, H. et al. Apaf1 is required for mitochondrial pathways of apoptosis and brain development. **Cell**. v. 94, n. 6, p. 739–750, 1998.

ZAMORA, J. D.; OTÁROLA, I. C.; BRENES, O. La Apoptosis Y Su Relación Con Diversos Nutrientes. **Revista chilena de nutrición**. v. 32, n. 3, 15 p., 2005.

ZHANG, C. et al. Curcumin decreases amyloid-beta peptide levels by attenuating the maturation of amyloid-beta precursor protein. **Journal of Biological Chemistry**. v. 285, n. 37, p. 28472–28480, 2010.

ZHANG, Y. et al. Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. **Neurology Science Journal**, v. 37, p. 1039–1047, 2016.

Carolina Spiegel

Data e assinatura da aluna

25/04/19


Data e assinatura do orientador

25/04/19