

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

**EXPOSIÇÃO AO ALUMÍNIO E RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

Isabella Araujo Franca

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

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Lígia Ferreira Gomes

São Paulo
2024

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
ABSTRACT.....	4
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVO(S).....	7
3. METODOLOGIA.....	8
3.1. Estratégias de pesquisa.....	8
3.2. Critérios de inclusão.....	8
3.3. Critérios de exclusão.....	8
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	9
4.1. O alumínio presente na água tratada.....	10
4.2. O alumínio presente nos alimentos.....	15
4.3. O alumínio presente nos medicamentos.....	17
4.4. O alumínio presente em cosméticos.....	19
4.5. Etiologia da Doença de Alzheimer.....	20
4.6. Absorção e distribuição.....	22
4.6.1. Mecanismo Alumínio - Transferrina.....	23
4.6.2. Mecanismo Alumínio - Citrato.....	24
4.6.3. Mecanismos de bioacumulação cerebral.....	25
4.7. Alumínio em processos biológicos.....	28
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
6. REFERÊNCIAS.....	33
7. ASSINATURAS.....	39

RESUMO

ARAÚJO FRANCA, I. **Exposição ao alumínio e risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer**. 2024. 38 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia - Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2024.

Palavras-chave: Alumínio; doença de Alzheimer; exposição crônica.

O alumínio é um dos metais mais abundantes na crosta terrestre, extensamente utilizado na fabricação de panelas, latas, produtos cosméticos, medicamentos e no tratamento de água. A principal fonte de contaminação é a água potável, resultando em exposição inevitável, contínua e duradoura dos indivíduos. Os mecanismos por trás da bioacumulação do alumínio ainda não foram totalmente elucidados, mas especula-se que possa estar relacionada ao surgimento da doença de Alzheimer (DA), que embora tenha um componente genético, também parece depender de fatores ambientais. Esta revisão bibliográfica narrativa utilizou trabalhos indexados nas bases de dados Scielo, ScienceDirect, Google Scholar e PubMed, entre 2000 e 2023 para discutir o estado da arte sobre a hipótese da relação entre a exposição ao alumínio e o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer. Há indícios na literatura que o alumínio atravessa a barreira hematoencefálica e aumenta o estresse oxidativo tecidual, podendo promover a hiperfosforilação da proteína TAU e a formação dos emaranhados neurofibrilares que favorecem a morte neuronal. Alguns estudos demonstraram que a concentração de alumínio em cérebros de indivíduos com DA é maior do que em indivíduos que não possuem a doença, entretanto ainda não há um consenso na literatura sobre a relação do alumínio com o desenvolvimento da doença de Alzheimer, pois sua absorção gastrointestinal é considerada muito baixa. Além disso, estudos controlados demonstraram a segurança da exposição humana ao alumínio contido em medicamentos, quando utilizados nas doses preconizadas. O controle da exposição ambiental à água contaminada e a prevenção da exposição a pesticidas são consideradas medidas relevantes para redução de risco, até que o mecanismo de bioacumulação seja elucidado.

ABSTRACT

Keywords: Aluminum, Alzheimer's disease; chronic exposure.

Aluminum is one of the most abundant metals in the Earth's crust, extensively used in the manufacturing of pots, cans, cosmetics, pharmaceuticals, and in water treatment. The main source of contamination is drinking water, resulting in inevitable, continuous, and long-term exposure of individuals. The mechanisms behind the bioaccumulation of aluminum have not yet been fully elucidated, but it is speculated that it may be related to the onset of Alzheimer's disease (AD), which, although it has a genetic component, also appears to depend on environmental factors. This narrative literature review utilized studies indexed in the databases Scielo, ScienceDirect, Google Scholar, and PubMed, between 2000 and 2023, to discuss the state of the art regarding the hypothesis of the relationship between aluminum exposure and the risk of developing Alzheimer's disease. There is evidence in the literature that aluminum crosses the blood-brain barrier and increases tissue oxidative stress, potentially promoting the hyperphosphorylation of the TAU protein and the formation of neurofibrillary tangles that favor neuronal death. Some studies have shown that the concentration of aluminum in the brains of individuals with AD is higher than in individuals who do not have the disease; however, there is still no consensus in the literature regarding the relationship between aluminum and the development of Alzheimer's disease, as its gastrointestinal absorption is considered very low. Additionally, controlled studies have demonstrated the safety of human exposure to aluminum contained in medications when used in the recommended doses. Controlling environmental exposure to contaminated water and preventing exposure to pesticides are considered relevant measures for risk reduction until the bioaccumulation mechanism is elucidated.

1. INTRODUÇÃO

O alumínio é um dos metais mais abundantes na crosta terrestre. Suas propriedades químicas permitem que ele seja amplamente utilizado na indústria, como na fabricação de painéis, latas, produtos cosméticos, medicamentos e no tratamento de água, sendo essa última a principal fonte de contaminação da população (CARDOSO et al., 2011)

A exposição diária a esse metal é inevitável e a sua toxicidade depende, em grande parte, da forma física, que precede a sua solubilidade em água (BAKULSKI et al., 2020). Mesmo que se evite o uso de cosméticos e medicamentos que contenham alumínio, este metal ainda assim está presente nos alimentos que comemos e na água que tomamos. Uma vez dentro do organismo humano, o alumínio pode reagir com diferentes substâncias e estruturas, o que leva à hipótese de que ele possa contribuir para o surgimento da Doença de Alzheimer (DA) (WILLHITE et al., 2014).

Alguns estudos como os feitos por Moore et al. (2000) e Virk et al. (2015) presentes na literatura indicam que cérebros de indivíduos com DA possuem uma concentração de alumínio elevada em comparação com cérebros de indivíduos que não possuem a doença. Porém há controvérsias na literatura uma vez que os mecanismos por trás da bioacumulação desse metal ainda não estão totalmente elucidados.

A quantidade de alumínio presente na água tratada, por exemplo, pode variar de acordo com cada município, uma vez que os sais desse metal são utilizados durante o processo de decantação da matéria orgânica (TOMLJENOVIC, 2011). O controle da qualidade desse processo depende da realização de testes nos laboratórios de controle sanitário e alguns registros indicam que nem sempre os resultados se encontram dentro dos padrões recomendados (SABESP, 2024).

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva multifatorial e crônica associada à idade que leva à destruição de neurônios colinérgicos. Segundo o Relatório Nacional sobre a Demência, do Ministério da

Saúde publicado em 2024, a DA afeta entre 12,5% e 17,5% dos indivíduos com idade superior a 60 anos. Além disso, estima-se que, até 2050, o número de indivíduos com demência no Brasil alcance 5,7 milhões. (BRASIL, 2024b).

Por ser uma doença multifatorial, a hipótese metálica é apenas mais uma das hipóteses que tentam explicar o aumento exponencial dessa doença na população. Dentre os fatores que também estão associados à DA, a presença de alumínio demonstrou acelerar algumas delas, como o aumento no metabolismo da proteína β -amilóide (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483), a hiperfosforilação da proteína TAU (DE FALCO et al., 2016), o aumento no estresse oxidativo que induzem as células da glia à apoptose (ZENDRON, 2015; FREITAS et al., 2021) e a alteração na atividade da acetilcolinesterase (DE FALCO et al., 2016) que desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença de Alzheimer (ACHELTENS et al., 2021).

Apesar de alguns estudos (FREITAS et al., 2021) sugerirem uma relação entre a bioacumulação de alumínio e o surgimento precoce da Doença de Alzheimer, não é possível definir uma relação direta devido à ausência de um mecanismo de absorção claramente estabelecido em todos os estudos. Assim, ainda há grande divergência entre as principais vertentes que justificam essa relação, evidenciando a importância de organizar as informações disponíveis sobre o tema de forma a alertar a população dos possíveis riscos relacionados a essa exposição diária e fortalecer a necessidade da elaboração de estudos cada vez mais direcionados para as lacunas do conhecimento atual.

Durante o desenvolvimento deste trabalho buscou-se um aprofundamento sobre os possíveis mecanismos relacionados à absorção e deposição envolvidos no processo de bioacumulação, para entender, se existem novas evidências sobre uma relação causal entre a presença desse metal e o surgimento precoce das placas amilóides característicos da DA, uma vez que a DA é a principal causa de demência e, também, uma das mais letais deste século (SERENIKI; VITAL., 2008).

2. OBJETIVO(S)

O objetivo deste trabalho foi caracterizar o estado da arte atual das evidências científicas sobre a inter-relação entre a bioacumulação do alumínio e o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Mais especificamente, este trabalho analisou criticamente os principais mecanismos descritos na literatura, para entender as principais evidências sobre as diferentes vias de exposição ao alumínio e as correlações entre a exposição prolongada e o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

3. METODOLOGIA

3.1. Estratégias de pesquisa

Para o presente trabalho foi realizada uma revisão integrativa por meio do levantamento bibliográfico de artigos em bases de dados on-line de cunho científico, como Scielo, ScienceDirect, Google Scholar e PubMed, preferencialmente, entre o período de 2000 a 2023, podendo também conter artigos anteriores ao período especificado, desde que possuam conteúdos relevantes para a compreensão do assunto.

Os termos pesquisados isoladamente ou em associação, tanto em inglês quanto em português foram: "Aluminium", "Aluminium exposure", "Alzheimer Disease", "Risk of Alzheimer's disease", "Absorption of aluminium", "Inflammation in alzheimer's disease", "Drinking Water", "Aluminum Hypothesis", "Chronic exposure" e, "Aluminium in the human brain".

3.2. Critérios de inclusão

Foi dada preferência a artigos de revisão da literatura, meta análise, estudos clínicos e revisões sistemáticas com maior impacto na literatura. Como critérios de inclusão foram considerados artigos provenientes da pesquisa das palavras mencionadas que tratam de mecanismos bioquímicos e moleculares, fisiopatologia da exposição ao alumínio e da DA e artigos que tratam sobre as diferentes vias de exposição.

3.3. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram focados na qualidade e na relevância dos artigos, excluindo, por exemplo, resumos em congressos e estudos sobre tópicos secundários, irrelevantes para o tema.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos termos pesquisados foram recuperadas 3 meta-análises, 8 estudos de caso controle e 3 ensaios clínicos randomizados, os quais foram analisados detalhadamente para a construção desta revisão. As principais informações presentes na literatura dizem respeito à exposição, bioacumulação, permeabilidade da barreira hematoencefálica, mecanismos biológicos e neurotoxicidade.

Além disso, foi observada a existência de medidas regulatórias destinadas a reduzir a exposição ao alumínio, como o controle de sua presença em produtos cosméticos e na água tratada, apesar de o alumínio ser geralmente considerado de baixa toxicidade em doses usuais. A literatura sugere que, em casos de exposição prolongada ou em indivíduos com condições de saúde específicas, a bioacumulação pode representar um risco adicional, o que justifica a necessidade de mais estudos sobre o impacto desse metal sobre a saúde humana. De forma geral, estima-se que a exposição crônica ao alumínio, tanto ambiental quanto por meio de alimentos e produtos cosméticos, pode levar à bioacumulação desse metal em regiões cerebrais sensíveis, como o hipocampo e o córtex. A permeabilidade da barreira hematoencefálica ao alumínio, especialmente em indivíduos com função renal comprometida, contribui para a sua acumulação no cérebro. Além disso, foram identificados mecanismos pelos quais o alumínio pode promover o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a agregação de proteínas relacionadas à Doença de Alzheimer, como a beta-amiloide e a proteína tau.

Entretanto, a literatura ainda apresenta divergências quanto à relação causal direta entre o alumínio e a progressão da neurodegeneração, uma vez que múltiplas evidências indicam que a absorção é baixa pelas principais vias de exposição e medicamentos contendo alumínio são considerados seguros para uso humano. Estes achados, em conjunto, reforçam tanto a importância da vigilância ambiental e em saúde de populações expostas, quanto a necessidade de análises cuidadosas dos dados de mundo real quanto a eventuais riscos associados à exposição ao alumínio, e a continuidade das pesquisas sobre os mecanismos de bioacumulação.

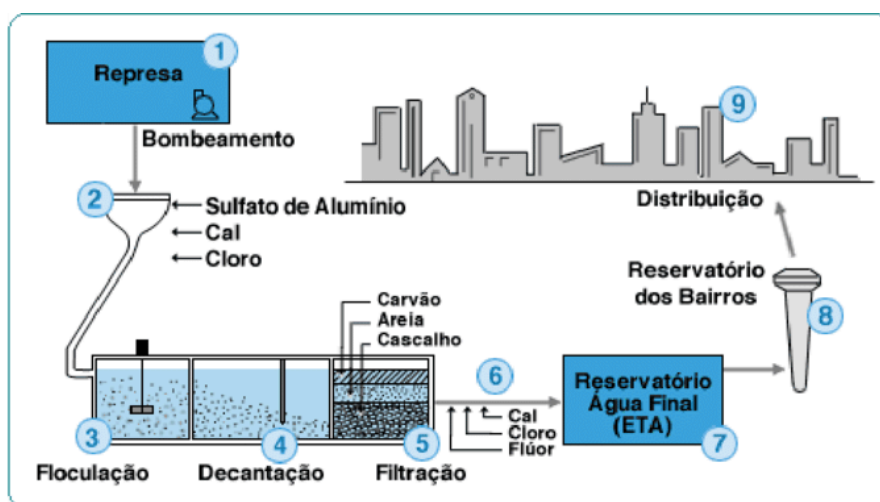
4.1. O alumínio presente na água tratada

A ingestão de alumínio por meio da água tratada é a principal forma de contaminação por esse metal (FREITAS et al., 2021). Os seus sais são amplamente utilizados durante o tratamento de água, podendo ter níveis acima do permitido no produto final caso não ocorra a devida remoção.

Por meio da Portaria GM/MS Nº 888, DE 4 DE MAIO DE 2021, a ANVISA dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Segundo esta portaria, o valor máximo permitido de alumínio presente na água potável é de 0,2 mg/L (BRASIL, 2021a).

Durante o tratamento de água, o alumínio é utilizado na forma de sulfato de alumínio com a finalidade de promover a decantação dos dejetos e outras matérias orgânicas presentes nas ETAs, reduzindo a turbidez e a presença de microorganismos. Essa etapa ocorre após a pré-cloração e pré-alcalinização e é seguida pela floculação, decantação, filtração, desinfecção e fluoretação. Apesar de necessária, essa utilização pode aumentar a concentração de alumínio no produto final, demonstrando a importância da realização correta de cada etapa do procedimento, conforme disposto na figura 1, a seguir (SABESP, 2024a).

FIGURA 1 - ESQUEMA DE TRATAMENTO DE ÁGUA



FONTE: SABESP, 2024a.

Em muitos municípios os níveis de alumínio ultrapassam os valores máximos permitidos, pois embora a legislação sanitária solicite a medição dos parâmetros inorgânicos especificados por meio da Portaria GM/MS Nº 888, DE 4 DE MAIO DE 2021, alguns laboratórios não realizam a medição dos mesmos (BRASIL, 2021a).

Tomando como base as informações fornecidas pela Sabesp, a empresa possui 16 laboratórios de controle sanitário, sendo eles:

- Divisão de Controle Sanitário Pardo e Grande - Franca
- Divisão de Controle Sanitário Alto Paranapanema - Itapetininga
- Divisão de Controle Sanitário Vale do Paraíba - São José dos Campos
 - Laboratório 1
 - Laboratório 2
- Divisão de Controle Sanitário Baixo Paranapanema - Presidente Prudente
- Divisão de Controle Sanitário Médio Tietê - Botucatu
- Divisão de Controle Sanitário Baixo Tietê e Grande - Fernandópolis
- Divisão de Controle Sanitário Baixo Tietê e Grande Lins
- Divisão de Controle Sanitário Baixada Santista - Santos
- Divisão de Controle Sanitário Vale do Ribeiro - Registro
- Divisão de Controle Sanitário Litoral Norte - Caraguatatuba
- Departamento Controle da Qualidade dos Produtos Água e Esgotos - São Paulo
- Divisão de Controle Sanitário Sul - São Paulo
- Divisão de Controle Sanitário Centro - São Paulo
 - Laboratório 1
 - Laboratório 2
- Divisão de Controle Sanitário Norte - São Paulo
- Divisão de Controle Sanitário Capivari/Jundiaí - Campo Limpo Paulista

Os laboratórios de Itapetininga, São José dos Campos, Presidente Prudente, Botucatu, Registro, Divisão de Controle Sanitário Sul - São Paulo e Campo Limpo Paulista não possuem ensaio químico para medir a concentração de alumínio na água (bruta, para consumo humano, tratada e residual) (SABESP, 2024b).

A ausência desses ensaios clínicos abre margem para que a população não tenha acesso e nem ciência a respeito dos níveis desse metal na água que chega em suas casas e, também, possibilita que concentrações acima do valor disposto como seguro pela legislação estejam presentes, podendo trazer complicações aos usuários.

Uma meta-análise conduzida por Wang et al. (2016) avaliou a relação entre a exposição crônica ao alumínio e o risco de desenvolvimento da Doença de Alzheimer (DA). A análise incluiu oito estudos de coorte e de caso-controle, envolvendo um total de 10.567 indivíduos, e mostrou que a exposição crônica ao alumínio está associada a um aumento de 71% no risco de desenvolvimento da DA (OR = 1,71; IC 95%: 1,35-2,18). As principais formas de exposição identificadas foram o alumínio presente na água potável e a exposição ocupacional.

Já o estudo conduzido por Rondeau et al., (2009) acompanhou 1.677 idosos durante 15 anos e examinou a associação entre a exposição ao alumínio e à sílica na água potável e o risco de declínio cognitivo e Doença de Alzheimer. Os resultados indicaram que uma alta ingestão diária de alumínio ($\geq 0,1$ mg/dia) foi associada a um aumento significativo no risco de demência e Alzheimer, com um risco relativo ajustado de 2,26 para demência e 2,80 para Alzheimer ($P = 0,049$ e $P = 0,013$, respectivamente), o que expõe ainda mais a problemática da falta de fiscalização acerca da existência desses testes.

Uma situação relevante para avaliação de risco da contaminação por alumínio diz respeito à água utilizada na diálise de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC). De acordo com o último censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia realizado em 2022, atualmente existem cerca de 153.831 pacientes que realizam esse procedimento (NERBASS et al., 2022).

Durante a diálise os pacientes são expostos a cerca de 120 litros de dialisato, que por serem inseridos diretamente na circulação do paciente, o deixam vulnerável à presença de contaminantes (BENTES; MESCHÉDE, 2021). A água utilizada nesse procedimento precisa estar dentro dos parâmetros indicados pela Resolução

da Diretoria Colegiada – RDC N° 11, de 13 de março de 2014, do Ministério da Saúde que dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Diálise (BRASIL, 2014).

O Quadro II desta resolução, descrito abaixo, define o padrão de qualidade da água para hemodiálise (BRASIL, 2014). De acordo com esse quadro, o valor máximo de alumínio permitido é de até 0,01 mg/L com frequência de análise semestral, porém, apesar das rigorosas medidas de tratamento, há relatos na literatura de contaminação química, estando entre os metais, a presença de concentrações de alumínio acima do valor máximo permitido (BENTES; MESCHÉDE, 2021).

QUADRO II - PADRÃO DE QUALIDADE DA ÁGUA PARA HEMODIÁLISE

Componentes	Valor máximo permitido	Frequência de análise
Coliforme total	Ausência em 100 ml	Mensal
Contagem de bactérias heterotróficas	100 UFC/ml	Mensal
Endotoxinas	0,25 EU/ml	Mensal
Alumínio	0,01 mg/l	Semestral
Antimônio	0,006 mg/l	Semestral
Arsênico	0,005 mg/l	Semestral
Bário	0,1 mg/l	Semestral
Bérblio	0,0004 mg/l	Semestral
Cádmio	0,001 mg/l	Semestral
Cálcio	2 mg/l	Semestral
Chumbo	0,005mg/l	Semestral
Cloro total	0,1 mg/l	Semestral
Cobre	0,1 mg/l	Semestral
Cromo	0,014 mg/l	Semestral
Fluoreto	0,2 mg/l	Semestral
Magnésio	4 mg/l	Semestral

Mercúrio	0,0002 mg/l	Semestral
Nitrato (N)	2 mg/l	Semestral
Potássio	8 mg/l	Semestral
Prata	0,005mg/l	Semestral
Selênio	0,09 mg/l	Semestral
Sódio	70 mg/l	Semestral
Sulfato	100 mg/l	Semestral
Tálio	0,002 mg/l	Semestral
Zinco	0,1mg/l	Semestral

FONTE: BRASIL, 2014.

De maneira geral, a água para diálise deve passar por três etapas de tratamento, sendo eles o pré-tratamento, a purificação primária e a distribuição. Essas etapas visam impedir a contaminação tanto por contaminantes químicos quanto por contaminantes microbiológicos, e a pureza do fluido depende principalmente da qualidade da água utilizada na etapa inicial, o pré-tratamento (BENTES; MESCHÉDE, 2021).

O estudo realizado por Bentes e Meschede (2021) expôs uma problemática presente em muitas cidades do interior do país - a ausência de água tratada disponível. Muitos serviços de diálise dispõem apenas da coleta de água a partir de poços subterrâneos pouco profundos, que estão mais sujeitos à contaminação.

Além disso, alguns pacientes com doença renal também fazem uso de hidróxido de alumínio com a finalidade de diminuir a quantidade de fosfato presente no sangue (MEDLINEPLUS, 2024). Esse uso crônico junto ao dialisato com concentrações de alumínio abaixo do permitido, em geral, não demonstrou risco aos pacientes, porém essa associação com níveis de alumínio acima do permitido pode ocasionar intoxicação aos pacientes e contribuir com a bioacumulação desse metal (FREITAS et al., 2013).

4.2. O alumínio presente nos alimentos

A presença de alumínio nos alimentos pode ter uma série de fatores atenuantes. Entre eles podemos citar o uso de agrotóxicos que contenham alumínio em sua composição, contaminação pela água tratada conforme exposto no tópico anterior e o uso de aditivos alimentares em alimentos ultraprocessados que contenham alumínio, sendo estes últimos a principal rota de exposição a esse metal (MELLO, 2020).

Diversos fatores afetam a absorção do alumínio no organismo, tais como o tipo de sal presente, o pH do meio, a biodisponibilidade e outros fatores provenientes da dieta que podem aumentar ou diminuir a sua absorção. Atualmente, a Ingestão Semanal Tolerável Provisória (ISTP) de alumínio é de 2 mg/kg de peso corporal e a ingestão de alimentos ultraprocessados, principalmente por crianças, pode exceder essa ISTP em mais de duas vezes (BRASIL, 2018).

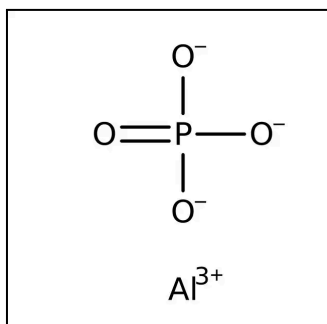
Seguindo as recomendações do Comitê Conjunto de Especialistas da FAO/OMS sobre aditivos alimentares, a ANVISA determina, por meio da RDC N° 285, de 21 de maio de 2019, a proibição do uso de aditivos alimentares contendo alumínio em diversas categorias de alimentos, como corantes de superfície de confeitos, queijos processados ou fundidos, sopas, fermento químico, massas, pães e biscoitos. De acordo com essa resolução, foram proibidos diversas substâncias como sais de alumínio, silicato de alumínio, fosfato de alumínio e aluminossilicato de sódio (BRASIL, 2019).

Ainda que os aditivos alimentares contendo alumínio em sua composição tenham sido proibidos pela ANVISA, a contaminação dos alimentos também pode ocorrer por meio do uso de pesticidas na agricultura. De acordo com a Instrução Normativa n° 103, de 19 de outubro de 2021, atualmente temos 1 ingrediente ativo de agrotóxico, saneante, desinfetante e preservativo de madeira com base no alumínio: o fosfeto de alumínio (N° CAS: 20859-73-8) (BRASIL, 2021b).

De acordo com a monografia de agrotóxicos da ANVISA, o fosfeto de alumínio pertence a classe agronômica inseticida fumigante, formicida e cupinicida,

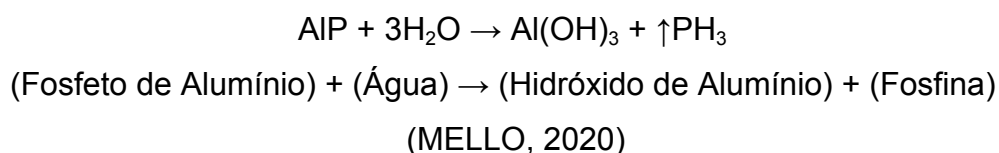
com Ingestão Diária Aceitável (IDA) de 0,019 mg/kg de peso corpóreo e Dose de Referência Aguda (DRfA) de 0,032 mg/kg de peso corpóreo (BRASIL, 2024a).

FIGURA 2 - Fórmula molecular do fosfeto de alumínio (Aluminum phosphate).



FONTE: FISHER SCIENTIFIC. Disponível em:

O fosfeto de alumínio, conhecido como fosfina, em geral, é utilizado durante o período de armazenagem de grãos e sementes como cereais, trigo, soja e milho para controle de pragas e pode apresentar acúmulo residual do metal. A aplicação da fosfina ocorre em ambiente fechado por meio da liberação do gás fumigante a partir do contato do fosfeto de alumínio com a água (MELLO, 2020).



Após o término da reação, o hidróxido de alumínio permanece nos cereais e grãos como residual da reação e por possuir baixa absorção gastrointestinal, a sua concentração residual não é regulada.

Além disso, a concentração de alumínio no produto derivado final também vai

variar de acordo com a parte da planta que for utilizada. No caso do trigo, a concentração de alumínio é maior no farelo do que em farinhas, isso porque o farelo é resultante do processamento dos grãos do cereal proveniente de casca e/ou gérmen (BRASIL, 2005a), enquanto que a farinha é o produto proveniente da moagem dos grãos de trigo, sendo basicamente o endosperma do grão (BRASIL, 2005b).

4.3. O alumínio presente nos medicamentos

O alumínio também pode ser encontrado em diversos produtos como antiperspirantes, soluções anti sépticas e como adjuvante em vacinas. Porém na indústria farmacêutica o seu uso mais comum é na forma de hidróxido de alumínio, utilizado como antiácido no combate aos episódios de azia, acidez estomacal e promoção do alívio às úlceras pépticas (WILLHITE et al., 2014).

Devido à ampla divulgação dos antiácidos nos diversos meios de comunicação, esses medicamentos são frequentemente utilizados para o alívio de diversos sintomas gastrintestinais, até mesmo daqueles que não correspondem à sua indicação, aumentando o risco relacionado à superdosagem deste medicamento (FREITAS et al., 2013).

Dentre os antiácidos, os sais de alumínio e magnésio são os mais utilizados. Em geral, os sais de magnésio costumam causar diarreia e os sais de alumínio costumam causar constipação, por conta disso, a associação entre esses dois sais é usada a fim de preservar a função intestinal (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483).

Por meio da Instrução Normativa nº 86, de 12 de março de 2021, a ANVISA define a lista de medicamentos isentos de prescrição (LMIP), em que inclui os antiácidos derivados de alumínio e um tipo de analgésico, antipirético e anti histamínico contendo alumínio, conforme mostrado na tabela 1 (BRASIL, 2021c). A isenção de prescrição facilita a automedicação por parte do paciente, que pode levar a ingestão de alumínio acima da ISTP recomendada.

TABELA 1 - Lista de medicamentos sintéticos, específicos e biológicos, isentos de prescrição contendo alumínio e disponíveis no Brasil.

nº	Fármaco	Subgrupo terapêutico ou farmacológico	Forma Farmacêutica	Concentração Máxima	Indicação Terapêutica Simplificada
46	Carbonato de cálcio + hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio	A02A - Antiácidos	Comprimido mastigável	230 + 178 + 185 mg; ou 231,5 + 159,9 + 208,9 mg	Alívio da azia e dor de estômago devido à má digestão, enjôo e vômito.
47	Carbonato de cálcio + hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio	A02A - Antiácidos	Pastilha	231,5 + 178 + 185 mg	Alívio da azia e dor de estômago devido à má digestão, enjôo e vômito.
136	Hidróxido de alumínio	A02A - Antiácidos	Comprimido	230 mg	Alívio da azia devido à má digestão.
137	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio	A02A - Antiácidos	Pó efervescente	35,6 + 37 mg/g	Alívio da azia e dor de estômago devido à má digestão, enjôo, vômito e distensão abdominal.
138	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + carbonato de cálcio	A02A - Antiácidos	Comprimido mastigável, pó efervescente	178 + 185 + 230 mg	Alívio da azia e dor de estômago devido à má digestão, enjôo, vômito e distensão abdominal.
139	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + carbonato de cálcio	A02A - Antiácidos	Suspensão oral	35,6 + 37 + 48,4 mg/mL	Alívio da azia e dor de estômago devido à má digestão, enjôo, vômito e distensão abdominal.
140	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio + oxetacáína	A02A - Antiácidos	Suspensão oral	60 + 20 + 2 mg/mL	Alívio da regurgitação ácida, azia e dor de estômago devido à má digestão e distensão abdominal.
141	Hidróxido de alumínio + hidróxido de magnésio +	A02A - Antiácidos	Suspensão oral	120 + 41,5 + 7 mg/mL	Alívio da azia, eructação e flatulência.

	simeticona				
170	Maleato de mepiramina + hidróxido de alumínio + ácido acetilsalicílico + cafeína	N02B - Analgésicos e antipiréticos R06A - Antihistamínicos para uso sistêmico	Comprimido	15 + 150 + 150 + 50 mg	Cefaleia e alergias.

FONTE: BRASIL, 2021c.

Cabe ressaltar que o hidróxido de alumínio quando chega ao estômago forma cloreto de alumínio, que possui alta absorção gastrointestinal, podendo elevar os níveis de alumínio plasmático quando a dose utilizada ultrapassar os valores recomendados. Dentro dos valores recomendados, o hidróxido de alumínio coloidal tende a se combinar com fosfatos, levando à eliminação pelas fezes tanto do fosfato quanto do alumínio, diminuindo a sua absorção gastrointestinal (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483).

Sendo assim, a maior preocupação em relação ao consumo de antiácidos derivados de alumínio é definida pelo risco de superdosagem associada à automedicação, que pode aumentar os níveis de alumínio que chegam à circulação sistêmica.

4.4. O alumínio presente em cosméticos

Apesar das concentrações utilizadas em produtos cosméticos serem consideradas seguras e não apresentarem risco, a presença de alumínio nos cosméticos, principalmente em desodorantes e antiperspirantes, também precisa ser pautada, uma vez que há um aumento exponencial no interesse, por parte da população, no uso de cosméticos veganos e “cruelty free”, entre os quais, no caso dos antitranspirantes, se destacam as barras de alumínio.

Outros cosméticos como batons, pasta de dente e produtos de skincare também possuem alumínio em sua formulação na forma de sais inorgânicos, cloridratos e benzoato de alumínio que possuem diversas funções como

adstringentes, agentes de volume, corretores de pH e pigmentação colorida (SANAJOU et al., 2021).

Entre os cosméticos que possuem alumínio em sua formulação, o desodorante é o mais utilizado, podendo conter hidroxicloreto de alumínio, cloridróxidos de alumínio, cloreto de alumínio e sulfato de alumínio tamponado. Os cosméticos de uso diário também representam risco, porque a exposição aos seus excipientes é frequente e ocorre por longos períodos durante a vida do consumidor (BRASIL, 2023).

A RDC N° 806, de 3 de agosto de 2023, que altera a RDC N° 530, de 4 de agosto de 2021, define a lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas. Esta resolução define algumas restrições em relação ao uso de substâncias contendo alumínio, como não aplicar o produto sobre a pele irritada ou lesionada e suspender o uso em caso de irritação (BRASIL, 2023).

A permeabilidade da barreira cutânea é diretamente influenciada pela sua integridade pois é o que garante a diminuição na permeação de substâncias exógenas. Danos a essa barreira como cortes, fissuras e descamação aumentam a sua taxa de absorção (FILON, 2018), porém mesmo com a absorção aumentada, os níveis de alumínio que chegam à circulação sistêmica por meio da absorção cutânea não são considerados suficientes para causar efeitos tóxicos. (DE LIGT et al., 2018; YOUSEF et al., 2020; LETZEL et al., 2020)

Por tanto, mesmo que alguns estudos pontuem o uso de alumínio em cosméticos como um problema, dentre as diversas formas de exposição, essa é considerada a mais segura, uma vez que além das concentrações serem baixas, não há uma absorção relevante para influenciar os níveis de alumínio que atingem a circulação sistêmica.

4.5. Etiologia da Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva

multifatorial e crônica associada à idade que leva à destruição de neurônios colinérgicos. Após o diagnóstico da Doença de Alzheimer, que geralmente ocorre nas fases iniciais da progressão das perdas neuronais, o paciente perde, de forma gradual, sua autonomia e independência. Essa perda progressiva de independência é a principal característica que distingue a demência associada à Doença de Alzheimer de outras formas de demência de comprometimento cognitivo leve.

Nos achados patológicos, a principal característica da DA é o acúmulo de placas β -amilóides e de emaranhados neurofibrilares constituídos pela proteína TAU hiperfosforilada no sistema nervoso central (MACHADO et al., 2020). O aumento desses aglomerados induz a um estado inflamatório constante que leva a perda da funcionalidade sináptica e posterior morte neuronal (SERRANO-POZO et al., 2011).

As placas β -amilóides são formadas por depósitos extracelulares amorfos da proteína β -amilóide cuja produção se dá por meio do processamento alterado a partir do seu precursor (APP). Essas placas são encontradas em grande quantidade em pacientes com DA e estão associadas à perda sináptica e recrutamento de astrócitos e células da glia (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483).

Os emaranhados neurofibrilares são constituídos de filamentos helicoidais emparelhados, que possuem como constituinte principal a proteína TAU (SERRANO-POZO et al., 2011). Essa proteína está associada aos microtúbulos intracelulares cuja função é permitir o transporte de materiais ao longo dos axônios nervosos (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483). Na DA, essa proteína se torna anormalmente hiperfosforilada pela ação de quinases, se depositando intracelularmente (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483).

A presença dessas placas e emaranhados prejudica o transporte axonal rápido e pode levar as células nervosas à apoptose (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483). Além disso, essa condição induz um estado inflamatório constante, uma vez que as células da glia e os astrócitos expressam receptores capazes de reconhecer substâncias nocivas. As placas e emaranhados compõem, juntamente com outras moléculas decorrentes da morte neuronal, um conjunto de DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns), que ativam o sistema imune

causando a neuroinflamação, um mecanismo análogo ao induzido por padrões moleculares induzidos por agentes infecciosos, ou PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns), (NETO et al., 2020; GEMELLI et al., 2013).

Embora a doença de Alzheimer possua um componente genético, há indícios na literatura (VIRK et al., 2015; KAWAHARA E KATO-NEGISHI, 2011) que fatores ambientais, como a ingestão de altos níveis de alumínio, também podem estar relacionados ao surgimento dessa doença. Para esclarecer essa questão é necessário avançar no conhecimento dos mecanismos de absorção e distribuição do metal, além de entender se os mecanismos de toxicidade estabelecidos *in vitro* e em modelos experimentais são compatíveis com a exposição humana e os achados clínicos.

4.6. Absorção e distribuição

A maior parte do alumínio absorvido provém da água tratada, porém, uma série de fatores advindos da dieta podem aumentar ou diminuir a sua absorção gastrointestinal. A tabela 2 ilustra os principais fatores envolvidos nessa regulação.

TABELA 2. Fatores que afetam a absorção gastrointestinal de alumínio.

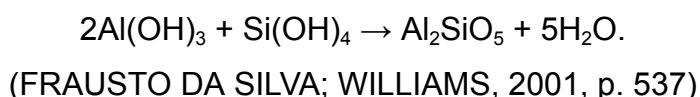
	Alta absorção	Baixa absorção
pH	Ácido ou básico	Neutro
Compostos de Alumínio	Cloreto, nitrato, citrato e lactato	hidróxido de alumínio
Presença de outras substâncias	Citrato, flúor, maltol e lactato	Silicato, fosfato, polifenol e ácido siálico
Outros fatores	Grande ingestão de alumínio	
	Deficiência de ferro na dieta	Presença de ferro na dieta

FONTE: Adaptado de BRYLIŃSKI et al., 2023.

Na dieta, a absorção do alumínio é aumentada na presença de ácidos orgânicos, sendo o principal deles, o ácido cítrico. Esse ácido na forma de citrato liga-se ao alumínio e, assim, aumenta a sua absorção (CRISPONI et al., 2012).

Dentre os fatores que diminuem a absorção desse metal, podemos citar a presença de ferro, fosfatos e silicatos. O ferro compete com o alumínio pelo sítio de ligação da transferrina, um dos meios pelos quais o alumínio entrará na circulação sistêmica, e por possuir maior afinidade ao transportador consequentemente diminui a absorção desse metal (WILLHITE et al., 2014).

O fosfato reage com o alumínio produzindo trifosfato de dialumínio, que é um composto insolúvel que será eliminado pelas fezes. Já o silicato reage com o alumínio produzindo precipitados de aluminossilicato, por reações de condensação mútua (eliminação de água), que também serão eliminados pelas fezes (FRAUSTO DA SILVA; WILLIAMS, 2001, p. 537).



A principal problemática se dá quando há níveis elevados de alumínio vindos da dieta, que podem saturar as conversões preferenciais de eliminação e produzir condições para que o alumínio seja amplamente absorvido. Além disso, apesar da absorção de alumínio pelo trato gastrointestinal ser relativamente baixa, a absorção desse metal pode aumentar na presença de ligantes orgânicos que podem estar presentes no abastecimento de água potável (VIRK, et al., 2015).

4.6.1. Mecanismo Alumínio - Transferrina

De acordo com Bryliński et al (2023), aproximadamente 90% da fração de alumínio que atravessa a barreira hemato-encefálica ocorre por meio do transportador de ferro, a transferrina.

Huat et al (2019) descreve em seu trabalho o impacto dos metais essenciais no desenvolvimento da doença de Alzheimer e cita, entre eles, o mecanismo pelo qual a ausência de homeostase do ferro e da sua ligação à transferrina podem causar o mal funcionamento de neurônios cerebrais.

Em condições normais, a proteína precursora de amiloide (APP) oxida o Fe^{2+} em Fe^{3+} , facilitando a liberação desse metal para fora das células. O ferro no estado Fe^{3+} é a forma que se liga à transferrina, permitindo seu transporte pela matriz extracelular, tornando-o disponível para outros processos biológicos. Esse mecanismo ajuda a evitar o acúmulo de ferro dentro das células, reduzindo o risco de formação de espécies reativas de oxigênio e danos oxidativos. Em indivíduos com DA, o comprometimento da APP pode aumentar os níveis de Fe^{2+} dentro da célula, promovendo a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando em estresse oxidativo, que é um processo crítico que contribui para a morte neuronal na DA. O estresse oxidativo, por sua vez, danifica as membranas celulares, proteínas e DNA, agravando os sintomas neurodegenerativos.

A presença de alumínio compete com o Fe^{3+} pelo sítio de ligação da transferrina, saturando a conversão e proporcionando o acúmulo de Fe^{2+} . A desregulação dos níveis intracelulares de ferro induz a ativação dos astrócitos e da microglia, proporcionando uma superprodução de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α , contribuindo na patogênese da DA (HUAT et al, 2019). Além disso, desregula outras funções do sistema nervoso central em vias bioquímicas das quais o ferro participa, como a mielinização da medula espinhal e da substância branca e a síntese, empacotamento, captação e degradação de neurotransmissores (HUAT et al, 2019).

4.6.2. Mecanismo Alumínio - Citrato

Embora a ligação alumínio-citrato favoreça a absorção de alumínio, esse tipo de mecanismo é responsável por apenas 10% de toda a fração de alumínio que atravessa a barreira hemato-encefálica (Bryliński, 2023).

Mesmo assim, há relatos na literatura (PRIEST, 2010; POIRIER et al., 2011) de que a maior parte do alumínio presente no líquido cefalorraquidiano foi absorvido por meio da ligação alumínio-citrato. Isso ocorre porque, por mais que exista o transporte pela transferrina, a presença de ferro na dieta é suficiente para diminuir significativamente a absorção de alumínio (MUJIKÁ et al., 2011; MUJIKÁ et al., 2012).

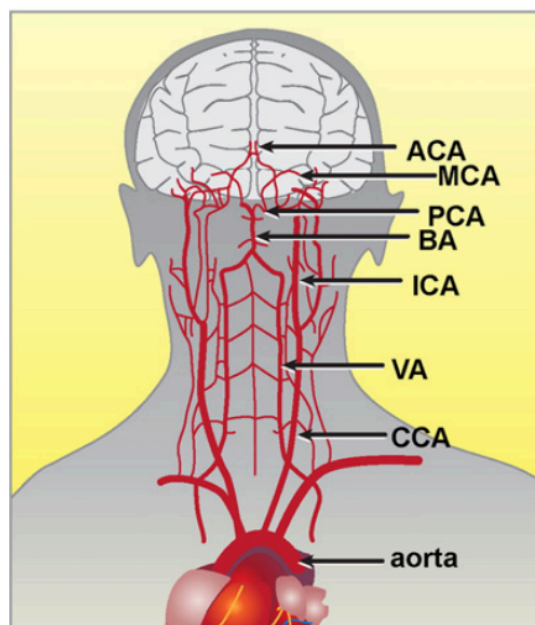
O estudo conduzido por Nagasawa et al., (2005) realizado com uma linhagem imortalizada de células endoteliais cerebrais de rato (RBEC1) demonstrou que o citrato de alumínio é transportado de maneira dependente de concentração e temperatura.

O transportador de glutamato/cistina independente de Na^+ das células endoteliais da barreira hematoencefálica funciona de maneira específica, o que pode contribuir para o acúmulo de alumínio. Porém a presença dos ligantes usuais do sistema transportador, como o L-glutamato e a L-cistina, foram suficientes para inibir significativamente a captação de citrato de alumínio (NAGASAWA et al., 2005), demonstrando novamente a importância da dieta no depósito desse metal.

4.6.3. Mecanismos de bioacumulação cerebral

O estudo conduzido por Bhattacharjee et al (2013) realizado com artérias de doadores falecidos demonstrou que há uma distribuição não-uniforme de alumínio entre as artérias, e que o gradiente é maior nos pacientes com DA quando comparados com o grupo controle. A maior concentração de alumínio foi encontrada na artéria aórtica, que é a principal artéria responsável pela irrigação do hipocampo, além disso, outras artérias também foram analisadas e em todas foi verificada a presença de alumínio, conforme mostrado na figura 3.

FIGURA 3. Ilustração da principal circulação arterial que fornece sangue ao cérebro e sistema nervoso central (SNC). As principais artérias cerebrais incluem a aorta, a artéria carótida comum (CCA), a artéria vertebral (VA), a artéria cerebral interna (ICA), artéria basilar (BA), artéria posterior artéria cerebral (PCA), a artéria cerebral média (MCA) e a artéria cerebral anterior; a PCA fornece o principal suprimento vascular ao hipocampo.



FONTE: Bhattacharjee et al (2013).

A membrana plasmática de cada tipo de célula cerebral e endotelial aparenta ter uma afinidade diferente pelo alumínio. A maior afinidade pelo alumínio entre as células endoteliais foi observada entre as células endoteliais de microvasos cerebrais humanos (hBMECs), enquanto que a maior afinidade pelo alumínio em células cerebrais foi observada entre as células da glia, que são cultiváveis apenas em co-cultura, conforme exposto na tabela 3, abaixo.

TABELA 3. Concentração de alumínio no endotélio humano e tipos de células cerebrais relacionadas.

Species	Cell type	$\mu\text{g/g}^*$	N^{**}
Human	Hepatocyte	1.1 ± 0.8	5
Human	Microglial (HMG)	1.5 ± 1.1	6
Rat	Astroglial	2.5 ± 1.2	3
Human	Astroglial (HAG)	6.1 ± 2	6
Human	Endothelial (HUVEC)	11 ± 5	6
Rhesus	Endothelial (RF-6A)	9.2 ± 3	6
Human	Endothelial (hBMEC)	36 ± 8	6
Rat	Brain, endothelial	15 ± 5	3
Human	Neuron, cortical (HNG)	58 ± 12	6
Human	Neuron, large pyramidal (HNG)	104 ± 18	6

FONTE: BHATTACHARJEE et al (2013).

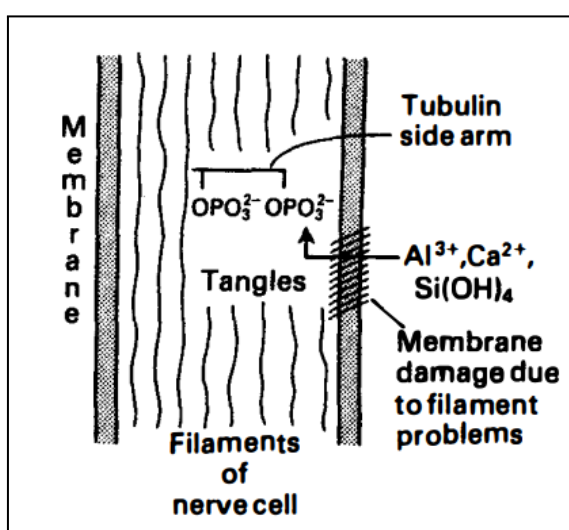
A principal hipótese considera a alta afinidade que o alumínio possui por estruturas biológicas que contenham fosfatos, como os fosfolípidos que compõem a membrana plasmática. Bhattacharjee et al. (2013) discute que a distribuição não uniforme de alumínio pode estar relacionada às diferentes composições fosfolípídicas das células endoteliais que revestem a vasculatura cerebral e que podem ter a sua composição alterada de acordo com a ingestão de lípidos vindos da dieta, como colesterol, ácidos graxos saturados, insaturados e essenciais.

Sendo assim, o estudo levanta a possibilidade de que a dieta tenha grande influência na capacidade de bioacumulação do alumínio nas artérias humanas, sendo um fator a ser considerado na redução da exposição ao alumínio.

Virk et al. (2015) também ressalta que o alumínio demonstra a capacidade de deprimir a atividade da proteína fosfatase 2A (PP2A), que é a enzima responsável pela remoção de fosfatos da proteína tau fosforilada, podendo contribuir para o avanço da DA. Além disso, o alumínio presente no tecido cerebral pode se complexar a esse fosfato antes e durante a formação e crescimento de emaranhados neurofibrilares (VIRK et al., 2015)

De acordo com Moore et al. (2000), indivíduos com DA demonstraram absorver 64% mais alumínio do que indivíduos que não possuem a doença. Há especulações na literatura de que o depósito de alumínio nas células é favorecido nos casos em que já existe um defeito biológico nas membranas que propicie a entrada desse metal, conforme mostrado na figura abaixo (FRAUSTO DA SILVA; WILLIAMS, 2001, p. 537).

FIGURA 4. Entrada de alumínio por meio de dano pré-existente na membrana da estrutura neurofibrilar na doença de Alzheimer.



FONTE: FRAUSTO DA SILVA; WILLIAMS, 2001, p. 537.

Segundo Virk et al. (2015), estudos clínicos revelaram disfunção da barreira hematoencefálica em pacientes com DA, o que pode contribuir para o aumento da entrada de alumínio no parênquima cerebral, justificando que talvez não exista uma relação de causa-efeito e sim uma correlação entre os achados.

4.7. Alumínio em processos biológicos

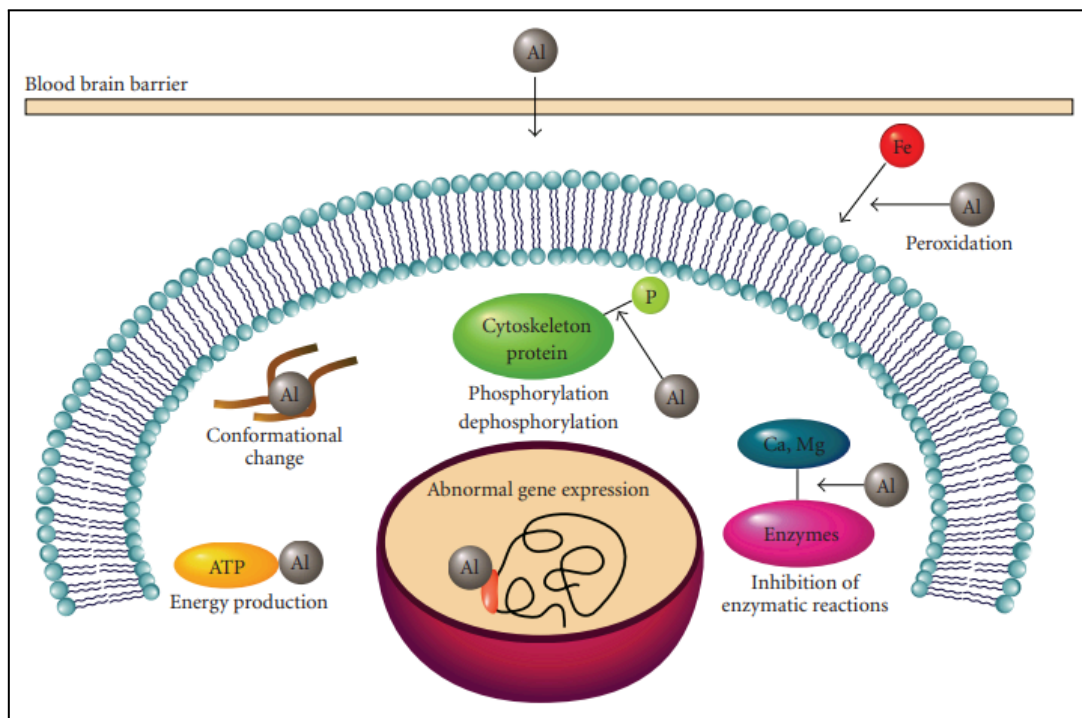
Embora nenhum processo fisiológico conhecido dependa do alumínio, esse metal pode interferir com as funções de transporte axonal, síntese de neurotransmissores, transmissão sináptica, fosforilação e desfosforilação de proteínas, degradação de proteínas e expressão gênica, e causar efeitos tóxicos indesejados no tecido cerebral, além de respostas inflamatórias (HUAT et al., 2019).

O alumínio exibe um estado de oxidação Al^{3+} , que tem afinidade por ligantes doadores de oxigênio carregados negativamente. Algumas das substâncias que se ligam fortemente ao alumínio são os fosfatos orgânicos e inorgânicos, carboxilato e grupos hidroxila desprotonados. Dessa forma, o DNA, RNA e ATP tornam-se alvos perfeitos para o alumínio, afetando a expressão gênica, o metabolismo energético e a ação de diversas quinases e fosfatases (KAWAHARA; KATO-NEGISHI, 2011).

O Al^{3+} também tem capacidade de se ligar a proteínas, induzindo mudanças conformacionais que podem inibir sua degradação por proteases. A forte ligação do Al^{3+} a aminoácidos fosforilados promove a autoagregação e acumulação de proteínas do citoesqueleto altamente fosforiladas, incluindo neurofilamentos e proteínas associadas a microtúbulos.

Por conta disso, ao atingir o tecido cerebral, esse metal favorece a hiperfosforilação da proteína TAU, resultando em um aumento dos emaranhados neurofibrilares que favorecem a morte neuronal (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483; DE FALCO et al., 2016).

FIGURA 5. Efeitos do alumínio no sistema nervoso central e principais interações biológicas.



O aumento do estresse oxidativo por meio do aumento de radicais livres, provoca efeito tóxico, modificando as cargas elétricas presentes no meio e, consequentemente, alterando diversas atividades importantes como a permeabilidade da barreira hematoencefálica (ZENDRON, 2015; FREITAS et al., 2021).

A perda de neurônios colinérgicos, aumentada em pacientes com DA, leva a deficiências de aprendizado e memória (RANG; RITTER; FLOWER, 2016, p. 481-483). Há indícios na literatura de que o alumínio altera a atividade da acetilcolinesterase, além de se ligar às porções polares das membranas celulares, prejudicando o transporte de substâncias e o metabolismo celular (DE FALCO et al., 2016). No ambiente intracelular, o alumínio apresenta efeitos tóxicos no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias, desencadeando nas células neuronais a apoptose por vias dependentes desses alvos (DE FALCO et al., 2016).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do material bibliográfico levantado, torna-se evidente a relevância de se compreender os mecanismos envolvidos na toxicidade do alumínio, suas principais fontes de contaminação, sua biodisponibilidade e suas diferentes formas químicas a fim de delimitar os riscos decorrentes da ampla exposição atual dos seres humanos a este metal.

O alumínio, em geral, é um metal pouco tóxico. Dentre os fatores que mais propiciam a sua bioacumulação, a ingestão por meio da água tratada demonstrou ser a principal porta de entrada desse metal. A presença de ensaios clínicos voltados para a quantificação desse metal nos laboratórios de controle sanitário de água para consumo é indispensável e a ausência desses testes abre margem para que a população não tenha acesso e nem ciência a respeito dos níveis desse metal na água que chega em suas casas, podendo trazer complicações aos usuários.

Em pacientes que possuem a função renal diminuída e que necessitam da diálise, por exemplo, a bioacumulação tende a ser maior, principalmente nos casos em que a água utilizada nesse processo não está dentro dos parâmetros estabelecidos. Em relação à exposição alimentar, a proibição de aditivos alimentares contendo alumínio provavelmente já é o suficiente para reduzir a exposição humana pelo trato gastrointestinal a valores aceitáveis, ainda que a exposição aos resíduos de fosfeto de alumínio continue.

A exposição a cosméticos contendo alumínio é pouco significativa, desde que os produtos não sejam utilizados sobre a pele não íntegra. Já a exposição ao hidróxido de alumínio utilizado como antiácido se mostra como um problema somente nos casos em que o paciente ultrapasse a dose indicada.

Após a entrada do alumínio pelo trato gastrointestinal, mesmo que existam conversões preferenciais que façam com que o alumínio não seja bem absorvido, como a ligação à fosfatos e a presença de ferro, o excesso desse metal pode saturar essas conversões preferenciais, dando margem para que o alumínio se ligue a citratos, lactato e maltol, que são altamente absorvidos. Por conta disso, a dieta

mostra-se como um fator essencial na absorção desse metal.

Além disso, conforme discutido anteriormente, alguns estudos indicam que o cérebro de indivíduos que já possuem a DA bem estabelecida apresentam níveis de alumínio acima das concentrações encontradas em cérebros de indivíduos que não possuem a doença. Sobre esse resultado, estudos clínicos revelaram disfunção da barreira hematoencefálica em pacientes com DA, o que pode contribuir para o aumento da entrada de alumínio no parênquima cerebral, justificando que talvez não exista uma relação causa-efeito e sim uma correlação entre os achados.

Outro indício da literatura é de que o influxo de alumínio da circulação para o cérebro através da barreira hematoencefálica depende da composição da membrana plasmática, que é variável entre os tipos de células endoteliais. Essa variabilidade resulta em diferentes afinidades e, portanto, mais pesquisas são necessárias para compreender o mecanismo da variabilidade do acúmulo de alumínio nos fosfolipídios de membrana das células endoteliais que revestem a vasculatura cerebral e a interação entre os fosfolipídios e o sistema de transporte alumínio-transferrina no soro sanguíneo.

Embora muitos artigos sugiram uma correlação entre a exposição ao alumínio e a doença de Alzheimer, ainda não há dados inteiramente conclusivos sobre o assunto, reiterando a contribuição dessa revisão da literatura. Assim, considerando a sistematização de conhecimento relevante para novas pesquisas em saúde sobre a doença de Alzheimer, encontramos que evidências sobre condições de exposição prolongada que aumentam a bioacumulação do alumínio nos diferentes tecidos podem ser úteis para esclarecer se existe de fato uma relação causa-efeito.

6. REFERÊNCIAS

BAKULSKI, K. M. et al. Heavy Metals Exposure And Alzheimer's Disease And Related Dementias. *Journal Of Alzheimer's Disease*, V. 47, N. 3, P. 1215–1242, 2020.

BENTES, V. DE S.; MESCHEDE, M. S. C. Qualidade Da Água Utilizada Em Serviços De Hemodiálise Antes E Após Passar Por Sistema De Tratamento Em Santarém, Oeste Do Pará, Amazônia. *Revista Do Instituto Adolfo Lutz*, V. 80, P. 1–13, 2021. Doi: 10.53393/Rial.2021.V80.37246.

BHATTACHARJEE, S. et al. Selective Accumulation Of Aluminum In Cerebral Arteries In Alzheimer's Disease. *Journal Of Inorganic Biochemistry*, V. 126, P. 35–37, 2013. Doi: 10.1016/J.Jinorgbio.2013.05.007.

BRASIL. Instrução Normativa nº 103, de 19 de outubro de 2021, que dispõe sobre a relação de ingredientes ativos de agrotóxicos, saneantes desinfestantes e preservativos de madeira. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 20 Out. 2021. (B)

BRASIL. Instrução Normativa nº 86, de 12 de março de 2021, que define a lista de medicamentos isentos de prescrição. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 17 Mar. 2021. (C)

BRASIL. Instrução Normativa nº8 de 2 de junho de 2005 que aprova o regulamento técnico de qualidade e identidade da farinha de trigo. **Ministério da Agricultura, Pecuária E Abastecimento (MAPA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 3 Jun. 2005a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Gestão do Cuidado Integral. **Relatório Nacional Sobre a Demência: Epidemiologia, (Re)Conhecimento e Projeções Futuras**. Disponível em:

<https://bvsmis.saude.gov.br/Bvs/Publicacoes/Relatorio_nacional_demencia_brasil.P

df>. Acesso em 24 de setembro de 2024. (B)

BRASIL. Monografias de Agrotóxicos. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA)**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/monografias-de-agrotoxicos>>. Acesso em 24 de setembro de 2024. (A)

BRASIL. Portaria GM/MS nº 888, de 4 de maio de 2021, que dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 5 Mai. 2021. (A)

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 11, de 13 de março de 2014, que dispõe sobre os requisitos de boas práticas de funcionamento para os serviços de diálise e dá outras providências. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 14 Mar. 2014.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 285, de 21 de maio de 2019, que proíbe o uso de aditivos alimentares contendo alumínio em diversas categorias de alimentos. **Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 22 Mai. 2019.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 806, de 3 de agosto de 2023, que preconiza a lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 7 Ago. 2023.

BRASIL. Resolução Da Diretoria Colegiada - RDC nº 263 de 22 de setembro de 2005, que estabelece o regulamento técnico para produtos de cereais, amidos, farinhas e farelos. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 23 Set. 2005b.

BRASIL. Relatório de análise de contribuições em consulta pública. CP Nº

583/2018. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, Diário Oficial Da União, Brasília, Df, 21 Dez. 2018.

BRYLIŃSKI, Ł. ET AL. Aluminium In The Human Brain: Routes Of Penetration, Toxicity, And Resulting Complications. ***International Journal Of Molecular Sciences***, V. 24, N. 8, P. 7228, 2023. Doi: 10.3390/Ijms24087228.

CARDOSO, José Guilherme da Rocha et al. A Indústria do Alumínio: Estrutura e Tendências. ***BNDES Setorial***, Rio De Janeiro, N. 33, P. 43-88, Mar. 2011.

CRISPONI, G. et al. Chelating agents for human disease related to aluminum overload. ***Coordination Chemistry Reviews***, V. 256, P. 89–104, 2012.

DE FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. ***Química Nova***, V. 39, N. 1, P. 48-55, 2016. Doi: 10.5935/0100-4042.20150152.

DE LIGT, R. et al. Assessment of dermal absorption of aluminum from a representative antiperspirant formulation using a 26Al microtracer approach. ***Clinical And Translational Science***, V. 11, N. 6, P. 573-581, 2018. Doi: 10.1111/Cts.12579.

FILON, L. F. Penetration of metals through the skin barrier. In: Chen, J.; Thyssen, J. ***Metal Allergy***. New York: Springer, 2018. P. 67-74.

FRAUSTO DA SILVA, J. J. R.; WILLIAMS, R. J. P. ***The Biological Chemistry Of The Elements: The Inorganic Chemistry Of Life***. 2. Ed. New York: Oxford University Press, 2001.

FREITAS, A. C. B. de et al. Revisão sistemática de estudos sobre o alumínio como fator de risco para a doença de Alzheimer. ***Revista Processos Químicos***, V. 15, N. 29, 2021.

FREITAS, E. L. et al. Perfil de utilização de antiácidos por usuários da farmácia universitária da UFMG, Belo Horizonte (MG). ***Infarma - Ciências Farmacêuticas***, V.

18, N. 9/10, P. 36–40, 2013.

GEMELLI, T. et al. Estresse oxidativo como fator importante na fisiopatologia da doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, V. 16, N. 1, P. 67-78, 2013.

HUAT, T. J. et al. Metal toxicity links to Alzheimer's disease and neuroinflammation. **Journal Of Molecular Biology**, V. 431, N. 9, P. 1843-1868, 2019. Doi: 10.1016/J.Jmb.2019.01.018.

KAWAHARA, M.; KATO-NEGISHI, M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. **International Journal of Alzheimer's Disease**, V. 2011, P. 276393, 2011. Doi: 10.4061/2011/276393.

LETZEL, M. et al. Impact of daily antiperspirant use on the systemic aluminum exposure: an experimental intervention study. **Skin Pharmacology And Physiology**, V. 33, P. 1–8, 2020. Doi: 10.1159/000502239.

MACHADO, A. P. R. et al. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, V. 6, N. 14, 2020.

MEDLINEPLUS. Aluminum Hydroxide. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/druginfo/meds/A699048.html>>. Acesso 24 De Setembro De 2024.

MELLO, J. C. de. Acúmulo de alumínio em derivados de trigo. 78 F. Dissertação (Mestrado em tecnologia de alimentos) – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Alimentos, **Universidade Federal Tecnológica Do Paraná**, Londrina, 2020.

MOORE, P. B. et al. Absorption of aluminium-26 in Alzheimer's disease, measured using accelerator mass spectrometry. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, V. 11, N. 2, P. 66-69, 2000.

MUJKA, J. I. et al. Molecular Dynamics simulations of iron - and aluminum-loaded serum transferrin: protonation of tyr188 is necessary for prompt metal release. **Biochemistry**, V. 51, P. 7017–7027, 2012.

MUJKA, J. I. et al. A QM/MM study of the complexes formed by aluminum and iron with serum transferrin at neutral and acidic pH. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, V. 105, P. 1446–1456, 2011.

NAGASAWA, K. et al. Transport mechanism for aluminum citrate at the blood-brain barrier: kinetic evidence implies involvement of system xc⁻ in immortalized rat brain endothelial cells. **Toxicology Letters**, V. 155, P. 289–296, 2005.

NERBASS, F. B. et al. Censo Brasileiro De Diálise 2022. **Brazilian Journal Of Nephrology**, V. 46, N. 2, 2024. Doi: 10.1590/2175-8239-Jbn-2023-0062pt.

NETO, G. C. E S. et al. O nível de concentração de alumínio na água como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer / the aluminum concentration level in water as a risk factor for the development of Alzheimer 's disease. **Brazilian Journal of Health Review**, V. 3, N. 5, P. 15324-15339, 2020. Doi: 10.34119/Bjhrv3n5-311.

PRIEST, N. D. The bioavailability of ingested aluminium and aluminium compounds in the rat: citrate; chloride; nitrate; sulphate; hydroxide; oxide; metal; pot electrolyte. **Atomic Energy of Canada Ltd**. Draft Report, 14 Mar. 2010.

POIRIER, J. et al. Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. **Neuroscience**, V. 193, P. 338–362, 2011.

RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang and Dale Pharmacology**. 8. ed. London: Elsevier, 2016.

RONDEAU, V.; JACQMIN-GADDA, H.; COMMENGES, D.; HELMER, C.; DARTIGUES, J. F. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the paquid cohort. ***American Journal of Epidemiology***, V. 169, N. 4, P. 489-496, 2009. doi: 10.1093/Aje/Kwn348.

SABESP. **Tratamento De Água.** Disponível em: <<https://www.sabesp.com.br/site/interna/default.aspx?secaoid=47>> Acesso em 03 de agosto de 2024. (A)

SABESP. **Qualidade Da Água Tratada.** Disponível em: <<https://www.sabesp.com.br/site/interna/default.aspx?secaoid=40>> acesso em: 03 de agosto de 2024. (B)

SANAJOU, S.; SAHIN, G.; BAYDAR, T. Aluminium in cosmetics and personal care products. ***Journal of Applied Toxicology***, V. 41, N. 11, P. 1704–1718, 2021. doi: 10.1002/Jat.4228.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: Aspectos Fisiopatológicos e Farmacológicos. ***Revista De Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul***, V. 30, N. 1, 2008.

SERRANO-POZO, A.; FROSCH, M. P.; MASLIAH, E.; HYMAN, B. T. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. ***Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine***, V. 1, N. 1, A006189, 2011. doi: 10.1101/Cshperspect.A006189.

SCHELTENS, P. ET AL. Alzheimer's disease. ***The Lancet***, V. 397, N. 10284, P. 1577-1590, 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

TOMLJENOVIC, L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? ***Journal Of Alzheimer's Disease***, V. 23, N. 4, P. 567-598, 2011. doi: 10.3233/Jad-2010-101494.

VIRK, S. A.; ESLICK, G. D. Aluminum levels in brain, serum, and cerebrospinal fluid are higher in Alzheimer's disease cases than in controls: a series of meta-analyses. **Journal of Alzheimer's Disease**, V. 47, N. 3, P. 629-638, 2015. doi: 10.3233/Jad-150193.

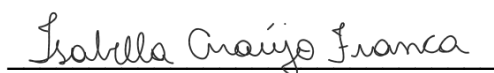
WILLHITE, C. C. et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. **Critical Reviews in Toxicology**, V. 44, Suppl. 4, P. 1-80, 2014. doi: 10.3109/10408444.2014.934439.

YOUSEF, H.; ALHAJJ, M.; SHARMA, S. Anatomy, skin (integument), epidermis. **Statpearls**. Treasure Island, FL: Statpearls Publishing, 2020.

ZENDRON, R. Mecanismos de neurotoxicidade e doenças neurológicas relacionadas à intoxicação por metais pesados. **Revista Brasileira De Nutrição Funcional**, V. 64, N. 1, P. 45-51, 2015.

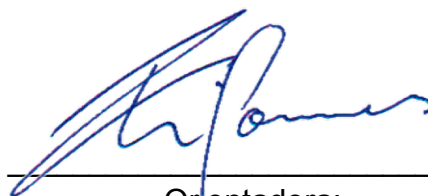
WANG, Z. et al. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 70, n. 1, p. 123-135, 2020. doi: 10.3233/JAD-200123.

7. ASSINATURAS



Aluna:

Isabella Araújo Franca
18/10/2024



Orientadora:

Profª. Drª. Lígia Ferreira Gomes
18/10/2024