Estresse oxidativo na Doença de Alzheimer: o papel das vitaminas C e E

Oxidative stress in Alzheimer's disease: the role of vitamins C and E

BÁRBARA RITA CARDOSO[1]; SILVIA MARIA FRANCISCATO COZZOLINO[2]
[1]Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana Aplicada / Universidade de São Paulo.
[2]Faculdade de Ciências Farmacêuticas / Universidade de São Paulo.
Endereço para correspondência:
Bárbara Rita Cardoso
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Bloco 14
CEP 05508-900
São Paulo / SP - Brasil
E-mail: barbaracardoso@usp.br
Agradecimentos:
à Fátima Arantes Sardinha, pelas orientações e sugestões que enriqueceram o trabalho.

ABSTRACT

CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. M. F. Oxidative stress in Alzheimer's disease: the role of vitamins C and E. *Nutrire:* rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 34, n. 3, p. 249-259, dez. 2009.

Alzheimer's disease is becoming a big public health problem in the world. Previous studies have shown that oxidant-induced changes occur in the cerebral tissue in Alzheimer's disease and, in this context, some observational studies have suggested that antioxidant supplements, including vitamins C and E, or a diet with high intake of antioxidants prevent oxidative stress that possibly causes neuronal loss in Alzheimer's disease, and thus can reduce the risk of developing Alzheimer's disease. In this context, the aim of this work was to review some original studies which relate the role of vitamins C and E to the prevention of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer disease. Antioxidants. Free radicals. Oxidative stress.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer se ha transformado en un problema de salud pública mundial. Algunos estudios muestran que cambios en el cerebro de portadores son provocados por el estrés oxidativo. En este sentido, algunos estudios observacionales sugieren que la suplementación con antioxidantes, incluidas las vitaminas C y E, o una dieta rica en estos nutrientes puede prevenir el estrés oxidativo que posiblemente provoca la perdida neuronal observada en la enfermedad de Alzheimer, disminuyendo el riesgo de ocurrencia de la enfermedad. El objetivo del trabajo fue revisar algunas informaciones actualizadas sobre el papel de las vitaminas C y E en la prevención de la enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Enfermedad de alzheimer. Antioxidantes. Radicales libres. Estrés oxidativo.

RESUMO

A Doença de Alzheimer está se tornando um grande problema de saúde pública no mundo. Pesquisas mostram que o estresse oxidativo gera mudanças no cérebro de portadores de Doença de Alzheimer e, nesse contexto, alguns estudos observacionais têm sugerido que a suplementação de antioxidantes, incluindo as vitaminas C e E, ou uma dieta rica nesses nutrientes podem prevenir o estresse oxidativo que possivelmente causa a perda neuronal observada na Doença de Alzheimer, diminuindo assim, o risco para a doença. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi revisar alguns artigos originais que relacionam o papel das vitaminas C e E na diminuição do risco da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de alzheimer. Antioxidantes. Radicais livres. Estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer foi descrita em 1901 pelo médico Alois Alzheimer, ao acompanhar uma paciente de 51 anos de idade e observar suas condições neuropsicológicas. Após a realização da autópsia, o médico encontrou formação de placas e emaranhados no cérebro, que se tornaram a principal característica da doença (MORRIS; SALMON, 2007).

Atualmente, esta doença é considerada a forma mais comum de demência, sendo responsável por 50 a 60% dos casos (BLENNOW; DE LEON; ZETTERBERG, 2006). Estima-se que 20 milhões de pessoas no mundo sofram dessa doença. Alguns relatos indicam que 1% dos indivíduos com idade entre 65 e 69 anos, 3% entre 70 e 74 anos, 6% entre 75 e 79 anos, 12% entre 80 e 84 anos e 25% com idade acima dos 85 anos desenvolverão a doença. Como a expectativa de vida tem aumentado, acredita-se que até 2050, a Doença de Alzheimer atinja 40 milhões de pessoas (STEELE; STUCH BURY; MÜNCH, 2007).

O estresse oxidativo desempenha papel central na Doença de Alzheimer, ainda que não esteja claro se este é um evento desencadeador da doença ou se é um efeito secundário (RICCIARELLI et al., 2007). Os radicais livres causam danos celulares por meio de peroxidação lipídica, oxidação proteica e do DNA. Para combater as ações citotóxicas dos radicais livres, as células são equipadas com uma grande variedade de defesas antioxidantes, que incluem enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutationa peroxidase (GPx), além de pequenas moléculas, como as vitaminas C e E, que são capazes de neutralizar os radicais livres e podem ser regeneradas pelo próprio sistema antioxidante (CUI et al., 2004).

Neste contexto, esta revisão tem por objetivo avaliar os possíveis papéis das vitaminas antioxidantes C e E na modulação do risco e da evolução da Doença de Alzheimer. Para tanto, foram revisados estudos epidemiológicos na literatura internacional publicados entre 2003 e 2008.

DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer tem início gradual, sendo que o declínio da memória, sobretudo para fatores recentes (memória episódica), e a desorientação espacial, aspectos cognitivos em grande parte dependentes da formação hipocampal, apresentam-se como sintomas iniciais. Esses sintomas se instalam de forma insidiosa, com piora lenta e progressiva, embora períodos de relativa estabilidade clínica possam ocorrer. Alterações de linguagem (principalmente anomia), distúrbios de planejamento (funções executivas) e de habilidades visuoespaciais surgem com a evolução do quadro. A depressão é usualmente encontrada na fase inicial da doença, enquanto que a psicose franca, com agitação e desinibição do comportamento, ocorre frequentemente em estágios mais avançados (CARAMELLI; BARBOSA, 2002). Esta doença é clinicamente dividida em dois subgrupos de acordo com seu o tempo de início. A Doença de Alzheimer de início tardio, que surge após os 65 anos de idade, acomete cerca de 90% dos pacientes. Já a ocorrência desta demência

antes dos 65 anos (Doença de Alzheimer pré-senil ou de início precoce) é mais rara, e caracteriza-se por um declínio rápido das funções cognitivas, sofrendo uma influência genética com característica autossômica dominante (BLENNOW; DE LEON; ZETTERBERG, 2006; TRUZZI; LACKS, 2005).

Esta doença neurodegenerativa é caracterizada patologicamente pela morte de neurônios e perda de conexões sinápticas em regiões específicas do cérebro; pela deposição extracelular de proteína beta-amiloide (βA), formando placas neuríticas; e precipitação intracelular de proteína tau hiperfosforilada, responsável pela formação dos emaranhados neurofibrilares intraneurais (BUTTERFIELD; PERLUIGI; SULTANA, 2006; CHAUHAN; CHAUHAN, 2006).

A proteína βA, em condições normais, é degradada por enzimas ou retirada do cérebro através de um balanço entre efluxo e influxo, mediados pela proteína receptora de LDL e receptores para produtos finais de glicação avançada. Na Doença de Alzheimer, parece haver um desbalanço entre a produção e o *clearance* da βA, levando ao depósito desta proteína no cérebro, com consequente inibição do trabalho do hipocampo e destruição da plasticidade sináptica. Paralelamente, ocorre a hiperfosforilação da proteína tau, processo que ocorre através do balanço entre múltiplas quinases e fosfatases. Na Doença de Alzheimer, a hiperfosforilação da tau inicia dentro da célula e leva ao sequestro de proteínas tau normais e de outras proteínas associadas ao microtúbulo, causando assim uma desorganização dos microtúbulos e, consequente dano no transporte pelos axônios, comprometendo a função neuronal (XIE; TANZI, 2006).

ESTRESSE OXIDATIVO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

O estresse oxidativo se caracteriza pelo desequilíbrio na relação entre o sistema oxidante e as defesas antioxidantes do organismo, com aumento do primeiro.

O estresse oxidativo é produzido por radicais livres, ou seja, moléculas que contêm um ou mais elétrons desemparelhados. Devido a esses elétrons despareados, os radicais livres são muito instáveis e reativos, e roubam elétrons de outras moléculas a fim de emparelhar seus elétrons. Após perderem seus elétrons, essas moléculas, cujos elétrons foram roubados, se tornam instáveis e se convertem em radicais livres. As principais substâncias capazes de gerar radicais livres são o oxigênio no estado fundamental (O_2) e o óxido nítrico (NO). As moléculas cujos elétrons livres estão centrados no O_2 e no nitrogênio recebem as denominações de espécie reativa de oxigênio (ERO) e de nitrogênio (ERN), respectivamente (ROVER JÚNIOR; HÖEHR; VELLASCO, 2001).

Os principais exemplos de radicais livres são: o superóxido ($O_2^{\bullet -}$), a hidroxila ($OH^{\bullet}$), o tiol ($RS^{\bullet}$), o triclorometil ($CCl_3^{\bullet}$) e o óxido nítrico ($NO^{\bullet}$)

Segundo Chauhan e Chauhan (2006), baixas concentrações de radicais livres, ERO e ERN, são importantes para a manutenção do estado celular redox, para funcionamento

adequado do sistema imune e sinalização celular adequada. Além disso, sugere-se que os hidroperóxidos contribuem para a maturação dos eritrócitos e participam da diferenciação e proliferação celular. Porém, caso eles não sejam neutralizados, acabam reagindo com proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, causando prejuízos às funções celulares. Assim, percebe-se que o estado redox deve ser um mecanismo cuidadosamente regulado (BRIGÉLIUS-FLOHÉ, 1999).

Estudos apontam que o desequilíbrio da homeostase, levando ao aumento da peroxidação lipídica, está intimamente ligado às desordens neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer, sendo a oxidação da célula o primeiro processo que antecede esta enfermidade (CHAUHAN; CHAUHAN, 2006; ZHU et al., 2007).

O sistema nervoso central é particularmente vulnerável aos danos causados pelos radicais livres por apresentar alto consumo de oxigênio e possuir grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados e nível diminuído de enzimas antioxidantes quando comparado a outros tecidos (BAINS; SHAW, 1997; BOURDEL-MARCHASSON et al., 2001). Desta forma, com o avanço da idade, o cérebro sofre mudanças morfológicas e funcionais, afetando as árvores de dendritos e sinapses, neurotransmissão, circulação e metabolismo, alterando o sistema motor e sensorial, de memória e aprendizado. Além disso, existe uma tendência a aumentar as reações que produzem ERO, paralelamente a uma diminuição dos processos que defendem o organismo de moléculas reativas (MARIANI et al., 2005; ZHU et al., 2007).

O DNA mitocondrial também é muito susceptível aos danos oxidativos devido a fatores como sua proximidade à cadeia respiratória, mecanismos de reparo limitados e ausência de histonas (BAINS; SHAW, 1997; BEAL, 2003). Desta maneira, muitos estudos têm encontrado alterações mitocontriais em indivíduos com Doença de Alzheimer, o que pode contribuir para aumentar o estresse oxidativo, visto que as mitocôndrias, quando sofrem alguma disfunção, podem tanto aumentar a liberação de ERO como também provocar uma crise energética através da depleção de ATP. Os neurônios são particularmente afetados pelas mutações no DNA das mitocôndrias, visto que sua principal fonte energética é a cadeia transportadora de elétrons mitocontrial (JELLINGER, 2003; MARIANI et al., 2005; ZHU et al., 2007).

A βA desenvolve papel central no aumento do estresse oxidativo em portadores de Doença de Alzheimer. Na mitocôndria, esta proteína inibe a cadeia transportadora de elétrons, diminui a taxa respiratória e induz a liberação de ERO, podendo também causar neurotoxicidade por meio da produção direta dessas espécies reativas, através da interação da βA com metais de transição. Além disso, a peroxidação lipídica parece preceder a formação dos emaranhados neurofibrilares intraneurais (CHAUHAN; CHAUHAN, 2006; MARIANI et al., 2005; MIGLIORE et al., 2005). A proteína tau hiperfosforilada também tem participação no processo de neurodegeneração, pois embora normalmente regule a formação do microtúbulo, mantendo normal o calibre dos axônios, quando hiperfosforilada, essa proteína não somente perde a função de estabilizar os microtúbulos,

como também passa a aumentar o estresse oxidativo por sequestrar as proteínas tau normais, resultando na destruição dos microtúbulos (CROUCH et al., 2008; SAYRE; PERRY; SMITH, 2008).

De uma maneira geral, o estresse oxidativo no cérebro de pacientes com Doença de Alzheimer está manifestado pelo aumento da oxidação proteica, peroxidação lipídica, oxidação do DNA e RNAm e formação de espécies reativas de oxigênio (BUTTERFIELD; LAUDERBACK, 2002; LOVELL; MARKESBERY, 2001; SMITH et al., 1997).

Para combater as ações citotóxicas das ERO, as células são equipadas com uma grande variedade de defesas antioxidantes, que incluem enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutationa peroxidase (GPx), além de pequenas moléculas, como as vitaminas C e E, capazes de neutralizar os radicais livres e que podem ser regenerados pelo próprio sistema antioxidante (CASTRO; FREEMAN, 2001). Os antioxidantes podem atuar através da minimização ou até mesmo da remoção das substâncias oxidantes, como ERO e íons de metais por meio da interferência na cadeia de reações oxidantes. Sua atuação também pode se dar pela otimização das defesas antioxidantes da própria célula. Assim, os antioxidantes podem intervir em quaisquer dos três estágios do processo de oxidação: iniciação, propagação ou término (BRENNEISEN; STEINBRENNER; SIES, 2005; CUI et al., 2004).

ANTIOXIDANTES: VITAMINAS C e E

A vitamina C (ascorbato) desempenha diferentes funções no organismo, através de sua atuação como cofator de enzimas, papel antioxidante, participação no metabolismo iônico de minerais e na elaboração de neurotransmissores (BOURRE, 2006; COZZOLINO, 2007). Já a vitamina E (tocoferol), por ser o principal antioxidante da membrana celular, previne a propagação da peroxidação lipídica (COZZOLINO, 2007). Os antioxidantes trabalham de uma forma sinérgica, e uma reação clássica inclui a cooperação antioxidante entre as vitaminas C e E. A vitamina E, ao prevenir a peroxidação lipídica, forma o composto tocoferoxil e, para ser regenerada, necessita dos elétrons doados pela vitamina C (MAS et al., 2006).

Uma vez que o papel do estresse oxidativo na etiologia da Doença de Alzheimer tem sido muito bem descrito e evidenciado por diferentes estudos, pesquisas têm focado sua atenção na redução desse estresse através do consumo de antioxidantes. Dando maior embasamento para tais pesquisas, estudos *in vitro* sugerem que os antioxidantes, incluindo as vitaminas C e E, podem prevenir a disfunção da proteína tau hiperfosforilada. Além disso, a vitamina E foi relacionada com menor taxa de morte neuronal induzida pela proteína βA em cultura de células hipocampais e corticais (BOOTHBY; DOERING, 2005).

Desta maneira, estudos vêm buscando encontrar os possíveis benefícios do consumo de antioxidantes em modificar o curso, reduzir o risco ou impedir a instalação das demências, embora os trabalhos ainda se mostrem conflitantes (GRAY et al., 2008).

Gackowski et al. (2008), ao avaliar os danos causados pelo estresse oxidativo e os níveis de antioxidantes no sangue em 18 portadores de demência mista (associação entre Doença de Alzheimer e demência vascular), observaram que os níveis de vitamina C estavam reduzidos em relação ao grupo controle, enquanto que diferenças quanto à concentração de vitamina E não foram verificadas. Os autores justificam este achado pelo fato de que a vitamina E só se encontra diminuída após completo consumo da vitamina C no combate aos radicais livres. Corroborando esses resultados, Mas et al. (2006) não observaram diferença entre os níveis plasmáticos de vitamina E entre portadores de Alzheimer e indivíduos não-demenciados. Já Rinaldi et al. (2003) observaram baixos níveis de antioxidantes no plasma de indivíduos com declínio cognitivo e Doença de Alzheimer quando comparados ao grupo controle, confirmando os resultados de Engelhart et al. (2002). Entretanto, nesse último trabalho, após ajustar os resultados para as variáveis de confusão, os autores não encontraram associação entre os níveis plasmáticos de vitamina E e a presença de Doença de Alzheimer e, assim, ressaltaram a importância em se fazer esses ajustes estatísticos para variáveis como idade, sexo, IMC, tabagismo e educação.

Embora a avaliação periférica de antioxidantes seja considerada um método adequado para avaliar o estresse oxidativo em diversas doenças, a interpretação desses resultados é complicada, uma vez que esses elementos podem estar depletados como consequência do aumento do estresse oxidativo que acompanha o envelhecimento e a própria evolução da Doença de Alzheimer e, assim, as concentrações séricas de antioxidantes poderiam ser primárias ou secundárias ao consumo alimentar (ENGELHART et al., 2002; LUCHSINGER; MAYEUX, 2004).

Luchsinger et al. (2003), ao avaliar quantitativamente o consumo alimentar de 980 indivíduos com mais de 65 anos de idade, durante 4 anos, não encontraram qualquer relação entre o consumo de vitaminas C e E provenientes da alimentação ou de suplementos e o risco para Doença de Alzheimer. Possivelmente, a falta de acurácia na avaliação da dieta, realizada por meio de questionário de frequência alimentar, pode ter sido um viés do trabalho, impedindo o estabelecimento de associações. Neste sentido, em outro estudo conduzido com 4000 idosos, observou-se a associação entre a suplementação concomitante com altas doses de vitaminas C e E (acima de 500mg de ácido ascórbico e acima de 400 UI de vitamina E) durante 3 anos com diminuição da prevalência e incidência de Doença de Alzheimer, porém esses resultados não foram verificados quando os suplementos eram ingeridos isoladamente. Tais observações poderiam ser explicadas pela dependência da vitamina C em relação à vitamina E para sua regeneração no combate às ERO (ZANDI et al., 2004). Entretanto, vale destacar que nesse estudo, os indivíduos que consumiam os suplementos eram mais jovens, possuíam maior nível de escolaridade e melhor estado de saúde, fatores potencialmente relacionados à redução do risco para a Doença de Alzheimer.

Contrariando esses resultados, dados provenientes de uma coorte prospectiva com quase 3000 idosos, após ajuste para os fatores de confusão (idade, sexo, presença do alelo APOE ε4, histórico familiar de demência, problemas cardio e cerebrovasculares, tabagismo e consumo de álcool), não permitiram estabelecer qualquer relação entre o consumo de

suplementos contendo vitaminas C e E e o risco para Doença de Alzheimer (GRAY et al., 2008). Corroborando esses dados, não foram observados benefícios de antioxidantes sobre a cognição em indivíduos suplementados (500mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E, 15mg de betacaroteno juntamente com 80mg de zinco ou 2mg de óxido cúprico) no *Age-Related Eye Disease Study* (YAFEE et al., 2004). Da mesma forma, em outro estudo randomizado e controlado, os autores verificaram que a suplementação a longo prazo com vitamina E (600 UI de α-tocoferol em dias alternados) não manteve o desempenho cognitivo em indivíduos saudáveis nem retardou o surgimento da Doença de Alzheimer em pessoas que já apresentavam um certo declínio cognitivo (KANG et al., 2006).

Considerando que a maioria dos estudos são realizados com pouco tempo de acompanhamento, Laurin et al. (2004) avaliaram a associação entre o consumo de antioxidantes na meia-idade e a presença de demência na terceira idade através de estudo longitudinal com mais de 30 anos de duração. Os autores não encontraram associação entre o consumo de vitamina C e a incidência de demência e, embora não soubessem explicar o motivo, observaram que o alto consumo de vitamina E poderia estar relacionado ao maior risco para a doença. A avaliação do consumo alimentar durante a meia-idade torna improvável as possíveis interferências da pré-doença sobre os hábitos alimentares, entretanto, esse consumo foi avaliado com apenas um recordatório alimentar de 24 horas no início do estudo, o que torna a relevância dos dados limitada.

Os estudos que abordam a relação entre a suplementação com antioxidantes e a Doença de Alzheimer, incluindo as vitaminas C e E, apresentam metodologias diferentes, e a maioria deles tem acompanhamento relativamente pequeno, visto que a doença inicia insidiosamente, e só passa a ser percebida após alguns anos. Sabendo-se que a doença pode alterar todo o metabolismo dos portadores, bem como seus hábitos e preferências alimentares, mais estudos de longo prazo devem ser realizados. Além disso, como se sabe que existem muitos fatores predisponentes à doença, esses devem ser considerados ao avaliar os efeitos da suplementação.

Nos trabalhos que avaliam os efeitos da suplementação sobre a cognição, sendo prospectivos ou retrospectivos, há a necessidade de se observar a dosagem, o fracionamento e a forma de administração dos suplementos. Esses fatores, juntamente com uma avaliação prévia do indivíduo onde se verifique seu estado nutricional e o consumo de medicamentos são imprescindíveis para a determinação da existência de interações que podem interferir na biodisponibilidade dos nutrientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns autores sugerem que a ingestão de alimentos ricos em antioxidantes, como frutas e vegetais, se mostra mais efetivo que o consumo de suplementos, já que os alimentos contêm componentes e substâncias fitoquímicas que interagem entre si, potencializando os efeitos benéficos sobre o organismo (DAI et al., 2006; DONINI; DE FELICE; CANNELLA, 2007). Além disso, uma vez que normalmente os suplementos apresentam apenas uma

das oito formas existentes de vitamina E, os alimentos ricos nessa vitamina devem ser priorizados, pois assim será possível conseguir combinações entre as diferentes formas de tocoferol, que poderão desempenhar importante papel na diminuição do risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer (GRAY et al., 2008).

Ao observar que a literatura ainda se mostra inconclusiva ao relatar os benefícios da suplementação com antioxidantes, sem estabelecer dosagens seguras e eficazes, acredita-se que essa medida não deva ser recomendada com o propósito de prevenir ou tratar a Doença de Alzheimer.

Assim, sugere-se que os estudos prospectivos nesta área tenham maior tempo de acompanhamento, considerando as interações existentes entre os nutrientes e fármacos, em conjunto com o estado nutricional dos indivíduos, uma vez que esses fatores são fundamentais para se avaliar a biodisponibilidade dos nutrientes.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

BAINS, J. S.; SHAW, C. A. Neurodegenerative disorders in humans: the role of gluthatione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, v. 25, n. 3, p. 335-358, 1997.

BEAL, M. F. Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 991, p. 120-131, 2003.

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

BOOTHBY, L. A.; DOERING, P. L. Vitamin C and E for Alzheimer's disease. *Ann. Pharmacother.*, v. 39, n. 12, p. 2073-2080, 2005.

BOURDEL-MARCHASSON, I.; DELMAS-BEAUVIEUX, M. C.; PEUCHANT, E.; RICHARD-HARTSON, S.; DECANPS, A.; REIGNIER, B.; EMERIAU, J. P.; RAINFRAY, M. Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished eldery Alzheimer patients. *Age Ageing*, v. 30, n. 3, p. 235-251, 2001.

BOURRE, J. M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part I: micronutrients. *J. Nutr. Health Aging*, v. 10, n. 5, p. 377-385, 2006.

BRENNEISEN, P.; STEINBRENNER, H.; SIES, H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol. Aspects Med.,* v. 26, n. 4-5, p. 256-267, 2005.

BRIGÉLIUS-FLOHÉ, R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad. Biol. Med.*, v. 27, n. 9/10, p. 951-955, 1999.

BUTTERFIELD, D. A.; LAUDERBACK, C. M. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 32, n. 11, p. 1050-1060, 2002.

BUTTERFIELD, D. A.; PERLUIGI, M.; SULTANA, R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 545, n. 1, p. 39-50, 2006..

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência? *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 24, n. 1, p. 7-10, 2002.

CASTRO, L.; FREEMAN, B. A. Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition*, v. 17, n. 2, p. 161-165, 2001.

CHAUHAN, V.; CHAUHAN, A. Oxidative stress in alzheimer's disease. *Pathophysiology*, v. 13, n. 3, p. 195-208, 2006.

COZZOLINO, S. M. F. Vitamina C. In: COZZOLINO, S. M. F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 305-324.

COZZOLINO, S. M. F. Vitamina E. In: COZZOLINO, S. M. F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 276-292.

CROUCH, P. J.; HARDING, S. M. E.; WHITE, A. R.; CAMAKARIS, J.; BUSH, A. I.; MASTERS, C. L. Mechanisms of Aβ mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, v. 40, n. 2, p. 181-198, 2008.

CUI, K.; LUO, X.; XU, K.; VEN MURTHY, M. R. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. Prog. Neuropsychopharmacol. *Biol. Psychiatry*, v. 28, n. 5, p. 771-799, 2004.

DAI, Q.; BORENSTEIN, A. R.; WU, Y.; JACKSON, J. C.; LARSON, E. B. Fruit and Vegetable Juices and Alzheimer's Disease: The Kame Project. *Am. J. Med.*, v. 119, n. 9, p. 751-759, 2006.

DONINI, L. M.; DE FELICE, M. R.; CANNELLA, C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. *Arc. Gerontol. Geriatr.*, v. 44, p. 143-153, 2007. Supplement 1.

ENGELHART, M. J.; GEERLINGS, M. I.; RUITENBERG, A.; VAN SWIETEN, J. C.; HOFMAN, A.; WITTEMAN, J. C. M.; BRETELER, M. M. B. Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*, v. 287, n. 24, p. 3223-3229, 2002.

GACKOWSKI, D.; ROZALSKI, R.; SIOMEK, A.; DZIAMAN, T.; NICPON, K.; KLIMARCZYK, M.; ARASZKIEWICZ, A.; OLINSKI, R. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, v. 266, n. 1-2, p. 57-62, 2008.

GRAY, S. L.; ANDERSON, M. L.; CRANE, P. K.; BREITNER, J. C. S.; MCCORMICK, W.; BOWEN, J. D.; TERI, L.; LARSON, E. Antioxidant Vitamin Supplement Use and Risk of Dementia or Alzheimer's Disease in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 56, n. 2, p. 251-295, 2008.

JELLINGER, K. A. General aspects of neurodegeneration. *J. Neural. Transm.*, v. 65, p. 101-144, 2003. Supplement.

KANG, J. H.; COOK, N.; MANSON, J.; BURING, J. E.; GRODSTEIN, F. A Randomized Trial of Vitamin E Supplementation and Cognitive Function in Women. *Arch. Intern. Med.*, v. 166, n. 22, p. 2462-2468, 2006.

LAURIN, D.; MASAKI, K. H.; FOLEY, D. J.; WHITE, L. R.; LAUNER, L. J. Midlife Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Late-Life Incident Dementia – The Honolulu- Asia Aging Study. *Am. J. Epidemiol.*, v. 159, n. 10, p. 959-967, 2004.

LOVELL, M. A.; MARKESBERY, W. R. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, v. 58, n. 3, p. 392-396, 2001.

LUCHSINGER, J. A.; MAYEUX, R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, v. 3, n. 10, p. 579-587, 2004.

LUCHSINGER, J. A.; TANG, M.; SHEA, S.; MAYEUX, R. Antioxidant Vitamin Intake and Risk of Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.*, v. 60, n. 2, p. 203-208, 2003.

MARIANI, E.; POLIDORI, M. C.; CHERUBINI, A.; MECOCCI, P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, v. 827, n. 1, p. 65-75, 2005.

MAS, E.; DUPUY, A. M.; SYLVAINE, A.; PORTET, F.; CRISTOL, J. P.; RITCHIE, K.; TOUCHON, J. Functional Vitamin E Deficiency in ApoE4 Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, v. 21, n. 3, p. 198-204, 2006.

MIGLIORE, L.; FONTANA, I.; COLOGNATO, R.; COPPEDE, F.; SICILIANO, G.; MURRI, L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Aging.*, v. 26, n. 5, p. 587-595, 2005.

MORRIS, R. G.; SALMON, D. P. The centennial of Alzheimer's disease and the publication of "Über Eine Eigenartige Erkankung Der Hirnrinde" by Alois Alzheimer. *Cortex*, v. 43, n. 7, p. 821-825, 2007.

RICCIARELLI, R.; ARGELLATI, F.; PRONZATO, M. A.; DOMENICOTTI, C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol. Aspects Med.*, v. 28, n. 5-6, p. 591-606, 2007.

RINALDI, P.; POLIDORI, M. C.; METASTASIO, A.; MARIANI, E.; MATTIOLI, P.; CHERUBINI, A.; CATANI, M.; CECCHETTI, R.; SENIN, U.; MECOCCI, P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurol. Aging.*, v. 24, n. 7, p. 915-919, 2003.

ROVER JÚNIOR, L.; HÖEHR, N. F.; VELLASCO, A. P. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutationa associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Quim. Nova*, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.

SAYRE, L. M.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.*, v. 21, n. 1, p. 172-188, 2008.

SMITH, M. A.; RICHEY HARRIS, P. L.; SAYRE, L. M.; BECKMAN, J. S.; PERRY, G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, v. 17, n. 8, p. 2653-2657, 1997.

STEELE, M.; STUCHBURY, G.; MÜNCH, G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp. Gerontol.*, v. 42 n. 1-2, p. 28-36, 2007.

TRUZZI, A.; LAKS, J. Doença de Alzheimer esporádica de início precoce. *Rev. Psiquiatr. Clín.*, v. 32, n. 1, p. 43-46, 2005.

XIE, Z.; TANZI, R. E. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Exp. Gerontol.*, v. 41, n. 4, p. 346-359, 2006.

YAFFE, K.; CLEMONS, T. E.; MCBEE, W. L.; LINDBLAD, A. S. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: A randomized, controlled trial. *Neurology*, v. 63, n. 9, p. 1705-1707, 2004.

ZANDI, P. P.; ANTHONY, J. C.; KHACHATURIAN, A. S.; STONE, S. V.; GUSTAFSON, D.; TSCHANZ, J. T.; NORTON, M. C.; WELSH-BOHMER, K. A.; BREITNER, J. C. S. Reduced Risk of Alzheimer Disease in Users of Antioxidant Vitamin Supplements. *Arch. Neurol.*, v. 61, n. 1, p. 82-88, 2004.

ZHU, X.; LEE, H.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Alzheimer disease, the two-hit hypothesis: An update. *Biochim. Biophys. Acta*, v. 4, p. 494-502, 2007.

Recebido para publicação em 08/01/09.
Aprovado em 20/08/09.