

ESTRESSE OXIDATIVO E SUA INFLUÊNCIA NA PATOGÊNESE DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Giullyane Gonçalves Alves¹

Thiago Pereira de Abreu²

RESUMO: Um fator que vem sendo investigado como elemento de grande influência na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas é o estresse oxidativo. É possível defini-lo como um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade de defesa antioxidante do organismo. O objetivo deste artigo foi revisar a participação do estresse oxidativo como alvo de grande influência na Doença de Alzheimer. A Doença de Alzheimer é a causa mais comum de síndrome demencial, ocasionada pela perda neuronal do córtex e degeneração sináptica. Além disso, afeta a qualidade de vida do indivíduo, desenvolvimento econômico e social e impacta de forma significativa na estrutura familiar. Os danos oxidativos ocorrem devido agentes promotores de radicais livres, como radiação, poluição e estresse. Podem ocasionar em danificação de tecidos, aceleração do envelhecimento e mutações no DNA mitocondrial.

915

Palavras-chave: Radicais livres; Antioxidantes; Estresse Oxidativo; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT: A factor that has been investigated as an element of great influence in the pathophysiology of neurodegenerative diseases is oxidative stress. It can be defined as an imbalance between the production of free radicals and the body's antioxidant defense capacity. The aim of this article was to review the role of oxidative stress as a highly influential target in Alzheimer's Disease. Alzheimer's Disease is the most common cause of dementia syndrome, caused by neuronal cortex loss and synaptic degeneration. In addition, it affects the individual's quality of life, economic and social development and significantly impacts the family structure. Oxidative damage occurs due to agents that promote free radicals, such as radiation, pollution and stress. They can lead to tissue damage, accelerated aging and mutations in mitochondrial DNA.

Keywords: Free radicals; Antioxidants; Oxidative stress; Alzheimer's disease.

¹ Graduação em Farmácia. Universidade Iguazu - Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde. E-mail: giullyanegalves@gmail.com.

² Graduado em Farmácia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Mestre e Doutor em Fisiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Possui experiência em docência nas áreas de Bioquímica, Farmacologia e Fisiologia.

INTRODUÇÃO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo comprometimento de habilidades cognitivas e funcionais, além de apresentar mudanças comportamentais. É a principal doença neurodegenerativa associada à idade. É reconhecida a partir de um lento início de déficits de memória, e variações de graus correspondentes a alterações de personalidade. Pode afetar de forma significativa a vida do indivíduo, realização de funções comuns, o desenvolvimento econômico e social e a estrutura familiar. O diagnóstico da DA por vezes é tardio devido aos sintomas da doença estarem relacionados a alguns sintomas de velhice. Com o progredir da doença a sintomatologia da DA fica cada vez mais grave e clara e o diagnóstico mais evidente (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA ALZHEIMER, 2012). O crescimento de relatos clínicos e também experimentais sugere que o estresse oxidativo pode desempenhar um papel importante na degeneração neuronal, em doenças como a Doença de Alzheimer – DA, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson e doença de Huntington (MÖLLER, 2010; ALIEV et al., 2013).

A origem da Doença de Alzheimer ainda não está totalmente esclarecida. Estudos apontam que parte das causas são de origem genética, e outra parte corresponde a fatores ambientais e estilo de vida do indivíduo. Alguns hábitos diários podem provocar neuroinflamação devido a processos inflamatórios, gerando excitotoxicidade e mortes neuronais. Consequentemente, ocorre disfunção mitocondrial e a presença de radicais livres, que, em excesso, são tóxicos para os neurônios.

Radicais livres são espécies químicas reativas que possuem capacidade de existir de forma independente e possuem como características a alta reatividade e a instabilidade energética. As principais fontes de radicais livres são as organelas citoplasmáticas, que metabolizam o oxigênio, o nitrogênio e o cloro (HALLIWELL, 2006a). Os antioxidantes, por sua vez, têm a função de combater espécies reativas. Porém, quando ocorre o excesso na liberação de radicais livres, o organismo se torna incapaz de gerar antioxidantes de forma

suficiente, gerando um desequilíbrio conhecido como estresse oxidativo. O estresse oxidativo vem sendo estudado como um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer. Esse processo tem como consequência a oxidação de moléculas, ocasionando danos em tecidos, perda de funções moleculares, morte neuronal e mutações no ácido desoxirribonucleico.

Objetivo Geral

A doença de Alzheimer possui aspecto neurodegenerativo e é associada a um importante fator, denominado estresse oxidativo. É caracterizada pelo comprometimento de habilidades cognitivas e funcionais, além de causar sintomas comportamentais. Tem prevalência em mais de 35 milhões de pessoas no mundo e pode ser relacionada a fatores ambientais e ao estilo de vida de um indivíduo. Portanto, baseado nisso, o objetivo geral deste artigo é investigar o impacto do estresse oxidativo na patogênese da Doença de Alzheimer.

Objetivos Específicos

Conceituar a Doença de Alzheimer.

Avaliar o estresse oxidativo como um fator de risco.

Investigar a influência do estresse oxidativo no desenvolvimento da Doença de Alzheimer.

Analisar o impacto causado na vida do indivíduo.

Citar formas de prevenção e tratamento farmacológico utilizado.

Metodologia

Essa revisão de literatura foi feita através de um levantamento de estudos sobre o estresse oxidativo e sua influência no desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Trata-se de um estudo de natureza explicativa e foram utilizadas fontes secundárias, onde selecionou-se artigos entre 2013 e 2018 encontrados em bases de dados do Google Acadêmico. Utilizou-

se palavras-chave como “estresse oxidativo”, “antioxidantes”, “radicais livres” e “alzheimer”. A pesquisa foi feita através da escolha de artigos, lendo-se resumos, e descartando aqueles que não possuíam assuntos relacionados ao tema escolhido. O estudo possui resultados de características qualitativas.

Justificativa

O estudo sobre o impacto causado pelo estresse oxidativo é de grande relevância visto que é um evento que pode desencadear inúmeras doenças, principalmente neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer. O estresse oxidativo tem importante relação com a perda sináptica e a morte de neurônios. O indivíduo afetado sofre alterações comportamentais, como agressividade, depressão e dificuldades em se desenvolver socialmente e economicamente, além de influenciar a estrutura familiar. A doença causa um grande impacto na vida do cuidador, que exerce grande responsabilidade sobre a vida do indivíduo, podendo gerar no mesmo uma sobrecarga emocional.

A Doença de Alzheimer

A DA é considerada como uma doença neurodegenerativa na qual as manifestações neuropsiquiátricas e cognitivas geram uma incapacitação eventual e uma deficiência neurológica gradativa (SERENIKI et al., 2008). Sua prevalência aumenta com a idade, sendo de cerca de 1% no grupo etário de 60-64 anos, e 24-33% naqueles com idade superior a 85 anos (APRAHAMIAN et al., 2009; SCHAEFFER et al., 2011). É notório o quanto a DA afeta funções e qualidade de vida do indivíduo, além de dificultar seu desenvolvimento econômico e social e influenciar sua estrutura familiar.

Na Doença de Alzheimer, é comum observar a ocorrência de atrofia cerebral decorrente da morte de células nervosas, além de haver comprometimento do hipocampo, onde são consolidadas memórias a longo prazo. Além disso, observa-se a diminuição de células nervosas e sinapses, comprometendo principalmente dendritos, e a formação de placas amiloides. É possível encontrar também aumento dos ventrículos. O declínio de

outras funções, como a atenção, a linguagem e as funções executivas, pode surgir concomitantemente à alteração de memória ou posteriormente a ela (MEGA, 2002; GALLUCI et al., 2005; MCKHANN et al., 2011).

Diagnóstico

O diagnóstico da DA é feito fundamentalmente através de critérios clínicos preestabelecidos juntamente com a exclusão de outras possíveis causas para a demência. (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2008). No exame clínico deve-se abordar a história prévia do paciente como doenças preexistentes, traumas, cirurgias, uso de álcool ou outras substâncias, uso de medicações, exposições ambientais a tóxicos, entre outros fatores que podem ocasionar prejuízo cognitivo e até mesmo a síndrome demencial propriamente dita. (BERTOLUCCI, 2004).

Em estágios iniciais, observam-se dificuldades quanto à aprendizagem e memória. Conforme a progressão da doença, em estágios leves e moderados, pode-se perceber dificuldades na fala, compreensão e percepção de espaço. Já no estágio grave da doença, o indivíduo perde a capacidade de se comunicar e reconhecer familiares, além da incapacidade de cuidar de si mesmo. Sobre o diagnóstico definitivo, é importante ressaltar que:

O diagnóstico definitivo, entretanto, é obtido apenas após análise histopatológica de materiais de autópsia. Tal análise revela perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas intensas, tanto em nível hipocampal quanto neocortical, além de identificar os depósitos extracelulares do peptídeo beta-amilóide, as placas neuríticas ou senis e os emaranhados neurofibrilares – ENF intracelulares da proteína Tau hiperfosforilada (PERL, 2000; CHAUHAN; CHAUHAN, 2006; MARTHA et al., 2011).

Epidemiologia e Etiologia

A partir dos 65 anos a prevalência da demência dobra a cada cinco anos; entre 70 a 79 anos chega a 5,6% (YASSUDA et al., 2009). O contexto epidemiológico da DA tem levado, conseqüentemente, ao aumento dos custos e do cuidado aos seus portadores. Nos Estados Unidos, por exemplo, a DA é terceira doença mais cara no país, chegando a custar U\$ 36 bilhões por ano (GUTIERREZ et al., 2014).

Sua etiologia ainda não está totalmente esclarecida, porém, afirma-se que uma parte está relacionada a fatores genéticos, e outra a fatores ambientais e estilo de vida. É possível citar alguns desses fatores, como exposição a metais tóxicos, produtos químicos industriais, pesticidas, e poluentes atmosféricos, que podem causar, conseqüentemente, neuroinflamação. Além disso, infecções crônicas, sejam elas virais, bacterianas ou fúngicas, também podem ser consideradas fatores causadores da via inflamatória.

Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, incluindo doenças degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares (Ames et al., 1993; Witzum, 1994; Roy & Kulkarni, 1996; Stahl & Sies, 1997).

Estresse Oxidativo como fator de risco

O termo radical livre é usado para determinar qualquer átomo ou molécula com existência independente, contendo um ou mais elétrons desemparelhados nas suas camadas de valência. Isso caracteriza uma atração para um campo magnético, o que pode torná-lo altamente reativo, capaz de reagir com qualquer composto situado próximo à sua órbita externa, tendo uma função oxidante ou redutora de elétrons (SHAMI; MOREIRA, 2004). Essa configuração faz dos radicais livres moléculas altamente instáveis, com meia-vida curtíssima e quimicamente muito reativas. A presença dos radicais é crítica para a manutenção de muitas funções fisiológicas normais (Pompella, 1997). Pode-se citar alguns promotores de radicais livres, como radiação, poluição, aditivos químicos em alimentos, tabagismo, álcool, alimentação incorreta e estresse.

O desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes que resulta na indução de danos celulares pelos radicais livres tem sido chamado de estresse oxidativo (Sies, 1993).

É possível notar que um dos efeitos do estresse oxidativo é a possibilidade de causar danos moleculares, podendo ocorrer no DNA, em proteínas, carboidratos, e até mesmo lipídeos. Além disso, observa-se o acontecimento de mortes celulares, podendo ser causada por apoptose, ou por necrose, o que poderá afetar, inclusive, células adjacentes.

A ocorrência de um estresse oxidativo moderado, freqüentemente é acompanhada do aumento das defesas antioxidantes enzimáticas, mas a produção de uma grande quantidade de radicais livres pode causar danos e morte celular (Anderson, 1996).

Sistema de defesa antioxidante

Estudos realizados por Sies (1993), mostram que devido a uma grande produção de radicais livres em processos metabólicos, mecanismos de defesa foram desenvolvidos a fim de conter a indução de danos oxidativos. Esses agentes podem ser classificados como antioxidantes enzimáticos ou não enzimáticos.

Os organismos eucariotos possuem enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase que reagem com os compostos oxidantes e protegem as células e os tecidos do estresse oxidativo (Traber, 1997).

De acordo com Barbosa et al (2010), os antioxidantes enzimáticos agem com base na prevenção. Seu mecanismo é baseado no impedimento e controle da formação de radicais livres e espécies reativas. Conseqüentemente, inibem o início de reações em cadeia e a ocorrência de danos oxidativos.

Segundo Pompella (1997), é essencial a inclusão de antioxidantes na dieta para auxiliar os efeitos protetores dos antioxidantes endógenos. O consumo de frutas e vegetais é um grande fator associado à diminuição da possibilidade de desenvolver doenças relacionadas ao excesso de radicais livres.

Antioxidantes não-enzimáticos são aqueles oriundos da alimentação. Barbosa afirma:

O sistema de defesa não-enzimático inclui, especialmente, os compostos antioxidantes de origem dietética, entre os quais se destacam: vitaminas, minerais e compostos fenólicos. O ácido ascórbico (vitamina C), o α -tocoferol e β -caroteno, precursores das vitaminas E e A, respectivamente, são compostos vitamínicos potencialmente antioxidantes. (BARBOSA et al., 2010).

Esses compostos são encontrados, principalmente, em alimento de origem vegetal como frutas, vegetais e grão integrais (GRIFFITHS et al., 2016; NOSRATI, BAKOVIC, PALIYATH, 2017).

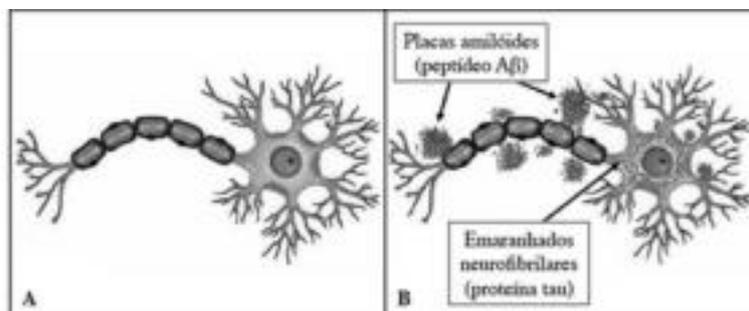
Influência do estresse oxidativo no desenvolvimento da D.A.

O estresse oxidativo na DA se manifesta através da presença de proteínas oxidadas, de produtos de glicosilação avançada, da peroxidação lipídica e da formação de espécies tóxicas, tais como peróxidos, álcoois, aldeídos, carbonilas, cetonas e de modificações oxidativas no DNA nuclear e mitocondrial (GELLA et al., 2009).

Na DA, ocorre a chamada proteinopatia, causada pela deposição atípica de proteínas beta-amiloide, ocasionando morte de células. Essa condição causa um processo inflamatório devido a liberação excessiva de neurotransmissores excitatórios, e conseqüentemente, leva à morte neuronal. Devido a isso, observa-se uma disfunção mitocondrial e a presença de radicais livres, que são tóxicos para os neurônios.

O estresse oxidativo foi implicado na progressão da DA, ocasionando a perda progressiva de populações de células neuronais específicas e associando-se com a formação de agregados de proteína, contribuindo para patogênese da doença (KEVIN et al., 2004; SULTANA et al., 2006; ALIEV et al., 2011).

Figura 1: Diferenças esquemáticas entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com DA (B)



FONTE: (FALCO et al., 2015)

Segundo estudos realizados por Ferlenza et al. (2009), os emaranhados neurofibrilares contém em grande parte proteínas tau hiperfosforiladas. Proteína essa que é responsável pela organização e estabilidade dos microtúbulos. Quando essa estabilidade é prejudicada, a estrutura dos neurônios é afetada.

As placas e emaranhados neurofibrilares desajustam a cadeia transportadora de elétrons, fazendo com que a produção de ATP seja reduzida e haja aumento na produção de espécies reativas oxidativas, causando apoptose. Conseqüentemente, ocorre redução da conectividade celular.

As mutações no DNA mitocondrial e o estresse oxidativo contribuem para o envelhecimento, sendo o maior fator de risco para doenças neurodegenerativas (MATTSON, 2006; ALIEV et al., 2013).

Impactos causados na vida do indivíduo

Perturbações do humor afetam uma porcentagem considerável de indivíduos com DA em algum ponto da evolução da síndrome demencial. Sintomas depressivos são observados em até 40-50% dos pacientes, e transtornos depressivos acometem algo em torno de 10-20% dos casos (WRAGG; JESTE, 1989). Segundo Butters et al. (2008), pode-se relacionar a depressão a altos níveis de cortisol, fato esse que pode danificar o hipocampo, possibilitando o risco de demência. Além disso, vem sendo estudado o fato de haver um depósito reforçado de substâncias beta-amiloide em pessoas depressivas.

Estudos mostram que pessoas mais velhas, com sintomas de depressão, têm mais chances de ter demência quando comparadas com indivíduos sem sintomas (JORM, 2001; OWNBY et al., 2006).

Formas de prevenção e tratamento farmacológico

Embora ainda não exista nenhuma maneira concreta para que a DA seja prevenida, estudos têm mostrado o papel positivo da alimentação na proteção a danos aos neurônios. Nutrientes como ômega 3, selênio, vitaminas C, E, e D, vitaminas do complexo B têm tido destaque (CORREIA et al., 2015).

Pesquisas realizadas com idosos que consomem uma dieta mediterrânea, com maior consumo de frutas, vegetais e peixes, relataram que esses podem ter um risco mais baixo para desenvolver demência (GILLETTE-GUYONNET et al., 2007).

É possível que os aspectos da experiência de vida, como o envolvimento em atividades de lazer, podem resultar no funcionamento mais eficiente das redes cognitivas e, portanto, numa reserva cognitiva que retarda o início das manifestações clínicas da demência (POLIDORI et al., 2010).

Para o tratamento da doença, é essencial o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar e farmacoterapia. Embora o tratamento não mude o curso da doença, pode ajudar a melhorar a qualidade de vida do indivíduo.

Tratamento farmacológico a base de Memantina

Tratamentos farmacológicos são utilizados frequentemente para as fases leve a moderada da doença de Alzheimer, não havendo opções para os estágios mais avançados dessa enfermidade. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro (Fonnum, 1984; Orrego e Villanueva, 1993).

A memantina é a primeira de uma nova classe de drogas para os estágios moderado a grave da DA. É uma droga antagonista, não-competitiva, voltagem-dependente do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que bloqueia os efeitos patológicos dos níveis elevados de glutamato (Danysz et al., 2000).

Segundo Winblad e Poritis (1999), o uso da memantina traz ao portador da doença a possibilidade de realizar atividades cotidianas, como se mover de forma autônoma, levantar, banhar-se, ter uma maior noção de espaço e realizar atividades de lazer e em grupos. A relação custo/benefício favorece o uso da memantina, pois além de reduzir os custos totais com o paciente portador de DA, melhora a capacidade funcional e os distúrbios do comportamento (Wimo et al., 2003).

Tratamento farmacológico com uso de Inibidores da Colinesterase

Neurotransmissores colinérgicos melhoram temporariamente a cognição na Doença de Alzheimer. Segundo Forlenza (2005), inibidores da colinesterase possuem benefícios adicionais sobre sintomas comportamentais e funcionais, baseando-se na alta

disponibilidade sináptica de acetilcolina, após inibir enzimas como acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. Os IChE, atualmente, são as principais drogas que possuem aprovação para o tratamento preciso da Doença de Alzheimer.

O uso de drogas inibidoras da colinesterase (ChEIs) para o tratamento de pacientes com doença de Alzheimer (DA) leve a moderada começou com a utilização da tacrina, em meados da década de 1990. (Bottino, 2005). É um inibidor reversível da AChE e BChE de meia-vida curta. Entretanto, observou-se elevado risco de hepatotoxicidade, observada em até 50% dos casos. (Lima, 2008)

De acordo com estudos realizados por Lima (2008), o donepezil é um inibidor reversível da acetilcolinesterase (AChE), possui uma longa duração e possui benefícios relacionados ao uso único diário. Demonstrou uma melhora satisfatória em parâmetros comportamentais e funcionais um estudo duplo-cego para estágios moderados a graves. Utiliza a via do citocromo P-450, podendo ocorrer interação medicamentosa com outros fármacos que utilizam a mesma via de excreção. (Lima, 2008)

Considerações Finais

É notório que o estresse oxidativo é algo comum e possui influência em diversas doenças neurodegenerativas, em especial a Doença de Alzheimer. Lesões oxidativas no sistema nervoso central podem ocasionar aumento de danos oxidativos, mutações no DNA mitocondrial, além de levar a morte de neurônios e a redução da conectividade neuronal. Além disso, acelera o envelhecimento e pode ocorrer danificação de tecidos ósseos, vasos sanguíneos, nervos e cartilagem.

Portanto, conclui-se que o estresse oxidativo pode ter grande relação com o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Durante o estudo, foi possível observar o quanto é importante o consumo de antioxidantes na dieta, além de alimentação saudável e realização de atividades físicas, a fim de evitar essa e outras patologias em indivíduos saudáveis.

Referências bibliográficas

ANDRADE, E. R. et al. Consequências da produção das espécies reativas de oxigênio na reprodução e principais mecanismos antioxidantes. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 34, n. 2, p. 79-85, 2010.

APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clin Med*, v. 7, n. 6, p. 27-35, 2009.

ARAÚJO, Rosana Soares; PONDÉ, Milena Pereira. Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, p. 148-153, 2006.

BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de nutrição**, v. 23, p. 629-643, 2010.

926

BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Gregg. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de nutrição**, v. 12, p. 123-130, 1999.

BIGUETI, Bruna de Cássia Pavan; LELLIS, Julia Zeitum de. Nutrientes essenciais na prevenção da doença de Alzheimer. 2018.

BOTTINO, Cássio Machado de Campos. O tratamento de longo prazo está indicado para pacientes com doença de Alzheimer?. 2005.

CARDOSO, Bárbara Rita; COZZOLINO, Silvia Maria Franciscato. Estresse oxidativo na Doença de Alzheimer: o papel das vitaminas C e E. **Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr**, 2009.

DALMAGRO, Ana Paula; CAZARIN, Camila André; DOS SANTOS ZENAIDE, Fernanda. Atualização no estudo das bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 1, p. 118-130, 2020.

FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.

FERNANDES, Carolina Gonçalves; LAURINDO, Francisco Rafael Martins. Estresse oxidativo como mecanismo comum a várias doenças vasculares: uma análise crítica. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, 2018.

FORLENZA, Orestes V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 32, p. 137-148, 2005.

GEMELLI, Tanise et al. Estresse oxidativo como fator importante na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 16, n. 1, p. 67-78, 2013.

LIMA, Daniele. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)**, v. 7, n. 1, 2008.

MENDES, Ana Paula Alves; PEREIRA, Rafaela Corrêa; DE ANGELIS-PEREIRA, Michel Cardoso. Estresse oxidativo e sistemas antioxidantes: conceitos fundamentais sob os aspectos da nutrição e da ciência dos alimentos.

RODRIGUES, Nathan Miranda et al. Análise da patogênese da doença de Alzheimer: revisão narrativa da literatura. **HU Revista**, v. 45, n. 4, p. 465-470, 2019.

SALVADOR, MIRIAM; HENRIQUES, JOAO ANTONIO PEGAS. **Radicais livres e a resposta celular ao estresse oxidativo**. Editora da ULBRA, 2004.

SCHERER, Sabrina; CARRETTA, Marisa Basegio. Perspectivas atuais na prevenção da doença de Alzheimer. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 17, n. 1, 2012

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, 2008.