

ALUMINIO COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Pricilla Costa Ferreira¹

Kamila de Almeida Piai¹

Angela Maria Magosso Takayanagi²

Susana Inés Segura-Muñoz³

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

DESCRIPTORES: enfermedad de Alzheimer; alumínio; factores de riesgo

ALUMINUM AS A RISK FACTOR FOR ALZHEIMER 'S DISEASE

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

DESCRIPTORS: alzheimer disease; aluminum; risk factors

ALUMÍNIO COMO FATOR DE RISCO PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

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

DESCRIPTORES: doença de Alzheimer; alumínio; fatores de risco

¹ Alumna del Curso de Pregrado en Enfermería, e-mail: sininha83@yahoo.com.br; ² Profesor Asociado, e-mail: ammtakay@eerp.usp.br; ³ Profesor Doctor, e-mail: susis@eerp.usp.br. Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, de la Universidad de São Paulo, Centro Colaborador de la OMS para el Desarrollo de la Investigación en Enfermería, Brasil.

INTRODUCCIÓN

El aluminio (Al) es un metal común en el medio ambiente y uno de los más abundantes en la corteza terrestre. El Al es liberado en el medio ambiente a través de procesos naturales de erosión del suelo, de erupciones volcánicas y por acciones antropogénicas. La fuente más importante de obtención del metal es la bauxita, que contiene 55% de óxido de Al.

La mayor parte de la ingestión de Al proviene de la alimentación, a través de diferentes formas: alimentos contaminados por Al, agua y alimentos industrializados que poseen el Al como conservante y/o colorante.

Se considera que la alimentación es una importante fuente de ingestión de Al; en el agua es donde se presenta la forma más biodisponible para ser absorbida por el intestino⁽¹⁾. Las sales de Al son ampliamente utilizadas como coagulantes para reducción de la materia orgánica, turbidez y presencia de microorganismos durante el tratamiento de agua superficial, que presenta mayor cantidad de partículas en suspensión. Esa utilización, a pesar de ser necesaria para el tratamiento del agua en muchos municipios, puede aumentar la concentración de Al en el punto final de consumo⁽²⁾.

Algunos estudios señalan la presencia de Al en el agua potable y en los alimentos como uno de los agentes etiológicos que producen enfermedades mentales; también se encuentra la hipótesis de que la exposición a ese elemento representa un riesgo para el desarrollo de la EA⁽¹⁾.

En 1965 fue realizada una inoculación intracerebral de fosfato de Al en conejos, la que resultó en una degeneración neurofibrilar que era significativamente semejante a la degeneración neurofibrilar de la Enfermedad de Alzheimer (EA); a partir de ese resultado se inició la relación entre el Al y la EA. En 1973, fue publicado el primer artículo que demostró el aumento de la concentración de Al en los cerebros de pacientes con la EA⁽³⁾.

La EA es una enfermedad neurodegenerativa, que predomina en la población senil, caracterizada clínicamente por la pérdida progresiva de la memoria y de otras habilidades cognitivas y patológicamente por una pérdida neuronal severa, proliferación glial y placas amiloides compuestas por la proteína β -amilóide (A β) rodeadas de terminaciones nerviosas degeneradas y por un ovillo neurofibrilar⁽⁴⁾. El diagnóstico de esa patología es confirmado cuando son excluidas otras causas de demencia, ya que solamente la necropsia permite establecer un diagnóstico definitivo de la EA⁽⁵⁾.

La EA es probablemente el resultado de un proceso multifactorial en el cual están incluidos componentes genéticos y ambientales; se supone que las características genéticas de los individuos modulan a las exposiciones ambientales. Entre los factores de riesgo ambientales, relacionados con el desarrollo de la EA, se encuentran la exposición al Al, que es uno de los factores potenciales de riesgo ambiental más estudiado. La EA también ha sido relacionada con otros factores de riesgo, como es el factor de riesgo químico, que se refiere a la reducción de neurotransmisores, que serían responsables por el desempeño intelectual y de comportamiento en los cerebros de pacientes portadores de la EA⁽⁶⁾.

Otro factor de riesgo es el gen de la susceptibilidad de la apolipoproteína y que se relaciona con la EA⁽⁵⁾. Algunos investigadores piensan que alteraciones en las neuronas en el envejecimiento pueden llevar a una respuesta autoinmune, dando origen a la EA⁽⁶⁾.

También existe la hipótesis de estar asociado con las alteraciones de la barrera hematoencefálica y con traumatismos craneanos graves, que lleven a la pérdida de la consciencia y a un posterior desarrollo de la EA⁽⁶⁾. La edad y el historial familiar de demencia aparecen como los factores de riesgo más importantes en la etiología de la enfermedad.

Debido a que en el envejecimiento ocurre una disminución natural de la capacidad de respuesta inmune, el desarrollo de las patologías es más frecuente y más grave en los individuos ancianos. Además de eso, existen los factores extrínsecos, el estilo de vida, las condiciones socioeconómicas y los factores psicosociales y ambientales, determinando alteraciones funcionales, celulares y moleculares, que como consecuencia trae una disminución de la capacidad de manutención del equilibrio homeostático y, por lo tanto, mayor predisposición a las enfermedades⁽⁷⁾.

Datos demográficos y epidemiológicos indican un envejecimiento poblacional en todo el mundo. Se estima que el número de personas afectadas por la EA, en el mundo, supere los 26 millones; en Brasil, se calcula que son cerca de 500 mil las personas que tienen esa enfermedad. El predominio de la enfermedad varía de 1,4% en los individuos que tienen entre 65 y 69 años, a 20,8% entre aquellos que están en el grupo de edad de 85 a 89 años, llegando a alcanzar aproximadamente 38,6% en las edades de 90 a 95 años⁽⁷⁾. La EA representa el 70% del total de enfermedades que afectan a la población geriátrica.

El presente trabajo compiló la evidencia científica existente entre la exposición al Al y el riesgo de desarrollo de la EA, a partir de los resultados de investigaciones publicadas entre 1990 y 2005, utilizando una técnica de revisión bibliográfica reproducible, denominada Revisión Sistemática de Literatura.

METODOLOGÍA

La Revisión Sistemática de Literatura fue conducida siguiendo la secuencia de pasos descritos en la Figura 1.

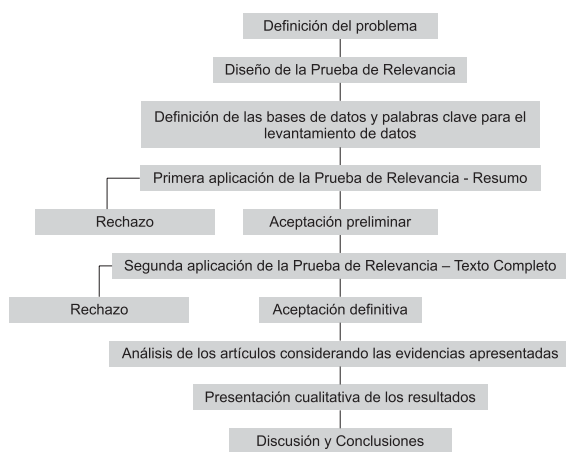


Figura 1 - Diagrama de flujo para realizar una Revisión Sistemática de Literatura⁽⁸⁾

Para realizar el presente estudio fue definido el problema, conociendo la relación que existe entre la exposición al Al y el riesgo de desarrollar la EA. La búsqueda de la literatura fue realizada en publicaciones emitidas entre los años 1990 y 2005, en dos bases de datos, MEDLINE y LILACS, los artículos fueron identificados utilizando las palabras clave: *Aluminium Exposure and Alzheimer Disease* y *Aluminium and Risk for Alzheimer Disease*.

Para seleccionar los estudios fueron utilizados los criterios definidos en la Prueba de Relevancia. Formaron parte de la Revisión Sistemática de Literatura, únicamente los estudios que respondieron afirmativamente a todos los criterios de inclusión, descritos a continuación: a) ¿El estudio trata de la EA y/o de la toxicidad del Al? ; b) ¿El estudio aborda potenciales agentes etiológicos o factores de riesgo para el desarrollo de la EA? ; c) ¿El estudio fue publicado entre enero de 1990 y diciembre 2005?; d) ¿El estudio fue publicado en inglés, castellano, portugués o francés?

La búsqueda en las bases de datos y la aplicación de la Prueba de Relevancia, tanto en los resúmenes como en los trabajos completos, se efectuó por dos investigadores de manera independiente con la finalidad de garantizar la objetividad del método.

La Prueba de Relevancia fue aplicada dos veces; la primera a los resúmenes, después fueron relacionados los artículos que preliminarmente formarían parte de la investigación⁽⁸⁾; seguidamente se captaron todos los artículos completos para la aplicación de la segunda Prueba de Relevancia. Leídos los trabajos se realizó la confirmación de su inclusión o exclusión en la investigación. Las divergencias sobre la inclusión o exclusión de algunos trabajos, fueron dirimidas por un tercer investigador, siguiendo las recomendaciones de la Fundación Cochrane. Las revisiones bibliográficas, editoriales o de comunicaciones no se incluyeron en la Revisión Sistemática de Literatura.

Una vez seleccionados los estudios completos, las informaciones fueron analizadas y organizadas en cuadros sinópticos que incluían la referencia bibliográfica. Así, a partir de los resultados de esa investigación se consolidó la evidencia experimental existente entre la relación de exposición al Al y el riesgo de desarrollo de la EA.

RESULTADOS

En el presente levantamiento fueron obtenidos 174 estudios relacionados con la temática. Después de la primera aplicación de la Prueba de Relevancia fueron seleccionados 69 trabajos y excluidos 16 por no poseer resúmenes, 40 por no responder afirmativamente a todas las preguntas de la Prueba de Relevancia, 43 por tratarse de artículos de revisión y 6 por ser de comentarios. De los 69 trabajos seleccionados con la primera aplicación de la Prueba de Relevancia, fueron obtenidos 46 artículos completos.

Los 46 estudios obtenidos fueron revisados y analizados con el objetivo de identificar el tipo de relación existente entre el Al y EA. Después de la segunda aplicación de la Prueba de Relevancia, fueron seleccionados 34 estudios y excluidos 12 artículos; 2 por ser de comentarios, 6 por no responder afirmativamente a todas las preguntas de la Prueba de Relevancia y 4 por ser revisiones. De

los 34 artículos seleccionados para la investigación 68% (23 estudios) establecieron una relación entre el Al y la EA, 23,5% (8 estudios) no presentaron datos conclusivos y 8,5% (3 estudios) no establecieron ninguna relación entre el Al y EA. En

la Tabla 1, constan los estudios que no presentaron datos conclusivos concluyentes o no establecieron relación entre el Al y EA y en la Tabla 2, se presentan los artículos que establecieron relación entre el Al y la EA.

Tabla 1 - Trabajos que no presentaron datos concluyentes o no establecieron ninguna relación entre el Al y EA

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

Tabla 2 - Trabajos que presentaron relación entre la exposición al Al y la EA

Autor y Referencia Bibliográfica	Título
Matsuzaki et al. J. Neurochem 2004 March; 88(6):1345-51.	Metals accelerate production of the aberrant splicing isoform of the presenilin-2.
Dave et al. Brain Res Bull 2002 June; 58 (2):225-33.	Effect of long-term aluminum feeding on kinetics attributes of tissue cholinesterases.
Trippi et al. Mutagenesis 2001 July; 16(4):323-7.	Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familiar Alzheimer's disease patients.
Freitas et al. Cad. Saúde Pública 2001; 17(3):651-60.	Importância da análise de água para a saúde pública em duas regiões do Estado do Rio de Janeiro: enfoque para coliformes fecais, nitrato e alumínio.
Kawahara et al. Brain Res Bull 2001 May; 55(2):211-7.	Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of β -amyloid protein.
Bosetti et al. Neuroreport 2001 March6; 12(4):721-4.	Mitochondrial cytochrome c oxidase subunit III is selectively down-regulated by aluminum exposure in PC12S cells.
Oshiro et al. Biochim Biophys Acta 2000 November 15; 1502(3):405-14.	Glial cells contribute more to iron and aluminum accumulation but are more resistant to oxidative stress than neuronal cells.
Rondeau et al. Am J Epidemiol 2000 July; 152(1):59-66.	Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study.
Tanino et al. Biochem Biophys Res Commun 2000 May; 271(3):620-5.	Increase in phospholipase C-d1 protein levels in aluminum-treated rat brains.
Campbell et al. Proc Soc Exp Biol Med 2000 April; 223(4):397-402.	Aluminum increases levels of β -amyloid and ubiquitin in neuroblastoma but not in glioma cells.
Swegert. et al. Mech Ageing Dev 1999 December; 112(1):27-42.	Effect of aluminium-induced Alzheimer like condition on oxidative energy metabolism in rat liver, brain and heart mitochondria.
Campbell et al. Free Radic Biol Med 1999 May; 26(9-10):1166-71.	Aluminum-induced oxidative events in cell lines: glioma are more responsive than neuroblastoma.
Rogers & Simon. Age Ageing 1999 Mar; 28(2):205-9.	A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease.
Mjoberg et al. Acta Orthop Scand 1997 December; 68(6):511-4.	Aluminum, Alzheimer's disease and bone fragility.
Paik et al. Arch Biochem Biophys 1997 August 15; 344(2):325-34.	Aluminum-induced structural alterations of the precursor of the non-A β component of Alzheimer's disease amyloid.
Neiva et al. Braz. J. méd. biol Res 1997; 30(5):599-604.	Aluminium induces lipid peroxidation and aggregation of human blood platelets.
Tokutake et al. Neurosci Lett 1995 February; 185(2):99-102.	Aluminium detected in senile plaques and neurofibrillary tangles is contained in lipofuscin granules with silicon, probably as aluminosilicate.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal.- Estudio 1- Al produces an age-dependent learning deficit.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudio 4 - Aluminum intoxication reduces hippocampal acetylcholine overflow.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudio 5 - The Al induce learning deficit is associated with attenuation of hippocampal acetylcholine overflow.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudio 6 - The entry of Al into the brain is rapid and is a function of brain site, animal species, and Al form.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudio 7- Steady-state Al brain-blood ratios are <1 for several Al forms, further suggesting active processes at the BBB affect brain Al distribution.
Harrington et al. Lancet 1994 April; 343(8904):993-7.	Alzheimer's-disease-like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients.

DISCUSIÓN

A pesar de la importancia epidemiológica, social y económica de la EA en el mundo, se evidenció, durante la realización del presente trabajo, que son escasos los estudios divulgados en América Latina sobre esta temática. Casi todos los trabajos seleccionados son oriundos de Europa, Estados Unidos, Canadá o Asia; solamente uno de los estudios seleccionados para la investigación es de América Latina, específicamente de Brasil.

La Revisión Sistemática de Literatura realizada, muestra que la EA está asociada a una disminución general del tejido cerebral, con una pérdida localizada de neuronas, principalmente en el hipocampo y en los núcleos basales del cerebro anterior. Un estudio experimental realizado con ratones tratados con Al, demostró que hay una reducción estadísticamente significativa en el peso de los cerebros de los ratones⁽⁹⁾. Dos aspectos microscópicos son característicos de la EA; las placas amiloides extracelulares, también llamadas placas seniles, que consisten en depósitos extracelulares de proteína A β , y los ovillos neurofibrilares intraneuronales, que consisten en

filamentos de una forma fosforilada de una proteína asociada a microtúbulos (Tau). La alteración en el procesamiento de la proteína A β a partir de su precursor, APP (amyloid precursor protein), es reconocida como característica esencial en la patogenia de la EA⁽¹⁰⁾.

Existen dos tipos de proteína A β , la A β 40 y la A β 42. La proteína A β 40 es normalmente producida en pequeñas cantidades, sin embargo la A β 42 posee una superproducción que es consecuencia de mutaciones genéticas. Las dos proteínas se agregan para formar placas amiloides, teniendo la A β 42 mayor tendencia a agregarse que la A β 40, constituyéndose en la principal responsable de la formación de las placas amiloides. La A β 40 y la A β 42 son producidas por el clivaje proteolítico de una proteína precursora amiloide, la APP, que es una proteína de membrana mayor y normalmente formada por muchas células, incluyendo neuronas del sistema nervoso central⁽¹⁰⁾. Las mutaciones de los genes de la APP facilitan la formación de A β , particularmente de la A β -42 (Figura 2), con el consecuente aumento de la formación de placas amiloides⁽¹⁰⁾. Se observó que el Al aumenta la neurotoxicidad de la proteína A β , la degeneración de neuronas expuestas al Al y también la agregación de la proteína A β ⁽¹¹⁾.

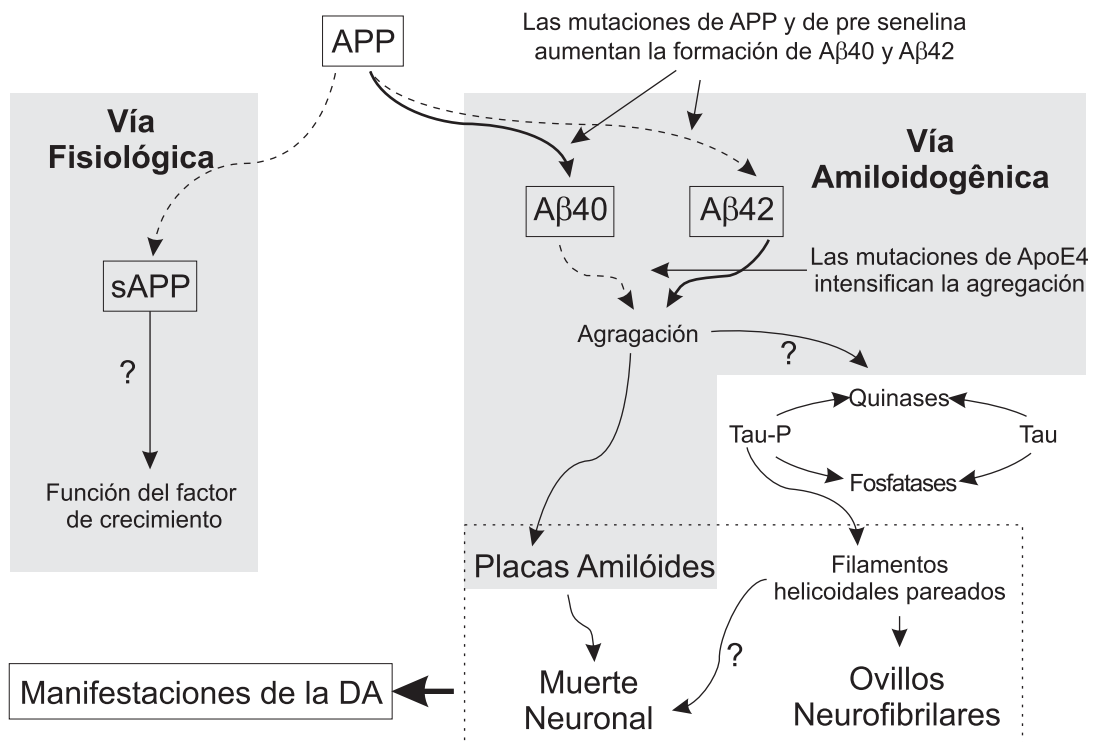


Figura 2 - Diagrama adaptado sobre el procesamiento de la APP. La vía fisiológica da origen a la APP; las mutaciones en la APP dan origen a la A β , la agregación es favorecida por mutaciones en el gen ApoE4. Desencadenamiento de la formación de ovillos neurofibrilares y procesos de muerte neuronal; manifestaciones de la EA⁽¹⁰⁾

La proteína Tau se torna anormalmente fosforilada en la EA, siendo depositada intracelularmente bajo la forma de filamentos helicoidales pareados con aspecto microscópico característico. Cuando la célula muere, esos filamentos se agregan como ovillos neurofibrilares extracelulares. Hay una fuerte influencia de los iones del Al en la fosforilación, que puede ser la causa para que los ovillos neurofibrilares contengan microtúbulos hiperfosforilados asociados a la proteína Tau. Es posible que la fosforilación de la proteína Tau sea intensificada debido a la existencia de placas amiloides. Su fosforilación compromete el transporte axonal rápido, un proceso que depende del microtúbulo⁽¹⁰⁾.

El aumento en la concentración de Al favorece la formación de la proteína Tau y, consecuentemente, la formación de ovillos neurofibrilares⁽¹²⁾. En un trabajo anterior fue descubierto que las placas amiloides son cercadas por células gliales reactivas, así, la exposición al Al puede activar los procesos de oxidación de las células gliales que a su vez pueden, indirectamente, afectar la integridad de las neuronas⁽¹³⁾.

La degeneración de las neuronas observada en la EA también puede ocurrir por estrés oxidante. El estrés oxidante se refiere a condiciones como, por ejemplo, de hipoxia, caracterizadas por comprometimiento de los mecanismos protectores, de modo que las neuronas se vuelven más susceptibles a la lesión excitotóxica, el estrés oxidante es inducido en los cerebros expuestos al Al⁽¹⁰⁾.

En un estudio epidemiológico, fue demostrado que individuos que acostumbraban ingerir alimentos con altos contenidos de Al, presentaron un riesgo dos veces mayor para desarrollar la EA⁽¹⁴⁾.

Algunos estudios mostraron que la exposición prolongada de los ratones a la sal soluble de Al puede desarrollar la EA, con pérdida neuronal selectiva y pérdida de la función colinérgica. El Al también reduce la transmisión de acetilcolina y atenúa su liberación, causando una disminución de los reflejos. El Al aparece como un reductor de la actividad neuronal,

mostrando una semejanza con la disminución de la acción colinérgica en la EA. El Al indujo alteraciones de comportamiento únicamente en conejos adultos y no en los jóvenes. Así los cerebros maduros son más susceptibles a la toxicidad del Al que los cerebros inmaduros⁽¹⁵⁾.

CONSIDERACIONES FINALES

Los resultados demuestran que 68% de los trabajos analizados presentan al Al como uno de los factores de riesgo para la EA, comprobando y describiendo los mecanismos toxicológicos a través de los cuales el Al afecta al tejido nervioso.

En este estudio se destaca la necesidad de comprender la importancia de los factores ambientales, en especial la exposición al Al, como determinantes en el proceso salud enfermedad de la población, realzando su potencial para afectar, positiva o negativamente, los procesos naturales del envejecimiento.

Al hacer una evaluación general de los trabajos se verificó que según un importante grupo de investigadores, el Al interviene en diversos procesos neurofisiológicos responsables de la degeneración característica de la EA. Así, la evidencia científica demuestra que durante los últimos años, el Al viene siendo asociado con el desarrollo de la EA. Por lo tanto, la prevención a la exposición a ciertos factores ambientales como el Al, entre otros, podrían disminuir la incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas como la EA, que en los últimos años adquirieron una gran importancia para la salud colectiva en todo el mundo.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio contó con el apoyo financiero del CNPq, a través de la concesión de beca de iniciación científica CNPq/PIBIC (Proceso N° 111339/2004-9) y de la CAPES - Programa ProDoc/CAPES (Proceso N° 00023/03-5).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martyn CN, Coggan D, Inskip H, Lacey RF, Young WF. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997 May; 8(3):281-6.

2. Bates AJ. Water as consumed and its impact on the consumer-do we understand the variables? *Food Chem Toxicol* 2000; 38(1 Suppl):29-36.

3. Alfrey AC. Aluminium and renal disease. In: Bourke E, Mallick NP, Pollak VE. *Moving points in nephrology*. *Contrib Nephrol* 1993; 102:110-24.

4. Selkoe DJ. Normal and abnormal biology of the beta-amyloide precursor protein. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17:489-517.
5. Yokel RA. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology* 2000 October; 21(5):813-28.
6. Associação Brasileira do Alumínio. Alumínio e saúde. 2ª ed. São Paulo (SP): ABAL; 2000.
7. Freitas EV, Py L, Neri AL, Cancado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2002.
8. Segura-Muñoz SI, Takayanagui AMM, Lopes TM, Trevilato TMB, Hering SE. Estudo do efeito neurotóxico da exposição ocupacional ao manganês, mercúrio e chumbo utilizando como ferramenta metodológica a revisão sistemática de literatura. *Mundo da Saúde* 2003 outubro-dezembro; 27(4):589-95.
9. Tanino H, Shimohama S, Sasaki Y, Sumida Y, Fujimoto S. Increase in phospholipase C- α 1 protein levels in aluminum-treated rat brains. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 May; 271(3):620-5.
10. Hang HP, Dale MM, Ritter M. *Farmacologia*. 4ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2001.
11. Kawahara M, Midori K, Kuroda Y. Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of β -amyloid protein. *Brain Res Bull* 2001 May; 55(2):211-7.
12. Campbell A, Kumar A, La Rosa FG, Prasad KN, Bondy SC. Aluminum increases levels of beta-amyloid and ubiquitin in neuroblastoma but not in glioma cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 2000 April; 223(4):397-402.
13. Campbell A, Prasad KN, Bondy SC. Aluminum-induced oxidative events in cell lines: Glioma are more responsive than neuroblastoma. *Free Radic Biol Med* 1999 May; 26(9-10):1166-71.
14. Rogers MA, Simon DG. A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease. *Age Ageing* 1999 March; 28(2):2205-9.
15. Yokel RA, Allen DD, Meyer JJ. Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal. *Neurobiology* 1994 December; 14(6):791-808.