

FACULDADE LABORO  
ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA FUNCIONAL E NUTRIÇÃO  
ESPORTIVA

**ANDREIA DE JESUS FERREIRA BARROS**

**EFEITO DA VITAMINA E SOBRE O DECLÍNIO FUNCIONAL DA DOENÇA  
DE ALZHEIMER: uma revisão de literatura**

São Luís  
2017

**ANDREIA DE JESUS FERREIRA BARROS**

**EFEITO DA VITAMINA E SOBRE O DECLÍNIO FUNCIONAL DA DOENÇA  
DE ALZHEIMER: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Especialização da  
Faculdade Laboro para obtenção do título de  
Especialistas em Nutrição Clínica Funcional  
e Nutrição Esportiva.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Ma. Mônica Araújo  
Batalha

São Luís

2017

Barros, Andreia de Jesus Ferreira

Efeito da vitamina e sobre o declínio funcional da doença de alzheimer: uma revisão de literatura / Andreia de Jesus Ferreira Barros -. São Luís, 2017.

Impresso por computador (fotocópia)

19 f.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Nutrição Clínica Funcional e Nutrição Esportiva da Faculdade LABORO como requisito para obtenção de Título de Especialista em Nutrição Clínica Funcional e Nutrição Esportiva. -. 2017.

Orientadora: Profa. Ma. Mônica Araújo Batalha

1. Doença de Alzheimer. 2. Vitamina E. 3. Antioxidante. 4. Tocoferol. I. Título.

CDU: 616.892.3

**ANDREIA DE JESUS FERREIRA BARROS**

**EFEITO DA VITAMINA E SOBRE O DECLÍNIO FUNCIONAL DA DOENÇA  
DE ALZHEIMER: ESTUDO DE REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Especialização da  
Faculdade Laboro para obtenção do título de  
Especialistas em Nutrição Clínica Funcional  
e Nutrição Esportiva.

Orientadora: Ma. Mônica Araújo Batalha

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Mônica Araújo Batalha** (Orientadora)

Mestre em Saúde Coletiva

Universidade Federal do Maranhão

---

**Examinador 1**

---

**Examinador 2**

# EFEITO DA VITAMINA E SOBRE O DECLÍNIO FUNCIONAL DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ESTUDO DE REVISÃO

ANDREIA DE JESUS FERREIRA BARROS<sup>1</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva que provoca demência, comprometendo, ao longo de sua lenta evolução, a autonomia dos pacientes, representando 60 a 70% dos casos a nível mundial. **Objetivo:** Avaliar, através de uma revisão de literatura, os possíveis papéis da vitamina E, na prevenção da doença de Alzheimer. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica realizada nas bases de dados Scielo, LILACS e BVS, selecionando vários estudos observacionais e clínicos que avaliaram a relação dos vários congêneres da vitamina E e a doença de Alzheimer. As palavras introduzidas para pesquisa foram “Vitamina E”, “Doença de Alzheimer”, “Tocoferol”, “Nutrição” e “Antioxidantes”. As associações foram vitamina E e Doença de Alzheimer, tocoferol e Doença de Alzheimer, nutrição e Doença de Alzheimer, antioxidantes e Doença de Alzheimer. **Resultados e Discussão:** Os estudos apresentados mostraram que apesar de não haver reversão da doença, a progressão do declínio cognitivo foi retardada. Além disso, o  $\alpha$ -tocoferol, apesar de ser o mais estudado, talvez não seja o mais eficaz para prevenção ou tratamento da doença de Alzheimer. **Conclusão:** Os achados da presente revisão demonstram que a vitamina E tem provável efeito de retardar a progressão da doença e que as ingestões combinadas das formas de tocoferol podem ser mais importantes que tocoferol sozinho nas relações de proteção para doença de Alzheimer e declínio cognitivo.

**Palavras - chave:** Doença de Alzheimer. Vitamina E. Antioxidante. Tocoferol.

<sup>1</sup> Especialização em Nutrição Clínica, Funcional e Esportiva pela Faculdade Laboro, 2017.

# EFFECT OF E VITAMIN ON THE FUNCTIONAL DECLINE OF ALZHEIMER'S DISEASE: REVIEW STUDY

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disease that causes dementia, compromising, during its slow evolution, the autonomy of the patients, representing 60 to 70% of the cases worldwide. **Objective:** To evaluate, through a literature review, the possible roles of vitamin E in the prevention of Alzheimer's disease. **Materials and Methods:** This is a literature review performed on the SciELO, LILACS and BVS databases, selecting several observational and clinical studies that evaluated the relationship between the various congeners of vitamin E and Alzheimer's disease. The words introduced for research were "Vitamin E", "Alzheimer's Disease", "Tocopherol", "Nutrition" and "Antioxidants". The combinations for search were Vitamin E and Alzheimer's Disease, Tocopherol and Alzheimer's Disease, Nutrition and Alzheimer's Disease, Antioxidants and Alzheimer's Disease. **Results And Discussion:** The studies showed that even if there was no reversal of the disease, the progression of the cognitive decline was delayed. In addition,  $\alpha$ -tocopherol, although it is the most studied, may not be the most effective for prevention or treatment of Alzheimer's disease. **Conclusion:** The findings of this review demonstrated that vitamin E has a likely effect of slowing the progression of the disease and that the combined intakes of tocopherol forms may be more important than tocopherol alone in protective relationships for Alzheimer's disease and cognitive decline

**Keywords:** Alzheimer's disease. Vitamin E. Antioxidants. Tocopherols.

## 1. INTRODUÇÃO

A pirâmide etária no Brasil vem sofrendo mudanças notáveis nas últimas décadas (APRAHAMIAN *et al.*, 2009). Estima-se que, considerando a população mundial, o número de pessoas com 60 anos ou mais irá crescer mais de 300% nos próximos 50 anos, passando de 606 milhões em 2000 para quase dois bilhões em 2050. Uma decorrência do processo de envelhecimento populacional é o aumento significativo na prevalência de doenças crônicas degenerativas. Dentre elas, destacam-se as demências, sendo a mais comum a Doença de Alzheimer (DA) (SCAZUFCA *et al.*, 2002).

A DA 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 *et al.*, 2007). A alteração na memória interfere na aprendizagem e na lembrança. O indivíduo com o tempo não consegue adquirir nenhum aprendizado novo (ABREU *et al.*, 2005).

Atualmente, esta doença é considerada um problema de saúde pública, em razão do envelhecimento populacional (APRAHAMIAN *et al.*, 2009) e por representar a forma mais comum de demência, sendo responsável por 50 a 60% dos casos (BLENNOW *et al.*, 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 DA atinja 40 milhões de pessoas (BLENNOW *et al.*, 2006).

O tratamento farmacológico da doença é muito limitado, reduzindo-se praticamente à redução dos sintomas passíveis de serem abordados medicamente, o que é comum a todas as formas de demência (PINTO *et al.*, 2005). Além disso, os mecanismos de combate aos radicais livres podem estar alterados na doença. Relata-se na literatura que há concentração elevada de enzimas antioxidantes em algumas regiões do cérebro de pacientes com DA,

quando comparados com indivíduos do grupo controle, sugerindo uma resposta enzimática compensatória após o dano oxidativo (GRUNDMAN, 2000).

Para Sampaio *et al.* (2007), a nutrição exerce importante influência na longevidade e demência associada a DA, e em seus estudos eles observaram que os níveis elevados de colesterol são um alto fator de risco para a DA. A ingestão da vitamina E em quantidade insuficiente está envolvida com elevado dano oxidativo, prejudicando o metabolismo energético.

Nesse contexto, a vitamina E, que é um composto nutricional que funciona como um antioxidante responsável pela varredura de radicais livres no organismo, tem sido de grande interesse na utilização para o tratamento dessa desordem (TABET *et al.*, 2008). Em sua forma ativa  $\alpha$ -tocoferol, é encontrado em lipoproteínas e membranas, atuando no bloqueio da reação em cadeia da peroxidação lipídica, através do sequestro do radical peroxila (SOUSA *et al.*, 2007).

Vários estudos (MORRIS *et al.*, 2005; FELICE *et al.*, 2010 ) apontam sobre efeito protetor significativo da vitamina E na DA. Carretta e Scherer (CARRETTA *et al.*, 2012) afirmam que certas intervenções e inclusões nutricionais podem prevenir a evolução da neurodegeneração, como frutas, vegetais, azeite, peixe, vinho tinto, trigo e outros cereais, reduzindo, assim, o risco de DA.

Diante do citado acima justifica-se neste trabalho a importância da nutrição para prevenção da DA. A ingestão diária da vitamina E pode, possivelmente, auxiliar no metabolismo e fortalecer o sistema imunológico, defendendo o corpo dos danos oxidativos causados pelos radicais livres. Portanto, este artigo centra-se na avaliação da dieta como fator protetor da DA, focando-se no poder antioxidante da vitamina E.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A vitamina E (tocoferol), por ser o principal antioxidante da membrana celular, previne a propagação da peroxidação lipídica (COZZOLINO, 2007). Ela é composta por 4 diferentes formas de tocoferóis ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, e  $\delta$ -) e 4 correspondentes tocotrienóis ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, e  $\delta$ -) (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).

Estudos *in vitro* sugerem que os antioxidantes, incluindo a vitamina E, podem prevenir a disfunção da proteína hiperfosforilada. Além disso, a vitamina E foi relacionada com menor taxa de morte neuronal induzida pela proteína  $\beta$ A em cultura de células hipocámpais e corticais (BOOTHBY *et al.*, 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).

A ingestão alimentar da vitamina E pode representar um papel importante na prevenção do desenvolvimento da DA. O consumo de frutas, vegetais, pão, trigo e outros cereais, azeite, peixe e vinho tinto podem prevenir e reduzir o risco de DA (CARRETTA *et al.*, 2012). No estudo de Morris *et al.* (2005) realizado com 2.889 pessoas, com idades entre 65 a 102 anos, foi realizado um questionário de frequência alimentar no qual verificou-se que o aumento de sua ingestão foi associada a uma redução de 20% de risco de DA, sugerindo que a ingestão da vitamina E exibe um efeito protetor significativo (MORRIS *et al.*, 2005).

Estudos começaram a direcionar-se para o efeito biológico da  $\gamma$ -tocoferol, visto que este tornou-se a principal forma de vitamina E presente na dieta norte-americana, como resultado do uso mais generalizado de óleos de milho e soja, especialmente em alimentos preparados comercialmente. (JIANG *et al.*, 2001) Ambos  $\alpha$ - e  $\gamma$ -tocoferóis reduziram o dano cerebral induzido por isquemia cerebral, quando injetado no cérebro do rato (MISHIMA *et al.*, 2003). O  $\gamma$ -

Tocoferol possui propriedades antiinflamatórias maiores que  $\alpha$ -tocoferol, (JIANG *et al.*, 2003) além de ser um importante eliminador de espécies de nitrogênio reativo (WILLIAMSON *et al.*, 2002; MORTON *et al.*, 2002 ) que foram encontrados em estudos de laboratório para serem contribuintes significativos para a oxidação lipídica no cérebro de pacientes com DA.

Mangialasche *et al.* (2010) desenvolveram um estudo para avaliar os níveis basais sanguíneos dos congêneres da vitamina E em vários indivíduos e a sua relação com o desenvolvimento da DA. Tal estudo foi realizado com a população sueca (232 indivíduos com mais de 80 anos) e teve seguimento de 6 anos. Pacientes com valores do tercil superior em relação ao total de tocoferóis, total de tocotrienóis e total de vitamina E têm risco reduzido de desenvolver DA. Considerando os vários congêneres de forma individual, o risco de desenvolver DA foi menor na presença de níveis elevados de  $\beta$ -tocoferol, enquanto o  $\alpha$ -tocoferol,  $\alpha$ -tocotrienol e  $\beta$ -tocotrienol apresentaram pequeno efeito significativo. Portanto, o efeito neuroprotetor da vitamina E parece estar relacionado com a combinação de vários congêneres e não só com a forma de  $\alpha$ -tocoferol.

Na revisão de Engelhardt *et al.* (2005), encontraram três estudos dos quais um deles, o estudo de corte prospectivo populacional de Morris *et al.*(2002) ,demonstraram redução do risco de DA pela ingestão alimentar de vitamina E. Em outro estudo de Miller *et al.*(2005) concluíram que doses superiores a 400UI/dia devem ser evitadas até que novas evidências de eficácia sejam documentadas, baseadas em ensaios clínicos adequadamente conduzidos devido ao risco maior de mortalidade decorrente de doses elevadas desta vitamina em comparação a doses mais baixas no grupo controle. Porém apenas um estudo de Sano *et al.* (1997) com metodologia aceitável, mostrou algum benefício com uso de dose elevada (2000 UI/dia) de vitamina E.

Existe uma forte associação entre vitaminas ou ácido fólico e função cognitiva (SAMPAIO *et al.*, 2007). Na pesquisa de Felice *et al.*(2010) foi investigado a associação entre os níveis plasmáticos de oito tipos diferentes de vitamina E, e a incidência da DA. A amostra foi constituída por 232 indivíduos, com 80 anos ou mais, e estes foram acompanhados por seis anos para detectar a incidência de DA. O estudo detectou que os níveis plasmáticos elevados de vitamina E são associados com um risco reduzido da DA em idade avançada.

Porém este efeito neuroprotetor de vitamina E pode ser devido a uma combinação de formas diferentes de vitamina E, e não somente  $\alpha$ -tocoferol isolado, como já citado acima.

Uma das principais preocupações prende-se com a dose de vitamina E, sob a forma de suplemento, que se pode testar nos seres humanos sem provocar efeitos adversos. Na suplementação com vitamina E em pessoas com DA, dois ensaios clínicos randomizados multicêntricos, indicaram que poderia haver benefícios na realização da mesma, tendo como objetivo atrasar a progressão da doença, diminuir o stress oxidativo e manter a função cognitiva (PRINCE *et al.*,2014). Grodstein et al. (2003) investigaram a relação entre suplementos de altas doses de antioxidantes e a cognição em amostra constituída por 14.000 mulheres americanas. Em longo prazo os usuários de vitamina E tiveram um desempenho significativamente melhor, concluindo que o uso de suplementos de vitamina E específicas, pode estar relacionado com modestos benefícios cognitivos.

Pavlik et al.(2009) não verificaram resultados deletérios com dose diária de 2000 UI de vitamina E em 847 pacientes com DA, acompanhados durante 15 anos. Neste estudo, os benefícios da ingestão de 1000 UI vitamina E (duas vezes por dia) só surgiram 4 ou mais anos após o início do seguimento dos pacientes. Houve uma diminuição de 29% na taxa de mortalidade comparando os indivíduos que tomaram os suplementos de vitamina E e os controles.

Gackowski et al. (2007) analisaram os danos causados pelo estresse oxidativo e os níveis de antioxidantes no sangue dos indivíduos com DA e doença vascular e pacientes controle. Percebeu-se que o estresse oxidativo é um fator importante na patogênese da doença, sendo provável que o tratamento destes pacientes com antioxidantes possa retardar a progressão da doença. Em outro estudo, demonstraram que combinações da ingestão de alimentos ricos em vitaminas antioxidantes, estava associada a uma menor incidência desta patologia (SHAH,2013).

O nosso cérebro sem os antioxidantes torna-se suscetível, a vitamina E, por exemplo, protege os receptores muscarínicos (SAMPAIO *et al.*, 2007). Petersen et al.(2005) constataram que os estudos ressaltam que a vitamina E

poderá desempenhar um importante papel na terapêutica da DA, não obstante, ensaios clínicos que comprovem os potenciais benefícios desta vitamina no atraso da progressão da doença são escassos e inconsistentes.

No estudo de Ricciarelli et al.(2007) demonstraram que a vitamina E, *in vitro*, é essencial para a função neurológica. Este fato, juntamente com um crescente número de evidências indicam que a ingestão da vitamina E, diminui a peroxidação lipídica e o *stress* oxidativo levando à idéia convincente de que vários distúrbios neurológicos podem ser prevenidos e / ou curados pelas propriedades antioxidantes da vitamina E (RICCIARELLI *et al.*, 2007).

Nishida et al. (2006) demonstraram, por sua vez, que a depleção de  $\alpha$ -tocoferol em ratos transgênicos, com mutação que provoca DA (APPsw), resultava em maior manifestação do fenótipo da doença, nomeadamente, disfunções cognitivas mais precoces e severas. O estudo de Cardoso e Cozzolino (2009), de revisão bibliográfica, concluiu que a literatura tem se mostrado inconclusiva ao relatar os benefícios da suplementação com vitamina E, pois não estabelece as dosagens seguras e eficazes. Os autores sugerem que essa medida não deva ser recomendada com o propósito de prevenir ou tratar a DA.

Luchsinger et al. (2003) acompanharam 980 idosos americanos, de 65 anos ou mais de idade, por quatro anos, com objetivo de determinar se a ingestão de vitaminas antioxidantes diminuiria o risco de DA, por meio de questionários de frequência alimentar. Entretanto, neste estudo, nem a ingestão dietética suplementar, nem o total de vitaminas E, foram associadas a diminuição do risco de DA.

Tabet, Birks, Grimley. (2008) examinaram os efeitos da vitamina E como tratamento para as pessoas com a doença de Alzheimer, através de uma revisão sistemática, entretanto, apenas um estudo identificado preencheu a todos os critérios de inclusão dos autores. Todavia, estes autores detectaram que o estudo foi limitado aos pacientes com doença moderada e considerou seus resultados de difícil interpretação. Deste modo, concluíram que não existem evidências suficientes sobre a eficácia da vitamina E no tratamento da doença

de Alzheimer, o que torna necessário a realização de novos estudos que justifiquem o possível benefício desta vitamina.

Mangialasche et al.( 2013) ressaltaram que os resultados em geral indicaram uma associação entre os níveis séricos elevados de vitamina E e o risco diminuído de déficit cognitivo nos idosos.

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Neste trabalho conclui-se que a vitamina E tem provável efeito de retardar a progressão da doença, diminuir o risco de desenvolvimento, o comprometimento das funções cognitivas, perda de memória, perda de apetite, dificuldades em deglutir, formação de neurotransmissores. Os artigos sugerem que as ingestões combinadas das formas de tocoferol podem ser mais importantes que tocoferol sozinho nas relações de proteção para DA e declínio cognitivo. Isso pode explicar a não unanimidade entre as pesquisas, a ausência de associação relatada em alguns estudos entre DA e uso de suplementos de vitamina E, que tem tradicionalmente contida apenas  $\alpha$ -tocoferol. Outro ponto relevante, é que os estudos existentes não estabeleceram as dosagens seguras dessa vitamina, portanto, é importante ressaltar a necessidade de realização de novas pesquisas antes de recomendar a vitamina E para prevenção da doença.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, I.D., FORLENZA, O.V., BARROS, H.L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Rev. Psiq. Clín.** 2005; vol.32, n. 3, pp: 131-136.

APRAHAMIAN, I., MARTINELLI, J.E, YASSUDA, M.S. Doença de Alzheimer: Revisão da Epidemiologia e Diagnóstico. **Rev Bras Clin Med**, 2009, v.7.

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

BOOTHBY, L.A., DOERING, P.L. Vitamin C and E for Alzheimer's disease. **Ann Pharmacother.** 2005 Dec; vol.39, n.12, pp:2073-80. DOI: 10.1345/aph.1E495.

CARDOSO, B.R., COZZOLINO, S.M.F. Oxidative stress in Alzheimer's disease: the role of vitamins C and E. **Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição.** 2009; vol.34, n.3, pp: 249-259.

CARRETTA, M.B., SCHERER, S. Perspectivas atuais na prevenção da doença de Alzheimer. **Estud. interdiscipl. envelhec.**, Porto Alegre, 2012; vol.17, n.1, pp :37-57.

COZZOLINO, S.M.F. Vitamina E. In: Cozzolino SM. **Biodisponibilidade de nutrientes.** 2. ed. Barueri: Manole, 2007. p. 276-29.

ENGELHARDTI, E., BRUCKI, S.M.T., CAVALCANTI, J.L.S. et al. Tratamento Da Doença De Alzheimer - Recomendações e sugestões do Departamento

Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia **Arq Neuropsiquiatr** 2005; vol. 63, n.4, pp: 1104-1112. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600035>.

FELICE, F.D., MANGIALASCHE, F., KIVIPELTO, L.P. et al. Elevati livelli plasmatici delle forme di vitamina E e riduzione del rischio di malattia di Alzheimer in età avanzata. **G Gerontol** 2010;vol.58,pp:131-140.

GACKOWSKI, D., ROZALSKI, R., SIOMEK, A. et al. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. **J Neurol Sci.** 2008 Mar 15; vol.266, n.1-2, pp :57-62. Epub 2007 Sep 20.DOI: 10.1016/j.jns.2007.08.041.

GRAY, S.L., ANDERSON, M.L., CRANE, P.K. et al. Antioxidant Vitamin Supplement Use and Risk of Dementia or Alzheimer's Disease in Older Adults.**J Am Geriatr Soc.** 2008 Feb;vol.56,n.2,pp:291-5.

GRODSTEIN, F., CHEN, J., WILLETT, W.C. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. **Am J Clin Nutr.** 2003 Apr;vol.77,n.4,pp:975-84.

GRUNDMAN, M. Vitamin e Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. **Am J Clin Nutr.** 2000 Feb;vol.71,n.2,pp:630S-636S.

JIANG, Q., CHRISTEN, S., SHIGENAGA, M.K., AMES, B.N. -Tocopherol, the major form of vitamin E in the US diet, deserves more attention. **Am J Clin Nutr** 2001;vol.74,n.6,pp:714 -22.

JIANG, Q., AMES, B.N. Gamma-tocopherol, but not alphatocopherol, decreases proinflammatory eicosanoids and inflammation damage in rats. **Faseb J** 2003;vol.17,n.8,pp:816 –22.

LUCHSINGER, J.A., TANG, M.X., SHEA, S. et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. **Arch Neurol**. 2003 Feb;vol.60,n.2,pp:203-8.

MAS, E., DUPUY, A.M., SYLVAIN, A. et al. Functional Vitamin E Deficiency in ApoE4 Patients with Alzheimer's Disease. **Dement Geriatr. Cogn. Disord**. 2006 vol.21,n.3,pp:198-204.

MAGIALASCHE, F., KIVIPELTOI, M., MECOCCHI, P. et al. High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced. **Journal of Alzheimer's disease** : JAD. 2010;vol.20,n.4,pp:1029-37.

MANGIALASCHE, F., SOLOMON, A., KÅREHOLT, I. et al. Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults. **Experimental gerontology**. 2013;vol.48, n.12,pp:1428-35.

MILLER, E.R., PASTOR-BARRIUSO, R., DALAL, D. et al. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. **Ann Intern Med**. 2005 Jan 4;vol.142,n.1,pp:37-46

MISHIMA, K., TANAKA, T., PU, F., EGASHIRA, N. et al. Vitamin E isoforms alpha-tocotrienol and gamma-tocopherol prevent cerebral infarction in mice. **Neurosci Lett** 2003;vol.337,n.1,pp:56 – 60.

MORTON, L.W., WARD, N.C., CROFT, K.D. et al. Evidence for the nitration of gamma-tocopherol in vivo: 5-nitro-gamma-tocopherol is elevated in the plasma of subjects with coronary heart disease. **Biochem J** 2002; 364:3– 8.

MORRIS, M.C., EVANS, D.A., BIENIAS, J.L, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. **Arch Neurol.** 2002 Jul;vol.59,n.7,pp:1125-32.

MORRIS, M.C., EVANS, D.A., TANGNEY, C.C, et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. **Am J Clin Nutr.**2005; vol.81,pp:508-14.

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**,2007;vol.43, n.7, pp : 821-825.

NISHIDA, Y., YOKOTA, T., TAKAHASHI, T., UCHIHARA, T. et al. Deletion of vitamin E enhances phenotype of Alzheimer disease model mouse. **Biochem Biophys Res Commun.** 2006; vol.350,pp:530-6.

PAVLIKI, V.N., DOODY, R.S., ROUNTREE, S.D. et al. Vitamin E use is associated with improved survival in an Alzheimer's disease cohort. **Dementia and geriatric cognitive disorders.** 2009;vol.28,n.6,pp:536-40.

PETERSEN, R.C., THOMAS, R.G., GRUNDMAN, M. et al. Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. **N Engl J Med.** 2005; vol.352,n. 23,pp:2379-88.

PINTO, C.G., SÁ, A.B., SOUSA, M. et al. Avaliação Económica da Terapêutica e do Suporte Não Farmacológico da Doença de Alzheimer. **Arquivos de medicina**, 2005;vol.19,n. 5-6,pp:183-190.

PRINCE, M., ALBANESE, E., GUERCHET, M. et al. Nutrition and dementia- a review of available research. **Alzheimer's Disease International**. London; Fev. 2014.

RICCIARELLI, R., ARGELLATI, F., PRONZOATO, M.A. et al. Vitamin E and neurodegenerative diseases. **Mol Aspects Med**. 2007; vol.28,pp:591-606.

SANO, M., ERNESTO, C., THOMAS, R.G. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. **N Engl J Med** 1997;vol.336,pp:1216-1222.

SAMPAIO, H.A.C., SABRY, M.O.D. **Nutrição em Doenças Crônicas**. São Paulo: Atheneu 2007, p.158-168.

SCAZUFCA, M. et al. Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento. **Rev. Saúde Pública** [online].2002, vol.36, n.6, pp.773-778.<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000700018>.

SOUSA, C.M.M., SILVA, H.R., JÚNIOR, G.M.V. et al. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, 2007; vol.30, n.2,pp: 351-355.<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000200021>.

SHAH, R.The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: A systematic review. **J Am Med DirAssoc**.2013;14(6):398–402.

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

TABET, N., BIRKS, J., GRIMLEY, E.J. Vitamina E para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). **La Biblioteca Cochrane Plus**, 4<sup>a</sup> ed., 2008.

WILLIAMSON, K.S., GABBITA, S.P., MOU, S. et al. The nitration product 5-nitrogamma-tocopherol is increased in the Alzheimer brain. **Nitric Oxide**. 2002; Mar;vol.6,n.2,pp:221-7.