

# Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer

## Brain Changes and Histopathological Analysis of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease

Anderson Martelli<sup>a\*</sup>; Fabiana Palermo Martelli<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Faculdade Mogiana do Estado de São Paulo, Curso de Educação Física, SP, Brasil

<sup>b</sup>Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal, Curso de Ciências Biológicas, SP, Brasil

\*E-mail: martellibio@hotmail.com

---

### Resumo

A Doença de Alzheimer - DA é um distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, tornando-se foco de atenção e estudo, tendo em vista o aumento de sua prevalência na população mundial. Esta patologia caracteriza-se pelo achado anátomo-patológico do acúmulo de placas senis e dos emaranhados neurofibrilares no tecido cerebral. A presente revisão faz uma abordagem sobre a DA e as principais alterações cerebrais, como os emaranhados neurofibrilares que se formam a partir do colapso do citoesqueleto neuronal decorrente da hiperfosforilação da proteína Tau, realizando uma abordagem histopatológica desta estrutura. A pesquisa foi realizada a partir de uma revisão bibliográfica da literatura especializada, sendo consultados artigos científicos localizados nas bases de dados Medline, Scielo, Lilacs e o portal de Periódicos CAPES publicados até 2011, utilizando como descritores: Doença de Alzheimer, Emaranhados Neurofibrilares, Proteína Tau e adicionalmente consulta de livros acadêmicos para complementação das informações sobre as alterações histopatológicas dos emaranhados neurofibrilares. Os critérios de inclusão foram: artigos clínicos originais e revisões que apresentassem dados referentes aos distúrbios causados pela DA. A DA é a principal manifestação das demências nos idosos. Histologicamente ocorrem o aparecimento das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares, considerado, hoje, o marcador neurofisiopatológico mais conhecido da DA. Estudos demonstram que a proteína Tau nesta patologia encontra-se modificada pela hiperfosforilação, fator este que ocasiona o aparecimento dos filamentos helicoidais, fundamento de base da neurofibrilas no tecido cerebral.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Emaranhados Neurofibrilares. Proteínas tau.

### Abstract

*Alzheimer's disease (AD) is a progressive impairment of memory and other cognitive functions, and it has become focused by researchers due to its increasing prevalence in world's population. This disease is pathologically characterized by the accumulation of senile plaques and neurofibrillary tangles in the cerebral tissue. The present review brings an approach on the AD and the main brain changes such as the neurofibrillary tangles formed from the neuronal cytoskeleton collapse, resulting from the Tau protein hyperphosphorylation, performing a histopathological approach of this structure. Information was assessed in the literature published in Medline, Scielo, Lilacs and CAPES databases published until 2011, using the keywords: Alzheimer's disease, neurofibrillary tangles, Tau protein; Academic books about the histopathological alterations of neurofibrillary tangles were also assessed. The inclusion criteria were: clinical original articles and reviews that presented data on the disturbances caused by AD. Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia in the elderly. Histologically, the characteristic of AD are the senile plaques and neurofibrillary tangles, considered as the leading cause of AD. There is consistent evidence in the literature to support that the Ttau protein is modified by the hyperphosphorylation, which leads to the appearance of helical filaments that are the basis of neurofibrillary tangles in the cerebral tissues.*

**Keywords:** Alzheimer Disease. Neurofibrillary Tangles. tau Proteins.

---

### 1 Introdução

A importância da memória em nossas vidas é reconhecida por todos. A memória é a retenção dos conhecimentos adquiridos sobre o mundo. Ela transforma o passado em presente. É conhecido o fato de que a memória declina com o envelhecimento. Pesquisadores são desafiados a explicar o que acontece com a memória no processo de envelhecimento (HAMDAN, 2008).

A doença de Alzheimer - DA é a principal causa de declínio cognitivo em adultos, sobretudo nos idosos (FORNELZA, 2005; PAULA *et al.*, 2009), representando mais da metade dos casos de demência. A idade é o principal fator de risco e sua prevalência passa de 0,7% dos 60 a 64 anos de idade para

cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos (FORLENZA, 2005).

Em 1950 havia 214 milhões de idosos com mais de 60 anos no mundo. Estima-se que esta cifra subirá para 1 bilhão de pessoas em 2025 (HAMDAN, 2008). Segundo o Índice Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2012), no ano 2000 o grupo maior de 65 anos representava 5% da população, e em 2010, este número representa 7,4%. Para o ano de 2050, a perspectiva desse grupo etário representará 18% da população brasileira. Sendo a idade o principal fator de risco, a DA constitui um problema crescente em países com alta expectativa de vida, não apenas pelo aumento de pessoas acometidas por esta patologia, mas também por sua repercussão individual, familiar e social (TRENTINI *et al.*, 2009).

Esta patologia foi descrita inicialmente, por Alois Alzheimer, em 1907. Esse neuropatologista alemão relatou o caso de uma paciente de 51 anos que apresentava declínio da memória, acompanhado de vários déficits cognitivos e distúrbios de comportamento (GUERRA *et al.*, 2009; HAMDAN, 2008; IBGE, 2012). A necropsia cerebral revelou extensas lesões com perda neuronal, placas senis e emaranhados neuronais denominados fusos neurofibrilares (ALMEIDA, 1997; HAMDAN, 2008).

Pesquisadores que se dedicam a estudos de doenças complexas de herança multifatorial destacam a DA como a principal demência em idosos (GALLUCCI NETO *et al.*, 2005; HAMDAN, 2008), e sua incidência está estimada em 22 milhões de indivíduos afetados até 2025 (AGNES *et al.*, 2002; MACCIONI *et al.*, 2003).

A DA caracteriza-se por distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. O transtorno da memória afeta também os processos de aprendizado e evocação, com diminuição na aquisição de novas informações e uma piora progressiva até que não haja mais nenhum aprendizado novo (FORLENZA *et al.*, 2005; GUERRA *et al.*, 2009).

Embora haja certa preservação da memória remota em estágios iniciais, a perda de memória é global na evolução da DA. O indivíduo torna-se progressivamente incapaz de desempenhar atividades da vida diária como trabalho, lazer, vida social e de cuidar de si mesmo (cuidar do próprio asseio pessoal, vestir-se e alimentar-se), passando a depender de um cuidador (FORLENZA *et al.*, 2005; GUERRA *et al.*, 2009; INOUE *et al.*, 2010).

Na doença avançada, observa-se afasia, apraxia e agnosia (GUERRA *et al.*, 2009; PAULA *et al.*, 2009), caracterizada pela perda significativa da linguagem, da capacidade de desempenhar tarefas e de nomear pessoas e objetos. Alterações psíquicas e comportamentais, tais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade, estão presentes em até 75% dos casos em algum estágio da evolução da demência, causando grande desgaste para os cuidadores, e necessitando de intervenções farmacológicas pontuais (FORLENZA *et al.*, 2005). O óbito só acontece mais ou menos após 10 a 15 anos de doença, mediante complicações clínicas ou quadros infecciosos (ABREU *et al.*, 2005).

As alterações cerebrais características da DA são as placas senis ou neuríticas e os emaranhados neurofibrilares (HAMDAN, 2008). As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora do amilóide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo beta-amilóide. Os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína Tau (FORLENZA, 2005; HOGLUND *et al.*, 2007; PAULA *et al.*, 2009).

Estas alterações ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, consideradas estruturas essenciais

para os processos de memória. Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos (CUMMINGS *et al.*, 2008; FORLENZA, 2005).

A DA tem um grande impacto na saúde pública, incluindo repercussão no número de medicamentos utilizados. Estudos demonstram eficácia do tratamento em clínicas particulares, porém existem opiniões controversas em relação à eficiência medicamentosa em instituições públicas. Discute-se muito o alto custo do tratamento para os portadores de Alzheimer (SCHWAN, *et al.*, 2007).

Considerando que a DA é uma doença crônico-degenerativa que atinge os idosos, cuja síndrome principal é caracterizada por declínio cognitivo progressivo que ocorre no estado normal de consciência, mas na ausência de distúrbios subagudos e potencialmente reversíveis, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura especializada, abordando as características da DA e descrevendo os aspectos histopatológicos dos emaranhados neurofibrilares, considerado o marcador neurofisiopatológico mais conhecido desta patologia, assim como o papel da Tau na gênese desta estrutura no tecido cerebral.

## 2 Desenvolvimento

Para a composição da revisão foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline, Scielo, Lilacs, portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES e a busca de dados no Google Acadêmico de artigos científicos nacionais e internacionais publicados até 2011 utilizando como descritores: Doença de Alzheimer, Alzheimer's disease, Emaranhados Neurofibrilares, Neurofibrillary tangles, Proteína TAU e adicionalmente consulta de livros acadêmicos para complementação das informações sobre a fosforilação anormal da proteína Tau e formação dos emaranhados neurofibrilares na DA.

Foram selecionados artigos escritos em português, inglês e castelhano, sendo a maioria deles escritos em língua portuguesa (19), inglês (13) e castelhano (1). Dos artigos selecionados e incluídos na pesquisa foram ensaios clínicos, artigos originais, revisões e revisões sistemáticas. Os critérios de elegibilidade foram estudos que apresentassem dados referentes aos distúrbios causados pela DA e as alterações cerebrais como as placas senis ou neuríticas e os emaranhados neurofibrilares que se formam a partir do colapso do citoesqueleto neuronal decorrente da fosforilação anormal da proteína Tau preconizado entre os anos de 1996 até o mais atual 2011. Na leitura e avaliação, os artigos que apresentaram os critérios de elegibilidade foram selecionados por consenso.

### 2.1 Emaranhados Neurofibrilares

Silva (2010) afirma que, durante o processo de envelhecimento, ocorrem diversas alterações macroscópicas e microscópicas no encéfalo, as quais incluem o peso e

volume do órgão, aspecto dos giros e sulcos, volume dos ventrículos, tamanho e número dos neurônios, além da extensão da ramificação dendrítica, número de espículas e de sinapses, acúmulo de pigmento de lipofuscina nos neurônios e células gliais e aparecimento de modificações microscópicas características, como as placas senis e os emaranhados neurofibrilares (AVERSI-FERREIRA *et al.*, 2008).

Segundo Pendlebury e Solomon, (1996) as alterações em nível macroscópico da DA apresentam aspectos

neuropatológicos variáveis e inespecíficos. Porém, Hamdan (2008) relata dois aspectos macroscópicos específicos: a atrofia dos bulbos e tratos olfatórios e o encolhimento do hipocampo, neste caso, em especial, com aumento do corno temporal dos ventrículos laterais.

Através do exame macroscópico do cérebro, é observado grau variável de atrofia cortical, com aumento do volume ventricular e alargamento dos sulcos cerebrais que é mais pronunciado nos lobos frontais, temporais e parietais (CHAI, 2007; KUMAR *et al.*, 2005) Figura 1.

**Figura 1:** Doença de Alzheimer com atrofia cortical evidente e alargamento dos sulcos.



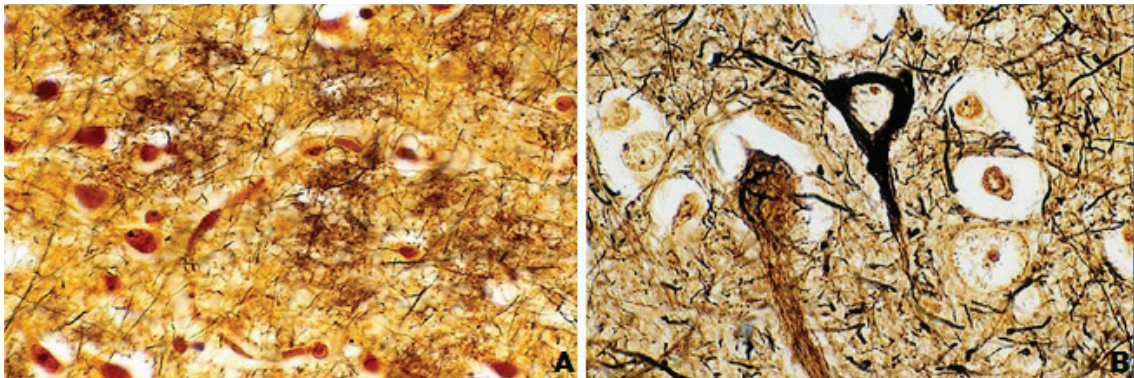
Fonte: (VCU, 2012)

Nos casos de início precoce da doença, abaixo de 65 anos, a atrofia cortical apresenta-se mais pronunciada do que a atrofia central, em oposição aos casos de início tardio, acima de 65 anos, que apresentam atrofia central mais proeminente que a atrofia cortical (PENDLEBURY *et al.*, 1996).

Em relação aos aspectos histológicos e neuropatológicos, a DA caracteriza-se pela maciça perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas (SERENIKIL *et al.*, 2008; TRENTINI, *et al.*, 2009). Estudos sugerem que a morte neuronal procede após a ruptura do citoesqueleto celular (ALMEIDA, 1997).

Com a progressão da doença, ocorre o surgimento de lesões típicas que se manifestam pelo aparecimento de placas senis que contêm depósitos extracelulares de proteína beta-amilóide e fusos ou emaranhados neurofibrilares, localizados normalmente no citoplasma perinuclear (Figura 2), composto de proteínas Tau hiperfosforiladas (CHAI, 2007; COELHO *et al.*, 2009; PENDLEBURY *et al.* 1996; SERENIKIL *et al.* 2008). Essas duas manifestações na DA foram possíveis de serem descritas a partir da década de 1960, com o advento da microscopia eletrônica (FRIDMAN *et al.*, 2004)<sup>2</sup>.

**Figura 2:** Doença de Alzheimer.



Em A, placas neuríticas (senis) difusas e adjacentes umas às outras com depósitos extracelulares de proteína  $\beta$ -amilóide. Em B, emaranhado neurofibrilar preto escuro, ambos com coloração de prata Bielschowsky.

Fonte: Adaptação (VCU, 2012)



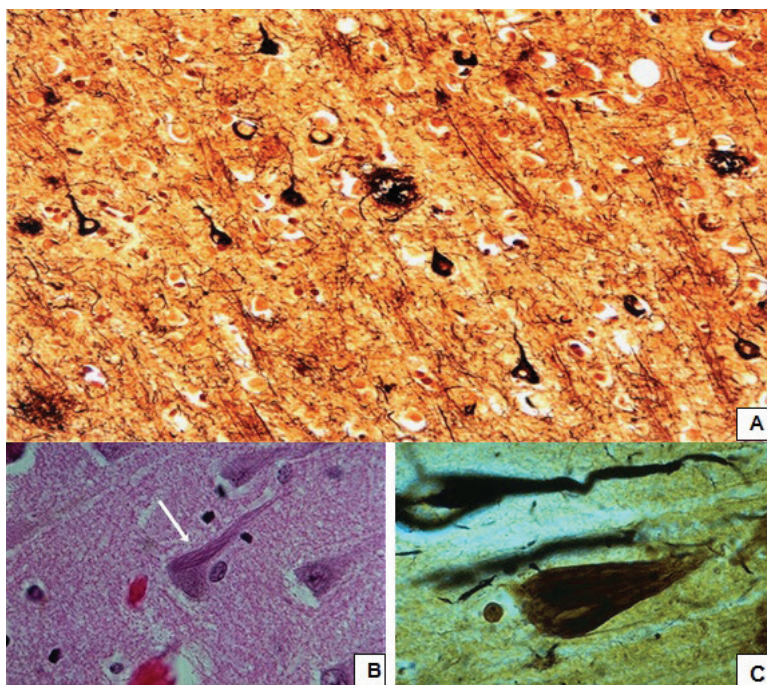
As placas senis são caracterizadas por depósitos extracelulares, compactos e esféricos, rodeados por uma coroa de terminações nervosas em degeneração (Figura 2), compostas por amilóides, astrócitos e células microgliais, formados tanto por dendritos como por axônios (ALMEIDA, 1997; HAMDAN, 2008).

A formação das placas senis está relacionada ao aparecimento de depósitos difusos de peptídeo beta-amilóide (BH4), que vão se tornando mais densos com o passar do tempo. Estudos sugerem que o BH4, inicialmente solúvel, se transforma num peptídeo BH4 insolúvel, formando as placas senis, porém a severidade da demência está mais

correlacionada com os fusos neurofibrilares do que com a presença das placas senis (ALMEIDA, 1997; COELHO *et al.*, 2009; HAMDAN, 2008).

Os fusos ou emaranhados neurofibrilares (Figura 3) são estruturas intraneuronais, compostos por filamentos pareados de característica helicoidal, contendo diversos elementos do citoesqueleto neuronal (HAMDAN, 2008; SERENIKIL *et al.*, 2008). Esses feixes de filamentos no citoplasma dos neurônios deslocam ou circundam o núcleo celular. Nos neurônios piramidais, os filamentos formando os emaranhados neurofibrilares apresentam, frequentemente, uma forma alongada, conforme observado na figura 3B e C.

**Figura 3:** Cortes histológicos dos emaranhados neurofibrilares na DA



Em A, secção do córtex temporal superior mostrando abundantes emaranhados neurofibrilares (Bielschowsky prata x 300). Em B, um emaranhado neurofibrilar (ponta seta) e longos filamentos presentes no interior dos neurônios compostos de filamentos intermediários do citoesqueleto (HE). Em C, Emaranhados neurofibrilares em maior aumento, vistos com uma coloração de prata.

**Fonte:** Adaptação de Neuro Pathology (2012).

Os aglomerados neurofibrilares são visíveis como estruturas fibrilares basofílicas na coloração pela HE, porém são muito bem demonstrados pela coloração com prata, conforme Figura 3.

Diversos estudos têm evidenciado que a proteína Tau, responsável pela formação e manutenção de processos axonais e contatos interneuronais, encontra-se modificada pela adição anormal de fósforo, num processo chamado de fosforilação, que ocasiona o aparecimento dos filamentos helicoidais, fundamento de base dos emaranhados neurofibrilares (ALMEIDA *et al.*, 1997; FORLENZA, 2005; HAMDAN, 2008) causando lesões que podem ser as responsáveis pelo processo de neurodegeneração que ocorre

na DA (MONTEIRO *et al.*, 2011).

A proteína Tau é encontrada na maioria dos tecidos, sendo altamente expressa no sistema nervoso central e periférico. Existem seis isoformas de Tau identificadas em neurônios de mamíferos, cuja função principal é se ligar, estabilizar e promover a associação dos microtúbulos (HARTMANN *et al.*, 2004; POULAIN *et al.*, 2010).

Segundo Monteiro e colaboradores (MONTEIRO *et al.*, 2011), a fosforilação é um mecanismo importante para a regulação da estrutura e função das proteínas dos neurofilamentos, pois é através de seu estado de fosforilação que elas adquirem estabilidade e habilidade de interagir com outras proteínas do citoesqueleto.

Assim, a fosforilação da Tau em seus sítios específicos de ligação é o que garante seu funcionamento normal (MONTEIRO *et al.*, 2011), sendo que sua fosforilação inapropriada resulta em disfunção e menor viabilidade celular. Segundo Lee *et al.* (2001) e Monteiro *et al.* (2011), todas as doenças neurodegenerativas envolvidas com a proteína Tau apresentam esta proteína anormalmente fosforilada.

Evidências experimentais indicam que a excitação de receptores colinérgicos muscarínicos está associada à fosforilação da proteína Tau. A ativação destes receptores resulta em ativação de uma proteína quinase C, que por sua vez conduz à inativação da proteína quinase GSK-3, responsável pela fosforilação da proteína Tau (CALIMAN *et al.*, 2005).

Admite-se que anos antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeos beta-amilóide e seu respectivo acúmulo nas porções mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica. À medida que esse processo evolui, somam-se as reações gliais inflamatórias e oxidativas, além do comprometimento do citoesqueleto, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares e à conversão das placas senis em neuríticas (ALMEIDA, 1997; FORLENZA, 2005).

O diagnóstico desta doença em vida é uma formulação probabilística que depende da caracterização do quadro clínico e da exclusão de outras causas de demência. Não existe um marcador clínico ou laboratorial patognomônico (SILVA *et al.*, 2010), porém Diniz e Forlenza (2007) relatam biomarcadores com maior potencial de aplicação clínica no futuro próximo, determinados no líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo os títulos do peptídeo beta-amilóide e da proteína Tau (total e fosforilada). Nos pacientes com DA, observam-se diminuição dos níveis do peptídeo beta-amilóide e aumento dos títulos de Tau total e fosforilada, em relação aos idosos cognitivamente normais (DINIZ *et al.*, 2007)

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser feito mediante análise histopatológica do tecido cerebral *post-mortem* (GALLUCCI NETO *et al.*, 2005; HARTMANN *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2010). Alguns parâmetros de neuroimagem, associados à novas tecnologias, também podem, em futuro próximo, contribuir para o diagnóstico precoce da DA (GALLUCCI NETO *et al.*, 2005). Entre essas perspectivas, podemos citar a determinação volumétrica sequencial de regiões cerebrais de interesse, através de ressonância magnética estrutural (PENNANEN *et al.*, 2004).

### 3 Conclusão

Cem anos após a caracterização clínica e patológica por Alois Alzheimer, o diagnóstico precoce da DA continua a representar um importante desafio na prática médica. O maior desafio no século XXI será cuidar de uma população de mais de 32 milhões de idosos, a maioria com níveis socioeconômico e educacional baixos e uma alta prevalência de doenças crônicas e incapacitantes. Nos últimos anos

importantes avanços metodológicos e tecnológicos permitiram a abertura de uma nova área de pesquisa da doença, através da Biologia Molecular, referente aos emaranhados neurofibrilares e formação das placas senis. A linha de pesquisa referente à DA é relativamente recente no Brasil e precisa se desenvolver com rapidez para permitir estratégias de saúde pública adequada às características da população. O sistema de saúde terá de enfrentar uma crescente demanda por procedimentos diagnósticos e terapêuticos das doenças crônicas não transmissíveis, principalmente as cardiovasculares e neurodegenerativas como DA. Estudos vêm sendo desenvolvidos a respeito da patogênese da DA, o que, certamente, levará ao surgimento de tratamentos mais específicos e eficazes. É possível vislumbrar para um futuro próximo, o desenvolvimento de drogas capazes de evitar a fosforilação anormal da Tau, evitando, assim, a formação dos emaranhados neurofibrilares. A descoberta de um “marcador biológico” confiável permitiria o estudo longitudinal de populações de risco, o que seria fundamental para o desenvolvimento de estratégias adequadas de prevenção da doença.

### Referências

- ABREU, I.D.; FLORENZA, O.V.; BARROS, H.L. Alzheimer Disease: Correlation between Memory and autonomy. *Rev. Psiq. Clin.*, v.32, n.3, p.131-136, 2005.
- AGNES, L.; NISHIMURA, A.L.; OLIVEIRA, J.R.M.; *et al.* Doenças de Alzheimer: Diferenças éticas nos genes de susceptibilidade. *Rev. Alzheimer Hoje* v.3, n.1, p.21-29, 2002.
- ALMEIDA, O.P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? *Rev. Ass. Med. Brasil*, v.43, n.1, p.77-81, 1997.
- AVERSI-FERREIRA, T.A.; RODRIGUES, H.G.; PAIVA, L.R. Efeitos do envelhecimento sobre o encéfalo. *RBCEH*, v.5, n.2, p.46-64, 2008.
- CALIMAN, G.T.; OLIVEIRA, R.M.W. Novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer. *Iniciação Científica CESUMAR*, v.7, n.2, p.141-146, 2005.
- CHAI, C.K. The genetics of Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.*, v.22, n.1, p.37-41, 2007.
- CLARK, D.G.; MENDEZ, M.F.; FARAG, E.; *et al.* Clinicopathologic Case Report: Progressive Aphasia in a 77-Year-Old Man. *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, v.15, n.2, p.231-238, 2003.
- COELHO, F.G.M.; SANTOS-GALDUROZ, R.F.; GOBBI, S.; *et al.* Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Rev. Bras. Psiquiatr.* v.31, n.2, p.163-170, 2009.
- CUMMINGS, J.L.; MACKELL, J.; KAUFER, D. Behavioral effects of current Alzheimer's disease treatments: a descriptive review. *Alzheimers Dement.*, v.4, p.49-60, 2008.
- DINIZ, B.S.O.; FORLENZA, O.V. Uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín.*, v.34, n.3, p.144-145, 2007.
- FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín.*, v.32, n.3, p.137-148, 2005.
- FRIDMAN, C. *et al.* Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clín.*, v.31, n.1, p.19-25, 2004.

- GALLUCCI NETO, J.; TAMELINI, M.G.; FORLENZA, O.V. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev. Psiq. Clín.*, v.32, n.3, p.119-130, 2005.
- GUERRA, A.S. *et al.* Estudo prospectivo na avaliação do deterioro cognitivo de pacientes com demência de Alzheimer. *Neurobiologia*, v.72, n.1, 2009.
- HAMDAN AC. Avaliação neuropsicológica na doença de alzheimer e no comprometimento cognitivo leve. *Psicol. Argum.*, v.26, n.54, p.183-192, 2008.
- HARTMANN, A.P.B.J.; ALMEIDA, S.M.; LIVRAMENTO, J.A.; *et al.* Hyperphosphorylated tau protein in the cerebrospinal fluid of patients with alzheimer's disease and other dementias. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v.62, n.3, p.751-755, 2004.
- HOGLUND, K.; BLENNOW, K. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels: implications for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, v.21, n.6, p.449-462, 2007.
- IBEGE - Índice Brasileiro de Geografia e Estatística. 2012. [acesso em 20 mar 2012]. Disponível em [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia\\_visualiza.php?id\\_noticia=1866&id\\_pagina=1](http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1866&id_pagina=1)
- INOUYE, K.; PEDRAZZANI, E.S.; PAVARINI, S.C.I. Influência da Doença de Alzheimer na percepção da qualidade de vida do idoso. *Rev. Esc. Enferm. USP*, v.44, n.4, p.1093-1099, 2010.
- KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; FAUSTO, N. *Robbins e Cotran Patologia*. Bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- LEE, V.M.; GOEDERT, M.; TROJANOWSKI, J.Q. Neurodegenerative tauopathies. *Ann. Rev. Neurosc.*, v.24, p.1121-1159, 2001.
- MACCIONI, C.; ARZOLA, M.E.; MUJICA, E.; *et al.* Nuevos paradigmas em el estudio de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiatr.*, v.41, n.2, p.21-29, 2003.
- MONTEIRO, M.R.; KANDRATAVICIUS, L.; LEITE, J.P. O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.*, v.17, n.1, p.17-23, 2011.
- NEURO PATHOLOGY. 2012. Disponível em: <http://www.proprofs.com/flashcards/cardshowall.php?title=neuro-pathology>
- PAULA, V.J.R.; GUIMARÃES, F.M.; DINIZ, B.S.; *et al.* Alzheimer's disease: amyloid-beta, Tau protein or both? *Dement. Neuropsychol.*, v.3, n.3, p.188-194, 2009.
- PENDLEBURY, W.W.; SOLOMON, P.R. A doença de Alzheimer. *Clin. Symp.*, v.48, n.3, p.3-9, 1996.
- PENNANEN, C.; KIVIPELTO, M.; TUOMAINEN, S.; *et al.* Hippocampus and Entorhinal Cortex in Mild Cognitive Impairment and Early AD. *Neurobiol. Aging.*, v.25, n.3, p.303-310, 2004.
- POULAIN, F.E.; SOBEL, A. The microtubule network and neuronal morphogenesis: Dynamic and coordinated orchestration through multiple players. *Mol. Cell. Neurosci.*, v.43, p.15-32, 2010.
- SCHWAM, E.M.; ABU-SHAKRA, S.; DEL VALLE, M.; *et al.* Health economic and the value Therapy in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.*, v.3, p.143-151, 2007.
- SERENIKII, A.; VITAL M. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e Farmacológicos *Rev. Psiquiatr.*, v.30, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n1s0/v30n1a02s0.pdf>
- SILVA, A.F.; GIRARDI, J.M.; RAPOSO, N.R.B. Uso das estatinas na doença de Alzheimer: uma revisão. *HU Rev.*, v.36, n.3, p.239-244, 2010.
- TRENTINI, C.M.; GONÇALVES, M.T.A. Os métodos de investigação na pesquisa junto a cuidadores de idosos com a Doença de Alzheimer. *Psico*, v.40, n.3, p.308-318, 2009.
- VCU Department of Pathology. Neuropathology for Medical Students. [acesso em 10 maio 2012]. Disponível em [http://www.pathology.vcu.edu/WirSelfInst/neuro\\_medStudents/dementias.html](http://www.pathology.vcu.edu/WirSelfInst/neuro_medStudents/dementias.html)