

AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO DA FUNÇÃO COGNITIVA NA DOENÇA DE ALZHEIMER E SUA CORRELAÇÃO COM OS NÍVEIS SÉRICOS DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

Lariza Valoes Carvalho^{1,3}, Marlos Antônio Borges²; Eugênia Emília Walquíria Inês Molinari-Madlum^{1,4}

¹Laboratório de Imunopatologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás. CEP: 74001-970, Brasil.

²Hospital Geral de Goiânia Anis Rassi.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, Fator de necrose tumoral alfa, Mini-exame do estado mental, função cognitiva.

1- INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica degenerativa caracterizada pela progressiva perda de memória, dano cognitivo e demência, resultante da perda de neurônios e de conexões sinápticas (YANG et al., 2009; RIBIZZI et al., 2010).

Os sintomas da Doença de Alzheimer aparecem com a evolução da doença e à medida que as funções cognitivas vão sendo perdidas. Primeiramente, é observado o agravo da memória anterógrada e do senso localizatório, depois a incapacidade de repetir e executar gestos e a inabilidade em operar instrumentos, vestir-se, comer e copiar figuras. Numa fase mais tardia da enfermidade pode ocorrer completa apatia, incapacidade de deambular, convulsões e, por fim, o coma e óbito. Um paciente com DA também apresenta mudanças de humor e desorientação no tempo e no espaço (HUEB, 2008).

Vários estudos relatam o envolvimento do sistema imune na patogênese e/ou na progressão da DA. Dessa forma, um papel particular parece ser iniciado pelas citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (RIBIZZI et al., 2010).

As respostas da neuroinflamação e da resposta imune inata na DA incluem a ativação da micróglia, astrócitos e do sistema complemento, assim como um aumento na expressão de citocinas e nas respostas das proteínas de fase aguda (YANG et al., 2009).

Revisado pelo orientador

² Pesquisador do projeto

³ Orientanda, E-mail: lariza14@hotmail.com

⁴ Profa. Dra./ Orientadora; E-mail: molinari@iptsp.ufg.br

O cérebro dos pacientes com DA apresenta atrofia cortical difusa, presença de um grande número de placas senis e novos neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal (SMITH, 1999).

A função cognitiva de um paciente com DA vai sendo comprometida com a evolução da doença. Nos estágios iniciais da DA o paciente apresenta dificuldade em pensar com clareza, começa a ter lapsos de memória, se confunde facilmente e apresenta menores rendimentos funcionais em tarefas complexas, e começa a mostrar indícios de desorientação no espaço. Tende a esquecer fatos recentes e apresenta dificuldade em armazenar novas informações. Com o tempo a doença vai progredindo e o paciente passa a ter dificuldades em executar tarefas mais simples como vestir-se, alimentar-se, utilizar utensílios domésticos. Na fase mais avançada da doença, o paciente perde a capacidade de funcionar independentemente e torna-se dependente de uma pessoa para ser o seu cuidador. Nessa fase as funções cognitivas desaparecem por completo, o paciente perde a capacidade de andar, sorrir, sentar, engolir, entender e utilizar a linguagem, e o indivíduo pode se tornar agitado e irritável (OLIVEIRA et al., 2005; ABREU, FORLENZA & BARROS, 2005).

Vários testes são utilizados para auxiliar o diagnóstico de demência como: teste cognitivo de Cambridge (CAMCOG), escala Blessed, o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), teste de fluência verbal e teste do desenho do relógio (ABREU, FORLENZA & BARROS, 2005; NITRINI et al., 2005).

A inflamação pode estar envolvida na patogênese da DA uma vez que placas senis são encontradas e aumentam a regulação de citocinas pró-inflamatórias. Grande quantidade do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) já foi descrita ao redor de placas senis no cérebro de pacientes com DA (YANG et al., 2009).

Modelos experimentais da DA tem mostrado a presença de células inflamatórias dentro da placa senil. Esse ciclo inflamatório é induzido por 1-42 peptídeos da proteína β amiloide, os quais estimulam as células microgliais a secretarem citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, e substâncias citotóxicas representadas pelo óxido nítrico. É esta inflamação que produz e mantém uma inflamação ao redor da placa senil que pode ampliar a neurodisfunção/neurodegeneração induzida anteriormente no parênquima cerebral. Na placa senil também há secreção das citocinas anti-inflamatórias interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10), as quais podem modular ou inibir a secreção de amiloide- β induzida de IL-1 β , IL-6 e TNF- α (RIBIZZI et al., 2010).

O TNF- α é uma citocina que participa da imunidade inata. Os seus principais efeitos biológicos são: ativação de células endoteliais, ativação de neutrófilos, indução de febre,

síntese de proteínas de fase aguda e caquexia. O principal estímulo para sua produção é a presença de LPS bacterianos (VITALE e RIBEIRO, 2007; KOTZE et al., 2009).

O TNF- α é a principal citocina pró-inflamatória produzida por micróglia, macrófagos e astrócitos ativados, tendo como principal alvo as células tumorais e as células inflamatórias, e parece estar aumentada nas regiões do cérebro afetada dos pacientes com DA (BUCHHAVE et al., 2010; TONET e NÓBREGA, 2008). Entretanto, a participação de níveis circulantes desta citocina na função cerebral na DA não está totalmente esclarecida.

2- OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o comprometimento da função cognitiva na Doença de Alzheimer e sua correlação com os níveis séricos do fator de necrose tumoral alfa.

3- METODOLOGIA

3.1 - Casuística

A amostra foi constituída de idosos portadores da Doença de Alzheimer, cadastrados no Programa de Atendimento ao Paciente com Doença de Alzheimer do Hospital Geral de Goiânia, os quais concordaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O protocolo utilizado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital Geral de Goiânia Anis Rassi (CEPH-HGG – Protocolo n° 447/09).

Foram incluídos na amostra pacientes com mais de 60 anos diagnosticados com Alzheimer, com déficit cognitivo e perda da memória. Indivíduos com outros tipos de demência, e aqueles que não concordaram em participar e não assinaram o TCLE foram excluídos do presente estudo.

3.2 – Anamnese

Foram adotadas as informações relatadas pelo paciente sobre seu estado, abordando queixas que envolvem a perda de memória, alteração no comportamento psicomotor e na orientação viso-espacial.

3.3 – Análise clínica

A avaliação clínica foi efetuada pelo geriatra responsável pelo programa de Assistência aos indivíduos portadores de Alzheimer no Estado de Goiás.

3.4 - Testes

Os pacientes foram avaliados pelo mini-exame do estado mental (MEEM) e pelo teste que avalia a fluência verbal (ALMEIDA, 1998; NITRINI et al., 2005).

3.5 - Coleta de sangue dos idosos com Doença de Alzheimer

A coleta de sangue foi realizada em tubos estéreis a vácuo com e sem anticoagulante por profissional qualificado, seguindo as normas de utilização de materiais pérfuro-cortantes. Após a coleta, o material foi centrifugado, o plasma e/ou soro foram separados, aliquotados e armazenados na geladeira para posterior dosagem do TNF- α .

3.6 - Ensaio imunoenzimático

A análise das concentrações do TNF- α foi determinada por ensaio imunoenzimático de captura – ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) nos soros obtidos dos idosos portadores de Alzheimer. Foi utilizando o kit de alta sensibilidade específico para esta citocina (*Human TNF- α Platinum – ELISA BMS 22314 / BMS 22314 TEN – Bender MedSystems*).

Todo o procedimento foi realizado conforme preconizado pelo manual do fabricante. A microplaca foi lavada duas vezes com cerca de 400 μ L com tampão de lavagem. Na primeira fileira foram colocados 100 μ L do diluente da amostra, e diluições seriadas na base 2 foram realizadas a partir de 100 μ L do padrão diluído (200pg/mL) variando a concentração de 100,00 a 1,56 pg/mL. No último pocinho foi adicionado 100 μ L do diluente da amostra, constituindo o branco.

Nas outras fileiras foram colocados 50 μ L do diluente da amostra em toda a microplaca, 50 μ L de cada amostra e 50 μ L do conjugado biotina. A placa foi incubada à temperatura ambiente (18-25°C) por 2 horas. A placa foi lavada quatro vezes, adicionando imediatamente 100 μ L da Estreptoavidina-HPR em todos os poços, incluindo no branco. A placa foi incubada durante 1 hora. Outra lavagem foi realizada, e em seguida foram pipetados 100 μ L da solução TMB e incubou a temperatura ambiente ao abrigo de luz por cerca de 10 minutos. A solução STOP (100 μ L) foi adicionada quando o padrão de maior concentração desenvolveu cor azul escura.

As leituras foram realizadas em leitora de microplaca ajustada para o comprimento de onda (450nm) recomendado pelo fabricante.

3.7- Análise estatística

As variáveis numéricas foram avaliadas para distribuição gaussiana dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste-t de Student não pareado foi aplicado para analisar os dados obtidos nos experimentos quando a média de dois grupos amostrais foi comparada. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O processamento dos dados e a análise estatística foram realizados através do GraphPad Prism Software 3.02.

4- RESULTADOS

No presente estudo 81 pacientes portadores da DA foram analisados, sendo 46 mulheres e 35 homens, entre 55 a 100 anos de idade.

A perda da função cognitiva entre homens e mulheres portadores da DA foi avaliada através do desempenho no MEEM, variando de 1 a 30 pontos (Figura1). Os homens apresentam maior prejuízo da função cognitiva do que as mulheres, apresentando escore médio de $17,9 \pm$ desvio padrão (D.P.) $6,191$ no MEEM enquanto elas apresentam médias (M) de $20,5 (\pm D.P. = 6,767)$. Porém, estes dados não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0799$).

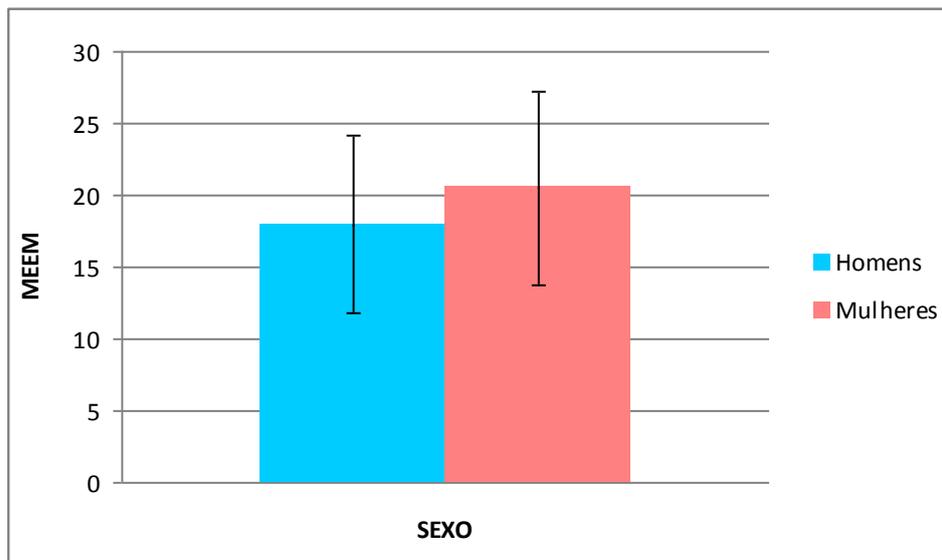


Figura 1. Desempenho no MEEM de homens e mulheres portadores da DA. As barras representam as médias \pm o desvio padrão ($p = 0,0799$).

Os indivíduos com menos de 60 anos de idade apresentaram escore médio de 24 no MEEM, os de 60 a 69 anos ficaram com 22,3; aqueles entre 70 e 79 anos de idade apresentaram o escore médio de 21; os de 80 a 89 anos obtiveram 16,39; os de 90 a 99 anos de idade também apresentaram escore de 12,25 (Figura 2). Os pacientes mais idosos portadores da DA, na década 80-89 ($M = 16,39 \pm D.P. = 6,045$; $p = 0,0063$) apresentaram

prejuízo cognitivo maior do que aqueles das faixas etárias de 60-69 ($M = 22,33 \pm D.P. = 5,742$; $p = 0,0063$) e 70-79 ($M = 21,00 \pm D.P. = 6,032$; $p = 0,0063$). Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

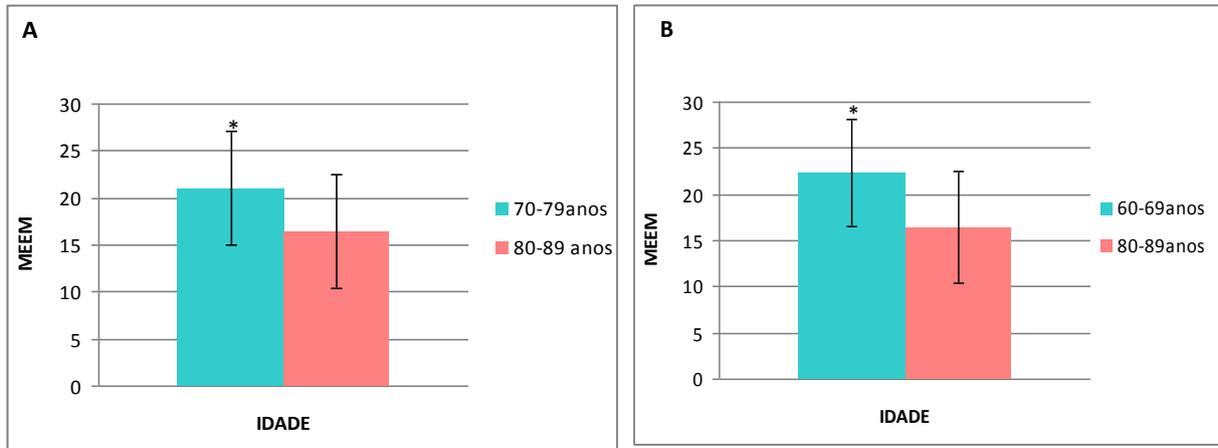


Figura2. MEEM nas diferentes faixas etárias de portadores de DA. As barras representam as médias \pm os desvios padrão ($p < 0,05$).

De acordo com os estudos de Maia et al (2006) sobre os valores obtidos no MEEM e o nível de comprometimento da função cognitiva, e considerando que 24 é o ponto de corte mais utilizado para esse teste foi feito o agrupamento dos pacientes da amostra segundo suas pontuações no MEEM, em 4 grupos. O grupo A compreende os pacientes que obtiveram pontuação menor do que 10 no MEEM, o grupo B aqueles com pontuação maior do que 10 e menor do que 15, o grupo C é dos pacientes com pontuação entre 15 e 24, e o grupo D dos pacientes com pontuação maior ou igual a 25 no MEEM. O grupo A apresentou escore médio de 4,3 ($\pm D.P. = 3,670$) pontos no MEEM, o grupo B obteve $M = 12,33 \pm D.P. = 1,581$; o grupo C apresentou escore médio de 19,65 ($\pm D.P. = 3,099$) e o grupo D obteve $M = 26,95 (\pm D.P. = 1,840)$ no MEEM (Figura 3). Todos esses dados apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A análise do teste de fluência verbal (TFV) de animais também foi feita de acordo com o agrupamento dos valores do MEEM. Sendo assim, para o TFV a média de animais ditos pelos pacientes do grupo A foi de 4,80 ($\pm D.P. = 1,304$); para o grupo B foi de $M = 5,875 \pm D.P. = 2,295$; para o grupo C foi de $M = 8,545 \pm D.P. = 2,267$; e para o grupo D foi de $M = 10,71 \pm D.P. = 3,118$ (Figura 4). Apenas entre o grupo A e B não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,364$), a comparação entre todos os outros foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

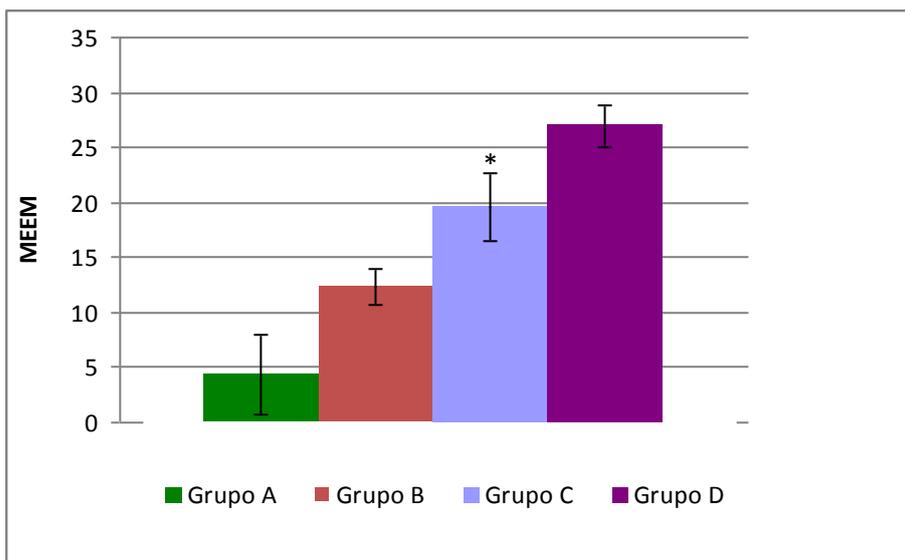


Figura 3. Média das pontuações do mini-exame do estado mental nos pacientes agrupados da amostra. As barras representam as médias \pm o desvio padrão ($p < 0,05$).

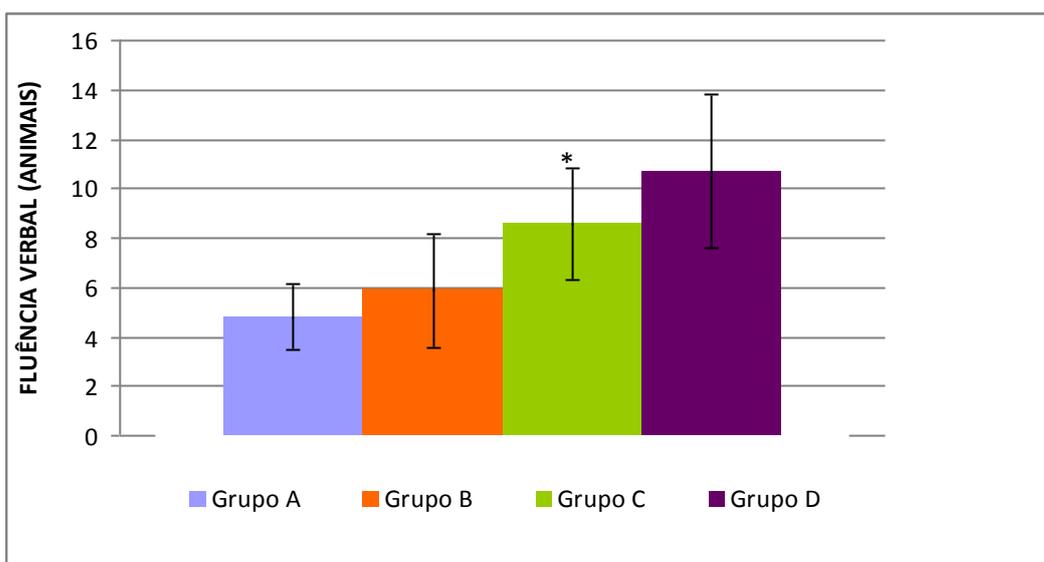


Figura 4. Teste de fluência verbal (animais) em portadores da DA com diferentes déficits cognitivos. As barras representam as médias \pm o desvio padrão ($p < 0,05$).

As concentrações séricas do TNF-alfa foram analisadas em portadores da DA com diferentes desempenho no TFV (animais). Os pacientes apresentaram valores variando de 4 a 13 no TFV (animais) e foram agrupados em dois grupos. O grupo 1 foi composto de 9 pacientes com TFV (animais) variando de 4 a 8 e o grupo 2 também com 9 pacientes com TFV (animais) variando de 9 a 13 (Figura 5). A média das concentrações séricas do TNF- α

para o grupo 1 foi de 0,793 pg/mL (\pm D.P. = 0,759) e a média do grupo 2 foi de 0,588 pg/mL (\pm D.P. = 0,531). Porém, tais dados não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,5166$).

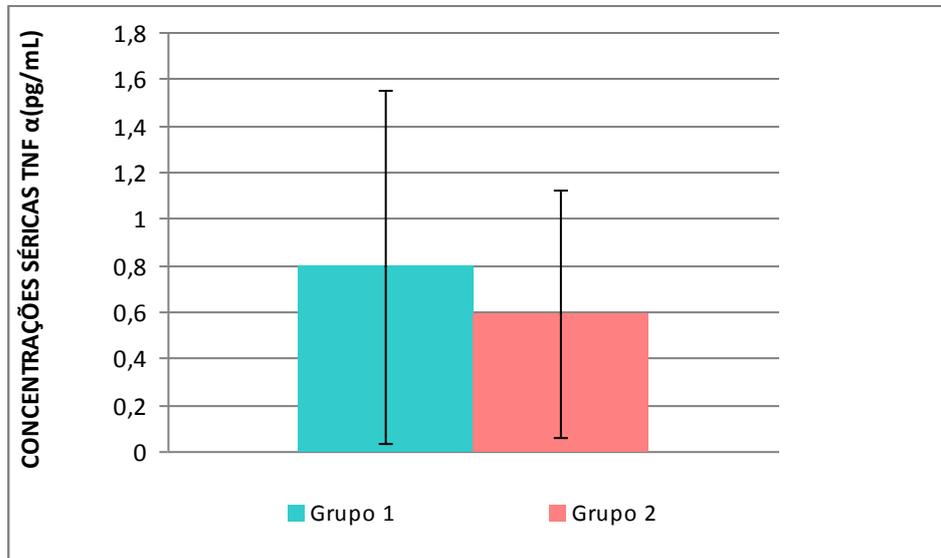


Figura 5. Concentrações séricas de TNF- α e a fluência verbal (animais) dos pacientes portadores da DA. As barras representam as médias \pm o desvio padrão ($p = 0,5166$).

5- DISCUSSÃO

A demência é caracterizada pela diminuição progressiva da capacidade mental em que a memória, a reflexão, o juízo, a concentração e a capacidade de aprendizagem estão diminuídos e podem levar a uma deterioração da personalidade. A causa mais comum de demência é a doença de Alzheimer (OLIVEIRA et al., 2005).

O diagnóstico de demência baseia-se principalmente na presença de declínio da memória e de outras funções corticais superiores como praxia, linguagem, abstração, capacidade de reconhecer e identificar objetos, organização, capacidade de planejamento e sequenciamento. Para auxiliar no diagnóstico de demência, incluindo a doença de Alzheimer, vários testes são utilizados incluindo o mini-exame do estado mental (MEEM) e o teste de fluência verbal. Estes são bastante utilizados devido a sua praticidade, facilidade de aplicação e tempo de execução (ALMEIDA, 1998).

O MEEM é a escala mais utilizada em todo o mundo. É uma escala simples, de aplicação rápida e pode ser administrada por outros profissionais de saúde, não necessariamente médicos. Ele é composto por diversas questões agrupadas em 7 categorias, cada uma delas objetivando avaliar “funções” cognitivas específicas: orientação para tempo (5pontos),

orientação para local (5pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5pontos), lembrança das três palavras (3 pontos), linguagem (8pontos), e capacidade construtiva visual (1ponto). O escore do MEEM varia de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. Segundo Tombaugh e McIntyre, o ponto de corte 23/24 tem boa à excelente sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de demência. Estudos mostram que os escores do MEEM apresentam correlação com a idade e o nível de escolaridade dos pacientes (ALMEIDA, 1998).

A diminuição do escore no MEEM de pacientes com DA é de quase três pontos por ano (MORRIS, HEYMAN & MOHS,1994; SALMON et al,1990; ÁVILA, 2003). E segundo um estudo realizado pela professora Márcia Lorena Fagundes Chaves, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, o ponto de corte mais frequentemente utilizado para indicar comprometimento cognitivo é 24.

O MEEM foi desenvolvido com o objetivo de diferenciar pacientes psiquiátricos com quadros orgânicos dos funcionais. Atualmente, essa escala é utilizada na avaliação de pacientes com demência, sendo recomendado para a realização tanto do diagnóstico de demência como de doença de Alzheimer. Assim, tendo os escores do MEEM variando de 0 a 30 pontos, $MEEM \geq 15$ indica a presença de comprometimento leve da função cognitiva, $10 \leq MEEM < 15$ comprometimento moderado e $MEEM < 10$ comprometimento grave. Dessa forma, esses valores servem como referência no diagnóstico da gravidade da doença de Alzheimer (ALMEIDA, 1998; MAIA et al., 2006).

No presente estudo os homens apresentaram maior prejuízo da função cognitiva do que as mulheres, pois a média dos escores do MEEM deles foi inferior à média dos escores do MEEM para as mulheres, apesar dessa correlação não apresentar diferença estatisticamente significativa. Nos estudos de Almeida (1998) também não houve diferença significativa entre os sexos no diagnóstico de demência. Há estudos que sugerem que a doença de Alzheimer afeta mais mulheres do que homens, talvez por que as mulheres vivem mais tempo do que os homens (OLIVEIRA et al., 2005).

Pacientes com idade mais avançada apresentaram menores pontuações no MEEM, indicando que o prejuízo na função cognitiva aumenta com o passar do tempo nos portadores deste tipo de demência. Diniz et al. (2007) e Laks et al. (2003), também mostraram que a idade pode ser relacionada com o desempenho no MEEM, refletindo um pior desempenho cognitivo dos idosos com idades mais avançadas. Vários estudos mostram que a doença de Alzheimer afeta cerca de 5% da população com mais de 65 anos de idade e 20% da população maior de 80 anos (ABREU, FORLENZA & BARROS, 2005).

Os resultados aqui obtidos mostram que quanto mais grave é o comprometimento da função cognitiva menor é o valor obtido no teste do mini-exame do estado mental. Na amostra em estudo, alguns pacientes diagnosticados com a doença de Alzheimer apresentaram pontuação do MEEM maior do que 24 indicando que o MEEM isolado auxilia no diagnóstico desse tipo de demência, sendo necessários testes complementares para concluir o diagnóstico provável da DA.

Nos estágios iniciais da doença de Alzheimer o paciente começa a apresentar problemas semântico-lexicais similares aos de uma afasia semântica e dificuldades semântico-discursivas na interpretação de metáforas, provérbios, moral de estórias e material humorístico; apesar de manter seu conhecimento do vocabulário e dos processos sintáticos. Já nos estágios intermediários há piora destas alterações aparecendo então perda da função epilinguística e início de alterações fonológicas e sintáticas (NITRINI et al., 2005).

Existem várias baterias que auxiliam nesse diagnóstico de afasia de paciente com demência, incluindo Bateria de Diagnóstico de Afasia de Boston, a Western Aphasia Battery, o Token Test e o Teste de Nomeação de Boston (TNB). Porém, estas baterias apresentam como desvantagem o fato de serem construídas e adequadas principalmente para o diagnóstico de afasia e não para as alterações linguísticas encontradas nas demências e se restringem aos aspectos metalinguísticos. Dessa forma, um teste bastante utilizado para categoria semântica é o teste de fluência verbal, o qual auxilia o diagnóstico de doença de Alzheimer (NITRINI et al., 2005).

O teste de fluência verbal possibilita a discriminação entre envelhecimento saudável e a DA, sendo de fundamental importância na compreensão dos principais processos cognitivos comprometidos nas pessoas afetadas. A análise de aspectos quantitativos e qualitativos da fluência verbal demonstra que ambos os parâmetros apresentaram declínio em indivíduos portadores de DA, sendo que estes produziram um menor número de palavras quando comparados a idosos saudáveis (GOMEZ e WHITE, 2006).

O presente estudo mostrou que a média de animais dita pelos pacientes do Grupo A, os quais apresentaram menores escores no MEEM, é menor do que a média dessas palavras ditas pelos pacientes do Grupo D, aqueles com maiores escores no MEEM. Esses dados mostram que os pacientes portadores da doença de Alzheimer apresentam déficit da categoria semântica quanto mais grave é o comprometimento da função cognitiva. Tal fato também pode ser observado nos estudos de Nitrini et al(2005) e Gómez e White (2006).

Leucócitos de indivíduos idosos produzem maior concentração do TNF- α após indução com LPS quando comparados com os leucócitos de indivíduos jovens (TONET e NÓBREGA, 2008).

O TNF- α age localmente no recrutamento de neutrófilos e na sua ativação. Juntamente com a IL-1, ele atua no aumento da permeabilidade vascular na fase inicial da inflamação. A IL-1 β e o TNF- α ligam-se a receptores termorregulares no hipotálamo, causando febre através da síntese de prostaglandina E₂. Ele também é responsável por causar mudanças metabólicas que levam à perda do apetite e de peso. Na medula óssea, o TNF- α estimula a produção de leucócitos, aumentando assim o seu número no sangue. No fígado o TNF- α , a IL-1 β , e a IL-6 aumentam a síntese de proteínas de fase aguda (VITALE e RIBEIRO, 2007).

Outros estudos mostram que os níveis de TNF- α no plasma/soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) em pacientes com DA tendem a ser aumentados. Os resultados contraditórios podem ser atribuídos a curta e variável meia-vida do TNF- α no soro e aos menores níveis de TNF- α detectáveis no soro (BUCHHAVE et al., 2010).

Em conjunto os resultados aqui obtidos sugerem uma correlação entre o TFV (animais) e as concentrações séricas do TNF- α . O grupo 2 apresentou média das concentrações menor que o grupo 1, apesar dessa diferença não ser estatisticamente significativa. Contudo, estudos posteriores são necessários e estão em andamento no nosso laboratório.

6 – CONCLUSÃO

Os resultados aqui obtidos mostram que quanto mais grave é o comprometimento da função cognitiva menor é o valor obtido no teste do mini-exame do estado mental, e sugerem que os homens apresentam maior comprometimento da função cognitiva e mostra que indivíduos mais idosos possuem menor pontuação no MEEM.

Este trabalho mostra que os pacientes portadores da doença de Alzheimer apresentam déficit da categoria semântica quanto mais grave é o comprometimento da função cognitiva. O TFV (animais) mostrou correlação direta com as concentrações séricas do TNF, sugerindo que essas concentrações são maiores em indivíduos com maior comprometimento cognitivo. Para tanto, mais estudos estão sendo realizados no nosso laboratório.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás-FAPEG pelo apoio financeiro a este projeto e ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Federal de Goiás- PIVIC/CNPQ.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, I.D.; FORLENZA, O.V.; BARROS, H.L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.32 (3), p.131-136. 2005.

ALMEIDA, O.P. Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil. **Arquivo de Neuropsiquiatria**. v.56 (3-B), p.605-612. 1998.

ALMEIDA, O.P.; CROCCO, E.I. Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com Doença de Alzheimer. **Arquivo de Neuropsiquiatria**. v.58 (2-A), p.292-299. 2000.

ÁVILA, R. Resultados da reabilitação neuropsicológica em paciente com Doença de Alzheimer Leve. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.30 (4), p.139-146. 2003.

BUCHHAVE, P.; ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K.; MINTHON, L.; JANCIAUSKIENE, S.; HANSSON, O. Soluble TNF receptors are associated with A β metabolism and conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment. **Neurobiology of Aging**. v.31, p.1877-1884. 2010.

DINIZ, B.S.O.; VOLPE, F.M.; TAVARES, A. R.Nível educacional e idade no desempenho no Miniexame do estado mental em idosos residentes na comunidade. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.34 (1), p.13-17. 2007.

GOMEZ, R.G; WHITE, D.A. Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. **Archives of Clinical Neuropsychology**. v.21, p.771-775. 2006.

HUEB, T.O. **Doença de Alzheimer**. Copyright Moreira Jr. Editora. 2008.

KOTZE, P.G.; ALBUQUERQUE, I.C.; MORAES, A.C.; VIEIRA, A.; SOUZA, F. Análise de custo-minimização entre o Infliximabe (IFX) e o Adalimumabe (ADA) no Tratamento da Doença de Crohn (DC). **Revista Brasileira de Coloproctologia**. v.29 (2), p.158-167. 2009.

LAKS, J.; BATISTA, E.M.; GUILHERME, E.R.; CONTINO, A.L.; FARIA, M.E.; FIGUEIRA, I.; ENGELHARDT, E. Mini-mental state examination in community-dwelling elderly: preliminary data from Santo Antonio de Padua. **Arquivo de Neuropsiquiatria**. v.61 (3B), p.782-785. 2003.

MAIA, A.L.; GODINHO, C.; FERREIRA, E.D. et al. Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients. **Arquivo de Neuropsiquiatria**. v.64 (2B), p.485-489. 2006

MORRIS, C.; HEYMAN, A.; MOHS, R.C. et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease. Part IV. Rates of cognitive change in the longitudinal assessment of probable Alzheimer's disease. **Neurology**. v.44, p.1215-1220. 1994.

NITRINI, E.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C.M.C., et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. **Arquivo de Neuropsiquiatria**. v.63 (3-A), p.720-727. 2005

OLIVEIRA, M.F.; RIBEIRO, M.; BORGES, R.; LUGINGER, S. Doença de Alzheimer Perfil neurológico e tratamento. 2005. 21f. Trabalho de Licenciatura. Universidade Lusíada do Porto- Departamento de Psicologia, 2005.

PERRY, R.T.; COLLINS, J.S.; WIENER, H.; ACTON, R.; RODNEY, C.P. The role of TNF and its receptors in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**. v.22, p.873-883. 2001.

RIBIZZI, G.; FIORDORO, S.; BAROCCI, S.; FERRARI, E.; MEGNA, M. Cytokine polymorphisms and Alzheimer disease: possible associations. **Neurology Science**. v.31, p.321-325. 2010.

SALMON, D.P.; THAL,L.J.; BUTTERS,N.; HEINDEL,W.C. Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: comparison of three standardized mental state examinations. **Neurology**. v.40, p.1225-1230. 1990.

SMITH, M.A.C. Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.21. 1999.

TONET, A.C.; NÓBREGA, O.T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia** v.11 (2), p.1-20. 2008.

VITALE, R.F.; RIBEIRO, F.A.Q. O papel do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**. v.73 (1), p.123-127. 2007.

YANG, L.; LU, R.; JIANG, L.; LIU, Z.; PENG, Y. Expression and genetic analysis of tumor necrosis factor- α (TNF- α) G-308A polymorphism in sporadic Alzheimer's disease in a Southern China population. **Brain Research**. v.1247, p.178-181. 2009.