

O processo neuroinflamatório e sintomatologia na doença de Alzheimer: Uma revisão bibliográfica

The neuroinflammatory process and symptomatology in Alzheimer's disease: A literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n6-076

Recebimento dos originais: 14/10/2022

Aceitação para publicação: 17/11/2022

Taynara Matos de Oliveira Andrade

Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande (UNIVAG)

Endereço: Avenida Dom Orlando Chaves, 2655, Cristo Rei, Várzea Grande - MT,
CEP:78118-000

E-mail: taymatosoliveira@hotmail.com

Esther Malheiros Gomes

Graduanda em Medicina pela Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Instituição: Faculdades Unidas do Norte de Minas (FUNORTE)

Endereço: Avenida Osmane Barbosa, 11.111, JK, Montes Claros - MG, CEP: 39404-006

E-mail: esthermalheirosg@gmail.com

Ana Caroline Rodrigues Botelho

Graduanda em Medicina pela Faculdades Integradas Padrão de Guanambi (FIPGBI)

Instituição: Faculdades Integradas Padrão de Guanambi (FIPGBI)

Endereço: Av. Gov. Waldir Pires, 215, Guanambi - BA, CEP: 46430000

E-mail: carolbotelho42@gmail.com

Gabriel Freitas Fraga

Graduando em Medicina pela Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)

Endereço: Rua Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro, Belo Horizonte - MG, CEP: 30130-110

E-mail: gabrielfreitas220902@gmail.com

Laura Comeli Ordonho

Graduanda em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC Campinas)

Endereço: Av. John Boyd Dunlop, Jardim Ipaussurama, Campinas - SP, CEP:13034-685

E-mail: laucomeliordonho@gmail.com

Julia Coser Seraphim

Graduada em Medicina pela Faculdade Brasileira Multivix Vitória – ES

Instituição: Faculdade Brasileira Multivix Vitória – ES

Endereço: Av. Eldes Scherrer Souza, S/N, Parque Res. Laranjeiras, Serra - ES,
CEP:29165-680

E-mail: drajuliaseraphim@gmail.com

Laura de Vasconcelos Machado

Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina Faceres
Instituição: Faculdade de Medicina Faceres
Endereço: Avenida Anísio Haddad, 6751, Jardim Francisco Fernandes,
São José do Rio Preto - SP, CEP: 15090-305
E-mail: lauravm251997@gmail.com

Diego Luiz Leonel Guedes

Graduando em Medicina pela Universidade Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora
(UNIPAC JF)
Instituição: Universidade Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora (UNIPAC JF)
Endereço: Av. Juiz de Fora, 1100, Granjas Betania, Juiz de Fora - MG, CEP: 36048-000
E-mail: guedesdll@gmail.com

Mônica Isaura Corrêa

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Instituição: Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO)
Endereço: De Araujo, R. João Patrício Araújo, 179, Veneza, Ipatinga - MG, CEP: 35164-251
E-mail: monicaicorrea@gmail.com

RESUMO

Este artigo buscou analisar a produção científica sobre o mecanismo da doença de Alzheimer abordando o processo neuroinflamatório e a sintomatologia gerada pelas alterações bioquímicas. A fisiopatologia da doença de Alzheimer é relacionada à síntese das placas de amiloides e à formação dos emaranhados neurofibrilares, que afetam as funções neuronais e podem culminar com a apoptose celular. Estes componentes atuam como fatores pró-inflamatórios, assim ocorrendo a ativação das células gliais e manutenção de um estado inflamatório neurodegenerativo crônico. Além disso, há outros participantes desse cenário, que produzem quimiocinas e citocinas, e atuam como fonte de proteínas do complemento e prostanoídes derivados da COX-2. A progressão clínica tem relação direta com o avanço da neuroinflamação, que potencializa a degeneração e morte neuronal, a cada pico inflamatório ocorre a progressão sintomatológica, comprometendo a cognição e execução de atividades básicas de vida diária. O manejo ocorre nos fatores de risco cardiovascular, cuidados com a saúde cerebrovascular e na manutenção da qualidade de vida. A doença é multifatorial e complexa, é necessário o aprofundamento dos conhecimentos acerca do processo da doença e sua sintomatologia, e a investigação para a conjectura do declínio cognitivo e o estabelecimento de prognóstico.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, bioquímica, manifestações neurológicas, inflamação, manifestações neurocomportamentais.

ABSTRACT

The aim of this paper is to analyze the scientific production on the mechanism of Alzheimer's disease by addressing the neuroinflammatory process and the symptomatology generated by biochemical alterations. The pathophysiology of Alzheimer's disease is related to the synthesis of amyloid plaques and the formation of neurofibrillary tangles, which affect neuronal functions and may culminate in cell apoptosis. These components act as pro-inflammatory factors, thus occurring the activation of glial cells and maintenance of a chronic neurodegenerative inflammatory state. In addition, there are other participants in this scenario, which produce chemokines and cytokines, and act as a source of complement proteins and COX-2 derived

prostanoids. The clinical progression is directly related to the advance of neuroinflammation, which potentiates degeneration and neuronal death; at each inflammatory peak, symptomatic progression occurs, compromising cognition and the execution of basic activities of daily living. The management occurs in cardiovascular risk factors, cerebrovascular health care, and maintenance of quality of life. The disease is multifactorial and complex, so it is necessary to deepen the knowledge about the disease process and its symptomatology, and research for the conjecture of cognitive decline and the establishment of prognosis.

Keywords: Alzheimer disease, biochemistry, neurologic manifestations, inflammation, neurobehavioral manifestation.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi descrita primeiramente em 1906 por Alois Alzheimer, um psiquiatra e neuropatologista alemão, que acompanhou um paciente de 51 anos com problemas de linguagem e memória, indo à óbito com uma piora neurodegenerativa poucos anos após o início das consultas. Na autópsia, foi observado um acúmulo de placa amilóide no espaço extracelular e lesões neurofilamentares por todo o córtex, o que se tornou característica marcante da DA (SOUZA; SANTOS; SILVA, 2021).

A DA tem como característica principal a perda da memória associada a distúrbios cognitivos em idosos. A manifestação da doença se caracteriza em três fases, a primeira classificada como leve que os indivíduos apresentam um decréscimo de memória, a segunda fase moderada, que se caracteriza pela confusão mental, processo de alimentação e reconhecimento, já na terceira fase surgem o comprometimento na coordenação motora e raciocínio (SANTOS et al., 2020).

De acordo com a população de idosos atualmente de 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência para a população brasileira é de 1,1 milhão. A expectativa de vida aumentou consideravelmente, principalmente pela redução da mortalidade infantil, vacinação e antibióticos, mudanças nos hábitos alimentares e avanços no tratamento de doenças cardiovasculares (BRASIL, 2017). Com isso, a DA se tornou uma doença frequente da senescência sendo considerada a patologia neurodegenerativa com maior prevalência, atingindo cerca de 18 a 25 milhões de pessoas no mundo. É a principal causa de demência, com aproximadamente 50 a 56% dos casos, atingindo em maior número, os indivíduos acima de 85 anos (SOUZA, SANTOS, SILVA, 2021).

Macroscopicamente a DA é caracterizada pela formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, que levam a um processo neurodegenerativo irreversível com neuroinflamação (SANTOS et al., 2017). Histologicamente, é evidenciada presença de proteína Tau

hiperfosforilada, agregados de peptídeo β amilóide, redução da densidade sináptica, ativação de células gliais e perda neuronal, incluindo células nervosas do sistema colinérgico, no qual a neurotransmissão se encontra relacionada a processos de aprendizagem e da memória (OLIVEIRA et al., 2020).

O Alzheimer pode ser causado tanto pela produção excessiva do peptídeo beta amilóide quanto pela deficiência na depuração plasmática. A depuração plasmática regula os níveis de proteína no cérebro por meio da ativação de células da glia, drenagem pelo fluido intersticial ou pela barreira hematoencefálica e degradação proteolítica. Porém, esse processo pode ser interrompido, por meio da inibição dos transportadores, capazes de impedir, consequentemente, a eliminação da proteína amilóide do parênquima cerebral (ZENARO; PIACENTINO; CONSTANTIN, 2017).

A deposição dessas proteínas no cérebro aumenta naturalmente com a idade, assim como a susceptibilidade a efeitos deletérios, que resulta em leves problemas na memória, naturais no envelhecimento (CRUZ et al., 2020). No entanto, sua produção exacerbada facilita a geração de produtos tóxicos que desregulam a homeostase do cálcio, aumentando a excitotoxicidade dos neurônios e acarretando a produção de neurofilamentos, que causam ativação astrocítica e microglial produzindo resposta inflamatória, causando perda da viabilidade e morte das células (RODRIGUES et al., 2020). Esse fenômeno de toxicidade, com posterior impedimento no transporte axonal, contribui para os déficits cognitivos que caracterizam a demência (BITENCOURT et al., 2018).

Com isso, o presente trabalho tem como objetivo geral compreender o mecanismo da doença de Alzheimer, a partir de amostras recentes da literatura, abordando o processo neuroinflamatório da doença e a sintomatologia gerada pelas alterações bioquímicas.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A etiologia da doença de Alzheimer é multifatorial e complexa, sendo a teoria da cascata-amilóide a mais aceita atualmente para elucidar os mecanismos fisiopatológicos que permeiam esta enfermidade. Ela estabelece que as lesões características desta patologia estão relacionadas à síntese das placas senis extracelulares, compostas por peptídeos beta-amiloides e à formação dos emaranhados neurofibrilares (BARCZUK et al., 2022).

As áreas afetadas são prioritariamente as amígdalas cerebelares, o hipocampo e o córtex entorrinal do lobo temporal. As placas beta-amiloides são confeccionadas a partir da clivagem inadequada das proteínas precursoras amiloides, resultando em peptídeos beta amiloides insolúveis, cuja agregação no cérebro resulta na formação das placas senis. Os emaranhados

neurofibrilares são formados a partir da fosforilação em excesso da proteína tau, responsável pela estabilização dos microtúbulos. O resultado desse processo é o colapso dos microtúbulos, afetando desde o transporte de proteínas intracelular até a manutenção da morfologia da célula. Além disso, os agregados da proteína hiperfosforilada de unem formando fragmentos helicoidais, que resultam nas massas neurofibrilares (PAASILA et al., 2021).

Tanto as placas quanto os emaranhados afetam as funções neuronais, podendo culminar com a apoptose celular. Estes dois componentes atuam como fatores pró-inflamatórios, de modo que sua deposição no cérebro promove a ativação das células gliais e a manutenção de um estado inflamatório neurodegenerativo crônico. A micróglia é a primeira linha de defesa do sistema nervoso central, sua função está relacionada à fagocitose de patógenos e células danificadas, apresentação de antígenos e liberação de mediadores inflamatórios. Dentre as citocinas integrantes do circuito neuro inflamatório da doença de Alzheimer destacam-se a interleucina 1 alfa, o fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 1 beta e a interleucina 6 (AHMAD; FATIMA; MONDAL, 2021).

Os astrócitos atuam na manutenção do equilíbrio eletrolítico extracelular, no reparo de lesões do parênquima cerebral e desempenham o papel de suporte bioquímico das células endoteliais da barreira hematoencefálica. Assim como a micróglia, eles são ativados pelas placas senis, liberando citocinas, interleucinas, óxido nítrico e outros componentes capazes de desestabilizar a homeostase sináptica e desencadear uma cascata de agressões neuronais (AHMAD; FATIMA; MONDAL, 2021).

A ativação exacerbada das células gliais também ocasiona a produção de fatores citotóxicos como os radicais superóxido, as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Outros participantes desse cenário pró inflamatório são os neurônios, que além de produzirem quimiocinas e citocinas, como a interleucina 1, interleucina 6 e o fator de necrose tumoral alfa, atuam como fonte de proteínas do complemento e prostanóides derivados da COX-2 (SOUZA; SANTOS; SILVA, 2021).

Sendo assim, apesar do desenvolvimento de diversos biomarcadores para a neurodegeneração e patologia da DA, prever de forma precisa as taxas de declínio cognitivo e estabelecer um prognóstico ainda apresenta barreiras devido a inexatidão da progressão da doença (OSSENKOPPELE et al., 2021). No entanto, o comportamento alimentar e exercícios físicos associados ao enriquecimento ambiental tem se mostrado promissor, pois agem como neuroprotetores causando redução na expressão dos genes relacionados à inflamação e melhorando a qualidade de vida dos indivíduos (SUNG et al., 2020).

A progressão clínica da DA tem relação direta com o avanço da neuroinflamação, que potencializa a degeneração e morte neuronal. Hipóteses mostram a existência de um primeiro pico inflamatório representando a fase pré-clínica ou prodrômica da doença, caracterizada pelo comprometimento cognitivo leve, em que o paciente revela déficits da memória recente, alterações de humor, abulia e episódios de desorientação em tempo e espaço (ARAGÃO et al., 2018; BTADBURN, MURGATROYD, RAY, 2019; MACHADO et al., 2020).

Seguem-se novos picos inflamatórios gerando a fase moderada da doença, representada pela piora do estado cognitivo com comprometimento da realização de atividades instrumentais de vida diária, como no gerenciamento financeiro, na preparação de alimentos e na limpeza, além da ocorrência de alucinações, de alterações na fala e de esquecimento dos nomes de pessoas conhecidas (ARAGÃO et al., 2018; ATRI, 2019; BTADBURN, MURGATROYD, RAY, 2019).

Por fim, evolui-se à fase grave ou avançada da DA composta pelo estado demencial propriamente dito, com perda importante da memória recente e antiga, incapacidade de executar atividades básicas de vida diária, disfagia, alteração na marcha e incontinência fecal e urinária (ARAGÃO et al., 2018; ATRI, 2019; MACHADO et al., 2020)..

Apesar das fases da DA serem bem descritas existem atrasos no diagnóstico da doença, por vezes sendo confundida com o processo de envelhecimento fisiológico. Tal processo é marcado por pequenos lapsos de memória e confusões sobre datas com recuperação posterior, dificuldades ocasionais para encontrar palavras, irritabilidade e menor interação social infrequentes, em que se mantém a capacidade de elaborar e executar planos, além de preservar a realização das atividades básicas e instrumentais de vida diária. Dessa forma, o atraso no diagnóstico da DA e assim postergação do início do tratamento é potencialmente negativo à evolução da doença (ATRI, 2019).

As habilidades funcionais e qualidade de vida entre os idosos com doença de Alzheimer variam conforme a progressão da doença, afetando o desempenho nas atividades desde o autocuidado, até atividades de maiores complexidades. (FERNANDES; ANDRADE, 2017).

Mudanças de estilo de vida são comuns durante o processo da velhice, entretanto, são intensificadas a partir do diagnóstico de DA, a redução da autonomia provocada pelo quadro de demência está vinculada diretamente a convicções por familiares e cuidadores que o idoso está inapto para tomar decisões e executar tarefas. Esse pré-julgamento permite o desenvolvimento de alterações psicológicas com sentimento de impotência, angústia e desânimo, além disso a redução da qualidade de vida ocasionadas pela perda da autonomia, diminuição motora, déficit na memória são fatores atenuantes para manifestações depressivas

nesses indivíduos que de alguma forma começam a depender totalmente de terceiros para execução de atividades corriqueiras (ASSIS; CAMACHO, 2016).

O contexto de mudanças psíquicas e físicas, está intrinsecamente ligada a situações estressoras geradas no contexto familiar e no zelo a pessoa doente. A deficiência de conhecimento e de capacitação acerca da progressividade da DA e os quadros de demência acompanhado pelo não reconhecimento dos familiares, estão diretamente associadas a dificuldade, contrariedade e rejeição dos cuidados pelo próprio doente, ocorrendo assim um desequilíbrio entre a linha de cuidado e garantia da qualidade de vida a esses indivíduos (ASSIS; CAMACHO, 2016).

A qualidade de vida é caracterizada pela percepção do indivíduo de sua inserção na vida, que inclui todo contexto cultural e moral que ele vive, vinculadas aos objetivos, expectativas, padrões e preocupações, de acordo com Organização Mundial de Saúde (2013). Partindo deste princípio, entende-se a essencialidade na capacitação do seio familiar para melhor compreensão da progressividade da doença, bem como dos cuidados necessários tanto ao paciente, quanto ao cuidador que assume a responsabilidade de cuidar e preservar o biopsicossocial do indivíduo doente, a fim de fortalecer o cuidado humanizado. Dessa forma, mesmo que ocorra desentendimentos e conflitos devido a evolução, fases, e principalmente, o comprometimento cognitivo e motor da DA, é o esforço mútuo da compreensão que possibilita a existência de boa vida com demência (ENGEL, 2019).

O tratamento consiste no manejo dos fatores de risco cardiovascular que contribuirá para a saúde cerebrovascular (GORELICK et al., 2017). Revisões sistemáticas apontam a dieta mediterrânea como uma mudança de hábitos de vida benéfica ao remover açúcares, alimentos processados, doces e carne vermelha e introduzindo azeite, legumes, frutos do mar, carnes magras, grãos integrais e produtos frescos, sendo de suma importância para a redução do risco de declínio cognitivo. A suplementação de Vitamina D quando em deficiência e óleo de peixe contendo ácidos graxos ômega-3 possibilitou melhora no quadro de saúde cardiovascular e cerebral (WELLER; BUDSON, 2018).

Estudos atribuem o exercício físico ao aumento da função neuro cognitiva, reduziu sintomas neuropsiquiátricos, melhorou a condição metabólica como diabetes mellitus e doença arterial coronariana e redução da atrofia cerebral (WELLER; BUDSON, 2018).

A terapia farmacológica consiste em duas classes de fármacos, sendo os inibidores de colinesterase como rivastigmina, donepezil e galantamina que são utilizadas em quadros de demência leve, moderada e grave como também na demência da doença de Parkinson. A

memantina é antagonista não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato quanto agonista de dopamina utilizada na doença de Alzheimer moderada a grave (WELLER; BUDSON, 2018).

A terapia alternativa com Huperzine A embora não seja regulamentada pela Food and Drug Administration dos EUA, demonstrou benefício na memória nas atividades cotidianas. É importante ressaltar que a identificação precoce de uma população em risco e tratamento no estágio pré-clínico é a melhor abordagem para retardar ou interromper a doença Alzheimer. Tratamentos futuros apontam para direcionamento aplicado às placas senis (A β) e emaranhados neurofibrilares (compostos por p-tau) (AISEN et al., 2017)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos dados supracitados, verifica-se que o processo neuroinflamatório da DA é multifatorial e complexo, e está associado ao desencadeamento da sintomatologia de forma progressiva e irreversível. Dessa forma, demonstra-se necessário o aprofundamento dos conhecimentos acerca do processo da doença e sua sintomatologia, assim beneficiando o diagnóstico precoce e o tratamento do paciente. Ademais, a conjectura a respeito do declínio cognitivo e o estabelecimento de prognóstico devem ser investigados, para a melhora na abordagem do paciente portador de DA e proporcionar aos cuidadores o aprimoramento nos cuidados diários.

REFERÊNCIAS

AISEN, Paul et al. Grupo de trabalho UE/EUA/CTAD: lições aprendidas com ensaios recentes e atuais de prevenção da doença de Alzheimer. PubMed. 2017;4(2):116-124. 2017.

AHMAD, M. H.; FATIMA, M.; MONDAL, A. C. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. **Journal of Clinical Neuroscience**. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.034>.

ASSIS CRC, CAMACHO ACLF. Qualidade de vida dos idosos com doença de alzheimer: uma revisão integrativa. **Revista de enfermagem UFPE on line**. 2016; Recife, 10(Supl. 4):3631-45

BARCZUK, S. N. et al. Targeting NLRP3-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**. v.23, n. 8979, 2022.

BITENCOURT, E. M. et al. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos, qualidade de vida, estratégias terapêuticas da fisioterapia e biomedicina. **Revista Inova Saúde**, Criciúma-SC. v. 8, n. 2, p. 138-157, 2018.

BO, Yacong et al. A suplementação de ácidos graxos poliinsaturados n-3 melhorou a função cognitiva em idosos chineses com comprometimento cognitivo leve: um estudo controlado randomizado duplo-cego. PubMed. *Nutrients* 2017;9(1):54. 2017.

BOYD, R. J. et al. Neuroinflammation represents a common theme amongst genetic and environmental risk factors for Alzheimer and Parkinson diseases. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, n. 1, 8 set. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Doença de Alzheimer. 2017.

CRUZ, G.; NETO, S..O nível de concentração de alumínio na água como fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, PR. v. 3, n. 5, p.15324-15339, 2020.

DI BENEDETTO, G. et al. Role of Microglia and Astrocytes in Alzheimer's Disease: From Neuroinflammation to Ca²⁺ Homeostasis Dysregulation. *Cells*, v. 11, n. 17, p. 2728, 1 set. 2022.

ENGEL, C. L. Antropologia das demências: uma revisão a partir da Doença de Alzheimer. **Revista Brasileira De Informação Bibliográfica Em Ciências Sociais**, São Paulo, n. 89, p. 1-22, 2019.

FERNANDES JSG, ANDRADE MS. Revisão sobre a doença de alzheimer: diagnóstico, evolução e cuidados. **Psic., Saúde & Doenças**. 2017; 18(1): 131-140.

GORELICK, Philip B et al. Definindo a saúde cerebral ideal em adultos: um conselho presidencial da American Heart Association/American Stroke Association. PubMed. out;48(10):e284-e303. 2017.

LONNEMANN, N. et al. IL-37 expression reduces acute and chronic neuroinflammation and rescues cognitive impairment in an Alzheimer's disease mouse model. **eLife**, v. 11, 30 ago. 2022.

OLIVEIRA, G. J. M. et al. Fisiopatologia e desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 3 e sua relação com a doença de Alzheimer. **BRASPEN J.** v. 35, n. 4, p. 421-426, 2020.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Qualidade de vida em 5 passos. **Biblioteca virtual em saúde.** 2013.

OSSENKOPPELE, R. et al. Accuracy of Tau Positron Emission Tomography as a Prognostic Marker in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, v. 78, n. 8, p. 961, 1 ago. 2021.

PAASILA, P. J. et al. Synapses, Microglia, and Lipids in Alzheimer's Disease. **Front. Neurosci.** v. 15, n. 758822, 2022.

RODRIGUES, T. Q. et al. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde.** v. 12, n. 4, p.1-8, 2020.

SANTOS, et al. Mal de Alzheimer: Uma revisão bibliográfica. **Rev. Cient. da Faculd. De Med.** vol.1, ed.1, p. 1-8, 2020.

SOUZA, E.S; SANTOS, A.M.S; SILVA, A.J.D.S. Doença de Alzheimer: Abordagem sobre a fisiopatologia. **Rev. Episteme Transversalis, Volta Redonda-RJ.** v.12, n.2, p.356-381, 2021.

SANTOS, A. L. M. et al. Doença de Alzheimer e diabetes Mellitus Tipo 2:Qual a relação?. **Revista Brasileira de Neurologia.** v. 53, n. 4, p. 17-26, 2017.

SUNG, P.-S. et al. Neuroinflammation and Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Potential Therapeutic Approaches. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 3, p. 701, 21 jan. 2020.

WELLER, Jason. Compreensão atual do diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. PubMed. 2018;7:F1000 Docente Rev-1161. 2018.

ZENARO, E.; PIACENTINO, G.; CONSTANTIN, G.. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease.** v. 107, p. 41-56, 2017.