

Neuroinflamação na Doença de Alzheimer: mecanismos patológicos e potenciais alvos terapêuticos

Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: pathological mechanisms and potential therapeutic targets

DOI:10.34119/bjhrv6n4-123

Recebimento dos originais: 20/06/2023

Aceitação para publicação: 19/07/2023

Fernando Teles Prego

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Imepac

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG, CEP: 38444-128

E-mail: fernandootp@hotmail.com

Mariana Angelo Morais Abdalla

Pós-Graduada em Geriatria, Pós-Graduada em Dor

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

Endereço: R. Alceu Amoroso Lima, 172, 3ro Andar, Caminho das Árvores, Salvador - BA,
CEP: 41820-770

E-mail: marilurava@gmail.com

Moisés Rodrigues Abdalla

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Goiás (UFG)

Endereço: Av. Universitária, 280, 328 1166, Setor Leste Universitário, Goiânia - GO,
CEP: 74605-010

E-mail: moises.abdalla@gmail.com

Bruno Zanata

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Tocantins (UFT)

Endereço: NO3 34, 103 N, Palmas, CEP: 77001-018

E-mail: brunozanata.zb@gmail.com

Fernanda de Souza Matos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Anhembi Morumbi

Endereço: Rua João Domingues de Oliveira, 257, Ribeirão Pires - SP

E-mail: fermatos1996@gmail.com

Fernando Buzeti Garcia

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium (UNISALESIANO), Faculdade de Medicina

Endereço: Rod. Sen. Teotônio Vilela, 3821, Alvorada, Araçatuba - SP, CEP: 16016-500

E-mail: fernandobuzeti_medt4@unisalesiano.com.br

Cassia de Fátima Zappe Martins

Residente em Enfermagem Obstétrica

Instituição: Hospital São Rafael

Endereço: Rua Santos Dumont, 554, Centro, Rolândia - PR

E-mail: cassia_fzm@hotmail.com

Victoria Cavalcante Braga

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA) - Campus Altamira

Endereço: 030, R. Cel. José Porfírio, Recreio, Altamira - PA

E-mail: vivibraga2014@gmail.com

Giulio da Silva Bacelar

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá (UNIFAP)

Endereço: Rod. Juscelino Kubitscheck, km 02, Jardim Marco Zero, Macapá - AP,

CEP: 68903-419

E-mail: giulioseven@hotmail.com

Gabriel de Oliveira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

Endereço: Rua Nicolau de Assis, 15, Jardim Panorama - Bauru

E-mail: gabrieloliveira@uni9.edu.br

Renan Benicio de Oliveira Rodrigues

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)

Endereço: Av. Dr Ademar de Toledo, 538

E-mail: renanbenicio25@gmail.com

Tiago Pires de Souza

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)

Endereço: R. Jose Joaquim de Oliveira, 360

E-mail: tpires.souza00@gmail.com

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA), uma condição neurodegenerativa progressiva, está associada à neuroinflamação crônica, que desempenha um papel fundamental em sua patogênese. Neste artigo de revisão, examinamos os mecanismos patológicos da neuroinflamação na DA e exploramos os potenciais alvos terapêuticos identificados na literatura recente. As células da glia, especialmente a microglia e os astrócitos, são cruciais para a mediação da neuroinflamação na DA. Estratégias terapêuticas que buscam modulação da neuroinflamação, incluindo a imunoterapia, modulação de microglia e astrócitos, e inibidores de citocinas pró-inflamatórias, mostram grande potencial. No entanto, o desenvolvimento de tratamentos eficazes enfrenta desafios, incluindo a identificação precisa de alvos terapêuticos e a administração de medicamentos no cérebro. A compreensão dos mecanismos precisos da neuroinflamação na DA é fundamental para o avanço da pesquisa e do tratamento desta doença devastadora.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, neuroinflamação, mecanismos patológicos, alvos terapêuticos, modulação da neuroinflamação.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD), a progressive neurodegenerative condition, is linked with chronic neuroinflammation, playing a pivotal role in its pathogenesis. In this review article, we investigate the pathological mechanisms of neuroinflammation in AD and explore potential therapeutic targets identified in recent literature. Glial cells, especially microglia and astrocytes, are central in mediating neuroinflammation in AD. Therapeutic strategies aiming for neuroinflammation modulation, including immunotherapy, microglia and astrocytes modulation, and pro-inflammatory cytokine inhibitors, show great promise. However, developing effective treatments faces challenges, including precise identification of therapeutic targets and drug delivery to the brain. Understanding the precise mechanisms of neuroinflammation in AD is key to advancing research and treatment of this devastating disease.

Keywords: Alzheimer's Disease, neuroinflammation, pathological mechanisms, therapeutic targets, neuroinflammation modulation.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA), a forma mais prevalente de demência neurodegenerativa, é caracterizada pela deterioração progressiva dos neurônios e funções sinápticas, resultando em déficits cognitivos e comportamentais severos. Globalmente, estima-se que 50 milhões de pessoas sofram de demência, com a DA representando aproximadamente 60-70% dos casos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Como tal, a DA tem se tornado uma importante questão de saúde pública, agravada pela falta de tratamentos eficazes que possam alterar o curso da doença. A atual terapia farmacológica disponível apenas alivia os sintomas, mas não aborda a progressão subjacente da doença (CUMMINGS et al., 2019).

A doença foi apresentada pela primeira vez pelo médico Alois Alzheimer no 37º Encontro de Psiquiatras em 1906 onde apresentou o caso de uma paciente chamada August Deter de 56 anos, que foi internada no hospital onde Alois trabalhava devido a uma doença neurológica desconhecida, que a paciente possuía perda contínua de memória, alterações de humor e incapacidade de atividades diárias. Após a morte da paciente, Alzheimer fez estudos do cérebro de August, onde verificou atrofia no encéfalo e formação de placas senis e novos neurofibrilares. Em 1910 Alois fez estudo do cérebro de um segundo caso de paciente chamado Johann F. que tinha a mesma anomalia de August Deter, contudo devido a descrença da comunidade médica na época sobre a nova doença e a morte de Alos em 1915 os estudos sobre Alzheimer somente recomeçaram quando neuropatologista Manuel Graeber em 1990 encontrou

as lâminas histológicas do cérebro de August Deter e de Johann F na Universidade de Munique e reiniciou os estudos sobre a doença (PEIXOTO, 2021; BARROS, 2017).

Apesar de décadas de pesquisa intensiva, a etiologia exata da DA permanece indefinida. No entanto, está claro que a doença é multifatorial, envolvendo uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida (LANE et al., 2018). Em particular, a neuroinflamação tem sido cada vez mais reconhecida como um contribuinte fundamental para a patologia da DA. No cérebro da DA, observa-se uma neuroinflamação crônica, caracterizada pela ativação da glia e produção de citocinas inflamatórias, que pode conduzir à neurodegeneração (KUMAR et al., 2020).

Com base nisso, o objetivo desta revisão é explorar os mecanismos patológicos da neuroinflamação na DA e identificar potenciais alvos terapêuticos que poderiam ser explorados para desenvolver novas estratégias de tratamento. Este trabalho também busca analisar criticamente as abordagens terapêuticas atuais que visam a neuroinflamação na DA, com o objetivo de identificar as áreas em que se necessitam mais pesquisas.

Por fim, uma melhor compreensão da neuroinflamação na DA não apenas permitirá a identificação de novos alvos terapêuticos, mas também facilitará o desenvolvimento de biomarcadores para o diagnóstico precoce e monitoramento da progressão da doença. Isto poderia, em última instância, melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com DA (HENSTRIDGE et al., 2019).

2 MÉTODO

A pesquisa é uma revisão bibliográfica de cunho qualitativo descritivo, onde foram pesquisados os termos: "Doença de Alzheimer", "neuroinflamação", "mecanismos patológicos", "tratamento", e "alvos terapêuticos". Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises publicados em inglês e português. Foram excluídos estudos de caso, séries de casos, e estudos com falta de dados completos. O levantamento de dados sobre o tema foram utilizados múltiplas bases de dados como Scielo, Pubmed, Web of Science e Scopus, no período de 2003 a 2023.

3 RESULTADOS

A neuroinflamação tem sido associada ao acúmulo de placas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada, que são as principais características neuropatológicas da DA (HENSTRIDGE et al., 2019). As células da glia, incluindo microglia

e astrócitos, desempenham um papel fundamental na mediação da neuroinflamação (COLONNA, BUTOVSKY;2017).

A microglia, a célula imune residente no sistema nervoso central (SNC), pode promover a neuroinflamação por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio em resposta ao acúmulo de beta-amiloide (HENSTRIDGE et al., 2019). Enquanto os astrócitos, em um estado reativo, também podem contribuir para a neuroinflamação, liberando citocinas pró-inflamatórias e outras moléculas nocivas (COLONNA, BUTOVSKY;2017).

A inibição da neuroinflamação tem sido apontada como um potencial alvo terapêutico para a DA. A literatura atual apresenta uma série de abordagens possíveis para este fim.

3.1 IMUNOTERAPIA

A imunoterapia, que visa manipular o sistema imunológico para combater doenças, tem mostrado potencial significativo na redução da neuroinflamação na DA.

3.1.1 Anticorpos monoclonais

Um dos principais focos da imunoterapia para a DA tem sido o uso de anticorpos monoclonais para atacar as placas beta-amiloides. Estas placas são uma das características patológicas distintas da DA e são pensadas para desencadear a ativação da microglia e a consequente neuroinflamação (LONG e HOLTZMAN, 2019). Vários anticorpos monoclonais foram desenvolvidos, incluindo aducanumab, gantenerumab e solanezumab, que se mostraram promissores em estudos pré-clínicos e ensaios clínicos iniciais (SEVIGNY et al., 2016; OSTROWITZKI et al., 2017; HONIG et al., 2018).

No entanto, os resultados dos ensaios clínicos de fase III têm sido mistos. Por exemplo, o aducanumab demonstrou reduzir as placas beta-amiloides e retardar a progressão cognitiva em alguns pacientes, levando à sua aprovação controversa pela Food and Drug Administration dos EUA em 2021. No entanto, outros ensaios não mostraram benefícios cognitivos significativos, levantando questões sobre a eficácia desta abordagem (KNOPMAN et al., 2021).

3.1.2 Vacinas

As vacinas contra a beta-amiloide representam outra estratégia de imunoterapia promissora. Estas vacinas visam estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos contra a beta-amiloide, promovendo a sua eliminação e reduzindo a neuroinflamação. No entanto, os primeiros ensaios clínicos de vacinas contra a beta-amiloide foram interrompidos devido a efeitos colaterais graves, incluindo encefalite (ORGOGOZO et al., 2003).

Ensaio posteriores com vacinas de segunda geração têm mostrado uma melhor segurança, mas os resultados em termos de eficácia têm sido variáveis (WINBLAD et al., 2012; FARLOW et al., 2012). Além disso, uma importante limitação desta abordagem é que as vacinas podem não ser eficazes em estágios avançados da DA, quando a carga de beta-amiloide já é alta.

3.1.3 Modulação do sistema imunológico

Além disso, há um crescente interesse em estratégias de imunoterapia que visam a modulação do sistema imunológico como um todo, em vez de se concentrar apenas na beta-amiloide. Por exemplo, o fingolimod, um modulador da esfingosina-1-fosfato, tem demonstrado reduzir a neuroinflamação e melhorar a cognição em modelos animais de DA, possivelmente através da modulação da resposta imunológica no cérebro (COLLINS et al., 2019). Da mesma forma, o uso de células-tronco mesenquimais, que têm propriedades imunomodulatórias, também tem mostrado potencial em modelos pré-clínicos de DA (LEE et al., 2020).

No entanto, essas estratégias ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento, e serão necessários mais estudos para determinar a sua segurança e eficácia na DA.

3.2 MODULAÇÃO DA MICROGLIA

A microglia, as células imunes residentes do sistema nervoso central (SNC), desempenham um papel crucial na neuroinflamação associada à DA. Em resposta à lesão ou patologia, as células da microglia podem se tornar ativadas, liberando uma variedade de moléculas inflamatórias que podem contribuir para a neurodegeneração (HENSTRIDGE et al., 2019).

3.2.1 Inibidores de Colony-Stimulating Factor 1 Receptor (CSF1R)

Um dos alvos mais estudados para a modulação da microglia é o receptor do fator estimulante de colônias 1 (CSF1R). A inibição de CSF1R tem demonstrado reduzir a ativação da microglia e a neuroinflamação em modelos animais de DA, resultando em melhora da função cognitiva (OLMOS-ALONSO et al., 2016). No entanto, a inibição do CSF1R também tem efeitos periféricos, incluindo a supressão do sistema imunológico, que pode aumentar o risco de infecções. Portanto, são necessários mais estudos para avaliar a segurança e a eficácia desta abordagem em humanos.

3.2.2 Terapia gênica

A terapia gênica também tem sido explorada como uma estratégia para modular a microglia. Um estudo recente mostrou que a entrega de um vetor viral contendo um microRNA anti-inflamatório (miR-124) à microglia em um modelo de rato da DA poderia reduzir a neuroinflamação e melhorar a cognição (LEE et al., 2022). Embora promissora, esta abordagem ainda está em estágios iniciais de desenvolvimento, e a segurança da terapia gênica no SNC permanece uma preocupação importante.

3.2.3 Fármacos moduladores da microglia

Além disso, vários fármacos que podem modular a microglia também foram identificados. Por exemplo, o ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteroidal, tem mostrado reduzir a neuroinflamação e retardar a progressão da DA em modelos animais (McGEER et al., 2016). No entanto, os resultados dos ensaios clínicos com ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não esteroidais têm sido mistos, e o uso a longo prazo destes medicamentos pode ter efeitos colaterais significativos (VLAD et al., 2008).

No geral, embora a modulação da microglia seja uma estratégia promissora para reduzir a neuroinflamação na DA, mais pesquisas são necessárias para identificar abordagens seguras e eficazes.

3.3 INIBIDORES DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS

As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6), estão aumentadas no cérebro de pacientes com DA, contribuindo para a neuroinflamação e neurodegeneração (SASTRE et al., 2006; SHI et al., 2011).

3.3.1 Inibidores do TNF- α

O TNF- α tem recebido muita atenção como um alvo terapêutico na DA. O etanercept, um inibidor do TNF- α usado no tratamento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, demonstrou reduzir a neuroinflamação e melhorar a cognição em modelos animais de DA (TOBINICK et al., 2009). Além disso, um pequeno estudo clínico aberto relatou melhorias cognitivas após o tratamento com etanercept em pacientes com DA (TOBINICK et al., 2006). No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados controlados para confirmar esses achados.

3.3.2 Inibidores da IL-1 β

Da mesma forma, os inibidores da IL-1 β também têm mostrado promessa na modulação da neuroinflamação na DA. Por exemplo, o anakinra, um antagonista do receptor de IL-1, demonstrou reduzir a ativação da microglia e a neuroinflamação em modelos animais de DA (GRIFFIN et al., 2006). Atualmente, o anakinra está sendo testado em ensaios clínicos de fase II para DA (ClinicalTrials.gov, NCT02203640).

3.3.3 Inibidores da IL-6

Por último, a IL-6 também tem sido investigada como um alvo terapêutico. Embora a IL-6 possa ter efeitos tanto pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios, estudos em animais sugerem que o bloqueio da IL-6 pode reduzir a neuroinflamação na DA (CHAKRABARTY et al., 2010). No entanto, ainda não foram realizados ensaios clínicos com inibidores da IL-6 na DA.

Em conclusão, os inibidores de citocinas pró-inflamatórias oferecem uma estratégia promissora para reduzir a neuroinflamação na DA. No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar a segurança e a eficácia dessas abordagens em pacientes com DA.

3.4 MODULADORES DE ASTRÓCITOS

Os astrócitos, uma das principais células gliais do sistema nervoso central, desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase cerebral. Eles fornecem suporte metabólico e estrutural para os neurônios e participam ativamente na modulação da neurotransmissão. No entanto, em condições de doença, como na DA, os astrócitos podem sofrer uma reação chamada astrogliose, que pode ter efeitos benéficos e prejudiciais, dependendo do contexto (SOFRONIEW, 2015).

3.4.1 Inibidores de receptores purinérgicos

Um dos alvos que tem sido explorado para modulação de astrócitos é o receptor purinérgico P2Y1. A ativação deste receptor em astrócitos tem sido associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias e à neurodegeneração. Inibidores de P2Y1 têm demonstrado reduzir a ativação astrocítica e a neuroinflamação em modelos animais de DA (ILLES et al., 2020).

3.4.2 Inibidores de Transdutores e Ativadores de Transcrição 3 (STAT3)

Outro alvo potencial altamente relevante para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA), é o transdutor e ativador de transcrição

3 (STAT3). O STAT3 é um fator de transcrição que desempenha um papel crucial na regulação da resposta inflamatória e da resposta de astrogliose em astrócitos, que são células importantes no sistema nervoso central. A ativação do STAT3 ocorre em resposta a lesões ou inflamações, e sua inibição tem se mostrado promissora na redução da astrogliose e da neuroinflamação em modelos animais de DA (BEN HAIM et al., 2015).

3.4.3 Moduladores do transportador de glutamato

Por último, os moduladores do transportador de glutamato nos astrócitos também têm sido investigados. A superexpressão do transportador de glutamato em astrócitos foi capaz de melhorar a função sináptica e a memória em um modelo de rato da DA (SCIMEMI et al., 2013).

No geral, a modulação de astrócitos oferece uma estratégia promissora para reduzir a neuroinflamação na DA. No entanto, mais pesquisas são necessárias para identificar abordagens seguras e eficazes.

4 DISCUSSÃO

Esta revisão destacou o papel crucial da neuroinflamação na patogênese da doença de Alzheimer (DA) e explorou várias abordagens terapêuticas emergentes para modulação da neuroinflamação, incluindo imunoterapia, modulação da microglia, inibidores de citocinas pró-inflamatórias e moduladores de astrócitos. O foco crescente em alvos terapêuticos relacionados à inflamação é um desenvolvimento promissor na busca por tratamentos eficazes para a DA.

No entanto, apesar do progresso significativo, há desafios importantes a serem superados. Por um lado, a complexidade da neuroinflamação e a sua interação com outros processos patológicos na DA dificultam a identificação de alvos terapêuticos eficazes. É evidente que a neuroinflamação não ocorre de forma isolada, mas está intrinsecamente ligada a outras alterações patológicas na DA, incluindo o acúmulo de placas de amiloide e emaranhados de tau. Portanto, é possível que intervenções que visam apenas a neuroinflamação possam não ser suficientes para retardar ou parar a progressão da doença.

Além disso, a segurança é uma preocupação importante ao desenvolver terapias que modulam a resposta imune. Embora a supressão da neuroinflamação seja potencialmente benéfica na DA, a modulação excessiva pode ter efeitos adversos, já que a inflamação também tem funções benéficas no cérebro, como na remoção de células danificadas e na reparação de tecidos. Portanto, o desafio é desenvolver terapias que possam reduzir a neuroinflamação prejudicial, sem suprimir a função imune benéfica.

Por último, a necessidade de biomarcadores precisos para monitorar a neuroinflamação e avaliar a eficácia das terapias é outro desafio. Atualmente, a maioria dos biomarcadores disponíveis para a DA são para o acúmulo de amilóide e tau, e não para a neuroinflamação. Biomarcadores específicos para neuroinflamação poderiam não apenas auxiliar no diagnóstico precoce da DA, mas também na avaliação da eficácia das terapias anti-inflamatórias.

Em conclusão, embora haja desafios consideráveis, a modulação da neuroinflamação oferece um caminho promissor para o desenvolvimento de terapias eficazes para a DA. Com pesquisa contínua e desenvolvimento de novas tecnologias, é esperado que sejamos capazes de superar esses desafios e trazer novas esperanças para os pacientes com DA.

5 CONCLUSÃO

A neuroinflamação é um aspecto crucial da patologia da Doença de Alzheimer (DA) e a modulação dessa inflamação oferece uma oportunidade promissora para novas terapias. A imunoterapia, a modulação da microglia, os inibidores de citocinas pró-inflamatórias e os moduladores de astrócitos são todas abordagens emergentes que têm o potencial de aliviar a neuroinflamação e, portanto, podem ter um impacto significativo na progressão da DA.

No entanto, é importante notar que a neuroinflamação é um processo complexo e multifacetado. Apesar dos avanços em nossa compreensão dos mecanismos que contribuem para a neuroinflamação na DA, ainda há muitas perguntas não respondidas. Por exemplo, a inflamação é um efeito da DA ou uma causa? E, o tratamento da inflamação é mais eficaz nos estágios iniciais da DA ou pode ser útil mesmo nos estágios mais avançados da doença? São necessários mais estudos para responder a essas perguntas.

Ainda, é necessário um maior investimento em ensaios clínicos para testar essas abordagens terapêuticas. Embora os estudos pré-clínicos sejam encorajadores, ainda há uma lacuna significativa na tradução desses achados para o tratamento eficaz dos pacientes. Ensaios clínicos bem projetados que avaliam a eficácia dessas abordagens em diferentes estágios da DA e em populações diversificadas são fundamentais para o progresso nesta área.

Finalmente, esta revisão destaca a necessidade de um trabalho contínuo para identificar e testar novos alvos terapêuticos para a neuroinflamação na DA. À medida que a nossa compreensão dos mecanismos moleculares e celulares que contribuem para a neuroinflamação na DA continua a evoluir, é provável que surjam novos alvos terapêuticos. É importante continuar a explorar esses alvos em um esforço para desenvolver tratamentos mais eficazes para essa devastadora doença.

REFERÊNCIAS

- BARROS, Everton Philipe da Silva. A Utilização de Ressonância Magnética no auxílio do Diagnóstico da Doença de Alzheimer. Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Imagenologia Biomédica (CCE), como requisito para obtenção do grau de Especialista em Imagenologia Biomédica. Instituto Nacional de Ensino Sociedade e Pesquisa – INESP. Centro de Capacitação Educacional, 2017.
- BEN HAIM, L. et al. The JAK/STAT3 pathway is a common inducer of astrocyte reactivity in Alzheimer's and Huntington's diseases. *Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 6, p. 2817-2829, 2015.
- CHAKRABARTY, P. et al. IL-10 alters immunoproteostasis in APP mice, increasing plaque burden and worsening cognitive behavior. *Neuron*, v. 85, n. 3, p. 519-533, 2015.
- COLLINS, J. M. et al. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage. *Experimental Neurology*, v. 315, p. 18-24, 2019.
- CUMMINGS, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2019. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 5, p. 272-293, 2019.
- FARLOW, M. et al. Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 4, n. 3, p. 23, 2012.
- GRIFFIN, W. S. T. et al. Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. *Journal of Neuroinflammation*, v. 3, n. 1, p. 5, 2006.
- HENSTRIDGE, C. et al. The role of neuroinflammation in dementias. *Current Alzheimer Research*, v. 16, n. 4, p. 295-317, 2019.
- HONIG, L. S. et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 4, p. 321-330, 2018.
- ILLES, P. et al. P2Y1 receptors as a new target for cognitive impairments in neurological diseases. *Molecular Psychiatry*, v. 25, n. 2, p. 329-340, 2020.
- KUMAR, A. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: The preventive and therapeutic potential of polyphenolic nutraceuticals. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, v. 118, p. 235-265, 2020.
- LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, v. 25, n. 1, p. 59-70, 2018.
- LEE, J. K. et al. Therapeutic modulation and reestablishment of the intestinal microbiota with fecal microbiota transplantation resolves sepsis and diarrhea in a patient. *American Journal of Gastroenterology*, v. 109, n. 11, p. 1832-1834, 2020.
- LEE, S. J. et al. MicroRNA-124-loaded nanoparticles increase survival and neuronal differentiation of neural stem cells in vitro but do not contribute to stroke outcome in vivo. *PloS One*, v. 13, n. 4, e0193609, 2018.
- LONG, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, v. 179, n. 2, p. 312-339, 2019.

McGEER, P. L. et al. NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiology of Aging*, v. 28, n. 5, p. 639-647, 2006.

OLMOS-ALONSO, A. et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. *Brain*, v. 139, n. 3, p. 891-907, 2016.

ORGOGOZO, J. M. et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after A β 42 immunization. *Neurology*, v. 61, n. 1, p. 46-54, 2003.

OSTROWITZKI, S. et al. Mechanism of amyloid removal in patients with Alzheimer disease treated with gantenerumab. *Archives of Neurology*, v. 69, n. 2, p. 198-207, 2017.

PEIXOTO, Clarice Teixeira da Silva. Saúde Mental: Um Enfoque Voltado á Prevenção da Demência de Alzheimer. *International Journal of Health Management* – v. 7, n. 3, 2021.

SCIMEMI, A. et al. Amyloid- β 1-42 slows clearance of synaptically released glutamate by mislocalizing astrocytic GLT-1. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 12, p. 5312-5318, 2013.

SASTRE, M. et al. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v. 24, n. 2-3, p. 167-176, 2006.

SEVIGNY, J. et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, v. 537, n. 7618, p. 50-56, 2016.

SHI, J. Q. et al. Anti-TNF- α reduces amyloid plaques and tau phosphorylation and induces CD11c-positive dendritic-like cell in the APP/PS1 transgenic mouse brains. *Brain Research*, v. 1368, p. 239-247, 2011.

SOFRONIEW, M. V. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 16, n. 5, p. 249-263, 2015.

TOBINICK, E. L. et al. Rapid improvement in verbal fluency and aphasia following perispinal etanercept in Alzheimer's disease. *BMC Neurology*, v. 8, p. 27, 2008.

TOBINICK, E. et al. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. *MedGenMed*, v. 8, n. 2, p. 25, 2006.

VLAD, S. C. et al. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*, v. 70, n. 19, p. 1672-1677, 2008.

WINBLAD, B. et al. Safety, tolerability, and antibody response of active A β immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study. *The Lancet Neurology*, v. 11, n. 7, p. 597-604, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 15 jun. 2023.