



## O papel da neuro inflamação na progressão da demência: perspectivas atuais e medidas terapêuticas

The role of neuroinflammation in the progression of dementia: current perspectives and therapeutic measures

El papel de la neuroinflamación en la progresión de la demencia: perspectivas actuales y las medidas terapéuticas

Mariana Marques Kairalla Andreazzi<sup>1</sup>, Lucas José Luiz Forte Correa<sup>2</sup>, Andressa Luiza Forte Correa<sup>3</sup>, Gabriela Delosso Cibim<sup>4</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar o papel da neuroinflamação na demência, visando identificar alvos terapêuticos para tratamento e prevenção. **Revisão bibliográfica:** A neuroinflamação é central na progressão de demências, como Alzheimer (DA) e demência vascular cognitiva (VCID), mediada pela ativação de células gliais que liberam citocinas pró-inflamatórias e neurotóxicas, promovendo a neurodegeneração. A investigação das células gliais revela seu papel crucial na resposta imune e na manutenção da homeostase cerebral, destacando a importância de equilibrar citocinas pró e anti-inflamatórias na modulação da neuroinflamação. Avanços no diagnóstico e tratamento, incluindo biomarcadores como a proteína translocadora (TSPO) e estratégias terapêuticas direcionadas, mostram promessa na mitigação dos efeitos da neuroinflamação. **Considerações finais:** A neuroinflamação é crucial na progressão da demência, atuando sinergicamente com outros mecanismos patológicos e acelerando a neurodegeneração. As evidências apontam a modulação da inflamação como estratégia terapêutica promissora. Contudo, a complexidade exige abordagens personalizadas, com ênfase na identificação de biomarcadores e fenótipos específicos. Pesquisas futuras focadas nestas áreas podem oferecer novas direções para intervenções mais eficazes, transformando o manejo da demência.

**Palavras-chave:** Doenças Neuroinflamatórias, Demência, Doenças de Alzheimer, Medidas terapêuticas, Biomarcadores.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the role of neuroinflammation in dementia, aiming to identify therapeutic targets for treatment and prevention. **Bibliographic review:** Neuroinflammation is central to the progression of dementias, such as Alzheimer's disease (AD) and cognitive vascular dementia (VCID), mediated by the activation of glial cells that release pro-inflammatory and neurotoxic cytokines, promoting neurodegeneration. Investigation of glial cells reveals their crucial role in the immune response and maintenance of brain homeostasis, highlighting the importance of balancing pro- and anti-inflammatory cytokines in modulating neuroinflammation. Advances in diagnosis and treatment, including biomarkers such as translocator protein (TSPO) and targeted therapeutic strategies, show promise in mitigating the effects of neuroinflammation. **Final considerations:** Neuroinflammation is crucial in the progression of dementia, acting synergistically with other pathological mechanisms and accelerating neurodegeneration. Evidence points to the modulation of inflammation as a promising therapeutic strategy. However, complexity requires personalized approaches, with an emphasis on identifying specific biomarkers and phenotypes. Future research focused on these areas may offer new directions for more effective interventions, transforming dementia management.

**Keywords:** Neuroinflammatory Diseases, Dementia, Alzheimer's Diseases, Therapeutic measures, Biomarkers.

<sup>1</sup> Universidade Anhembi Morumbi (UAM), Piracicaba – SP.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar el papel de la neuroinflamación en la demencia, con el objetivo de identificar dianas terapéuticas para el tratamiento y la prevención. **Revisión bibliográfica:** La neuroinflamación es fundamental para la progresión de las demencias, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular cognitiva (VCID), mediada por la activación de células gliales que liberan citoquinas proinflamatorias y neurotóxicas, lo que promueve la neurodegeneración. La investigación de las células gliales revela su papel crucial en la respuesta inmune y el mantenimiento de la homeostasis cerebral, destacando la importancia de equilibrar las citocinas pro y antiinflamatorias en la modulación de la neuroinflamación. Los avances en el diagnóstico y el tratamiento, incluidos biomarcadores como la proteína translocadora (TSPO) y estrategias terapéuticas dirigidas, son prometedores para mitigar los efectos de la neuroinflamación. **Consideraciones finales:** La neuroinflamación es crucial en la progresión de la demencia, actuando sinérgicamente con otros mecanismos patológicos y acelerando la neurodegeneración. La evidencia apunta a la modulación de la inflamación como una estrategia terapéutica prometedora. Sin embargo, la complejidad requiere enfoques personalizados, con énfasis en la identificación de biomarcadores, fenotipos específicos. Las investigaciones futuras centradas en estas áreas pueden ofrecer nuevas direcciones para intervenciones más efectivas, transformando el manejo de la demencia.

**Palabras clave:** Enfermedades Neuroinflamatorias, Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Medidas terapéuticas, Biomarcadores.

## INTRODUÇÃO

A neuroinflamação é um fenômeno central e multifacetado no desenvolvimento e na progressão de distúrbios neurodegenerativos, como as demências. Esta resposta fisiológica e patológica do cérebro a lesões e doenças tem sido associada à ativação de células gliais, como microglia e astrócitos, contribuindo para a patologia de doenças neurodegenerativas através da liberação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores neurotóxicos (MEYER J, et al., 2020; VOET S, et al., 2019). O papel dos inflamassomas, complexos de proteínas intracelulares que detectam sinais de perigo e patogênicos, também tem sido destacado na mediação da resposta inflamatória no sistema nervoso central, contribuindo para a neurodegeneração em condições como a doença de Alzheimer (DA), Parkinson (DP) e esclerose múltipla (EM) (VOET S, et al., 2019). Além disso, estratégias direcionadas à modulação da inflamação e ao equilíbrio das funções das células gliais surgem como abordagens promissoras para mitigar a neurodegeneração associada a essas doenças (YILMAZ C, et al., 2019; SEO D, et al., 2019).

Portanto, a neuroinflamação é um elemento chave no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas, atuando tanto de maneira protetora quanto prejudicial ao longo das diferentes fases dessas doenças. Estudos têm demonstrado que técnicas de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons (PET), são fundamentais para monitorar a neuroinflamação in vivo, permitindo uma melhor compreensão de seu papel na neurodegeneração. Especificamente, a inflamação parece inicialmente ajudar na proteção neural, mas se torna prejudicial à medida que a doença avança, especialmente em doenças como Alzheimer (MASDEU JC, et al., 2022). Sobre o diagnóstico a imagem PET é adequada para quantificar neuroinflamação e tem o potencial de discriminar componentes da resposta neuroimune.

Apesar dos desafios para a quantificação confiável da neuroinflamação, estudos PET têm identificado consistentemente associações entre respostas neuroimunes e a patofisiologia em distúrbios cerebrais, como a doença de Alzheimer. Estudos de tecido começaram a esclarecer o significado das mudanças no sinal PET em algumas doenças, sugerindo um papel potencial dessa modalidade de imagem no desenvolvimento de novos tratamentos (KREISL WC, et al., 2020).

Além disso, a inflamação cerebral pode desencadear ou exacerbar os processos neurodegenerativos por meio da alteração da homeostase neuronal e da disfunção sináptica, ressaltando a importância da compreensão dos mecanismos subjacentes à neuroinflamação e suas implicações para o desenvolvimento de terapias eficazes contra as demências. Este panorama destaca a complexidade e a importância da neuroinflamação no contexto das demências, enfatizando a necessidade de avanços no entendimento desses mecanismos para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas eficazes. O objetivo do estudo focou em

analisar o papel da neuroinflamação na demência, visando identificar alvos terapêuticos para tratamento e prevenção.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### O Papel da Neuro inflamação na progressão da demência

A compreensão aprofundada da neuroinflamação no contexto das demências é crucial para desvendar mecanismos patogênicos complexos e desenvolver tratamentos eficazes. A neuroinflamação é um fenômeno central na progressão de várias doenças neurodegenerativas, funcionando tanto como um mecanismo de defesa do sistema nervoso contra agentes patogênicos quanto como um mediador de desfechos patológicos em transtornos neurológicos. Essa condição complexa é caracterizada pela ativação de células gliais, como microglia e astrócitos, que sob condições patológicas podem contribuir para o dano neuronal através da liberação de citocinas pró-inflamatórias e substâncias neurotóxicas. Estas células, ao responderem a sinais de lesão ou doença, podem mudar de um estado protetor para um estado pró-inflamatório, exacerbando a degeneração neural e influenciando negativamente a progressão da doença (GUZMAN-MARTINEZ L, et al., 2023).

### Fisiopatologia

Transitando do papel das células gliais na neuroinflamação para sua influência direta nas demências, a demência, um espectro de condições caracterizadas por deterioração cognitiva, abrange várias doenças, incluindo a doença de Alzheimer (DA), marcada por perda neuronal e déficits de memória. Mecanismos como apoptose, autofagia e necroptose estão intimamente ligados à morte neural e à inflamação cerebral, contribuindo para a disfunção sináptica e déficits de memória na DA (CHOI S-B, et al., 2023). Além disso, o Comprometimento cognitivo vascular e demência (VCID), causada por lesões isquêmicas e hipóxicas devido a perfusão cerebral cronicamente baixa, destaca a importância da neuroinflamação e patologia Tau. Isquemia e hipoxia, desencadeadas pela hipoperfusão cerebral crônica (CCH), induzem diversos danos patológicos e promovem o desenvolvimento da VCID, onde a neuroinflamação atua como uma cascata imune mediada por células gliais (TIAN Z, et al., 2023).

Profundando no papel multifuncional das células gliais dentro do complexo ecossistema do sistema nervoso central (SNC), as células gliais desempenham papéis essenciais que transcendem a mera função de suporte aos neurônios, participando ativamente da regulação da atividade neuronal, da resposta imune e da manutenção da homeostase cerebral. Entre essas células, os astrócitos, microglias e oligodendrócitos destacam-se por suas funções distintas e complementares, bem como por sua participação na resposta a danos e doenças.

Segundo Donnelly CR, et al. (2020), os astrócitos são fundamentais na manutenção do ambiente neural, contribuindo para a formação da barreira hematoencefálica, a modulação do fluxo sanguíneo cerebral e a transmissão sináptica. Sua habilidade de se tornarem reativos em condições de dano ou doença ilustra a dualidade de sua função: por um lado, podem promover a cicatrização e recuperação tecidual; por outro, podem exacerbar os danos por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias e mediadores neurotóxicos.

Esta natureza ambivalente dos astrócitos reflete a complexidade das respostas celulares no cérebro e a importância de um equilíbrio na modulação dessas células para a saúde cerebral. Paralelamente, as microglias, atuando como células imunes residentes do SNC, emergem como os primeiros respondentes a lesões ou infecções. Seu estado de vigilância em repouso e a rápida ativação em resposta a danos demonstram sua capacidade de influenciar significativamente a progressão de doenças neurodegenerativas. A liberação de citocinas e fatores neurotróficos pela microglia ativada pode tanto favorecer a reparação e recuperação quanto contribuir para a neurodegeneração e inflamação crônica, destacando a necessidade de entender melhor os gatilhos e reguladores da ativação microglial (XU S, et al., 2020).

Neste contexto, o estudo realizado por Vandenberg AA, et al. (2023), explicou que as células gliais, como microglia e astrócitos, são fundamentais na neuroinflamação, respondendo a alterações no cérebro por meio

da liberação de imunomoduladores que afetam a atividade celular. Esse processo pode levar a danos neuronais em casos de hiperestimulação, destacando a importância dessas células na manutenção da homeostase neural e na modulação da plasticidade sináptica e da transmissão neural. Através da eliminação de sinapses não funcionais, essas células contribuem para a otimização da eficiência neuronal, reforçando a importância da sua função na preservação das capacidades cognitivas e na prevenção de disfunções sinápticas.

As principais citocinas envolvidas na neuroinflamação incluem fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios que desempenham papéis complexos na patogênese de distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos. Entre esses, TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa), IL-1 $\beta$  (interleucina-1 beta), IL-6 (interleucina-6), IL-10 (interleucina-10) e outros têm sido destacados em múltiplas pesquisas. Segundo Jung YJ, et al. (2019), o TNF- $\alpha$ , um mediador proeminente da neuroinflamação, está associado à ativação da microglia e ao desencadeamento de processos como a excitotoxicidade e a perda sináptica, essenciais na patogênese de doenças como Alzheimer e Parkinson. Essa citocina pró-inflamatória exemplifica a complexidade das respostas neuroinflamatórias, atuando como uma espada de dois gumes que pode tanto proteger quanto danificar o tecido neural, dependendo do contexto e da intensidade da resposta.

Da mesma forma, a IL-1 $\beta$  é crucial no início da resposta inflamatória, servindo como um catalisador para a ativação de células gliais e a produção de outras citocinas pró-inflamatórias (TAIPA R, et al., 2019). Sua elevação não só marca o início da resposta inflamatória, mas também está intimamente ligada ao aumento da neurodegeneração e disfunção cognitiva, sublinhando a importância de entender e potencialmente modular esta citocina em contextos terapêuticos. Enquanto isso, a IL-6 desempenha um papel crítico na transição entre inflamação aguda e crônica. Suas concentrações elevadas estão correlacionadas com uma progressão mais adversa de condições neurodegenerativas, influenciando tanto a progressão da doença quanto a eficácia das respostas terapêuticas (KOSMAN JP, 2022).

Este papel duplo da IL-6 reflete a natureza dinâmica da neuroinflamação, onde o equilíbrio entre proteção e dano é constantemente negociado. Contrariamente, a IL-10 se destaca como uma força anti-inflamatória, promovendo a resolução da inflamação e protegendo contra danos neuronais excessivos. A capacidade da IL-10 de limitar a resposta inflamatória ressalta o potencial de estratégias terapêuticas que buscam amplificar seus efeitos protetores, especialmente em contextos em que a inflamação crônica contribui para a patologia (MOTTA C, et al., 2020). De acordo com Hampel H, et al. (2020), estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm identificado mais de 40 variantes genéticas que aumentam o risco de transtorno neurodegenerativo alzheimer de início tardio, muitas das quais estão diretamente relacionadas a componentes do sistema imunológico, como ABCA7, CD33 e HLA-DRB5-HLA-DRB1, destacando a conexão entre a predisposição genética e os mecanismos imunológicos na evolução da doença. A descoberta de variantes raras em imunorreceptores microgliais que elevam significativamente o risco de DA reforça a hipótese de que a neuroinflamação não é apenas um efeito colateral, mas um contribuinte ativo para a patologia.

Pesquisas revelam diversos subgrupos de células gliais reativas que não apenas reagem às deposições amilóides, mas também contribuem significativamente para a progressão de doenças como a de Alzheimer, evidenciando a complexidade da neuroinflamação e a importância de entender esses mecanismos para desenvolver tratamentos efetivos. Destaca-se também em pesquisas que citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6, são fundamentais na neuroinflamação, sendo produzidas por células gliais em resposta a estímulos como amiloide. Elas impactam a fisiologia cerebral, afetando a degradação de placas amilóides e o metabolismo lipídico, fundamentais na progressão de doenças degenerativas (AL-GHRAIYBAH NF, et al., 2023).

Conforme o estudo científico de Zhu X, et al. (2020), detalhou que a exposição a um agente neurotóxico, por exemplo, pode desencadear neuroinflamação, prejudicando a formação de novos neurônios e afetando o funcionamento do hipocampo. De acordo com esse estudo, essa interação delicada entre inflamação e neurogênese é crucial para entender o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e déficits cognitivos. Portanto, a abordagem terapêutica proposta, que visa controlar a inflamação e promover a regeneração neural, parece promissora para enfrentar esses desafios de saúde. Em outro estudo focado na

neuroinflamação e sua evolução na função motora de pacientes após AVC e trauma, destaca-se o impacto significativo da neuroinflamação em diversas patologias, incluindo depressão vascular e lesões na medula espinhal. A neuroinflamação é crucial na neuroplasticidade e disfunção motora, afetando a conexão neuronal responsável pelo controle motor.

### Diagnóstico

O diagnóstico de neuroinflamação utiliza técnicas de neuroimagem e diagnósticos moleculares, identificando e medindo moléculas sinalizadoras ou marcadores específicos. Novos alvos terapêuticos estão sendo explorados, incluindo o uso de bionanomateriais e eletroestimulação para modular a resposta neuroinflamatória. Essas estratégias diagnósticas e terapêuticas inovadoras têm potencial para desenvolver padrões antecipatórios e oferecer tratamentos mais eficazes, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e impactando diretamente suas habilidades motoras (LARREA A, et al., 2023).

Segundo Kim J, et al. (2022), para o diagnóstico de demência, a combinação de exames mentais e de imagens cerebrais é fundamental para determinar se os pacientes atendem aos critérios diagnósticos. Pesquisas recentes enfatizam a importância da identificação precoce da demência, possibilitando intervenções terapêuticas mais eficazes para desacelerar sua progressão. A detecção da DA em estágio inicial é essencial, resultando em uma terapia mais eficaz para retardar sua progressão. As modalidades de imagem cerebral emergiram como técnicas potenciais para estudar a DA, exibindo uma gama de precisão em sua capacidade de identificar a doença. Esta revisão apresenta as vantagens e limitações das modalidades de imagem cerebral para o diagnóstico da DA, discutindo seu valor clínico.

### Tratamento

Abordando o tratamento para neuroinflamação, segundo uma revisão sistemática, os antagonistas do TNF, incluindo etanercepte, infliximabe e adalimumabe, comumente usados no tratamento de doenças autoimunes como artrite reumatoide e psoríase, podem ter um efeito benéfico na redução da incidência de Doença de Alzheimer (DA) em até 60-70%, segundo análises epidemiológicas. Esses resultados destacam a possível relação entre a redução da ativação inflamatória, característica dessas doenças autoimunes, e um menor risco de desenvolver DA.

Paralelamente, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) foram estudados por seu potencial em prevenir a demência, mas, apesar de alguns resultados promissores em estudos animais e coortes humanas, grandes ensaios clínicos e meta-análises não confirmaram sua eficácia, alertando para os riscos de efeitos colaterais como sangramento gastrointestinal (LUC M, et al., 2022). De acordo com Mozafari N, et al. (2021), as pesquisas eminentes sobre tratamentos para neuroinflamação estão explorando sistemas de entrega de medicamentos direcionados para controlar especificamente a neuroinflamação em distúrbios do sistema nervoso central.

Um artigo de revisão discute abordagens terapêuticas direcionadas e imunoterapêuticas para tratar distúrbios do sistema nervoso central relacionados à neuroinflamação. Muitos sistemas de entrega de medicamentos direcionados são projetados e desenvolvidos para visar células imunes do sistema nervoso central, especialmente a microglia, e tratar a neuroinflamação associada a distúrbios neurodegenerativos ou tumores cerebrais. Tratamentos recentes vêm mostrando resultados promissores no combate à neuroinflamação envolve a Entrega Direcionada de Nanopartículas para reduzir a neuroinflamação.

Esta abordagem se destaca pela capacidade de superar uma grande barreira no tratamento de doenças neurológicas: a entrega subóptima de medicamentos ao Sistema Nervoso Central (SNC). Os avanços nas tecnologias de nanomateriais estão fornecendo ferramentas superiores para acessar tecido neuropatológico de maneira controlada.

Este método propõe que plataformas avançadas de entrega de drogas por nanopartículas podem impactar significativamente a biodisponibilidade local de compostos farmacológicos no SNC, oferecendo um novo caminho promissor para o tratamento de doenças neurológicas (CERQUEIRA SR, et al., 2020). Outras abordagens terapêuticas atuais têm incluído como alvo terapêutico promissor no tratamento da

neuroinflamação associada a doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson. A pesquisa sobre a regulação da homeostase redox e as funções anti-inflamatórias por meio da ativação do Nrf2 sugere uma abordagem inovadora, focando na modulação de múltiplos mecanismos celulares e moleculares para combater eficazmente a neuroinflamação e suas consequências deletérias. Este caminho oferece uma estratégia terapêutica multifacetada, potencialmente protegendo as células neuronais contra danos oxidativos e inflamatórios, destacando-se assim como uma alternativa promissora às terapias convencionais que muitas vezes visam apenas sintomas específicos ou aspectos isolados da patologia (SAHA S, et al., 2022).

No tratamento da DA, as abordagens atuais se concentram no manejo farmacológico e não farmacológico, juntamente com o planejamento do cuidado baseado na educação psicoeducativa centrada no paciente, estabelecendo objetivos compartilhados e tomada de decisão entre o médico e a dupla paciente-cuidador. Medicamentos aprovados pela FDA, como inibidores da colinesterase e o antagonista NMDA memantina, quando utilizados como parte de um plano de cuidados abrangente, podem fornecer efeitos modestos “modificadores do curso da doença” ao melhorar a cognição e reduzir a perda de independência.

Quando combinados, os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos podem mitigar significativamente os sintomas e reduzir a progressão clínica e o ônus do cuidado. Esforços intensivos de pesquisa estão em andamento para desenvolver biomarcadores diagnósticos da DA, mais precisos e práticos e melhores terapêuticas (ATRI A, 2019).

### **Biomarcadores**

Conforme o desenvolvimento e a validação de biomarcadores para neuroinflamação em pacientes com demência estão avançando significativamente, oferecendo novas possibilidades para a detecção antecipada, acompanhamento do desenvolvimento da condição e análise da eficácia terapêutica. Um estudo conduzido por Angiulli F, et al. (2021), na revista "Diagnostics" destaca o papel crucial da neuroinflamação no desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA), com foco no potencial dos biomarcadores baseados em sangue refletindo mudanças patológicas no cérebro.

O estudo sugere que, devido à comunicação bidirecional entre o cérebro e a periferia, alterações patológicas no cérebro da DA podem ser refletidas no compartimento sanguíneo, tornando-o uma fonte acessível de biomarcadores periféricos de neuroinflamação. A revisão fornece uma visão geral de biomarcadores periféricos promissores de neuroinflamação, discutindo seu papel patogênico na DA e enfatizando a importância de biomarcadores precisos e sensíveis para implementar um diagnóstico precoce e monitorar a eficácia do tratamento. Este avanço na identificação de biomarcadores baseados em sangue para neuroinflamação abre caminho para abordagens diagnósticas menos invasivas e mais facilmente acessíveis, marcando um passo significativo em direção ao manejo aprimorado da demência.

Pesquisas recentes destacaram um aumento nos níveis da proteína translocadora (TSPO) em pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e doença de Alzheimer (DA), indicando uma prevalência de neuroinflamação mais acentuada nesses indivíduos em comparação com controles saudáveis. Esse fenômeno foi associado a uma maior severidade dos sintomas de DA, especialmente evidenciado por uma relação inversa entre os níveis de TSPO na região parietal do cérebro e os escores do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), sugerindo que a elevação de TSPO pode refletir a progressão da condição (BRADBURN S, et al., 2019).

Complementando, o estudo de Leng F e Edison P (2020), uma meta-análise abrangendo 28 estudos e 755 participantes confirmou o aumento dos níveis de TSPO em todo o cérebro de indivíduos com DA, notavelmente nas regiões fronto-temporais, e, em menor escala, em pacientes com CCL, principalmente no neocórtex. Este estudo também destacou uma associação inversa significativa entre os níveis de TSPO na região parietal e os escores de MEEM em pacientes com DA, reforçando a conexão entre a neuroinflamação indicada pela TSPO e a gravidade da doença neurodegenerativa. Estas descobertas sublinham o papel potencial dos níveis de TSPO como um biomarcador para a neuroinflamação associada a doenças neurodegenerativas, fornecendo insights valiosos para o entendimento da progressão da DA e CCL.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação detalhada da neuroinflamação, especialmente no contexto das demências, revela uma complexidade multifacetada onde as células gliais, incluindo microglia e astrócitos, desempenham papéis críticos tanto protetores quanto prejudiciais na progressão das doenças neurodegenerativas. A utilização de técnicas avançadas de imagem, como a PET, fortaleceu nossa capacidade de visualizar e quantificar esses processos inflamatórios in vivo, fornecendo insights valiosos sobre a dinâmica da neuroinflamação e sua relação com a neurodegeneração. Apesar desses avanços, persistem desafios significativos na interpretação precisa da atividade inflamatória e na distinção entre seus efeitos benéficos e nocivos. As descobertas reforçam a necessidade de desenvolver novas abordagens terapêuticas que modulam a neuroinflamação de maneira mais eficaz e específica, com o potencial de retardar ou alterar o curso das demências. Futuras pesquisas devem continuar a explorar biomarcadores de neuroinflamação e desenvolver terapias que almejem especificamente os mecanismos inflamatórios, abrindo caminho para intervenções mais precisas e personalizadas que possam melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com doenças neurodegenerativas. A pesquisa contínua em neurociência e imunologia pode fornecer as ferramentas necessárias para uma melhor compreensão e tratamento da neuroinflamação em distúrbios neurodegenerativos.

## REFERÊNCIAS

1. AL-GHRAIYBAH NF, et al. Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23: 10572.
2. ANGIULLI F, et al. Blood-Based Biomarkers of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: A Central Role for Periphery? *Diagnostics*, 2021; 11: 1525.
3. ATRI A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Seminars in Neurology*, 2019; 39(2): e240.
4. BRADBURN S, et al. Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews*, 2019; 50: 1008.
5. CERQUEIRA SR, et al. Neuroinflammation Treatment via Targeted Delivery of Nanoparticles. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2020; 14: 576037.
6. CHOI S-B, et al. The Molecular Mechanisms of Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24: 11757.
7. DONNELLY CR, et al. Central Nervous System Targets: Glial Cell Mechanisms in Chronic Pain. *Neurotherapeutics*, 2020; 8929.
8. EO DY, et al. Exercise and Neuroinflammation in Health and Disease. *Int Neurol J*, 2019; 30.
9. GUZMAN-MARTINEZ L, et al. Neuroinflammation as a Common Feature of Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Neurology*, 2023; 4: 167.
10. HAMPEL H, et al. Precision medicine - the golden gate for detection, treatment, and prevention of Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimer's Dis*, 2016; 3: 243–59.
11. JUNG YJ, et al. Neuroinflammation as a Factor of Neurodegenerative Disease: Thalidomide Analogs as Treatments. *Front. Cell Dev. Biol*, 2019; 7: 313.
12. KIM J, et al. Neuroimaging Modalities in Alzheimer's Disease Diagnosis. *J. Neuroimaging*, 2022; 32(4): 593-605.
13. KONSMAN, JP. Cytokines in the Brain and Neuroinflammation: We Didn't Know. *Pharmaceuticals*, 2022; 15: 140.
14. KREISL WC, et al. Pet Imaging of Neuroinflammation in Neurological Disorders. *J Nucl Med*, 2020; 63(5): 745-756.
15. LARREA A, et al. Neuroinflammation in the Evolution of Motor Function in... *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023; 45: 8583.
16. LENG F e EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease. *Neuroimaging Clinics*, 2020; 30(2): 17-24.
17. LUC M, et al. Neuroinflammation in Dementia—Therapeutic Directions in a COVID-19 Pandemic Setting. *J. Neuroimmune Pharmacol*, 2022; 17(3): 412-423.
18. MASDEU JC, et al. Imaging Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders. *J Nucl Med*, 2022; 63: 45-52.
19. MEYER, et al. Neuroinflammation in psychiatric disorders: PET imaging and promising new targets. *Lancet Psychiatry*, 2020; 7(12): 1064-1074.

20. MOTTA C, et al. Protective Role of Cerebrospinal Fluid against Cortical Spreading Depression. *Experimental Neurology*, 2020; 324: 113112.
21. MOZAFARI N, et al. Targeted drug delivery systems to control neuroinflammation in central nervous system disorders. *J. Controlled Release*, 2021; 329: 1-18.
22. SAHA S, et al. A Perspective on Nrf2 Signaling. *Int. J. Mol. Sci*, 2022; 23: 10572.
23. TAIPA R, et al. Proinflammatory and Anti-inflammatory Cytokines in the CSF of Dementia Patients. *Neurobiology of Aging*, 2019; 76: 125-132.
24. TIAN Z, et al. Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: Current Evidence and Future Directions. *J. Neuroinflamm.* 2023; 10: 160.
25. VANDENBARK AA, et al. Microglia and Astrocyte Involvement in Neurodegeneration and Brain Cancer. *Front. Cell. Neurosci*, 2023; 17: 10248.
26. VOET S, et al. Inflammasomes in Neuroinflammatory and Neurodegenerative Diseases. *EMBO Mol Med*, 2019; 11: 10248.
27. XU S, et al. Glial Cells' Role in the Immune Response in Ischemic Stroke. *J. Neuroinflamm.* 2020; 11: 294.
28. YILMAZ C, et al. Neurosteroids as Regulators of Neuroinflammation. *Front. Neuroendocrinol.* 2019; 55: 100788.
29. ZHU X, et al. Neuroinflammation Induction and Alteration of Hippocampal Neurogenesis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2020; 24(5): 419-433.