

O uso de Anti-Inflamatórios Não esteroidais (AINEs) como uma das alternativas farmacológicas para pacientes acometidos pela Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática de literatura

The use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) as one of the pharmacological alternatives for patients with Alzheimer's Disease: a systematic literature review

El uso de Antiinflamatorios No Esteroides (AINEs) como una de las alternativas farmacológicas para los pacientes con enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática de la literatura

Recebido: 19/11/2021 | Revisado: 27/11/2021 | Aceito: 27/11/2021 | Publicado: 09/12/2021

Nicolly Skarlet Souto Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3304-9946>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: nicollyskarlet@gmail.com

Ana Flávia Braz de Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6040-2808>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: anabraz@unipam.edu.br

Ana Paula Gomes Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2019-5250>

Universidade de Uberaba, Brasil

E-mail: anatavares2625@gmail.com

Bárbara Queiroz de Figueiredo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1630-4597>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: barbarafigueiredo@unipam.edu.br

Bruna Alves de Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3146-4663>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: brunamatos@unipam.edu.br

Gardênia Silva Amorim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7888-8562>

Centro Universitário de Atenas, Brasil

E-mail: gardenia.sa@hotmail.com

Luana Damaceno Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-2414>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: luanad.m@hotmail.com

Rúbia Carla Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7162-3497>

Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil

E-mail: rubiacoliveira@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: resposta inflamatória na DA é caracterizada pela presença de microglia ativada (as células imunocompetentes residentes do cérebro) em estreita associação com placas neuríticas. Evidências atuais sugerem que a microglia está envolvida principalmente na atividade fagocítica e pode ser responsável por induzir danos neuronais adicionais ao gerar espécies de oxigênio e enzimas proteolíticas. Se os anti-inflamatórios protegem contra a neurodegeneração observada no cérebro de pacientes com DA, então os pacientes com histórico de uso de anti-inflamatórios devem ter uma redução nas alterações patológicas no cérebro e na inflamação cerebral. **Objetivo:** explanar acerca do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais como terapêutica medicamentosa para a Doença de Alzheimer. **Resultados:** acredita-se que a inflamação cerebral contribua para as características patológicas da doença de Alzheimer (DA), e foi postulado que os anti-inflamatórios protegem contra esse dano ao tecido. No entanto, um dos fatores controversos quanto ao uso dos anti-inflamatórios não-esteroidais para redução do risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer é a toxicidade associada a esses medicamentos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura com trabalhos buscados nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic*

Reviews (CDSR), Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO *Information Services*. Foram analisadas fontes relevantes inerentes ao tema, utilizando como um dos principais critérios a escolha de artigos atuais, originais e internacionais. Totalizaram-se 12 artigos científicos para a revisão. Considerações finais: Os anti-inflamatórios têm sido sugeridos como um possível tratamento para a doença de Alzheimer (DA). A associação de proteínas imunes e células imunocompetentes da microglia com placas senis (PS) na DA e no envelhecimento normal sugere que essas drogas podem ser capazes de modificar o curso da DA, seja interferindo na formação de SP ou suprimindo a inflamação.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Neurodegenerativa; Farmacoterapia; AINEs.

Abstract

Introduction: Inflammatory response in AD is characterized by the presence of activated microglia (the resident immunocompetent cells of the brain) in close association with neuritic plaques. Current evidence suggests that microglia are primarily involved in phagocytic activity and may be responsible for inducing additional neuronal damage by generating oxygen species and proteolytic enzymes. If anti-inflammatory drugs protect against the neurodegeneration seen in the brain of AD patients, then patients with a history of anti-inflammatory use should have a reduction in pathological changes in the brain and brain inflammation. **Objective:** to explain about the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs as drug therapy for Alzheimer's disease. **Results:** Brain inflammation is believed to contribute to the pathological features of Alzheimer's disease (AD), and it has been postulated that anti-inflammatories protect against this tissue damage. However, one of the controversial factors regarding the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs to reduce the risk of developing Alzheimer's disease is the toxicity associated with these drugs. **Methodology:** This is a systematic literature review with works searched in the following databases: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Library Health Virtual (BVS) and EBSCO Information Services. Relevant sources inherent to the theme were analyzed, using as one of the main criteria the choice of current, original and international articles. A total of 12 scientific articles were available for review. **Final considerations:** Anti-inflammatory drugs have been suggested as a possible treatment for Alzheimer's disease (AD). The association of immune proteins and immunocompetent microglial cells with senile plaques (SP) in AD and normal aging suggests that these drugs may be able to modify the course of AD, either interfering with SP formation or suppressing inflammation.

Keywords: Alzheimer's Disease; Neurodegenerative; Pharmacotherapy; INEs.

Resumen

Introducción: La respuesta inflamatoria en la EA se caracteriza por la presencia de microglía activada (las células inmunocompetentes residentes del cerebro) en estrecha asociación con placas neuríticas. La evidencia actual sugiere que la microglía está involucrada principalmente en la actividad fagocítica y puede ser responsable de inducir daño neuronal adicional al generar especies de oxígeno y enzimas proteolíticas. Si los medicamentos antiinflamatorios protegen contra la neurodegeneración que se observa en el cerebro de los pacientes con EA, entonces los pacientes con antecedentes de uso de antiinflamatorios deberían tener una reducción de los cambios patológicos en el cerebro y la inflamación del cerebro. **Objetivo:** explicar el uso de antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento farmacológico para la enfermedad de Alzheimer. **Resultados:** Se cree que la inflamación del cerebro contribuye a las características patológicas de la enfermedad de Alzheimer (EA) y se ha postulado que los anti-inflamatorios protegen contra este daño tisular. Sin embargo, uno de los factores controvertidos con respecto al uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer es la toxicidad asociada a estos fármacos. **Metodología:** Esta es una revisión sistemática de la literatura con trabajos buscados en las siguientes bases de datos: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Google Scholar, Library Health Virtual (BVS) y los servicios de información de EBSCO. Se analizaron fuentes relevantes inherentes a la temática, utilizando como uno de los principales criterios la elección de artículos actuales, originales e internacionales. Se dispuso de un total de 12 artículos científicos para su revisión. **Consideraciones finales:** Se han sugerido fármacos antiinflamatorios como posible tratamiento para la enfermedad de Alzheimer (EA). La asociación de proteínas inmunes y células microgliales inmunocompetentes con placas seniles (SP) en la EA y el envejecimiento normal sugiere que estos fármacos pueden modificar el curso de la EA, ya sea interfiriendo con la formación de SP o suprimiendo la inflamación.

Keywords: Enfermedad de Alzheimer; Neurodegenerativo; Farmacoterapia; INEs.

1. Introdução

Descrita pela primeira vez em 1906, pelo médico alemão Alois Alzheimer, em um congresso científico onde apresentou o caso de sua paciente Auguste Deter, definiu-se, então, a Doença de Alzheimer (DA) como uma doença caracterizada por notável complexidade clínica, com o entrelaçamento de sintomas psiquiátricos, comportamentais,

neurológicos, de clínica geral e especificidade biológica, com alterações anatômicas e histopatológicas peculiares. Atualmente, a demência de Alzheimer vem recebendo grande atenção das autoridades públicas no campo da saúde, uma vez que o considerado número de pessoas portadoras de quadros demenciais tem se tornado cada vez maior, apontando para uma verdadeira epidemia mundial (Gyengesi et al., 2020).

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação. A doença afeta aproximadamente 10% dos indivíduos com idade superior a 65 anos e 40% acima de 80 anos. Estima-se que, em 2050, mais de 25% da população mundial será idosa, aumentando, assim, a prevalência da doença. O sintoma inicial da doença é caracterizado pela perda progressiva da memória recente. Com a evolução da patologia, outras alterações ocorrem na memória e na cognição, entre elas as deficiências de linguagem e nas funções visuo-espaciais. Esses sintomas são frequentemente acompanhados por distúrbios comportamentais, incluindo agressividade, depressão e alucinações (McGeer et al., 2006).

O Brasil aparece como o oitavo país que mais contribui com o crescimento populacional no mundo segundo a Organização das Nações Unidas, e de acordo com o último censo promovido em 2010 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) foi contabilizado cerca de 14,5 milhões de brasileiros com idade igual ou superior a 60 anos de idade, representando algo em torno de 8,6% da população total, número esse bastante considerável em relação ao censo de 1991 que apontou um total de 7,3% de idosos vivendo no país naquela época. A Organização Mundial da Saúde (OMS) destaca que no mundo inteiro até 2025, existirão 1,2 bilhões de pessoas com mais de 60 anos, sendo que, os indivíduos muito idosos (com 80 anos ou mais) compõem o grupo de maior crescimento. Ademais, estimativas recentes apontam que existe um crescimento da ordem de quase 35 milhões de idosos em todo o mundo acometidos pela demência do tipo Alzheimer (Sereniki et al., 2008).

A DA pode ser dividida em três fases – leve, moderada ou grave - caracterizadas pelo seu nível de comprometimento cognitivo e o seu grau de dependência. Na primeira fase, são identificados um comprometimento da memória recente e desorientação de tempo e espaço e dura em média 2 a 3 anos. Na fase intermediária que duram de 2 a 10 anos, são percebidos comprometimento da memória remota, dificuldades em resolver problemas e atividades operativas, afetando as atividades básicas e instrumentais da vida diária. E na fase final, com duração de 8 a 12 anos, ocorre total dependência, evidenciada pela perda da capacidade para realizar atividades básicas e instrumentais e imobilidade. O diagnóstico da DA só pode ser estabelecido a partir de um quadro clínico e exclusão de outros casos de demência por meio de exames laboratoriais e neuropatológicos. (Parihar et al., 2004).

Quanto ao tratamento, a DA ainda não possui cura, entretanto, existem medidas farmacológicas que visam a reduzir os efeitos cognitivos e de memória, sendo estes baseados na prescrição de anticolinesterásicos (rivastigmina, donepezil e galantamina) e de memantina (antiglutamatérgico). Além disso, podem ser utilizadas medidas não farmacológicas que visam a proporcionar uma melhora na qualidade de vida do paciente e de sua família/cuidador, as quais têm como proposta estabelecer o uso mais eficiente da memória, por meio de estratégias de atendimento multidisciplinar, com técnicas mnemônicas ou de aprendizagem, estratégias compensatórias, terapias de orientação da realidade e a abordagem terapêutica com grupos de famílias e cuidadores (Brown et al., 2003). Outrossim, o uso de anti-inflamatórios tem sido sugerido como um possível tratamento para a doença e, diante disso, o objetivo desta pesquisa foi explicar acerca do uso de anti-inflamatórios não esteroidais como terapêutica para Doença de Alzheimer.

2. Metodologia

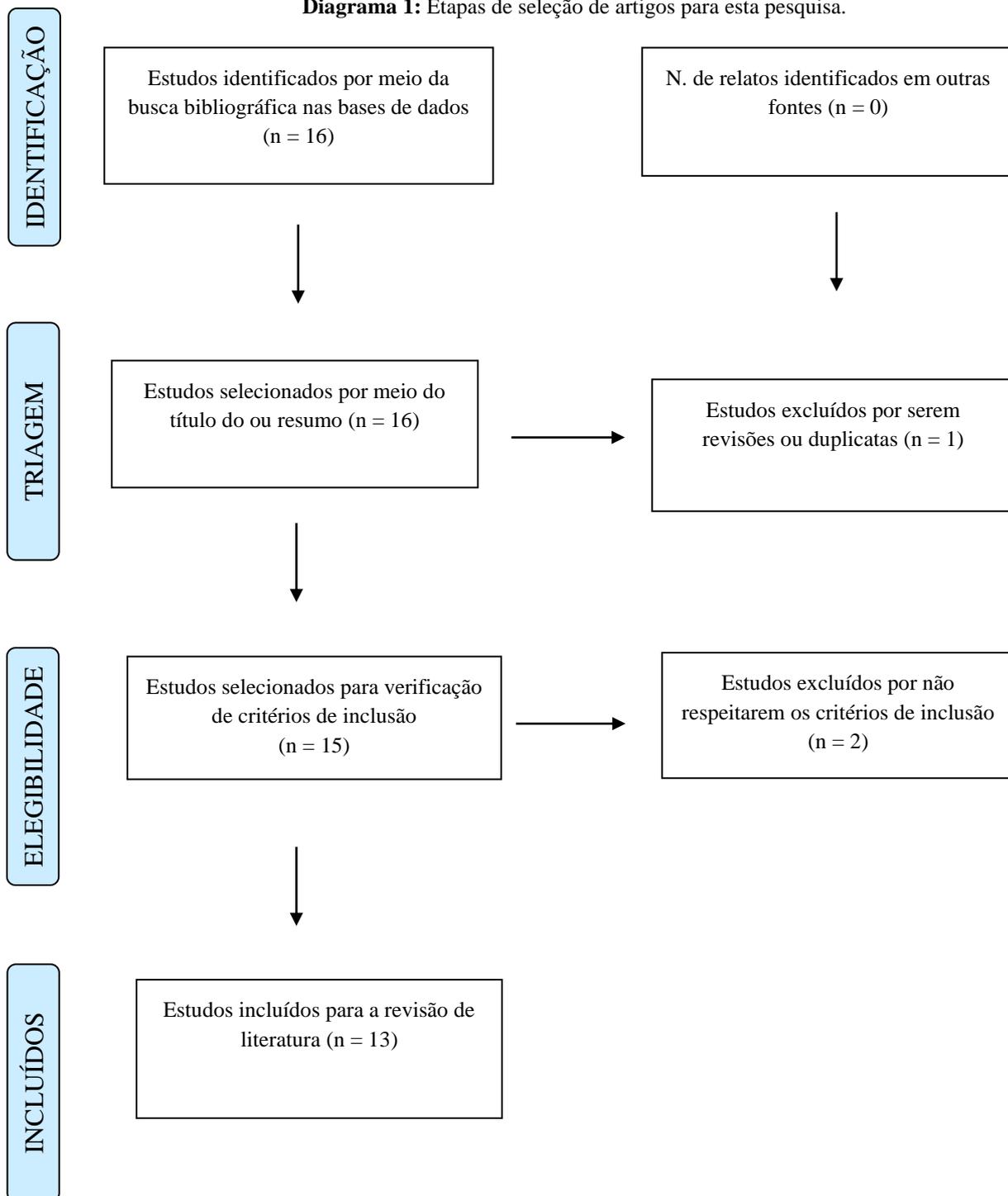
Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão sistemática da literatura. Para a elaboração da questão de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICOT (Acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison, Outcome and Time*). O uso dessa estratégia para formular a questão de pesquisa na condução de métodos de revisão possibilita a identificação de palavras-chave, as quais

auxiliam na localização de estudos primários relevantes nas bases de dados. Assim, a questão de pesquisa delimitada foi: “quais as evidências acerca do uso de anti-inflamatórios como terapêutica para Doença de Alzheimer?”. Dessa maneira, compreende-se que P= pacientes com Doença de Alzheimer; I = pacientes com Doença de Alzheimer que utilizam AINES como terapêutica para a doença; Co = pacientes com Doença de Alzheimer que não utilizam AINES como terapêutica para a doença, e T = dois meses de coleta de dados.

A partir do estabelecimento das palavras-chave da pesquisa, foi realizado o cruzamento dos descritores, em inglês: "*Alzheimer's disease*", "*non-steroidal anti-inflammatory*", "*NSAID*", "*pharmacotherapy*", "*coxibs*" e em português: "*doença de Alzheimer*", "*anti-inflamatório não esteroide*", "*AINES*", "*farmacoterapia*", "*coxibes*" nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), *Google Scholar*, *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *EBSCO Information Services*. A pesquisa bibliográfica foi de cunho exploratório, partindo da identificação, da seleção e da avaliação de trabalhos e de artigos científicos considerados relevantes para dar suporte teórico para a classificação, a descrição e a análise dos resultados.

A busca foi realizada nos meses de outubro e novembro 2021. Foram considerados estudos publicados no período compreendido entre 2001 e 2021. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Foram analisadas fontes relevantes inerentes ao tema, originais e internacionais. Após leitura criteriosa das publicações, 3 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 13 artigos científicos para a revisão sistemática da literatura, com os descritores apresentados acima. Após esta seleção, filtraram-se por artigos dos últimos dois anos e por artigos em língua inglesa e portuguesa. Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, no período de 2001 a 2021, em inglês e português, conforme elucidado pelo Diagrama 1.

Diagrama 1: Etapas de seleção de artigos para esta pesquisa.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

A ciclo-oxigenase (COX) é a enzima principal na biossíntese de prostaglandinas. Existe em duas isoformas, COX-1 constitutiva (responsável pelas funções fisiológicas) e COX-2 induzível (envolvida na inflamação). A inibição da COX explica os efeitos terapêuticos (inibição da COX-2) e os efeitos colaterais (inibição da COX-1) dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Ou seja, os AINEs atuam a partir da inibição competitiva da ciclo-oxigenase (COX), uma enzima ligada à biotransformação do ácido araquidônico em prostaglandinas. Enquanto a isoforma COX-1 é expressa constitutivamente em

vários tecidos, a COX-2 é expressa como consequência da indução por estímulos, como citocinas pró-inflamatórias, lipopolissacarídeos e mitógenos. Sob essa perspectiva, um AINE que inibe seletivamente a COX-2 provavelmente retém a eficácia anti-inflamatória máxima combinada com menos toxicidade (McGeer et al., 2006).

Com base nas evidências de que os processos inflamatórios estejam envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer, as pesquisas têm observado o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais e glicocorticóides esteroidais como opções de tratamento para pacientes portadores da doença. Ademais, sabe-se que fenômenos inflamatórios ocorrem secundariamente ao longo da maturação e nas adjacências das placas senis, como parte da cascata do b-amilóide, e, desse modo, ocorre o acúmulo de células microgliais ao redor das placas, reações de fase aguda mediadas por citocinas locais e ativação da cascata de complemento. Além disso, estudos com camundongos transgênicos sugeriram que, inclusive, a indometacina e o ibuprofeno podem reduzir a formação de b-amilóide (Gyengesi et al., 2020).

Desse modo, é aceitável supor que os anti-inflamatórios possam também exercer efeito neuroprotetor, modificando a patogênese e, assim, o risco e a própria terapêutica de DA. Ademais, estudos epidemiológicos conduzidos no final década passada sugeriram que o uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteroides estaria associado a uma redução de na incidência de DA, porém não afetando o risco de demência vascular. Esse benefício seria restrito aos usuários crônicos desses medicamentos, tais como os portadores de doenças reumáticas e ortopédicas, pois, de outra forma, esse suposto efeito neuroprotetor seria suplantado pelos riscos da exposição contínua aos anti-inflamatórios (Aisen et al., 2003). Outras descobertas ligando a inflamação à patologia da DA são a identificação de fragmentos de complemento ativado, incluindo o complexo de ataque à membrana, bem como citocinas inflamatórias em associação com as lesões. Outrossim, *in vitro*, a microglia ativada libera fatores tóxicos para os neurônios, que poderiam ser parcialmente bloqueados pelos AINEs (Forlenza, 2005).

O ibuprofeno (Advil®) e a indometacina (Indocid®) - mas não o naproxeno (Naprosyn®), o celecoxib (Celebra®) ou o ácido acetilsalicílico (Aspirina®) - demonstraram reduzir os níveis de b-amilóide (A β) acima de 80% em cultura de células. Como nem todos os anti-inflamatórios não-esteroidais apresentaram esse efeito, acredita-se que essa redução ocorreu por um processo independente da atividade anti-inflamatória sobre a COX-1 (Aisen et al., 2003). Além disso, estudo de Gyengesi et al. (2020) também demonstrou que neurônios tratados com inibidores da COX-1, como o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico, foram mais resistentes aos efeitos da A β , em comparação aos neurônios tratados com inibidores da COX-2. O estudo também demonstrou uma redução na produção de prostaglandinas nos neurônios tratados com inibidores da COX-1 e COX-2. Ademais, a indometacina foi capaz de suprimir a expressão de numerosos genes pró-inflamatórios em monócitos, além da microglia (Scali et al., 2003). A administração da indometacina também produziu neuroproteção por inibir a indução da COX-2, a qual foi capaz de potencializar a excitotoxicidade e aumentar a produção de radicais livres e fatores de necrose tumoral (Sereniki et al., 2008).

Sob essa perspectiva, os resultados de alguns estudos epidemiológicos, os quais utilizaram agentes anti-inflamatórios, sugerem que a neuroinflamação possa exercer um papel inicial na patogênese da doença de Alzheimer; porém, estudos clínicos, especialmente envolvendo inibidores seletivos da COX-2, têm sido desapontadores (Moore et al., 2002). Mais ainda, outros fatores, como, por exemplo, o sistema complemento para receptores nicotínicos, o qual está implicado no processo inflamatório associado à doença de Alzheimer, demonstram que existem ainda muitos mecanismos relacionados à patologia que precisam ser compreendidos (Reines et al., 2004). Outros fatores a serem considerados são que muitos dos participantes do processo inflamatório, como a microglia e os astrócitos, podem ter funções tanto neuroprotetoras quanto neurodegenerativas, tornando seus papéis difíceis de serem determinados no processo da doença (Parihar et al., 2004).

Dos pacientes com doença de Alzheimer, os usuários de anti-inflamatórios tiveram melhor desempenho nos escores dos testes neuropsicológicos do que os não usuários. No entanto, não houve diferenças significativas na quantidade de glia

inflamatória, placas ou emaranhados em nenhum dos grupos de diagnóstico (Brown et al., 2003). Ademais, a associação de proteínas imunes e células imunocompetentes da microglia com placas senis (SP) na DA e no envelhecimento normal sugere que essas drogas podem ser capazes de modificar o curso da DA, seja interferindo na formação de SP ou suprimindo a inflamação (Tuppo et al., 2005).

Porém, um dos fatores controversos quanto ao uso dos anti-inflamatórios não-esteroidais para redução do risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer é a toxicidade associada a esses medicamentos, haja vista que as drogas anti-inflamatórias não-esteroidais foram reconhecidas por causar problemas gastrointestinais, renais, hematológicos, cardiovasculares e sobre o sistema nervoso central, sendo que a população idosa, a qual faria uso desses medicamentos, seria mais suscetível aos efeitos tóxicos (Hoozemans et al., 2003). No geral, esses estudos sugerem que existem hipóteses alternativas para mecanismos de melhora cognitiva com AINEs, particularmente se os processos cerebrovasculares desempenharem um papel mais significativo. Alterações morfológicas e bioquímicas na vasculatura cerebral podem afetar a perfusão cerebral e a permeabilidade da barreira hematoencefálica e, assim, afetar a cognição. Esses fatores parecem estar subjacentes aos efeitos clínicos observados com o uso de AINE, em vez de uma ação direta contra as alterações patológicas no cérebro (Mackenzie, 2001).

4. Considerações Finais

Os anti-inflamatórios têm sido sugeridos como um possível tratamento para a doença de Alzheimer (DA). É notório que diante de todo esse panorama em que se insere a DA, é preciso salientar que os últimos 100 anos conheceram um avanço sem precedentes no entendimento da dinâmica do cérebro e suas possibilidades de reabilitação após uma lesão cerebral. Nesse cenário, apresentam-se perspectivas favoráveis e promissoras para o tratamento da demência de Alzheimer e, mesmo que ainda não seja possível atingir a cura dessa doença, é possível, pelo menos, aliviar e retardar os impactos que ela causa na vida de seus portadores e familiares, promovendo uma melhor qualidade de vida durante o estágio em que se encontra a evolução do quadro clínico. Portanto, mais estudos são necessários agora para testar todas as hipóteses possíveis para a ação da droga e aumentar nossa compreensão de quaisquer mecanismos de proteção contra o processo da doença.

Referências

- Aisen, P. S., et al. (2003). Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289 (8), 2819-2826.
- Brown, G. C., et al. (2003). Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate and mitochondria. *Mol Neurobiol.*, 27(3), 325-355.
- Forlenza, O. V. (2005). Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev Psiq Clin.*, 32 (3), 137-148.
- Gyengesi, E., et al. (2020). In search of an anti-inflammatory drug for Alzheimer disease. *News & Views*, 16 (8), 131-133.
- Hoozemans, J. J., et al. (2003). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets.*, 4(6), 461-468.
- Mackenzie, I. R. (2001). Postmortem studies of the effect of anti-inflammatory drugs on Alzheimer-type pathology and associated inflammation. *Neurobiol Aging*, 22(6), 819-822.
- McGeer, P. L., et al. (2006). Inflamação, agentes anti-inflamatórios e doença de Alzheimer: últimos 12 anos. *IOS Press Content Library*, 6 (8), 271-276.
- Moore, A. H., et al. (2002). K. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.*, 54(12), 1627-1656.
- Parihar, M. S., et al. (2004). Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *J Clin Neurosci.*, 11(5), 456-467.
- Reines, S. A., et al. (2004). Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology*, 62 (1), 66-671
- Scali, C., et al. (2003). The selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib suppresses brain inflammatory and protects cholinergic neurons from excitotoxic degeneration in vivo. *Neuroscience*, 117(4), 909-919.
- Sereniki, A., et al. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiq RS*, 30 (1), 1-17.
- Tuppo, E. E., et al. (2005). The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol.*, 37(2), 289-305.