

Alterações do Sistema Imunológico na Doença de Alzheimer: uma revisão integrativa

Immune System Disorders in Alzheimer's Disease: an integrative review

Thainá Teixeira Rocha¹, Flávia Dayrell França¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Flávia Dayrell França

Universidade Federal do Espírito Santo

Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1531

Email: flaviadayrell@hotmail.com

Submetido em 22/03/2022

Aceito em 17/05/2022

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i2.37904>

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada pelo acúmulo de placas amiloides e dos emaranhados neurofibrilares, e está evidentemente relacionada a eventos autoimunes e inflamatórios, indicando que a desregulação do sistema imunológico é um fator patológico primordial. Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo abordar as alterações do sistema imunológico na DA por meio de uma revisão integrativa. Para tanto, a revisão foi realizada utilizando as bases de dados bibliográficas Scielo, PubMed e Wiley Online Library a partir dos seguintes termos: doença de Alzheimer, resposta imune e neuroinflamação, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os artigos foram selecionados em três fases (leitura de títulos, resumos e artigos na íntegra), seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, oito estudos compuseram a revisão integrativa. Os estudos demonstram o predomínio de citocinas e células imunes no processo inflamatório da DA. Os resultados apresentam diferentes respostas na relação entre a DA e as alterações do sistema imune. Sendo assim, essas respostas induzem um processo cíclico em que células da imunidade inata como a micróglia e os astrócitos liberam moléculas pró-inflamatórias como citocinas e neurotoxinas, criando um estado inflamatório crônico, contribuindo para a disfunção e morte neuronal com consequente progressão da DA. Logo, um conhecimento detalhado dos processos neuroimunes é essencial para uma melhor compreensão do sistema imunológico e consequente entendimento sobre a DA, sendo fundamental para o estabelecimento de possíveis medidas de prevenção e controle.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Resposta Imune. Neuroinflamação.

ASBTRACT

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles and is evidently related to autoimmune and inflammatory events, indicating that dysregulation of the immune system is a primary pathological factor. In this sense the present study aimed to address the changes in the immune system in AD through an integrative review. Therefore, the review was carried out using the bibliographic databases Scielo, PubMed and Wiley Online Library using the following terms: Alzheimer's disease, immune system and neuroinflammation, in English, Portuguese and Spanish. The articles were selected in three phases (reading of titles, abstracts and full articles) following the inclusion and exclusion criteria. After applying the selection criteria, eight studies composed the integrative review. Studies demonstrate the predominance of cytokines and immune cells in the inflammatory process of AD. The results show different responses in the relationship between AD and changes in the immune system. Thus, these responses induce a cyclic process in which innate immune cells such as microglia and astrocytes release pro-inflammatory molecules such as cytokines and neurotoxins, creating a chronic inflammatory state, contributing to neuronal dysfunction and death with consequent AD progression. Therefore, a detailed knowledge of neuroimmune processes is essential for a better understanding of the immune system and consequent understanding of AD, being essential for the establishment of possible prevention and control measures.

Keywords: Alzheimer's Disease. Immune response. Neuroinflammation.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) foi descoberta pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer em 1906 e identificada como a principal causa de demência senil (WEBERS; HENEKA; GLEESON, 2019). A doença provavelmente está associada a fatores ambientais e genéticos, que geram uma doença neurodegenerativa heterogênea (TREVISAN et al., 2019).

Para a Associação Brasileira de Alzheimer - Abraz (2020), a DA é uma enfermidade incurável que se agrava ao longo do tempo, mas pode e deve ser tratada. Quase todas as suas vítimas são pessoas idosas. Por esse motivo ficou conhecida como “caduquice” ou “esclerose”. A doença se apresenta como demência ou perda de funções cognitivas como memória, orientação, atenção e linguagem, causada pela morte de células cerebrais. Segundo *Alzheimer's Association* (2020), não existe um único teste de diagnóstico que possa determinar se uma pessoa tem a DA.

Existe uma relação funcional estreita entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC). Assim, o envelhecimento do cérebro leva ao envelhecimento sistêmico, o que inclui alterações no sistema imunológico (LIANG et al., 2017). A imunossenescência refere-se às disfunções do sistema imunológico relacionadas com a idade, o que contribui para uma maior incidência de doenças infecciosas ou mesmo crônico-degenerativas nos idosos (GOMES, 2016). Sabe-se que a imunossenescência e o envelhecimento das células T iniciados por involução tímica são fontes de inflamação crônica em idosos e potencialmente induzem o envelhecimento cerebral e a perda de memória de maneira recíproca (LIANG et al., 2017).

A patogenia da DA está associada à formação cerebral das placas amiloides, que são depósitos extracelulares do peptídeo β amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína tau hiperfosforilada. Essas características inspiraram uma importante teoria que enfoca a perda da homeostase das proteínas no cérebro, desencadeando a patogênese da DA. A hipótese da cascata amiloide guiou uma série de estudos nas últimas duas décadas que ajudaram a descobrir a percepção de propriedades neuronais e eventos patológicos desencadeados por $A\beta$ e subsequente agregação de tau (CAO & ZHENG, 2018).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo geral realizar uma revisão integrativa da literatura com foco nas principais alterações que ocorrem no sistema imunológico na DA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura a partir de artigos científicos, escritos em português, inglês e espanhol, prospectados nas bases de dados do SCIELO, PUBMED e WILEY ONLINE LIBRARY, utilizando os seguintes descritores: Doença de Alzheimer, Sistema Imunológico e Neuroinflamação. Para direcionar o presente estudo buscou-se responder a seguinte pergunta norteadora: "Quais são as principais alterações que ocorrem no sistema imunológico na DA?"

A seleção dos artigos foi embasada na conciliação dos assuntos ao objetivo do estudo, excluindo aqueles artigos que não abordavam a temática do estudo, artigos de revisão e relatos de casos. Foram considerados critérios de inclusão: estudos publicados de 2016 a 2021, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram incluídos na revisão artigos completos que abordam a interação da DA com as alterações do sistema imune.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentro do período delimitado para a realização do levantamento bibliográfico foram encontrados 1.167 artigos nas bases de dados. Desses, 615 foram excluídos pelo título. Dos 552 artigos selecionados pelo título, 378 artigos foram excluídos pelos resumos. Dos 174 restantes, 166 artigos foram excluídos após leitura do texto por não atenderem à proposta inicial e ao final foram 8 artigos selecionados.

O Quadro 1 aponta um resumo dos artigos selecionados, contendo as distribuições das referências selecionadas para revisão integrativa, de acordo com títulos, autores, ano de publicação, tipos de estudo e resultados. Os estudos evidenciam o predomínio das células da micróglia, A β e de citocinas no processo inflamatório e indicam haver diferentes respostas na relação entre micróglia e citocinas.

Quadro 1. Artigos selecionados nas bases de dados para compor a revisão.

Títulos/ Autores/Ano	Tipo de estudo	Resultados
Neuroinflamação na doença de Alzheimer (MACHADO; CARVALHO; ROCHA, 2020)	Estudo Observacional	Astrócitos e micróglia ativados são caracteristicamente encontrados próximos às placas senis, evidenciando a participação de elementos do sistema imune na neuroinflamação e neurodegeneração nesta doença.
The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease (VAN et al., 2016)	Estudo Experimental	A imunidade inata é patogenticamente importante na DA e possivelmente até central para a progressão da doença. No entanto, a prova de um papel para a imunidade adaptativa permanece limitada.
The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease (WEBERS; HENEKA; GLEESON, 2019)	Estudo Experimental	Ocorre um ciclo significativo de feedback entre a liberação de citocinas pró-inflamatórias pela micróglia ativada e a produção de A β e sua dispersão.
Innate immunity: a common denominator between neurodegenerative and neuropsychiatric disease (NOVELLINO et al., 2020)	Estudo Experimental	Evidências de que a imunidade inata e, em particular, as células gliais, têm uma função chave não apenas na resiliência do sistema nervoso central, mas também em pesquisas do microambiente local e poda sináptica durante o desenvolvimento do cérebro.
The immune system on the trail of Alzheimer's disease (BURGALETTO et al., 2020)	Estudo Experimental	Participação do TNF na modulação das respostas imunes inatas e adaptativas na patologia de vários distúrbios imunológicos, bem como na DA.
Common peripheral immunity mechanisms in multiple sclerosis and Alzheimer's disease (ROSSI et al., 2021)	Estudo Experimental	Avaliação mais detalhada sobre os mecanismos das células imunes pode levar a identificação de novas estratégias terapêuticas
The role of the immune system in Alzheimer's disease (WU et al., 2021)	Estudo Experimental	As características das células imunes mudam dinamicamente com a progressão da doença e moldam a patologia da DA por meio de mecanismos complexos.
Microglia immunometabolism in Alzheimer's disease (SHIPPY & ULLANAL, 2020)	Estudo Experimental	Independentemente de a micróglia fornecer uma contribuição protetora, patogênica ou mista, na DA está claro que a micróglia é um ponto chave na progressão da DA.

Fonte: Autores, 2021.

Os resultados apontam que em alguns pontos há concordância entre os autores, porém em outros não há unanimidade em relação às principais alterações ocorridas no sistema imunológico na DA.

Tanto Mietelska e Wojda (2017), Cao e Zheng (2018), quanto Machado et al. (2020),

concordam que a patogenia da DA está associada à formação cerebral das placas amiloides, que são depósitos extracelulares de $A\beta$ e emaranhados neurofibrilares intracelulares constituídos principalmente por proteína tau hiperfosforilada. Os astrócitos e micróglia ativados são caracteristicamente encontrados próximos às placas amiloides, evidenciando a participação de elementos do sistema imune na neuroinflamação e neurodegeneração nesta doença. Os autores também concordam sobre a hiperfosforilação da proteína tau que leva à desestruturação dos microtúbulos, gerando emaranhados neurofibrilares intracelulares, conforme a figura 1.

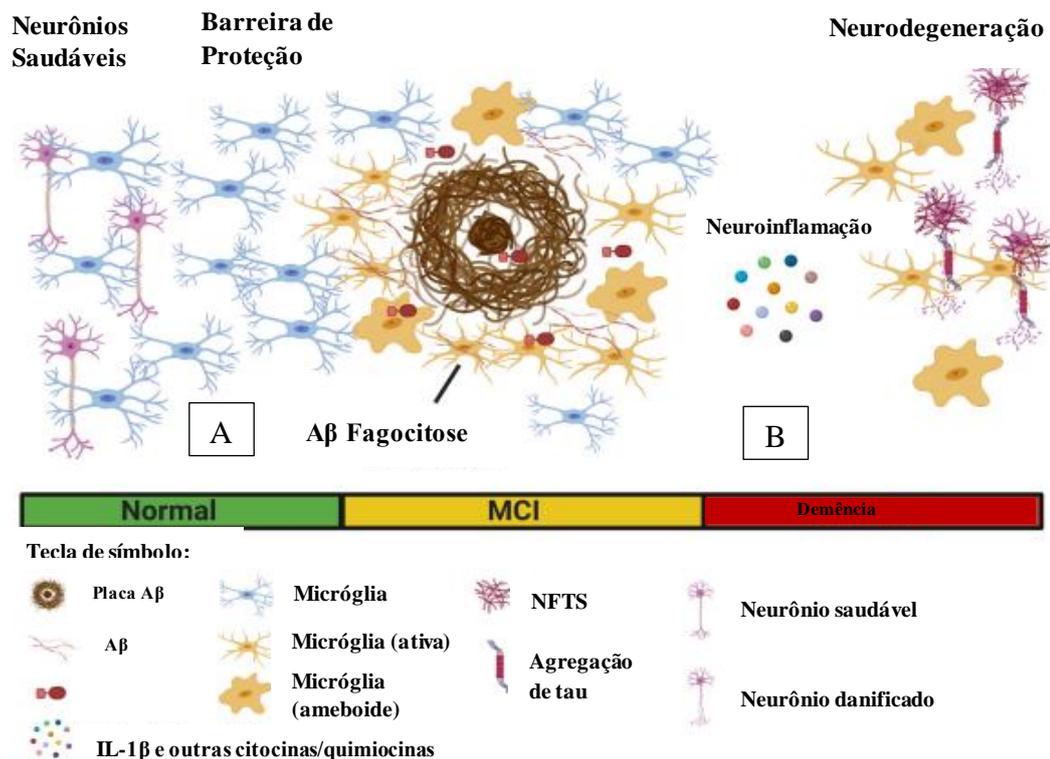


Figura 1. Estágios clínicos de DA: cérebro normal, com comprometimento cognitivo leve (MCI) e demência. A micróglia detecta o acúmulo patológico de $A\beta$ no cérebro e responde rapidamente ao local da lesão. A) a micróglia desempenha uma função protetora, promovendo a depuração de $A\beta$ por meio de fagocitose para restaurar a homeostase tecidual e atua como uma barreira protetora, inibindo a expansão das placas amiloides e o contato com neurônios saudáveis adjacentes. B) a ativação microglial proporciona efeitos prejudiciais como a ativação inflamatória e a secreção de IL-1 β e outras citocinas e quimiocinas, e assume uma forma ameboide. Com a neuroinflamação crônica no estado de demência aumenta a agregação de tau hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares (NFTs), decorrendo em neurodegeneração. Fonte: Shippy & Ulland, 2020 (adaptado).

Para Machado e colaboradores (2020) as citocinas são moléculas sinalizadoras as quais podem ser produzidas a partir da ativação de micróglia e astrócitos no SNC, contribuindo diretamente para o processo de neuroinflamação. Posteriormente a uma exposição ao A β , a micróglia produz citocinas pró-inflamatórias como as Interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-12) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α). As citocinas pró-inflamatórias são elevadas em condições inflamatórias e a sua presença, portanto, pode indicar um processo inflamatório contínuo. A partir da liberação de mediadores inflamatórios ocorre a geração de um conjunto de reações dinâmicas de estímulo à neuroinflamação, levando a níveis cada vez maiores de morte neuronal, lesão e degeneração.

Rossi et al. (2021) descrevem que a DA é caracterizada pela ativação da micróglia e astrócitos. Para os autores, nos estágios iniciais da doença ocorre um acúmulo de neutrófilos ativados no sangue, o que leva ao comprometimento progressivo da barreira hematoencefálica, e com a ativação da micróglia ocorre a secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas que recrutam ainda mais células imunológicas da periferia para o SNC. Tais informações estão de acordo com Mietelska e Wojda (2017), que concluem que níveis elevados das citocinas interferon gama (IFN- γ) e TNF- α promovem um dano neuronal progressivo, pois essas citocinas recrutam mais micróglia e astrócitos para o local da inflamação. Além disso, micróglia ativadas são capazes de liberar mediadores de citotoxicidade, como espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, metabólitos do ácido araquidônico e histamina, entre outros.

Entretanto, Jevtic et al. (2017) e Wu et al. (2021) mencionam que durante o estágio assintomático da DA o nível de ativação da micróglia aumenta significativamente, promovendo um efeito neuroprotetor para a depuração de A β . Porém, à medida que a DA progride, a micróglia protetora torna-se ineficaz e o nível de micróglia ativada reduz ligeiramente ao longo de um período de tempo.

Os autores Van et al. (2016) também descrevem o papel da micróglia na neuroinflamação da DA, mas relatam que diante das lesões e distúrbios neurodegenerativos, a micróglia assume um fenótipo radicalmente diferente. Morfologicamente, os filópodes retraem e a micróglia pode se tornar ativamente fagocítica, participando da resolução do dano tecidual. No entanto, a retração do processo pela micróglia eliminará sua capacidade de monitorar a atividade sináptica, comprometendo assim a contribuição da micróglia para a homeostase da rede cerebral, havendo uma crescente apreciação de que a patogênese e progressão da DA não são uma consequência apenas da disfunção neuronal, mas também envolvem mecanismos neuroinflamatórios dependentes da glia. As possíveis modificações da micróglia também são

relatadas pelos autores Tsirka e Thomppson (2017). Segundo eles, a micróglia atua como vigilante no SNC para detecção de infecções, lesões, remoção de fragmentos celulares e sinapses disfuncionais em condições homeostáticas. Devido a vigilância ativa e a desordem da homeostase, a micróglia sofre mudanças na sua morfologia, perdendo suas ramificações e assumindo uma estrutura diferente.

Webers, Heneka e Gleeson (2019) mencionam que a micróglia ativada é uma marca registrada da doença e a secreção de citocinas pró-inflamatórias pela célula pode resultar em um ciclo de feedback positivo entre os neurônios e a micróglia. Tradicionalmente, as vias de produção de A β e neuroinflamação têm sido consideradas de forma independente. No entanto, os autores sugerem que esses processos podem convergir para promover a patologia associada à DA. Embora a deposição de A β por si só possa ser suficiente para induzir uma reação inflamatória, fatores de risco como inflamação sistêmica e lesão cerebral traumática podem influenciar o desenvolvimento de DA por meio de um impulso neuroinflamatório sustentado, sendo uma produção excessiva de mediadores pró-inflamatórios.

Em contrapartida, Liang et al. (2017) apontam que as atividades neuronais não induzem mudanças no sistema imunológico, mas a integração neuroendócrino-imune foi amplamente aceita devido à crescente evidência de dados clínicos. A neuroinflamação leva à saída imunorregulatória de sinais estimuladores derivados do cérebro, incluindo padrões moleculares associados a patógenos circulantes, que podem ativar localmente componentes do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal levando à liberação de fator de liberação de corticotrofina. Este fator desencadeia a liberação do hormônio corticotrópico adrenal (ACTH), levando à secreção de glicocorticóides (GCs) na corrente sanguínea, potencializando eventos pró-inflamatórios.

Liang et al. (2017) relatam ainda que as micróglias ativadas produzem enzimas proteolíticas, como metaloproteinases de matriz (MMPs) e enzimas degradantes de insulina. As MMPs atuam como remodelador de tecidos e regulador de processos inflamatórios. E as enzimas degradantes de insulina atuam hidrolisando peptídeos biologicamente ativos, como o TNF- α .

Dentre as inúmeras citocinas presentes na patologia da DA, Burgaletto et al. (2020) focaram na participação do ligante indutor de apoptose TRAIL, também conhecido como TNFSF10, uma citocina pleiotropia pertencente à superfamília TNF, que está envolvida em muitas funções periféricas e do SNC, incluindo via de sinalização de morte celular, resposta imune e inflamação. Para os autores, as citocinas pertencentes à superfamília do TNF são consideradas contribuintes substanciais da taxa de morte celular acelerada que caracteriza os

processos neurodegenerativos.

Os estudos de Novellino et al. (2020) e Fulop (2018) propuseram evidências emergentes que sugerem que a imunidade inata produz resistência ao sustentar a reatividade a agentes patogênicos e ao sustentar respostas não específicas de longo prazo. Embora a ação da imunidade inata geralmente desempenhe um papel benéfico na defesa do hospedeiro, a literatura atual mostra que às vezes tem um impacto negativo, contribuindo por aumentos descontrolados da inflamação, mesmo sustentando um ciclo neuroinflamatório. Para Fulop (2018) esse impacto negativo é influenciado pelo envelhecimento.

Sarlus e Heneka (2017) caracterizam as citocinas a partir da classificação da micróglia em M1 e M2 (Figura 2). Essa classificação ocorre devido a polarização da micróglia e da plasticidade, ocorrendo via ativação clássica, que é caracterizada pela alta capacidade de apresentar antígenos, em que M1 produz citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) e pela via de ativação alternativa caracterizada pela ativação e modulação dos macrófagos, em que M2 produz citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF- β , IL-4, IL-13). Os autores relatam a expressão simultânea dos marcadores M1 e M2, sugerindo a presença de fenótipos mistos ou a falta de um.

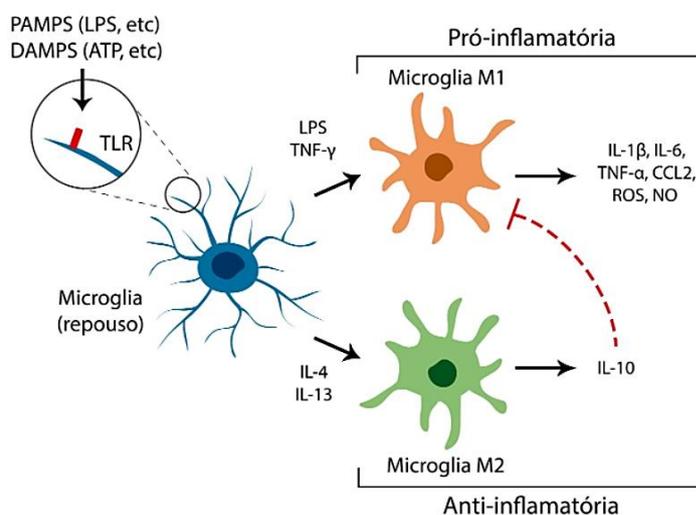


Figura 2. Representação esquemática das alterações do fenótipo da micróglia. PAMPs: Padrões moleculares associados ao patógeno; DAMPs: Padrões moleculares associados ao dano. Fonte: Isaías; Sterzeck; Honda, 2019 (adaptado).

Já os autores Shippy e Ullanal (2020) e Onyango et al. (2021) defendem a ideia do campo emergente do imunometabolismo, relatando como o metabolismo celular e sistêmico afeta as respostas imunológicas. Para os autores a exposição aguda a $A\beta$ pode aumentar a glicólise, fagocitose e quimiotaxia, mas a exposição crônica causa desregulação metabólica e funções imunológicas comprometidas. Os autores Onyango et al. (2021) levantam a ideia de que a atividade da micróglia fica comprometida com a idade, especialmente em doenças como a DA. Para esses autores a exposição a $A\beta$ e tau ativa um fenótipo pró-inflamatório que é acompanhado por uma mudança do perfil metabólico da disfunção mitocondrial com diminuição da fosforilação oxidativa (OXPHOS) para glicólise. Se o processo inflamatório for prolongado, ocorre falha bioenergética envolvendo glicólise e OXPHOS, devido a exposição a $A\beta$. Com o suprimento de OXPHOS ocorre mudanças na morfologia mitocondrial diminuindo a produção de ATP.

Tanto Van et al. (2016) quanto Cao e Zheng (2018) mencionam que embora as respostas imunes inatas no local da inflamação do cérebro estejam bem estabelecidas, a imunidade adaptativa também desempenha um papel essencial na resposta a lesões no SNC, embora os efeitos do sistema imunológico adaptativo, mediados por células T e B, pareçam ser muito mais presentes em outras doenças neuroinflamatórias do que na DA. Na DA as células do sistema imunológico adaptativo não são encontradas em números substanciais no cérebro. A diminuição de células B pode ocasionar uma redução significativa de células plasmáticas que produzem anticorpos, aumentando assim as infecções. Já a diminuição de linfócitos T acarreta problemas para controlar as infecções, devido os linfócitos T serem responsáveis pela defesa do organismo contra agentes desconhecidos.

CONCLUSÃO

De forma geral, os 8 estudos incluídos nessa revisão apresentaram o envolvimento da micróglia, a deposição de $A\beta$ e a participação de citocinas pró-inflamatórias na DA, mostrando que células, proteínas e moléculas podem convergir e sinergizar a progressão dessa doença neurodegenerativa.

Existem vários aspectos importantes do sistema imunológico que ainda precisam ser investigados, bem como mecanismos epigenéticos e genéticos que provavelmente desempenham papéis cruciais.

Um campo muito importante de pesquisas futuras é definir as características

Health and Biosciences, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

moleculares e o significado da neuroinflamação nos diferentes estágios da DA. Alguns fundamentos garantem que a resposta inflamatória tanto da micróglia quanto dos astrócitos pode ter seu pico durante o início dos sintomas, ou seja, durante o comprometimento cognitivo leve (CCL). Elucidar este ponto será essencial para o plano de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Por fim, compreender a complexidade dos processos neuroimunes detém um forte impacto em termos de percepção de doenças cerebrais. Nesta perspectiva, sugere-se que haja continuidade dos estudos, para melhor entendimento das alterações do sistema imunológico na DA, principalmente sobre as citocinas e células, uma vez que os atuais estudos divergem entre si quanto aos resultados e aos possíveis papéis desempenhados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAZ. Associação Brasileira de Alzheimer, 2020. Disponível em: <http://abraz.org.br/web/sobre-alzheimer/o-que-e-ealzheimer/>. Acesso em 09 abril de 2020.
2. ASSOCIATION, Alzheimer's. Alzheimer e Demência no Brasil, 2020. ALZ.ORG. Disponível em: <https://www.alz.org/br/demencia-alzheimer-brasil.asp>. Acesso em 04 de junho de 2020.
3. BURGALETTO C, MUNAFÒ A, DI BENEDETTO G, DE FRANCISCI C, CARACI F, DI MAURO, R, BUCOLO C, BERNARDINI R, CANTARELLA G. The immune system on the TRAIL of Alzheimer's disease. *J. neuroinflamm* 17(1): 298, 2020.
4. CAO W, ZHENG H. Sistema imunológico periférico no envelhecimento e na doença de Alzheimer. *Mol Neurodegener* 13:58, 2018.
5. FULOPT T, LARBI A, DUPUIS G, LE PAGE A, FROST E, COHEN A, WITKOWSKI J, FRANCESCHI. Immunosenescence and inflamed aging like two sides of the same coin: friends or foes? *Front Immunol* 8:1960, 2018.
6. GOMES A. A Terceira Idade, o envelhecimento do Sistema Imune e os problemas de saúde: Imunossenescência. ISaúde Bahia, Bahia, 2016. Disponível em: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:FE1aA-NyDksJ:https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/bitstream/bahiana/281/1/A%2520Terceira%2520Idade%2520o%2520envelhecimento%2520do%2520Sistema%2520Imune%2520e%2520os%2520problemas%2520de%2520sa%25C3%25BAde%2520Imunossenesc%2>

5C3%25AAncia.pdf&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br. Acesso em 22 julho 2021.

7. ISAÍAS C, STERZECK D, HONDA S. Quem é a micróglia e como ela defende o cérebro? Nanocell News, 2022. Disponível em: <https://nanocell.org.br/quem-e-a-microglia-e-como-e-la-defende-o-cerebro/>. Acesso em 23 de fevereiro de 2022.

8. JEVTIC S, SENGAR A, SALTER M, LAURIN J. O papel do sistema imunológico na doença de Alzheimer: Etiologia e tratamento. *Ageing res. rev* 40: 84-94, 2017.

9. LIANG Z, ZHAO A Y, RUAN L, ZHU L, JIN K, ZHUGE Q, SUC D, ZHAO Y. Impact of aging immune system on neurodegeneration and potential immunotherapies. *Prog. neurobiol* 157: 02-28, 2017.

10. MACHADO APR, CARVALHO IO, ROCHA SOBRINHO HM. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Rev. bras. med. mil* 6(14): 30-38, 2020.

11. MIETELSKA-POROWSKA A, WOJDA U. T Lymphocytes and Inflammatory Mediators in the Interplay between Brain and Blood in Alzheimer's Disease: Potential Pools of New Biomarkers. *J. immunology res. (Online)* 2017: 1-17, 2017.

12. NOVELLINO F, SACCÀ V, DONATO A, ZAFFINO P, SPADEA MF, VISMARA M, ARCIDIACONO B, MALARA N, PRESTA I, DONATO G. Innate Immunity: A Common Denominator between Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases. *Int. j. mol. sci. (Online)* 21(3): 1115, 2020.

13. ONYANGO IG, JAUREGUI GV, CARNÁ M, BENNETT JP, STOKIN GB. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines* 9(5): 524, 2021.

14. ROSSI B, SANTOS-LIMA B, TERRABUIO E, ZENARO E, CONSTANTIN G. Mecanismos Comuns de Imunidade Periférica na Esclerose Múltipla e Doença de Alzheimer. *Front Immunol* 12: 639369, 2021.

15. SARLUS H, HENEKA M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 127(9): 3240-3249, 2017.

16. SHIPPY DC, ULLAND TK. Microglial Immunometabolism in Alzheimer's Disease. *Front Cell Neurosci* 14: 563446, 2020.

17. TREVISAN K, PEREIRA R, AMARAL D, FERREIRA A. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. *BioMed Research Intl* 19: 1-9, 2019.

18. TSIRKA S, THOMPSON K. The diverse roles of microglia in neurodegenerative aspects of central nervous system (CNS) autoimmunity. *Int J Mol Sci* 18(3): 504, 2017.

19. VANLJE, CARRILLO MC, COLE PE, FEUERBACH D, GREENBERG BD, HENDRIX JA, KENNEDY M, KOZAUER N, MARGOLIN RA, MOLINUEVO JL, MUELLER R, *Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

- RANSOHOFF RM, WILCOCK DM, BAIN L, BALES K. The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)* (2): 99-109, 2016.
20. WEBERS A, HENEKA MT, GLEESON PA. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and Alzheimer's disease progression. *Immunol Cell Biol* 98(1): 28-41, 2019.
21. WU K, ZHANG Y, HUANG Y, DONG Q, TAN L, TAI J. The role of the immune system in Alzheimer's diseases. *Ageing Res. Rev* 70: 1-21, 2021.