

Nathan Miranda Rodrigues¹
 Taciana de Souza Bayão¹
 Isadora Barbosa Thomaz¹
 Sílvia Almeida Cardoso¹

¹Departamento de Medicina e
 Enfermagem, Universidade Federal de
 Viçosa, Brasil.

RESUMO

Introdução: A patogênese de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), têm sido cada vez mais objeto de estudo em inúmeras pesquisas científicas. **Objetivo:** A presente revisão narrativa teve por objetivo descrever a contribuição de fatores como o estresse oxidativo e o processo de netose para a patogênese de doenças neurodegenerativas, como a DA. **Material e Métodos:** Realizou-se revisão de literatura de forma não sistemática nos bancos de dados das plataformas PubMed e Scielo com os seguintes descritores: Alzheimer + oxidative stress, Alzheimer + netosis e Alzheimer + inflammation, em periódicos nacionais e internacionais de 2000 a 2018. Ao final da seleção foram utilizados 26 artigos nesta revisão. **Resultados:** Diversos estudos demonstraram importantes componentes ligados à neuroinflamação como peças-chave para o entendimento do acometimento neurológico causado pela DA, tais como, o estresse oxidativo, respostas inflamatórias por parte de neutrófilos e da micróglia, alterações vasculares e da barreira hematoencefálica. **Conclusão:** Em função de tais descobertas, faz-se necessário a continuidade e o avanço no entendimento da fisiopatologia da DA bem como da busca por eficazes abordagens terapêuticas para esta doença.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer; Estresse Oxidativo; Sistema Imunitário.

ABSTRACT

Introduction: The pathogenesis of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), has been increasingly studied in numerous scientific studies. **Objective:** The purpose of this review was to describe the contribution of factors such as oxidative stress and the netosis process for the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as AD. **Material and Methods:** A non-systematic bibliographic review was carried out in the databases PubMed and Scielo with the following descriptors: Alzheimer + oxidative stress, Alzheimer + netosis and Alzheimer + inflammation, in national and international scientific journals from 2000 to 2018. At the end of the selection 26 articles were used in this review. **Results:** Several studies have demonstrated important components linked to neuroinflammation as key components for the understanding of neurological involvement caused by AD, such as oxidative stress, neutrophil and microglial inflammatory responses, vascular and blood-brain barrier changes. **Conclusion:** Due to these findings, it is necessary to continue and advance the understanding of the pathophysiology of AD as well as the search for effective therapeutic approaches for this disease.

Key-words: Alzheimer's Disease; Oxidative Stress; Immune System.

✉ **Nathan Rodrigues**

Rua Santa Rita, nº7, apt. 2, Centro,
 Coimbra, Minas Gerais
 CEP: 36550-000

📧 nathanmr@live.com

Submetido: 28/03/2019

Aceito: 05/11/2019



INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA), têm sido cada vez mais objeto de estudo em inúmeras pesquisas científicas.¹⁻¹² Estimativas da OMS sinalizam mais de 47 milhões de indivíduos acometidos por algum tipo de demência mundialmente, com incidência anual de diagnósticos superando 7,5 milhões de casos. Desses, a DA é responsável por aproximadamente 70% dos diagnósticos.¹³ Um em cada três indivíduos acima de 85 anos são muitas vezes diagnosticados com DA por sintomas iniciais como confusão mental e déficits cognitivos.¹⁴ Resultados recentes de diversos trabalhos têm demonstrado uma série de fatores relacionados à patogênese dessa doença ainda não totalmente esclarecida. Processos como o estresse oxidativo e atividades inflamatórias e imunológicas são alguns desses fatores pontuados.²⁻⁹ Nesse sentido, ainda que exista a correlação genética com alguns casos clínicos de DA, outros fatores de risco além do próprio envelhecimento também devem ser lembrados, tais como o traumatismo cranioencefálico, hipertensão, diabetes e demais síndromes metabólicas.¹⁴

Em estudos anatomopatológicos, a DA é caracterizada por placas neurais formadas por depósito β -amiloide e emaranhados fibrilares abundantes em proteína Tau hiperfosforilada.² A gradativa redução cognitiva e a perda da memória estão relacionadas com disfunções sinápticas, apoptose neuronal mediada por micróglia e danos vasculares amiloides, como estenose e inflamação das paredes endoteliais. Ademais, a desconfiguração da barreira hematoencefálica (BHE), proporcionada por mediadores inflamatórios como citocinas e fatores citotóxicos, conduz ao maior acúmulo vascular de placas amiloides e consequente lesão neuronal isquêmica.^{7,8}

Em investigação dos marcadores inflamatórios capazes de apontar as mudanças fisiológicas neurocognitivas em adultos idosos, Bettcher et al¹⁵ apontaram a possibilidade de marcadores como o MIP-1 β e A β 42, dosados no plasma e líquido cefalorraquidiano, como sendo capazes de oferecer informações sobre o grau inflamatório da DA.¹⁵ Outro argumento que sustenta a hipótese de níveis elevados de resposta inflamatória como fator contribuinte para DA é a correlação entre lesões cerebrais traumáticas e a elevação gradativa de proteínas β -amiloide e Tau hiperfosforilada, próprias da DA e do envelhecimento humano.¹⁶ Todavia, ainda não existem marcadores inflamatórios que sejam específicos para o DA.¹⁷

Estudos recentes sugerem que neutrófilos estão envolvidos no processo de neuroinflamação, com diapedese para o endotélio vascular e parênquima cerebral confirmados em pesquisas moleculares e bioquímicas. Além disso, foi demonstrado que a depleção de neutrófilos possui potencial para redução das

alterações neuropatológicas com avanço significativo da memória funcional em camundongos.⁷⁻¹⁰

A armadilha em redes extracelulares de neutrófilos (NETs) é uma estratégia imunológica envolvida na defesa contra patógenos reconhecidos como estranhos ao organismo. Tal mecanismo, existente também em processos autoimunes e inflamatórios, foi identificado recentemente como importante agente do processo neuroinflamatório das doenças neurodegenerativas, com especial destaque para DA e sua patologia. A interação entre fatores bioquímicos mediadores desse processo, ainda não muito bem compreendida, envolve a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), produção de elastase neutrofílica (NE) e mieloperoxidase (MPO), culminando em ruptura celular, num processo denominado netose.⁷

Desse modo, para o avanço do entendimento da DA, pesquisas sobre o envolvimento de neutrófilos no processo de neuroinflamação apresentam-se promissoras, bem como vislumbram possibilidades terapêuticas na neurodegeneração causada pela doença.^{18,19} Dentro desse contexto, o presente artigo visou descrever algumas das recentes descobertas acerca da patogênese da DA, especialmente àquelas relacionadas ao estresse oxidativo, à atividade inflamatória e imunológica, sobretudo no que diz respeito à participação dos neutrófilos.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa de literatura. Segundo Rother:²⁰ "os artigos de revisão narrativa são publicações amplas, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou o 'estado da arte' de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. (...) Constituem, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação e análise crítica pessoal do autor". Apesar da inviabilidade de reprodução de sua metodologia, as revisões narrativas podem contribuir fortemente no debate de determinados temas, além de propiciar aquisição e atualização do conhecimento em um curto espaço de tempo.²⁰

Realizou-se revisão de literatura de forma não sistemática nos bancos de dados das plataformas PubMed e Scielo com os seguintes descritores: Alzheimer + oxidative stress, Alzheimer + netosis e Alzheimer + inflammation, em periódicos nacionais e internacionais de 2000 a 2018. A pesquisa dos artigos delimitou-se aos idiomas inglês e português e a seleção dos mesmos se deu a partir da leitura crítica e reflexiva e da relevância para o tema abordado. Inicialmente foram analisados título e resumo dos artigos encontrados e, por fim, foram selecionados 26 artigos que tiveram a leitura completa do texto executada.

À partir dessa seleção, elaborou-se a revisão

narrativa, cuja discussão fora dividida nos seguintes tópicos: (i) estresse oxidativo; (ii) sistema imunológico cerebral e as micróglias; (iii) neutrófilos, netose e as NETs; e (iv) alterações vasculares e da barreira hematoencefálica (BHE).

DISCUSSÃO E RESULTADOS

A DA é uma doença neurodegenerativa caracterizada por progressiva deterioração das funções cognitivas. De acordo com Sereniki e Vital,¹ a DA tem como manifestação inicial a deficiência da memória recente e, à medida que a patologia evolui, diversas funções cognitivas são afetadas, tais como atenção, fluência verbal e habilidades visuo-espaciais. Sintomas como rebaixamento do grau de vigília, perda da lucidez e contraturas musculares podem ser observados em estágios mais avançados da doença. Sendo a causa neurodegenerativa mais comum de demência em idosos, a DA é frequentemente acompanhada por distúrbios neuropsiquiátricos que também contribuem para o quadro característico de deficiência e incapacitação progressivas.¹

Segundo Pietronigro et al², as principais características neuropatológicas da DA e que são a base de seu diagnóstico histológico consistem nas placas neuríticas, também chamadas de placas senis, formadas majoritariamente por depósito de peptídeo β -amiloide e os emaranhados fibrilares abundantes em proteína Tau hiperfosforilada. Outros achados patológicos incluem a angiopatia amiloide cerebral, perda de sinapses e a degeneração neuronal. Tais alterações estão relacionadas a um complexo processo neuroinflamatório ainda não totalmente elucidado e que vem sendo crescentemente pesquisado.²

Diversos estudos têm demonstrado importantes componentes ligados à neuroinflamação como peças-chave para o entendimento do acometimento neurológico causado pela DA, tais como o estresse oxidativo, respostas inflamatórias por parte de neutrófilos e da micróglio, alterações vasculares e da BHE.²⁻¹²

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo consiste num desequilíbrio entre antioxidantes em favor dos oxidantes. Tal desproporção é decorrente do aumento de radicais livres, ou seja, das espécies que contém um ou mais elétrons não emparelhados na sua camada exterior, ou da diminuição na defesa antioxidante. Conforme revisão feita por Huang et al³, a principal fonte de radicais livres corresponde às espécies reativas de oxigênio (ROS), produto da redução do oxigênio molecular em água que ocorre nas mitocôndrias, e que podem reagir com lipídios, proteínas, ácidos nucleicos e outras moléculas alterando suas estruturas e funções, como ocorre na peroxidação lipídica.³⁻⁶ Devido à isso o excesso de

produção de tais espécies pode levar à danos teciduais. Em condições normais, os oxidantes resultantes são mantidos a uma concentração estacionária não tóxica devido à ação de enzimas de reparação e defesas antioxidantes. Uma dessas principais defesas consiste na armazenagem e transporte de biometais como ferro, zinco e cobre em estados que os impeçam de catalisar reações que formem radicais livres.³⁻⁵

De acordo com Huang et al³, ainda que rico em lipídios e biometais o cérebro é um dos órgãos mais vulneráveis aos efeitos das ROS devido à sua alta demanda de oxigênio e abundância de células susceptíveis à peroxidação lipídica. O estresse oxidativo pode danificar o cérebro através de inúmeros mecanismos, como provocando um aumento de cálcio livre (Ca^{2+}) no espaço intracelular, liberação de aminoácidos excitatórios e neurotoxicidade. Além das ROS, outros importantes moduladores oxidativos prejudiciais ao cérebro incluem o óxido nítrico (NO) e o peroxinitrito ($\text{NO}^{3\cdot}$). Devido ao fato do desequilíbrio oxidativo ficar mais evidente com o envelhecimento, este se torna um fator de risco para a DA, especialmente quando nenhum sistema antioxidante se mostra eficiente.³⁻⁶

Para Pietronigro et al⁷, os acúmulos anormais do peptídeo β -amiloide e os emaranhados fibrilares abundantes em proteína Tau em vasos e no parênquima cerebral causam efeitos prejudiciais ao meio neuronal devido à liberação excessiva de fatores citotóxicos como as interleucinas IL-1 e IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e radicais livres. Segundo Huang et al³, com mais radicais livres, membranas fosfolipídicas poli-insaturadas do cérebro são afetadas pela peroxidação lipídica e importantes enzimas sensíveis à oxidação como glutamina sintetase e creatina quinase são oxidadas – ambas marcadamente reduzidas em cérebros com DA. Além disso, um excesso de oxidantes pode afetar a estrutura da molécula de DNA. Evidências sugerem ainda que o estresse oxidativo pode aumentar a produção e acúmulo do peptídeo β -amiloide e facilitar a fosforilação e polimerização da proteína Tau, formando assim um ciclo vicioso que promove a iniciação e a progressão da DA.⁷

O estresse oxidativo vem sendo relacionado com o prejuízo na plasticidade sináptica, comprometimento à reatividade vascular, desequilíbrio de neurotransmissores, perdas neuronais, alterações dendríticas e perda sináptica substancial, elementos observados em processos de neurodegeneração, como o da DA.³⁻⁶ De acordo com Kim et al¹¹, ainda que se tenha o conhecimento do envolvimento do estresse oxidativo na patogênese de doenças neurodegenerativas e que terapias antioxidantes tenham sido sugeridas para a prevenção e tratamento dessas doenças, o benefício de tais terapias ainda é controversa em humanos. Apesar de estudos pré-clínicos terem demonstrado resultados promissores, pelo fato de biomarcadores periféricos não representarem necessariamente o estado oxidativo

no cérebro bem como a alteração da função neuronal, ainda não foi possível estabelecer alvos terapêuticos exatos e consequentes medições seguras e eficazes de tratamento.^{11,12}

Sistema imunológico cerebral e as micróglia

De acordo com Heneka et al¹⁸, evidências crescentes sugerem uma relação da patogênese da DA com mecanismos imunológicos no cérebro. Mediadores inflamatórios podem contribuir para a progressão da doença e de sua gravidade.

Do ponto de vista biomolecular, análises genéticas recentes demonstraram que diversos genes relacionados às vias de inflamação estão associados com o risco de DA.^{18,19} Manifestações clínicas prévias ao Alzheimer, como deficiência cognitiva suave (DCS) conduzem a pensar num envolvimento inicial e substancial da inflamação na patogênese da doença. Segundo Pietronigro et al⁷, estudos epidemiológicos indicam que o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) reduz o risco da DA, proporcionando mais provas de que mecanismos de inflamação desempenham importante papel na doença. No entanto, a falta de eficácia em ensaios clínicos com uso de AINES contra a DA sugere que mecanismos mais específicos de neuroinflamação necessitam serem identificados.⁷

A micróglia, principal célula de defesa do sistema nervoso, têm sido demonstrada como importante efetora na patogênese da DA.⁷ De acordo com Pietronigro et al⁷, a ativação microglial precede a perda neuronal em pacientes com Alzheimer e que as respostas inflamatórias por elas mediadas podem também promover a neurodegeneração. Em resposta aos acúmulos amiloides, as células microgliais produzem citocinas, quimiocinas e peptídeos do sistema complemento, que podem amplificar a neuroinflamação. Também foi descrito a produção microglial de espécies oxidantes tais como NO e ROS resultando em desequilíbrio oxidativo, importante indutor de danos neuronais. Além disso, segundo Heneka et al¹⁸, as interações ligante-receptor das micróglia são perturbadas na doença neurodegenerativa crônica, ainda que os mecanismos de tal processo não estejam bem esclarecidos.

Neutrófilos, netose e as NETs

Os neutrófilos são leucócitos polimorfonucleares e os principais efetores da inflamação aguda podendo também, de acordo com Kolaczowska e Kubes,²¹ contribuir para condições inflamatórias, crônicas e de respostas imune adaptativas. Pietronigro et al⁷ descrevem que estudos recentes em modelos de camundongos transgênicos e em humanos portadores da DA demonstraram a invasão e a aderência de neutrófilos no interior dos vasos cerebrais, bem como do parênquima, sugerindo que estas células tenham

papel na patogênese da DA. Observou-se nestas regiões que tais células liberam as chamadas armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs) indicando potencial prejuízo à barreira hematoencefálica (BHE) e células neurais. A formação das NETs é uma estratégia imunológica envolvida na defesa do organismo contra patógenos reconhecidos como estranhos visando evitar uma possível disseminação sistêmica, com eficiência para limitar danos causados por uma grande variedade de agentes microbianos. Tais descobertas sugerem que estas formações possam exacerbar processos neuroinflamatórios, promovendo lesões vascular e parenquimatosa durante a DA.⁷

De acordo com Pietronigro et al⁷, a produção das NETs está associada com alterações drásticas na morfologia celular, incluindo a descondensação e extrusão da cromatina para o espaço extracelular para formar uma espécie de teia composta por histonas e proteínas antimicrobianas granulares, tais como a elastase de neutrófilos (NE), mieloperoxidase (MPO), proteinase-3, catepsina G, lactoferrina, metaloproteinase-9 matricial (MMP-9), proteínas de reconhecimento de peptidoglicano, pentraxina e LL-37. Os eventos moleculares que geram a formação das NETs são: a produção de ROS, a liberação de NE e mais tarde de MPO para o núcleo, o tratamento de histonas e a ruptura da célula. A morte celular dos neutrófilos seguida da liberação das NETs configura o processo conhecido como netose. Além das NETs atuarem contra a disseminação sistêmica de agente infecciosos, elas também atuam como efetoras em doenças autoimunes, inflamações estéreis como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e também em quadros de metástases.^{2,7,10}

A descoberta da diapedese de neutrófilos para o endotélio vascular e parênquima cerebral confirmou a capacidade destas células em invadir o cérebro acometido pelo Alzheimer e sua participação no processo de neuroinflamação. Além disso, suspeita-se que alterações neurais também envolveriam mudanças na conformação da BHE. Foi demonstrado ainda que a depleção de neutrófilos reduziu características neuropatológicas da DA e melhorou a memória funcional em camundongos transgênicos, sugerindo que os neutrófilos desempenhem uma importante função na patogênese da DA. Devidamente a isso, muitos estudos se direcionam a pesquisar a inibição da formação das NETs como uma possível abordagem terapêutica para limitar graves acometimentos causados pelo Alzheimer.^{7,21-25}

Alterações vasculares e da barreira hematoencefálica (BHE)

A barreira hematoencefálica (BHE) é um ponto de ligação entre o sangue e o parênquima cerebral. Trata-se de uma membrana celular endotelial altamente especializada que atua na regulação da passagem de nutrientes essenciais e células de defesa para o

sistema nervoso central (SNC) e facilita a eliminação de moléculas potencialmente neurotóxicas do cérebro para o sangue.⁷ De acordo com Pietronigro et al⁷, a DA é caracterizada pela perda da integridade da BHE, sendo diversas as explicações para este acometimento. Estudos prévios mostraram que o acúmulo perivascular da proteína Tau pode estar relacionado à degradação de tal barreira. Além disso alterações funcionais e estruturais na microvasculatura cerebral têm sido identificadas na DA.²⁶⁻²⁹

A desconfiguração da BHE interfere na apuração do peptídeo β -amiloide favorecendo assim a seu acúmulo no parênquima e em vasos sanguíneos cerebrais, causando a angiopatia amiloide. Conforme descrito por Pietronigro et al⁷, a angiopatia amiloide pode levar à estenose luminal, dano endotelial, espessamento da membrana basal, trombose, perda de autorregulação e vasoespasmo no cérebro com DA. Além disso, o acúmulo de β -amiloide nas paredes dos vasos sanguíneos induz a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais cerebrais e a liberação de mediadores inflamatórios como citocinas e peptídeos do sistema complemento. Tais mediadores facilitam a adesão e subsequente recrutamento de leucócitos circulantes, em especial, neutrófilos, que conforme descrito anteriormente também afetam a integridade da BHE por meio das NETs.^{2,7,8,29}

Um importante mediador descrito no recrutamento de neutrófilos é a integrina LFA-1, oriunda do acúmulo β -amiloide e de alta afinidade para estes leucócitos. Um experimento em camundongos transgênicos portadores da DA já com disfunções cognitivas visíveis obteve excelentes resultados na melhoria da memória funcional destes animais através da inibição do tráfico de neutrófilos por meio do bloqueio da integrina LFA-1.²² Segundo Zenaro et al²², a integrina LFA-1 não só controla a adesão intravascular de neutrófilos como também a migração intraparenquimal. Além disso, foi observado que o bloqueio deste mediador contribuiu para reduzir drasticamente a ativação da micróglia. Devido a estes resultados, o bloqueio da integrina LFA-1 tem sido estudado como proposta terapêutica a pacientes com a DA devido à redução da severidade patológica em modelos de animais de inflamação estéril que utilizaram desta técnica.²²

CONCLUSÃO

A fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, como a DA, ainda não está bem esclarecida e tem sido demonstrada a sua relação com múltiplos componentes ligados à inflamação, como EO, respostas inflamatórias e imunes de neutrófilos e micróglia e alterações vasculares e da BHE.

Ainda que o EO tenha sido descrito como parte importante na patogênese da neurodegeneração e que estudos pré-clínicos tenham demonstrado resultados promissores, não foram identificados biomarcadores

periféricos que representem necessariamente o EO no cérebro e a alteração da função neuronal, e, portanto, não foi possível estabelecer alvos terapêuticos exatos e consequentes medições seguras e eficazes de tratamento.

Estudos demonstraram que a depleção de neutrófilos reduziu características neuropatológicas da DA e melhorou a memória funcional em camundongos transgênicos, sugerindo que os neutrófilos desempenhem uma importante função na patogênese da doença. Devidamente a isso, muitos estudos se direcionam a pesquisar a inibição da formação das NETs como uma possível abordagem terapêutica para limitar graves acometimentos causados pelo Alzheimer.

Em função de todas estas descobertas, faz-se necessário a continuidade e o avanço no entendimento da fisiopatologia da DA bem como da busca por eficazes abordagens terapêuticas para esta doença.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Sereniki A, Vital MA. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr RS*. 2008; 30(1). doi: 10.1590/S0101-81082008000200002
2. Pietronigro EC, Zenaro E, Constantin G. Imaging of leukocyte trafficking in Alzheimer's disease. *Front Immunol*. 2016; 33. doi: 10.3389/fimmu.2016.00033
3. Huang W, Zhang X, Chen W. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed rep*. 2016; 4(5):519-22. doi: 10.3892/br.2016.630
4. Wang X, Wang W, Li L, Perry G, Lee H, Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1842:1240-7. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.10.015
5. Umeno A, Biju V, Yoshida Y. In vivo ROS production and use of oxidative stress-derived biomarkers to detect the onset of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and diabetes. *Free Radic Res*. 2017; 51(4):413-27. doi: 10.1080/10715762.2017.1315114
6. Zhao Y, Zhao B. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Oxid med cell longev*. 2013; 316526. doi: 10.1155/2013/316523
7. Pietronigro EC, Bianca VD, Zenaro E, Constantin G. NETosis in Alzheimer's disease. *Front Immunol*. 2017; 8:211. doi: 10.3389/fimmu.2017.00211
8. Zenaro E, Piacentino G, Constantin G. The blood-brain barrier

- in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2016; 107:41-56. doi: 10.1016/j.nbd.2016.07.007
21. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(3):159175. doi: 10.1038/nri3399
9. VanItallie TB. Alzheimer's disease: innate immunity gone awry? *Metabolism.* 2017. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.014
22. Zenaro E, Pietronigro E, Bianca VD, Piacentino G, Budui S, Angiari S et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat Med.* 2015; 21(8):880. doi: 10.1038/nm.3913
10. Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, Erne P, Hasler P, Hahn S et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *FEBS Letters.* 2010; 584(14):3193-7. doi: 10.1016/j.febslet.2010.06.006
23. Kuyumcu ME, Yesil Y, Oztürk ZA, Kizilarslanoğlu C, Etgül S, Halil M et al. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012; 34(2):69-74. doi: 10.1159/000341583
11. Kim G, Kim J, Rhie S, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Exp neurobiol.* 2015; 24(4):325-40. doi: 10.5607/en.2015.24.4.325
24. Yipp BG, Petri B, Salina D, Jenne CN, Scott BNV, Zbytniuk LD et al. Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo. *Nat Med.* 2012; 18(9):1386. doi: 10.1038/nm.2847
12. Kamat PK, Kalani A, Rai S, Swarnkar S, Tota S, Nath C et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies. *Mol Neurobiol.* 2014; 53(1):648-661. doi: 10.1007/s12035-014-9053-6
25. Dong Y, Lagarde J, Xicota L, Corne H, Chantran Y, Chaigneau T et al. Neutrophil Hyperactivation Correlates With Alzheimer's Disease Progression. *Ann Neurol.* 2018; 83(3):387-405. doi: 10.1002/ana.25159
13. Quevedo SPT, Durán CS, Guzmán ZGG, Pulsán AB, Morgado MIJC. Enfermedad de Alzheimer, algunos factores de riesgo modificables. *Rev Inf Cient.* 2018; 97(5):1031-42.
26. Bell R, Zlokovic B. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 118:103-13. doi: 10.1007/s00401-009-0522-3
14. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2018; 15(1):276. doi: 10.1186/s12974-018-1313-3
27. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell.* 2012; 148:1204-22. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.040
15. Bettcher BM, Johnson SC, Fitch R, Casaletto KB, Heffernan KS, Asthana S et al. Cerebrospinal fluid and plasma levels of inflammation differentially relate to CNS markers of Alzheimer's disease pathology and neuronal damage. *J Alzheimers Dis.* 2018; 62(1):385-97. doi: 10.3233/JAD-170602
28. Jiang T, Sun Q, Chen S. Oxidative stress: a major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Progr Neurobiol.* 2016; 147:1-19. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.07.005
16. Kokiko-Cochran ON, Godbout JP. The inflammatory continuum of traumatic brain injury and Alzheimer's disease. *Front Immunol.* 2018; 9:672. doi 10.3389/fimmu.2018.00672
29. Grammas P. A damaged microcirculation contributes to neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000; 21(2):199-205. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00102-0
17. Darweesh SK, Wolters FJ, Ikram MA, de Wolf F, Bos D, Hofman A. Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2018; 14(11):1450-9. doi 10.1016/j.jalz.2018.02.014
18. Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein D et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4):388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5
19. Czirr E, Wyss-Coray T. The immunology of neurodegeneration. *J Clin Invest.* 2012; 122(4):1156-63. doi: 10.1172/JCI58656
20. Rother E T. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paul Enferm.* 2007; 20(2):5-6. doi: 10.1590/S0103-