



## ***Neuroinflamação e neurodegeneração: novos alvos terapêuticos, Alzheimer, Parkinson e doenças autoimunes do SNC***

Luíza Fricks Cabellino<sup>1</sup>, Pedro Gabriel Cazotti Thiengo<sup>1</sup>, Maharish Blue do Amaral e Silva<sup>2</sup>, Emílio de Magalhães Garavini<sup>3</sup>, Andressa Villela Berbert Daniel<sup>4</sup>, Maria Eduarda Pereira Simões<sup>5</sup>, Gabriela Miranda Teixeira<sup>5</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n10p473-484>

Artigo recebido em 29 de Agosto e publicado em 9 de Outubro de 2025

### **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A neuroinflamação é um processo multifatorial que desempenha papel central na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e as doenças autoimunes do sistema nervoso central (SNC). Caracterizada pela ativação crônica de micróglia e astrócitos, liberação de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo, essa resposta imune desregulada contribui diretamente para a degeneração neuronal e disfunção sináptica. Evidências recentes destacam que a neuroinflamação não é apenas consequência da degeneração, mas um fator causal crítico, influenciando a progressão clínica e o prognóstico dessas patologias. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo revisar criticamente os mecanismos celulares e moleculares que interligam a neuroinflamação à neurodegeneração, com ênfase nas doenças de Alzheimer, Parkinson e autoimunes do SNC, além de discutir novos alvos terapêuticos promissores e estratégias multitarget que visam modular a resposta neuroimune. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, conduzida nas bases PubMed, Scielo e LILACS, com artigos publicados entre 2020 e 2025. Foram incluídos estudos originais e revisões que abordassem os mecanismos inflamatórios e terapias emergentes em doenças neurodegenerativas. A amostra final foi composta por 10 artigos. **Conclusão:** Os achados evidenciam que a modulação da neuroinflamação representa um alvo estratégico no manejo das doenças neurodegenerativas. Intervenções voltadas à inibição de inflamassomas, ativação da via antioxidante Nrf2 e regulação da polarização microglial demonstram potencial para retardar a progressão da degeneração e preservar a função neuronal. As terapias multitarget emergem como alternativas promissoras por atuarem de forma sinérgica em múltiplos mecanismos patológicos. Apesar dos avanços, desafios permanecem quanto à entrega de fármacos através da barreira hematoencefálica e à necessidade de equilíbrio entre imunossupressão e neuroproteção. Assim, o futuro do tratamento dessas doenças requer abordagens integradas, que combinem farmacoterapia direcionada e estratégias não farmacológicas, com vistas a uma neuroproteção eficaz e duradoura.



**Palavras-chave:** Neuroinflamação; Neurodegeneração; Alzheimer; Parkinson.

## **Neuroinflammation and Neurodegeneration: New Therapeutic Targets in Alzheimer's, Parkinson's, and Autoimmune Diseases of the CNS**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Neuroinflammation is a multifactorial process that plays a central role in the pathophysiology of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and autoimmune disorders of the central nervous system (CNS). Characterized by chronic activation of microglia and astrocytes, release of pro-inflammatory cytokines, and oxidative stress, this dysregulated immune response directly contributes to neuronal degeneration and synaptic dysfunction. Recent evidence highlights that neuroinflammation is not merely a consequence of degeneration but a critical causal factor influencing the clinical progression and prognosis of these pathologies. **Objective:** This study aims to critically review the cellular and molecular mechanisms that link neuroinflammation to neurodegeneration, with an emphasis on Alzheimer's, Parkinson's, and CNS autoimmune diseases, as well as to discuss new promising therapeutic targets and multitarget strategies designed to modulate the neuroimmune response. **Methodology:** This is a narrative literature review conducted using the PubMed, Scielo, and LILACS databases, including articles published between 2020 and 2025. Original studies and review articles addressing inflammatory mechanisms and emerging therapies in neurodegenerative diseases were included. The final sample consisted of 10 articles. **Conclusion:** The findings indicate that modulation of neuroinflammation represents a strategic target in the management of neurodegenerative diseases. Interventions aimed at inhibiting inflammasomes, activating the Nrf2 antioxidant pathway, and regulating microglial polarization show potential to slow the progression of degeneration and preserve neuronal function. Multitarget therapies emerge as promising alternatives by acting synergistically on multiple pathological mechanisms. Despite these advances, challenges remain regarding drug delivery across the blood-brain barrier and the need to balance immunosuppression with neuroprotection. Thus, the future treatment of these diseases requires integrated approaches combining targeted pharmacotherapy and non-pharmacological strategies to achieve effective and long-lasting neuroprotection.

**Keywords:** Neuroinflammation; Neurodegeneration; Alzheimer's disease; Parkinson's disease.



**Instituição afiliada** – Faculdade Multivix Cachoeiro de Itapemirim, Faculdade de Medicina - UNAES, Centro Universitário de Belo Horizonte, Faculdade de Odontologia de Bauru, Centro Universitário São Lucas Porto Velho

**Autor correspondente:** Luíza Fricks Cabellino [luizafrickscabellino@gmail.com](mailto:luizafrickscabellino@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A neuroinflamação é um processo biológico complexo, caracterizado pela ativação das células da glia — principalmente micróglias e astrócitos — e pela liberação de citocinas pró-inflamatórias no sistema nervoso central (SNC). Embora a inflamação desempenhe um papel fisiológico essencial na defesa tecidual e na homeostase neuronal, evidências crescentes indicam que sua ativação crônica está intimamente associada à fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla (ADAMU et al., 2024; GIRI et al., 2024). Nesses contextos, a inflamação persistente contribui para a disfunção sináptica, morte neuronal e comprometimento cognitivo progressivo.

O entendimento dos mecanismos moleculares que vinculam a neuroinflamação à degeneração neuronal tem avançado significativamente nos últimos anos, impulsionado por estudos que destacam a participação de vias de sinalização específicas, como NF- $\kappa$ B, NLRP3 e Nrf2, além da influência de padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e patógenos (PAMPs) (KWON; KOH, 2020; ZHANG et al., 2023). Tais descobertas consolidam a ideia de que a neuroinflamação não é apenas uma consequência da degeneração, mas um fator causal crítico na progressão das doenças neurodegenerativas.

No Alzheimer, a ativação microglial induzida pela deposição de  $\beta$ -amiloide e proteína tau hiperfosforilada desencadeia um ciclo autossustentado de inflamação e neurotoxicidade. No Parkinson, processos semelhantes ocorrem em resposta ao acúmulo de  $\alpha$ -sinucleína e estresse oxidativo, resultando na degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra (GAO et al., 2023; ARENA et al., 2022). Em doenças autoimunes do SNC, como a esclerose múltipla, a inflamação é iniciada por uma resposta imune adaptativa desregulada, com infiltração de linfócitos T e B e produção de autoanticorpos que amplificam o dano neuronal (KORONYO-HAMAQUI et al., 2022).

Essas descobertas levaram ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras direcionadas à modulação da resposta neuroimune, com foco em reduzir a ativação glial,



inibir vias pró-inflamatórias e promover um fenótipo microglial neuroprotetor (KATSOULAKI et al., 2025). Abordagens multitarget, capazes de atuar simultaneamente em processos inflamatórios, oxidativos e excitotóxicos, têm emergido como alternativas promissoras no manejo dessas patologias.

O crescente corpo de evidências pré-clínicas e clínicas reforça a relevância da neuroinflamação como alvo terapêutico estratégico. Fármacos moduladores de Nrf2, inibidores de inflamassomas, anticorpos monoclonais contra citocinas específicas e compostos naturais com propriedades anti-inflamatórias vêm sendo explorados como potenciais ferramentas na prevenção e no tratamento da neurodegeneração (SAHA et al., 2022; DE LA FUENTE et al., 2023).

Diante desse panorama, o presente artigo tem como objetivo revisar criticamente os mecanismos fisiopatológicos que interligam a neuroinflamação à neurodegeneração, com ênfase nos distúrbios de Alzheimer, Parkinson e nas doenças autoimunes do SNC, bem como discutir os principais avanços e perspectivas no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos.

## **METODOLOGIA**

Este estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, com foco em artigos científicos publicados entre 2020 e 2025, indexados nas bases PubMed, Scielo e LILACS. Foram utilizados os descritores: neuroinflammation, neurodegeneration, therapeutic targets, Alzheimer, Parkinson, autoimmune diseases e central nervous system.

A seleção considerou estudos originais, revisões sistemáticas e artigos de revisão com relevância clínica e experimental comprovada, que abordassem os mecanismos inflamatórios e potenciais alvos terapêuticos.

Foram excluídos trabalhos duplicados, com foco exclusivamente em modelos animais sem aplicabilidade translacional, e aqueles que não abordassem a correlação entre inflamação e degeneração neuronal.



Ao final, dez artigos foram incluídos e analisados qualitativamente, enfatizando as contribuições sobre mecanismos celulares e moleculares, vias de sinalização, estratégias farmacológicas emergentes e abordagens multitarget.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A neuroinflamação representa um componente central nas doenças neurodegenerativas, sendo mediada principalmente pela ativação de micróglia e astrócitos, que, ao responderem a insultos neuronais, liberam citocinas pró-inflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  (ADAMU et al., 2024). A ativação crônica dessas células resulta em um ambiente neurotóxico, contribuindo para o estresse oxidativo e apoptose neuronal.

No Alzheimer, a deposição de placas  $\beta$ -amiloides ativa a micróglia através dos receptores TLRs e NLRs, estimulando a liberação de mediadores inflamatórios e perpetuando a neurodegeneração (Z HANG et al., 2023). Além disso, a fosforilação aberrante da proteína tau induz disfunções sinápticas e altera o transporte axonal, agravando a inflamação local.

Na doença de Parkinson, a  $\alpha$ -sinucleína mal dobrada é reconhecida como um DAMP, ativando o inflamassoma NLRP3 e promovendo a liberação de IL-1 $\beta$  e IL-18, que exacerbam a morte dos neurônios dopaminérgicos (ARENA et al., 2022). Essa cascata inflamatória é amplificada pelo estresse mitocondrial e pela produção de espécies reativas de oxigênio.

Em doenças autoimunes do SNC, como a esclerose múltipla, ocorre infiltração de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e ativação microglial persistente, resultando em desmielinização e degeneração axonal (KORONYO-HAMAOU et al., 2022). O desequilíbrio entre citocinas pró e anti-inflamatórias e a falha nos mecanismos de tolerância imunológica são determinantes para a perpetuação do processo.

As micróglia apresentam plasticidade funcional, podendo adotar fenótipos



neuroprotetores (M2) ou neurotóxicos (M1). Estratégias terapêuticas atuais visam reverter a polarização M1 para M2, restaurando a homeostase inflamatória (GAO et al., 2023). Do mesmo modo, os astrócitos, quando ativados, participam da neurotoxicidade por meio da liberação de glutamato e espécies reativas, sendo alvos promissores para modulação terapêutica (KWON; KOH, 2020).

Entre as vias moleculares associadas à neuroinflamação, a sinalização via NF- $\kappa$ B é crítica para a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Já a ativação do Nrf2 promove resposta antioxidante e anti-inflamatória, sendo um alvo farmacológico em ascensão (SAHA et al., 2022). Compostos que estimulam Nrf2, como curcumina e dimetilfumarato, têm mostrado benefícios em modelos pré-clínicos.

Fármacos multitarget, capazes de atuar simultaneamente em vias inflamatórias, oxidativas e de agregação proteica, estão sendo desenvolvidos para doenças como Alzheimer e Parkinson (KATSOULAKI et al., 2025). Essas abordagens integradas visam controlar múltiplos mecanismos patológicos de forma sinérgica.

Terapias baseadas em anticorpos monoclonais, como os anti-TNF e anti-IL-1 $\beta$ , vêm sendo estudadas, com resultados promissores em modelos de neurodegeneração, embora os efeitos colaterais e a penetração na barreira hematoencefálica ainda representem desafios (DE LA FUENTE et al., 2023).

Além das estratégias farmacológicas, o controle da neuroinflamação pode ser potencializado por intervenções não farmacológicas, como dieta anti-inflamatória, exercício físico e estimulação cognitiva, que modulam a resposta imune cerebral e reduzem biomarcadores inflamatórios (GIRI et al., 2024).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise dos estudos revela que a neuroinflamação é um componente ativo e não meramente secundário nas doenças neurodegenerativas. O padrão de ativação microglial observado em Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla demonstra que a



resposta imune inata é decisiva para a progressão da degeneração neuronal (ADAMU et al., 2024).

Os dados indicam que, no Alzheimer, a ativação do inflamassoma NLRP3 pela  $\beta$ -amiloide desempenha papel crucial na amplificação da resposta inflamatória. A inibição dessa via reduz significativamente a deposição de placas e melhora a função cognitiva em modelos murinos (ZHANG et al., 2023).

No Parkinson, o estresse mitocondrial e a liberação de  $\alpha$ -sinucleína promovem ativação sustentada de NF- $\kappa$ B e NLRP3, correlacionando-se com perda neuronal na substância negra (ARENA et al., 2022). Intervenções direcionadas a essas vias reduziram a neurotoxicidade e restauraram a função dopaminérgica em estudos experimentais.

A modulação da via Nrf2 emergiu como uma das estratégias mais promissoras, promovendo redução de estresse oxidativo e inflamação, além de induzir expressão de enzimas antioxidantes, como HO-1 e NQO1 (SAHA et al., 2022). Ensaios clínicos iniciais com indutores de Nrf2 sugerem melhora funcional e redução de biomarcadores inflamatórios.

Os compostos multitarget desenvolvidos para atuar simultaneamente em diferentes mecanismos patológicos mostraram-se eficazes em retardar a progressão da neurodegeneração (KATSOULAKI et al., 2025). Essa abordagem integrativa pode representar um avanço substancial frente às terapias monofocais atualmente disponíveis.

Contudo, desafios persistem, especialmente quanto à entrega dos fármacos através da barreira hematoencefálica e à especificidade das intervenções. O uso de nanotecnologia e carreadores lipídicos surge como alternativa promissora para otimizar a biodisponibilidade e direcionamento dos agentes terapêuticos (DE LA FUENTE et al., 2023).

A discussão também evidencia que, embora a inflamação seja prejudicial quando crônica, sua modulação adequada pode favorecer a regeneração e neuroplasticidade, reforçando a necessidade de abordagens balanceadas, que suprimam a neurotoxicidade



sem eliminar completamente a resposta imune fisiológica (GAO et al., 2023).

A integração entre terapias farmacológicas e intervenções de estilo de vida apresenta resultados sinérgicos, sugerindo que a neuroproteção ideal requer abordagem multifatorial, combinando imunomodulação, antioxidantes e neuroreabilitação (GIRI et al., 2024).

Por fim, observa-se que as doenças autoimunes do SNC, ao compartilharem mecanismos inflamatórios semelhantes, podem se beneficiar de estratégias terapêuticas comuns, reforçando a importância de estudos translacionais comparativos (KORONYO-HAMAOU et al., 2022).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A neuroinflamação desempenha papel central na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas, constituindo tanto um fator de progressão quanto um potencial alvo terapêutico. O entendimento aprofundado das vias moleculares envolvidas permite delinear estratégias de intervenção mais precisas e eficazes.

Os avanços recentes indicam que terapias direcionadas à modulação da microglia, inibição de inflamassomas e ativação de vias antioxidantes como Nrf2 representam abordagens promissoras para retardar a degeneração e preservar a função neuronal.

A adoção de fármacos multitarget e tecnologias de entrega inovadoras pode superar limitações atuais e otimizar os efeitos terapêuticos. No entanto, a complexidade das interações neuroimunes exige que futuras terapias sejam cuidadosamente balanceadas, visando reduzir a inflamação patológica sem comprometer mecanismos protetores.

Intervenções combinadas, integrando farmacoterapia, neuroreabilitação e hábitos de vida saudáveis, constituem uma perspectiva realista e abrangente para o manejo das doenças neurodegenerativas.



Em suma, a neuroinflamação representa não apenas um marcador de dano, mas um eixo central a ser explorado para o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença, abrindo caminho para uma nova era na abordagem de Alzheimer, Parkinson e doenças autoimunes do SNC.

## REFERÊNCIAS

ADAMU, Alhamdu; LI, Shuo; GAO, Fankai; XUE, Guofang. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2024.

GIRI, P. M. et al. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 2024.

KWON, Hyuk Sung; KOH, Seong-Ho. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, v. 9, 2020.

ZHANG, W. et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration. *Cell & Bioscience*, 2023.

GAO, C. et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Journal of Neuroinflammation*, 2023.

KATSOUHLAKI, E. E. et al. Multitarget Compounds Designed for Alzheimer, Parkinson and Huntington's Diseases: Strategies and Perspectives. *Pharmaceuticals*, 2025.

SAHA, S. et al. A Perspective on Nrf2 Signaling Pathway for Neuroinflammation in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Biomedicines*, 2022.

DE LA FUENTE, A. G. et al. Novel therapeutic approaches to target neurodegeneration. *Neural Regeneration Research*, 2023.

ARENA, G. et al. Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022.

KORONYO-HAMAOU, M. et al. Role of Inflammation in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers*



***Neuroinflamação e neurodegeneração: novos alvos terapêuticos, Alzheimer, Parkinson e doenças autoimunes do SNC***

Cabellino *et. al.*

in Immunology, 2022.