



“Neuroinflamação e Doenças Neurodegenerativas: Da Patogênese às Estratégias Terapêuticas”

Carla Oliveira da Silva 1¹, Kaio Teixeira Marques 2¹, Matheus Costa Cardoso 3¹, Patrick Afonso Carvalho 4¹, Sara Brites Rocha 5¹, Tiago Machado Pimentel 6¹, Lucas Magalhães Silva 7¹, Milene Gonçalves Zoppé 8¹, Catarina Fontana Gomes 9¹, Guilherme Adami Gomes 10¹, Ana Carolina Fontana Morgan 11¹, Daniel Matias Minine 12¹, Elvis Marvila Ribeiro 13¹.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n12p1473-1492>

Artigo recebido em 16 de Novembro e publicado em 26 de Dezembro de 2025

ARTIGO DE REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

A neuroinflamação tem papel central na patogênese de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Nesse contexto, microglia e astrócitos são células fundamentais, capazes de atuar tanto na proteção quanto na lesão neuronal. Entretanto, embora frequentemente classificadas como fenótipos neurotóxicos (M1/A1) ou neuroprotetores (M2/A2), essas categorias não representam plenamente a diversidade funcional e os diferentes estados inflamatórios observados ao longo da progressão das doenças. O objetivo deste estudo é revisar os principais mecanismos de neuroinflamação associados às doenças neurodegenerativas, enfatizando o papel dos astrócitos e da microglia, além de descrever biomarcadores utilizados na avaliação da inflamação no sistema nervoso central e possíveis estratégias terapêuticas emergentes. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, incluindo artigos publicados entre 2010 e 2025, selecionados em bases como PubMed, Scopus e Web of Science. Os descritores utilizados incluíram “neuroinflammation”, “neurodegenerative diseases”, “microglia”, “astrocytes” e “biomarkers”. Foram incluídos estudos que abordassem mecanismos inflamatórios, biomarcadores gliais e intervenções terapêuticas voltadas à modulação da resposta neuro inflamatória. Microglias e astrócitos desempenham papel dinâmico no equilíbrio entre neuroproteção e neurotoxicidade. A ativação contínua dessas células leva à amplificação de mediadores pró-inflamatórios, contribuindo para a progressão das doenças neurodegenerativas. O entendimento da plasticidade glial e de seus diferentes estados de ativação é essencial para o desenvolvimento de terapias eficazes, que devem considerar o estágio da doença e a reatividade inflamatória local. Biomarcadores que refletem a atividade glial emergem como ferramentas promissoras para diagnóstico, monitoramento e seleção de intervenções direcionadas. Assim, modular o equilíbrio entre fenótipos gliais pró-inflamatórios e neuroprotetores representa um caminho estratégico para retardar a progressão neurodegenerativa e aprimorar abordagens terapêuticas futuras.



Palavras-chave: Astrócitos; Microglia; Neuroinflamação; Doenças neurodegenerativas; biomarcadores

"Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: From Pathogenesis to Therapeutic Strategies"

ABSTRACT

Neuroinflammation plays a central role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). In this context, microglia and astrocytes are fundamental cells, capable of acting both in neuronal protection and injury. However, although frequently classified as neurotoxic (M1/A1) or neuroprotective (M2/A2) phenotypes, these categories do not fully represent the functional diversity and different inflammatory states observed throughout disease progression. The aim of this study is to review the main neuroinflammation mechanisms associated with neurodegenerative diseases, emphasizing the role of astrocytes and microglia, as well as describing biomarkers used in the assessment of inflammation in the central nervous system and possible emerging therapeutic strategies. A narrative literature review was conducted, including articles published between 2010 and 2025, selected from databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. The descriptors used included "neuroinflammation," "neurodegenerative diseases," "microglia," "astrocytes," and "biomarkers." Studies addressing inflammatory mechanisms, glial biomarkers, and therapeutic interventions aimed at modulating the neuroinflammatory response were included. Microglia and astrocytes play a dynamic role in the balance between neuroprotection and neurotoxicity. Continuous activation of these cells leads to the amplification of pro-inflammatory mediators, contributing to the progression of neurodegenerative diseases. Understanding glial plasticity and its different activation states is essential for the development of effective therapies, which must consider the stage of the disease and local inflammatory reactivity. Biomarkers that reflect glial activity emerge as promising tools for diagnosis, monitoring, and selection of targeted interventions. Thus, modulating the balance between pro-inflammatory and neuroprotective glial phenotypes represents a strategic path to slow neurodegenerative progression and improve future therapeutic approaches.

Keywords: Astrocytes; Microglia; Neuroinflammation; Neurodegenerative diseases; biomarkers

Instituição afiliada – FACULDADE BRASILEIRA DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM - MULTIVIX

Autor correspondente: Catarina Fontana Gomes - cfontanagomes@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional e a transição epidemiológica das últimas décadas, marcadas pela redução da mortalidade por doenças infecciosas e pelo aumento da prevalência de doenças crônicas, têm levado ao crescimento expressivo das doenças neurodegenerativas. Estas condições, particularmente prevalentes em idosos, representam importante desafio clínico e de saúde pública, não apenas pelo impacto funcional e cognitivo, mas também pelo elevado custo social e econômico. Entre os fatores envolvidos em sua patogênese destacam-se componentes genéticos, ambientais e endógenos, associados a processos fisiopatológicos como acúmulo de proteínas mal conformadas, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, dano ao DNA e, de forma central, a neuroinflamação.

Nesse contexto, tal neuroinflamação é mediada principalmente pela microglia e pelos astrócitos. A microglia, considerada a principal célula imune residente no sistema nervoso, atua na detecção de alterações do microambiente neuronal por meio de sensores especializados, desempenhando funções de vigilância, remodelação sináptica e manutenção da homeostase miélica. Além disso, participa da defesa contra agentes patogênicos, reconhecendo padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e a danos celulares (DAMPs). Embora o processo inflamatório inicial seja neuroprotetor, a ativação sustentada da resposta microglial pode gerar efeito deletério, contribuindo para o início e a progressão de doenças neurodegenerativas.

Os astrócitos, por sua vez, desempenham funções essenciais, como a regulação do fluxo sanguíneo cerebral, manutenção da barreira hematoencefálica, fornecimento de energia e metabólitos para os neurônios, modulação da atividade sináptica, secreção de neurotrofinas, remoção de células mortas e regulação do balanço extracelular de íons e neurotransmissores, além de participarem da formação de cicatrizes gliais. No entanto, durante inflamações crônicas do sistema nervoso central, essas células passam a secretar moléculas pró-inflamatórias, como a lactosilceramida, que perpetuam a cascata inflamatória. Além disso, citocinas liberadas pela microglia, como interleucina-1 α , interleucina-1 β e fator de necrose tumoral alfa, induzem os astrócitos a assumirem um fenótipo reativo inflamatório, caracterizando uma inflamação secundária. Assim,

células que em condições fisiológicas são neuroprotetoras tornam-se agentes neurotóxicos, intensificando a degeneração neuronal.

Na doença de Alzheimer, a neuroinflamação exerce papel central na progressão da patologia. O acúmulo de peptídeo β -amiloide e de proteína tau hiperfosforilada desencadeia intensa resposta microglial e astrocitária. Pacientes com Alzheimer apresentam níveis elevados de TNF- α , de caráter pró-inflamatório, e níveis reduzidos de TNF- β , de caráter anti-inflamatório, desequilíbrio que favorece a progressão da inflamação. A disfunção metabólica da microglia e dos astrócitos contribui para maior acúmulo de β -amiloide, que por sua vez estimula ainda mais a ativação celular e a produção de mediadores inflamatórios. Com o avanço da idade e da própria doença, células inicialmente neuroprotetoras passam a adquirir fenótipo neurotóxico, promovendo lesão neuronal progressiva. Dessa forma, a microglia e os astrócitos apresentam envolvimento direto tanto com o acúmulo de β -amiloide quanto com a patologia da proteína tau, consolidando a neuroinflamação como eixo central na fisiopatologia da doença de Alzheimer.

METODOLOGIA

Tipo de estudo: Trata-se de uma revisão de escopo, de caráter bibliográfico, que teve como objetivo mapear sistematicamente as evidências disponíveis sobre a neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas, com ênfase na doença de Alzheimer, bem como identificar de que maneira os mecanismos inflamatórios têm sido explorados como alvos terapêuticos. A escolha do método de revisão de escopo justifica-se pela amplitude e complexidade do tema, permitindo descrever a extensão, a natureza e as lacunas do conhecimento existente na literatura científica.

A condução desta revisão seguiu as etapas recomendadas para revisões de escopo, incluindo: definição da pergunta norteadora, estabelecimento dos critérios de elegibilidade, realização de busca estruturada em bases de dados, seleção dos estudos, extração dos dados e síntese descritiva dos achados.

Pergunta norteadora e estrutura PCC:
A revisão foi guiada pela seguinte pergunta norteadora:
“Quais são os principais mecanismos de neuroinflamação envolvidos nas doenças neurodegenerativas e como esses mecanismos têm sido explorados como alvos terapêuticos, com ênfase na doença de Alzheimer?”

Para a construção dessa pergunta, utilizou-se a estrutura PCC (População, Conceito, Contexto), definida da seguinte forma:

- População (P): adultos e idosos com doenças neurodegenerativas, com destaque para indivíduos com doença de Alzheimer;
- Conceito (C): neuroinflamação e estratégias terapêuticas relacionadas aos mecanismos inflamatórios no sistema nervoso central;
- Contexto (C): estudos conduzidos em contexto clínico (ambulatorial ou hospitalar) e/ou experimental (modelos animais e celulares) que abordem doenças neurodegenerativas.

Fontes de dados e estratégia de busca:
A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, por meio de acesso on-line. Foram considerados artigos publicados entre janeiro de 2010 e outubro de 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol.

A estratégia de busca foi elaborada por meio da combinação de descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres, utilizando os operadores booleanos AND e OR. Um exemplo de estratégia aplicada na base PubMed foi:

("Neuroinflammation"[MeSH] OR neuroinflammation) AND ("Neurodegenerative Diseases"[MeSH] OR "Alzheimer Disease"[MeSH]) AND (treatment OR therapeutics OR therapy OR "disease-modifying treatment").

As estratégias de busca foram adaptadas conforme as especificidades de cada base de dados. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas listas de referências dos artigos incluídos, com o intuito de identificar estudos adicionais potencialmente relevantes para a temática.



Critérios de inclusão e exclusão:

Foram incluídos na revisão os estudos que atendessem aos seguintes critérios:

- Abordar neuroinflamação em doenças neurodegenerativas, tendo a doença de Alzheimer como foco principal ou como exemplo representativo;
- Descrever mecanismos inflamatórios, biomarcadores relacionados à neuroinflamação e/ou intervenções terapêuticas que modulam esse processo;
- Serem artigos originais, revisões de literatura (narrativas ou sistemáticas), ensaios clínicos, estudos experimentais (in vivo ou in vitro) ou estudos observacionais (coorte, caso-controle, série de casos);
- Estar disponíveis na íntegra em português, inglês ou espanhol, dentro do recorte temporal definido (2010–2025).

Foram excluídos:

- Editoriais, cartas ao editor, comentários, resumos de congresso sem texto completo, teses e dissertações;
- Estudos que abordassem inflamação no sistema nervoso central sem relação com doenças neurodegenerativas;
- Artigos que não discutem, de forma clara, mecanismos de neuroinflamação nem abordagens terapêuticas associadas;
- Duplicatas identificadas entre as bases de dados.

Processo de seleção dos estudos:

Todas as referências recuperadas foram inicialmente exportadas para um gerenciador de referências, no qual foi realizada a remoção de duplicatas. Em seguida, procedeu-se à triagem dos títulos e resumos, a fim de verificar a compatibilidade com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos.

Os artigos considerados potencialmente elegíveis foram lidos na íntegra para confirmação da elegibilidade. O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão final dos estudos será apresentado por meio de um fluxograma, adaptado ao modelo recomendado para revisões de escopo (PRISMA-SCR), demonstrando o número de registros identificados, excluídos e incluídos em cada etapa.



Extração e síntese dos dados:

Dos estudos incluídos na revisão, foram extraídas as seguintes informações: autor e ano de publicação, país, tipo de estudo, população/amostra ou modelo experimental, doença neurodegenerativa abordada, principais mecanismos de neuroinflamação descritos, biomarcadores inflamatórios investigados, tipo de intervenção ou estratégia terapêutica e principais resultados relacionados à modulação da neuroinflamação.

Os dados foram organizados em quadros e/ou tabelas descritivas, de forma a facilitar a visualização dos mecanismos de neuroinflamação comuns às diferentes doenças neurodegenerativas, com destaque para a doença de Alzheimer, bem como das abordagens terapêuticas associadas. A síntese dos achados foi realizada de maneira descritiva e narrativa, permitindo a identificação de tendências, pontos de convergência e lacunas de conhecimento na literatura, que serão posteriormente discutidos à luz da pergunta norteadora proposta.

REVISÃO DE LITERATURA

Neuroinflamação e Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência global, caracterizada pelo acúmulo extracelular de placas de β -amiloide ($A\beta$) e pela formação de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, que promovem disfunção sináptica e morte neuronal progressiva (KWON; KOH, 2020). Entretanto, modelos recentes indicam que esses marcadores patológicos clássicos não explicam integralmente a complexidade da doença, sendo a neuroinflamação um componente central da fisiopatologia (KWON; KOH, 2020). Inicialmente protetora, a resposta inflamatória torna-se prejudicial quando sustentada, estimulada por agregados proteicos, estresse oxidativo e alterações metabólicas, resultando na liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e quimiocinas, que contribuem para a degeneração neuronal (KWON; KOH, 2020).

Microglia e o Papel Inflamatório na Neurodegeneração

A microglia é a principal célula imunológica do sistema nervoso central, atuando na remoção de detritos celulares e na manutenção da homeostase neuronal. Porém, na DA, sua ativação persistente promove uma mudança para um fenótipo neurotóxico, associado à secreção de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e óxido nítrico, intensificando o dano tecidual e contribuindo para o comprometimento cognitivo (KWON; KOH, 2020). Essa transição fenotípica, descrita como um espectro funcional, desempenha papel decisivo na progressão da doença e se relaciona ao agravamento clínico observado nas fases avançadas da DA (KWON; KOH, 2020).

Astrócitos: Disfunção Glial e Contribuição Patológica

Os astrócitos regulam o metabolismo neuronal, a transmissão sináptica, o fluxo sanguíneo cerebral e a integridade da barreira hematoencefálica. Na DA, tornam-se reativos e sofrem alterações funcionais evidentes, passando a apresentar perfis neuroprotetores ou neurotóxicos (RODRÍGUEZ-GIRALDO *et al.*, 2022). A astrogliosis, caracterizada pela elevação expressiva de GFAP e mediadores inflamatórios, é reconhecida como marcador precoce do processo degenerativo (RODRÍGUEZ-GIRALDO *et al.*, 2022). Além disso, os astrócitos apresentam diminuição da capacidade de depuração de A β e alterações no metabolismo de cálcio e glutamato, que contribuem para excitotoxicidade e disfunção sináptica (RODRÍGUEZ-GIRALDO *et al.*, 2022).

Interação Microglia–Astrócitos e Amplificação Inflamatória

A comunicação celular entre astrócitos e microglia estabelece um ciclo patológico que intensifica a neuroinflamação. Citocinas produzidas pela microglia ativada, como IL-1 α , TNF- α e C1q, induzem o fenótipo astrocitário neurotóxico, o qual libera mediadores inflamatórios capazes de reativar microglia e perpetuar o estado inflamatório (KWON; KOH, 2020). Essa interação bidirecional é apontada como um dos principais mecanismos responsáveis pela progressão contínua da neurodegeneração (KWON; KOH, 2020; RODRÍGUEZ-GIRALDO *et al.*, 2022).

Biomarcadores e Perspectivas Terapêuticas



As descobertas recentes impulsionaram a busca por biomarcadores capazes de avaliar o grau inflamatório e estágio da DA, incluindo proteínas como GFAP e S100B no líquido e no sangue, além de técnicas de PET com marcadores de TSPO para avaliação de microglia ativada (KWON; KOH, 2020). Nesse contexto, astrócitos e microglia têm sido considerados alvos terapêuticos promissores, e estratégias experimentais incluem modulação anti-inflamatória, controle da excitotoxicidade e intervenções antioxidantes como ativação da via Nrf2 (RODRÍGUEZ-GIRALDO *et al.*, 2022). Resultados mais expressivos são observados quando a intervenção ocorre antes do pico de degeneração neuronal, reforçando a importância de janelas terapêuticas (KWON; KOH, 2020).

Lacunas de Conhecimento

Apesar de avanços significativos, diversos aspectos permanecem indefinidos. Os mecanismos moleculares que determinam a transição entre perfis gliais neuroprotetores e neurotóxicos, a identificação de biomarcadores específicos e a translação clínica de terapias ainda são desafios importantes. A heterogeneidade celular e a predominância de estudos pré-clínicos limitam a aplicação terapêutica direta, reforçando a necessidade de abordagens multidimensionais que integrem genética, metabolismo e inflamação (RODRÍGUEZ-GIRALDO *et al.*, 2022; KWON; KOH, 2020).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão de literatura evidencia que a neuroinflamação exerce papel central na patogênese e progressão de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer (DA), Parkinson (DP) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). A ativação crônica de microglia e astrócitos leva a um desequilíbrio entre efeitos neuroprotetores e neurotóxicos, favorecendo a degeneração neuronal. Em nível molecular, a microglia pró-inflamatória (M1) e astrócitos reativos (A1) liberam citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), espécies reativas de oxigênio (ROS) e excitotoxinas, resultando em dano sináptico, morte neuronal e aceleração da perda cognitiva e motora.

Na DA, a ativação microglial persistente frente a proteínas agregadas, como β -amiloide e tau, potencializa a neurotoxicidade. Intervenções farmacológicas direcionadas a receptores como RAGE e TLRs mostraram potencial para modular essa resposta. Na DP,



a degeneração dopaminérgica associa-se à ativação microglial e à disfunção astrocitária, com alterações no metabolismo do glutamato e cálcio. Ensaios indicam que moduladores de canais iônicos e transportadores de glutamato (EAATs) podem atenuar esses processos.

Na ELA, astrócitos A1 induzidos por citocinas microgliais exibem fenótipo neurotóxico, enquanto astrócitos A2 e microglias M2 secretam fatores tróficos, evidenciando a importância do equilíbrio entre fenótipos neurotóxicos e neuroprotetores. Biomarcadores séricos e do líquido cefalorraquidiano, como GFAP, S100B e citocinas inflamatórias, correlacionam-se com atividade neuroinflamatória e progressão clínica. Ensaios clínicos com agentes como minociclina, dimetilfumarato e moduladores do NF- κ B indicam benefícios parciais, mas reforçam a necessidade de terapias personalizadas, modulando seletivamente a reatividade glial e restaurando a homeostase neuronal.

De forma geral, os resultados disponíveis reforçam que a progressão das doenças neurodegenerativas está intimamente relacionada ao desequilíbrio entre respostas gliais pró-inflamatórias e neuroprotetoras. A compreensão dessa dinâmica fornece suporte para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas direcionadas, capazes de modular seletivamente a reatividade glial e restaurar a homeostase do microambiente neuronal.

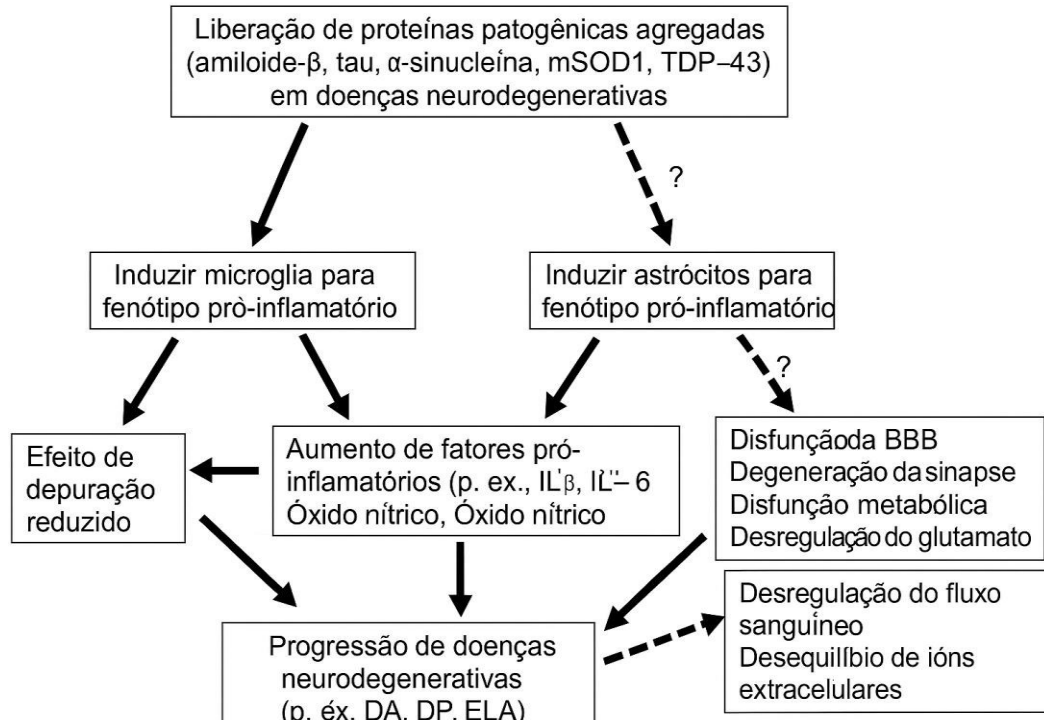


Figura 1: Relação entre Doenças Neurodegenerativas e Células Gliais

A liberação de proteínas patogênicas agregadas, como β -amiloide, tau, α -sinucleína, mSOD1 e TDP-43, ativa microglia e astrócitos, levando-os a um fenótipo pró-inflamatório. A microglia pró-inflamatória aumenta mediadores inflamatórios e reduz a capacidade de fagocitose, enquanto os astrócitos liberam fatores inflamatórios que prejudicam a função sináptica, a barreira hematoencefálica, o metabolismo, o controle

do glutamato, dos íons e do fluxo sanguíneo. Esse desequilíbrio favorece a progressão das doenças neurodegenerativas. Algumas relações permanecem apenas hipotéticas, sem comprovação direta.

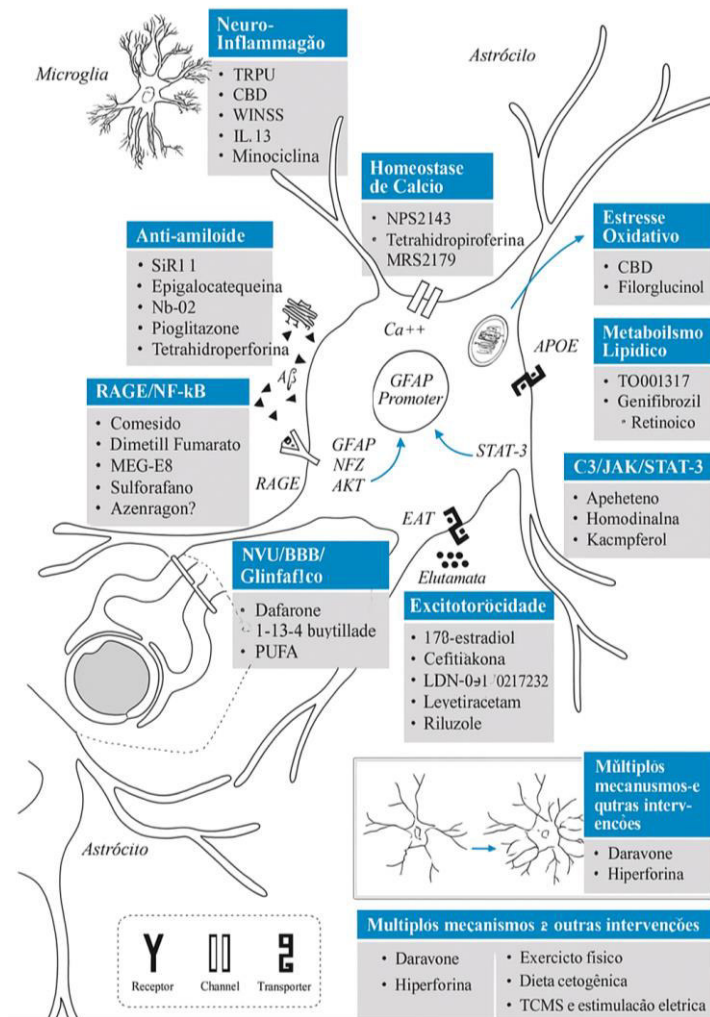


Figura 2. Representação esquemática dos principais mecanismos fisiopatológicos baseados nos astrócitos na Doença de Alzheimer (DA).

As terapias associadas aos respectivos alvos estão ilustradas. A maioria das moléculas descritas aqui possui vários mecanismos de ação (incluindo a redução da expressão de GFAP e da reatividade glial); no entanto, elas têm como alvo principal os astrócitos. As moléculas cujo principal

mecanismo de ação envolve mudanças morfológicas significativas foram descritas separadamente.

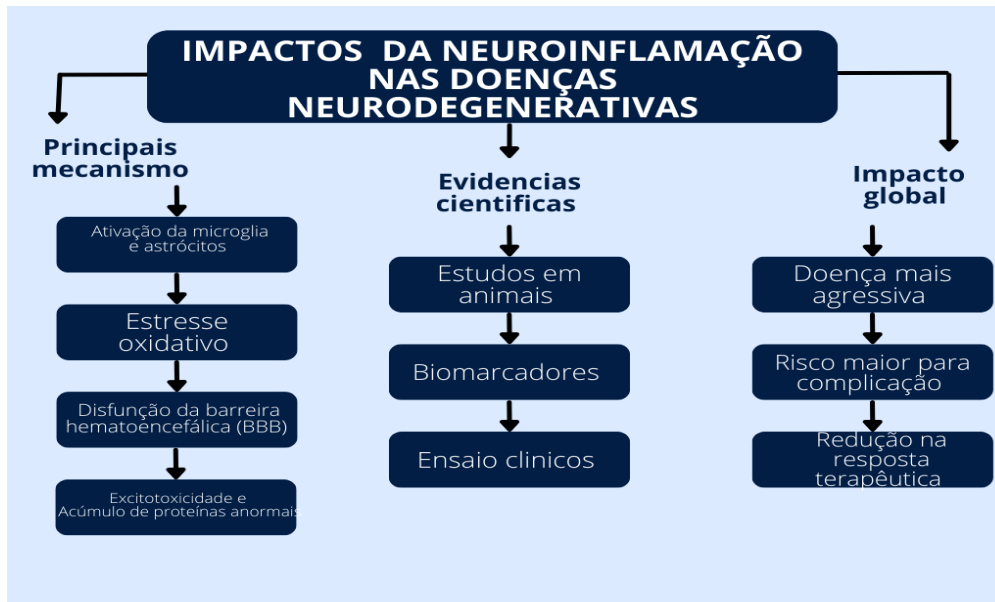


Figura 3 :Os principais fatores relacionados à neuroinflamação e sua participação na progressão das doenças neurodegenerativas.

A ativação da microglia, a reatividade dos astrócitos, o acúmulo de proteínas tóxicas e o estresse oxidativo levam a dano neuronal, perda sináptica e disfunção mitocondrial. Esses mecanismos estão associados a doenças como Alzheimer, Parkinson, ELA e Esclerose Múltipla, evidenciando que a inflamação crônica do sistema nervoso central é um elemento central na patogênese e pode ser alvo de intervenções terapêuticas futuras.

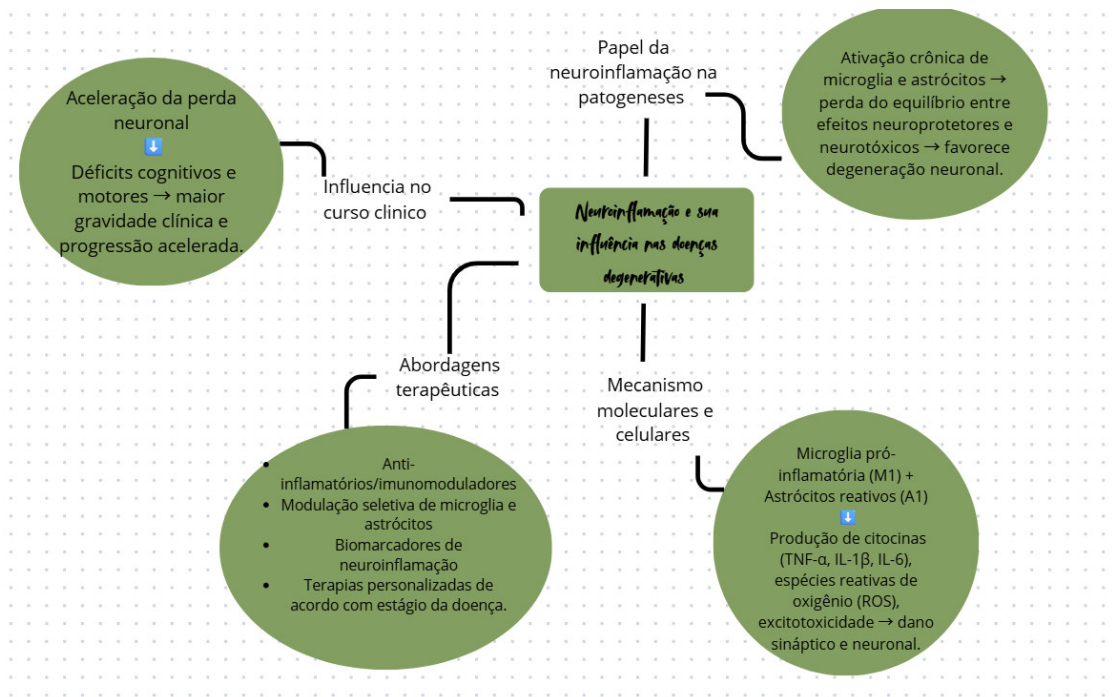


Figura 4 :Neuroinflamação e Doenças Neurodegenerativas

A ativação crônica de microglia e astrócitos provoca desequilíbrio entre efeitos protetores e tóxicos, levando à degeneração neuronal. A resposta pró-inflamatória, com liberação de citocinas e espécies reativas de oxigênio, causa dano sináptico e neuronal. Esse processo acelera a perda de neurônios, intensificando déficits cognitivos e motores. Abordagens terapêuticas incluem anti-inflamatórios, modulação celular, biomarcadores e terapias personalizadas conforme o estágio da doença.

Discussão

Os achados desta revisão destacam que a neuroinflamação exerce papel central na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas como Alzheimer (DA), Parkinson (DP) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). O desequilíbrio entre fenótipos gliais pró-inflamatórios (M1/A1) e neuroprotetores (M2/A2) reflete a plasticidade funcional da microglia e dos astrócitos diante de insultos patológicos (Singh., 2022). A ativação persistente dessas células por proteínas mal conformadas como por exemplo: a β -amiloide, tau e α -sinucleína possibilitam a liberação de citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-6) e espécies reativas de oxigênio, promovendo disfunção sináptica, excitotoxicidade e morte neuronal. Conforme Singh (2022), essa resposta, inicialmente protetora, torna-se autoperpetuante e neurotóxica quando falha a resolução inflamatória.



Na doença de Alzheimer, Thinakaran (2023) descreve que variantes genéticas nos genes TREM2 e APOE intensificam a resposta inflamatória ao β -amiloide e reduzem a capacidade de fagocitose, acelerando a neurodegeneração (THINAKARAN *et al.*, 2023). Esse processo, também observado neste estudo, associa-se ao aumento da fosforilação da tau e à disfunção astrocitária na regulação do cálcio e do metabolismo energético. Já na doença de Parkinson, a inflamação crônica na substância negra e no corpo estriado contribui para a degeneração dopaminérgica e acúmulo de α -sinucleína. Chen *et al.*, (2023) demonstram que compostos anti-inflamatórios e antioxidantes podem modular a atividade glial e reduzir a perda neuronal, com melhora parcial da função motora (Chen *et al.*, 2023).

Dessa forma, a neuroinflamação não deve ser vista apenas como consequência, mas como mecanismo ativo na progressão das doenças neurodegenerativas. Estratégias terapêuticas promissoras envolvem a modulação seletiva da reatividade glial, preservando os estados neuroprotetores e inibindo a ativação crônica, além disso, os ensaios clínicos com dimetilfumarato, minociclina e moduladores do NF- κ B têm mostrado benefícios parciais (Chen *et al.* 2023). Compreender a transição entre os estados gliais e o microambiente inflamatório é essencial para o desenvolvimento de biomarcadores e terapias direcionadas, capazes de restaurar a homeostase cerebral e conter a progressão da neurodegeneração.

Limitações do estudo: Entre as limitações, destacam-se a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e a predominância de dados pré-clínicos, o que dificulta a aplicação direta na prática clínica. Ademais, algumas classificações podem não refletir toda a complexidade da resposta glial. Pesquisas futuras devem adotar abordagens multiômicas (transcriptômica e proteômica) para caracterizar com maior precisão os subfenótipos gliais e suas funções dinâmicas nas diferentes fases da neurodegeneração.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



A presente revisão reforça a neuroinflamação não apenas como uma consequência, mas como um mecanismo ativo e central na patogênese e progressão de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). O cerne dessa patologia reside no desequilíbrio plástico funcional entre os fenótipos gliais, onde a ativação sustentada de microglias e astrócitos, por proteínas mal conformadas, transiciona de uma resposta inicialmente neuroprotetora para um estado autoperpetuante e neurotóxico.

O eixo central da neurotoxicidade é impulsionado pela predominância dos fenótipos pró-inflamatórios (M1/A1). A microglia M1 e os astrócitos A1 liberam um coquetel deletério de mediadores, incluindo citocinas (p. ex., IL-1 β , TNF- α , IL-6) e espécies reativas de oxigênio (ROS), que resultam em disfunção sináptica, excitotoxicidade e morte neuronal progressiva. Paralelamente, essa inflamação crônica compromete as funções neuroprotetoras vitais, como a capacidade de depuração do β -amilóide e a manutenção da homeostase do glutamato e do cálcio.

Em termos clínicos, este desequilíbrio molecular e celular tem um impacto global direto, manifestando-se como uma doença mais agressiva, com progressão acelerada dos déficits cognitivos e motores. A falha na resolução inflamatória e a disfunção da barreira hematoencefálica (BBB) mantêm o microambiente neuronal em um ciclo vicioso de degeneração.

As evidências disponíveis sugerem que as estratégias terapêuticas promissoras devem ir além da simples supressão inflamatória. O foco deve ser a modulação seletiva da reatividade glial, buscando preservar os estados neuroprotetores (M2/A2) e inibir seletivamente a ativação neurotóxica crônica. Ensaio clínicos com agentes como o dimetilfumarato, a minociclina e moduladores do NF- κ B têm demonstrado benefícios parciais, mas reforçam a necessidade de terapias personalizadas que considerem o estágio da doença e a reatividade inflamatória específica do paciente.

Implicações e Perspectivas Futuras



As limitações metodológicas (heterogeneidade e predominância de dados pré-clínicos) e a complexidade não totalmente capturada pelas classificações simplificadas de fenótipos gliais demandam abordagens mais sofisticadas.

1. Biomarcadores Dinâmicos: Esforços de pesquisa futuros devem se concentrar no desenvolvimento de biomarcadores séricos e líquóricos (p. ex., GFAP, S100B) que possam rastrear em tempo real a transição dos estados gliais, permitindo intervenções terapêuticas no momento ótimo para reverter a neurotoxicidade.

2. Abordagens Multiômicas: A aplicação de abordagens multiômicas (transcriptômica, proteômica) é crucial para uma caracterização molecular fina dos subfenótipos gliais em diferentes fases da neurodegeneração, fornecendo novos alvos para a restauração da homeostase cerebral.

Em suma, a neuroinflamação consolida-se como um alvo terapêutico essencial. A chave para conter a progressão das doenças neurodegenerativas reside na capacidade de modular com precisão a comunicação e o estado funcional das células gliais, reintroduzindo a neuroproteção no microambiente do Sistema Nervoso Central.

REFERÊNCIAS

KWON, H. S.; KOH, S.-H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration*, v. 9, n. 42, 2020. Disponível em: [Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes | Translational Neurodegeneration | Full Text.](#)

THERAPEUTIC Potential of Targeting Astrocyte Dysfunction in Alzheimer’s Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 8, p. 3995, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25083995>.

[Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple]. Disponível em: [Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple](#)

Parkinson's Disease and Parkinsonism. Disponível em: [Parkinson's Disease and Parkinsonism - PubMed \(nih.gov\)](#)



Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes (Kwon & Koh, 2020).Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239064/>

SINGH, D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer’s disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, art. 206, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02565-0>.

CHEN, K.; WANG, H.; ILYAS, I.; MAHMOOD, A.; HOU, L. Microglia and Astrocytes Dysfunction and Key Neuroinflammation-Based Biomarkers in Parkinson’s Disease. *Brain Sciences*, v. 13, n. 4, art. 634, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci13040634>.

THINAKARAN, G. Microglial dysfunction and neuroinflammation in Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1123456>.