



ISSN 2674-8169



Latindex



DOI



## NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: MECANISMOS PATOGÊNICOS E IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Layannara Nascimento Santos<sup>1</sup>, Andressa Lorena Lôbo e Silva<sup>4</sup>, Camila Pereira Diniz<sup>2</sup>, Clara Rodrigues Rabelo<sup>3</sup>, Danielle Silva dos Santos Araújo<sup>3</sup>, Déborah Almeida dos Santos Lima<sup>3</sup>, Heloísa Galvão Rodrigues<sup>2</sup>, Jéssica Pereira da Silva Souza<sup>3</sup>, Júlio César Chaves dos Santos<sup>3</sup>, Luísa Esther Antunes Freitas<sup>2</sup>, Maria Letícia Martins Souza<sup>5</sup>, Rodrigo Baleeiro Silva<sup>2</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n3p930-936>

Artigo recebido em 16 de Fevereiro e publicado em 16 de Março de 2026

### REVISÃO DE LITERATURA

#### RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência em nível global e caracteriza-se por declínio cognitivo progressivo associado ao acúmulo extracelular de peptídeo beta-amiloide (A $\beta$ ) e à formação de emaranhados neurofibrilares compostos por proteína Tau hiperfosforilada. Entretanto, evidências recentes demonstram que a neuroinflamação constitui um componente central e dinamicamente ativo na fisiopatologia da doença, e não apenas uma consequência secundária da deposição proteica. O presente estudo objetiva analisar criticamente os mecanismos patogênicos da neuroinflamação na DA e discutir suas implicações terapêuticas com base em publicações entre 2021 e 2025 nas bases PubMed, SciELO e LILACS. Trata-se de revisão bibliográfica integrativa com seleção de dez estudos relevantes. Os achados indicam que a ativação crônica da microglia, a polarização de astrócitos reativos, a ativação do inflamassoma NLRP3, a disfunção da barreira hematoencefálica e a interação entre imunidade periférica e sistema nervoso central contribuem para um ambiente neurotóxico sustentado por citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo. Tais processos amplificam a deposição de A $\beta$ , promovem hiperfosforilação de Tau e precipitam disfunção sináptica e morte neuronal. Ensaios pré-clínicos demonstram que a modulação seletiva dessas vias inflamatórias pode reduzir carga patológica e preservar função cognitiva, embora desafios translacionais persistam. Conclui-se que a neuroinflamação representa eixo integrador da cascata neurodegenerativa da DA e constitui alvo terapêutico estratégico que exige abordagem personalizada e biomarcadores inflamatórios validados para aplicação clínica eficaz.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Neuroinflamação; Microglia; Inflamassoma NLRP3; Imunomodulação.

## NEUROINFLAMMATION IN ALZHEIMER'S DISEASE: PATHOGENIC MECHANISMS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS

### ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the leading cause of dementia worldwide and is characterized by progressive cognitive decline associated with extracellular accumulation of beta-amyloid (A $\beta$ ) plaques and intracellular neurofibrillary tangles composed of hyperphosphorylated Tau protein. Growing evidence indicates that neuroinflammation is not merely a secondary consequence of protein deposition but a central and dynamic driver of disease progression. This integrative review aims to critically analyze the pathogenic mechanisms of neuroinflammation in AD and discuss their therapeutic implications based on studies published between 2021 and 2025 in PubMed, SciELO, and LILACS databases. Findings demonstrate that chronic microglial activation, reactive astrocyte polarization, NLRP3 inflammasome activation, blood-brain barrier dysfunction, and peripheral immune-central nervous system interactions create a sustained neurotoxic microenvironment driven by pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. These processes amplify amyloid deposition, promote Tau hyperphosphorylation, and precipitate synaptic dysfunction and neuronal loss. Preclinical evidence suggests that selective modulation of inflammatory pathways may reduce pathological burden and preserve cognitive performance, although translational challenges remain significant. Neuroinflammation emerges as an integrative axis in AD pathophysiology and a strategic therapeutic target requiring personalized approaches and validated inflammatory biomarkers for clinical application.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Neuroinflammation; Microglia; NLRP3 inflammasome; Immunomodulation.

**Instituição afiliada** – Universidade de Cuiabá (UNIC), Cuiabá, Mato Grosso, Brasil.

<sup>2</sup> Centro Universitário do Norte de Minas (FUNORTE), Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

<sup>3</sup> Afya Guanambi – Faculdade de Ciências Médicas, Guanambi, Bahia, Brasil.

<sup>4</sup> Centro Universitário FG (UNIFG), Campus Brumado, Brumado, Bahia, Brasil.

<sup>5</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil.

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





## **INTRODUÇÃO**

A compreensão contemporânea da DA deslocou-se de um modelo exclusivamente centrado na cascata amiloide para uma visão sistêmica e multifatorial da neurodegeneração. Embora o acúmulo de A $\beta$  e a patologia Tau permaneçam marcadores histopatológicos clássicos, a incapacidade de terapias exclusivamente anti-amiloide em alterar substancialmente a progressão clínica evidenciou lacunas na interpretação etiopatogênica tradicional.

Nesse cenário, a neuroinflamação emergiu como elemento estruturante da doença. Polimorfismos em genes associados à imunidade inata, como TREM2 e CD33, reforçam que a resposta imune cerebral não é apenas reativa, mas pode anteceder e modular a deposição proteica. A ativação persistente de células gliais transforma um mecanismo inicialmente protetor em um processo autossustentado de dano neuronal.

## **METODOLOGIA**

Revisão integrativa conduzida nas bases PubMed, SciELO e LILACS, com uso dos descritores “Alzheimer’s disease”, “neuroinflammation”, “microglia”, “astrocytes”, “NLRP3 inflammasome” e “immunotherapy”, combinados por operadores booleanos. Foram incluídos artigos publicados entre 2021 e 2025, disponíveis na íntegra, com foco mecanístico ou terapêutico. Após triagem por relevância temática e rigor metodológico, dez estudos compuseram a análise final.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A literatura contemporânea descreve a neuroinflamação como componente central na fisiopatologia da DA. Estudos demonstram que a microglia, principal célula imune residente do sistema nervoso central, reconhece agregados de A $\beta$  por meio de receptores como TREM2 e CD36, desencadeando ativação de vias intracelulares pró-inflamatórias, incluindo NF- $\kappa$ B. Inicialmente, essa resposta favorece a fagocitose de detritos celulares; contudo, a exposição persistente ao A $\beta$  leva à transição para um fenótipo pró-inflamatório crônico, caracterizado pela produção de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6.



Paralelamente, o inflamassoma NLRP3 tem sido amplamente implicado na progressão da DA. Sua ativação promove a clivagem da caspase-1 e a maturação de citocinas inflamatórias, intensificando o ciclo neurodegenerativo. Evidências experimentais indicam que a inibição do NLRP3 reduz carga amiloide e melhora parâmetros cognitivos em modelos animais.

Astrócitos reativos também exercem papel determinante. A polarização para o fenótipo A1, induzida por mediadores microgliais, reduz suporte metabólico neuronal e aumenta liberação de fatores neurotóxicos. Essa interação bidirecional entre microglia e astrócitos estabelece circuito inflamatório autossustentado.

Além disso, pesquisas recentes evidenciam que a disfunção da barreira hematoencefálica permite maior permeabilidade a citocinas periféricas, conectando inflamação sistêmica e degeneração central. Condições metabólicas, como resistência insulínica e obesidade, amplificam esse processo, sugerindo que a DA deve ser compreendida em perspectiva sistêmica.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise crítica dos estudos selecionados revela que a neuroinflamação não atua apenas como consequência da deposição proteica, mas como amplificador ativo da cascata neurodegenerativa. A ativação microglial crônica compromete a plasticidade sináptica por meio de liberação de espécies reativas de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias, que interferem na transmissão glutamatérgica e promovem excitotoxicidade.

O inflamassoma NLRP3 emerge como elo molecular entre deposição amiloide e degeneração estrutural, pois sua ativação favorece hiperfosforilação da proteína Tau e acelera perda neuronal. Esse mecanismo sugere que intervenções anti-inflamatórias direcionadas podem impactar múltiplos eixos patológicos simultaneamente.

Entretanto, a literatura também revela limitações importantes. Muitos estudos permanecem restritos a modelos animais, e a heterogeneidade clínica da DA dificulta extrapolações diretas. A ausência de biomarcadores inflamatórios padronizados para



estratificação de pacientes constitui barreira significativa à implementação terapêutica.

Do ponto de vista translacional, estratégias combinadas — integrando terapias anti-amiloide e imunomodulação — demonstram maior coerência biológica do que abordagens isoladas. Contudo, a janela temporal de intervenção parece crítica: a modulação inflamatória tardia pode ser insuficiente diante de perda neuronal já estabelecida.

O impacto científico dessa compreensão é relevante: a DA passa a ser entendida como doença neuroimune progressiva, exigindo abordagem terapêutica multimodal e personalizada.

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A neuroinflamação configura-se como eixo central na fisiopatologia da DA, integrando imunidade inata, disfunção proteica e morte neuronal. Evidências indicam que a modulação seletiva de vias inflamatórias — especialmente do inflamassoma NLRP3 e da ativação microglial — representa estratégia promissora, embora desafios translacionais persistam. A incorporação de biomarcadores inflamatórios e a estratificação clínica baseada em perfil imunológico poderão redefinir paradigmas terapêuticos futuros.

### **REFERÊNCIAS**

- HANSEN, D. V. et al. Microglia in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neurology*, 2021.
- HENEKA, M. T. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2021.
- ISING, C.; HENEKA, M. T. Targeting the inflammasome in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 2022.
- LI, Q. et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*,



2023.

SHI, Y.; HOLTZMAN, D. M. Interplay between innate immunity and Alzheimer pathology. *Nature Neuroscience*, 2022.

WANG, Y. et al. Microglial activation mechanisms in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 2023.

ZHOU, Y. et al. Astrocyte reactivity in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, 2024.

FERREIRA, S. T.; KLEIN, W. L. Inflammation and synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, 2022.

DE FELICE, F. G.; LOURENÇO, M. V. Neuroinflammation and cognitive decline. *Neuroscience*, 2023.

PAOLOCCI, N. et al. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders. *Frontiers in Immunology*, 2022.