

PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO NA FISIOPATOLOGIA E PROGRESSÃO DAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE ROLE OF NEUROINFLAMMATION IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND PROGRESSION OF NEURODEGENERATIVE DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW

EL PAPEL DE LA NEUROINFLAMACIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESIÓN DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Pedro Gustavo Tavares Souza¹
Ana Beatriz de Oliveira Souto²
Fábio da Silva Bezerra³
Regia Vladia Xavier do Amaral de Oliveira⁴
Arlene da Silva Nunes⁵
Grazielle Mara da Mata Freire⁶

RESUMO: Este estudo teve como objetivo sintetizar as evidências científicas acerca do papel da neuroinflamação na fisiopatologia e progressão das doenças neurodegenerativas. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases LILACS, BDENF, MEDLINE, Web of Science, EMBASE e SciELO, incluindo artigos originais publicados entre 2021 e 2026. Após o processo de seleção conforme as recomendações do PRISMA 2020, foram incluídos 11 estudos. Os resultados evidenciaram que a neuroinflamação desempenha papel central na neurodegeneração, sendo caracterizada pela ativação persistente da micróglio e dos astrócitos, liberação de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e ativação de vias como NF-κB, NLRP3 e TLR2/4, favorecendo a progressão do dano neuronal. Também foram identificadas perspectivas terapêuticas baseadas na imunomodulação e na nanotecnologia como estratégias promissoras para retardar a evolução dessas doenças. Conclui-se que a neuroinflamação representa um importante alvo terapêutico, embora novos estudos sejam necessários para ampliar a compreensão dos mecanismos envolvidos e fortalecer a aplicação clínica dessas abordagens.

Palavras-chave: Neuroinflamação. Doenças Neurodegenerativas. Neurodegeneração.

¹Discente do Curso de Graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Dr. Leão Sampaio.

²Discente do Curso de Graduação em Enfermagem pelo Centro Universitário Unifanor Wendy.

³Enfermeiro pelo Centro Universitário Maurício de Nassau.

⁴Cirurgiã-Dentista pela Universidade Federal do Ceará.

⁵Enfermeira, Especialista em Centro de Terapia Intensiva e Atenção Primária à Saúde pela Escola de Saúde Pública do Ceará.

⁶Orientadora. Enfermeira. Mestre em Tecnologias e Inovações em Enfermagem pela Universidade de Fortaleza.

ABSTRACT: This study aimed to synthesize the scientific evidence on the role of neuroinflammation in the pathophysiology and progression of neurodegenerative diseases. An integrative literature review was conducted using the LILACS, BDENF, MEDLINE, Web of Science, EMBASE, and SciELO databases, including original articles published between 2021 and 2026. After the selection process based on the PRISMA 2020 recommendations, 11 studies were included. The findings demonstrated that neuroinflammation plays a central role in neurodegeneration, characterized by persistent activation of microglia and astrocytes, the release of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, and activation of pathways such as NF- κ B, NLRP3, and TLR2/4, thereby promoting progressive neuronal damage. Promising therapeutic approaches based on immunomodulation and nanotechnology were also identified as potential strategies to slow disease progression. It is concluded that neuroinflammation represents an important therapeutic target, although further studies are needed to improve the understanding of the underlying mechanisms and strengthen the clinical application of these approaches.

Keywords: Neuroinflammation. Neurodegenerative Diseases. Neurodegeneration.

RESUMEN: Este estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia científica sobre el papel de la neuroinflamación en la fisiopatología y progresión de las enfermedades neurodegenerativas. Se realizó una revisión integradora de la literatura en las bases de datos LILACS, BDENF, MEDLINE, Web of Science, EMBASE y SciELO, incluyendo artículos originales publicados entre 2021 y 2026. Tras el proceso de selección basado en las recomendaciones de PRISMA 2020, se incluyeron 11 estudios. Los resultados evidenciaron que la neuroinflamación desempeña un papel central en la neurodegeneración, caracterizada por la activación persistente de la microglía y los astrocitos, la liberación de citocinas proinflamatorias, el estrés oxidativo y la activación de vías como NF- κ B, NLRP3 y TLR2/4, favoreciendo la progresión del daño neuronal. También se identificaron estrategias terapéuticas prometedoras basadas en la inmunomodulación y la nanotecnología para retrasar la evolución de estas enfermedades. Se concluye que la neuroinflamación representa un importante objetivo terapéutico, aunque se requieren nuevos estudios para ampliar el conocimiento de los mecanismos implicados y fortalecer la aplicación clínica de estas estrategias.

Palabras clave: Neuroinflamación. Enfermedades Neurodegenerativas. Neurodegeneración.

INTRODUÇÃO

O aumento progressivo da expectativa de vida em escala global tem sido acompanhado por uma ascensão significativa na prevalência de doenças neurodegenerativas (DNDs) crônicas, consolidando-se como um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI (Fornari Laurindo *et al.*, 2024). Segundo projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS), o número de pacientes com demência pode triplicar até 2050, atingindo mais de 150 milhões de casos, o que reforça a urgência de compreender os mecanismos fundamentais que sustentam tais condições (Folta *et al.*, 2025; Adamu *et al.*, 2024).

De acordo com Adamu *et al.* (2024), essas patologias impõem um fardo econômico e social devastador; no caso das demências, os custos globais de manejo e tratamento variam entre

600 bilhões e 1 trilhão de dólares anuais. Clinicamente, as DNDs são caracterizadas por uma deterioração progressiva e irreversível de populações neuronais específicas, o que culmina em declínio motor, cognitivo e perda da independência funcional (Folta *et al.*, 2025; Ahmad *et al.*, 2022).

As principais doenças que compõem este espectro clínico incluem a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson, a Esclerose Lateral Amiotrófica e a Doença de Huntington, cada uma com assinaturas patológicas e sintomas distintos. A Doença de Alzheimer, é marcada pelo acúmulo extracelular de placas de beta-amiloide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína tau (Singh, 2022). Por outro lado, Isik *et al.* (2023) descrevem a Doença de Parkinson como a desordem do movimento mais prevalente em idosos, caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta* e pela presença de corpos de Lewy contendo agregados de alfa-sinucleína (α -syn). Em paralelo, a Esclerose Lateral Amiotrófica apresenta uma progressão rápida, focada na degeneração de neurônios motores superiores e inferiores, frequentemente associada a inclusões de proteína TDP-43 (Adamu *et al.*, 2024; Gao *et al.*, 2023). Já a Doença de Huntington, de origem genética por expansão de tripletos CAG, resulta em atrofia estriatal e disfunções motoras severas (Giri *et al.*, 2024; Adamu *et al.*, 2024).

Embora essas doenças possuam etiologias e manifestações clínicas variadas, a neuroinflamação emergiu como um denominador comum e um mecanismo central em todas elas (Alemán-Villa *et al.*, 2025). O conceito de neuroinflamação é definido como a resposta imune do sistema nervoso central (SNC) a estímulos patológicos, orquestrada por uma rede complexa de interações celulares e moleculares. Segundo Müller e Di Benedetto (2025), as células gliais, especificamente a micróglia e os astrócitos, desempenham papéis protagonistas nesse cenário. As micróglias, como macrófagos residentes do SNC, atuam na vigilância imunológica e na manutenção da homeostase sináptica; contudo, sob condições patológicas, elas podem transitar para estados reativos deletérios (Singh, 2022; Isik *et al.*, 2023).

Paralelamente, os astrócitos, essenciais para o suporte metabólico e a integridade da barreira hematoencefálica (BHE), sofrem astrogliose reativa, contribuindo para o milieu inflamatório (Adamu *et al.*, 2024). Esta resposta é mediada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (como $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-6$), quimiocinas (como CCL_2 e $CXCL_{10}$) e a geração excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), que juntas exacerbam a vulnerabilidade neuronal (Alemán-Villa *et al.*, 2025; Fornari Laurindo *et al.*, 2024).

A relação entre neuroinflamação e o acúmulo de proteínas patológicas é bidirecional e forma ciclos de retroalimentação positiva (Zhang *et al.*, 2023). Agregados de A β , tau e α -syn atuam como padrões moleculares associados a danos (DAMPs), ativando receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) como os receptores do tipo Toll (TLR2 e TLR4) e o inflamassoma NLRP3 (Isik *et al.*, 2023). A ativação persistente dessas vias leva à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo, que por sua vez comprometem os mecanismos de autofagia e depuração proteica, resultando em maior acúmulo de agregados e morte neuronal programada por piroptose (Fornari Laurindo *et al.*, 2024; Isik *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços, persistem lacunas significativas no conhecimento que impedem a tradução desses achados em tratamentos eficazes. Giri *et al.* (2024) observam que a maioria das drogas aprovadas fornece apenas alívio sintomático, sem reverter a progressão da doença. Um dos principais desafios é a identificação de janelas terapêuticas ideais, uma vez que a inflamação pode ser benéfica nas fases iniciais e deletéria em estágios avançados (Alemán-Villa *et al.*, 2025).

Além disso, a heterogeneidade das respostas imunes entre os pacientes e as dificuldades de entrega de fármacos através da barreira hematoencefálica são barreiras críticas (Zhang *et al.*, 2023). A investigação detalhada desses mecanismos é, portanto, essencial para o desenvolvimento de terapias de precisão que possam modular seletivamente o sistema imune sem comprometer as funções fisiológicas essenciais do SNC (Alemán-Villa *et al.*, 2025; Müller e Di Benedetto, 2025).

Diante deste cenário, a justificativa deste estudo reside na necessidade imperativa de consolidar o conhecimento sobre as vias sinalizadoras convergentes entre diferentes patologias neurodegenerativas, visando a descoberta de novos alvos terapêuticos. O objetivo desta revisão é sintetizar as evidências científicas atuais sobre o papel da neuroinflamação como mecanismo central do desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, busca-se fornecer uma base teórica robusta que possa orientar futuras intervenções imunomoduladoras capazes de desacelerar ou interromper o curso clínico dessas patologias.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, conduzida conforme as seis etapas metodológicas propostas por Mendes, *et al.*, (2019): identificação do tema e elaboração da questão de pesquisa; definição dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos; categorização das produções selecionadas; avaliação crítica dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e síntese do conhecimento produzido.

A elaboração da questão norteadora fundamentou-se na estratégia PICO (*Population, Interest e Context*), amplamente utilizada na construção de perguntas de pesquisa em estudos de revisão. Nesse contexto, definiu-se como população (P) os indivíduos acometidos por doenças neurodegenerativas; como fenômeno de interesse (I), a neuroinflamação; e como contexto (Co), os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e na progressão das doenças neurodegenerativas.

Quadro 1 - Elaboração da pergunta norteadora através da estratégia PICO. Milagres, Ceará, Brasil, 2026.

Itens da estratégia	Componentes	DeCS	MeSH
População	Indivíduos com doenças neurodegenerativas	Doenças Neurodegenerativas	<i>Neurodegenerative Diseases</i>
Interesse	Neuroinflamação	Neuroinflamação	<i>Neuroinflammation</i>
Contexto	Progressão e fisiopatologia das doenças neurodegenerativas	Neurodegeneração	<i>Neurodegeneration</i>

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

A partir da estratégia PICO, elaborou-se a seguinte questão norteadora: Qual é o papel da neuroinflamação na fisiopatologia e progressão das doenças neurodegenerativas?

A busca dos estudos foi realizada em Dezembro de 2025 nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Base de Dados em Enfermagem (BDENF), acessadas por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), *Web of Science* e *Excerpta Medica Database* (EMBASE), acessadas por meio do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); além da *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Para a (formulação das estratégias de busca, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os *Medical Subject Headings* (MeSH) e os termos do vocabulário controlado Emtree, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2 - Estratégias de busca adaptadas dos artigos por meio do cruzamento dos DeCS e MeSH, Milagres, Ceará, Brasil, 2026.

Bases de dados	Estratégias de busca adaptadas
LILACS e BDENF	((("Doenças Neurodegenerativas") OR ("Neurodegeneração")) AND ("Neuroinflamação") OR ("Inflamação")) AND (("Progressão da Doença") OR ("Sistema Nervoso Central"))
MEDLINE	("Neurodegenerative Diseases"[Mesh] OR neurodegenerative disease* OR neurodegeneration) AND (Neuroinflammation OR neuroinflammatory response OR inflammation) AND ("Disease Progression"[Mesh]OR progressionOR pathophysiology)

SciELO	("doenças neurodegenerativas" OR neurodegeneração OR Alzheimer OR Parkinson) AND (neuroinflamação OR inflamação OR resposta neuroinflamatória)
Web of Science	TS= (("neurodegenerative disease*" OR "Alzheimer disease" OR "Parkinson disease" OR "amyotrophic lateral sclerosis" OR "Huntington disease")AND "Pneuroinflammation OR inflammation OR microgliaOR astrocyteOR "neuroimmune response"))
EMBASE	('neurodegenerative disease'/exp OR neurodegenerative disease* OR neurodegeneration) AND ('neuroinflammation'/exp OR neuroinflammation OR inflammation) AND ('disease progression'/exp OR progression OR pathophysiology)

AND: E; OR: OU; DeCS: Descritores em Ciências da Saúde; MeSH: Medical Subject Headings; LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde; BDENF: Base de Dados de Enfermagem; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; SciELO: Scientific Electronic Library Online; e EMBASE: Excerpta Medica Database.

Fonte: Dados extraídos do estudo (Elaboração própria).

Considerando a dinamicidade e a constante atualização das evidências científicas, foram estabelecidos como critérios de inclusão artigos originais publicados entre os anos de 2021 e 2026, disponíveis na íntegra e que abordassem a temática proposta. Foram excluídos estudos duplicados, publicações que não respondessem à questão norteadora, artigos fora do recorte temporal estabelecido, bem como editoriais, cartas ao editor, dissertações, teses e estudos de revisão.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi conduzido conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), garantindo transparência, rastreabilidade e rigor metodológico na seleção das evidências científicas (Page *et al.*, 2021).

Para a extração dos dados, elaborou-se um instrumento contendo informações referentes à identificação dos estudos, autoria, ano de publicação, periódico, objetivo, delineamento metodológico e principais resultados relacionados à assistência de enfermagem na prevenção do pé diabético.

Após a seleção dos estudos, procedeu-se à análise dos dados por meio da técnica de análise de conteúdo temática proposta por Minayo (2014). Essa abordagem permitiu a organização, interpretação e categorização dos achados, possibilitando a identificação de núcleos de sentido e a construção de categorias temáticas alinhadas ao objetivo da pesquisa.

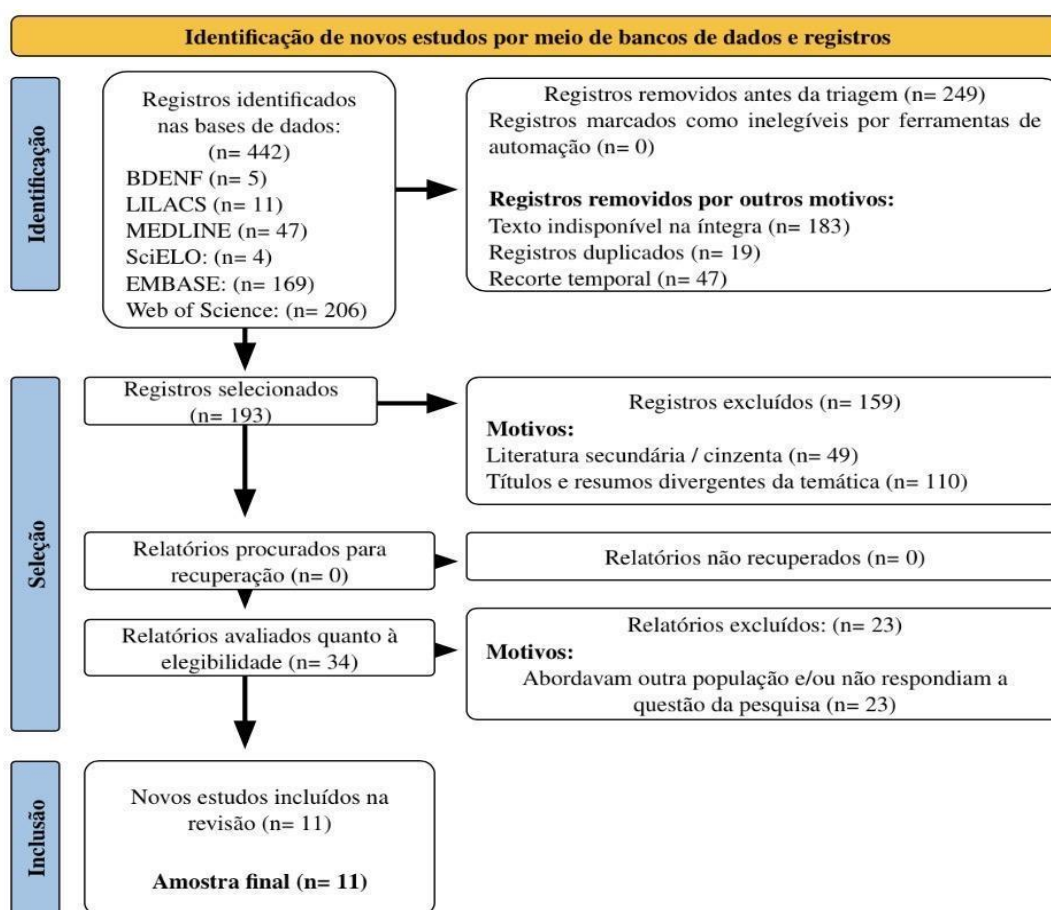
Em conformidade com a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde, não houve necessidade de submissão deste estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa, por se tratar de uma revisão integrativa da literatura baseada em dados de domínio público. Contudo, foram respeitados os princípios éticos relacionados à integridade científica, mediante

a adequada citação e referenciação de todas as obras utilizadas (Brasil, 2016).

RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou na identificação dos estudos potencialmente elegíveis para a revisão. Após as etapas de triagem, leitura na íntegra e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 11 artigos na amostra final. As produções selecionadas contemplam evidências relacionadas à assistência de enfermagem direcionada à prevenção do pé diabético no contexto da Estratégia Saúde da Família. O fluxograma detalhando o processo de seleção dos estudos está apresentado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos, em uso da adaptação do *Checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Milagres, Ceará, Brasil, 2026.



BDENF: Base de Dados de Enfermagem; SciELO: Scientific Electronic Library Online; LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; e EMBASE: Excerpta Medica dataBASE.

Fonte: Page *et al.*, 2021 (Adaptado).

Após a aplicação das estratégias de busca nas bases de dados (MEDLINE, LILACS, BDENF, SciELO, EMBASE e Web of Science), foram identificados 442 estudos. Desses, 249

(56,3%) foram excluídos antes da etapa de triagem por indisponibilidade do texto na íntegra (183), duplicidade (19) ou por estarem fora do recorte temporal estabelecido (47), resultando em 193 (43,7%) estudos selecionados.

Desta etapa, foram excluídos 159 registros (49 estudos de literatura secundária e/ou cinzenta e 110 com títulos e resumos divergentes da temática investigada), restando 34 (7,7%) artigos para a fase de avaliação da elegibilidade. Nessa etapa, 23 (5,2%) estudos foram excluídos por abordarem outra população e/ou por não responderem à questão da pesquisa, permanecendo 11 (2,5%) artigos para inclusão final na revisão.

Assim, a amostra final foi composta por onze estudos. O fluxograma apresentado na fonte detalha o processo de seleção e os motivos de exclusão em cada etapa.

Nesse sentido, o quadro 3 apresenta a caracterização dos estudos selecionados, incluindo título, autor, ano, método e Nível de Evidência Científica (NEC).

Quadro 3 – Caracterização dos estudos selecionados (título, autor, ano, periódico e método). Milagres, Ceará, Brasil, 2026.

Cod	Título	Autor e ano	Periódico e base de dados	Tipo de estudo e NEC
A1	<i>Neuroinflammation across the Spectrum of Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Therapeutic Frontiers</i>	Alemán-Villa et al., 2025 (México)	Neuroimmunomodulation (LILACS)	Revisão sistemática (N1)
A2	<i>The Role of Inflammation in Neurodegenerative Diseases: Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, and Multiple Sclerosis</i>	Folta et al., 2025 (Polônia)	Int. Journal of Molecular Sciences (Web of Science)	Pesquisa qualitativa (N4)
A3	<i>Neuroimmune crosstalk in chronic neuroinflammation: microglial interactions and immune modulation</i>	Müller e Di Benedetto, 2025 (Alemanha)	Frontiers in Cellular Neuroscience (MEDLINE)	Pesquisa quantitativa (N4)
A4	<i>The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets</i>	Adamu et al., 2024 (China)	Frontiers in Aging Neuroscience (MEDLINE)	Pesquisa quantitativa (N4)
A5	<i>Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression</i>	Fornari Laurindo et al., 2024 (Brasil)	Frontiers in Immunology (BDENF)	Estudo descritivo, com abordagem qualitativa (N4)
A6	<i>Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders: Current Knowledge and Therapeutic Implications</i>	Giri et al., 2024 (EUA)	Int. Journal of Molecular Sciences (EMBASE)	Estudo descritivo, com abordagem qualitativa (N4)
A7	<i>Role of neuroinflammation in neurodegeneration development</i>	Zhang et al., 2023 (China)	Signal Transduction and Targeted Therapy (Web of Science)	Pesquisa metodológica (N4)
A8	<i>Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets</i>	Gao et al., 2023 (China)	Signal Transduction and Targeted Therapy (Web of Science)	Pesquisa qualitativa, (N4)

A9	<i>Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease</i>	Isik et al., 2023 (Turquia)	Cells (MEDLINE)	Revisão sistemática (N1)
A10	<i>Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia</i>	Ahmad et al., 2022 (Índia)	Int. Journal of Molecular Sciences (EMBASE)	Estudo descritivo transversal e observacional (N4)
A11	<i>Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease</i>	Singh, D., 2022 (Índia)	Journal of Neuroinflammation (SciELO)	Revisão sistemática (N1)

A: Artigo; LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde; BDENF: Base de Dados de Enfermagem; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; EMBASE: Excerpta Medica Database; e Et al: E outros.

Fonte: Dados extraídos do estudo (Elaboração própria), 2026.

Observa-se que os estudos incluídos na revisão foram publicados entre os anos de 2022 e 2025, com predominância de publicações nos anos de 2024 e 2025, que concentraram três estudos cada (27,3%), seguidos de 2023 com três publicações (27,3%) e 2022 com dois estudos (18,2%).

Quanto à origem geográfica, verificou-se maior concentração de estudos desenvolvidos na China (3 estudos; 27,3%), seguida da Índia (2 estudos; 18,2%). Os demais estudos foram realizados em países distintos, incluindo México, Polônia, Alemanha, Brasil, Estados Unidos e Turquia, cada um representado por uma publicação (9,1%). Em relação às bases de dados, observou-se predominância de estudos recuperados na Web of Science, MEDLINE e EMBASE, com três publicações cada (27,3%), seguidas pela LILACS, que contribuiu com dois estudos (18,2%), e pelas bases BDENF e SciELO, com um estudo cada (9,1%).

Quanto ao delineamento metodológico, houve predomínio de estudos classificados como nível de evidência IV, totalizando oito publicações (72,7%), incluindo pesquisas qualitativas, quantitativas, metodológicas e estudos descritivos. As revisões sistemáticas corresponderam a três estudos (27,3%), classificados como nível de evidência I.

No que se refere ao Nível de Evidência Científica (NEC), verificou-se predominância do nível IV (72,7%), seguido do nível I (27,3%). Esses resultados evidenciam que a produção científica acerca da neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas é composta majoritariamente por estudos observacionais e descritivos, destacando a necessidade de investigações com maior rigor metodológico e níveis de evidência mais elevados para fortalecer o conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos e as possibilidades terapêuticas relacionadas ao tema.

No Quadro 4, apresentado a seguir, encontra-se a síntese dos principais resultados dos estudos analisados, bem como as intervenções de enfermagem descritas na literatura voltadas à prevenção do pé diabético no contexto da Estratégia Saúde da Família. O quadro sistematiza os achados mais relevantes, permitindo a visualização organizada das evidências identificadas nesta revisão integrativa.

Quadro 4 – Síntese dos principais achados e intervenções de enfermagem dos estudos selecionados. Milagres, Ceará, Brasil, 2026.

Categoria Temática	Síntese dos Estudos	Intervenções de Enfermagem
Papel das Células Gliais e Interação Celular (Crosstalk)	As células gliais (micróglia e astrócitos) são os principais reguladores da homeostase do SNC. Sob condições patológicas, elas transitam para fenótipos reativos (como DAM e MGnD), estabelecendo ciclos de retroalimentação neurotóxica que comprometem a barreira hematoencefálica e aceleram a morte neuronal.	Alemán-Villa <i>et al.</i> , 2025; Isik <i>et al.</i> , 2023; Adamu <i>et al.</i> , 2024; Müller e Di Benedetto, 2022
Vias de Sinalização e Mediadores	A inflamação crônica é sustentada por eixos moleculares centrais, destacando-se o fator NF-κB e o inflamassoma NLRP3 na regulação de citocinas pró-inflamatórias. Receptores como TLR2/4 reconhecem danos celulares, enquanto a via Nrf2 surge como o principal mecanismo protetor para mitigar o estresse oxidativo resultante.	Alemán-Villa <i>et al.</i> , 2025; Adamu <i>et al.</i> , 2024; Zhang <i>et al.</i> , 2023; Singh, 2022; Ahmad <i>et al.</i> , 2022.
Proteinopatias e Resposta Imune	Agregados de Aβ, tau e α-sinucleína atuam como DAMPs, sendo indutores ativos da neuroinflamação. A incapacidade microglial em depurar essas proteínas gera um ambiente inflamatório persistente que, paradoxalmente, favorece o desdobramento incorreto e a propagação de novas proteínas patológicas.	Alemán-Villa <i>et al.</i> , 2025; Isik <i>et al.</i> , 2023; Giri <i>et al.</i> , 2024; Foita <i>et al.</i> , 2025;
Envelhecimento e Influências Sistêmicas	O envelhecimento ("inflammaging") promove o priming glial, tornando as células hiper-reativas a novos estímulos. Evidências reforçam que a inflamação sistêmica e a disbiose intestinal modulam a resposta imune no SNC, indicando que a neurodegeneração possui componentes multissistêmicos e metabólicos.	Fornari Laurindo <i>et al.</i> , 2024; Müller e Di Benedetto, 2025; Zhang <i>et al.</i> , 2023; Ahmad <i>et al.</i> , 2022.
Fronteiras Terapêuticas e Translacionais	As estratégias atuais focam em terapias de precisão, como moduladores de TREM2 e nanomedicina, para superar a barreira hematoencefálica. Contudo, a lacuna translacional persiste devido à dificuldade em identificar janelas terapêuticas precoces e à heterogeneidade da resposta imune entre pacientes.	Fornari Laurindo <i>et al.</i> , 2024; Adamu <i>et al.</i> , 2024; Zhang <i>et al.</i> , 2023; Singh, 2022; Gao <i>et al.</i> , 2023.

Aβ: Proteína beta-amiloide; DAM: Micróglia associada à doença (Disease-associated microglia); DAMPs: Padrões moleculares associados a danos (Damage-associated molecular patterns); MGnD: Micróglia neurodegenerativa (Neurodegenerative microglial); NF-κB: Fator nuclear kappa B; NLRP3: Inflamassoma (NLR Family Pyrin Domain Containing 3); Nrf2: Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2; SNC: Sistema Nervoso Central (Central Nervous System); TLR2/4: Receptores do tipo Toll 2 e 4; TREM2: Receptor de gatilho expresso em células mieloides 2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2).

Fonte: Elaboração dos autores, 2026.

Em síntese, os 11 estudos incluídos nesta revisão evidenciam que a neuroinflamação desempenha papel central na fisiopatologia e na progressão das doenças neurodegenerativas, sendo caracterizada por uma complexa interação entre células gliais, mediadores inflamatórios e mecanismos neuroimunes. Os achados demonstram que a ativação persistente da micróglia e

dos astrócitos contribui para a manutenção de um ambiente pró-inflamatório no sistema nervoso central, favorecendo o dano neuronal progressivo e o agravamento das manifestações clínicas observadas em enfermidades como a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson.

Observa-se, ainda, que os estudos convergem ao apontar a comunicação neuroimune e a liberação de citocinas inflamatórias como processos fundamentais para a perpetuação da neurodegeneração. Paralelamente, as evidências destacam o potencial terapêutico de estratégias imunomoduladoras capazes de atuar sobre esses mecanismos, especialmente por meio da regulação da atividade microglial e da redução da resposta inflamatória exacerbada.

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos, os estudos ressaltam a necessidade de investigações adicionais que permitam esclarecer aspectos ainda pouco compreendidos da neuroinflamação, bem como desenvolver intervenções terapêuticas mais específicas e eficazes. Diante desse cenário, os achados desta revisão convergem para três eixos centrais que serão aprofundados na discussão: os mecanismos celulares e moleculares da neuroinflamação nas doenças neurodegenerativas; a participação da micróglia e dos astrócitos na progressão do dano neuronal; e as perspectivas terapêuticas baseadas na modulação da resposta neuroinflamatória.

DISCUSSÃO

11

MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES DA NEUROINFLAMAÇÃO NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A compreensão da neuroinflamação evoluiu de um fenômeno secundário para um componente central e dinâmico na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas (DNDs). Diferente da resposta inflamatória aguda, que possui caráter reparador, a neuroinflamação crônica manifesta-se como um estado imunológico persistente e desregulado que contribui ativamente para a disfunção sináptica e a morte neuronal progressiva. Estudos recentes indicam que esse processo é orquestrado por uma rede complexa de interações entre células gliais residentes e, ocasionalmente, células imunes periféricas que infiltram o parênquima cerebral após o comprometimento da barreira hematoencefálica (BHE). Como destacam Alemán-Villa *et al.* (2025), a neuroinflamação precede frequentemente o acúmulo visível de agregados proteicos, sugerindo que a sinalização imune inicial pode ser o gatilho para a formação de placas e emaranhados neurofibrilares.

Os mecanismos moleculares subjacentes a essa resposta envolvem a ativação de receptores de reconhecimento de padrões, como os receptores do tipo Toll (TLR2 e TLR4), que

detectam padrões moleculares associados a danos (DAMPs) liberados por neurônios lesionados ou proteínas mal dobradas, como a beta-amiloide ($A\beta$) e a alfa-sinucleína (α -syn). De acordo com Zhang *et al.* (2023), essa ligação ativa cascatas de sinalização, com destaque para o fator nuclear kappa B (NF- κ B), considerado um regulador "pioneiro" na transcrição de genes pró-inflamatórios (Müller e Di Benedetto, 2025). A via NF- κ B promove a liberação massiva de citocinas citotóxicas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 beta (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6), que amplificam o dano tecidual e perpetuam o ambiente inflamatório. Paralelamente, o inflamassoma NLRP3 surge como um nó crítico que processa a maturação da IL-1 β e da IL-18, mediando uma forma de morte celular programada inflamatória conhecida como piroptose.

O estresse oxidativo atua como um catalisador nesse cenário, formando um ciclo de retroalimentação deletéria. A ativação glial crônica leva à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), que danificam o DNA mitocondrial e as membranas lipídicas neuronais. Fornari Laurindo *et al.* (2024) observam que a exacerbação do estresse oxidativo compromete a função mitocondrial, reduzindo a produção de ATP necessária para a homeostase neuronal e exacerbando a vulnerabilidade celular.

Inversamente, mecanismos protetores como a via Nrf2, que regula a resposta antioxidante, encontram-se frequentemente diminuídos em cérebros neurodegenerativos, impedindo a resolução da inflamação e favorecendo a progressão da doença. Assim, a neuroinflamação não é apenas uma resposta ao dano, mas um motor ativo que utiliza citocinas e estresse oxidativo para desestabilizar as redes neurais.

PARTICIPAÇÃO DA MICRÓGLIA E DOS ASTRÓCITOS NA PROGRESSÃO DO DANO NEURONAL

A micróglia e os astrócitos desempenham papéis protagonistas na manutenção da homeostase e na exacerbação da patologia. Sob condições fisiológicas, as micróglias atuam na vigilância imunológica e na poda sináptica, enquanto os astrócitos fornecem suporte metabólico e mantêm a integridade da BHE. Contudo, nas DNDs, essas células sofrem alterações fenotípicas dramáticas. Isik *et al.* (2023) descrevem que a micróglia transita de um estado ramificado e homeostático para uma forma amoeboidal reativa, frequentemente categorizada nos fenótipos M1 (pró-inflamatório) e M2 (anti-inflamatório). Embora essa classificação binária seja considerada simplista pela literatura atual, ela auxilia na compreensão da polarização funcional: o fenótipo M1 secreta mediadores neurotóxicos, enquanto o M2 está

associado à liberação de fatores neurotróficos, como BDNF e TGF- β , e à depuração de detritos celulares.

Estudos de transcriptômica revelaram estados microgliais mais específicos, como as micróglia associadas à doença (DAM) e as micróglia neurodegenerativas (MGnD), que são marcadas pela expressão de genes como *TREM2* e *APOE*. Gao *et al.* (2023) enfatizam que, embora as DAM inicialmente tentem conter a patologia através da fagocitose de agregados de A β , a ativação persistente e o excesso de carga proteica levam à exaustão microglial e à perda da capacidade de depuração, resultando no acúmulo de proteínas tóxicas e na destruição de sinapses saudáveis. Essa falha microglial é agravada pelo *priming* glial decorrente do envelhecimento, onde as células se tornam hiper-responsivas a estímulos inflamatórios secundários.

Os astrócitos também contribuem significativamente para a progressão do dano por meio da astrogliose reativa. Sob o estímulo de citocinas liberadas pela micróglia (como IL-1 α e TNF- α), os astrócitos podem adotar um fenótipo A1 neurotóxico, que perde a capacidade de promover a formação de sinapses e passa a induzir a morte de neurônios e oligodendrócitos. Singh (2022) destaca que essa comunicação bidirecional ou *crosstalk* entre glia e neurônios cria um milieu neurotóxico autorregenerativo. Por exemplo, neurônios em sofrimento liberam sinais de estresse que ativam ainda mais a glia, que por sua vez secreta mais citocinas e ROS, acelerando o declínio cognitivo e motor observado em pacientes com Alzheimer e Parkinson (Müller e Di Benedetto, 2025). Lacunas ainda permanecem quanto à heterogeneidade desses fenótipos gliais em diferentes regiões do cérebro e como reverter seletivamente as populações tóxicas sem comprometer as funções vitais da glia.

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS BASEADAS NA MODULAÇÃO DA RESPOSTA NEUROINFLAMATÓRIA

A identificação da neuroinflamação como mecanismo central abriu novas fronteiras terapêuticas que buscam ir além do alívio sintomático. As estratégias discutidas nos estudos incluem o reposicionamento de drogas, terapias imunomoduladoras direcionadas e intervenções genéticas (Müller e Di Benedetto, 2025). Agentes que inibem o inflamassoma NLRP3, como o MCC950, demonstraram eficácia em modelos animais ao reduzir a carga amiloide e preservar a integridade dopaminérgica, embora sua translação clínica ainda enfrente desafios de segurança e especificidade. Outra via promissora é o agonismo de *TREM2* para restaurar a função

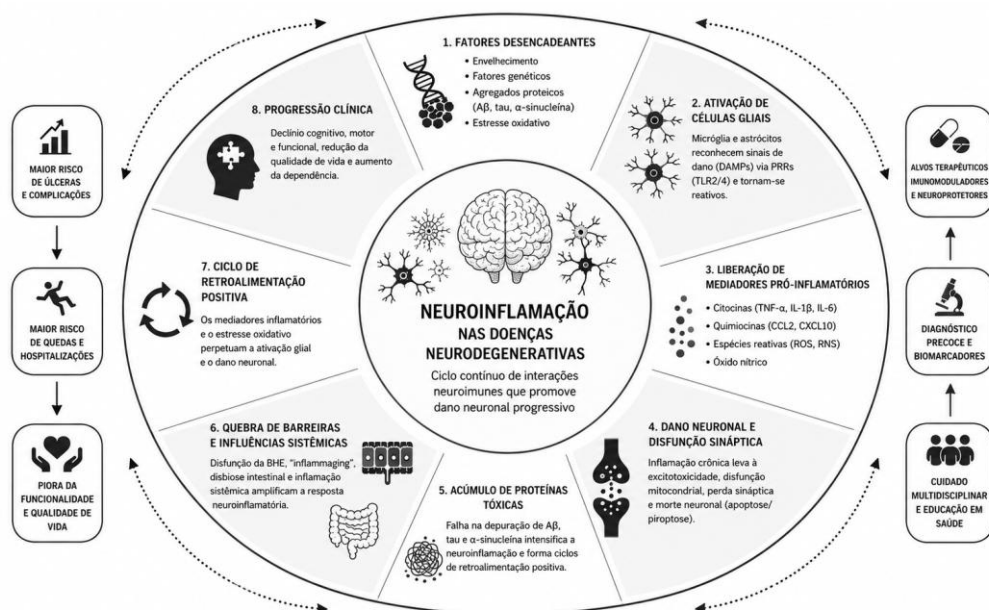
fagocítica da micróglia, com anticorpos agonistas já em fases iniciais de ensaios clínicos para a Doença de Alzheimer (Zhang *et al.*, 2023; Gao *et al.*, 2023).

O uso de canabinoides, especificamente agonistas do receptor CB₂, tem sido explorado por sua capacidade de suprimir a ativação microglial prejudicial e reduzir o estresse oxidativo sem induzir efeitos psicoativos significativos. Além disso, compostos polifenólicos como o resveratrol e a curcumina são citados por sua habilidade em modular o eixo NF-κB/Nrf2, promovendo um ambiente anti-inflamatório e neuroprotetor. No entanto, a aplicabilidade clínica dessas evidências é limitada pela baixa biodisponibilidade e pela dificuldade em atravessar a BHE, o que tem impulsionado o desenvolvimento de sistemas de entrega baseados em nanotecnologia. Adamu *et al.* (2024) destacam que nanopartículas e exossomos modificados representam o futuro da terapia de precisão, permitindo que moduladores imunes atinjam alvos específicos no SNC com maior eficácia e menores efeitos colaterais sistêmicos.

Apesar do otimismo, as limitações atuais são significativas. Muitas terapias que obtiveram sucesso em modelos pré-clínicos falharam em humanos devido à administração tardia, em estágios onde a morte neuronal já é irreversível (Gao *et al.*, 2023). Por isso, o desenvolvimento de biomarcadores precoces é urgente. A imagem por PET utilizando ligantes de TSPO para visualizar a ativação glial *in vivo* e a análise de biomarcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano (LCR), como o sTREM2, são ferramentas cruciais para identificar a janela terapêutica ideal e estratificar pacientes para tratamentos personalizados. A translação bem-sucedida dependerá de ensaios clínicos que considerem a temporalidade da inflamação e a heterogeneidade individual das respostas imunes.

Os achados desta revisão permitem compreender a neuroinflamação como um processo dinâmico e autorreforçado, caracterizado pela interação entre fatores desencadeantes, ativação glial, liberação de mediadores inflamatórios, dano neuronal e progressão clínica. Essa relação é sintetizada na Figura 2.

Figura 2 – Representação do ciclo de retroalimentação neuroinflamatória envolvido na progressão das doenças neurodegenerativas. Milagres, Ceará, Brasil, 2026.



Fonte: Elaborado pelos autores (2026), com base em Alemán-Villa *et al.* (2025), Adamu *et al.* (2024), Zhang *et al.* (2023), Gao *et al.* (2023), Isik *et al.* (2023), Singh (2022) e Müller e Di Benedetto (2025).

Conforme demonstrado na Figura 2, a neuroinflamação configura-se como um processo cíclico e autossustentado, no qual fatores desencadeantes, como envelhecimento, predisposição genética e acúmulo de proteínas mal dobradas, promovem a ativação persistente das células gliais. Essa ativação favorece a liberação de mediadores pró-inflamatórios, intensifica o estresse oxidativo e contribui para a disfunção neuronal progressiva. Paralelamente, o comprometimento dos mecanismos de depuração proteica e das barreiras neuroimunes reforça a manutenção desse ambiente inflamatório, estabelecendo ciclos de retroalimentação positiva que aceleram a progressão das doenças neurodegenerativas.

Esta revisão integrativa consolida a neuroinflamação como um processo orquestrado e causal, e não meramente reativo, nas doenças neurodegenerativas. A convergência de evidências aponta que a falha nas interações micróglio-astrócito-neurônio e a desregulação de vias como NF- κ B e NLRP3 sustentam um ambiente neurotóxico que impulsiona a patologia.

No entanto, lacunas críticas persistem, especialmente na identificação de biomarcadores específicos que permitam distinguir entre respostas inflamatórias benéficas e deletérias em tempo real no paciente. As perspectivas futuras para a pesquisa devem focar na validação de terapias de precisão, como a modulação genética via CRISPR e a nanomedicina, além da

exploração do eixo intestino-cérebro como um modulador sistêmico da inflamação central. A transição de tratamentos sintomáticos para estratégias modificadoras da doença dependerá de uma abordagem multidisciplinar que integre imunologia, genética e neurologia clínica para intervir precocemente nas cascatas inflamatórias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa evidenciou que a neuroinflamação desempenha papel central na fisiopatologia e na progressão das doenças neurodegenerativas, configurando-se como um mecanismo ativo e multifatorial que contribui para a perpetuação do dano neuronal. As evidências analisadas demonstraram que a ativação persistente da micróglia e dos astrócitos, associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias, ao estresse oxidativo e à disfunção dos mecanismos de depuração proteica, estabelece ciclos de retroalimentação positiva capazes de acelerar a neurodegeneração.

Observou-se que diferentes doenças neurodegenerativas compartilham vias inflamatórias convergentes, destacando a participação de mediadores como NF- κ B, NLRP3, TLR2/4 e espécies reativas de oxigênio, os quais promovem alterações celulares e moleculares responsáveis pelo comprometimento progressivo das funções cognitivas e motoras. Além disso, fatores sistêmicos, como envelhecimento, inflamação periférica e disbiose intestinal, demonstraram influenciar significativamente a resposta neuroimune, reforçando a natureza multifatorial dessas enfermidades.

No campo terapêutico, os estudos apontam avanços promissores relacionados à modulação da resposta neuroinflamatória, incluindo terapias direcionadas à micróglia, inibidores de vias inflamatórias específicas, imunomoduladores e estratégias baseadas em nanotecnologia. Entretanto, persistem desafios importantes relacionados à identificação de biomarcadores precoces, à heterogeneidade das respostas imunes individuais e à transposição da barreira hematoencefálica, fatores que ainda limitam a aplicação clínica dessas abordagens.

Conclui-se que a neuroinflamação representa um importante alvo terapêutico para o desenvolvimento de intervenções capazes de modificar a história natural das doenças neurodegenerativas. Nesse contexto, torna-se fundamental o fortalecimento de pesquisas translacionais que integrem conhecimentos da imunologia, neurociência molecular e prática clínica, visando à identificação de estratégias terapêuticas mais precisas, seguras e eficazes para retardar ou interromper a progressão dessas doenças.

REFERÊNCIAS

ADAMU A, et al. The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2024; 16: 1347987.

AHMAD MA, et al. Neuroinflammation: A Potential Risk for Dementia. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(2): 616.

ALEMÁN-VILLA KM, et al. Neuroinflammation across the Spectrum of Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Therapeutic Frontiers. *Neuroimmunomodulation*, 2025; 32: 278-305.

FOLTA J, RZEPKA Z, WRZEŚNIOK D. The Role of Inflammation in Neurodegenerative Diseases: Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, and Multiple Sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025; 26: 5177.

FORNARI LAURINDO L, et al. Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression. *Frontiers in Immunology*, 2024; 14: 1305933.

GAO C, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023; 8(359).

GIRI PM, et al. Neuroinflammation in Neurodegenerative Disorders: Current Knowledge and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024; 25(3995).

ISIK S, et al. Microglia Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Cells*, 2023; 12(10): 1012.

MENDES KDS, et al. Uso de gerenciamento de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto & Contexto-Enfermagem*, 2019; 28: e20170204.

MINAYO MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 14 ed. São Paulo: Hucitec, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

MÜLLER L, DI BENEDETTO S. Neuroimmune crosstalk in chronic neuroinflammation: microglial interactions and immune modulation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2025; 19: 1575022.

PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372: 71.

SINGH D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 2022; 19(206).

ZHANG W, et al. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023; 8(267).