



A NEUROINFLAMAÇÃO COMO MECANISMO MODULADOR DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Samuel Henrique Belardinuci de Freitas Branco¹, Vitor Nicola Peres², Livia Maria Della Porta Cosac³

¹Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, campus Ribeirão Preto, Brasil
(samuel.branco@sou.unaerp.edu.br)

^{2,3}Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, campus Ribeirão Preto, Brasil.

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA), principal causa de demência no mundo, apresenta importante participação de mecanismos neuroinflamatórios em sua fisiopatologia. Este estudo objetiva analisar o papel da neuroinflamação na progressão da DA, com ênfase na ativação glial, no inflamassoma NLRP3 e na interação com a proteína tau. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura nas bases PubMed, SciELO e Google Scholar, com o objetivo de identificar biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Neuroinflamação; Micróglia; Inflamassoma NLRP3; Neurodegeneração

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) configura-se como a principal patologia neurodegenerativa no mundo, correspondendo cerca de 60-70% dos casos de demência, tornando-a um dos maiores desafios contemporâneos em saúde pública, sobretudo em decorrência do envelhecimento populacional progressivo. Caracteriza-se como uma enfermidade neurodegenerativa crônica, de curso insidioso e progressivo, responsável por deterioração cognitiva, prejuízo funcional e alterações comportamentais que comprometem significativamente a autonomia do indivíduo acometido. Estima-se que milhões de pessoas estejam afetadas globalmente, com tendência de crescimento exponencial nas próximas décadas, o que impõe elevado impacto socioeconômico e sobrecarga aos sistemas de saúde (RIBEIRO et al., 2024; ALVIM et al., 2024).

Do ponto de vista fisiopatológico, a DA é classicamente moldada através de dois pilares centrais: acúmulo extracelular de placas de β -amiloide (A β), geradas pela clivagem anômala da Proteína Precursora Amiloide (APP) através da via amiloidogênica; e formação intracelular de emaranhados neurofibrilares (NFTs) compostos por proteína tau hiperfosforilada, culminando em disfunção sináptica, perda neuronal e atrofia cerebral progressiva (ALVIM et al., 2024; RIBEIRO et al., 2024). Entretanto, avanços recentes na compreensão da doença têm evidenciado que tais alterações não ocorrem de forma isolada, mas sim em um cenário biológico complexo, no qual processos inflamatórios

desempenham papel central na criação de um ciclo vicioso, perpetuando o dano neuronal (THAKUR et al., 2023; CHEN; YU, 2023).

Nesse contexto, a neuroinflamação emerge como um dos principais mecanismos moduladores da progressão da DA. A micróglia, ao reconhecer agregados proteicos como a β -amiloide, sofre ativação fenotípica e passa a liberar citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e mediadores inflamatórios que intensificam o dano neuronal (PREGO et al., 2023; RESENDE; BRAND, 2022).

Outrossim, além da micróglia, os astrócitos exercem papel fundamental na modulação do microambiente inflamatório cerebral. Quando submetidos a estímulos persistentes, podem adquirir perfil pró-inflamatório, contribuindo para a perda da homeostase neural e intensificação do dano sináptico (SANTOS et al., 2024; SINGH, 2022). Tal cenário reforça que a neuroinflamação não constitui apenas fenômeno secundário, mas sim componente ativo da cascata patogênica da DA.

Ademais, a ativação do inflamassoma NLRP3 tem sido descrita como um dos principais eixos moleculares envolvidos na interface entre depósito amiloide e resposta inflamatória exacerbada. A ativação desse complexo multiproteico promove a liberação da caspase-1 e ativação de interleucinas inflamatórias, como IL-1 β e IL-18, perpetuando um ciclo de neurotoxicidade e degeneração progressiva (MARTINS, 2023; SILVA, L. E., 2023). Evidências apontam que a desregulação desse sistema está



associada ao agravamento do comprometimento cognitivo e à progressão clínica da doença (PREGO et al., 2023; DIAS et al., 2024).

Nesse âmbito, estudos recentes apontam a neuroinflamação como componente central na fisiopatologia da DA, atuando não apenas como resposta secundária, mas como potencializadora da degeneração neuronal (RESENDE; BRAND, 2022; PREGO et al., 2023). A ativação crônica de micróglias e astrócitos, bem como a participação do inflamassoma NLRP3, têm sido associadas à amplificação do dano sináptico e à progressão clínica da demência (THAKUR et al., 2023; MARTINS et al., 2023).

Assim, considerando a elevada relevância clínica e epidemiológica da DA e as evidências crescentes acerca do papel da neuroinflamação em sua progressão, justifica-se a análise aprofundada dessa correlação, a fim de contribuir para a ampliação do conhecimento científico e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes no enfrentamento dessa condição.

Diante desse cenário, o trabalho tem como objetivo investigar, organizar e sistematizar as informações mais atuais sobre o papel da neuroinflamação como mecanismo modulador da fisiopatologia da DA, enfatizando a participação da ativação microglial, do inflamassoma NLRP3 e da progressão da neurodegeneração.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada por meio de busca bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Scholar. A coleta dos estudos foi conduzida entre janeiro e abril de 2026, priorizando publicações nos idiomas português e inglês, publicadas entre os anos de 2020 e 2025.

Foram utilizados os descritores “Doença de Alzheimer”, “neuroinflamação”, “inflamassoma NLRP3”, “tau pathology” e “neurodegenerative diseases”, empregados de forma isolada e combinada durante as estratégias de busca.

Foram incluídos artigos originais, revisões de literatura e estudos experimentais que abordassem a relação entre neuroinflamação e Doença de Alzheimer, contemplando aspectos fisiopatológicos, moleculares, celulares e terapêuticos. Foram excluídos estudos duplicados, publicações sem acesso ao texto completo, trabalhos publicados fora do período estabelecido e artigos que não apresentassem relação direta com a temática proposta.

Após a seleção, os estudos foram analisados de forma descritiva, buscando identificar os principais

mecanismos neuroinflamatórios envolvidos na fisiopatologia da doença, bem como potenciais biomarcadores e perspectivas terapêuticas relacionadas à modulação da resposta inflamatória.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A micróglio, principal célula imunológica residente do sistema nervoso central, desempenha papel ambivalente na DA. Conforme descrito por Santos et al. (2024), essas células reconhecem agregados de A β por meio de receptores específicos e promovem sua fagocitose. Contudo, Singh (2022) ressalta que, sob estímulo prolongado, a micróglio assume fenótipo pró-inflamatório, liberando citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , além de espécies reativas de oxigênio, que intensificam a lesão sináptica.

Al-Ghraiyyah et al. (2022) enfatizam que a ativação glial crônica estabelece um microambiente neurotóxico capaz de perpetuar o ciclo de degeneração neuronal. Tal processo envolve sinalizações intracelulares complexas, incluindo a ativação do inflamassoma NLRP3, estrutura multiproteica responsável pela maturação de citocinas pró-inflamatórias. Martins (2023) evidencia associação entre alterações metabólicas, como dislipidemias, e ativação do inflamassoma NLRP3, sugerindo que fatores sistêmicos podem potencializar a resposta inflamatória cerebral.

Silva, L. E. (2023), ao realizar análise bibliométrica sobre o inflamassoma NLRP3 na DA, demonstra crescimento substancial das publicações relacionadas ao tema entre 2020 e 2021, consolidando o NLRP3 como alvo estratégico na investigação da neuroinflamação. Al-Ghraiyyah et al. (2022) corroboram essa perspectiva ao descrever que a ativação exacerbada do inflamassoma contribui para a amplificação da cascata inflamatória e para o agravamento do dano neuronal.

A interação entre neuroinflamação e patologia tau também tem sido amplamente discutida. Chen e Yu (2023) apontam que mediadores inflamatórios favorecem a hiperfosforilação da proteína tau e sua propagação transneuronal, ampliando a extensão do comprometimento cerebral. De forma complementar, Sun et al. (2021), em modelo experimental murino, demonstraram que a redução da neuroinflamação esteve associada à diminuição da patologia tau, reforçando a interdependência entre processos inflamatórios e alterações proteicas.

Em conjunto, esses achados sugerem que a neuroinflamação não apenas acompanha as alterações neuropatológicas clássicas da DA, mas interage diretamente com elas, contribuindo para a perpetuação de mecanismos neurodegenerativos e para a progressão clínica da doença. Tal interação reforça a compreensão de que os processos



inflamatórios participam ativamente da fisiopatologia da enfermidade, constituindo um importante elo entre a deposição de A β , a patologia tau e o declínio cognitivo progressivo.

No que concerne às estratégias terapêuticas, Da Silva et al. (2025) enfatizam que a modulação da neuroinflamação representa abordagem emergente no tratamento das doenças neurodegenerativas. Prego et al. (2023) discutem potenciais alvos terapêuticos, incluindo inibidores do inflamassoma, moduladores microgлияis e bloqueadores de citocinas pró-inflamatórias. Thakur et al. (2023) reforçam que o avanço na compreensão das vias moleculares inflamatórias abre novas perspectivas para terapias modificadoras da doença.

Alvim et al. (2024) e Ribeiro et al. (2024) destacam que, apesar dos avanços no entendimento fisiopatológico, ainda não há tratamento curativo para a DA, o que torna imprescindível o aprofundamento das investigações sobre mecanismos como a neuroinflamação. As evidências analisadas sugerem que a resposta inflamatória cerebral não atua apenas como consequência da deposição de β -amiloide e da patologia tau, mas como elemento ativo capaz de amplificar e perpetuar a degeneração neuronal. Nesse contexto, a ativação crônica de micrógлияs e astrócitos, associada ao inflamassoma NLRP3, contribui para a manutenção de um microambiente neurotóxico que favorece o agravamento clínico da doença.

Dessa forma, a neuroinflamação deve ser compreendida como um dos principais eixos fisiopatológicos da DA, e não apenas como consequência do processo neurodegenerativo, mas como participante ativo de sua progressão, representando potencial alvo para estratégias terapêuticas modificadoras da doença.

CONCLUSÃO

A literatura analisada evidencia que a neuroinflamação ocupa posição central na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, não podendo ser compreendida apenas como uma resposta secundária ao acúmulo de β -amiloide e à formação de emaranhados neurofibrilares. As evidências atuais indicam que a ativação crônica de micrógлияs e astrócitos, associada à sinalização inflamatória mediada pelo inflamassoma NLRP3, participa ativamente da manutenção e amplificação da neurodegeneração, estabelecendo um ciclo autossustentado de dano neuronal, disfunção sináptica e declínio cognitivo progressivo.

Dessa forma, a neuroinflamação deve ser reconhecida como componente ativo e modulador da progressão da doença, atuando não apenas como consequência das alterações neuropatológicas

clássicas, mas também como mecanismo capaz de influenciar diretamente sua evolução clínica. Tal perspectiva reforça a necessidade de incorporar a modulação da resposta inflamatória ao conjunto de estratégias investigadas para o diagnóstico precoce e para o desenvolvimento de terapias modificadoras da Doença de Alzheimer, capazes de interferir em sua história natural.

REFERÊNCIAS

- AL-GHRAIYBAH, N. F. et al. Glial cell-mediated neuroinflammation in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 18, p. 10572, 2022.
- ALVIM, A. L. et al. Avanços na compreensão patogênica, etiológica, diagnóstica e terapêutica da doença de Alzheimer: uma revisão abrangente. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 4, p. e72106, 2024.
- CHEN, Y.; YU, Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation. *Journal of Neuroinflammation*, v. 20, n. 1, p. 165, 2023.
- DA SILVA, C. O. et al. Neuroinflamação e doenças neurodegenerativas: da patogênese às estratégias terapêuticas. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 7, n. 12, p. 1473–1492, 2025.
- DIAS, I. O. et al. Papel da neuroinflamação na patogênese da Doença de Alzheimer. In: *Papel da neuroinflamação na patogênese da Doença de Alzheimer*. [S. l.]: Editora Pasteur, 2024.
- MARTINS, G. L. Estudo da associação entre doença de Alzheimer, alterações dos níveis periféricos de colesterol e resposta inflamatória relacionada ao inflamassoma NLRP3. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas – Fisiologia e Farmacologia). Universidade Federal de Minas Gerais, 2023.
- PREGO, F. T. et al. Neuroinflamação na Doença de Alzheimer: mecanismos patológicos e potenciais alvos terapêuticos. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 4, p. 15540–15551, 2023.
- RESENDE, A. C.; BRAND, C. Os impactos da neuroinflamação na Doença de Alzheimer. *Clinical & Biomedical Research*, v. 42, n. 4, 2022.
- RIBEIRO, M. P. et al. Doença de Alzheimer: avanços na fisiopatologia, diagnóstico e perspectivas terapêuticas. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 9, p. e76354, 2024.
- SANTOS, L. H. C. dos et al. Influence of glial cells in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 4, p. e1913445475, 2024.



SILVA, L. E. Papel do inflamassoma NLRP3 na Doença de Alzheimer: análise bibliométrica da literatura publicada na Web of Science entre 2020 e 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal de Santa Catarina, 2022.

SINGH, D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, n. 1, p. 206, 2022.

SUN, X. Y. et al. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 1, p. 131, 2021.

THAKUR, S. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics. *Inflammation*, v. 46, n. 1, p. 1–17, 2023.