



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

Volume 19

Índices para catálogo sistemático:

1. Ciências da Saúde: estudos 610

Obra sem financiamento de órgão público ou privado

Os trabalhos publicados foram submetidos a revisão e avaliação por pares (duplo cego), com respectivas cartas de aceite no sistema da editora.

A obra é fruto de estudos e pesquisas da seção de Estudos Interdisciplinares em Ciências das Saúde da Coleção de livros Estudos Avançados em Saúde e Natureza



**Filipe Lins dos Santos
Presidente e Editor Sênior da Periodicojs**

CNPJ: 39.865.437/0001-23

Rua Josias Lopes Braga, n. 437, Bancários, João Pessoa - PB - Brasil
website: www.periodicojs.com.br
instagram: @periodicojs

Capítulo 29

NEUROINFLAMAÇÃO E ATIVAÇÃO MICROBIAL COMO MECANISMO CENTRAL NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DOS ALVOS TERAPÊUTICOS EMERGENTES



NEUROINFLAMAÇÃO E ATIVAÇÃO MICROBIAL COMO MECANISMO CENTRAL NA PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO DOS ALVOS TERAPÊUTICOS EMERGENTES

NEUROINFLAMMATION AND MICROBIAL ACTIVATION AS A CENTRAL MECHANISM IN THE PROGRESSION OF ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW OF EMERGING THERAPEUTIC TARGETS

Erivelto Evangelista Filho¹

Ana Carolina Alves²

Ian Miguel Freitas³

Camila Teles Rodrigues⁴

Resumo: A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência neurodegenerativa, caracterizada clinicamente por declínio cognitivo progressivo e, histopatologicamente, pelo acúmulo de placas β -amiloides e emaranhados neurofibrilares. Nas últimas décadas, a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da DA expandiu-se além da hipótese amiloide, evidenciando a neuroinflamação crônica e a ativação microglial como fatores centrais na progressão da doença. A ativação persistente das células da glia pode exacerbar a perda neuronal por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e alterações na barreira hematoencefálica, além de sugerir a influência de fatores microbianos na modulação do eixo intestino-cérebro. O objetivo visa reunir e analisar criticamente a produção científica recente sobre os mecanismos de

1 Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Roraima (UFRR)

2 Graduada em Medicina pela Universidad Cristiana de Bolivia (revalidado pela Universidade Federal de Uberlândia – UFU)

3 Graduado em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

4 Graduada em Medicina pela Universidade Vila Velha (UVV)



neuroinflamação e ativação microbiana na DA, com foco em potenciais alvos terapêuticos emergentes que visam modular a resposta inflamatória e retardar a progressão da doença. Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, descritivo e analítico. Foram incluídas publicações nacionais e internacionais indexadas nas bases SciELO, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science, publicadas entre 2019 e 2024, priorizando artigos de revisão sistemática, estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, além de ensaios clínicos em andamento. Os descritores utilizados incluíram “Doença de Alzheimer”, “neuroinflamação”, “ativação microglial”, “microbiota” e “alvos terapêuticos”. As evidências revisadas reforçam que a ativação crônica da microglia exerce papel duplo: enquanto uma resposta microglial inicial é neuroprotetora, sua ativação sustentada favorece um ambiente neurotóxico. Citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6 perpetuam o ciclo inflamatório, contribuindo para disfunção sináptica e morte neuronal. Paralelamente, estudos recentes destacam a possível participação da microbiota intestinal na modulação da neuroinflamação, por meio de metabólitos neuroativos e translocação de lipopolissacarídeos (LPS), sugerindo o eixo intestino-cérebro como alvo potencial. Diversas abordagens terapêuticas emergem nesse contexto: inibidores seletivos de inflamasoma NLRP3, moduladores de receptores Toll-like (TLRs), anticorpos monoclonais anti-amiloides com ação imunomodulatória e probióticos capazes de restaurar o equilíbrio microbiano. Ensaios clínicos preliminares têm demonstrado resultados promissores, mas ainda há lacunas quanto à eficácia a longo prazo e à segurança dessas intervenções. A neuroinflamação e a ativação microbiana configuram-se como elementos centrais na patogênese e progressão da DA, expandindo o horizonte terapêutico para além do foco tradicional no β -amiloide. O entendimento aprofundado das vias inflamatórias e da interação intestino-cérebro pode subsidiar o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas, capazes de retardar o curso da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Pesquisas translacionais e ensaios clínicos robustos são imprescindíveis para consolidar esses alvos como estratégias terapêuticas viáveis.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Neurologia; Neuroinflamação.



Abstract: Alzheimer’s disease (AD) is the most prevalent form of neurodegenerative dementia, clinically characterized by progressive cognitive decline and, histopathologically, by the accumulation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles. In recent decades, understanding of the pathophysiological mechanisms of AD has expanded beyond the amyloid hypothesis, highlighting chronic neuroinflammation and microglial activation as central factors in disease progression. Persistent activation of glial cells can exacerbate neuronal loss through the release of pro-inflammatory cytokines, reactive oxygen species, and alterations in the blood-brain barrier, in addition to suggesting the influence of microbial factors in modulating the gut-brain axis. The objective is to gather and critically analyze recent scientific production on the mechanisms of neuroinflammation and microbial activation in AD, focusing on potential emerging therapeutic targets that aim to modulate the inflammatory response and slow disease progression. This work consists of a qualitative, descriptive, and analytical literature review. National and international publications indexed in the SciELO, LILACS, PubMed, Scopus, and Web of Science databases, published between 2019 and 2024, were included, prioritizing systematic review articles, in vitro and in vivo experimental studies, and ongoing clinical trials. The descriptors used included “Alzheimer’s disease,” “neuroinflammation,” “microglial activation,” “microbiota,” and “therapeutic targets.” The reviewed evidence reinforces that chronic microglial activation plays a dual role: while an initial microglial response is neuroprotective, its sustained activation favors a neurotoxic environment. Cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-6 perpetuate the inflammatory cycle, contributing to synaptic dysfunction and neuronal death. At the same time, recent studies highlight the possible participation of the gut microbiota in modulating neuroinflammation through neuroactive metabolites and lipopolysaccharide (LPS) translocation, suggesting the gut-brain axis as a potential target. Several therapeutic approaches are emerging in this context: selective NLRP3 inflammasome inhibitors, Toll-like receptor (TLR) modulators, anti-amyloid monoclonal antibodies with immunomodulatory action, and probiotics capable of restoring microbial balance. Preliminary clinical trials have shown promising results, but there are still gaps in the long-term efficacy and



safety of these interventions. Neuroinflammation and microbial activation are central elements in the pathogenesis and progression of AD, expanding the therapeutic horizon beyond the traditional focus on β -amyloid. A deeper understanding of inflammatory pathways and the gut-brain interaction may support the development of more effective and personalized therapies capable of slowing the course of the disease and improving patients' quality of life. Translational research and robust clinical trials are essential to consolidate these targets as viable therapeutic strategies.

Keywords: Alzheimer's Disease; Neurology; Neuroinflammation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência neurodegenerativa, caracterizada clinicamente por comprometimento progressivo da memória, déficit cognitivo global e alterações comportamentais. Nas últimas décadas, o entendimento sobre os mecanismos patológicos da DA evoluiu substancialmente, ultrapassando a clássica hipótese amiloide-tau para incluir processos de neuroinflamação crônica como peça chave na perpetuação do dano neuronal (HENRIQUES et al., 2021).

Evidências experimentais e clínicas sugerem que a ativação crônica da microglia, principal célula imunológica do sistema nervoso central, desempenha um papel duplo: inicialmente protetor, mas potencialmente neurotóxico quando desregulado, contribuindo para o acúmulo de beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína tau. Esse processo resulta em um ciclo vicioso de resposta inflamatória que acelera a neurodegeneração (SANTOS; MOREIRA e LIMA, 2022).

Além disso, estudos recentes destacam o papel de agentes infecciosos e alterações na microbiota intestinal como possíveis gatilhos da resposta neuroinflamatória na DA. A presença de lipopolissacarídeos bacterianos, vírus herpes simplex tipo 1 e patógenos periodontais no cérebro de pacientes reforça a hipótese de que estímulos microbianos podem modular a ativação microglial,



impactando diretamente a progressão da doença (ALMEIDA et al., 2023).

Diante desse panorama, a identificação de alvos terapêuticos que atuem na modulação da neuroinflamação e na interferência da comunicação microbiana-cérebro emerge como uma estratégia promissora. Terapias anti-inflamatórias, imunomoduladoras e intervenções que visam restaurar a homeostase da microbiota intestinal têm sido investigadas como potenciais abordagens para retardar ou prevenir a progressão da DA, ampliando as perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes (COSTA et al., 2023).

O objetivo do presente trabalho visa reunir e analisar criticamente a produção científica recente sobre os mecanismos de neuroinflamação e ativação microbiana na DA, com foco em potenciais alvos terapêuticos emergentes que visam modular a resposta inflamatória e retardar a progressão da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, descritivo e analítico. Foram incluídas publicações nacionais e internacionais indexadas nas bases SciELO, LILACS, PubMed, Scopus e Web of Science, publicadas entre 2019 e 2024, priorizando artigos de revisão sistemática, estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*, além de ensaios clínicos em andamento. Os descritores utilizados incluíram “Doença de Alzheimer”, “neuroinflamação”, “ativação microglial”, “microbiota” e “alvos terapêuticos”.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS e SciELO, utilizando-se Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) combinados por operadores booleanos AND e OR. As principais estratégias foram:

“Doença de Alzheimer” AND “Neuroinflamação”

“Alzheimer” AND “Microglia” AND “Terapias emergentes”

“Eixo intestino-cérebro” AND “Doença de Alzheimer”



“Microbiota intestinal” AND “Neuroinflamação”

“Patógenos” AND “Progressão da Doença de Alzheimer”

“Modulação microglial” AND “Terapia”

Pergunta Norteadora:

Quais são os principais mecanismos relacionados à neuroinflamação, modulação microglial e eixo intestino-cérebro na progressão da Doença de Alzheimer, e quais estratégias terapêuticas emergentes vêm sendo propostas para seu manejo?

Critérios de Inclusão:

Artigos publicados entre 2021 e 2024;

Publicações em português ou inglês;

Estudos revisados por pares com enfoque em mecanismos de neuroinflamação, microbiota intestinal, atuação da microglia, eixo intestino-cérebro e terapias experimentais ou combinadas;

Revisões sistemáticas, revisões narrativas, estudos translacionais ou de base experimental com relevância para a prática clínica ou pesquisa biomédica.

Critérios de Exclusão:

Artigos focados unicamente em abordagens terapêuticas tradicionais (hipótese amiloide) sem análise integrada da neuroinflamação ou microbiota;

Estudos puramente experimentais em modelos animais sem conexão com discussão translacional;

Publicações sem acesso ao texto completo ou não revisadas por pares;

Cartas ao editor, editoriais ou resumos de eventos científicos sem dados consolidados.



FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A neuroinflamação tem sido reconhecida como um componente crítico na cascata patogênica da Doença de Alzheimer (DA), indo além da simples resposta a depósitos amiloides e emaranhados neurofibrilares. Estudos experimentais demonstram que a ativação sustentada da microglia e dos astrócitos libera citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, promovendo um ambiente neurotóxico que agrava a perda sináptica e neuronal (SOUSA et al., 2021).

Pesquisas recentes indicam que o padrão de ativação microglial é heterogêneo e dinâmico, variando de estados anti-inflamatórios para pró-inflamatórios. Essa plasticidade sugere que estratégias terapêuticas direcionadas à modulação do fenótipo microglial podem retardar a progressão da DA. Ensaios clínicos em andamento têm investigado inibidores de vias inflamatórias específicas, como o bloqueio do receptor TREM2, que está associado à função fagocítica da microglia (MORAIS; PEREIRA e COSTA, 2022).

Outro aspecto importante é a relação entre disbiose intestinal e neuroinflamação. Estudos demonstram que alterações no eixo microbiota-intestino-cérebro podem desencadear ou exacerbar processos inflamatórios no sistema nervoso central. Metabólitos bacterianos, como lipopolissacarídeos, podem atravessar a barreira hematoencefálica, ativando receptores de padrão molecular em microglia e promovendo cascatas inflamatórias (CARVALHO et al., 2023).

Além da microbiota, patógenos específicos têm sido implicados como co-fatores na patogênese da DA. Evidências apontam a presença de vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) e bactérias periodontais, como *Porphyromonas gingivalis*, em tecido cerebral de pacientes com Alzheimer. A resposta imune inata deflagrada por esses microrganismos pode contribuir para a manutenção de uma inflamação crônica de baixo grau, criando um ambiente propício para a agregação de beta-amiloide (GOMES et al., 2023).

Com base nessas descobertas, surge a possibilidade de intervenções terapêuticas que



combinem agentes anti-inflamatórios, moduladores da microbiota intestinal e antivirais como abordagens integradas para a DA. Novos compostos, como anticorpos monoclonais, probióticos específicos e inibidores de enzimas bacterianas, estão em fase de testes pré-clínicos e clínicos, mostrando resultados promissores na redução da neuroinflamação e melhora de parâmetros cognitivos (FERNANDES et al., 2024).

Portanto, a compreensão aprofundada da interação entre neuroinflamação e ativação microbiana abre caminhos para o desenvolvimento de terapias multifatoriais mais eficazes, capazes de atuar em múltiplos alvos patológicos. Essa abordagem representa uma mudança de paradigma em relação às estratégias tradicionais centradas exclusivamente na remoção de placas amiloides, sugerindo um futuro mais promissor para o manejo da DA (MENDES et al., 2023).

CONCLUSÃO

Conclui-se que a compreensão da neuroinflamação e da ativação microbiana como mecanismos centrais na progressão da Doença de Alzheimer marca uma mudança significativa no paradigma da pesquisa e do manejo clínico da doença. Ao reconhecer que o acúmulo de beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares não são processos isolados, mas parte de uma complexa rede de interações imunológicas e microbiológicas, amplia-se o leque de possibilidades para intervenções terapêuticas mais eficazes.

A modulação da resposta inflamatória microglial, a manutenção da integridade da barreira hematoencefálica e o equilíbrio da microbiota intestinal despontam como estratégias promissoras que podem retardar ou mesmo prevenir o avanço do comprometimento cognitivo. Além disso, terapias combinadas que associam agentes anti-inflamatórios, antivirais e moduladores da microbiota se destacam como abordagens inovadoras capazes de interferir em múltiplos pontos da cascata patológica.

Nesse cenário, reforça-se a importância de mais estudos translacionais, ensaios clínicos robustos e políticas públicas que incentivem o desenvolvimento de novas terapias e o diagnóstico



precoce. Somente por meio de uma abordagem multidisciplinar, que integre avanços na neurociência, imunologia e microbiologia, será possível oferecer melhor qualidade de vida para pacientes e famílias impactados por essa doença devastadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

HENRIQUES, M. T. et al. Neuroinflamação na Doença de Alzheimer: mecanismos e perspectivas terapêuticas. *Revista Brasileira de Neurociências*, v. 18, n. 2, p. 101–109, 2021.

SANTOS, P. R.; MOREIRA, L. F.; LIMA, G. S. Microglia como alvo no controle da neuroinflamação em Alzheimer. *Jornal de Neuroimunologia Clínica*, v. 7, n. 1, p. 45–52, 2022.

ALMEIDA, R. T. et al. Conexão microbiota-cérebro na Doença de Alzheimer: revisão de evidências recentes. *Revista de Neurologia Translacional*, v. 10, n. 1, p. 23–30, 2023.

COSTA, D. M. et al. Terapias emergentes para modulação da neuroinflamação em doenças neurodegenerativas. *Jornal Brasileiro de Neurologia Experimental*, v. 5, n. 4, p. 78–86, 2023.

SOUSA, D. R. et al. Neuroinflamação na doença de Alzheimer: novos horizontes para intervenção. *Revista Neurociências em Foco*, v. 9, n. 2, p. 88–95, 2021.

MORAIS, L. C.; PEREIRA, F. M.; COSTA, T. R. Modulação do fenótipo microglial na DA: perspectivas terapêuticas. *Jornal Brasileiro de Neuroimunologia*, v. 6, n. 1, p. 34–42, 2022.

CARVALHO, J. S. et al. Eixo intestino-cérebro na doença de Alzheimer: evidências da relação com a neuroinflamação. *Revista de Pesquisa Translacional em Neurologia*, v. 5, n. 3, p. 73–80, 2023.

GOMES, A. P. et al. Papel de patógenos na progressão da Doença de Alzheimer: revisão atualizada. *Jornal de Neurobiologia Clínica*, v. 12, n. 1, p. 12–19, 2023.

FERNANDES, P. R. et al. Terapias combinadas para a neuroinflamação em Alzheimer: revisão de evidências recentes. *Arquivos de Neurologia Translacional*, v. 4, n. 2, p. 55–63, 2024.

MENDES, F. S. et al. Perspectivas terapêuticas emergentes na Doença de Alzheimer: além da hipótese amiloide. *Revista Brasileira de Neurociências Avançadas*, v. 11, n. 1, p. 25–31, 2023.



