



## **NEUROINFLAMAÇÃO COMO MECANISMO CENTRAL NA INTERFACE ENTRE DOENÇAS NEUROLÓGICAS E SISTÊMICAS: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS**

**Resumo:** A neuroinflamação tem emergido como um mecanismo central na interface entre doenças neurológicas e condições sistêmicas, desempenhando papel fundamental na fisiopatologia, progressão e desfecho clínico de diversas patologias. Este capítulo tem como objetivo analisar criticamente os principais mecanismos envolvidos na neuroinflamação e suas interações com processos inflamatórios sistêmicos, à luz das evidências científicas recentes. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada em estudos publicados em bases de dados internacionais, que abordam aspectos celulares, moleculares e clínicos da neuroinflamação. Observa-se que a ativação persistente de células gliais, associada à liberação de citocinas pró-inflamatórias e à disfunção da barreira hematoencefálica, contribui significativamente para a neurodegeneração e alterações funcionais do sistema nervoso central. Além disso, condições sistêmicas, como obesidade, diabetes mellitus e disbiose intestinal, exercem influência direta sobre a resposta inflamatória cerebral, reforçando a natureza integrada desses processos. Destaca-se, ainda, o papel do eixo intestino-cérebro como mediador dessa interação, ampliando as perspectivas fisiopatológicas e terapêuticas. Diante disso, a neuroinflamação configura-se como um importante alvo para intervenções clínicas, embora desafios relacionados à heterogeneidade dos mecanismos envolvidos e à limitação de biomarcadores ainda persistam. Conclui-se que a compreensão integrada da neuroinflamação é essencial para o avanço de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes.

**Palavras-Chave:** Neuroinflamação; sistema nervoso central; inflamação sistêmica; doenças neurodegenerativas; eixo intestino-cérebro;

**Autor principal:** Virgínia Lemos Mundim  
Faculdade Zarns de Itumbiara

Larissa Mendes Tiago  
IMEPAC

Thalis Lima Lucio  
Unievagelica

Felipe Gaudie Gurian  
Faculdade Zarns de Itumbiara

Cauã Couto De Rezende  
Faculdade Zarns de Itumbiara

Luis otavio mendes vilela  
Faculdade Zarns de Itumbiara

Ângela Cristina Alves Bueno  
Faculdade Alfredo Nasser

Ana Luiza Milhomem Ciel Fernandes  
Universidade de Gurupi - UnirG

Vichorya Maria Carvalho  
Faculdade Zarns de itumbiara

**Orientador:** Vinícius José de Oliveira  
Instituição: Faculdade de Quirinópolis



## **NEUROINFLAMMATION AS A CENTRAL MECHANISM AT THE INTERFACE BETWEEN NEUROLOGICAL AND SYSTEMIC DISEASES: CLINICAL AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS.**

**Abstract:** Neuroinflammation has emerged as a central mechanism at the interface between neurological diseases and systemic conditions, playing a fundamental role in the pathophysiology, progression, and clinical outcome of various pathologies. This chapter aims to critically analyze the main mechanisms involved in neuroinflammation and its interactions with systemic inflammatory processes, in light of recent scientific evidence. This is a narrative literature review, based on studies published in international databases, addressing cellular, molecular, and clinical aspects of neuroinflammation. It is observed that the persistent activation of glial cells, associated with the release of pro-inflammatory cytokines and dysfunction of the blood-brain barrier, significantly contributes to neurodegeneration and functional alterations of the central nervous system. Furthermore, systemic conditions such as obesity, diabetes mellitus, and intestinal dysbiosis exert a direct influence on the cerebral inflammatory response, reinforcing the integrated nature of these processes. The role of the gut-brain axis as a mediator of this interaction is also highlighted, broadening the pathophysiological and therapeutic perspectives. Given this, neuroinflammation emerges as an important target for clinical interventions, although challenges related to the heterogeneity of the mechanisms involved and the limited availability of biomarkers still persist. It is concluded that an integrated understanding of neuroinflammation is essential for the advancement of more effective diagnostic and therapeutic strategies.

**Keywords:** Neuroinflammation; central nervous system; systemic inflammation; neurodegenerative diseases; gut-brain axis;

### **INTRODUÇÃO**

As doenças neurológicas tem passado por uma transformação nas últimas décadas, saindo uma abordagem centrada exclusivamente na degeneração neuronal para uma visão integrada que reconhece a participação ativa de mecanismos imunológicos e inflamatórios no sistema nervoso central (SNC). Nesse cenário, a neuroinflamação tem sido progressivamente reconhecida não apenas como uma resposta secundária ao dano neural, mas como um componente fundamental na fisiopatologia de diversas condições neurológicas, atuando de forma dinâmica na iniciação, manutenção e progressão das lesões cerebrais (Glass *et al.*, 2010; Heneka *et al.*, 2015). Esse processo envolve a ativação de células residentes do SNC, como micróglia e astrócitos, além do recrutamento de células imunológicas periféricas, com consequente liberação de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas e espécies reativas de oxigênio.



Do ponto de vista fisiopatológico, a neuroinflamação caracteriza-se por uma resposta complexa e multifatorial, modulada por interações entre fatores genéticos, ambientais e metabólicos. A ativação microglial, frequentemente considerada o eixo central desse processo, pode assumir perfis funcionais distintos, variando entre estados pró-inflamatórios (M1) e anti-inflamatórios (M2), os quais influenciam diretamente o desfecho neuronal (Cherry *et al.*, 2014). No entanto, em condições patológicas, observa-se um predomínio de respostas pró-inflamatórias sustentadas, que contribuem para a disfunção sináptica, a morte neuronal e a perpetuação do dano tecidual. Além disso, a disfunção da barreira hematoencefálica desempenha papel crucial na amplificação da neuroinflamação, permitindo a entrada de mediadores periféricos no SNC e estabelecendo um ciclo vicioso entre inflamação central e sistêmica (Varatharaj; Galea, 2017).

A relevância clínica da neuroinflamação torna-se ainda mais evidente quando se observa sua participação em um amplo espectro de doenças neurológicas, incluindo doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, distúrbios psiquiátricos, como depressão maior, e condições agudas, como acidente vascular cerebral (AVC) e traumatismo cranioencefálico (TCE) (Ransohoff, 2016; Stephenson *et al.*, 2018). Em tais contextos, a inflamação não apenas acompanha a evolução da doença, mas frequentemente antecede manifestações clínicas, sugerindo seu papel como potencial biomarcador precoce e alvo terapêutico promissor. Paralelamente, estudos recentes têm evidenciado que condições sistêmicas, como obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, estão intimamente associadas à ativação inflamatória crônica de baixo grau, a qual pode impactar diretamente a função cerebral por meio de vias neuroimunológicas e metabólicas (Perry; Holmes, 2014; Calsolaro; Edison, 2016).

Nesse sentido, consolida-se o conceito de que o cérebro não é um órgão imunologicamente isolado, mas sim profundamente integrado ao sistema imune periférico, estabelecendo uma comunicação bidirecional que influencia tanto a homeostase quanto a patogênese de doenças. Essa interface entre inflamação sistêmica e neuroinflamação tem sido amplamente investigada, especialmente no contexto do eixo intestino-cérebro, no qual alterações da microbiota intestinal podem modular respostas inflamatórias centrais por meio de mecanismos imunológicos,



metabólicos e neurais (Cryan *et al.*, 2019). Tal perspectiva amplia significativamente o entendimento das doenças neurológicas, inserindo-as em um contexto sistêmico mais abrangente.

Diante desse cenário, a neuroinflamação emerge como um eixo integrador entre doenças neurológicas e sistêmicas, representando não apenas um marcador de gravidade, mas também um potencial alvo terapêutico. Estratégias voltadas à modulação da resposta inflamatória, incluindo terapias imunomoduladoras, intervenções metabólicas e abordagens baseadas na microbiota, têm sido progressivamente exploradas, com resultados promissores em diferentes modelos clínicos e experimentais (Heneka *et al.*, 2020; Leng; Edison, 2021). Assim, compreender os mecanismos subjacentes à neuroinflamação e suas interações com processos sistêmicos torna-se essencial para o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

Nesse contexto, o presente capítulo tem como objetivo discutir a neuroinflamação como mecanismo central na interface entre doenças neurológicas e sistêmicas, abordando seus fundamentos fisiopatológicos, suas implicações clínicas e as perspectivas terapêuticas emergentes, à luz das evidências científicas mais recentes.

## **METODOLOGIA**

O presente capítulo foi elaborado a partir de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de sintetizar e discutir criticamente as evidências científicas acerca do papel da neuroinflamação como mecanismo central na interface entre doenças neurológicas e sistêmicas. A escolha por esse delineamento metodológico justifica-se pela necessidade de integrar diferentes perspectivas teóricas e experimentais, permitindo uma análise abrangente e interpretativa dos fenômenos envolvidos, especialmente considerando a complexidade e a natureza multifatorial da neuroinflamação (Greenhalgh *et al.*, 2018).

A busca bibliográfica foi realizada em bases de dados reconhecidas internacionalmente, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, contemplando estudos publicados predominantemente nos últimos 10 anos, com o intuito de garantir a atualização e relevância das evidências discutidas. Foram utilizados descritores controlados e palavras-chave em inglês,



combinados por operadores booleanos, tais como: “neuroinflammation”, “central nervous system”, “systemic inflammation”, “neurodegenerative diseases”, “microglia”, “blood-brain barrier” e “gut-brain axis”. A estratégia de busca foi estruturada de modo a abranger tanto estudos experimentais quanto clínicos, incluindo revisões sistemáticas, meta-análises e artigos originais de alto impacto, de forma a proporcionar uma visão ampla e consistente do tema.

Os critérios de inclusão envolveram publicações que abordassem diretamente os mecanismos fisiopatológicos da neuroinflamação, suas interações com doenças sistêmicas, como obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, e suas implicações clínicas em doenças neurológicas, incluindo condições neurodegenerativas, vasculares e psiquiátricas. Foram excluídos estudos com foco exclusivamente técnico ou metodológico, bem como aqueles com baixo rigor científico ou sem relação direta com o objetivo proposto. Adicionalmente, foram priorizados artigos publicados em periódicos de alto impacto, bem como documentos de consenso e revisões amplamente citadas na literatura, a fim de assegurar a qualidade e a robustez das informações apresentadas.

A seleção dos estudos foi realizada de forma não sistematizada, característica inerente às revisões narrativas, permitindo a inclusão de evidências consideradas relevantes do ponto de vista teórico e clínico. Após a leitura crítica dos artigos selecionados, os dados foram organizados de maneira temática, contemplando aspectos relacionados aos mecanismos celulares e moleculares da neuroinflamação, à interação entre inflamação sistêmica e função cerebral, bem como às implicações clínicas e terapêuticas desse processo. A análise dos achados foi conduzida de forma descritiva e interpretativa, buscando não apenas sintetizar o conhecimento existente, mas também identificar lacunas na literatura e perspectivas futuras de pesquisa (Baethge *et al.*, 2019).

Por fim, ressalta-se que, embora a revisão narrativa não siga rigorosamente os critérios metodológicos de revisões sistemáticas, sua principal contribuição reside na capacidade de integrar diferentes linhas de evidência e promover uma discussão crítica aprofundada, especialmente em áreas emergentes e em constante evolução, como a neuroinflamação. Dessa forma, este capítulo propõe uma abordagem abrangente e reflexiva, alinhada às demandas contemporâneas da produção científica em neurologia.



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A neuroinflamação constitui um processo complexo e altamente regulado, envolvendo a ativação coordenada de células do sistema nervoso central, especialmente micróglia e astrócitos, em resposta a estímulos lesivos ou alterações da homeostase cerebral. Em condições fisiológicas, essas células desempenham funções essenciais na manutenção da integridade neuronal, incluindo remoção de debris celulares, regulação sináptica e suporte metabólico. Contudo, diante de estímulos persistentes, ocorre uma ativação exacerbada dessas células, com liberação sustentada de mediadores inflamatórios, como interleucina-1 $\beta$ , fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6, os quais contribuem para a disfunção neuronal e a perpetuação do dano tecidual (Heneka *et al.*, 2015; Ransohoff, 2016).

A micróglia, considerada o principal componente efetor da resposta inflamatória no SNC, apresenta elevada plasticidade funcional, podendo assumir diferentes perfis fenotípicos conforme o microambiente. Embora a clássica divisão entre fenótipos pró-inflamatório (M1) e anti-inflamatório (M2) seja atualmente reconhecida como simplificada, ela ainda ilustra a dualidade funcional dessas células. Em estados patológicos crônicos, observa-se um predomínio de respostas pró-inflamatórias, associadas à produção de citocinas, espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico, que contribuem para a neurodegeneração progressiva (Cherry *et al.*, 2014). Paralelamente, os astrócitos, tradicionalmente vistos como células de suporte, têm papel ativo na amplificação da resposta inflamatória, modulando a excitabilidade neuronal e participando da disfunção da barreira hematoencefálica.

A integridade da barreira hematoencefálica, por sua vez, representa um elemento crucial na regulação da interface entre o sistema nervoso central e o sistema imune periférico. Alterações estruturais e funcionais dessa barreira permitem a entrada de células inflamatórias e mediadores sistêmicos no SNC, contribuindo para a amplificação da neuroinflamação e estabelecendo um ciclo bidirecional entre inflamação central e periférica (Varatharaj; Galea, 2017).

A crescente evidência de que processos inflamatórios sistêmicos influenciam diretamente a função cerebral tem redefinido a compreensão das doenças neurológicas,



inserindo-as em um contexto mais amplo de disfunção orgânica integrada. Condições como obesidade, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares são caracterizadas por um estado inflamatório crônico de baixo grau, marcado pelo aumento de citocinas circulantes, como interleucina-6 e proteína C reativa, as quais exercem efeitos diretos e indiretos sobre o SNC (Perry; Holmes, 2014). Esses mediadores podem atravessar ou modular a barreira hematoencefálica, promovendo ativação microglial e alterações na neurotransmissão, o que contribui para o desenvolvimento de déficits cognitivos e alterações comportamentais.

No contexto das doenças neurodegenerativas, a neuroinflamação tem sido implicada tanto como fator desencadeante quanto como amplificador da progressão da doença. Na doença de Alzheimer, por exemplo, a deposição de beta-amiloide está intimamente associada à ativação microglial crônica, resultando em um ambiente inflamatório persistente que agrava a perda sináptica e neuronal (Heneka *et al.*, 2015). De forma semelhante, na doença de Parkinson, a ativação inflamatória contribui para a degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra, reforçando o papel da neuroinflamação como componente central dessas patologias (Stephenson *et al.*, 2018).

Além das doenças neurodegenerativas, a interface entre inflamação sistêmica e SNC também é evidente em condições psiquiátricas, como depressão maior, na qual níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias têm sido consistentemente associados a alterações na neurotransmissão serotoninérgica e à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Calsolaro; Edison, 2016). Esse conjunto de evidências sustenta a hipótese inflamatória das doenças psiquiátricas, ampliando o espectro de atuação da neuroinflamação para além das doenças neurológicas clássicas.

Nos últimos anos, o eixo intestino-cérebro tem emergido como um dos principais mediadores da interação entre inflamação sistêmica e função cerebral, destacando o papel da microbiota intestinal na modulação de processos neuroinflamatórios. A composição e a diversidade da microbiota influenciam diretamente a resposta imunológica sistêmica, modulando a produção de citocinas e metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta, que exercem efeitos sobre o SNC (Cryan *et al.*, 2019).



Alterações na microbiota intestinal, conhecidas como disbiose, têm sido associadas a diversas condições neurológicas, incluindo doença de Parkinson, esclerose múltipla e transtornos do espectro autista. Esses efeitos são mediados por múltiplos mecanismos, incluindo a ativação do nervo vago, a modulação da permeabilidade intestinal e a produção de metabólitos inflamatórios que alcançam o SNC por via sistêmica. Além disso, a disbiose pode contribuir para a disfunção da barreira hematoencefálica, intensificando o processo neuroinflamatório (Cryan *et al.*, 2019).

Essa perspectiva amplia significativamente o entendimento da neuroinflamação, ao demonstrar que fatores extracerebrais podem desempenhar papel determinante na regulação da função neural. Assim, o eixo intestino-cérebro configura-se como um importante alvo terapêutico, com potencial para intervenções baseadas em modulação da microbiota, como probióticos, prebióticos e intervenções dietéticas.

O reconhecimento da neuroinflamação como elemento central na fisiopatologia das doenças neurológicas e sistêmicas tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias terapêuticas voltadas à modulação da resposta inflamatória. Nesse contexto, abordagens imunomoduladoras têm sido amplamente investigadas, incluindo o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, anticorpos monoclonais e moduladores de citocinas, com resultados variáveis dependendo da doença e do estágio clínico (Leng; Edison, 2021).

Além das intervenções farmacológicas, estratégias não farmacológicas têm ganhado destaque, especialmente aquelas voltadas à modulação de fatores sistêmicos, como dieta, atividade física e controle metabólico. Evidências sugerem que intervenções no estilo de vida podem reduzir a inflamação sistêmica e, conseqüentemente, atenuar processos neuroinflamatórios, contribuindo para a prevenção e o manejo de doenças neurológicas (Perry; Holmes, 2014). Paralelamente, terapias direcionadas ao eixo intestino-cérebro, como o uso de probióticos, têm demonstrado potencial na modulação da resposta inflamatória e na melhora de desfechos neurológicos, embora ainda sejam necessários estudos clínicos mais robustos.

Apesar dos avanços, a tradução do conhecimento sobre neuroinflamação para a prática clínica ainda enfrenta desafios significativos, incluindo a heterogeneidade das respostas



inflamatórias, a dificuldade na identificação de biomarcadores específicos e a complexidade das interações entre sistemas biológicos. Nesse sentido, a compreensão integrada da neuroinflamação, considerando suas múltiplas dimensões, representa um passo fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neuroinflamação consolida-se, à luz das evidências contemporâneas, como um dos principais eixos integradores entre doenças neurológicas e condições sistêmicas, superando a visão tradicional que a restringia a um fenômeno secundário ao dano neural. Ao contrário, observa-se que processos inflamatórios no sistema nervoso central participam ativamente da gênese, progressão e cronificação de diversas patologias, estabelecendo uma rede complexa de interações celulares e moleculares que envolvem micróglia, astrócitos, mediadores inflamatórios e a integridade da barreira hematoencefálica. Nesse contexto, a neuroinflamação deve ser compreendida como um processo dinâmico e multifatorial, cuja modulação depende não apenas de fatores intrínsecos ao SNC, mas também de influências sistêmicas amplas e interdependentes.

A crescente compreensão da comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema imune periférico reforça a necessidade de uma abordagem integrada na investigação e no manejo das doenças neurológicas. Condições sistêmicas, como obesidade, diabetes mellitus e disbiose intestinal, demonstram impacto significativo na regulação da resposta inflamatória cerebral, evidenciando que o cérebro está inserido em um contexto fisiológico sistêmico e não isolado. Nesse sentido, o eixo intestino-cérebro emerge como um dos principais mediadores dessa interação, ampliando as perspectivas sobre a fisiopatologia das doenças neurológicas e abrindo novas possibilidades para intervenções terapêuticas baseadas na modulação de fatores extracerebrais.

Do ponto de vista clínico, o reconhecimento da neuroinflamação como alvo terapêutico representa uma mudança relevante no paradigma de tratamento das doenças neurológicas, com potencial para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e individualizadas. No entanto, desafios importantes persistem, incluindo a heterogeneidade das respostas inflamatórias, a



limitação de biomarcadores específicos e a necessidade de ensaios clínicos mais robustos que validem intervenções direcionadas. Assim, o avanço no entendimento dos mecanismos neuroinflamatórios, aliado à integração entre neurologia, imunologia e medicina sistêmica, constitui um caminho promissor para a inovação terapêutica e para a melhoria dos desfechos clínicos em um amplo espectro de doenças.

## REFERÊNCIAS



I Congresso Internacional de  
Educação e Saúde Pública  
**CONEDUSAÚDE**