

MECANISMOS MOLECULARES DA NEUROTOXICIDADE: ESTRESSE OXIDATIVO, NEUROINFLAMAÇÃO E DEGENERAÇÃO NEURAL - REVISÃO SISTEMÁTICA

**Molecular Mechanisms Of Neurotoxicity: Oxidative Stress, Neuroinflammation,
And Neural Degeneration - A Systematic Review**

Helena do Rocio Lemes Stelmack

E-mail correspondente: helenastelmack@gmail.com

Data de publicação: 29 de Agosto de 2026

DOI:<http://doi.org/10.55703/27644006060306>

RESUMO

A neurotoxicidade resulta da interação entre alterações metabólicas, oxidativas, inflamatórias e mecanismos regulados de morte celular. Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar as evidências sobre os mecanismos moleculares que conectam estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação e degeneração neural. A busca bibliográfica foi conduzida no PubMed/MEDLINE, com rastreamento complementar no PubMed Central, Crossref e nas referências dos artigos identificados. Foram incluídos estudos primários publicados entre janeiro de 2000 e agosto de 2026 que investigaram mecanismos moleculares e apresentaram desfechos neuronais, sinápticos ou funcionais. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 35 estudos compuseram a síntese qualitativa. Os resultados demonstraram que a disfunção mitocondrial e a falha da mitofagia mediada por PINK1–Parkin favoreceram acúmulo de espécies reativas, comprometimento energético e desequilíbrio do cálcio. A ativação de NADPH oxidase, TLR2, TLR4, NF- κ B e do inflamassoma NLRP3 ampliou a produção de mediadores inflamatórios e estabeleceu ciclos de retroalimentação entre células gliais e neurônios. A reprogramação de micróglia e astrócitos, acompanhada pela ativação do complemento, contribuiu para perda sináptica e progressão do dano neural. A ferroptose foi associada ao acúmulo de ferro, à depleção de glutatona, à deficiência de GPX4 e à peroxidação lipídica. Em sentido oposto, NRF2 coordenou respostas antioxidantes e anti-inflamatórias com efeitos neuroprotetores. Concluiu-se que estresse oxidativo, neuroinflamação e degeneração neural constituem uma rede molecular interdependente. Apesar da consistência dos achados pré-clínicos, a predominância de estudos celulares e animais limitou a translação direta para seres humanos, evidenciando a necessidade de modelos humanos, biomarcadores integrados e estudos longitudinais.

Palavras-chave: neurotoxicidade; estresse oxidativo; neuroinflamação; neurodegeneração; ferroptose.

ABSTRACT

Neurotoxicity results from interactions among metabolic abnormalities, oxidative damage, inflammatory responses, and regulated cell death mechanisms. This systematic review aimed to analyze evidence on the molecular mechanisms connecting oxidative stress, mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, and neural degeneration. The bibliographic search was conducted in PubMed/MEDLINE and complemented by searches in PubMed Central, Crossref, and the reference lists of the identified articles. Primary studies published between January 2000 and August 2026 that investigated molecular mechanisms and reported neuronal, synaptic, or functional outcomes were included. Following application of the eligibility criteria, 35 studies comprised the qualitative synthesis. The findings demonstrated that mitochondrial dysfunction and impaired PINK1–Parkin-mediated mitophagy promoted reactive species accumulation, energy failure, and calcium imbalance. Activation of NADPH oxidase, TLR2, TLR4, NF- κ B,

and the NLRP3 inflammasome increased inflammatory mediator production and established feedback loops between glial cells and neurons. Microglial and astrocytic reprogramming, together with complement activation, contributed to synaptic loss and progression of neural damage. Ferroptosis was associated with iron accumulation, glutathione depletion, GPX4 deficiency, and lipid peroxidation. Conversely, NRF2 coordinated antioxidant and anti-inflammatory responses with neuroprotective effects. Oxidative stress, neuroinflammation, and neural degeneration were therefore identified as components of an interdependent molecular network. Despite the consistency of the preclinical findings, the predominance of cellular and animal studies limited direct translation to humans, highlighting the need for human-based models, integrated biomarkers, and longitudinal investigations.

Keywords: neurotoxicity; oxidative stress; neuroinflammation; neurodegeneration; ferroptosis.

INTRODUÇÃO

A neurotoxicidade compreende um conjunto de alterações celulares e moleculares capazes de comprometer a estrutura, o metabolismo e a função das células do sistema nervoso. Embora suas manifestações variem conforme o agente desencadeante, a região cerebral afetada e a doença associada, evidências experimentais e neuropatológicas apontam para a convergência entre disfunção mitocondrial, desequilíbrio

redox, ativação persistente da imunidade inata e mecanismos regulados de morte celular. Esses processos não ocorrem de maneira isolada, mas formam circuitos de retroalimentação que ampliam progressivamente a disfunção sináptica e a perda neuronal.

O sistema nervoso apresenta vulnerabilidade particular ao estresse oxidativo devido à elevada demanda energética, ao consumo intenso de

oxigênio, à abundância de lipídios poli-insaturados e à capacidade relativamente limitada de regeneração neuronal. Em condições fisiológicas, as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio participam da sinalização celular. Entretanto, quando sua produção excede a capacidade antioxidante, ocorre oxidação de lipídios, proteínas, DNA e RNA, acompanhada por alterações da homeostase iônica, da atividade enzimática e da integridade das membranas. Análises neuropatológicas indicam que o dano oxidativo pode estar presente nas fases iniciais da doença de Alzheimer, antes da consolidação das alterações histopatológicas mais avançadas [1].

As mitocôndrias ocupam posição central nesse processo por constituírem simultaneamente fonte e alvo das espécies reativas. A exposição à beta-amiloide pode provocar ativação de NADPH oxidase, depleção de glutatona, perda do potencial mitocondrial e comprometimento da cadeia respiratória [2,3]. A redução da capacidade de produção de adenosina trifosfato compromete a manutenção dos gradientes eletroquímicos e aumenta a vulnerabilidade neuronal à excitotoxicidade e à sobrecarga de cálcio. Por sua vez, a elevação do cálcio

mitocondrial favorece maior produção de espécies reativas, abertura do poro de transição de permeabilidade e ativação de vias de morte celular [9].

A remoção seletiva das mitocôndrias danificadas por mitofagia representa um mecanismo essencial para a manutenção da homeostase neuronal. A perda do potencial da membrana mitocondrial estabiliza PINK1 em sua superfície, promovendo recrutamento da ubiquitina-ligase Parkin e encaminhamento da organela para degradação autofágica [4–6]. Alterações genéticas ou funcionais nesse eixo favorecem o acúmulo de mitocôndrias disfuncionais, elevam o estresse oxidativo e aumentam a vulnerabilidade dos neurônios dopaminérgicos [7–9]. A convergência de estudos celulares, animais e genéticos indica, portanto, que falhas no controle de qualidade mitocondrial podem atuar como componentes iniciadores ou amplificadores da degeneração neural.

O estresse oxidativo também mantém uma relação bidirecional com a neuroinflamação. Espécies reativas, proteínas agregadas, ATP extracelular, lipídios oxidados e componentes liberados por células lesionadas funcionam como sinais associados ao dano. Esses sinais são reconhecidos por

receptores da imunidade inata expressos em micróglia e astrócitos, desencadeando ativação de NF- κ B, produção de mediadores inflamatórios e montagem do inflamassoma NLRP3. A ativação do complexo NLRP3–ASC–caspase-1 promove maturação e liberação de IL-1 β e IL-18, contribuindo para a manutenção do microambiente neuroinflamatório.

Na doença de Alzheimer, a beta-amiloide fibrilar pode ser internalizada pela micróglia e provocar ruptura lisossomal, liberação de catepsinas e ativação de NLRP3 [13]. A deficiência genética de componentes do inflamassoma reduz inflamação, deposição amiloide e comprometimento cognitivo em modelos experimentais [10]. Além disso, partículas extracelulares de ASC liberadas pela micróglia podem atuar como sementes moleculares para agregação de beta-amiloide, estabelecendo uma ligação direta entre ativação inflamatória e propagação da proteinopatia [12]. A ativação de NLRP3 também favorece hiperfosforilação e agregação de tau, indicando que essa via pode conectar diferentes componentes da patologia neurodegenerativa [11].

Mecanismos semelhantes são identificados na doença de Parkinson. Espécies oligoméricas de α -sinucleína

liberadas pelos neurônios podem ativar receptores TLR2 na micróglia, enquanto TLR4 participa da resposta de micróglia e astrócitos à proteína agregada [26,27]. A ativação dessas vias aumenta a produção de citocinas e mediadores oxidantes. Em modelos de sinucleinopatia, a inibição do NLRP3 reduziu a agregação de α -sinucleína, a perda de neurônios dopaminérgicos e os déficits motores, sugerindo uma relação funcional entre inflamassoma, proteinopatia e degeneração nigroestriatal [28].

A micróglia apresenta papel particularmente complexo nesse cenário. Em condições fisiológicas, participa da vigilância imunológica, remoção de detritos, suporte sináptico e resposta a lesões. Durante o processo neurodegenerativo, porém, pode assumir diferentes estados funcionais e transcricionais. Estudos de sequenciamento de célula única identificaram populações microgliais associadas à doença, caracterizadas pela redução de genes homeostáticos e ativação de programas dependentes de TREM2 [15]. O eixo TREM2–APOE participa dessa reprogramação e pode induzir fenótipos relacionados à neurodegeneração [16].

Essa resposta não deve ser interpretada por uma divisão rígida entre micróglia benéfica e prejudicial. O reconhecimento de lipídios por TREM2 pode sustentar a sobrevivência e a organização das células microgliais ao redor das placas, contribuindo para a contenção da lesão [17]. Em contrapartida, a ativação persistente pode produzir citocinas, espécies reativas e mediadores capazes de comprometer neurônios e sinapses. A expressão de APOE4, por exemplo, intensifica a resposta glial e a neurodegeneração associada à tau em modelos experimentais [18]. A proliferação ou manutenção prolongada de populações microgliais reativas também pode contribuir para a perda neuronal independentemente de alterações significativas na carga amiloide [19,20].

Os astrócitos participam da amplificação dessa resposta. Citocinas e componentes do complemento liberados pela micróglia, como IL-1 α , TNF e C1q, podem induzir estados astrocitários reativos com redução de funções tróficas e aumento da toxicidade para neurônios e oligodendrócitos [14]. Entretanto, a diversidade dos estados astrocitários não pode ser reduzida a uma classificação binária, uma vez que suas propriedades

variam conforme o estímulo, a região cerebral e a fase da doença.

Além da liberação de mediadores solúveis, a resposta glial interfere diretamente na estabilidade das conexões neurais. Componentes do sistema complemento, particularmente C1q e C3, podem marcar sinapses para eliminação microglial. A reativação patológica desse mecanismo de poda sináptica contribui para perda precoce de conexões em modelos de doença de Alzheimer [21]. A participação do complemento também foi demonstrada em tauopatias, nas quais o bloqueio de C1q reduziu a perda sináptica [22]. Esses resultados sugerem que a disfunção cognitiva pode surgir antes da morte neuronal extensa, por meio do comprometimento progressivo da conectividade.

A NADPH oxidase constitui outro ponto de interação entre inflamação e desequilíbrio redox. Sua ativação na micróglia aumenta a produção de superóxido e regula a expressão de genes pró-inflamatórios [24]. A combinação entre um inibidor da cadeia respiratória mitocondrial, como a rotenona, e um estímulo inflamatório pode produzir neurotoxicidade dopaminérgica superior à provocada por cada exposição isoladamente [25]. Esses achados apoiam

um modelo multifatorial no qual fatores genéticos, ambientais, metabólicos e inflamatórios convergem sobre populações neuronais vulneráveis.

Paralelamente à apoptose e a outras formas de morte celular, a ferroptose passou a ser reconhecida como possível mecanismo de neurodegeneração. Essa modalidade de morte é caracterizada pela dependência de ferro, depleção das defesas antioxidantes e acúmulo letal de peróxidos em fosfolipídios de membrana [29]. A redução da disponibilidade de glutathione compromete a atividade da glutathione peroxidase 4, enzima responsável pela neutralização de hidroperóxidos lipídicos. Em modelos dopaminérgicos, quelantes de ferro e inibidores de ferroptose reduziram a morte neuronal [30]. De maneira complementar, a deleção de GPX4 em neurônios do prosencéfalo foi suficiente para produzir peroxidação lipídica, comprometimento cognitivo e neurodegeneração em animais [31].

Em oposição a essas vias lesivas, o fator de transcrição NRF2 coordena a expressão de enzimas antioxidantes, proteínas de detoxificação e componentes responsáveis pela manutenção da glutathione e da homeostase redox. A deficiência de NRF2 intensifica

microgliose, astrogliose, produção de citocinas e degeneração dopaminérgica em modelos experimentais [32]. Em modelos de Alzheimer, sua ausência agrava deposição de beta-amiloide, fosforilação de tau, dano oxidativo e comprometimento cognitivo [33]. A ativação de NRF2, por outro lado, aumenta a capacidade antioxidante e reduz a extensão da lesão neural em diferentes contextos experimentais [34,35].

Apesar da consistência das evidências pré-clínicas, permanecem incertezas quanto à sequência temporal desses mecanismos, à sua importância relativa nas diferentes doenças e à possibilidade de modulação terapêutica em seres humanos. Muitos estudos empregam exposições agudas, superexpressão de proteínas, deleções genéticas extensas ou modelos animais que reproduzem apenas componentes específicos das doenças humanas. Também existe considerável heterogeneidade na caracterização dos estados gliais e nos critérios utilizados para identificar formas reguladas de morte celular.

Diante desse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar sistematicamente as evidências sobre os

mecanismos moleculares que conectam estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, resposta glial e vias reguladas de morte celular à disfunção sináptica e à degeneração neuronal. Buscou-se, adicionalmente,

identificar mecanismos convergentes, avaliar a consistência entre diferentes modelos experimentais e humanos e discutir as principais limitações para a translação desses conhecimentos em estratégias de prevenção e tratamento.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática de estudos primários sobre os mecanismos moleculares envolvidos na neurotoxicidade e na degeneração neural, com ênfase nas interações entre estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, resposta glial e vias reguladas de morte celular. A condução e a apresentação da revisão seguiram as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* PRISMA 2020 [36,37]. Devido à heterogeneidade dos modelos biológicos, das exposições e dos desfechos investigados, adotou-se uma síntese qualitativa estruturada por mecanismos moleculares. Não foi realizada metanálise, pois os estudos apresentaram diferenças substanciais quanto aos modelos experimentais, às intervenções, aos comparadores e aos métodos de mensuração dos desfechos.

A pergunta de pesquisa foi formulada de acordo com o modelo

PECO: quais mecanismos moleculares relacionados ao estresse oxidativo, à neuroinflamação e às vias reguladas de morte celular estiveram associados à disfunção sináptica, à neurotoxicidade e à degeneração neuronal em seres humanos e modelos experimentais? A população compreendeu seres humanos, tecidos cerebrais humanos post-mortem, modelos animais, culturas neuronais, células gliais e culturas organotípicas do sistema nervoso. As exposições compreenderam estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, alterações da mitofagia, ativação microglial e astrocitária, inflamassoma, citocinas, complemento, ferroptose e agregação proteica. Os comparadores incluíram indivíduos ou tecidos controles, animais *wild-type*, culturas não expostas, veículo, ausência de estímulo neurotóxico e intervenções genéticas ou farmacológicas comparadoras. Os desfechos abrangeram produção de espécies reativas, dano

oxidativo, alterações mitocondriais, ativação inflamatória, peroxidação lipídica, perda sináptica, disfunção neural, morte neuronal e neurodegeneração.

A busca bibliográfica foi conduzida principalmente no PubMed/MEDLINE, com rastreamento complementar no PubMed Central, Crossref e nas listas de referências dos estudos identificados. Também foi realizado o rastreamento das citações recebidas pelos artigos centrais e a verificação individual dos registros por título, autoria, periódico, ano, DOI e PMID. Foram consideradas publicações compreendidas entre janeiro de 2000 e 29 de agosto de 2026. Esse recorte temporal permitiu incluir o desenvolvimento contemporâneo dos conhecimentos sobre sinalização redox, controle de qualidade mitocondrial, imunidade inata, diversidade funcional das células gliais e formas reguladas de morte celular. Não foi aplicada restrição inicial por idioma durante a identificação dos registros. Na composição final, foram incluídos artigos publicados em inglês e que apresentaram texto completo ou informações metodológicas suficientes para análise crítica.

A estratégia de busca combinou descritores controlados do *Medical Subject Headings* - MeSH e termos livres

localizados em títulos e resumos. Foram empregados termos relacionados a neurotoxicidade, neurodegeneração, degeneração neuronal, morte neuronal, perda sináptica, estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio, dano oxidativo, peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial, mitofagia, neuroinflamação, micróglia, astrócitos, gliose, inflamassoma, NLRP3, NF- κ B, TLR2, TLR4, NADPH oxidase, complemento, ferroptose, GPX4, glutathione, NRF2, PINK1, Parkin, beta-amiloide, tau e α -sinucleína. Os descritores foram combinados por meio dos operadores booleanos “AND” e “OR”, de modo a recuperar estudos que apresentassem simultaneamente um contexto de neurotoxicidade ou degeneração neural e pelo menos um mecanismo oxidativo, mitocondrial, inflamatório ou regulador da morte celular. Para ampliar a sensibilidade, foram realizadas buscas complementares com combinações específicas entre neurodegeneração e PINK1–Parkin, neurotoxicidade e NADPH oxidase, NLRP3 e tau, α -sinucleína e TLR2/TLR4, perda sináptica e complemento, ferroptose e GPX4, além de neuroinflamação e NRF2.

Foram incluídos estudos primários publicados em periódicos científicos revisados por pares, realizados com seres

humanos, tecidos humanos, animais, culturas celulares ou culturas organotípicas do sistema nervoso. Os artigos elegíveis investigaram pelo menos um mecanismo relacionado ao estresse oxidativo, à disfunção mitocondrial, à neuroinflamação, à resposta glial, à ferroptose ou à defesa antioxidante e apresentaram desfecho neural, neuronal ou sináptico mensurável. Também foi exigida a presença de grupo comparador, condição basal ou intervenção comparadora adequadamente definida, além da apresentação de resultados moleculares, bioquímicos, histológicos ou funcionais relacionados à neurotoxicidade. Foram considerados desfechos elegíveis a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, a oxidação de proteínas, lipídios, DNA ou RNA, as alterações do potencial e da respiração mitocondrial, a atividade da NADPH oxidase, a ativação de NLRP3, caspase-1, NF- κ B, TLR2, TLR4 e complemento, a expressão de citocinas, a ativação microglial, a reatividade astrocitária, a concentração de glutatona, a atividade de GPX4 e NRF2, a viabilidade celular, a morte neuronal, a perda sináptica e os comprometimentos cognitivos ou motores acompanhados por evidências moleculares ou histológicas.

Foram excluídas revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, cartas, comentários, capítulos de livros e resumos de congressos sem artigo completo. Também foram excluídos relatos ou séries de casos sem investigação mecanística, estudos exclusivamente clínicos sem avaliação de mecanismos moleculares, trabalhos sem desfechos relacionados ao sistema nervoso e estudos farmacológicos que avaliaram apenas alterações comportamentais sem análise molecular, celular ou histológica. Foram ainda excluídas publicações sem comparador adequado, estudos duplicados, análises secundárias sem dados adicionais, trabalhos com informações insuficientes para avaliação dos métodos e resultados, estudos retratados ou com problemas de integridade científica formalmente reconhecidos e publicações nas quais o termo “neuroproteção” foi empregado sem demonstração de lesão, disfunção ou morte neuronal.

A seleção ocorreu em duas etapas. Inicialmente, os títulos e resumos foram examinados quanto à aderência à pergunta de pesquisa. Em seguida, os textos completos considerados potencialmente elegíveis foram avaliados de acordo com os critérios estabelecidos. Os registros duplicados foram

identificados mediante comparação de DOI, PMID, título, autoria, periódico e ano de publicação. Quando diferentes publicações utilizaram o mesmo modelo experimental, foram mantidos os artigos que apresentaram dados mecanísticos independentes ou complementares. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 35 estudos primários compuseram a base destinada à síntese qualitativa. As revisões encontradas durante o processo foram utilizadas exclusivamente para contextualização e rastreamento bibliográfico, sem integração à síntese dos estudos primários.

A extração dos dados foi realizada por meio de uma matriz padronizada que reuniu autor, ano, periódico, DOI, PMID, desenho do estudo, modelo biológico, doença ou condição experimental, características da exposição, grupo comparador, via molecular investigada, marcadores bioquímicos, celulares e histológicos, desfechos neuronais e funcionais, principais resultados, limitações metodológicas e relevância para a pergunta da revisão. Nos trabalhos que empregaram mais de um modelo, as evidências humanas, animais e celulares foram diferenciadas. As conclusões apresentadas pelos autores não foram consideradas isoladamente, mas examinadas em relação ao desenho

experimental, à adequação dos comparadores, aos métodos empregados e aos resultados efetivamente demonstrados.

Os estudos foram organizados em sete eixos: disfunção mitocondrial, cálcio e mitofagia; inflamassoma e sinalização neuroinflamatória; estados microgliais e progressão neurodegenerativa; complemento, perda sináptica e neurotoxicidade glial; α -sinucleína e receptores da imunidade inata; ferroptose e peroxidação lipídica; e NRF2 e respostas antioxidantes. Nos estudos que investigaram mais de uma via, a classificação considerou o mecanismo predominante e o principal desfecho relacionado à degeneração neural.

A avaliação metodológica foi adaptada ao desenho de cada estudo. Para os estudos animais, foram considerados os domínios do instrumento SYRCLE [38], incluindo geração e ocultação da sequência de alocação, similaridade basal entre os grupos, distribuição aleatória dos animais, cegamento dos pesquisadores, seleção aleatória para avaliação dos desfechos, cegamento dos avaliadores, dados incompletos, relato seletivo e outras fontes de viés. Nos estudos celulares e mecanísticos, foram examinados a caracterização do modelo,

a adequação dos controles, a reprodutibilidade da exposição, a validade dos ensaios, o número de experimentos independentes, o cegamento das mensurações, a consistência entre diferentes marcadores, a apresentação completa dos resultados e a possibilidade de efeitos inespecíficos das intervenções. Nos estudos humanos e post-mortem, foram avaliados os critérios de seleção dos casos e controles, a caracterização clínica e neuropatológica, a região cerebral examinada, o intervalo post-mortem, os procedimentos de preservação, o controle de idade, sexo e comorbidades, a validade dos biomarcadores, a adequação da análise estatística e a possibilidade de fatores de confusão.

Os domínios metodológicos foram classificados como baixo risco, alto risco ou risco incerto de viés. A ausência de informações sobre randomização ou cegamento foi registrada como risco incerto, sem pressupor que esses procedimentos não tivessem sido realizados. Não foi empregado escore numérico global, pois a soma de domínios metodologicamente distintos poderia mascarar limitações relevantes. A avaliação do risco de viés foi utilizada para qualificar a interpretação dos

achados, e não como critério automático de exclusão.

A síntese dos dados foi qualitativa e mecanística. Os resultados foram comparados segundo o tipo de modelo, a via molecular investigada e o desfecho neuronal. A consistência da evidência foi considerada maior quando o mesmo mecanismo foi reproduzido por grupos independentes, demonstrado em diferentes modelos, submetido a manipulação genética ou farmacológica e relacionado simultaneamente a biomarcadores moleculares e desfechos neuronais. As evidências associativas foram diferenciadas das evidências causais. Estudos post-mortem contribuíram predominantemente para a identificação de associações biológicas, enquanto experimentos com deleção genética, resgate molecular ou inibição seletiva forneceram maior suporte à inferência causal.

A heterogeneidade foi examinada considerando doença ou condição experimental, espécie, modelo biológico, tipo celular, natureza e duração da exposição, manipulação genética ou farmacológica, biomarcadores utilizados, métodos de avaliação da morte neuronal, desfechos cognitivos ou motores e direção dos resultados. A combinação

estatística não foi considerada adequada porque os estudos não apresentaram homogeneidade suficiente em relação às exposições, aos comparadores e às medidas de efeito. A síntese narrativa permitiu integrar evidências humanas e experimentais sem produzir estimativas quantitativas potencialmente imprecisas.

Por utilizar exclusivamente dados publicados e disponíveis na literatura científica, a revisão não envolveu recrutamento de participantes, acesso a prontuários ou intervenção direta em seres humanos ou animais. Por essa razão, não foi necessária submissão a comitê de ética em pesquisa. Durante a seleção e a síntese das evidências, foram observados os princípios de integridade científica, fidelidade aos resultados originais e rastreabilidade das fontes.

RESULTADOS

A aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na inclusão de 35 estudos primários publicados entre 2001 e 2020. O conjunto apresentou elevada diversidade metodológica, incluindo estudos com tecidos cerebrais humanos

post-mortem, células derivadas de pacientes, modelos animais, culturas neuronais, culturas de micróglia e astrócitos, culturas organotípicas e abordagens multimodelo. Predominaram estudos pré-clínicos relacionados à doença de Alzheimer e à doença de Parkinson, acompanhados por investigações sobre isquemia cerebral e mecanismos gerais de morte neuronal.

Os estudos foram organizados em sete eixos mecanísticos. Nove investigaram predominantemente disfunção mitocondrial, cálcio e mitofagia; cinco examinaram inflamação e sinalização neuroinflamatória; seis analisaram estados microgliais e progressão neurodegenerativa; cinco abordaram complemento, perda sináptica e neurotoxicidade glial; três investigaram α -sinucleína e receptores da imunidade inata; três examinaram ferroptose; e quatro avaliaram NRF2 e respostas antioxidantes. Essa distribuição considerou o mecanismo predominante de cada artigo, embora diversos estudos tenham apresentado sobreposição entre estresse oxidativo, neuroinflamação e degeneração neural.

Tabela 1 - Matriz dinâmica dos mecanismos moleculares identificados

Eixo molecular	Estudos	Evento iniciador	Mediadores identificados	Consequências celulares	Desfecho neural predominante	Consistência
Dano oxidativo precoce	[1–3]	A β e alterações metabólicas	ROS, H ₂ O ₂ , NADPH oxidase, carbonilação e oxidação de RNA	Depleção de glutatona e prejuízo da cadeia respiratória	Disfunção e morte neuronal	Alta em modelos experimentais; evidência humana associativa
Disfunção mitocondrial	[3,7–9]	A β , mutações em PINK1 e sobrecarga de cálcio	Complexo IV, potencial mitocondrial e poro de permeabilidade	Redução de ATP, aumento de ROS e falha bioenergética	Vulnerabilidade de neuronal seletiva	Alta em estudos celulares e genéticos
Mitofagia PINK1–Parkin	[4–8]	Perda do potencial mitocondrial	PINK1, Parkin, ubiquitinação e autofagia	Reconhecimento e remoção de mitocôndrias danificadas	Proteção contra acúmulo de organelas pró-oxidantes	Alta e reprodutível
Inflamassoma	[10–13,28]	A β , tau, α -sinucleína e dano lisossomal	NLRP3, ASC, caspase-1, IL-1 β e IL-18	Amplificação da imunidade inata e agregação proteica	Neuroinflamação e degeneração	Alta em modelos pré-clínicos
Reatividade glial	[14–20]	Proteínas agregadas, lipídios e sinais de dano	TREM2, APOE, IL-1 α , TNF, C1q e CSF1R	Reprogramação microglial e astrocitária	Neuroproteção inicial ou neurotoxicidade de crônica	Alta, porém dependente do contexto
Complemento e sinapses	[21,22]	A β , tau e atividade glial	C1q, C3 e receptores microgliais	Marcação e fagocitose de sinapses	Perda sináptica precoce	Moderada a alta
NADPH oxidase	[2,24,25]	A β , LPS e rotenona	NOX2, superóxido e mediadores inflamatórios	Retroalimentação entre ROS e inflamação	Morte neuronal, especialmente dopaminérgica	Alta em modelos celulares
TLR2 e TLR4	[26,27]	α -sinucleína extracelular	TLR2, TLR4 e citocinas	Ativação de micróglia e astrócitos	Inflamação associada à sinucleinopatia	Moderada
Ferroptose	[29–31]	Depleção	Sistema	Perda da	Morte	Moderada

Eixo molecular	Estudos	Evento iniciador	Mediadores identificados	Consequências celulares	Desfecho neural predominante	Consistência
		de glutatona e acúmulo de ferro	xc-x _c ⁻ , GPX4, ferro e peróxidos lipídicos	integridade das membranas	neuronal não apoptótica	em neurologia; forte fundamentação molecular
Defesa antioxidante	[32–35]	Estresse oxidativo e inflamação	NRF2, ARE, HO-1, glutatona e enzimas antioxidantes	Redução de ROS e modulação glial	Preservação neuronal	Alta em modelos experimentais

A matriz evidenciou que os mecanismos identificados não constituíram vias independentes. A disfunção mitocondrial aumentou a produção de espécies reativas, que, por sua vez, ativaram vias inflamatórias e favoreceram peroxidação lipídica. Paralelamente, a inflamação glial ampliou a produção de oxidantes e comprometeu a função mitocondrial,

estabelecendo um circuito de retroalimentação associado à progressão da lesão neural.

Estresse oxidativo e disfunção mitocondrial

Os estudos humanos e experimentais indicaram que o dano oxidativo esteve presente antes da degeneração neuronal avançada. Em tecido cerebral post-

mortem, a oxidação de RNA e proteínas foi mais intensa nas fases iniciais da doença de Alzheimer, apresentando redução relativa com o aumento da deposição amiloide e dos emaranhados neurofibrilares [1]. Esse resultado sugeriu que o estresse oxidativo não esteve restrito aos estágios terminais da doença.

Nos modelos celulares, a exposição à beta-amiloide ativou NADPH oxidase em astrócitos, aumentou a produção de espécies reativas, reduziu os níveis de glutatona e comprometeu o potencial mitocondrial [2]. A inibição da NADPH oxidase reduziu a disfunção mitocondrial e a morte neuronal, demonstrando a participação funcional dessa enzima no processo neurotóxico. Em camundongos Tg2576 e células que expressavam proteína precursora amiloide mutante, a presença de A β nas mitocôndrias esteve associada ao aumento de peróxido de

hidrogênio, à oxidação de proteínas e à redução da atividade da citocromo-c oxidase [3].

A disfunção mitocondrial também esteve relacionada à alteração da homeostase do cálcio. Células com deficiência de PINK1 apresentaram maior sobrecarga mitocondrial de cálcio, aumento da produção de espécies reativas e maior suscetibilidade à abertura do poro de transição de permeabilidade e à morte celular [9]. Esses resultados demonstraram que o desequilíbrio redox e a alteração do cálcio convergiram sobre a função mitocondrial.

Mitofagia mediada por PINK1 e Parkin

Cinco estudos apresentaram evidências convergentes sobre a participação do eixo PINK1–Parkin no controle de qualidade mitocondrial [4–8]. A perda do potencial da membrana promoveu estabilização de PINK1 nas mitocôndrias danificadas e recrutamento de Parkin [4–6]. Após sua translocação, Parkin favoreceu ubiquitinação, reconhecimento autofágico e eliminação seletiva das organelas disfuncionais.

A ausência ou a redução funcional de PINK1 resultou em alterações morfológicas e bioenergéticas das

mitocôndrias [7,8]. Em modelos de *Drosophila*, a deficiência de pink1 esteve associada à degeneração muscular, comprometimento motor e perda de neurônios dopaminérgicos. A expressão aumentada de Parkin atenuou parte dessas alterações, posicionando-a funcionalmente após PINK1 na mesma via de controle mitocondrial [8].

A convergência entre experimentos celulares, manipulações genéticas e modelos animais conferiu elevada consistência ao eixo PINK1–Parkin. Entretanto, a maioria dos estudos utilizou despolarização farmacológica, superexpressão proteica ou alterações genéticas acentuadas, condições que diferiram da disfunção mitocondrial gradual observada nas doenças humanas.

Ativação do inflamassoma NLRP3

Os estudos relacionados ao inflamassoma demonstraram que proteínas agregadas e sinais intracelulares de dano ativaram a via NLRP3–ASC–caspase-1. A fagocitose de A β fibrilar pela micróglia promoveu ruptura lisossomal, liberação de catepsina B e maturação de IL-1 β [13]. Em modelos APP/PS1, a deficiência de NLRP3 ou de caspase-1 reduziu deposição amiloide, resposta inflamatória e comprometimento cognitivo [10].

O inflamassoma também interferiu diretamente na agregação proteica. Partículas de ASC liberadas pela micróglia ligaram-se à beta-amiloide e aceleraram a formação de oligômeros e agregados [12]. Na tauopatia, a ativação de NLRP3 aumentou fosforilação e agregação de tau, enquanto a deficiência de componentes do inflamassoma atenuou essas alterações [11].

Na sinucleinopatia, a inibição farmacológica do NLRP3 reduziu produção de IL-1 β , agregação de α -sinucleína, perda de neurônios dopaminérgicos e alterações motoras [28]. Os resultados obtidos em diferentes modelos indicaram que NLRP3 representou uma via de convergência entre imunidade inata, proteinopatia e degeneração neural.

Micróglia e astrócitos

Os estudos demonstraram elevada heterogeneidade funcional da micróglia. A análise transcriptômica de célula única identificou populações associadas à doença, caracterizadas pela redução progressiva de genes homeostáticos e pela ativação de programas parcialmente dependentes de TREM2 [15]. O eixo TREM2–APOE participou da transição para estados microgliais associados à neurodegeneração [16].

Apesar disso, a resposta mediada por TREM2 não apresentou caráter exclusivamente prejudicial. O reconhecimento de lipídios associados ao dano sustentou sobrevivência, metabolismo e organização da micróglia ao redor das placas amiloides [17]. Esse comportamento esteve relacionado à contenção física das placas e ao processamento de materiais lipídicos e proteicos.

A expressão de APOE4 intensificou gliose, atrofia cerebral e neurodegeneração associada à tau [18]. A redução farmacológica da proliferação microglial ou sua depleção em modelos amiloides diminuiu perda neuronal e comprometimento funcional, mesmo sem redução proporcional da carga de A β [19,20]. Esses resultados indicaram que a resposta microglial contribuiu para a degeneração a jusante da deposição proteica.

Os astrócitos também apresentaram alterações induzidas pela resposta microglial. IL-1 α , TNF e C1q liberados pela micróglia promoveram estados astrocitários reativos associados à redução de funções tróficas e ao aumento da toxicidade para neurônios e oligodendrócitos [14]. O achado demonstrou que a neurotoxicidade glial

resultou de interações multicelulares, e não apenas da atividade isolada da micróglia.

Complemento e perda sináptica

Dois estudos analisaram diretamente a participação do complemento na degeneração sináptica [21,22]. Em modelos de Alzheimer, C1q e C3 acumularam-se em sinapses vulneráveis antes da formação de extensa perda neuronal. A micróglia reconheceu as sinapses marcadas e promoveu sua fagocitose [21]. A inibição do complemento reduziu a eliminação sináptica, indicando que a reativação de mecanismos de poda do desenvolvimento participou da fase inicial da doença.

Resultados semelhantes foram identificados em modelos de tauopatia. Alterações do proteoma sináptico foram acompanhadas por ativação de C1q, e o uso de anticorpos contra esse componente reduziu a perda de sinapses [22]. Os resultados demonstraram que a ativação do complemento não esteve restrita à patologia amiloide e representou possível mecanismo comum de desconexão neural.

NADPH oxidase e amplificação redox-inflamatória

A NADPH oxidase microglial apresentou função central na produção de superóxido e na expressão de genes pró-inflamatórios. Em modelos estimulados por LPS, a inibição ou deficiência da enzima reduziu tanto a formação de espécies reativas quanto a neurotoxicidade mediada pela micróglia [24].

A combinação entre rotenona, um inibidor do complexo I mitocondrial, e LPS produziu degeneração dopaminérgica superior à observada com cada exposição isoladamente [25]. Esse efeito sinérgico demonstrou que disfunção mitocondrial e inflamação potencializaram-se mutuamente. Resultado semelhante foi observado na exposição à beta-amiloide, na qual a ativação de NADPH oxidase em astrócitos precedeu o comprometimento neuronal [2].

α -sinucleína e receptores da imunidade inata

A α -sinucleína extracelular atuou como sinal molecular capaz de ativar células gliais. Oligômeros liberados por neurônios estimularam TLR2 na micróglia e aumentaram a expressão de mediadores inflamatórios [26]. TLR4 também participou do reconhecimento e

do processamento da α -sinucleína por micrógliia e astrócitos [27].

Os efeitos observados foram dependentes da conformação da proteína e do contexto celular. TLR2 esteve mais diretamente relacionado à ativação pró-inflamatória induzida por oligômeros, enquanto TLR4 apresentou participação simultânea na inflamação e na depuração da proteína. A dualidade funcional limitou a interpretação desses receptores como alvos exclusivamente prejudiciais.

Ferroptose e peroxidação lipídica

Três estudos forneceram evidências sobre ferroptose [29–31]. Sua caracterização inicial demonstrou uma forma de morte dependente de ferro, associada à inibição do transporte de cistina, redução da síntese de glutathione e acúmulo de peróxidos lipídicos [29]. A ferrostatina-1 reduziu a morte oxidativa e protegeu tecido cerebral organotípico, estabelecendo uma relação inicial entre ferroptose e neurodegeneração.

Em neurônios dopaminérgicos humanos em cultura, a morte associada à depleção de glutathione foi reduzida por quelantes de ferro e inibidores de ferroptose [30]. Em camundongos, a deleção de GPX4 em neurônios do prosencéfalo provocou peroxidação

lipídica, degeneração hipocampal e comprometimento cognitivo [31]. Esses resultados sustentaram a participação da ferroptose na perda neuronal, embora a demonstração direta em tecidos humanos tenha permanecido limitada.

NRF2 e mecanismos antioxidantes

A via NRF2 apresentou efeitos simultaneamente antioxidantes e anti-inflamatórios. Em animais submetidos ao MPTP, a deficiência de NRF2 aumentou microgliose, astrogliose, expressão de COX-2 e iNOS, produção de IL-6 e TNF- α e comprometimento dopaminérgico [32]. Em camundongos APP/PS1, a ablação de NRF2 intensificou deposição de A β , fosforilação de tau, dano oxidativo, ativação glial e prejuízo cognitivo [33].

Em sentido oposto, a ativação farmacológica de NRF2 aumentou glutathione e enzimas antioxidantes, reduzindo lesão cerebral em modelos experimentais [34]. A ativação do eixo microglial receptor nicotínico $\alpha 7$ -NRF2-HO-1 também reduziu produção de ROS, liberação de TNF e morte neural [35]. Os resultados indicaram que NRF2 atuou como regulador integrado do equilíbrio redox e da resposta inflamatória.

Avaliação metodológica dos estudos

A análise do risco de viés identificou heterogeneidade no relato dos procedimentos experimentais. Os estudos com manipulação genética, grupos controle adequados e estratégias de resgate molecular apresentaram maior capacidade de sustentar relações causais. Entretanto, em parte dos estudos animais, não foram descritos de maneira suficientemente clara os procedimentos de randomização, sigilo da alocação, cálculo amostral e cegamento dos avaliadores. Nesses casos, os respectivos domínios foram considerados de risco incerto, e não automaticamente de alto risco.

Nos estudos *in vitro*, as principais limitações estiveram relacionadas ao emprego de concentrações elevadas de proteínas agregadas ou agentes tóxicos, à duração reduzida das exposições, à dependência de linhagens celulares e à apresentação incompleta do número de experimentos biologicamente independentes. Nos estudos *post-mortem*, as limitações incluíram impossibilidade de determinar temporalidade, influência do intervalo *post-mortem* e potenciais diferenças clínicas entre casos e controles.

A maior robustez relativa foi observada nos estudos multimodelo, nos quais os mecanismos foram avaliados por

abordagens celulares, animais, genéticas e, em alguns casos, confirmados em tecidos humanos. Ainda assim, a predominância de evidências pré-clínicas limitou a extrapolação direta dos resultados para intervenções terapêuticas em seres humanos.

Síntese integrada dos achados

A síntese dos 35 estudos demonstrou uma sequência molecular recorrente. Proteínas agregadas, toxinas, alterações genéticas e falhas metabólicas comprometeram a função mitocondrial e aumentaram a formação de espécies reativas. O desequilíbrio redox ativou NADPH oxidase, receptores da imunidade inata, NF- κ B e NLRP3. A ativação de micróglia e astrócitos ampliou a liberação de citocinas, oxidantes e componentes do complemento, promovendo perda sináptica e aumento da vulnerabilidade neuronal.

Simultaneamente, o acúmulo de ferro, a redução de glutatona e a deficiência de GPX4 favoreceram peroxidação lipídica e ferroptose. A ativação de NRF2 apresentou efeito oposto, ampliando as defesas antioxidantes e modulando a resposta inflamatória. Assim, estresse oxidativo, neuroinflamação e degeneração neural

formaram um sistema interdependente, no qual a lesão neuronal alimentou novas respostas gliais e oxidativas, favorecendo a progressão do dano.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão demonstraram que estresse oxidativo, neuroinflamação e degeneração neural constituíram processos interdependentes, organizados em circuitos de retroalimentação capazes de transformar alterações celulares inicialmente compensatórias em respostas progressivamente neurotóxicas. A convergência entre estudos humanos, animais e celulares indicou que a neurodegeneração não resultou de uma única via molecular, mas da interação entre disfunção mitocondrial, alteração da homeostase do cálcio, produção de espécies reativas, ativação da imunidade inata, reprogramação glial, perda sináptica e formas reguladas de morte celular.

A identificação de dano oxidativo acentuado nas fases iniciais da doença de Alzheimer reforçou a hipótese de que o desequilíbrio redox não correspondeu apenas a um produto terminal da morte neuronal [1]. Esse achado apresentou

relevância porque placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, embora característicos da doença, não explicaram isoladamente a sequência de eventos que precedeu a perda funcional. A maior oxidação de RNA e proteínas em neurônios relativamente preservados sugeriu que alterações metabólicas e oxidativas se estabeleceram antes da consolidação das lesões neuropatológicas avançadas.

Entretanto, a redução relativa dos marcadores oxidativos em estágios posteriores não deve ser interpretada como recuperação da homeostase redox. Essa redução pode refletir perda seletiva dos neurônios mais vulneráveis, ativação de respostas compensatórias ou sequestro de espécies reativas e proteínas oxidadas em estruturas patológicas. Estudos post-mortem também não permitiram estabelecer a cronologia dos eventos no mesmo indivíduo. Dessa forma, a evidência humana sustentou associação temporal e plausibilidade biológica, mas a inferência causal dependeu principalmente dos modelos experimentais.

A mitocôndria emergiu como elemento central de integração. Sua participação não se limitou à produção de espécies reativas pela cadeia respiratória.

O comprometimento mitocondrial afetou síntese de ATP, controle do cálcio, integridade das membranas, sinalização de morte e disponibilidade de metabólitos utilizados pelas defesas antioxidantes. A presença de beta-amiloide associada às mitocôndrias e a redução da atividade da citocromo-c oxidase forneceram uma ligação entre agregação proteica, falência bioenergética e estresse oxidativo [2,3]. De maneira semelhante, a deficiência de PINK1 comprometeu a homeostase mitocondrial do cálcio e reduziu o limiar necessário para abertura do poro de transição de permeabilidade [9].

Esses resultados sustentaram um modelo no qual a disfunção mitocondrial atuou simultaneamente como evento iniciador e amplificador. A redução da eficiência respiratória aumentou a formação de espécies reativas; estas, por sua vez, oxidaram proteínas da cadeia de transporte de elétrons, DNA mitocondrial e lipídios de membrana, agravando a falência energética. Em neurônios, que apresentam alta demanda metabólica e prolongada extensão axonal, a incapacidade de manter mitocôndrias funcionais nos compartimentos sinápticos pode comprometer a neurotransmissão antes da morte celular.

A consistência do eixo PINK1–Parkin representou uma das evidências mecânicas mais robustas da revisão. Diferentes estudos demonstraram que a perda do potencial mitocondrial estabilizou PINK1, promoveu recrutamento de Parkin e direcionou a organela danificada à mitofagia [4–6]. A perda de PINK1 produziu alterações estruturais e funcionais que foram parcialmente reduzidas pela expressão de Parkin [7,8]. Essa sequência apresentou coerência entre modelos celulares, genéticos e animais, fortalecendo sua relação causal.

Apesar dessa consistência, a extrapolação para doenças humanas esporádicas exige cautela. A maior parte dos experimentos utilizou despolarização farmacológica intensa, superexpressão proteica ou deleções genéticas. Na neurodegeneração relacionada à idade, o comprometimento da mitofagia provavelmente se desenvolve de maneira gradual e interage com redução da biogênese mitocondrial, alterações lisossomais, agregação proteica e inflamação crônica. Assim, a disfunção do eixo PINK1–Parkin deve ser compreendida como parte de uma rede de controle de qualidade, e não como explicação exclusiva para todas as formas de degeneração dopaminérgica.

A interação entre estresse oxidativo e imunidade inata foi sustentada por diferentes vias. Espécies reativas geradas por mitocôndrias e NADPH oxidase atuaram não apenas como agentes lesivos, mas também como sinais reguladores de NF- κ B e NLRP3. A ativação da NADPH oxidase em astrócitos e micróglia antecedeu a redução da glutatona e a morte neuronal em diferentes modelos [2,24]. A combinação de rotenona com LPS demonstrou que disfunção mitocondrial e inflamação produziram toxicidade dopaminérgica sinérgica [25]. Esse resultado apresentou especial relevância para modelos multifatoriais, nos quais predisposição genética, exposições ambientais e inflamação sistêmica podem convergir sobre as mesmas vias intracelulares.

O inflamassoma NLRP3 ocupou posição de destaque nesse circuito. A fagocitose de beta-amiloide fibrilar provocou ruptura lisossomal e ativação de NLRP3 na micróglia [13]. A ausência de NLRP3 ou caspase-1 reduziu patologia amiloide e comprometimento cognitivo em modelos experimentais [10]. Esses resultados indicaram que a ativação do inflamassoma não ocorreu apenas como reação inespecífica ao tecido lesionado, mas participou funcionalmente da progressão da doença.

A relação entre NLRP3 e proteinopatia mostrou-se bidirecional. Proteínas agregadas ativaram o inflamassoma, enquanto partículas de ASC liberadas pelas células microgliais aceleraram a agregação de beta-amiloide [12]. A ativação de NLRP3 também intensificou alterações de tau [11]. Na doença de Parkinson experimental, a inibição dessa via reduziu agregação de α -sinucleína e perda neuronal [28]. Dessa forma, o inflamassoma representou um ponto de convergência entre diferentes proteínas patológicas, embora a magnitude de sua contribuição possa variar conforme a doença e o estágio evolutivo.

A relevância terapêutica de NLRP3 permaneceu predominantemente pré-clínica. Sua inibição prolongada pode reduzir inflamação patológica, mas também interferir na defesa contra infecções, no reparo tecidual e na remoção de materiais celulares. Além disso, os benefícios observados em modelos animais dependeram da fase da intervenção. O bloqueio precoce de uma resposta inflamatória potencialmente protetora pode produzir resultados diferentes daqueles obtidos durante a inflamação crônica. A translação exige, portanto, definição de dose, seletividade,

penetração no sistema nervoso e janela terapêutica.

A análise dos estados gliais confirmou que a neuroinflamação não deve ser interpretada como fenômeno uniformemente prejudicial. A micróglia manteve funções de vigilância, depuração de proteínas, contenção de placas e suporte à homeostase. A identificação de populações associadas à doença revelou uma transição progressiva, com perda de genes homeostáticos e aquisição de programas dependentes de TREM2 [15]. O eixo TREM2–APOE participou dessa reprogramação [16], enquanto o reconhecimento de lipídios por TREM2 sustentou a sobrevivência e a resposta microglial ao redor das placas [17].

Esses resultados demonstraram as limitações de classificações binárias como “M1” e “M2”. A mesma via pode apresentar funções protetoras ou prejudiciais conforme o momento, a região cerebral, a intensidade do estímulo e o estado metabólico da célula. A micróglia inicialmente recrutada para conter placas e remover detritos pode, sob exposição persistente, perder funções homeostáticas e ampliar a produção de mediadores oxidantes. Do mesmo modo, a redução indiscriminada da micróglia pode diminuir neurotoxicidade em

determinados modelos, mas comprometer funções essenciais em outros contextos.

A dissociação entre deposição amiloide e perda neuronal observada após inibição de CSF1R ou depleção microglial reforçou essa interpretação [19,20]. A redução da neurodegeneração sem modificação proporcional da carga de A β indicou que a presença de placas não determinou isoladamente a extensão do dano neural. A resposta do tecido às placas, incluindo ativação glial e alterações sinápticas, apresentou importância comparável ou superior para a progressão funcional.

A APOE4 adicionou uma dimensão genética a essa interação. Sua expressão intensificou gliose e neurodegeneração associada à tau [18]. Esse achado indicou que fatores de risco genético podem modificar o modo como as células gliais respondem às proteínas agregadas. Em vez de atuar apenas no metabolismo lipídico ou na depuração da beta-amiloide, APOE4 influenciou a relação entre tau, inflamação e perda neuronal. Essa observação favoreceu uma interpretação integrada da suscetibilidade individual, na qual variantes genéticas modulam a resposta ao dano.

Os astrócitos também participaram ativamente do processo. A exposição a

IL-1 α , TNF e C1q produzidos pela micróglia induziu estados astrocitários associados à perda de funções de suporte e ao aumento da toxicidade [14]. Esse resultado demonstrou que mediadores microgliais podem reprogramar outras populações gliais e ampliar a lesão. Contudo, a classificação original desses astrócitos como “A1” não deve ser empregada como categoria universal. Evidências posteriores demonstraram diversidade funcional muito maior, com estados dependentes do estímulo, da região e da fase da doença.

A perda sináptica mediada pelo complemento constituiu um mecanismo particularmente relevante para os estágios iniciais. A marcação de sinapses por C1q e C3 promoveu sua eliminação microglial antes da morte neuronal extensa [21]. Na tauopatia, o bloqueio de C1q reduziu a perda sináptica [22]. Esses resultados ofereceram uma explicação para o aparecimento de déficits funcionais antes de alterações estruturais avançadas e sugeriram que mecanismos fisiológicos de poda sináptica foram reativados de maneira inadequada no cérebro adulto.

O direcionamento terapêutico do complemento, entretanto, apresenta desafios semelhantes aos observados para NLRP3. A inibição pode preservar

sinapses vulneráveis, mas também interferir na remoção de estruturas irreversivelmente danificadas, na defesa imune e na manutenção da homeostase. A identificação das sinapses marcadas de maneira patológica e a delimitação da fase em que o bloqueio seria benéfico representam questões fundamentais para a translação.

Na sinucleinopatia, TLR2 e TLR4 participaram do reconhecimento da α -sinucleína extracelular [26,27]. Os resultados sugeriram que a liberação de oligômeros por neurônios permitiu a propagação parácrina de sinais inflamatórios. TLR2 esteve associado à ativação pró-inflamatória da micróglia, enquanto TLR4 apresentou funções relacionadas tanto à ativação quanto à depuração da proteína. Essa dualidade reforçou que receptores da imunidade inata não podem ser classificados como exclusivamente patogênicos.

A ferroptose ampliou o modelo de morte neuronal para além da apoptose. Sua caracterização estabeleceu a dependência de ferro, a depleção de glutatona e a formação de peróxidos lipídicos como elementos centrais [29]. Em neurônios dopaminérgicos, quelantes de ferro e inibidores de ferroptose reduziram a morte celular [30]. A deleção

neuronal de GPX4 produziu degeneração hipocampal e comprometimento cognitivo [31], fornecendo evidência causal de que a perda da defesa contra peróxidos lipídicos pode ser suficiente para desencadear neurodegeneração.

Apesar disso, a identificação de ferroptose em tecidos humanos permanece complexa. Não existe um marcador isolado capaz de distingui-la definitivamente de outras formas de morte oxidativa. Alterações como acúmulo de ferro, redução de glutatona, diminuição de GPX4 e peroxidação lipídica são compatíveis com ferroptose, mas podem ocorrer em diferentes processos patológicos. A atribuição desse mecanismo requer combinação de alterações morfológicas, bioquímicas e funcionais, acompanhada idealmente por resgate com inibidores específicos. Por esse motivo, a força da evidência foi maior em modelos experimentais do que em doenças humanas.

A via NRF2 apresentou-se como contraponto aos mecanismos oxidativos e inflamatórios. A deficiência de NRF2 agravou lesão dopaminérgica, ativação glial e expressão de mediadores inflamatórios [32]. Em modelos de Alzheimer, sua ausência aumentou A β , fosforilação de tau, estresse oxidativo e

prejuízo cognitivo [33]. A ativação farmacológica de NRF2 e a estimulação do eixo microglial α 7–NRF2–HO-1 produziram efeitos neuroprotetores [34,35].

Esses resultados indicaram que NRF2 não atuou apenas como regulador de enzimas antioxidantes. A via influenciou metabolismo da glutatona, detoxificação, função mitocondrial e estado inflamatório das células gliais. Dessa maneira, apresentou potencial para interromper simultaneamente diferentes componentes do circuito neurotóxico. Entretanto, a ativação crônica e sistêmica de NRF2 pode produzir efeitos diferentes conforme o tipo celular, o estágio da doença e a presença de comorbidades. A maior parte das intervenções também foi administrada antes ou pouco depois da lesão experimental, condição distinta do tratamento de doenças humanas estabelecidas.

A síntese integrada permitiu propor um modelo no qual alterações genéticas, proteínas agregadas, toxinas e distúrbios metabólicos convergiram sobre a função mitocondrial. O aumento de espécies reativas ativou vias inflamatórias, enquanto a resposta glial intensificou o desequilíbrio redox. O complemento promoveu perda sináptica, e a

combinação entre ferro, peroxidação lipídica e redução das defesas antioxidantes favoreceu ferroptose. A morte neuronal liberou novos sinais associados ao dano, reiniciando e ampliando o circuito.

Do ponto de vista translacional, os resultados sugeriram que intervenções dirigidas a um único mediador podem apresentar eficácia limitada em doenças caracterizadas por redes redundantes e interdependentes. A inibição isolada de uma citocina, por exemplo, pode não corrigir a disfunção mitocondrial ou a ferroptose. Estratégias combinadas ou intervenções direcionadas a pontos de convergência, como NRF2, NLRP3, controle de qualidade mitocondrial e metabolismo lipídico, apresentaram maior racional biológico. Ainda assim, a modulação excessiva dessas vias pode comprometer mecanismos fisiológicos de defesa, reparação e adaptação.

A revisão apresentou limitações. A primeira foi a predominância de estudos pré-clínicos, o que reduziu a capacidade de inferir eficácia terapêutica em seres humanos. A segunda foi a heterogeneidade entre espécies, tipos celulares, proteínas agregadas, toxinas, manipulações genéticas e métodos de mensuração. A terceira correspondeu ao

relato incompleto de randomização, cegamento e cálculo amostral em parte dos estudos animais. Nos experimentos celulares, concentrações elevadas e exposições agudas podem ter produzido respostas mais intensas que aquelas observadas nas doenças humanas.

A inclusão de modelos de isquemia cerebral ampliou a compreensão dos mecanismos gerais de lesão neural, especialmente da via NRF2, mas também aumentou a heterogeneidade clínica. A isquemia aguda apresenta dinâmica temporal diferente daquela observada em Alzheimer e Parkinson. Seus resultados foram interpretados como evidência mecanística sobre estresse oxidativo e neuroproteção, e não como reprodução direta de doenças neurodegenerativas crônicas.

Outra limitação foi a impossibilidade de combinar quantitativamente os resultados. A diversidade de modelos, marcadores e medidas de efeito impediu uma metanálise metodologicamente adequada. A síntese qualitativa permitiu reconhecer convergências, mas não estimou a magnitude relativa de cada mecanismo. Além disso, a literatura pode apresentar viés de publicação favorável a experimentos com resultados positivos.

Apesar dessas limitações, a convergência entre manipulações genéticas, intervenções farmacológicas, modelos animais e observações em tecidos humanos conferiu plausibilidade ao modelo integrado. Os achados mais consistentes envolveram disfunção mitocondrial, mitofagia PINK1–Parkin, ativação de NLRP3, reprogramação glial, perda sináptica mediada pelo complemento, ferroptose associada à GPX4 e resposta antioxidante mediada por NRF2.

Pesquisas subsequentes devem priorizar modelos humanos com maior validade fisiológica, como neurônios e células gliais derivados de células-tronco pluripotentes, organoides, coculturas multicelulares e estudos espaciais ou de célula única em tecidos humanos. Também são necessários estudos longitudinais capazes de determinar a sequência entre estresse oxidativo, ativação glial e perda neuronal. A identificação de biomarcadores que representem simultaneamente o estado redox, a atividade do inflamassoma, a função mitocondrial e a peroxidação lipídica poderá contribuir para estratificação de pacientes e definição de janelas terapêuticas.

Em síntese, a discussão dos estudos demonstrou que a degeneração neural emergiu da falha progressiva dos sistemas de manutenção celular e da transformação de respostas inicialmente adaptativas em processos crônicos de lesão. A integração entre metabolismo mitocondrial, sinalização redox, imunidade inata e morte celular regulada forneceu uma estrutura mais abrangente para compreender a neurotoxicidade e indicou que a preservação neural depende do restabelecimento do equilíbrio entre geração de dano, defesa antioxidante, depuração celular e resolução da inflamação.

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática demonstrou que o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a degeneração neural constituem processos molecularmente interdependentes. A convergência das evidências indicou que alterações genéticas, proteínas agregadas, toxinas e distúrbios metabólicos comprometem a função mitocondrial, aumentam a formação de espécies reativas e ativam mecanismos da imunidade inata. A persistência dessas alterações favorece disfunção sináptica, perda da homeostase glial e morte neuronal progressiva.

A disfunção mitocondrial e a falha da mitofagia mediada por PINK1–Parkin apresentaram evidências experimentais consistentes, especialmente em modelos de degeneração dopaminérgica. O acúmulo de mitocôndrias danificadas intensificou o desequilíbrio redox, comprometeu a produção energética e aumentou a vulnerabilidade à sobrecarga de cálcio e à ativação de vias de morte celular.

A neuroinflamação não apresentou natureza exclusivamente prejudicial. Micróglia e astrócitos exerceram funções de vigilância, depuração e contenção do dano, mas a ativação persistente modificou seus programas homeostáticos e ampliou a produção de citocinas, espécies reativas e componentes do complemento. Nesse contexto, NLRP3 constituiu um ponto de convergência entre beta-amiloide, tau, α -sinucleína e resposta inflamatória, enquanto a ativação do complemento contribuiu para a eliminação patológica de sinapses.

A ferroptose emergiu como mecanismo relevante de morte neuronal, associada ao acúmulo de ferro, à redução de glutathione, à deficiência de GPX4 e à peroxidação lipídica. Entretanto, sua demonstração direta em seres humanos permaneceu limitada, exigindo

combinações mais específicas de marcadores para distingui-la de outras modalidades de morte oxidativa. Em sentido oposto, NRF2 apresentou função integradora na manutenção das defesas antioxidantes, na regulação da glutathione e na modulação da resposta glial.

Embora a consistência mecânica tenha sido elevada nos modelos experimentais, a predominância de estudos celulares e animais restringiu a extrapolação direta para a prática clínica. Diferenças entre espécies, exposições agudas, manipulações genéticas extensas e heterogeneidade dos desfechos limitaram a estimativa da contribuição relativa de cada via nas doenças humanas.

Concluiu-se que a neurotoxicidade resulta de uma rede dinâmica na qual disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, neuroinflamação, perda sináptica e morte celular regulada se amplificam mutuamente. Essa interdependência sugere que intervenções direcionadas a apenas um mediador podem apresentar eficácia limitada. Estratégias capazes de preservar a função mitocondrial, restaurar a homeostase redox, modular seletivamente a resposta glial e impedir a peroxidação lipídica apresentam maior racional biológico, mas

dependem de validação clínica e da definição de janelas terapêuticas seguras.

O avanço desse campo requer maior integração entre modelos humanos, análises longitudinais, tecnologias de célula única e biomarcadores capazes de acompanhar simultaneamente função mitocondrial, estado redox, atividade inflamatória e morte neuronal. Essa abordagem poderá transformar o conhecimento mecanístico em instrumentos de estratificação, prevenção e tratamento das doenças associadas à degeneração neural.

REFERÊNCIAS

1. Nunomura A, Perry G, Aliev G, Hirai K, Takeda A, Balraj EK, et al. Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001;60(8):759-67. doi:10.1093/jnen/60.8.759.
2. Abramov AY, Canevari L, Duchon MR. Beta-amyloid peptides induce mitochondrial dysfunction and oxidative stress in astrocytes and death of neurons through activation of NADPH oxidase. *J Neurosci*. 2004;24(2):565-75. doi:10.1523/JNEUROSCI.4042-03.2004.
3. Manczak M, Anekonda TS, Henson E, Park BS, Quinn J, Reddy PH. Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum Mol Genet*. 2006;15(9):1437-49. doi:10.1093/hmg/ddl066.
4. Narendra D, Tanaka A, Suen DF, Youle RJ. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy. *J Cell Biol*. 2008;183(5):795-803. doi:10.1083/jcb.200809125.
5. Narendra DP, Jin SM, Tanaka A, Suen DF, Gautier CA, Shen J, et al. PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin. *PLoS Biol*. 2010;8(1):e1000298. doi:10.1371/journal.pbio.1000298.
6. Vives-Bauza C, Zhou C, Huang Y, Cui M, de Vries RLA, Kim J, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(1):378-83. doi:10.1073/pnas.0911187107.
7. Exner N, Treske B, Paquet D, Holmström K, Schiesling C, Gispert S, et al. Loss-of-function of human PINK1 results in mitochondrial pathology and can be rescued by Parkin. *J Neurosci*. 2007;27(45):12413-8. doi:10.1523/JNEUROSCI.0719-07.2007.
8. Clark IE, Dodson MW, Jiang C, Cao JH, Huh JR, Seol JH, et al. *Drosophila pink1* is required for mitochondrial function and interacts genetically with Parkin. *Nature*. 2006;441(7097):1162-6. doi:10.1038/nature04779.
9. Gandhi S, Wood-Kaczmar A, Yao Z, Plun-Favreau H, Deas E, Klupsch K, et al. PINK1-associated Parkinson's disease is caused by neuronal vulnerability to calcium-induced cell death. *Mol Cell*. 2009;33(5):627-38. doi:10.1016/j.molcel.2009.02.013.
10. Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1

- mice. *Nature*. 2013;493(7434):674-8. doi:10.1038/nature11729.
11. Ising C, Venegas C, Zhang S, Scheiblich H, Schmidt SV, Vieira-Saecker A, et al. NLRP3 inflammasome activation drives tau pathology. *Nature*. 2019;575(7784):669-73. doi:10.1038/s41586-019-1769-z.
12. Venegas C, Kumar S, Franklin BS, Dierkes T, Brinkschulte R, Tejera D, et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature*. 2017;552(7685):355-61. doi:10.1038/nature25158.
13. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol*. 2008;9(8):857-65. doi:10.1038/ni.1636.
14. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*. 2017;541(7638):481-7. doi:10.1038/nature21029.
15. Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, et al. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell*. 2017;169(7):1276-90.e17. doi:10.1016/j.cell.2017.05.018.
16. Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, et al. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity*. 2017;47(3):566-81.e9. doi:10.1016/j.immuni.2017.08.008.
17. Wang Y, Cella M, Mallinson K, Ulrich JD, Young KL, Robinette ML, et al. TREM2 lipid sensing sustains the microglial response in an Alzheimer's disease model. *Cell*. 2015;160(6):1061-71. doi:10.1016/j.cell.2015.01.049.
18. Shi Y, Yamada K, Liddelow SA, Smith ST, Zhao L, Luo W, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature*. 2017;549(7673):523-7. doi:10.1038/nature24016.
19. Olmos-Alonso A, Schettters STT, Sri S, Askew K, Mancuso R, Vargas-Caballero M, et al. Pharmacological targeting of CSF1R inhibits microglial proliferation and prevents the progression of Alzheimer's-like pathology. *Brain*. 2016;139(Pt 3):891-907. doi:10.1093/brain/awv379.
20. Spangenberg EE, Lee RJ, Najafi AR, Rice RA, Elmore MRP, Blurton-Jones M, et al. Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1265-81. doi:10.1093/brain/aww016.
21. Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, et al. Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science*. 2016;352(6286):712-6. doi:10.1126/science.aad8373.
22. Dejanovic B, Huntley MA, De Mazière A, Meilandt WJ, Wu T, Srinivasan K, et al. Changes in the synaptic proteome in tauopathy and rescue of tau-induced synapse loss by C1q antibodies. *Neuron*. 2018;100(6):1322-36.e7. doi:10.1016/j.neuron.2018.10.014.
23. Burguillos MA, Deierborg T, Kavanagh E, Persson A, Hajji N, Garcia-Quintanilla A, et al. Caspase signalling controls microglia activation and neurotoxicity. *Nature*. 2011;472(7343):319-24. doi:10.1038/nature09788.

24. Qin L, Liu Y, Wang T, Wei SJ, Block ML, Wilson B, et al. NADPH oxidase mediates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity and proinflammatory gene expression in activated microglia. *J Biol Chem.* 2004;279(2):1415-21. doi:10.1074/jbc.M307657200.
25. Gao HM, Hong JS, Zhang W, Liu B. Synergistic dopaminergic neurotoxicity of the pesticide rotenone and inflammogen lipopolysaccharide: relevance to the etiology of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2003;23(4):1228-36. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-04-01228.2003.
26. Kim C, Ho DH, Suk JE, You S, Michael S, Kang J, et al. Neuron-released oligomeric α -synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia. *Nat Commun.* 2013;4:1562. doi:10.1038/ncomms2534.
27. Fellner L, Irschick R, Schanda K, Reindl M, Klimaschewski L, Poewe W, et al. Toll-like receptor 4 is required for α -synuclein-dependent activation of microglia and astroglia. *Glia.* 2013;61(3):349-60. doi:10.1002/glia.22437.
28. Gordon R, Albornoz EA, Christie DC, Langley MR, Kumar V, Mantovani S, et al. Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice. *Sci Transl Med.* 2018;10(465):eaah4066. doi:10.1126/scitranslmed.aah4066.
29. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012;149(5):1060-72. doi:10.1016/j.cell.2012.03.042.
30. Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, Timmerman K, Gelé P, Pétrault M, et al. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC. *Neurobiol Dis.* 2016;94:169-78. doi:10.1016/j.nbd.2016.05.011.
31. Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, Na R, Ran Q. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration. *Redox Biol.* 2017;12:8-17. doi:10.1016/j.redox.2017.01.021.
32. Rojo AI, Innamorato NG, Martín-Moreno AM, De Ceballos ML, Yamamoto M, Cuadrado A. Nrf2 regulates microglial dynamics and neuroinflammation in experimental Parkinson's disease. *Glia.* 2010;58(5):588-98. doi:10.1002/glia.20947.
33. Ren P, Chen J, Li B, Zhang M, Yang B, Guo X, et al. Nrf2 ablation promotes Alzheimer's disease-like pathology in APP/PS1 transgenic mice: the role of neuroinflammation and oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:3050971. doi:10.1155/2020/3050971.
34. Shih AY, Li P, Murphy TH. A small-molecule-inducible Nrf2-mediated antioxidant response provides effective prophylaxis against cerebral ischemia in vivo. *J Neurosci.* 2005;25(44):10321-35. doi:10.1523/JNEUROSCI.4014-05.2005.
35. Parada E, Egea J, Buendia I, Negredo P, Cunha AC, Cardoso S, et al. The microglial α 7-acetylcholine nicotinic receptor is a key element in promoting neuroprotection by inducing heme oxygenase-1 via nuclear factor erythroid-2-related factor 2. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(11):1135-48. doi:10.1089/ars.2012.4671.
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.

37. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi:10.1136/bmj.n160.
38. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:43. doi:10.1186/1471-2288-14-43.