XXIX SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
Presente e futuro:
uso consciente da Inteligência Artificial
Today and tomorrow:
the conscious use of Artificial Intelligence
E-book
ISBN 978-65-5852-415-1
20 A 22 DE OUTUBRO DE 2025
OCTOBER 20th to 22nd, 2025
UFN Universidade Franciscana Franciscan University

DOI: https://doi.org/10.48195/sepe2025.29820

EFEITO GLICOTÓXICO EM CÉLULAS DA MICRÓGLIA (BV-2)

Dara de Lima Correa[1]* Letícia Neves Aires[2] Camila Medianeira da Silva D'Ávila[3] Francine Carla Cadona[4] Elisangela Colpo[5]

RESUMO

A hiperglicemia crônica está associada à disfunção do Sistema Nervoso Central, em especial por desencadear glicotoxicidade, um processo que envolve estresse oxidativo, acúmulo de produtos finais de glicação avançada e ativação exacerbada da microglia. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da glicotoxicidade sobre células microgliais da linhagem BV-2, modelo experimental amplamente utilizado para investigar mecanismos neuroinflamatórios. As células BV-2, obtidas do Banco de Células do Rio de Janeiro, foram cultivadas em meio Roswell Park Memorial Institute 1640 suplementado com 10% de soro fetal bovino, 1% de Hepes e 100 U/mL de penicilina, a 37 °C e 5% de dióxido de carbono até atingirem confluência. Foram então plaqueadas em concentrações de 5×10^4 células/poço (24 h) e 2×10^4 células/poço (72 h) e expostas a 100 mM de glicose, enquanto o grupo controle não recebeu glicose. A viabilidade celular foi mensurada pelo ensaio colorimétrico de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio com leitura a 560 nm. Os dados foram analisados no *GraphPad Prism* utilizando teste t de Welch ($p < 0,05$). Após 24 h, observou-se queda significativa da viabilidade ($p < 0,0001$), redução da densidade celular e maior espaçamento entre as células. Após 72 h, houve intensificação da perda proliferativa e adoção do fenótipo ameboide, típico de microglia ativada. Os resultados sugerem envolvimento de disfunção mitocondrial. Sugere-se que a exposição prolongada à glicose compromete a viabilidade e induz alterações morfológicas e funcionais na microglia, configurando um estado pró-inflamatório persistente. Tais achados indicam que a glicotoxicidade representa um fenômeno multifacetado e reforçam a necessidade de estratégias antioxidantes e anti-inflamatórias para preservar a função microglial e a integridade do sistema nervoso central.

[1] Dara de Lima Correa, mestranda em Ciências da Saúde e da Vida, Universidade Franciscana, Laboratório de Biociências, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: dara.correa@ufn.edu.br ORCID: 0000-0003-4629-2697. [2] Letícia Neves Aires, acadêmica de nutrição, Universidade Franciscana, Laboratório de Biociências, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: leticia.naires@ufn.edu.br, ORCID: 0009-0008-6250-7874. [3] Camila Medianeira da Silva D'Ávila, mestranda em Ciências da Saúde e da Vida, Universidade Franciscana, Laboratório de Biociências, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: camila.davila@ufn.edu.br, ORCID: 0009-0004-8136-2413 [4]Francine Carla Cadoná, doutora em ciências biológicas, Universidade Franciscana, Laboratório de Biociências, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: f.cadona@ufn.edu.br, ORCID: 0000-0002-6761-9743. [5] Elisanglea Colpo, doutora em ciências biológicas, Universidade Franciscana, Nutrição, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: elicolpo@ufn.edu.br, ORCID: 0000-0002-3886-0765

Palavras-chave: Espécies reativas de oxigênio; Estresse oxidativo; Neurodegeneração; Produtos de glicação avançada.

1. INTRODUÇÃO

A hiperglicemia crônica representa um dos principais fatores envolvidos na indução de alterações celulares e teciduais, sobretudo no Sistema Nervoso Central (SNC). A exposição prolongada a níveis glicêmicos elevados compromete a homeostase cerebral, favorecendo a ativação de processos neuroinflamatórios e contribuindo para o desencadeamento de declínio cognitivo e maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Vargas-Soria *et al.,* 2023; Gao *et al.,* 2023). Esse conjunto de alterações causadas pelo excesso de glicose intracelular é denominado glicotoxicidade, um conceito que abrange múltiplos mecanismos moleculares interligados, os quais promovem disfunção e apoptose celular (Salazar, Ortega, Kalschne, 2024).

A compreensão da glicotoxicidade é relevante, pois ela atua de forma sistêmica e progressiva, afetando não apenas células neuronais, mas também células gliais de suporte e defesa. Um dos mecanismos envolvidos nesse processo é a sobrecarga mitocondrial, que culmina na formação de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO). Esse aumento de ERO ultrapassa a capacidade antioxidante celular e gera estresse oxidativo (EO) persistente, levando a danos no DNA, proteínas e lipídios, além de alterações na sinalização intracelular e indução de apoptose. No SNC, tais alterações contribuem para danos em neurônios e, principalmente, na microglia (González, Lozano, Solano, 2023; Hui *et al.*, 2023; Li *et al.,* 2022).

Associado à formação de ERO e à geração de EO, ocorre também o processo de glicação não enzimática de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, resultando no acúmulo de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs). Esses compostos, de natureza irreversível, alteram a estrutura e a função celular, além de interagir com o Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada (RAGE), amplificando a produção de ERO, a inflamação crônica e a disfunção celular. Esse mecanismo encontra-se no cerne das complicações associadas às doenças neurodegenerativas (Boccardi, Mancinetti, Mecocci, 2025; Kothandan *et al.,* 2024).

A interação dos AGEs com o receptor RAGE ativa uma cascata de sinalização intracelular, como o Fator Nuclear kappa B (NF-κB), e estimula a formação do inflamassoma NLRP3, que atua como sensor de sinais de perigo e reconhece padrões moleculares associados a danos celulares. Esse inflamassoma induz a maturação e secreção de citocinas inflamatórias, especialmente Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-α), Interleucina 1 beta (IL-1β) e Interleucina 18 (IL-18) (Ramasamy *et al.,* 2005; Udomruk *et al.,* 2021). Esse conjunto de alterações gera um microambiente cerebral hostil, que favorece a neurotoxicidade e acelera a progressão de doenças neurodegenerativas.

Nesse contexto, o alvo central da glicotoxicidade são as células da microglia, consideradas as principais células imunológicas do SNC, responsáveis pela vigilância e monitoramento do microambiente neural, além de atuarem na fagocitose e na regulação da atividade sináptica. Ademais, a microglia exerce papel fundamental como mediadora entre a resposta imune inata e adaptativa, liberando fatores tróficos e modulando a plasticidade sináptica. Entretanto, a exposição dessas células à hiperglicemia prolongada induz alterações metabólicas que resultam em ativação exacerbada de vias de sinalização e adoção de um perfil pró-inflamatório (Biswas, 2023).

Esse fenótipo pró-inflamatório da microglia caracteriza-se pelo aumento da secreção de mediadores inflamatórios, incluindo TNF-α, IL-1β, Interleucina 6 (IL-6), Quimiocina CCL2 e Óxido Nítrico (NO). Esses fatores intensificam o estresse oxidativo e comprometem a capacidade da célula de manter a homeostase cerebral. Embora a ativação microglial seja, inicialmente, um mecanismo de defesa, o estado reativo prolongado desencadeia uma cascata

inflamatória que promove disfunção sináptica, apoptose neuronal e comprometimento da integridade das redes neuronais e gliais (Biswas, 2023; Valiukas *et al.*, 2025).

Estudos *in vitro* conduzidos por He et al. (2020) e Nair et al. (2019) demonstraram que a exposição de células a altas concentrações de glicose ou AGEs resulta em alterações significativas da viabilidade, do metabolismo e da sinalização intracelular. Entre os principais achados, destacam-se o aumento da produção de ERO, da liberação de citocinas inflamatórias e da ativação de vias relacionadas à apoptose e autofagia. Essas evidências sustentam o papel direto da glicotoxicidade na modulação da atividade microglial, reforçando sua importância para a compreensão dos mecanismos de neurodegeneração associados à hiperglicemia.

Para investigar tais mecanismos, utiliza-se amplamente a linhagem BV-2, derivada da microglia murina. Essas células compartilham diversas características funcionais com a microglia primária e representam uma ferramenta experimental consolidada para a análise dos efeitos da glicotoxicidade (Chung *et al.*, 2024; Tian *et al.*, 2024). A escolha dessa linhagem deve-se também à sua elevada taxa de proliferação, estabilidade genética e facilidade de manutenção em cultura, fatores que possibilitam estudos reprodutíveis e economicamente viáveis.

Apesar de suas limitações, como as diferenças na resposta quando comparadas a culturas primárias, as células murinas oferecem alta reprodutibilidade e viabilidade técnica, o que as torna adequadas para os estudos de vias moleculares associadas ao estresse glicotóxico. Além disso, possibilitam a padronização de modelos experimentais e a avaliação de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da resposta microglial.

Nesse sentido, o presente trabalho propõe-se a investigar o efeito glicotóxico em células microgliais BV-2, a fim de contribuir para o entendimento das bases celulares que explicam a vulnerabilidade do SNC diante da exposição prolongada à glicose, fornecendo subsídios para futuras intervenções terapêuticas que visem atenuar os efeitos deletérios da hiperglicemia sobre o tecido neural.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho deu-se através de um experimento *in vitro*, utilizando células da micróglia (BV-2) expostas a um meio hiperglicêmico. A linhagem celular foi adquirida comercialmente a partir do Banco de Células do Rio de Janeiro e cultivadas em condições ideais utilizando meio *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI) 1640 suplementado com 1% de Hepes. Posteriormente, foi adicionado ao meio RPMI 10% de soro fetal bovino filtrado (SFB) e 100u/mL de penicilina. As células foram incubadas a 37°C com atmosfera de CO_2 a 5% e passaram a ser cultivadas, até obtenção da confluência ideal para a realização dos ensaios propostos.

2.1 CULTIVO CELULAR

As células BV-2, em uma concentração de $5x10^4$ células/poço para 24 horas e $2x10^4$células/poço para 72 horas, foram expostas concentração 100 Mm de glicose.

2.2 MENSURAÇÃO DE PROLIFERAÇÃO E VIABILIDADE CELULAR

A fim de verificar a viabilidade celular foi realizado o ensaio colorimétrico do reagente brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), onde seu reagente é incorporado pelas células viáveis que irão reduzi-lo em suas mitocôndrias através da enzima

desidrogenase.

Todo sobrenadante foi removido e a placa passou por duas lavagens com 100 µL de tampão PBS, o que possibilitou a eliminação de interferentes. Em seguida 100 µL de PBS e 10 µL do reagente MTT foram adicionados a placa, de modo a possibilitar a reação. A incubação foi de 1 h em 37°C, e em seguida foi removido 70 µL do sobrenadante e adicionado 70 µL de Dimetilsulfóxido (DMSO). A leitura colorimétrica foi realizada com absorbância de 560nm.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada utilizando o programa *GraphPad Prism* versão 5.1. Para comparação entre os grupos, foi aplicado o teste t não pareado com correção de Welch, considerando um nível de significância de $p < 0,05$. Os resultados indicaram diferença estatisticamente significativa entre as médias ($p < 0,0001$), confirmando que os grupos analisados apresentaram valores distintos de forma robusta.

A imagem a seguir é uma representação esquemática do processo metodológico adotado no estudo, já detalhado nos subitens da metodologia.

Figura 1- Fluxograma do delineamento experimental

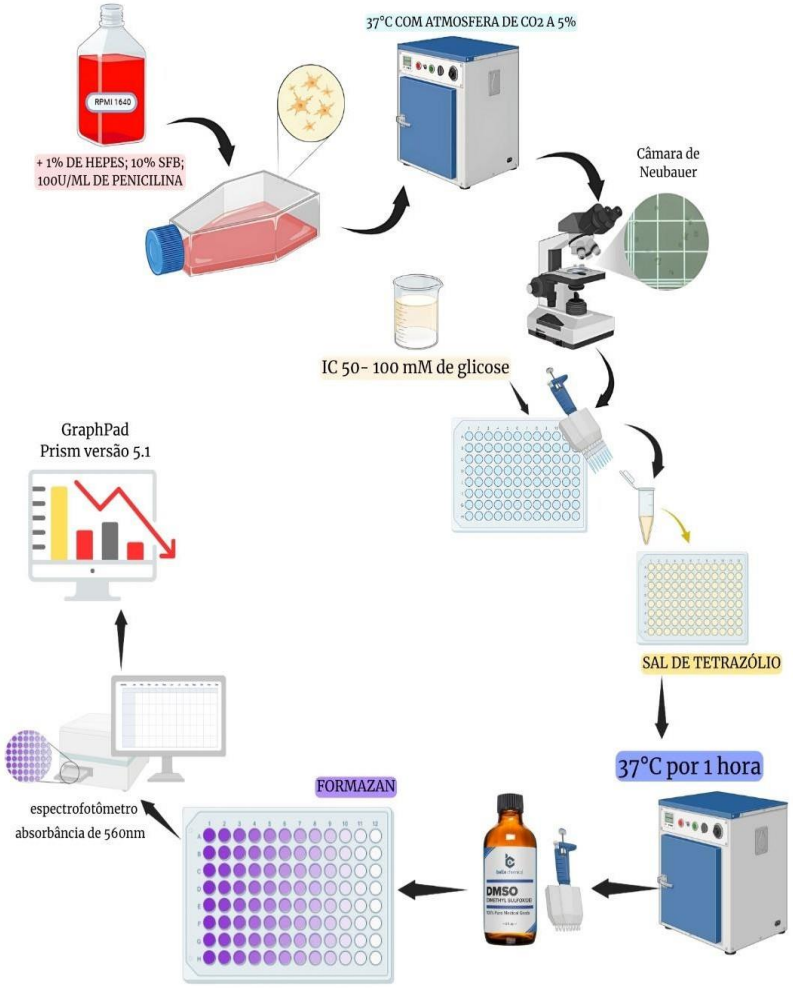


Figura 1. Fluxograma do delineamento experimental: Representação esquemática do cultivo de células BV-2 em meio RPMI 1640 suplementado com 1% de hepes, 10% de soro fetal bovino e 100u/mL de penicilina, mantidas em incubadora a 37 °C com 5% de CO_2. Após a obtenção da confluência adequada, as células foram expostas a IC_{50} – 100 mM de glicose e submetidas ao ensaio colorimétrico de viabilidade celular (MTT). O sal de tetrazólio foi adicionado e, após incubação, a reação foi interrompida com DMSO, gerando cristais de formazan. A absorbância foi mensurada em espectrofotômetro a 560 nm, e os dados analisados estatisticamente no programa GraphPad Prism versão 5.1.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como mostrado na Figura 2, a exposição das células BV-2 a altas concentrações de glicose resultou em uma redução na viabilidade e não proliferação celular, conforme evidenciado pelo ensaio de MTT. Após 24 horas de tratamento (Figura 2A), já foi possível identificar uma queda significativa na viabilidade celular em relação ao grupo controle ($p < 0,0001$).

Além da diminuição quantitativa, observou-se qualitativamente que as células expostas apresentaram redução da densidade e maior espaçamento entre si, sugerindo perda de aderência e comprometimento da capacidade proliferativa. As micrografias correspondentes (Figuras 2B e 2C), obtidas em aumento de 10x, ilustram esse contraste, no qual o grupo controle exibe células distribuídas de forma mais homogênea e densa, enquanto o grupo tratado apresenta um padrão de dispersão e menor confluência.

Figura 2- Efeito glicotóxico em células BV-2

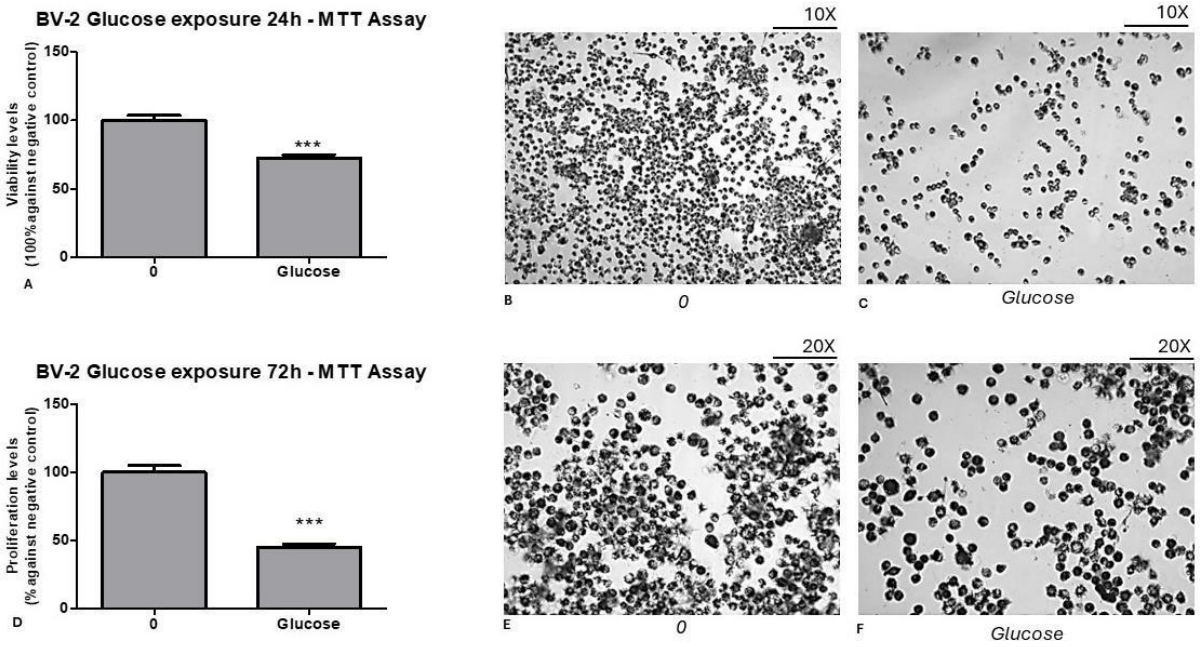


Figura 2. Efeito glicotóxico em células BV-2. As células foram expostas à glicose (100 mM/mL) por 24 h e 72 h e avaliadas pelo ensaio de MTT. (A) Gráfico da viabilidade celular após 24h de exposição. (B) Controle negativo (sem glicose) em 24h. (C) Células expostas à glicose em 24 h. (D) Gráfico da viabilidade celular após 72 h de exposição. (E) Controle negativo (sem glicose) em 72h. (F) Células expostas à glicose em 72h. As imagens microscópicas foram obtidas em aumento de 10X e 20X, conforme descrição na imagem.

Após 72 horas de exposição (Figura 2D), os efeitos glicotóxicos mostraram-se ainda mais evidentes e progressivos, com uma queda acentuada nos níveis de proliferação celular. As células tratadas não apenas mantiveram as alterações morfológicas observadas previamente, mas também passaram a apresentar características típicas de microglia em estado reativo, assumindo o fenótipo ameboide, marcado por contornos arredondados e retração dos prolongamentos citoplasmáticos.

As imagens obtidas com aumento de 20x (Figuras 2E e 2F) confirmam essa diferença, evidenciando que, enquanto no grupo controle as células permanecem mais numerosas e estruturalmente estáveis, no grupo exposto à glicose predomina um padrão morfológico compatível com ativação e alteração celular.

Esses resultados sugerem que a exposição prolongada à glicose compromete de maneira progressiva tanto a integridade, quanto a funcionalidade das células BV-2, instaurando um estado de disfunção celular. A correlação entre os achados sugere que o ambiente hiperglicêmico não apenas reduz a sobrevivência celular, mas também promove uma reprogramação fenotípica da microglia, o que pode ter implicações relevantes para a compreensão de como a glicotoxicidade contribui para a disfunção do SNC em condições metabólicas adversas.

A redução da viabilidade das células BV-2 após exposição à glicose, acompanhada de alterações morfológicas e funcionais compatíveis, evidencia de forma clara a vulnerabilidade da microglia ao ambiente hiperglicêmico. Esse padrão sugere uma noção de que a glicotoxicidade não representa apenas uma condição de estresse metabólico transitório, mas sim um gatilho que compromete profundamente a sobrevivência e induz um estado funcionalmente alterado, caracterizado pela perda da plasticidade microglial (Vargas-Soria *et al.*, 2023; Gao *et al.*, 2023).

O dano observado parece estar intimamente relacionado à disfunção mitocondrial, processo no qual o excesso de glicose leva à sobrecarga do transporte de elétrons e consequente acúmulo de ERO. Quando essa produção supera a capacidade antioxidante celular, instala-se um quadro de estresse oxidativo EO persistente, resultando em danos oxidativos a proteínas, lipídios e DNA, além de desencadear mecanismos apoptóticos (González; Lozano; Solano, 2023; Hui *et al.*, 2023).

Nesse sentido, a mitocôndria emerge como alvo central da glicotoxicidade, sendo não apenas a fonte de ERO, mas também um ponto de integração de sinais pró-apoptóticos. Evidências recentes confirmam que a sobrecarga redox constitui um eixo central da neuroinflamação microglial, destacando-se a participação da enzima NOX2, que amplifica ainda mais a geração de radicais livres e mantém a célula em estado inflamatório crônico (Raas *et al.*, 2025).

Outro fator crítico associado a esse processo é o acúmulo de AGEs. Esses compostos, ao se ligarem ao receptor RAGE, desencadeiam uma cascata de sinalização intracelular que inclui a ativação do fator nuclear NF-κB e do inflamassoma NLRP3, culminando na secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1β e IL-18, além de intensificar ainda mais a produção de ERO (Kothandan *et al.*, 2024; Boccardi; Mancinetti; Mecocci, 2025). Esse mecanismo cria um ciclo vicioso de inflamação e estresse oxidativo, no qual a microglia permanece em estado de ativação persistente, potencializando a lesão neuronal.

O estudo de Zou *et al.* (2023) acrescenta outra camada de complexidade ao descrever que a sinalização glicotóxica pode ser amplificada pela liberação de vesículas extracelulares contendo ligantes inflamatórios, capazes de propagar os sinais de dano para células vizinhas e, assim, estender a resposta inflamatória além da própria microglia exposta.

Complementarmente, investigações conduzidas por Zhu *et al.* (2025) demonstram que a exposição à glicose elevada favorece a polarização da microglia para o fenótipo M1, associado ao aumento na secreção de IL-6, IL-1β e TNF-α, em detrimento de mediadores anti-inflamatórios, como a IL-10. Essa transição fenotípica, ao reduzir a capacidade imunorregulatória da microglia, aprofunda o quadro de neuroinflamação e neurotoxicidade progressiva.

Os resultados obtidos neste estudo são consistentes com esse perfil e ajudam a explicar as alterações morfológicas observadas, particularmente a adoção do fenótipo ameboide, associado à ativação exacerbada e à perda de funções homeostáticas. A soma dessas evidências sustenta a ideia de que a glicotoxicidade, longe de ser um evento isolado, representa um eixo central de disfunção microglial, com implicações que vão desde a alteração da viabilidade até a remodelação fenotípica.

Diante desse panorama, torna-se evidente que intervenções terapêuticas não devem se limitar apenas ao controle glicêmico sistêmico, mas também considerar estratégias que modulem diretamente a resposta microglial, seja por meio de antioxidantes capazes de restaurar o equilíbrio redox, seja por compostos anti-inflamatórios que atenuem a ativação do inflamassoma e a polarização pró-inflamatória.

Em conjunto, os dados obtidos demonstram que a exposição prolongada à glicose compromete progressivamente a integridade e a função da microglia, envolvendo mecanismos entrelaçados de estresse oxidativo, inflamação crônica e alteração fenotípica, o que pode contribuir de forma significativa para a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas.

3. CONCLUSÃO

Conclui-se que a exposição das células a um meio hiperglicêmico durante 24 e 72 horas sugeriu uma perda de viabilidade e proliferação celular. Esses achados obtidos permitem verificar que a glicotoxicidade representa um fenômeno multifacetado, no qual interagem processos metabólicos, oxidativos e inflamatórios capazes de remodelar de forma progressiva o fenótipo microglial e comprometer sua função homeostática. Essas observações se alinham ao conceito de que a glicotoxicidade envolve um eixo central de estresse oxidativo e inflamação.

Além do mais esses achados fortalecem que a glicotoxicidade não deve ser compreendida como um evento isolado, mas sim como parte de uma rede interconectada de mecanismos que incluem EO, ativação de inflamossomas e acúmulo de AGEs. O impacto final desse processo é a criação de um microambiente cerebral hostil, marcado por inflamação persistente e redução da capacidade de resposta adaptativa da microglia, elementos que favorecem o surgimento e a progressão de doenças neurodegenerativas.

A partir desse panorama, algumas considerações emergem como relevantes para a área de pesquisa, primeiramente, a necessidade de ampliar os estudos que explorem o tempo de exposição e as concentrações de glicose, a fim de estabelecer parâmetros mais precisos da dinâmica glicotóxica. Posteriormente, torna-se fundamental investigar estratégias que possam mitigar os efeitos deletérios observados, como o uso dos antioxidantes, compostos anti-inflamatórios e moléculas capazes de modular a sinalização via RAGE despontam como candidatos promissores, tanto para a prevenção quanto para a reversão parcial das alterações induzidas pela hiperglicemia.

Por fim, este trabalho contribuiu para o entendimento da glicotoxicidade em microglia, confirmando a relevância do controle glicêmico como medida preventiva contra os danos neurológicos associados ao diabetes e a outras condições de hiperglicemia crônica.

Os resultados reforçam que a vulnerabilidade do SNC frente ao excesso de glicose não se resume a um problema metabólico periférico, mas envolve diretamente a integridade da microglia, uma célula central na regulação da homeostase cerebral. Ao revelar essa relação, este estudo abre espaço para novas perspectivas de investigação e para o desenvolvimento de estratégias inovadoras voltadas à preservação da função microglial e, consequentemente, da saúde do SNC.

4. REFERÊNCIAS

BISWAS, K. Microglia mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases: a review on the cell signaling pathways involved in microglial activation. **Journal of Neuroimmunology**, v. 383, p. 578180, 15 out. 2023. Disponível em: DOI: 10.1016/j.jneuroim.2023.578180. Acesso em: 28 ago. 2025.

BOCCARDI, V.; MANCINETTI, F.; MECOCCI, P. Estresse oxidativo, produtos finais de glicação avançada (AGEs) e neurodegeneração na doença de Alzheimer: uma perspectiva metabólica. **Antioxidantes**, v. 14, n. 9, p. 1044, 2025. Disponível em: DOI: 10.3390/antiox14091044. Acesso em: 6 set. 2025.

CHUNG, J.; JERNIGAN, J.; MENEES, K. B.; LEE, J. K. O RGS10 mitiga a inflamação microglial induzida por glicose alta por meio da via do estresse oxidativo reativo e aumenta a depuração da sinucleína na microglia. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 18, p. 1374298, 15 maio 2024. Disponível em: DOI: 10.3389/fncel.2024.1374298. Acesso em: 1º set. 2025.

GAO, C.; JIANG, J.; TAN, Y.; CHEN, S. Microglia em doenças neurodegenerativas: mecanismo e potenciais alvos terapêuticos. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 359, 22 set. 2023. Disponível em: DOI: 10.1038/s41392-023-01588-0. Acesso em: 7 set. 2025.

GONZÁLEZ, P.; LOZANO, P.; ROS, G.; SOLANO, F. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, p. 9352, 27 maio 2023. Disponível em: DOI: 10.3390/ijms24119352. Acesso em: 3 set. 2025.

HE, W.; TANG, P.; LV, H. Targeting oxidative stress in diabetic retinopathy: mechanisms, pathology, and novel treatment approaches. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 2025. Disponível em: DOI: 10.3389/fimmu.2025.00001. Acesso em: 8 set. 2025.

HUI, Y.; KUANG, L.; ZHONG, Y.; TANG, Y.; XU, Z.; ZHENG, T. High glucose impairs cognitive function through inducing mitochondrial calcium overload in Treg cells. **iScience**, v. 27, n. 1, p. 108689, 13 dez. 2023. Disponível em: DOI: 10.1016/j.isci.2023.108689. Acesso em: 5 set. 2025.

KOTHANDAN, D.; SINGH, D. S.; YERRAKULA, G.; D, B.; N, P.; SANTHANA SOPHIA, B. V.; A, R.; RAMYA, V. G. S.; S, K.; M, J. Doença de Alzheimer induzida por produtos finais de glicação avançada e suas novas abordagens terapêuticas: uma revisão abrangente. **Cureus**, v. 16, n. 5, p. e61373, 30 maio 2024. Disponível em: DOI: 10.7759/cureus.61373. Acesso em: 4 set. 2025.

NAIR, G. G. et al. Recapitulating endocrine cell clustering in culture promotes maturation of human stem-cell-derived β cells. **Nature Cell Biology**, v. 21, n. 2, p. 263-274, 2019. Disponível em: DOI: 10.1038/s41556-018-0253-0. Acesso em: 2 set. 2025.

RAAS, Q.; NELSON, A. D.; LU, Y.; et al. Redox dysfunction in microglia: linking NADPH oxidase-2 derived ROS to neuroinflammation. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 18, p. 1542938, fev. 2025. Disponível em: DOI: 10.3389/fnmol.2025.1542938. Acesso em: 27 ago. 2025.

RAMASAMY, R.; VANNUCCI, S. J.; YAN, S. S.; HEROLD, K.; YAN, S. F.; SCHMIDT, A. M. Produtos finais de glicação avançada e RAGE: um fio condutor comum no envelhecimento, diabetes, neurodegeneração e inflamação. **Glycobiology**, v. 15, n. 7, p. 16R–28R, jul. 2005. Disponível em: DOI: 10.1093/glycob/cwi053. Acesso em: 30 ago. 2025.

SALAZAR, B. de A.; ORTEGA, F. R. G.; KALSCHNE, I. da C. Complicações crônicas do diabetes mellitus tipo 2. **Revista FT**, [s. l.], p. 5–6, 2024. Disponível em: DOI: 10.0000/revft.2024.05-06. Acesso em: 29 ago. 2025.

TIAN, L. et al. Microglial gp91phox-mediated neuroinflammation and ferroptosis contributes to learning and memory deficits in rotenone-treated mice. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 220, p. 56–66, 2024. Disponível em: DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.03.011. Acesso em: 1º set. 2025.

UDOMRUK, S.; WUDTIWAI, B.; HLA SHWE, T.; PHITAK, T.; POTHACHAROEN, P.; PHIMPHILAI, M.; KONGTAWELERT, P. Sesamin suprime a reatividade microglial induzida por produtos finais de glicação avançada usando a linha celular microglial BV2 como modelo. **Brain Research Bulletin**, v. 172, p. 190–202, jul. 2021. Disponível em: DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.04.012. Acesso em: 6 set. 2025.

VALIUKAS, Z. et al. Microglial activation states and their implications for Alzheimer's Disease. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, p. 100013, 2025. Disponível em: DOI: 10.1016/j.jpad.2025.100013. Acesso em: 3 set. 2025.

VARGAS-SORIA, M.; GARCÍA-ALLOZA, M.; CORRALIZA-GÓMEZ, M. Efeitos do diabetes na fisiologia microglial: uma revisão sistemática de estudos in vitro, pré-clínicos e clínicos. **Journal of Neuroinflammation**, v. 20, n. 1, p. 57, 3 mar. 2023. Disponível em: DOI: 10.1186/s12974-023-02740-x. Acesso em: 5 set. 2025.

ZHANG, P.; LIU, H.; CHEN, Z.; et al. High glucose induces pro-inflammatory phenotype in BV2 microglial cells through TLR4/p38 MAPK signaling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 5012, abr. 2022. Disponível em: DOI: 10.3390/ijms23095012. Acesso em: 8 set. 2025.

ZHU, L.; HUANG, X.; WU, J.; et al. Sustained high glucose promotes M1-like polarization and suppresses M2-like phenotype in BV2 microglia. **Neuroscience Letters**, v. 824, p. 137720, mar. 2025. Disponível em: DOI: 10.1016/j.neulet.2025.137720. Acesso em: 4 set. 2025.

ZOU, Y.; CHEN, R.; YANG, H.; et al. Extracellular vesicles carrying RAGE ligands amplify neuroinflammation under hyperglycemic conditions. **Cells**, v. 12, n. 18, p. 2291, set. 2023. Disponível em: DOI: 10.3390/cells12182291. Acesso em: 7 set. 2025.

Este trabalho de acesso aberto está licenciado sob Creative Commons - Atribuição (CC BY 4.