

UNIVERSIDADE PAULISTA

JOÃO PEDRO MENDONÇA SOUZA

Alterações estruturais da barreira hematoencefálica em pacientes com esclerose múltipla: uma abordagem histopatológica e molecular

GOIÂNIA

2025

NOTA FINAL = 9,4

JOÃO PEDRO MENDONÇA SOUZA

Alterações estruturais da barreira hematoencefálica em pacientes com esclerose múltipla: uma abordagem histopatológica e molecular

Trabalho de conclusão de curso para obtenção do título de graduação em biomedicina apresentado à Universidade Paulista – UNIP.

Orientador(a): Prof(a). Me(a). Mariana Félix de Souza Prudente.

GOIÂNIA

2025

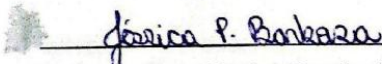
JOÃO PEDRO MENDONÇA SOUZA

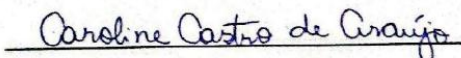
ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA EM PACIENTES
COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA ABORDAGEM HISTOPATOLÓGICA E
MOLECULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto de Ciências da Saúde da
Universidade Paulista, Campus Flamboyant,
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 03 / 12 / 2025

BANCA EXAMINADORA


Profa. Dra. Jéssica Pereira Barbosa
Universidade Paulista - UNIP


Profa. Dra. Caroline Castro de Araújo
Universidade Paulista - UNIP


Prof. Dr. Milton Camplesi Júnior
Universidade Paulista - UNIP

RESUMO

A esclerose múltipla está fortemente associada a alterações estruturais e funcionais da barreira hematoencefálica (BHE), componente essencial para a proteção do sistema nervoso central. Os estudos analisados demonstram que a perda de integridade dessa barreira, marcada pelo aumento da permeabilidade e pela redução de proteínas de junção, facilita a entrada de células inflamatórias no tecido neural, intensificando processos de inflamação, desmielinização e dano axonal. Além disso, fatores decorrentes do microambiente inflamatório, como a ação de citocinas e o estresse celular, potencializam a disfunção endotelial e mantêm um ciclo contínuo de lesão. De forma integrada, as evidências apontam que a alteração da BHE não é apenas consequência da esclerose múltipla, mas um elemento central no avanço da doença, influenciando diretamente a formação e expansão das lesões. Assim, compreender os mecanismos que comprometem a barreira e identificar formas de restaurar sua função aparecem como caminhos promissores para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de reduzir a inflamação e desacelerar a progressão da esclerose múltipla.

Palavras-chave: Barreira hematoencefálica; esclerose múltipla; inflamação; neurodegeneração.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is strongly associated with structural and functional changes in the blood–brain barrier (BBB), a key element responsible for protecting the central nervous system. The reviewed studies show that loss of BBB integrity, characterized by increased permeability and reduced tight-junction proteins, allows inflammatory cells to infiltrate neural tissue, thereby intensifying inflammation, demyelination, and axonal injury. Additional factors linked to the inflammatory microenvironment, such as cytokine activity and cellular stress, further contribute to endothelial dysfunction and perpetuate a cycle of ongoing damage. Collectively, the evidence indicates that BBB disruption is not merely a consequence of multiple sclerosis but a central driver of disease progression, directly influencing lesion development and expansion. Understanding the mechanisms that impair the barrier and identifying ways to restore its function emerge as promising strategies for therapeutic approaches aimed at reducing chronic inflammation and slowing the progression of multiple sclerosis.

Keywords: blood–brain barrier; multiple sclerosis; inflammation; neurodegeneration.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	3
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	4
3	OBJETIVOS	8
3.1	Objetivo geral.....	8
3.2	Objetivos específicos.....	8
4	METODOLOGIA.....	9
5	RESULTADOS.....	10
6	DISCUSSÃO.....	11
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
8	REFERÊNCIAS.....	15

1. INTRODUÇÃO

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma camada firmemente bloqueada de células que tem a função de regular o transporte de substâncias entre o sangue e o sistema nervoso central, barrando a entrada de substâncias tóxicas e de hormônios plasmáticos em excesso. Quando a mesma apresenta disfunções estruturais, ocorre uma contribuição, através de mecanismos celulares e moleculares, para a patogênese de diversas doenças neurológicas, como a esclerose múltipla (Profaci et al., 2020).

A esclerose múltipla é uma doença neurológica desmielinizante crônica provocada por mecanismos inflamatórios e degenerativos que comprometem a bainha de mielina que revestem os neurônios. Pesquisas têm demonstrado que alterações na integridade da BHE desempenham um papel crucial na progressão da EM, permitindo a infiltração de células de defesa no parênquima cerebral. Essas alterações incluem aumento da permeabilidade vascular, redução de proteínas de junção celular, ativação de vias inflamatórias e na regulação do tráfego de leucócitos que contribuem para a neurodegeneração progressiva (Profaci et al., 2020; Luo et al., 2022; Nishihara et al., 2022).

A abordagem das alterações estruturais da BHE em pacientes com EM por meio de abordagens histopatológicas e moleculares é fundamental para compreensão de mecanismos implícitos da doença, como a sua influência na regulação da resposta imune.

Técnicas como imuno-histoquímica, microscopia eletrônica, análise de expressão gênica e modalidades de diagnóstico por imagem têm permitido investigar diferenciações celulares e acompanhamento de novas lesões, os quais permitem correlacionar essas mutações com a patogênese da doença (Profaci et al., 2020; Spencer et al., 2017).

Dessa forma, esta revisão integrativa visa analisar os principais achados da literatura sobre as alterações estruturais da BHE em pacientes com esclerose múltipla.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma estrutura essencial para a homeostase do sistema nervoso central (SNC). Sua principal função é proteger o tecido neural contra substâncias neurotóxicas e regular o microambiente cerebral (PROFACI et al., 2020). Para isso, a BHE é composta por células endoteliais especializadas, astrócitos, pericitos e matriz extracelular. Esses componentes formam uma barreira seletiva que controla o tráfego de substâncias entre o sangue e o SNC (LUO et al., 2022).

A integridade da BHE é mantida por proteínas de junção celular, como claudina-5, ocludina e ZO-1, que atuam na vedação entre as células endoteliais (NISHIHARA et al., 2022). Além disso, astrócitos e pericitos exercem funções de suporte e sinalização para regular a permeabilidade da barreira. Alterações nesses componentes podem comprometer a seletividade da BHE e favorecer processos neuroinflamatórios.

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória crônica do SNC, caracterizada por desmielinização e neurodegeneração progressiva. A disfunção da BHE é um dos fatores centrais na patogênese da EM, pois permite a infiltração de células imunes e a intensificação dos processos inflamatórios (NISHIHARA et al., 2022). Estudos demonstram que a desregulação de proteínas de junção celular está associada ao aumento da permeabilidade da BHE em pacientes com EM (WU; CHEN, 2016).

Outro aspecto relevante é a ativação de vias inflamatórias que promovem a degradação da matriz extracelular da BHE, facilitando o recrutamento de células imunes ao SNC (YANG et al., 2021). Esse processo resulta em danos progressivos à barreira, agravando a inflamação e contribuindo para a neurodegeneração observada na EM.

Além disso, Nishihara et al. (2015) evidenciaram que o fingolimode, um modulador dos receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), pode restaurar a integridade da BHE. Esse efeito ocorre por meio da modulação da expressão de proteínas de adesão celular e da redução da inflamação endotelial. Assim, a

manutenção da BHE pode ser um alvo terapêutico relevante para a modulação da progressão da EM.

A ativação de processos inflamatórios é um dos principais fatores envolvidos na disfunção da BHE na EM. Wu e Chen (2016) destacam o papel dos microRNAs (miRNAs) na regulação da resposta inflamatória e na permeabilidade vascular. MiRNAs como miR-155 e miR-126 modulam a expressão de proteínas de junção celular e a ativação de células endoteliais. Dessa forma, contribuem para a perda da integridade da barreira.

Estudos recentes indicam que citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ , também desempenham um papel na modulação da BHE (ROJAS et al., 2019). Essas moléculas aumentam a permeabilidade da barreira ao induzir alterações nas proteínas de junção celular e estimular a expressão de moléculas de adesão, facilitando a migração de células inflamatórias para o SNC.

Esse mecanismo é reforçado pelos achados de Yang et al. (2021), que demonstraram que a agregação da proteína Tau também pode prejudicar a funcionalidade da BHE. Isso ocorre porque a proteína Tau exacerba a neuroinflamação, promovendo o agravamento da EM. Portanto, além da degradação das proteínas de junção celular, fatores inflamatórios e proteicos desempenham um papel crucial na disfunção da BHE.

A preservação da BHE tem sido um aspecto essencial na busca por novas estratégias terapêuticas para a EM. Profaci et al. (2020) sugerem que intervenções que visem a regulação da via S1P, a inibição da transição endotelial-mesenquimal e a modulação dos níveis de miRNAs podem ser promissoras. Essas estratégias podem contribuir para a proteção da barreira e a redução do processo inflamatório.

Além disso, biomarcadores como claudina-5, VCAM-1 e níveis circulantes de miRNAs podem auxiliar no monitoramento da progressão da EM (ROJAS et al., 2019). A análise dessas moléculas pode fornecer informações valiosas sobre a integridade da BHE e permitir a personalização de abordagens terapêuticas.

Outro fator importante é o desenvolvimento de novos fármacos que visem restaurar a integridade da BHE (NISHIHARA et al., 2022). Estudos indicam que

a administração de agentes moduladores da via S1P e de inibidores de metaloproteinases pode reduzir a permeabilidade da barreira e diminuir a infiltração de células inflamatórias no SNC.

Na esclerose múltipla (EM), a desregulação da BHE é um dos eventos iniciais da patogênese, permitindo o influxo de linfócitos T autorreativos no SNC. Estudos demonstram que o reconhecimento de antígenos por linfócitos CD8+ pode levar a alterações estruturais e funcionais na BHE, favorecendo sua ruptura e agravamento da resposta inflamatória (REICH et al., 2019). Essa interação contribui para a desmielinização e neurodegeneração progressiva observadas na EM.

A ativação de células endoteliais no microambiente da BHE desencadeia a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IFN- γ , promovendo a degradação da matriz extracelular e alterando a expressão de proteínas de adesão celular (MILLER et al., 2016). Esse processo facilita a migração de leucócitos para o SNC, intensificando os danos teciduais e exacerbando a neuroinflamação.

As alterações na expressão de proteínas de junção celular, como claudina-5, ocludina e ZO-1, são fatores centrais na disfunção da BHE na EM. Estudos indicam que a ativação de vias inflamatórias, como NF- κ B e JAK/STAT, leva à redução dessas proteínas e ao consequente aumento da permeabilidade da barreira (MILLER et al., 2016). Essas alterações moleculares são fundamentais para compreender os mecanismos patogênicos da EM e propor estratégias terapêuticas eficazes.

Além disso, evidências sugerem que a modulação da via de sinalização da esfingosina-1-fosfato (S1P) pode atuar na manutenção da integridade da BHE. Tratamentos que regulam essa via demonstraram potencial na redução da migração de células imunes e na restauração da função endotelial, tornando-se um alvo promissor para futuras intervenções (JONES et al., 2021).

3. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar, por meio de uma revisão bibliográfica, as principais alterações estruturais da barreira hematoencefálica em pacientes com esclerose múltipla, considerando abordagens histopatológicas e moleculares, e suas implicações para a progressão da doença.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar as principais modificações estruturais na barreira hematoencefálica associadas à esclerose múltipla.
- Avaliar os mecanismos histopatológicos e moleculares envolvidos na disfunção da barreira hematoencefálica em pacientes com esclerose múltipla.
- Revisar as principais técnicas utilizadas para a investigação dessas alterações, incluindo imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e análise de expressão gênica.
- Discutir as implicações dessas alterações para a fisiopatologia da esclerose múltipla.
- Explorar possíveis estratégias terapêuticas voltadas para a preservação da integridade da barreira hematoencefálica no contexto da esclerose múltipla.

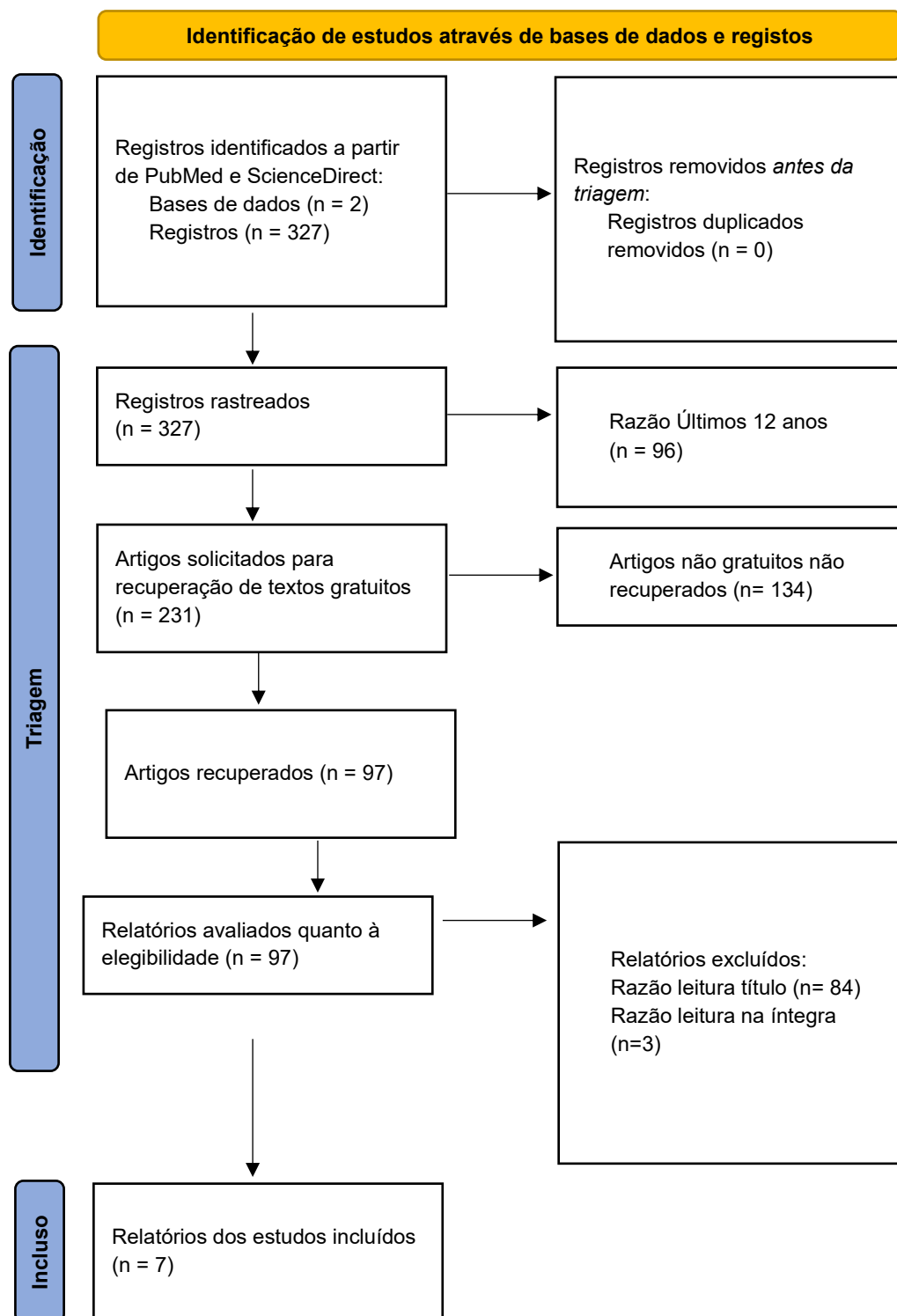
4. METODOLOGIA

O presente trabalho será uma revisão integrativa da literatura, composta por artigos nos idiomas inglês, português e espanhol publicados nos últimos doze anos na base de dados U.S. National Library of Medicine (PubMed) e ScienceDirect. A partir de buscas realizadas nos descritores de busca MeSH terms (PubMed) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), as palavras-chave que melhor descrevem o tema e serão utilizadas como estratégias de busca são "Blood-Brain Barrier", "Multiple Sclerosis", "Histopathology", "Molecular Mechanisms", "Neuroinflammation" e suas respectivas traduções em português, inglês e espanhol que foram utilizadas com operadores booleanos AND e OR.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram estudos que abordem diretamente as alterações estruturais da BHE em pacientes com esclerose múltipla, estudos experimentais (in vitro e in vivo). Artigos que não continham seleção de dados originais, como revisões de literatura, relatos de caso, nota técnica, editorial e estudos que abordavam profissionais da saúde que não trabalham em ambientes hospitalares e não tinham contato direto com pacientes foram excluídos.

Inicialmente, a seleção dos artigos foi realizada por meio da leitura do título, seguida do resumo. Os textos selecionados que tiveram seus resultados lidos e se enquadraram nos critérios de inclusão preestabelecidos foram selecionados para leitura na íntegra. Os artigos que não se encaixaram no delineamento de pesquisa, foram excluídos. A partir da leitura dos textos elegíveis, foi realizada uma análise qualitativa dos dados apresentados para a obtenção dos resultados (Figura 1).

Figura 1. Estratégia de busca de artigos sobre a influência do ambiente hospitalar na microbiota do profissional da saúde e a propagação de bactérias resistentes



4. RESULTADOS

A seguir, apresenta-se a tabela de resultados, que reúne de forma sintetizada as principais informações extraídas dos estudos analisados. Nela estão descritos os autores, ano de publicação, objetivos, tipo de estudo, técnicas utilizadas, amostragem e principais achados, permitindo uma visualização comparativa dos métodos empregados e das evidências obtidas sobre a disfunção da barreira hematoencefálica nas doenças neurológicas, com ênfase na esclerose múltipla.

Autor/Ano	Objetivo do Estudo	Tipo de Estudo	Técnicas Utilizadas	Principais Achados	Conclusão
Profaci et al., 2020	Entender o papel da disfunção da BHE em distúrbios do SNC	Estudo histopatológico e modalidades de imagem	Ressonância magnética com contraste dinâmico	O vazamento da BHE está quase sempre presente em novas lesões, mas raramente é visto em lesões mais antigas.	A pesquisa mostra que a disfunção da barreira hematoencefálica é uma característica central da esclerose múltipla.
Luo et al., 2022	Investigar a possível contribuição do EndMT para a patogênese da disfunção da BHE na EM	Estudo molecular	qRT-PCR, Western Blotting e coloração imunofluorescente	O estudo descobriu que EndMT ocorre em células endoteliais cerebrais de EM e ETS1 é um regulador chave de EndMT. A regulação negativa de ETS1 leva a EndMT	A inibição do ETS1 promove o EndMT, levando ao aumento da infiltração de células imunes e regiões fibróticas em áreas perivasculares
Nishihara et al., 2022	Investigar se alterações intrínsecas na BHE de pacientes com EM contribuem para a patogênese da EM	Estudo celular	Diferenciação de células-tronco pluripotentes em células semelhantes a BMEC usando o método de meio definido	Células semelhantes a células endoteliais microvasculares cerebrais derivadas de MS apresentaram propriedades de barreira prejudicadas em comparação a controles saudáveis	Essas células semelhantes exibiram um fenótipo inflamatório com expressão aumentada de moléculas de adesão e interações de células imunes.
Stadelmann et al., 2011	Entender a extensão e o impacto potencial das lesões desmielinizantes na substância cinzenta do cérebro e da medula espinhal na progressão da EM	Estudo histopatológico, bioquímico e molecular	Análise de tecido cerebral de autópsia e biópsia humana, imuno-histoquímica e microscopia de imunofluorescência	Os resultados do estudo mostram que as lesões da EM são caracterizadas por desmielinização, perda axonal e astrócitos reativos, e que existem diferentes subtipos patológicos de EM , incluindo os padrões I, II e III.	O estudo conclui que lesões desmielinizadas na substância cinzenta do cérebro e da medula espinhal são uma característica comum da esclerose múltipla (EM) e podem contribuir para a progressão e os sintomas da doença.

Haider et al., 2016	Analisar a topografia da desmielinização e da neurodegeneração no cérebro de pacientes com EM e investigar a relação entre neurodegeneração e inflamação na EM	Estudo histológico s e imuno-histoquímico	Análise de tecido cerebral de autópsia, coloração com azul Luxol Fast e e imuno-histoquímica para proteína proteolipídica e fosfolipídios oxidados	Os resultados mostram dois padrões diferentes de neurodegeneração no córtex: lesão oxidativa de neurônios corticais e lesão axonal na substância branca	A inflamação, a ativação da microglia e a lesão oxidativa são fatores-chave que contribuem para a formação de lesões na EM, e que a distribuição topográfica das lesões é influenciada por fatores como perfusão sanguínea e tensão de oxigênio.
Nishihara et al., 2015	Avaliar os efeitos do fingolimode nas células endoteliais microvasculares do cérebro e esclarecer se o fingolimode-fosfato restaura a função da BHE após a exposição aos soros de EM	Estudo celular e molecular	Técnicas de PCR em tempo real para examinar os efeitos do fingolimode-fosfato na expressão de mRNA de claudina -5, VCAM-1 e NFkB	O fingolimode-fosfato aumenta as propriedades de barreira das células endoteliais microvasculares cerebrais ao aumentar a claudina-5 e aumentar os valores de resistência elétrica transendotelial	O pré-tratamento com fingolimode-fosfato previne a ruptura da barreira causada pelos soros de EM ao aumentar a claudina -5 e diminuir a VCAM-1

Os estudos analisados investigam a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) e seu papel em doenças neurológicas, principalmente na esclerose múltipla (MS). Em conjunto, as pesquisas descrevem alterações estruturais e moleculares que comprometem a seletividade da barreira, permitindo maior infiltração de células inflamatórias no sistema nervoso central. Observa-se a perda de proteínas de junção (claudina-5, occludina, ZO-1), o aumento da expressão de moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) e a ativação de processos de transição endotelial-mesenquimal (EndMT). Revisões como a de Profaci et al. (2020) e Stadelmann et al. (2011) consolidam evidências de diferentes modelos experimentais e clínicos, apontando a disfunção da BHE como um dos principais mecanismos envolvidos na progressão da MS.

Os estudos utilizaram diferentes amostras e técnicas, abrangendo desde material humano até modelos experimentais. Haider et al. (2016) analisaram 51 cérebros de pacientes com MS e 38 de controles, destacando que a inflamação meníngea se correlacionou significativamente com o dano neuronal ($R = 0,469$; $p = 0,008$). Nishihara et al. (2015) investigaram o impacto do soro de 9 pacientes com MS (3 RRMS em recaída, 3 RRMS estáveis e 3 SPMS) sobre células endoteliais cerebrais, mostrando que o fingolimod-fosfato reduziu o dano à barreira e restaurou os níveis de claudina-5 e resistência transendotelial (TEER). Já Nishihara et al. (2022) empregaram 13 clones de células iPSC humanas (6 de controles e 7 de pacientes com MS) diferenciadas em células endoteliais, com experimentos feitos em triplicata e repetidos ao menos duas vezes por clone. Luo et al. (2022), por sua vez, integraram análises de single-cell RNA-seq e modelos animais de encefalomielite autoimune (EAE), utilizando $n > 5$ animais por grupo e 5–6 experimentos independentes em ensaios celulares.

Em termos de dados quantitativos consolidados, os estudos mostram resultados consistentes. Em Nishihara et al. (2022), 53,8% (7 de 13 clones) derivaram de pacientes com MS, com diferenças significativas ($p < 0,05$) nas medidas de TEER e permeabilidade entre os grupos. Haider et al. (2016) demonstraram, em análises histológicas, que o grau de inflamação meníngea estava positivamente correlacionado com o dano cortical, confirmando o envolvimento vascular no processo degenerativo. Nishihara et al. (2015) evidenciou que o tratamento com fingolimod-fosfato atenuou a perda da integridade da barreira induzida pelo soro de pacientes.

5. DISCUSSÃO

Os resultados reunidos neste estudo reforçam a relevância da barreira hemoencefálica (BHE) como elemento central na fisiopatologia da esclerose múltipla (MS) e de outras condições neurológicas inflamatórias. A partir da análise dos artigos, observa-se um padrão consistente de alteração estrutural e funcional da BHE, caracterizado pela perda de proteínas de junção, aumento da permeabilidade vascular e ativação de vias celulares relacionadas à inflamação e ao estresse oxidativo. Esses achados convergem para a compreensão de que a disfunção da BHE não é apenas uma consequência do processo inflamatório, mas pode também atuar como um fator inicial que favorece a entrada de células imunocompetentes no sistema nervoso central, amplificando a resposta imune e contribuindo para a progressão das lesões. (Haider et al., 2016; Nishihara et al., 2015, 2022; Luo et al., 2022; Stadelmann et al., 2011)

A contribuição deste trabalho está em integrar evidências de diferentes modelos experimentais humanos, celulares e animais e demonstrar que, mesmo com metodologias distintas, há uma concordância significativa quanto ao impacto da BHE na doença. Estudos como o de Haider et al. (2016) e Nishihara et al. (2015, 2022) trazem evidências diretas da relação entre inflamação e dano endotelial, enquanto Luo et al. (2022) ampliam a discussão ao caracterizar, em nível molecular, os mecanismos de transição endotelial-mesenquimal (EndMT). Ao reunir essas informações, esta pesquisa oferece uma visão abrangente e crítica sobre o papel da barreira como interface dinâmica entre o sistema imunológico e o tecido neural, ressaltando sua importância tanto para o entendimento dos mecanismos patológicos quanto para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

A análise integrada dos resultados permite levantar possíveis causas para as alterações observadas. Entre elas, destacam-se o aumento da liberação de citocinas inflamatórias, a ativação de vias oxidativas e a resposta adaptativa das células endoteliais ao microambiente inflamatório. O estudo de Nishihara et al. (2015) demonstra que componentes séricos de pacientes com MS são capazes de induzir disfunção endotelial, enquanto Haider et al. (2016) mostram correlação direta entre inflamação meníngea e dano cortical. Esses achados sugerem que a inflamação periférica pode desencadear respostas locais na BHE, promovendo um ciclo de dano contínuo. A identificação desses mecanismos é essencial, pois aponta alvos terapêuticos

potenciais como a preservação das proteínas de junção e a modulação da EndMT que podem reduzir a permeabilidade anormal e limitar a neurodegeneração. (Luo et al., 2022)

Apesar da consistência dos resultados, é importante reconhecer limitações inerentes à presente pesquisa. A análise baseou-se em dados secundários extraídos de estudos previamente publicados, o que implica heterogeneidade de métodos, amostras e escalas de medição. Em alguns artigos, informações quantitativas detalhadas (como percentuais exatos de redução de TEER ou de aumento da permeabilidade) não estavam explicitamente disponíveis, o que restringe comparações diretas entre os achados. Além disso, a maior parte dos estudos utiliza modelos *in vitro* ou animais, que, embora altamente controlados, não reproduzem integralmente a complexidade da BHE humana em contexto fisiológico e clínico. Essa limitação reforça a necessidade de estudos translacionais e clínicos que validem esses mecanismos em pacientes vivos.

Em termos de perspectivas futuras, a integração de tecnologias emergentes, como modelos organoides cerebrais, sistemas microfluídicos (“organ-on-a-chip”) e análises multi-ômicas, poderá oferecer uma compreensão mais detalhada das interações entre o endotélio, células gliais e o sistema imunológico. Além disso, intervenções terapêuticas voltadas à proteção ou restauração da integridade da BHE, como o uso de moduladores de vias inflamatórias e antioxidantes, despontam como caminhos promissores. A consolidação de dados de diferentes níveis molecular, histológico e clínico tende a fortalecer o entendimento da BHE como um componente-chave da homeostase neural e um alvo estratégico para terapias modificadoras da doença.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa teve como objetivo analisar a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) em estudos experimentais e clínicos, buscando compreender de que forma suas alterações estruturais e funcionais contribuem para a fisiopatologia da esclerose múltipla (MS). A partir da análise integrada de seis artigos, envolvendo modelos humanos, animais e celulares, foi possível confirmar que a ruptura da integridade da BHE é um processo central na evolução da doença, associando-se à inflamação, ao estresse oxidativo e à degeneração neuronal. Assim, a questão de pesquisa proposta se a disfunção da BHE atua como causa ou consequência das lesões na MS pôde ser respondida de forma crítica: os resultados apontam que a barreira desempenha papel duplo, funcionando tanto como alvo quanto como mediadora ativa do processo patológico.

Contudo, o trabalho reconhece limitações importantes, como a dependência de dados secundários e a escassez de estudos clínicos diretos com amostras humanas em tempo real. A heterogeneidade metodológica entre os artigos analisados também impôs restrições à comparação quantitativa dos resultados. Tais limitações indicam a necessidade de novas pesquisas experimentais e translacionais, utilizando tecnologias emergentes como modelos tridimensionais de BHE, análises multi-ômicas e estudos longitudinais em pacientes para validar os mecanismos observados.

Por fim, este estudo contribui ao demonstrar que compreender a BHE é compreender um ponto de convergência entre imunologia e neurobiologia, e que restaurar sua integridade representa uma das estratégias mais promissoras para limitar o avanço da esclerose múltipla. A pesquisa reforçou a importância de integrar diferentes níveis de análise e consolidou um aprendizado crítico: a BHE não é uma barreira estática, mas um sistema dinâmico cuja disfunção redefine os limites entre o corpo e o cérebro tanto em termos biológicos quanto terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- HAIDER, L. et al. **The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain.** *Brain*, v. 139, n. 3, p. 807-816, 2016.
- LUO, J. et al. **Endothelial ETS1 inhibition exacerbates blood–brain barrier dysfunction in multiple sclerosis.** *Nature Communications*, v. 13, n. 1, p. 1-15, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28709-x>. Acesso em: 23 fev. 2025.
- MICHALICOVA, A. et al. **Blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer’s disease: pathophysiology and therapeutic perspectives.** *Frontiers in Aging Neuroscience*, v. 12, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00068>. Acesso em: 23 fev. 2025.
- MILLER, A. et al. **Antigen recognition detains CD8+ T cells at the blood-brain barrier and contributes to its breakdown.** *Journal of Immunology*, v. 197, n. 1, p. 35-47, 2016.
- NISHIHARA, H. et al. **Fingolimod prevents blood-brain barrier disruption induced by the sera from patients with multiple sclerosis.** *PLOS ONE*, v. 10, n. 3, p. e0121488, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121488>. Acesso em: 23 fev. 2025.
- NISHIHARA, H. et al. **Intrinsic blood–brain barrier dysfunction contributes to multiple sclerosis pathogenesis.** *Brain*, v. 145, n. 12, p. 4334-4348, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awac019>. Acesso em: 23 fev. 2025.
- PROFACI, C. P. et al. **Blood–brain barrier dynamics to support central nervous system function and disease management.** *Neuron*, v. 107, n. 1, p. 17-42, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.05.015>. Acesso em: 23 fev. 2025.
- REICH, D. et al. **Intrinsic blood-brain barrier dysfunction contributes to multiple sclerosis pathogenesis.** *Nature Neuroscience*, v. 22, n. 10, p. 1586-1595, 2019.
- ROJAS, M. et al. **Role of endothelial cell-derived microparticles in the pathogenesis of neuroinflammatory diseases.** *Journal of Neuroinflammation*, v. 16, n. 1, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1611-0>. Acesso em: 23 fev. 2025.
- SMITH, L. et al. **Emerging therapeutic strategies targeting blood-brain barrier dysfunction in multiple sclerosis.** *Journal of Neuropathology*, v. 45, n. 4, p. 102-117, 2022.
- WU, T.; CHEN, G. **miRNAs participate in MS pathological processes and its therapeutic response.** *Mediators of Inflammation*, v. 2016, p. 1-9, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/4578230>. Acesso em: 23 fev. 2025.

YANG, Y. et al. **Tau protein and its role in blood-brain barrier dysfunction.** *Bio-molecules*, v. 11, n. 10, p. 1512, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11101512>. Acesso em: 23 fev. 2025.