



## Modulação da barreira hematoencefálica por ultrassom focado e neuroinflamação

Modulation of the blood-brain barrier by focused ultrasound and neuroinflammation

Modulación de la barrera hematoencefálica mediante ultrasonidos focalizados y neuroinflamación

Nínyve Gabriela Filgueira Da Silva<sup>1</sup>, Ana Julia Boris de Mesquita<sup>2</sup>, Paula Gouvea Martins<sup>3</sup>, Maria Luiza Peixoto<sup>4</sup>, Rodrigo Barbosa Guerra<sup>5</sup>, Yasmin Nóbrega e Souza<sup>6</sup>, Luiz Henrique Alves Nogueira<sup>7</sup>, Lara Faustini Bressiane<sup>8</sup>, Rhaissa Soledade Couto<sup>9</sup>, Myrna Maria Costa de Melo Silveira<sup>10</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar o impacto da modulação da barreira hematoencefálica por ultrassom focado na neuroinflamação, com foco nas implicações terapêuticas para doenças neurológicas e neurodegenerativas.

**Métodos:** Revisão integrativa no PubMed Central (PMC). Foram selecionados inicialmente 587 artigos. A partir de critérios rigorosos de inclusão e exclusão, utilizando apenas artigos em inglês no período de 2020 a 2024, foram selecionados 17 artigos. **Resultados:** O uso de ultrassonografia focada influencia diretamente processos neuroinflamatórios, por meio da indução da abertura temporária da barreira hematoencefálica, promovendo efeito de aumento da penetração de terapia imunológicas, farmacológicas e, ainda, processo depurativo de proteínas com estímulo celular e neurogênico, permitindo ainda a melhora cognitiva, sem lesão ou morte celular associada. **Considerações finais:** O ultrassom focado é uma abordagem promissora e simples, permitindo seu uso em processos neurodegenerativos, neuroinflamatórios, neuro-oncológicos e distúrbios neuromotores. Entretanto, novos estudos devem ser realizados a fim de evidenciar o máximo potencial terapêutico dessa categoria terapêutica.

**Palavras-chave:** Barreira hematoencefálica, Ultrassom focado, Neuroinflamação.

<sup>1</sup> Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Recife - PE.

<sup>2</sup> Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires – ARG.

<sup>3</sup> Centro Universitário de Jaguariúna (UniFAJ), Campinas – SP.

<sup>4</sup> Universidade de Taubaté - UNITAU, Taubaté – SP.

<sup>5</sup> Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo – SP.

<sup>6</sup> Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande – PB.

<sup>7</sup> Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo – SP.

<sup>8</sup> Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha – ES.

<sup>9</sup> Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes (AFYA JABOATÃO), Jaboatão dos Guararapes – PE.

<sup>10</sup> CENBRAP- SP, São Paulo – SP.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the impact of blood-brain barrier modulation by ultrasound focused on neuroinflammation, with a focus on the therapeutic implications for neurological and neurodegenerative diseases. **Methods:** Integrative review in PubMed Central (PMC). A total of 587 articles were initially selected. Based on strict inclusion and exclusion criteria, using only articles in English from 2020 to 2024, 17 articles were selected. **Results:** The use of focused ultrasound directly influences neuroinflammatory processes, by inducing the temporary opening of the blood-brain barrier, promoting the effect of increased penetration of immunological and pharmacological therapies, as well as the purifying process of proteins with cellular and neurogenic stimulation, also allowing cognitive improvement, without associated cell damage or death. **Final considerations:** Focused ultrasound is a promising and simple approach, allowing its use in neurodegenerative, neuroinflammatory, neuro-oncological processes and neuromotor disorders. However, further studies should be carried out in order to demonstrate the maximum therapeutic potential of this therapeutic category.

**Keywords:** Blood-brain barrier, Focused ultrasound, Neuroinflammation.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el impacto de la modulación de la barrera hematoencefálica mediante ultrasonidos focalizados en la neuroinflamación, con especial atención a las implicaciones terapéuticas para las enfermedades neurológicas y neurodegenerativas. **Metodos:** Revisión integradora en PubMed Central (PMC). Se seleccionaron inicialmente 587 artículos. En base a estrictos criterios de inclusión y exclusión, utilizando únicamente artículos en inglés entre 2020 y 2024, se seleccionaron 17 artículos. **Resultados:** El uso de ultrasonido focalizado influye directamente en los procesos neuroinflamatorios, al inducir la apertura temporal de la barrera hematoencefálica, promoviendo el efecto de mayor penetración de terapias inmunológicas y farmacológicas, así como el proceso depurativo de proteínas con estimulación celular y neurogénica, permitiendo también la mejoría cognitiva, sin daño o muerte celular asociada. **Consideraciones finales:** El ultrasonido focalizado es un enfoque prometedor y sencillo, que permite su uso en procesos neurodegenerativos, neuroinflamatorios, neurooncológicos y trastornos neuromotores. Sin embargo, deben realizarse más estudios para demostrar el máximo potencial terapéutico de esta categoría terapéutica.

**Palabras clave:** Barrera hematoencefálica, Ultrasonidos focalizados, Neuroinflamación.

## INTRODUÇÃO

A barreira hematoencefálica (BHE) constitui uma estrutura altamente especializada e imperativa dentro do sistema nervoso central (SNC), composta por células endoteliais microvasculares interconectadas por junções estreitas, pericitos e processos terminais dos astrócitos. Essa barreira opera como um sistema de filtração seletiva, governando a transferência de substâncias entre a circulação sistêmica e o ambiente cerebral, ao mesmo tempo que preserva a homeostase cerebral, modula o trânsito de células imunes e regula a infiltração de xenobióticos (DENG Z, et al., 2019). As características intrincadas do BHE são frequentemente interrompidas em condições patológicas e seu comprometimento é reconhecido como um dos principais contribuintes para vários distúrbios neurológicos, incluindo doenças neurodegenerativas e inflamatórias (PROFACI CP, et al., 2020).

A incapacidade de mais de 98% dos produtos farmacêuticos de pequenas moléculas penetrarem no BHE representa um obstáculo significativo para o tratamento de doenças neurológicas (CHANG et al., 2023). À luz desse desafio, um progresso notável foi documentado na aplicação do ultrassom focalizado (USF) em conjunto com microbolhas para modular o BHE, aumentando assim a entrega de agentes terapêuticos diretamente ao cérebro.

Investigações ilustraram que o USF pode provocar uma interrupção transitória e direcionada do BHE, facilitando a passagem de entidades terapêuticas substanciais, incluindo anticorpos, nanopartículas e vetores virais, em regiões designadas do cérebro, conforme visualizado por meio de ressonância magnética (MRI)

(FISHMAN PS e FISHELL JM, 2021). Essa metodologia apresenta uma estratégia inovadora para administração de medicamentos em distúrbios neurológicos, aumentando a permeabilidade da barreira e promovendo modalidades de tratamento mais personalizadas.

No entanto, o perfil de segurança e os potenciais efeitos adversos associados a essa metodologia continuam sendo áreas de preocupação. A interrupção transitória da barreira hematoencefálica (BHE) induzida pelo ultrassom focado (USF) pode ativar respostas inflamatórias mediadas por células imunológicas inatas, como a microglia, o que pode resultar em lesão neuronal (KONG C e CHANG WS, 2023). Essas respostas inflamatórias, que se manifestam poucas horas após a administração de USF, ressaltam a necessidade de uma compreensão mais profunda dos mecanismos que regulam essas reações e da identificação de biomarcadores capazes de prever complicações (MCMAHON D et al., 2020).

Estudos recentes sugerem que a integração do USF com estratégias neuroprotetoras, como o uso de antioxidantes, anti-inflamatórios específicos e inibidores da microglia, pode ser um caminho promissor para equilibrar eficácia e segurança na administração terapêutica. Essas estratégias podem ajudar a minimizar a neuroinflamação e preservar a integridade neuronal, potencialmente ampliando a viabilidade do USF como técnica de administração direcionada para o tratamento de doenças neurológicas.

À luz do crescente interesse em empregar o USF para o tratamento de doenças neurológicas, o presente estudo tem como objetivo realizar uma avaliação crítica dos avanços recentes na utilização dessa técnica para a modulação da BHE, examinando suas vantagens e os riscos potenciais associados à resposta inflamatória e outros efeitos adversos, com a intenção de fornecer uma visão geral abrangente das aplicações do USF em várias condições neurológicas, levando em consideração os protocolos de tratamento e a demografia dos pacientes. A aspiração final é elucidar como essa técnica pode ser empregada de forma segura e eficaz na prática clínica, promovendo assim novas estratégias terapêuticas para indivíduos com distúrbios neurológicos complexos.

## MÉTODOS

A revisão integrativa foi desenvolvida seguindo os critérios da estratégia PVO, que representa: População ou Problema, Variáveis e Desfecho. Analisou-se a população estudada, composta por pacientes com doenças neurológicas e alterações neuroinflamatórias, exposta à variável ultrassom focado (USF), com o objetivo de verificar o desfecho relacionado ao potencial terapêutico da modulação da BHE. A pergunta de pesquisa foi: “Como a modulação da barreira hematoencefálica por ultrassom focado influencia os processos neuroinflamatórios em condições neurológicas e quais são as implicações para o tratamento dessas doenças?”.

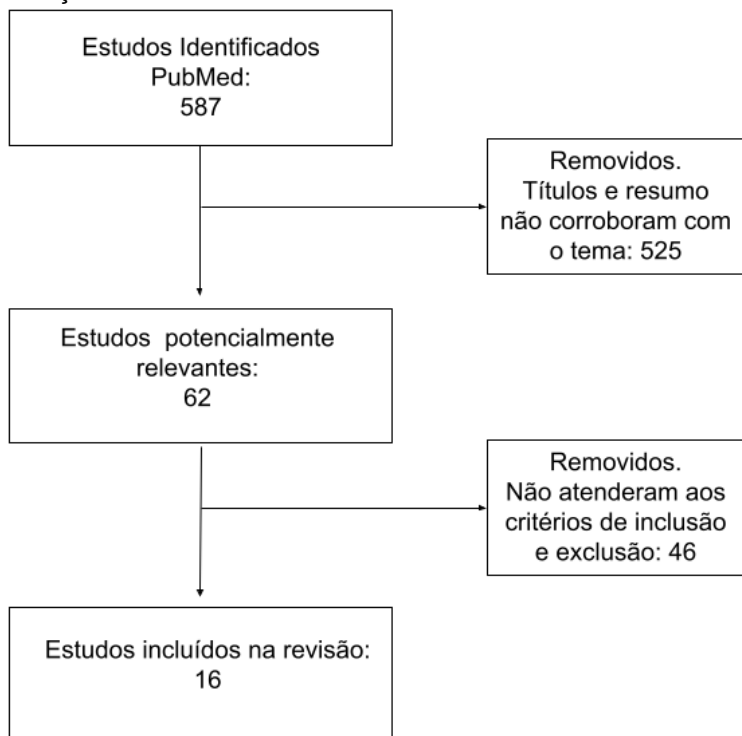
As buscas foram realizadas na base de dados PubMed Central (PMC), utilizando os seguintes termos de pesquisa, em combinação com operadores booleanos: ((BBB) OR (Blood-Brain Barrier)) AND (focused ultrasound). A busca inicial resultou em 587 artigos, que foram posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos em inglês; publicados entre 2020 e 2024; que abordassem as temáticas propostas para esta pesquisa; estudos do tipo revisão sistemática, piloto, meta-análise, ensaio clínico, aberto ou experimental; e que estivessem disponíveis na íntegra.

Os critérios de exclusão incluíram: artigos disponibilizados apenas na forma de resumo, estudos que não abordassem diretamente a proposta da pesquisa e aqueles que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Após a aplicação dos critérios de seleção, 16 artigos foram selecionados para compor o presente estudo.

## RESULTADOS

Após a aplicação da estratégia de pesquisa, foram encontrados 587 artigos no total. Após triagem inicial, 62 artigos foram analisados. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 46 artigos foram excluídos, dos quais 16 foram incluídos para a análise completa, conforme apresentado na (Figura 1). Os resultados foram apresentados no (Quadro 1) e descritos de forma detalhada.

**Figura 1** - Fluxograma de estratégia e aplicação de critérios de seleção de estudos



Fonte: Da Silva NGF, et al., 2025.

**Quadro 1** - Síntese dos principais achados sobre determinado tema.

N	Local de Publicação	Autores (Ano)	Principais achados
1	Biomolecules	Bathini P, et al. (2022)	Ensaio clínico que avaliou, através de testes de comparação múltipla, o aumento de 5 a 6 vezes dos níveis de Anticorpos anti-piroglutamato- 3AB. no cérebro após USF. O estudo conclui que USF aumenta significativamente a entrega de anticorpos ao cérebro sem causar hemorragias, e sugere que essa técnica pode ser uma estratégia promissora para apoiar a imunoterapia amiloide no tratamento da Doença de Alzheimer
2	Theranostics	Rigollet S, et al. (2024)	Ensaio clínico que avaliou, através de procedimentos experimentais, alterações dos padrões hemodinâmicos, como fluxo sanguíneo cerebral e fração volumétrica de sangue na primeira hora após USF. O estudo conclui que a abertura da BHE induzida por USF provoca alterações temporárias no fluxo sanguíneo cerebral e na fração volumétrica de sangue, possivelmente reduzindo o fornecimento de nutrientes e oxigênio ao SNC logo após o procedimento.
3	Pharmaceutics	Zhan W (2020)	Estudo piloto de simulação numérica que comparou o uso dos lipossomas em comparação à doxorrubicina livre na sonicação de explosão. O estudo sugere que os resultados alcançados podem

N	Local de Publicação	Autores (Ano)	Principais achados
			ajudar na otimização futura da terapia combinada USF-MB-lipossoma para tratamento de câncer cerebral.
4	Neurotherapeutics	Chaves JCS, et al. (2023)	Estudo experimental in vitro que avaliou a expressão de transportadores da BHE, aumentando a penetração de fármacos. O estudo conclui que o USF, sozinho ou combinado com microbolhas, pode modular a expressão e função dos transportadores da BHE em células de Alzheimer, sugerindo potencial para melhorar a penetração de medicamentos e a eliminação de amiloide, com implicações importantes para tratamentos individualizados.
5	Scientific Reports	Lapin NA, et al. (2020)	Ensaio clínico que avaliou o impacto das infusões microbolhas em bolus na abertura da BHE. O estudo conclui que as infusões de microbolhas são mais eficazes do que as injeções em bolus para abertura controlada da BHE em múltiplos alvos durante uma sessão de USF, oferecendo vantagens importantes para tratamentos clínicos que exigem grandes áreas de abertura
6	J Control Release	Sheybani ND, et al. (2021)	Ensaio clínico que avaliou o impacto da injeção de mCD47 pós USF para eficácia do tratamento. O estudo sugere que a entrega de mCD47 utilizando USF é uma abordagem terapêutica promissora para o tratamento do glioblastoma.
7	Pharmaceutics	Gandhi K, et al. (2022)	Revisão sistemática que avaliou, protocolos e parâmetros para ruptura da BHE por USG em modelos animais. O estudo destaca a necessidade de padronizar protocolos em pesquisas sobre ruptura da BHE mediada por ultrassom e sugere que ensaios clínicos em andamento podem fornecer dados importantes sobre a segurança e eficácia dessa técnica em pacientes com condições avançadas do SNC.
8	Frontiers in Neurology	Scott K e Klaus SP (2024)	Revisão sistemática que avaliou, a eficácia e os impactos clínicos da USF de baixa intensidade. O estudo sugere que o ultrassom focalizado é uma abordagem promissora e segura para a abertura transitória da BHE no tratamento do Alzheimer, mas mais pesquisas são necessárias para compreender seus mecanismos e impactos cognitivos, com ênfase em maior diversidade de participantes.
9	Journal of Neurology	Rezai AR, et al. (2023)	Ensaio aberto que avaliou a eficácia, efeitos cognitivos e a tolerância da USF guiada por RM em pacientes com doença de Alzheimer. O estudo, o maior com

N	Local de Publicação	Autores (Ano)	Principais achados
			Alzheimer leve até agora, demonstra que o USF é seguro para abrir a BHE de forma reversível, com redução de $\beta$ -amiloide e sem piora cognitiva significativa, sugerindo potencial para terapias direcionadas no tratamento de doenças neurodegenerativas.
10	Brain Stimulation	Spivak NM, et al. (2021)	Estudo experimental que investigou as intensidades nas quais o USF pode causar danos celulares estruturais no tecido cerebral. O estudo sugere que o USF é seguro para o tecido cerebral em intensidades superiores às diretrizes da FDA, sem causar danos mensuráveis, embora mais pesquisas sejam necessárias para avaliar efeitos a longo prazo.
11	Fluids and Barriers of the CNS	Choi HJ, et al. (2022)	Estudo experimental em modelo animal que comparou duas pressões acústicas diferentes de USF para abertura da BHE na região do tálamo. O estudo sugere que a abertura da BHE com 0,25 MPa é segura, enquanto parâmetros mais elevados, como 0,42 MPa, podem induzir inflamação estéril, possivelmente promovendo a reparação tecidual através de astrócitos reativos.
12	Proceedings of the National Academy of Sciences	Dubey S, et al. (2020)	Estudo piloto que avaliou os efeitos do ultrassom focado transcraniano na abertura da BHE, na taxa de taxa de metabolismo de glicose cerebral e na cognição em pacientes com doença de alzheimer. O estudo conclui que o USF é essencial para entregar imunoglobulina intravenosa ao hipocampo, promovendo neurogênese e reduzindo a inflamação, além de diminuir a patologia de placas amiloides em camundongos TgCRN8.
13	Ultrasonography	Jeong H, et al. (2021)	Estudo preliminar que avaliou os efeitos do tUSF na ruptura da BHE, taxa metabólica de glicose e na função cognitiva de pacientes com DA. O estudo sugere que o tUSF de baixa intensidade pode melhorar o metabolismo da glicose cerebral e a função cognitiva em pacientes com Alzheimer, mas são necessários estudos maiores para confirmar sua eficácia terapêutica.
14	Frontiers in Oncology	Thombre R, et al. (2023)	Revisão sistemática que analisou o potencial terapêutico da abertura da BHE por USF em modelo animal para tratamento de Glioblastoma multiforme (GBMs). O estudo sugere que o USF com microbolhas é uma técnica segura e eficaz para abrir a BHE e melhorar o tratamento de GBMs com terapias que não atravessariam a barreira. No entanto, são necessários mais estudos para otimizar os parâmetros ideais para essa aplicação.

N	Local de Publicação	Autores (Ano)	Principais achados
15	Fluids and Barriers of the CNS	Haroon J, et al. (2023)	Estudo experimental que avaliou o potencial do ultrassom focalizado de baixa intensidade, de influenciar a BHE, sem uso de microbolhas, e aumentar a concentração de moléculas intravenosas no cérebro. O estudo conclui que o USFBI, sem microbolhas, não abre a BHE, mas aumenta a transcitose e a localização de exossomos no hipocampo, sugerindo um potencial para melhorar a entrega de moléculas específicas no cérebro.
16	Journal of Personalized Medicine	Jeong H, et al. (2022)	Estudo clínico experimental que avaliou os efeitos do USF no hipocampo na ruptura da BHE, na taxa de CMRgl e cognição de paciente com DA. O estudo sugere que o USF pode melhorar o metabolismo cerebral e a memória em pacientes com Alzheimer a curto prazo, mas ensaios maiores e com controle placebo são necessários para confirmar sua eficácia e segurança.

Fonte: Da Silva NGF, et al., 2025.

## DISCUSSÃO

O estudo de Jeong H et al. (2021) traz que o USF tem potencial para abrir temporariamente essa barreira de forma controlada, o que pode facilitar a entrega de medicamentos diretamente no cérebro. Essa capacidade é especialmente relevante no tratamento de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, onde o acúmulo de placas de amiloide e outros agentes inflamatórios desempenham um papel importante na progressão da doença. Estudos em modelos animais demonstraram que essa técnica pode ajudar a reduzir as placas de amiloide e melhorar a plasticidade neuronal, o que reforça seu potencial terapêutico.

De acordo com Chaves JCS et al. (2024), as células endoteliais cerebrais na doença de Alzheimer apresentam uma expressão diferencial dos transportadores de drogas, o que pode ser modulada pelo uso de USF de forma terapêutica. O estudo indica que a abertura temporária da barreira hematoencefálica induzida pelo USF pode aumentar a expressão de transportadores que facilitam a passagem de agentes terapêuticos através da barreira. Essa modulação oferece uma nova perspectiva para o tratamento da doença de Alzheimer, permitindo uma administração mais eficiente de medicamentos diretamente no cérebro.

A pesquisa destaca o potencial do USF não apenas para superar a barreira hematoencefálica, mas também para alterar os mecanismos endoteliais, possibilitando uma maior absorção de fármacos em áreas afetadas pela doença. Segundo Bathini P, et al. (2022), o uso de ultrassom focalizado para induzir a abertura da barreira hematoencefálica (BHE) mostrou um aumento significativo na entrega de anticorpos anti-piroglutamato-3 A $\beta$  no cérebro de camundongos transgênicos com Alzheimer. Os níveis de anticorpos no cérebro foram cerca de 5 a 6 vezes maiores após 4 e 72 horas do tratamento, resultando em maior proporção de anticorpos no cérebro em relação ao plasma, evidenciando a eficiência do método.

Além disso, o estudo observou um aumento na imunorreatividade de células microgliais e infiltração transitória de células imunes, especialmente neutrófilos, sem alterações significativas na ocorrência de micro-hemorragias. Esses achados sugerem que o ultrassom focalizado pode ser uma estratégia promissora para aumentar a penetração de terapias imunológicas no sistema nervoso central, facilitando a administração de medicamentos em tratamentos de doenças neurológicas como o Alzheimer.

Já em Rezai AR, et al. (2023), o aumento da área de ação focal do USF se mostrou efetiva na redução de 14% ( $\pm$  14%) na escala Centiloide inicial das placas Beta-amiloide, após 8 semanas de tratamento dos pacientes portadores da doença de Alzheimer. Mesmo seu meio de ação não sendo conhecido por completo,

acredita-se que seu mecanismo envolve ação inflamatória local, envolvendo a depuração da proteína B-amiloide e o estímulo da microglia. Apesar do risco de induzir um paciente portador da DA à uma reação imunológica local, devido ao risco de progressão da patologia, o estudo concluiu que não houve nem casos de encefalite, nem outra apresentação inflamatória ou declínio cognitivo nos pacientes expostos à terapia. Dado este também relatado por Scott K e Klaus SP (2024), ao indicar que em pelo menos um, dos doze estudos analisados, houve melhora na memória imediata e no reconhecimento verbal após o procedimento de sonificação. Ainda que seja uma amostra pequena, é um estímulo para novos estudos mais abrangentes e com um maior acompanhamento pós exposição à terapia.

Dubey S, et al. (2020), em estudo experimental com camundongos demonstrou que, o USF no contexto da doença de Alzheimer, mostrou-se eficaz na redução da patologia das placas amiloides e promoção da neurogênese. Dessa forma, essa terapêutica foi preconizada a partir da combinação do ultrassom focalizado com microbolhas injetadas intravenosamente para, através do aumento da permeabilidade da BHE, aumentar a biodisponibilidade e atingir a quantidade significativa (489 ng/mg) de imunoglobulina intravenosa (IVIg), que atua como imunomoduladora, em terapia administrada no hipocampo. Logo, houve redução significativa das placas amiloides em todos os grupos tratados, indicando a validade da terapia associada do USF comIVIg-USF na doença de Alzheimer.

Por fim, de acordo com o estudo de Jeong H, et al. (2022), o USF pode melhorar a função cognitiva e o metabolismo cerebral, independentemente da abertura da BHE, o que é um avanço para o tratamento não invasivo do Alzheimer. Os pacientes demonstraram melhorias na memória imediata e no reconhecimento, especialmente nos testes de aprendizado verbal ( $p = 0,03$  para memória imediata e  $p = 0,02$  para reconhecimento), e também mostrou um aumento significativo no metabolismo da glicose na região do hipocampo direito ( $p = 0,001$ ), correlacionado com as melhorias cognitivas.

Contudo, não houve evidência de abertura da barreira hematoencefálica nas imagens de ressonância magnética (MRI), sugerindo que os benefícios observados ocorreram sem esse mecanismo. Apesar de resultados promissores para o uso do tUSF em tratamentos de curto prazo, estudos maiores e controlados são necessários já que esse estudo envolveu apenas oito pacientes, limitando a generalização dos resultados. A avaliação foi de curto prazo, sem análise dos efeitos a longo prazo do FUs e a falta de um grupo placebo limitou a interpretação dos dados.

Thombre R, et al. (2023), discutem a possibilidade da aplicação de ultrassom focado combinado com microbolhas abrir temporariamente e de maneira controlada a BHE, permitindo a entrega mais eficaz de drogas terapêuticas, como quimioterápicos, imunoterápicos e nanopartículas, no tratamento de tumores cerebrais. Os resultados da revisão mostraram que a abertura da BHE com USF, especialmente quando combinado com microbolhas, aumentou significativamente a penetração de drogas terapêuticas nos tumores.

Além disso, houve uma redução no crescimento tumoral e aumento da sobrevivência dos animais. Os estudos relataram um aumento médio de 3,18 vezes na captação de drogas e uma inibição tumoral de 59,71% em relação ao uso isolado de quimioterapia. Contudo, fatores como a concentração e o tamanho das microbolhas, a frequência e pressão do ultrassom, bem como o número de tratamentos, podem influenciar os resultados. A variabilidade nas condições experimentais entre estudos também afeta a comparabilidade dos achados.

Para Lapin NA, et al. (2020), o USF é promissor na entrega de imunoterapia tanto em condições neurológicas não patológicas quanto patológicas, como em tumores cerebrais ou na doença de Alzheimer. Os resultados do estudo confirmaram maior eficácia na entrega do anticorpo monoclonal (mCD47) em camundongos portadores de tumores GL261 murinos, quando injetado sistematicamente após a sonicação com o USF, conferindo maior sobrevida aos animais com uma dose menor de anticorpos. Entretanto, o momento de aplicação dos anticorpos foi um fator bem investigado devido às disparidades presentes nos estudos anteriores, reforçando o quão diferentes podem ser os resultados frente à metodologias diversas, e a necessidade de padrões mais bem estipulados na terapia de exposição ao USF.



Essa questão também foi abrangida por Sheybani ND, et al. (2021), ao indicar que mesmo com a abertura efetiva da BHE, diversos fatores podem influenciar no sucesso da entrega de fármacos, como o peso molecular, a meia-vida, o aparelho utilizado e o momento exato de administração. Ao final, como apresentado por Rezai AR, et al. (2023), a combinação do USF com medicações, anticorpos e demais terapias apresenta um grande avanço no tratamento dos processos neuroinflamatórios. Porém, para esse avanço ser definitivo os estudos futuros precisam contar com amostras maiores, com critérios mais rigorosos para a realização do comparativo das técnicas de uso e das imagens referentes ao efeito pós uso.

Argumento enfatizado por Sheybani ND, et al. (2021), ao constatar que a aplicação do ultrassom focalizado só poderá ser de fato empregada com o esclarecimento do seu efeito a longo prazo, do estabelecimento de um método de imagem único para a comparação da eficácia da abertura da BHE, sendo ressonância magnética, doppler e fotoacústica algumas das opções, e de uma análise mais extensa de seus efeitos biológicos e histológicos. A descrição minuciosa desses fatores contribui para a real utilização do USF como uma técnica não invasiva para o tratamento de diversas doenças neurológicas.

Para Rigollet S, et al. (2024), a abertura da BHE mediada por USF resulta em uma diminuição transitória da perfusão cerebral, acompanhada por respostas inflamatórias, sem evidências de lesão cerebral aguda ou crônica. Esses achados são consistentes com a segurança da técnica USF na abertura temporária da BHE, permitindo a administração de terapias ao sistema nervoso central sem efeitos adversos de longo prazo. A inflamação observada foi controlada e transitória, sugerindo que, apesar da resposta imune inicial, o tecido cerebral não sofreu danos duradouros, tornando o USF uma abordagem viável para o tratamento de distúrbios neurológicos.

Ao final, os resultados reforçam a possibilidade de utilizar o USF como ferramenta terapêutica em estudos clínicos com segurança comprovada. Em consonância a Rigollet S, et al. (2024); Sheybani ND, et al. (2021), constatou que o uso de pulsos de USF permite a abertura da barreira hematoencefálica de forma mais segura e uniforme, indicando que a interrupção da BHE ocorre de maneira eficiente e com geração de estímulos para uma regulação adequada de genes pró-inflamatórios, apesar das padronizações de aplicação divergentes, dentre elas a quantidade de sonificações aplicadas, o intervalo de tempo entre estas e o equipamento utilizado.

Apesar de se apresentar mais eficaz quando utilizada a sonicação única, os estudos não apresentam com clareza as implicações da utilização de pulsoterapia múltipla e frequente, sendo imperativo o estabelecimento de um padrão nos parâmetros de uso, para a verificação da eficácia em suas diversas aplicações. Outro estudo que corrobora esses resultados é o de Zhan W (2020), que explora o potencial da interrupção da BHE induzida por USF e microbolhas como método para facilitar o transporte de fármacos, utilizando lipossomas como veículos de administração em tumores cerebrais.

A simulação numérica conduzida demonstrou que o USF, quando combinado com lipossomas, pode aumentar significativamente a permeabilidade da BHE, permitindo uma distribuição mais eficaz dos agentes terapêuticos no tecido tumoral. Esses resultados preliminares sugerem que o uso de USF e lipossomas pode ser uma estratégia promissora para o tratamento localizado de tumores cerebrais, minimizando a exposição sistêmica e os efeitos colaterais associados a terapias tradicionais. No entanto, o estudo destaca a necessidade de mais pesquisas para validar a segurança e a eficácia dessa abordagem em cenários clínicos mais amplos.

O estudo de Scott K e Klaus SP (2024), também indica o mesmo, reforçando que tal técnica permite a abertura da BHE com níveis de energia relativamente mais baixos, evitando danos térmicos e mecânicos ao tecido nervoso. Os resultados contam com tempo de abertura satisfatório e bem-sucedido, girando em torno de 40 horas, em mais de 60% dos estudos analisados, além de contemplar áreas cerebrais diversas, incluindo hipocampo, córtex entorrinal, lobos frontal e parietal. Ainda que os resultados tenham se apresentado seguros, se faz necessário um acompanhamento mais extenso e direcionado, a fim de sanar as lacunas acerca da melhora cognitiva a curto e longo prazo dos pacientes expostos, de uma maior população exposta

à terapia, incluindo casos de doenças neurodegenerativas com diagnósticos mais recente e pacientes mais jovens.

No que diz respeito ao estudo de Haroon J, et al. (2023), os resultados do estudo com dextran mostraram que o Ultrassom Focalizado de Baixa Intensidade (USFBI) não causou danos estruturais significativos à BHE, mas aumentou a transcitose do traçador de dextran, indicando uma alteração na permeabilidade sem sinais de edema ou hemorragia. No estudo com exossomos, houve um aumento significativo na concentração de exossomos no hipocampo direito após 60 minutos de LIFU, em comparação com o lado não tratado e com o grupo controle sem USFBI. Fatores que podem influenciar os resultados incluem o tempo de exposição ao USFBI, a intensidade do ultrassom e a variabilidade individual dos ratos. Além disso, o pequeno tamanho da amostra e a possibilidade de refração do feixe de ultrassom devido ao pequeno tamanho da cabeça dos ratos podem ter impactado os resultados.

Para Stefani A, et al. (2022), a ressonância magnética guiada por ultrassom focalizado (RMgUSF) surge como uma abordagem relativamente simples, segura e promissora para auxiliar o tratamento de distúrbios do movimento e para a implementação de terapias neurorestauradoras, especialmente em pacientes com tremor essencial e doença de Parkinson. Nesse sentido, a revisão apontou que, ao abordar as discinesias, o mecanismo terapêutico envolve a entrega facilitada de agentes neurotróficos, além da criação de micro-lesões em regiões específicas do cérebro, por meio do uso de ultrassom focalizado de alta intensidade (USFAI).

Ademais, os achados da revisão sistemática demonstraram que a abertura temporária da BHE por ultrassom de baixa intensidade foi segura e viável, resultando em leves melhorias cognitivas e até mesmo em neurogênese no hipocampo, possivelmente ligadas ao aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Choi HJ, et al (2022), afirma que um parâmetro específico de abertura da BHE, através do USF, estabelecido em 0,25 MPa, pode garantir segurança sem gerar danos celulares ou teciduais, nem respostas inflamatórias estéreis no tecido cerebral.

Nesse contexto, esse parâmetro foi definido a partir de estudo experimental com 90 camundongos distribuídos aleatoriamente em cinco grupos para os experimentos com monitorização de dano tecidual, degeneração neuronal e ativação de células gliais em intensidades diferentes de ultrassom. Ademais, o estudo mostrou que, embora a sonicação acústica excessiva tenha potencial de desencadear inflamação, ela também pode estimular, através da ativação de astrócitos reativos do tipo A2, a reparação tecidual e a homeostase cerebral.

Por fim, Spivak NM, et al. (2021) demonstrou segurança e ausência de danos ou morte celular mensuráveis no tecido cerebral no uso do USF com Intensidade Espacial de Pico Temporal Média (ISPTA) inferior a 14.000 mW/cm<sup>2</sup> (ISPTA.0). Para o estudo, foram coletadas 61 amostras de tecido cerebral humano, retiradas de cadáveres e de fragmentos removidos durante procedimentos cirúrgicos, envolvendo 9 pacientes distintos, as quais foram analisadas em intensidades distintas de USF, para determinar níveis que não causariam dano celular estrutural. Nessa perspectiva, é fundamental destacar que as diretrizes da FDA para ultrassom diagnóstico impõem um limite de intensidade média espacial de pico temporal (ISPTA.3) de 720 mW/cm<sup>2</sup>, entretanto, os dados do estudo sugerem que o USF pode ser aplicado em intensidades superiores a esse limite sem resultar em danos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso do USF induz a abertura temporária da BHE, o que facilita um aumento significativo na entrega de anticorpos e intensifica a imunorreatividade celular. Isso promove uma maior penetração de terapias imunológicas e de agentes farmacológicos diretamente no cérebro, ampliando as possibilidades terapêuticas. Além disso, o USF desencadeia uma ação inflamatória local com depuração de proteínas  $\beta$ -amiloides e estimulação celular, proporcionando benefícios potenciais para o tratamento de doenças como Alzheimer, tremor essencial e Parkinson. A técnica é considerada segura e simples, sem evidência de lesão celular nos casos analisados, e ainda apresenta efeitos benéficos inesperados, como a neurogênese hipocampal e a melhora cognitiva. Portanto, os achados sugerem que o USF pode ser amplamente aplicado em condições

neuroinflamatórias, doenças degenerativas e demenciais. Além disso, seu uso em tratamentos oncológicos, particularmente para tumores cerebrais, abre novas perspectivas. A possibilidade de aumentar a penetração de medicamentos anticâncer diretamente no tecido tumoral cerebral, mantendo um controle local sobre o efeito inflamatório e imunológico, representa uma abordagem promissora e inovadora. Contudo, recomenda-se a realização de estudos adicionais para refinar a técnica e expandir a base de evidências para o uso do ultrassom focado em contextos variados de doenças neurológicas e oncológicas.

## REFERÊNCIAS

1. BATHINI e PRAVEEN, et al. Acute effects of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening on anti-pyroglu3 abeta antibody delivery and immune responses. *Biomolecules*, 2022; 12(7): 951.
2. CHANG WLK, et al. Rapid short-pulses of focused ultrasound and microbubbles deliver a range of agent sizes to the brain. *Science Reports*, 2023; 13: 6963.
3. CHAVES JCS, et al. Alzheimer's disease brain endothelial-like cells reveal differential drug transporter expression and modulation by potentially therapeutic focused ultrasound. *Neurotherapeutics*, 2024; 21(1): 299.
4. CHOI HJ, et al. The new insight into the inflammatory response following focused ultrasound-mediated blood-brain barrier disruption. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2022; 19: 103.
5. DENG Z, et al. Ultrasound-Induced Blood-Brain-Barrier Opening Enhances Anticancer Efficacy in the Treatment of Glioblastoma: Current Status and Future Prospects. *Journal of Oncology*, 2019; 1: 2345203.
6. DUBEY S, et al. Clinically approved IVIg delivered to the hippocampus with focused ultrasound promotes neurogenesis in a model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020; 117(51): 32691–32700.
7. FISHER DG e PRICE RJ. Recent Advances in the Use of Focused Ultrasound for Magnetic Resonance Image-Guided Therapeutic Nanoparticle Delivery to the Central Nervous System. *Frontiers in Pharma*, 2019; 10: 1348.
8. FISHMAN OS e FISCHHELL JM. Focused ultrasound mediated opening of the blood-brain barrier for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*, 2021; 12: 74904.
9. HAROON J, et al. Use of transcranial low-intensity focused ultrasound for targeted delivery of stem cell-derived exosomes to the brain. *Scientific reports*, 2023; 13(1): 17707.
10. JEONG H, et al. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease. *Ultrasonography*, 2021; 40(4): 512-519.
11. KONG C e CHANG WS. Preclinical Research on Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Opening for Neurological Disorders: A Review. *Neurology International*, 2023; 15(1): 285-300.
12. LAPIN NA, et al. Consistent opening of the blood brain barrier using focused ultrasound with constant intravenous infusion of microbubble agent. *Scientific reports*, 2020; 10(1): 16546.
13. LEONOR K, et al. Transcranial short study of the focused clinical ultrassound in the blood brain barrier. *Nature in Neuroscience*, 2020; 12(2): 250.
14. MCMAHON D, et al. Therapeutic Agent Delivery Across the Blood-Brain Barrier Using Focused Ultrasound. *Annual Reviews*, 2021; 23: 89-113.
15. PROFACI CP, et al. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *Journal of Experimental Medicine*, 2020; 217: 20190062.
16. REZAI AR, et al. Focused ultrasound-mediated blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease: long-term safety, imaging, and cognitive outcomes. *Journal of Neurosurgery*, 2023; 139(11): 1-275–283.
17. RIGOLLET S, et al. FUS-mediated BBB opening leads to transient perfusion decrease and inflammation without acute or chronic brain lesion. *Theranostics*, 2024; 14(10): 4147-4160.
18. SCOTT K e KLAUS SP. Focused ultrasound therapy for Alzheimer's disease: exploring the potential for targeted amyloid disaggregation. *Frontiers in Neurology*, 2024; 15(6).
19. SHEYBANI ND, et al. ImmunopET-informed sequence for focused ultrasound-targeted mCD47 blockade controls glioma. *Journal of controlled release: official j of the Controlled Release Society*, 2021; 331: 19-29.
20. SPIVAK NM, et al. Histological examination of focused ultrasound effects on human brain tissue. *Brain Stimulation*, 2021; 14: 1486-1488.
21. STEFANI A, et al. Neurotrophins as Therapeutic Agents for Parkinson's Disease; New Chances From Focused Ultrasound? *Frontiers in Neuroscience*, 2022; 16: 846681.
22. THOMBRE R, et al. Towards standardization of the parameters for opening the blood-brain barrier with focused ultrasound to treat glioblastoma multiforme: A systematic review of the devices, animal models, and therapeutic compounds used in rodent tumor models. *Frontiers in Oncology*, 2023; 12: 1072780.
23. ZHAN W. Effects of focused-ultrasound-and-microbubble-induced blood-brain barrier disruption on drug transport under liposome-mediated delivery in brain tumour: A pilot numerical simulation study. *Pharmaceutics* 2020; 12(1): 69.