Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Interação entre neuroinflamação e a barreira hematoencefálica na doença de Alzheimer

Interaction between neuroinflammation and the blood-brain barrier in Alzheimer's disease

Interacción entre la neuroinflamación y la barrera hematoencefálica en la enfermedad de Alzheimer

Ulissysda Silva Lima Filho[1], Marla Silva Pereira[1], Naira Maria Muniz Reis[1], Rafael David dos Santos Barbosa[1], Vitória Carneiro Braga[1], Sarah Laís Rocha[1].

RESUMO

Objetivo: Compreender a interação entre a neuroinflamação e a disfunção da barreira hematoencefálica na Doença de Alzheimer, destacando os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos e suas implicações terapêuticas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, SciELO, Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde, com inclusão de estudos publicados entre 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol. Após aplicação dos critérios de elegibilidade e leitura dos estudos na íntegra, 12 artigos compuseram a amostra final. **Resultados:** Os achados evidenciaram que a neuroinflamação, induzida principalmente pelo acúmulo de β-amiloide e pela ativação glial, compromete a integridade da barreira hematoencefálica por meio do aumento da permeabilidade vascular, disfunção de proteínas de junção e ativação de vias inflamatórias, como o inflamassoma NLRP3. Observou-se ainda uma relação bidirecional entre inflamação e ruptura da barreira, favorecendo a progressão da neurodegeneração e do declínio cognitivo. **Considerações finais:** A interação entre neuroinflamação e disfunção da barreira hematoencefálica desempenha papel central na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, constituindo alvo promissor para biomarcadores e estratégias terapêuticas futuras.

Palavras-chave: Barreira hematoencefálica, Doença de Alzheimer, Neuroinflamação, Neurodegeneração, Citocinas.

ABSTRACT

Objective: To understand the interaction between neuroinflammation and blood-brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease, highlighting the main pathophysiological mechanisms involved and their therapeutic implications. **Methods:** This integrative literature review was conducted using the PubMed, SciELO, ScienceDirect, and Virtual Health Library databases, including studies published between 2020 and 2025 in Portuguese, English, and Spanish. After applying the eligibility criteria and reviewing the full texts, 12 articles were included in the final sample. **Results:** The findings showed that neuroinflammation, mainly induced by β-amyloid accumulation and glial activation, compromises blood-brain barrier integrity through increased vascular permeability, dysfunction of tight junction proteins, and activation of inflammatory pathways such as

[1] Faculdade de Ciências Médicas Afya Marabá (AFYA), Marabá – PA.

SUBMETIDO EM: 4/2026 | **ACEITO EM: 5/2026** | **PUBLICADO EM: 7/2026**

the NLRP3 inflammasome. A bidirectional relationship was also observed between inflammation and barrier disruption, contributing to the progression of neurodegeneration and cognitive decline. **Final considerations:** The interaction between neuroinflammation and blood-brain barrier dysfunction plays a central role in the pathophysiology of Alzheimer's disease and represents a promising target for future biomarkers and therapeutic strategies.

Keywords: Blood–brain barrier, Alzheimer's disease, Neuroinflammation, Neurodegeneration, Cytokines.

RESUMEN

Objetivo: Comprender la interacción entre la neuroinflamación y la disfunción de la barrera hematoencefálica en la enfermedad de Alzheimer, destacando los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados y sus implicaciones terapéuticas. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, realizada en las bases de datos PubMed, SciELO, ScienceDirect y Biblioteca Virtual en Salud, con inclusión de estudios publicados entre 2020 y 2025, en portugués, inglés y español. Tras la aplicación de los criterios de elegibilidad y la lectura completa de los estudios, 12 artículos conformaron la muestra final. **Resultados:** Los hallazgos evidenciaron que la neuroinflamación, inducida principalmente por la acumulación de β-amiloide y por la activación glial, compromete la integridad de la barrera hematoencefálica mediante el aumento de la permeabilidad vascular, la disfunción de proteínas de unión y la activación de vías inflamatorias, como el inflamasoma NLRP3. También se observó una relación bidireccional entre la inflamación y la ruptura de la barrera, favoreciendo la progresión de la neurodegeneración y del deterioro cognitivo. **Consideraciones finales:** La interacción entre neuroinflamación y disfunción de la barrera hematoencefálica desempeña un papel central en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, constituyendo un objetivo prometedor para biomarcadores y futuras estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Barrera hematoencefálica, Enfermedad de Alzheimer, Neuroinflamación, Neurodegeneración, Citocinas.

INTRODUÇÃO

A integridade funcional do sistema nervoso central (SNC) é garantida por estruturas especializadas. A barreira hematoencefálica (BHE), uma barreira físico-química seletiva, exerce um papel crucial na regulação da troca de substâncias entre o sangue e o cérebro, entre outras funções. Constituída por células endoteliais ligadas através de junções estreitas, pericitos, astrócitos e elementos da matriz extracelular, a BHE atua para preservar o equilíbrio do ambiente neural, impedindo a entrada de substâncias nocivas, microrganismos e células inflamatórias. Percebe-se como a complexidade da BHE é essencial para o funcionamento saudável do sistema nervoso central. Preservar sua integridade pode ser um dos grandes desafios na prevenção e no tratamento de doenças neurológicas (ZLOKOVIC BV, 2005).

Entretanto, em condições patológicas, a barreira hematoencefálica pode ser comprometida, tornando-se mais permeável e facilitando a entrada de substâncias prejudiciais no parênquima cerebral. Esse comprometimento da BHE está associado ao início e à progressão de diversas doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer, nas quais a neuroinflamação desempenha papel crucial (CHEN Y, et al., 2023). É fundamental entender os fatores que afetam a integridade da barreira hematoencefálica, pois compreender tais mecanismos pode abrir caminhos para novas abordagens terapêuticas acerca das doenças neurodegenerativas (CUMMINGS J, et al., 2020).

De acordo com Lino LA, et al. (2024), a neuroinflamação, caracterizada por uma inflamação no sistema nervoso central (SNC), é um processo chave em diversas doenças neurodegenerativas, tais como Alzheimer. A neuroinflamação resulta de um processo complexo de interação entre diversas células e moléculas, gerando um ambiente neurotóxico que pode acelerar a degeneração neuronal. Além disso, estratégias para modular a inflamação podem ser fundamentais para proteger os neurônios e preservar a função cerebral a longo prazo.

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo, sendo prevalente entre os idosos. Estima-se que a Doença de Alzheimer afetará aproximadamente 131 milhões de indivíduos em 2050 (CUMMINGS J, et al., 2020). Na doença de Alzheimer (DA), a presença de neuroinflamação está, em parte, relacionada ao acúmulo de placas de β-amiloide, que ativam as células da glia. Esse processo de ativação resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β e TNF-α, que prejudicam a integridade da BHE, permitindo a entrada de mais células inflamatórias e exacerbando o dano neuronal. A neuroinflamação na doença de Alzheimer intensifica o ciclo de dano cerebral, tornando o ambiente ainda mais vulnerável à progressão da doença(SHIMIZU E, et al., 2024).

O hipocampo, uma região crucial para o aprendizado e formação de novas memórias, é outro aspecto crítico da DA. A degeneração do tecido é uma das primeiras mudanças observadas na doença, impactando significativamente a vida diária do doente. A inflamação persistente, além de contribuir para a perda de neurônios, interfere em processos como a plasticidade sináptica e a neurogênese, dificultando ainda mais a adaptação cerebral. Portanto, a proteção do hipocampo e a preservação da integridade da BHE são pontos cruciais em pesquisas que buscam retardar a progressão da doença (GRIFFITHS J, et al., 2023).

Para Sweeney MD, et al. (2018) apontam que há uma interação importante entre a disfunção da BHE e os processos inflamatórios no SNC. Essa relação não constitui apenas uma consequência das doenças neurodegenerativas, mas também um elemento ativo de sua fisiopatologia. A ruptura da barreira favorece a inflamação, que, por sua vez, agrava ainda mais o dano à própria BHE, estabelecendo um ciclo de retroalimentação nocivo. Aliado a isso, um dos maiores desafios no tratamento de doenças neurológicas reside na incapacidade de mais de 98% dos medicamentos de pequenas moléculas atingirem o BHE, o que dificulta uma eficaz proposta terapêutica (WU D, et al., 2023).

Diante disso, compreender a interação entre a neuroinflamação e a disfunção da barreira hematoencefálica na Doença de Alzheimer constitui um tema relevante, uma vez que esses processos parecem contribuir de forma conjunta para a progressão da neurodegeneração. Apesar dos avanços na compreensão isolada desses mecanismos, ainda permanecem lacunas quanto à forma como essa relação ocorre e quais são suas implicações fisiopatológicas e terapêuticas. Nesse sentido, este artigo busca reunir e discutir as evidências disponíveis sobre essa interação, destacando sua importância para o entendimento da doença e para a identificação de possíveis estratégias diagnósticas e terapêuticas futuras.

MÉTODOS

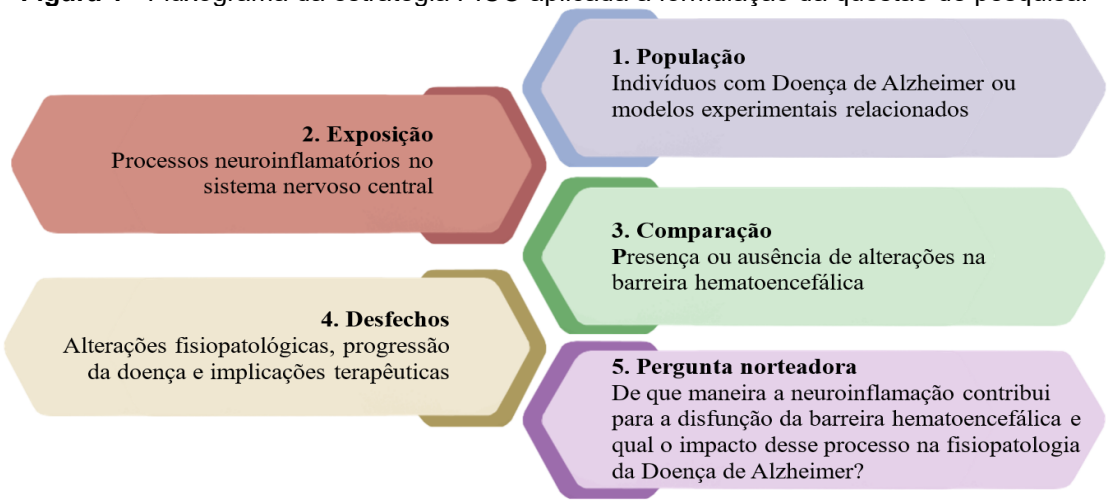
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método definido por Souza MT, et al. (2010) como aquele que sintetiza o conhecimento científico e favorece a aplicabilidade de resultados relevantes na prática, sendo desenvolvido em seis fases bem delimitadas. Essa abordagem é especialmente pertinente para a análise da relação entre neuroinflamação e disfunção da barreira hematoencefálica no desenvolvimento da Doença de Alzheimer, pois possibilita integrar estudos básicos e clínicos já existentes.

A condução da revisão foi orientada por uma questão norteadora previamente definida: “De que maneira a neuroinflamação contribui para a disfunção da barreira hematoencefálica e qual o impacto desse processo na fisiopatologia da Doença de Alzheimer?”.

A busca foi realizada entre janeiro e fevereiro de 2026 nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/LILACS), SciELO e ScienceDirect. A seleção dessas bases justificou-se por sua ampla cobertura de literatura biomédica e clínica, permitindo o acesso a estudos de diferentes contextos e níveis de evidência.

A formulação dessa questão baseou-se na estratégia PICO, considerando como população indivíduos diagnosticados com Doença de Alzheimer ou modelos experimentais relacionados; como exposição, os processos inflamatórios no sistema nervoso central; como comparação, a presença ou ausência de alterações na barreira hematoencefálica; e, como desfechos, evidências referentes às alterações fisiopatológicas e a progressão da doença. A representação esquemática desses componentes está apresentada na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma da estratégia PICO aplicada à formulação da questão de pesquisa.



Fonte: Filho USL, et al., 2026.

Foram incluídos na análise artigos publicados entre 2020 e 2025, redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol. Consideraram-se elegíveis estudos originais, clínicos e experimentais, que abordassem, de forma direta ou indireta, a relação entre neuroinflamação e barreira hematoencefálica na Doença de Alzheimer.

Foram excluídos estudos publicados antes de 2020, trabalhos sem acesso ao texto completo, bem como resumos, revisões, metanálises, editoriais, cartas, teses e publicações que não contemplassem a temática central.

Com base na estrutura PICO, procedeu-se à identificação de descritores controlados nos vocabulários Medical SubjectHeadings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), bem como de palavras-chave não controladas, a fim de ampliar a sensibilidade da busca.

Foram utilizados, no MeSH, os descritores “Alzheimer Disease”, “Neuroinflammation” e “Blood-BrainBarrier” e, no DeCS, os termos correspondentes “Doença de Alzheimer”, “Neuroinflamação” e “Barreira Hematoencefálica”. Além disso, incluíram-se palavras-chave livres, como “BBB dysfunction”, “BBB permeability”, “glial activation” e “neuroimmune response”, considerando que parte da produção científica recente ainda não se encontra integralmente indexada nos vocabulários oficiais.

A estratégia de busca foi organizada em três blocos conceituais, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Bloco 1: “Alzheimer Disease” OR “Doença de Alzheimer” OR Alzheimer; Bloco 2: “Neuroinflammation” OR Neuroinflamação OR “Neuroinflammatory Processes” OR “glial activation”; Bloco 3: “Blood-Brain Barrier” OR “Barreira Hematoencefálica” OR BBB OR “BBB permeability” OR “BBB dysfunction”. A combinação final utilizada nas bases de dados foi Bloco 1 AND Bloco 2 AND Bloco 3.

Para a coleta dos dados, utilizou-se uma ficha de extração padronizada contendo autores, ano e país de publicação, objetivos, delineamento metodológico, amostra ou modelo experimental, principais achados, conclusões e lacunas dos estudos. Após a busca, os artigos foram exportados para o Rayyan, utilizado para identificação de duplicatas e triagem inicial. A leitura dos títulos e resumos foi realizada por dois revisores independentes, com deliberação de um terceiro em caso de divergência, a fim de garantir padronização e reduzir vieses.

A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa e descritiva, com organização dos achados em eixos temáticos que permitiram uma discussão integrada da literatura. Nesse contexto, os resultados foram agrupados em categorias relacionadas às evidências experimentais sobre neuroinflamação e permeabilidade da barreira hematoencefálica, às alterações estruturais e funcionais da barreira em modelos experimentais e em pacientes com Doença de Alzheimer, à inter-relação entre esses processos e à progressão clínica da doença, bem como às implicações terapêuticas e perspectivas futuras.

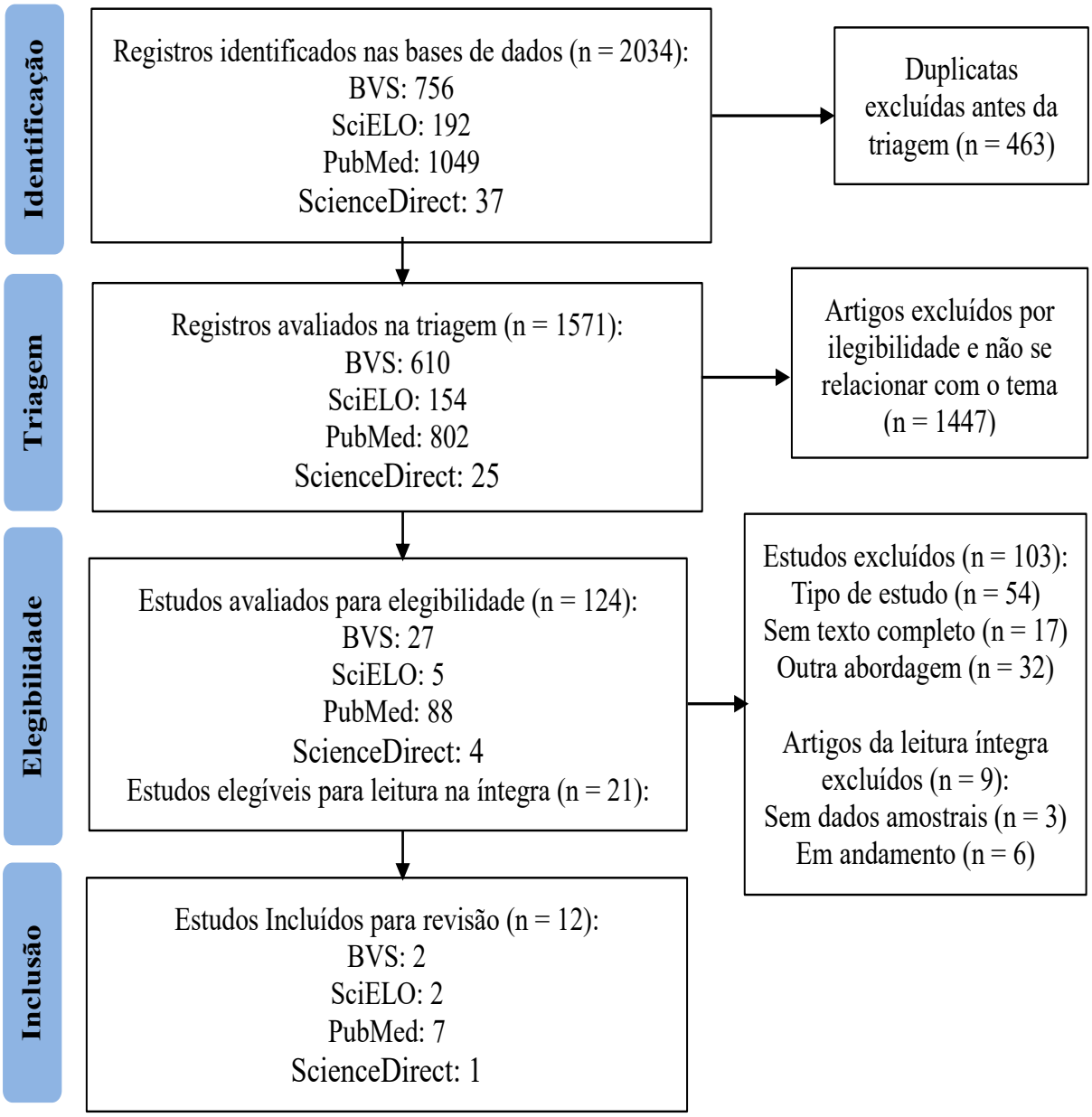
Por se tratar de uma pesquisa bibliográfica, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa. Destaca-se, ainda, que todas as fontes foram devidamente citadas, respeitando os princípios éticos da pesquisa científica.

RESULTADOS

A busca inicial nas bases PubMed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect identificou 2.034 registros potencialmente relevantes, sendo 1.049 na PubMed, 192 na SciELO, 756 na BVS e 37 na ScienceDirect. Após a remoção de 463 duplicatas, restaram 1.571 artigos para triagem.

Em seguida, 1.447 estudos foram excluídos com base na leitura dos títulos e resumos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, permanecendo 21 para leitura na íntegra. Ao final, 12 artigos compuseram a amostra da revisão, conforme demonstrado no fluxograma de seleção dos estudos (**Figura 2**).

Figura 2 - Fluxograma dos estudos incluídos.



Fonte: Filho USL, et al., 2026.

Após a caracterização dos 12 estudos incluídos, procedeu-se à organização dos achados em eixos temáticos convergentes, a fim de sintetizar os principais padrões identificados na literatura analisada. Essa sistematização permitiu agrupar os resultados em quatro categorias centrais: neuroinflamação e ativação glial, disfunção estrutural da barreira hematoencefálica, relação bidirecional entre neuroinflamação e BHE e estratégias terapêuticas emergentes, conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Categorias temáticas e principais evidências identificadas nos estudos incluídos.

Categoria temática	Principais evidências	Autores relacionados
1. Mecanismos inflamatórios ativados na Doença de Alzheimer	Ativação microglial e astrocitária, com aumento de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1β, IL-18, TNFα, GFAP e YKL-40, indicando que a neuroinflamação participa ativamente da fisiopatologia da doença.	ABDALLAH IM, et al. (2021); BUTTS B, et al. (2024); VAN HULLE C, et al. (2024); XIONG R, et al. (2021); MINERS JS, et al. (2025); CICOGNOLA C, et al. (2023)
2. Alterações estruturais da barreira hematoencefálica (BHE)	Desorganização da BHE, redução de proteínas de junção oclusiva, disfunção de transportadores, aumento de MMP9, lesão pericítica e maior permeabilidade vascular, favorecendo retenção de β-amiloide e progressão do dano.	ABDALLAH IM, et al. (2021); JACKSON RJ, et al. (2022); LV X, et al. (2023); PREIS L, et al. (2024); CICOGNOLA C, et al. (2023); VAN HULLE C, et al. (2024); XIONG R, et al. (2021)
3. Relação bidirecional entre neuroinflamação e barreira hematoencefálica	A neuroinflamação aumenta a permeabilidade da BHE, enquanto a disfunção da barreira intensifica o influxo de moléculas inflamatórias e o dano cerebral, estabelecendo um ciclo de retroalimentação associado à progressão da doença.	XIONG R, et al. (2021); BUTTS B, et al. (2024); MINERS JS, et al. (2025); PREIS L, et al. (2024); CICOGNOLA C, et al. (2023); VAN HULLE C, et al. (2024); ABDALLAH IM, et al. (2021); LV X, et al. (2023)
4. Estratégias terapêuticas e perspectivas emergentes	Uso de ultrassom focalizado associado à imunoterapia anti-Aβ, inibidores do NLRP3 e abordagens de restauração da integridade da BHE, ainda em investigação clínica e experimental.	MENG Y, et al. (2023); OU W, et al. (2022); XIONG R, et al. (2021); PUIG-PIJOAN A, et al. (2024)

Fonte: Filho USL, et al., 2026.

Observou-se que os estudos incluídos apresentaram convergência quanto ao papel da neuroinflamação como componente ativo da fisiopatologia da DA, especialmente por sua associação com alterações vasculares, lesão neurovascular e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Também se verificou que diferentes autores descreveram achados complementares sobre o mesmo eixo fisiopatológico, reforçando a existência de uma interação dinâmica entre resposta inflamatória, integridade da BHE e progressão da doença.

Após a análise detalhada, 12 estudos foram incluídos na revisão de literatura final. Em seguida, procedeu-se à caracterização desses estudos quanto a autor/ano, objetivo, delineamento, amostra/modelo experimental e principais achados, conforme apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Principais características dos estudos selecionados.

Autores / Ano / País	Objetivos principais	Tipo de estudo	Amostra/modelo experimental	Principais achados
Abdallah IM, et al. 2021 (EUA) 	Testar se a inibição de P-gp/BCRP (elacridar) rompe a BHE e aumenta Aβ em modelo de DA	Experimental pré-clínico	Grupo experimental: bEnd3 TgSwDI machos n=5; Controle: bEnd3 n=5	Elacridar aumentou a permeabilidade da BHE, reduziu ZO-1/claudina-5, reduziu P-gp/BCRP e aumentou RAGE. Também aumentou Aβ/CAA, GFAP e MMP9, com ativação de NF-kB.
Butts B, et al. 2024 (EUA) 	Avaliar associação entre marcadores vasculares e neuroinflamatórios no LCR com biomarcadores de DA	Observacional longitudinal	Grupo: adultos 45–65 anos com história parental de DA, n=82; Controle: B/AA vs NHW	P-tau e Aβ40 no LCR aumentaram em 2 anos e Aβ42/40 reduziu. sPDGFRβ no LCR correlacionou com t-tau, p-tau, Aβ40 e mediadores vasculares/inflamatórios.
CicognolaC, et al.2023 (Suécia) 	Avaliar associação do PDGFRβ no LCR com envelhecimento e dano da BHE	Observacional transversal	Grupo: BioFINDER-2 n=771, CU n=408, MCI n=175, demência n=188	PDGFRβ aumentou com idade e associou-se a QAlb e YKL-40. Não se associou a Aβ-PET, tau-PET, APOEε4, atrofia, lesões de substância branca ou fluxo cerebral.
Jackson RJ, et al. 2022 (EUA) 	Avaliar o efeito do APOE4 astrocitário na barreira hematoencefálica	Estudo experimental	Camundongos humanizados APOE2, APOE3 e APOE4, com deleção de APOE em astrócitos	O APOE4 aumentou a permeabilidade da barreira hematoencefálica e comprometeu sua integridade estrutural; a remoção do APOE4 de astrócitos reverteu essas alterações.
LvX, et al. 2023 (China) 	Avaliar como o sPDGFRβ no LCR varia por estágio da DA e sua relação com quebra da BHE	Observacional longitudinal	Grupo CDR 0 n=27; Grupo CDR 0,5 n=48; Grupo CDR 1–2 n=83	sPDGFRβ foi mais alto no CDR 0,5 e correlacionou com QAlb apenas no CDR 0–0,5. Em CDR 0,5, sPDGFRβ maior associou-se a pior declínio cognitivo.
Meng Y, et al.2023 (Canadá) 	Avaliar segurança e viabilidade do MRgFUS para abertura transitória da BHE em DA	Ensaio clínico prospectivo	Grupo intervenção: pacientes com DA leve–moderada n=9; Controle: não houve	Abertura da BHE foi transitória e segura, sem eventos adversos graves. Houve redução local/modesta no PET amiloide, sem melhora de biomarcadores de DA/BHE; T-tau e NfL aumentaram transitoriamente.

Autores / Ano / País	Objetivos principais	Tipo de estudo	Amostra/modelo experimental	Principais achados
Miners JS, et al. 2025 (EUA)	Relacionar marcadores vasculares (LCR/soro) com Aβ/tau e cognição na fase inicial da DA	Observacional transversal	Grupo clínico n=25; Controle: n=25	Marcadores no LCR (PlGF, ANGPT2, ACE-1, sPDGFRβ) aumentaram na DA e já no CDR 0,5, com correlação com tau e pior cognição, mais forte em PET Aβ+.
Ou W, et al.2022(EUA)	Avaliar eficácia de TfRMAb-TNFR em tratamento tardio da DA.	Experimental pré-clínico	Grupo experimental n=15; Controle: APP/PS1 n=20	TfRMAb-TNFR reduziu Aβ/placas, melhorou memória e aumentou ZO-1/claudin-5. Etanercept teve efeito parcial. TfRMAb-TNFR não alterou hematologia/ferro, enquanto TfRMAb isolado alterou.
Preis L, et al. 2024(Alemanha)	Avaliar disfunção da BHE e sua associação com patologia da DA e neuroinflamação	Observacional transversal	Grupo: NC n=44, MCI n=21, demência por DA n=26	Ktranshipocampal aumentou na demência por DA, mas não no MCI. sPDGFRβ não diferiu entre grupos, mas associou-se à idade, QAlb e YKL-40.
Puig-Pijoan A, et al.2024 (Espanha)	Testar se QAlb na BHE prediz progressão clínica	Coorte clínica prospectiva	Grupo Experimental n=334; Controles n=273	QAlb elevado associou-se a sexo masculino, diabetes, carga cerebrovascular. No seguimento, QAlb elevado previu piora cognitiva (+8% de risco por +10%).
Van Hulle C, et al.2024 (Suécia)	Avaliar se ANGPT-2 no LCR se associa à disfunção da BBB e a biomarcadores de DA	Observacional transversal	Coorte (i) DA n=33; coorte (ii) MCI n=20 e DA n=17. Controles: coorte (i) saudáveis n=31; coorte (ii) CU n=84	ANGPT-2 no LCR esteve elevado na DA e foi mais alto no MCI, correlacionando com t-tau/p-tau, sPDGFRβ e marcadores de permeabilidade (albumina, fibrinogênio, QAlb).
Xiong R, et al. 2021 (China)	Avaliar se o LSP protege a BHE na DA e explorar mecanismo via NLRP3/autofagia	Experimental pré-clinico	Camundongos APP/PS1 e controles não informados no artigo	LSP reduziu permeabilidade e aumentou Claudin-5/Occludin/ZO-1. Inibiu NLRP3 inflamassoma e ativou autofagia (AMPK/mTOR/ULK1).

Fonte: Filho USL, et al., 2026.

Em relação aos mecanismos inflamatórios ativados na DA, o estudo de Abdallah IM, et al. (2021) mostrou, em experimentos com camundongos TgSwDI, que a disfunção da BHE pode ativar vias inflamatórias diretamente relacionadas ao agravamento da patologia amiloide, com ativação da via NF-kB e elevação de enzimas associadas à degradação de componentes da barreira, como a MMP-9. Além disso, houve aumento de GFAP, indicando resposta reativa dos astrócitos paralelamente ao maior depósito de beta-amiloide Aβ.

Em relação aos marcadores inflamatórios em humanos, os estudos de Butts B, et al. (2024) e Van Hulle C, et al. (2024) reforçam que alterações vasculares e inflamação já se encontram acopladas em fases precoces da doença. Butts B, et al. (2024) demonstraram que o sPDGFRβ, marcador de lesão de pericitos, associou-se a citocinas, mediadores inflamatórios no líquor e biomarcadores de tau e Aβ, sugerindo que a lesão microvascular ocorre juntamente com a ativação inflamatória no período pré-clínico. De modo convergente, Van Hulle C, et al. (2024) observaram que a ANGPT-2 correlacionou-se com marcadores de neuroinflamação, como GFAP e YKL-40, além de marcadores de lesão neuronal e aumento da permeabilidade da barreira.

Em relação às alterações estruturais da BHE, Abdallah IM, et al. (2021) mostraram que a inibição farmacológica dos transportadores P-gp e BCRP levou a um quadro de desorganização da barreira, com redução de proteínas como ZO-1 e claudina-5 e aumento do extravasamento de IgG no córtex e no hipocampo, elevando a permeabilidade vascular. Além disso, nesse mesmo estudo, observou-se aumento de MMP9 e piora da deposição de Aβ e da angiopatia amiloide cerebral, indicando que a perda da integridade estrutural da BHE se associa à progressão de alterações vasculares e parenquimatosas. De forma convergente, Jackson RJ, et al. (2022) demonstraram que o APOE4 derivado de astrócitos promove uma BHE mais permeável, com dano nas junções oclusivas, aumento de MMP9 e redução da cobertura dos pés astrocitários sobre os vasos.

De modo complementar, o estudo de Lv X, et al. (2023) mostrou, em pacientes ao longo da evolução clínica da DA, que o marcador de lesão pericíticas PDGFRβ está mais elevado na fase de CDR 0,5 e se associa ao QAlb principalmente nas fases iniciais, sugerindo que a lesão de pericitos participa da quebra precoce da integridade da BHE. Os autores também observaram que essa relação é mais forte no estágio inicial e perde intensidade na demência estabelecida, o que sugere que, com a progressão da doença, outros componentes da unidade neurovascular passam a contribuir para a disfunção estrutural da barreira.

Em análise da relação bidirecional entre neuroinflamação e BHE, o estudo de Xiong R, et al. (2021) mostrou, em modelo com células endoteliais bEnd.3 expostas a Aβ, aumento da permeabilidade da barreira, redução de proteínas de junção oclusiva, como claudina-5, ocludina e ZO-1, e ativação de NLRP3, ASC, caspase-1, IL-1β e IL-18. Além disso, o composto LSP reduziu a permeabilidade, restaurou proteínas das junções oclusivas e inibiu a resposta inflamatória por meio de autofagia mediada por AMPK. Isso também foi confirmado em modelo de camundongos, com aumento de ZO-1 e claudina-5, redução de NLRP3, caspase-1 e IL-1β e melhora cognitiva, reforçando a modulação mútua entre inflamação e integridade da BHE.

Em relação aos achados em humanos, Butts B, et al. (2024) demonstraram, em adultos de meia-idade com risco aumentado por história parental de DA, que o sPDGFRβ no LCR, marcador de lesão de pericitos, associou-se a p-tau, t-tau e Aβ40 no basal e em dois anos, além de correlacionar-se com marcadores vasculares e inflamatórios, como VCAM-1, ACE-1, TIMP-1, MMP-2 e IL-9. De forma convergente, Miners JS, et al. (2025) observaram que PlGF, ANGPT2, ACE-1 e sPDGFRβ no LCR se relacionaram com tau e pior desempenho cognitivo, com associações mais fortes em indivíduos PET Aβ positivos, e que o PlGF se associou à albumina no LCR e ao QAlb, reforçando a ligação entre dano vascular, permeabilidade da BHE e inflamação.

Em relação à integração entre lesão pericítica, permeabilidade da BHE e neuroinflamação, Reis L, et al. (2024) observaram aumento da disfunção da BHE hipocampal por ressonância DCE-MRI (Ktrans) em demência por DA, mas não em pacientes com comprometimento cognitivo leve, enquanto o sPDGFRβ se associou principalmente à idade, QAlb e YKL-40, além de correlacionar-se com Aβ solúvel e tau no líquor.

De forma convergente, Cicognola C, et al. (2023) mostraram associação do PDGFRβ no LCR com idade, QAlb, YKL-40 e GFAP, sem associação com Aβ-PET, tau-PET ou APOEε4, sustentando um eixo vascular-neuroinflamatório relevante e parcialmente independente da carga fibrilar em certos contextos clínicos.

Em relação às implicações terapêuticas, Meng Y, et al. (2023) e OU W, et al. (2022) indicam que a BHE atua ao mesmo tempo como alvo terapêutico e como barreira limitante à eficácia farmacológica na DA. Meng Y, et al. (2023) demonstraram a viabilidade da modulação transitória e focal da BHE por FUS guiado por ressonância magnética com microbolhas, com potencial para ampliar a entrega de terapias ao SNC, enquanto Ou W, et al. (2022) mostraram melhor resposta com o inibidor biológico de TNF-α com penetração cerebral (TfRMAb-TNFR), em comparação ao etanercepte periférico, reforçando a relevância de estratégias que superem a limitação de penetração pela BHE e atenuem a entrada de mediadores pró-inflamatórios no SNC.

Em relação à aplicabilidade clínica e prognóstica, Puig-Pijoan A, et al. (2024) demonstraram que o aumento da permeabilidade da BHE, estimado pelo quociente albumina LCR/soro (QAlb), associou-se de forma independente à progressão do declínio cognitivo, com incremento de 8% no risco de piora clínica para cada aumento de 10% no log-QAlb, mesmo após ajuste para fatores clínicos e biomarcadores. Além disso, o QAlb foi mais elevado em indivíduos com diabetes mellitus e maior carga cerebrovascular, o que sustenta a integração do eixo vascular na estratificação prognóstica e no manejo terapêutico.

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que a relação entre neuroinflamação e disfunção da barreira hematoencefálica na Doença de Alzheimer ocorre em ciclo de retroalimentação, e não de forma isolada. Em modelos experimentais, a exposição ao Aβ associou-se ao aumento da permeabilidade da barreira e à elevação de mediadores inflamatórios, sugerindo agravamento direto vascular cerebral pela inflamação (ABDALLAH IM, et al., 2021). Além disso, estudos sobre disfunção de transportadores e efeito do APOE4 mostraram que alterações estruturais da BHE favorecem maior dano tecidual e piora de marcadores da DA, reforçando que a barreira é não apenas alvo, mas também participante ativa da progressão da doença (JACKSON RJ, et al., 2022).

Outro ponto importante é que os estudos analisados sustentam que a neuroinflamação na DA envolve diferentes estruturas da unidade neurovascular, e não apenas a micróglia. Em modelos animais, houve aumento de vias inflamatórias como NLRP3, IL-1β e caspase-1 junto à redução de proteínas de junção, indicando que o endotélio cerebral também participa da resposta inflamatória e do dano da barreira (XIONG R, et al., 2021).

Em estudos com biomarcadores no líquor, de instabilidade endotelial e de lesão pericítica se associaram a marcadores inflamatórios e de lesão neuronal, sugerindo que o componente vascular e o inflamatório participam juntos desde fases iniciais da DA (VAN HULLE C, et al., 2024).

Em relação às alterações estruturais da BHE ao longo da progressão clínica da DA, os achados mostram variação conforme a fase da doença. Em pacientes, o sPDGFRβ no LCR, marcador de lesão pericítica, esteve mais elevado nas fases iniciais e associou-se ao QAlb principalmente nos estágios precoces, sugerindo maior participação dos pericitos no início da ruptura da barreira (LV X, et al., 2023). De forma complementar, estudos com DCE-MRI mostraram maior permeabilidade hipocampal na demência por DA do que no comprometimento cognitivo leve, indicando que diferentes métodos podem captar melhor fases avançadas e alterações regionais, ou dano difuso e processos mais precoces (PREIS L, et al., 2024).

Nas coortes em humanos, o programa ASCEND avaliou como o sPDGFRβ no LCR associou-se a p-tau, t-tau e Aβ40 no basal inicial e após 2 anos, além de se relacionar com mediadores de lesão vascular e inflamação, sugerindo que alterações neuroinflamatórias já podem ser detectadas antes da demência estabelecida (BUTTS B, et al., 2024). De forma semelhante, marcadores como PlGF, ANGPT2 e ACE-1 no LCR se correlacionaram com tau e pior desempenho cognitivo, sendo mais fortes em indivíduos PET Aβ positivos, reforçando a relevância clínica desse eixo vascular-inflamatório (MINERS JS, et al., 2025).

Outrossim, estudos longitudinais indicam que nem todos os marcadores acompanham a carga amiloide e tau por imagem da mesma forma. Nesse aspecto, o receptor PDGFRβ no LCR associou-se à idade, QAlb e marcadores gliais, mas não a Aβ-PET, tau-PET ou APOEε4, sugerindo que parte do dano neuroinflamatório se relaciona ao envelhecimento e à integridade da BHE, e não apenas à carga fibrilar da DA (CICOGNOLA C, et al., 2023). Esse achado converge parcialmente com Preis et al. (2024), que também encontraram associação do sPDGFRβ com idade, QAlb e YKL-40, mostrando que o tipo de marcador e o método de avaliação influenciam a interpretação dos resultados (PREIS L, et al., 2024).

No campo terapêutico, em ensaio pré-clínico, um inibidor biológico de TNF-α com penetração cerebral mostrou melhor resposta que o etanercepte periférico, com melhora da memória, Aβ e das proteínas de junção, sugerindo benefício de estratégias que consigam alcançar o SNC com maior eficiência (OU W, et al., 2022). Em humanos, a abertura transitória da BHE por ultrassom FUS guiado por ressonância mostrou viabilidade e segurança na DA, embora com efeito clínico ainda limitado, o que aponta potencial terapêutico, mas também necessidade de estudos maiores e com seguimento mais longo (MENG Y, et al., 2023).

Por fim, Meng Y, et al. (2023) demonstraram também que a abertura transitória e focal da BHE por FUS guiado por RM é viável, com perfil de segurança aceitável e potencial para facilitar a entrega de terapias ao SNC. Em paralelo, Puig-PijoanA, et al. (2024) verificou que maior QAlb se associa independentemente à progressão do declínio cognitivo, apoiando seu uso na estratificação de risco e no seguimento, sobretudo em pacientes com maior componente vascular. Assim, a BHE se destaca tanto como alvo de intervenção quanto como marcador clínico para seleção, manejo e monitoramento de pacientes (PUIG-PIJOAN A, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Alzheimer permanece como um dos maiores desafios da saúde global, em razão de seu impacto clínico e dos elevados custos socioeconômicos associados ao envelhecimento populacional. A presente revisão mostrou que a interação entre neuroinflamação e disfunção da barreira hematoencefálica constitui um eixo relevante na fisiopatologia da doença, com potencial contribuição para o avanço do conhecimento biomédico e para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes. Entretanto, a análise dos estudos evidenciou lacunas importantes, como o predomínio de estudos experimentais e observacionais transversais, a escassez de estudos clínicos longitudinais e a heterogeneidade metodológica quanto aos modelos, biomarcadores e formas de avaliação da integridade da barreira hematoencefálica. Além disso, embora biomarcadores como sPDGFRβ, LRP1, RAGE, GFAP e YKL-40 se mostrem promissores, ainda carecem de padronização analítica e validação clínica para uso rotineiro. Assim, reforça-se a necessidade de novas investigações, especialmente estudos clínicos longitudinais e ensaios controlados, que aprofundem a compreensão dessa interação e contribuam para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas, prognósticas e terapêuticas capazes de modificar o curso da doença.

REFERÊNCIAS

1. ABDALLAH IM, et al. Blood-Brain Barrier Disruption Increases Amyloid-Related Pathology in TgSwDI Mice. International Journal of Molecular Sciences, 2021; 22(3): 1231.
2. BUTTS B, et al. sPDGFRβ and neuroinflammation are associated with AD biomarkers and differ by race: The ASCEND Study. Alzheimers Dement, 2024; 20(2): 1175-1189.
3. CHEN Y, et al. Blood-brain barrier dysfunction and Alzheimer's disease: associations, pathogenic mechanisms, and therapeutic potential. Frontiers in Aging Neuroscience, 2023; 15: 1258640.
4. CICOGNOLA C, et al. Associations of CSF PDGFRβ With Aging, Blood-Brain Barrier Damage, Neuroinflammation, and Alzheimer Disease Pathologic Changes. Neurology, 2023; 101(1): e30-e39.
5. CUMMINGS J, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline. Alzheimer's Association, 2020.

6. GRIFFITHS J, GRANT SGN. Synapse pathology in Alzheimer's disease. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2023; 139: 13-23.
7. JACKSON RJ, et al. APOE4 derived from astrocytes leads to blood-brain barrier impairment. Brain, 2022; 145(10): 3582-3593.
8. LINO LA, et al. Neuroinflammation and neurodegenerative diseases: mechanisms, biomarkers and therapeutic interventions. A literature review. Research, Society and Development, 2024; 13(8): e14313846731.
9. LV X, et al. Changes in CSF sPDGFRβ level and their association with blood-brain barrier breakdown in Alzheimer's disease with or without small cerebrovascular lesions. Alzheimers Research & Therapy, 2023; 15(1): 51.
10. MENG Y, et al. Blood-brain barrier opening of the default mode network in Alzheimer's disease with magnetic resonance-guided focused ultrasound. Brain, 2023; 146(3): 865-872.
11. MINERS JS, et al. CSF markers of vascular injury correlate with tau and cognitive decline in early Alzheimer's disease. Alzheimers Dement, 2025; 21(12): e70957.
12. OU W, et al. Efficacy and Safety of a Brain-Penetrant Biologic TNF-α Inhibitor in Aged APP/PS1 Mice. Pharmaceutics, 2022; 14(10): 2200.
13. PREIS L, et al. Assessing blood-brain barrier dysfunction and its association with Alzheimer's pathology, cognitive impairment and neuroinflammation. Alzheimers Research & Therapy, 2024; 16(1): 172.
14. PUIG-PIJOAN A, et al. Risk of cognitive decline progression is associated to increased blood-brain-barrier permeability: A longitudinal study in a memory unit clinical cohort. AlzheimersDement, 2024; 20(1): 538-548.
15. SHIMIZU E, et al. Symptoms and age of prodromal Alzheimer's disease in Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. Neurological Sciences, 2024; 45(6): 2445-2460.
16. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), 2010; 8(1): 102-106.
17. SWEENEY MD, et al. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. Nature Reviews Neurology, 2018; 14(3): 133-150.
18. VAN HULLE C, et al. Elevated CSF angiopoietin-2 correlates with blood-brain barrier leakiness and markers of neuronal injury in early Alzheimer's disease. Translational Psychiatry, 2024; 14(1): 3.
19. WU D, et al. The blood-brain barrier: structure, regulation and drug delivery. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023; 8: 217.
20. XIONG R, et al. Lychee seed polyphenol protects the blood-brain barrier through inhibiting Aβ(25-35)-induced NLRP3 inflammasome activation via the AMPK/mTOR/ULK1-mediated autophagy in bEnd.3 cells and APP/PS1 mice. Phytotherapy Research, 2021; 35(2): 954-973.
21. ZLOKOVIC BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. Trends in Neurosciences, 2005; 28: 202-208.ZLOKOVIC BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. Trends in Neurosciences, 2005; 28: 202-208.