



SISTEMA GLINFÁTICO E DOENÇAS DO SNC: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Gabriela Del Carlo Paganelli^(1*), Alice de Paiva Souza⁽²⁾, Anderson Raposo Ferreira Rodrigues de Oliveira Filho⁽²⁾, Cami-la Clébicar Barbosa⁽²⁾, Camila Pereira Abreu⁽²⁾, Erika Soares Rocha⁽²⁾, Flávio Soares Rocha⁽²⁾, Gabriel Bonato Corrêa⁽²⁾, Kennedy Yuri Souza Terto⁽²⁾, Luiz Henrique Souza Fantini⁽²⁾, Marcia Mieko Yamashita⁽²⁾, Vilnei Nunes Ladeira Verissimo da Silva⁽²⁾ e Pietro Mainenti⁽²⁾.

^(1*)Universidade Presidente Antônio Carlos - UNIPAC-JF, Juiz de Fora - Minas Gerais

⁽²⁾Universidade Presidente Antônio Carlos - UNIPAC-JF, Juiz de Fora - Minas Gerais

RESUMO

O sistema glinfático tem uma função análoga à do sistema linfático periférico. Porém, conta com adaptações únicas para o transporte de substâncias utilizando espaços perivascularares, facilitando a depuração do fluido cerebral e remoção de resíduos. O desenvolvimento de estudos acerca do assunto vem contribuindo para o entendimento das doenças neurodegenerativas e sua relação com o sistema glinfático. Este estudo, por meio de uma revisão narrativa, incluiu 23 artigos e capítulos de livros buscados eletronicamente em diferentes bases bibliográficas e publicados no período compreendido entre 2009 e 2021 que apresentaram relevância com a temática. Foram excluídos os textos de relatos de casos e textos que apresentavam fuga ao tema proposto. O envelhecimento da população aumenta a incidência de demências e outras doenças do sistema nervoso central. A progressão destas enfermidades está intima-mente relacionada com o comprometimento do sistema glinfático. Cerca de 50 milhões de pessoas possuem algum tipo de demência e 10% delas sofrem com hidrocefalia idiopática de pressão normal. Quando o sistema glinfático está comprometido, há uma possível ligação entre esta hidrocefalia e o Alzheimer, o que leva a consideração do envolvi-mento do sistema glinfático nas moléstias do sistema nervoso central. Apesar do grande número de estudos sobre a regulação fisiológica da função da via glinfática, ainda não existem terapias direcionadas para os vários processos de doença, sendo necessárias mais pesquisas direcionadas para o retardo ou para o tratamento dos processos neurode-gerativos.

Palavras-chave: Sistema Glinfático; Sistema Nervoso Central; Patologia neural; Doenças do Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

The glymphatic system is analogous to the peripheral lymphatic system. However, it has unique adaptations for the transport of substances using perivascular spaces, facilitating the brain clearance and fluid waste elimination. The studies addressed to the subject has contributed to the understanding of neurodegenerative diseases and their relationship with the glymphatic system. The present study, through a narrative review, included 23 articles and book chapters retrieved from different bibliographic databases and published in the period between 2009 and 2021 that were relevant to the presented survey. The excluded texts were case reports and texts not related to the scope of the research. The aging of the population increases the incidence of dementia and other central nervous system diseases. The progression of these diseases is closely related to the involvement of the glymphatic system. About 50 million people have some form of dementia and 10% of them suffer from idiopathic normal pressure hydrocephalus. When the glymphatic system is compromised, there is a possible link between this hydrocephalus and Alzheimer's, which takes into account the involvement of the glymphatic system in central nervous system disorders. Despite the large number of studies on the physiological function regulation of the lymphatic pathway, there are still no therapies targeting the various disease processes, requiring further research aimed to retard or to treat the neurodegenerative diseases.

Keywords: Glymphatic system; Central Nervous System; Neural pathology; Central Nervous System Diseases.

***Autor correspondente:** Gabriela Del Carlo Paganelli, superior incompleto, Rua Henrique Surerus, 28 Ap. 801. CEP: 36.010-030, Juiz de Fora- MG. Telefone de contato: (35) 99818-1740 E-mail de contato: gabrielapaganelli4@gmail.com

<https://doi.org/10.51161/rem/3097>

Editora IME© 2021. Todos os direitos reservados.

1 INTRODUÇÃO

Nos tecidos periféricos, a remoção de produtos metabólicos potencialmente tóxicos, assim como o transporte do excesso de fluidos e proteínas dos espaços intersticiais para o sangue utiliza os vasos linfáticos (OLIVEIRA et al., 2018). Os vasos linfáticos isolados passam através dos canais do crânio a partir do cérebro e o líquido intersticial (LIS) circula pelos vasos linfáticos cervicais (NATÁRIO et al., 2021). A eliminação do excesso de fluido e dos solutos intersticiais mantém a homeostase tecidual (JESSEN et al., 2015). No sistema nervoso central (SNC), aproximadamente 60-68% do volume total de água está dentro do espaço intracelular, enquanto que 32 a 40% ocupam o compartimento extracelular (PLOG et al., 2018). O fluido extracelular é distribuído no LIS, líquido cefalorraquidiano (LCR) e compartimentos sanguíneos (KIM et al., 2018).

O SNC corresponde ao cérebro e a medula espinhal, órgãos caracterizados por uma alta taxa metabólica e pela transmissão sináptica muito sensível às mudanças em seu ambiente (JESSEN et al., 2015; THOMAS et al., 2019). O SNC possui adaptações únicas para o desembarço de resíduos e equilíbrio de fluidos, sendo o único sistema de órgãos do corpo sem vasos e tecidos linfáticos clássicos definidos (LOUVEAU et al., 2017).

O sistema glinfático é um sistema estruturalmente distinto de transporte de fluido que utiliza os espaços perivasculares criados pelos pés vasculares dos astrócitos (NEDERGAARD et al., 2020). Ele facilita a depuração do fluido cerebral e a remoção de resíduos durante o sono (REEVES et al., 2020). Foi batizado, pela fusão dos vocábulos “glial” e “linfático”, uma vez que existe por conta das células gliais e apresenta semelhança funcional com o sistema linfático periférico (NIKOLENKO et al., 2020).

O estudo aprofundado desta via certamente aumentaria a compreensão básica acerca da depuração do cérebro. Também auxiliaria no entendimento e avaliação de possíveis doenças neurodegenerativas associadas (RASMUSSEN et al., 2018). A presente pesquisa teve como objetivo discorrer acerca do sistema glinfático e de sua importante associação com doenças do sistema nervoso.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo baseou-se no método de revisão narrativa da literatura. Optou-se por realizar uma busca bibliográfica para analisar os trabalhos sobre o tema sistema glinfático e doenças associadas nas bases de dados PubMed (US National Library of Medicine), Web of Science e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). As palavras-chave utilizadas foram “*glymphatic system*” (sistema glinfático), “*glymphatic system de ciencias*” (deficiência do sistema glinfático), “*central nervous system*” (sistema nervoso central) e “*diseases of the glymphatic system*” (doenças do sistema nervoso central).

O presente trabalho foi realizado no mês de dezembro de 2021, tendo abordado artigos publicados entre os anos de 2009 a 2021, período que foi definido em virtude de contemplar artigos mais recentes (últimos treze anos), utilizando dois idiomas apenas, o inglês (EN) e o português (PT). Desta forma, 23 artigos foram selecionados para elaboração do presente estudo, considerando a relevância e a relação entre a temática dos artigos com o tema proposto. Foram excluídos relatos de casos e artigos não condizentes com o assunto escolhido.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sistema glinfático oferece suporte ao soluto intersticial e à depuração de fluidos do cérebro. Esta via de drenagem está relacionada a múltiplas doenças neurológicas, particularmente àquelas em que o acúmulo de soluto patológico seria uma característica verificada (PLOG et al., 2018). Pesquisas demonstram que há uma associação entre o envelhecimento e várias doenças com a diminuição no influxo do líquido cefalorraquidiano (LCR) para a via glinfática e / ou redução da eficácia de depuração tanto em animais quanto em humanos (RASMUSSEN et al., 2018).

Estudos revelam associação entre as doenças neurológicas e o comprometimento do sistema glinfático. Foram analisadas correlações fisiopatológicas com a Doença de Alzheimer (DA), com lesão cerebral traumática, hi-drocefalia de pressão normal, acidente vascular

cerebral isquêmico e hemorragia subaracnóide (REEVES *et al.*, 2020). Além disto, falta de sono está ligada a efeitos negativos de curto e longo prazo que são compatíveis com a redução da depuração glinfática o que se correlaciona com as doenças mencionadas (MESTRE *et al.*, 2020):

Cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo possuem algum tipo de demência. Quase 10% destes indivíduos, sofrem de hidrocefalia idiopática de pressão normal (iNPH), em que há um aumento do líquido cefalorraquidiano (LCR) e ventricular. Distúrbios do sistema glinfático potencializam, segundo estudos, a dilatação ventricular e lesões na substância branca cerebral, produzindo a tríade clínica característica da iNPH: comprometimento cognitivo, incontinência urinária e distúrbios da marcha e do equilíbrio (REEVES *et al.*, 2020).

Pesquisas biomoleculares em pacientes com a forma familiar da DA apontam o papel de suma importância da alteração de três elementos na fisiopatologia de doenças degenerativas: acúmulo do peptídeo beta-amiloide (A β) com cadeia de 42 aminoácidos (A β 42), mutações no gene da APOE 4 e a hiperfosforilação da proteína *tau* (KOCAPAN *et al.*, 2017). A literatura indica que a redução da atividade do sistema glinfático tem relação com o aumento de A β e da proteína *tau*, pois a disfunção deste sistema ocasiona redução da expressão da Aquaporina 4 (AQP4), proteína contribuinte no impulsionamento da via de drenagem, ou seja, na eliminação de moléculas como a A β (KANG *et al.*, 2009).

Não se sabe ao certo se é o acúmulo de A β que promove alterações no sistema glinfático ou se são as alterações no sistema glinfático que ocasionam o acúmulo de A β resultando na aceleração da progressão da DA. Uma das hipóteses é a de que o acúmulo de A β pode reduzir a função glinfática, promovendo sua própria elevação. Desta forma, a DA poderia gerar e manter um ciclo vicioso (MONTEIRO *et al.*, 2021).

Ademais, testes feitos em animais, conforme indicações de Harrison, em 2020, demonstraram que um baixo fluxo de líquido intercelular está relacionado à deposição acelerada da proteína *tau*, assim como à redução na po-

larização da AQP4 em locais onde o fluxo glinfático e a depuração de *tau* estão prejudicados (HARRISON *et al.*, 2020), sustentando a ideia de que o sistema glinfático se relaciona com o surgimento e com a evolução da Doença de Alzheimer.

A diminuição do influxo glinfático também foi observada de forma secundária à hemorragia subaracnóide, à isquemia aguda e a múltiplos microinfartos. Curiosamente, segundo estudos do modelo murino 'Hit & Run', no caso de vários pequenos acidentes vasculares cerebrais, enquanto a perfusão glinfática se recupera espontaneamente por 14 dias, há um aprisionamento de soluto persistente dentro das lesões, potencialmente explicando a conexão clínica entre as pequenas isquemias cerebrais, a formação da placa A β e a neurodegeneração de longo prazo (WANG *et al.*, 2017).

A falha glinfática pós-traumática está associada a déficits significativos de caráter motor, memória de objeto e memória espacial (ILIFF *et al.*, 2014). Tanto a hemorragia subaracnoide, a isquemia aguda e os microinfartos são caracterizados por astrogliose, medida pela expressão aumentada da proteína glial fibrilar ácida (GFAP). Isto foi mostrado para conduzir a uma perda de localização do Autoanticorpo Aquaporina-4 (AQP4) perivascular, que é uma proteína que forma um canal de água na membrana celular, particularmente abundante nos astrócitos perivasculares do sistema nervoso central, o que ocasiona danos celulares, podendo potencialmente, representar um mecanismo comum de disfunção glinfática nestas doenças (KRESS *et al.*, 2014). Até o momento, o diabetes mellitus tipo II parece ser um processo de doença caracterizado por aumento do influxo glinfático do LCR e diminuição da depuração do soluto intersticial. A magnitude de um desequilíbrio entre influxo e fluxo foi correlacionada com o grau de declínio cognitivo (JIANG *et al.*, 2017).

Uma doença neurodegenerativa que também pode ter associação com o sistema glinfático é a doença de Parkinson (DP). Esta doença, apesar de não completamente esclarecida, é definida pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos no mesencéfalo e, ainda, pela constituição de corpos de Lewy. Seu mecanismo fisiopatológico se dá pelo de-

sequilíbrio entre produção e liberação da proteína α -sinucleína no cérebro em virtude de mutações que ocorrem no gene α -syn, além de diminuição da taxa de remoção desse composto (NATÁRIO *et al.*, 2021). Segundo Zou *et al.*, (2019) alterações no processo de autofagia da proteína α -sinucleína provocaria a formação de agregados desta substância o que, consequentemente, prejudica o curso da depuração linfática. Em pesquisas com camundongos, a alteração indicada foi verificada.

Assim sendo, a DP está diretamente associada a redução do transporte de fluido glinfático visto que, por meio de estudos de neuroimagem, foi percebido que os contrastes administrados por via subaracnóide permaneceram fixos em uma mesma região por tempo prolongado, corroborando a ideia de que proteínas muito maiores também podem ficar contidas nos espaços extracelulares das regiões cerebrais. Entretanto, a justificativa pela qual as proteínas patogênicas ficam presas nos canais glinfáticos ainda não é bem conhecida (NERGAARD *et al.*, 2020).

É importante lembrar também que o transporte por meio de via glinfática é muito influenciado pelo nível de consciência e que, durante o sono ou sob efeito anestésico, ele se expande em volume de LIT (líquido intersticial cerebral), quando comparado ao estado de vigília e resulta em uma eliminação mais rápida dos resíduos. A postura corporal nos humanos durante o sono assim como em outras espécies pode afetar a liberação de solutos e substâncias que podem ser neurotóxicas. Segundo Lee *et al.* (2015), em estudos com roedores anestesiados, utilizando um modelo dinâmico para quantificar a eficiência de substituição de LCR--LIT (líquido céfalorraquidiano e líquido intersticial cerebral), comparou-se as posições supina, prona e de decúbito lateral em relação ao movimento líquido. Foi demonstrado que o transporte glinfático foi mais eficiente na posição de decúbito lateral comparado com a posição prona e supina. Assim sendo, foi constatado que o posicionamento do corpo influencia na liberação de produtos de excreção durante o sono (SALGADO *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2015).

Conforme exposto até o momento, o sistema glinfático está envolvido nas doenças do

sistema nervoso central (SNC), uma vez que esta via atua regulando o comprometimento da vasculatura, controla efetivamente a depuração de peptídeos tóxicos, modula a atividade de astrócitos, além de estar envolvido na circulação de neurotransmissores no cérebro. A eficiente função do sistema glinfático é imprescindível para o normal funcionamento do SNC. Certamente, mais estudos são necessários para relacionar as alterações desse sistema com as diversas alterações neurológicas, uma vez que, alterações no sistema glinfático foram relacionadas, em pesquisas, a diversas doenças do SNC. Indubitavelmente o conhecimento acerca da relação anteriormente apresentada poderá trazer avanços no entendimento da história natural de muitas doenças.

4 CONCLUSÃO

O envelhecimento é um fator que influencia no funcionamento inadequado do sistema glinfático, apresentando importante relação com as alterações patológicas que ocorrem no SNC. Diante do exposto, é de se esperar que o envelhecimento das populações se associe a um maior número de casos diagnosticados de distúrbios demenciais e de outras doenças de cunho neurológico. Torna-se imperioso, então, o estudo do envolvimento do sistema glinfático e de seu funcionamento, para o conhecimento acerca das doenças do sistema nervoso central.

Embora muito se saiba sobre a regulação fisiológica da função da via glinfática, no momento não existem terapias direcionadas a este sistema para intervir em qualquer um dos vários processos patológicos. Estudos que visem identificar as principais relações entre este sistema e as alterações neurológicas, poderão propiciar a elaboração de pesquisas que visem o tratamento profilático ou clínico das infaustas doenças neurológicas.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na pesquisa.

REFERÊNCIAS

- HARRISON, Ian F *et al.* Impaired glymphatic function and clearance of tau in an Alzheimer's disease model. **Brain**, v. 143, p. 2576-2593, 2020.
- LILIFF, Jeffrey J. *et al.* Impairment of Glymphatic Pathway Function Promotes Tau Pathology after Traumatic Brain Injury. **The Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 49, p. :16180 –93, 3 dez. 2014.
- JESSEN, Nadia Aalling *et al.* The Glymphatic System – A Beginner's Guide. **Neurochem Res**, v. 40, n. 12, p. 2583-2599, Dezembro 2015.
- JIANG, Quan *et al.* Impairment of the glymphatic system after diabete. **ournal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 37, n. 4, p. 1326–1337, 2017.
- KANG, Jae-Eun *et al.* Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. **Science**, v. 326, p. 1005-1007, 2009.
- KIM, Young-Kook; NAM, Kwang II; SONG, Juhyun. The Glymphatic System in Diabetes-Induced Dementia. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 867, Outubro 2018.
- KOCAHAN, Sayad; DOĞAN, Zumrut. Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention. **The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. Clin Psychopharmacol Neurosci**, v. 15, p. 1-8, 2017.
- KRESS, Benjamin T. *et al.* Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. **Ann Neurol**, v. 76, ed. 6, p. 845–861, Dezembro 2014.
- LEE, Hedok *et al.* The Effect of Body Posture on Brain Glymphatic Transport. **J Neurosci**, v. 35, n. 31, p. 11034-44, 5 ago. 2015.
- LOUVEAU, Antoine *et al.* Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 9, Setembro 2017.
- MESTRE, Humberto; MORI, Yuki; NEDERGAARD, Maiken. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. **Trends Neurosci**, v. 43, n. 7, p. 458-466, 2020.
- MONTEIRO, Jardel de Almeida *et al.* A doença de Alzheimer e o Sistema Glinfático. **Interdisciplinaridade em Saúde: Prospecção do Conhecimento. Editora Volans**, p. 19-28, 2021.
- NATÁRIO, Karla Helena Picoli; AGUIAR, Guilherme Brasileiro de; VIEIRA, Marcelo Adriano da Cunha e Silva. The glymphatic system and its relation with neurological diseases. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, n. 4, p. 620-624, 2021.
- NEDERGAARD, Maiken; GOLDMAN, Steven A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. **Science**, v. 370, n. 6512, p. 50–56, 2 out. 2020.
- NIKOLENKO, Vladimir N. *et al.* Current Understanding of Central Nervous System Drainage Systems: Implications in the Context of Neurodegenerative Diseases. **Current Neuropharmacology**, v. 18, p. 1054-1063, 2020.
- OLIVEIRA, Louise Makarem; FIGUEIREDO, Eberval Gadelha; PERES, Carlos Michel Albuquerque. The Glymphatic System: A Review. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia**, v. 37, p. 190-195, 2018.
- PLOG, Benjamin A; NEDERGAARD, Maiken. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. **Annu Rev Pathol**, v. 13, p. 379-394, 24 jan. 2018.
- THOMAS, Jean-Léon; JACOB, Laurent; BOISSERAND, Ligia. Système lymphatique et cerveau. **Médecine/Sciences**, v. 35, p. 55-61, 2019.

REEVES, Benjamin C. *et al.* Glymphatic system impairment in Alzheimer's disease and idiopathic normal pressure hydrocephalus. **Trends Mol Med**, v. 26, n. 3, p. 285–295, Março 2020.

RASMUSSEN, Martin Kaag; MESTRE, Humberto; NEDERGAARD, Maiken. The glymphatic pathway in neurological disorders. **Lancet Neurol**, v. 17, n. 11, p. 1016-1024, Novembro 2018.

SALGADO, Oscar Solís; PAYARES, José Luis López; GONZÁLEZ, Mauricio Ayala. Fisiopatología de la hidrocefalia idiopática de presión normal (parte 3): Sistema glinfático. **Archivos de neurociencia**, v. 21, n. 2, Abril-Junho 2016.

ZOU, Wenyan *et al.* Blocking meningeal lymphatic drainage aggravates Parkinson's disease-like pathology in mice overexpressing mutated α -synuclein. **Transl Neurodegener**, v. 8, n. 7, p. 1-17, 2019.

WANG, Minghuan *et al.* Focal Solute Trapping and Global Glymphatic Pathway Impairment in a Murine Model of Multiple Microinfarcts. **The Journal of Neuroscience**, v. 37, n. 11, p. 2870–77, 15 mar. 2017.