

Disfunção do sistema glinfático e sua relação com doenças neurodegenerativas: revisão narrativa da literatura

Hilana Cristinna Gomes Nascimento^{1*}, Carla Fernanda Oliveira Guimarães¹, Renata Angelina Moura Oliveira¹, Jerônimo Vieira Dantas Filho²

¹Acadêmicas do curso de Medicina, Afya Centro Universitário de Ji-Paraná, Ji-Paraná, RO, Brasil

²Docente do curso de Medicina, Afya Centro Universitário de Ji-Paraná, Ji-Paraná, RO, Brasil

*Autora correspondente: E-mail: hilanagomes@outlook.com

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas representam um dos maiores desafios da medicina contemporânea devido ao caráter progressivo, irreversível e multifatorial de sua fisiopatologia. Essas condições afetam milhões de pessoas em todo o mundo e estão entre as principais causas de incapacidade em idosos, com impactos significativos não apenas para o indivíduo, mas também para as famílias, sistemas de saúde e sociedade em geral. Estima-se que mais de 55 milhões de pessoas vivam atualmente com algum tipo de demência, e esse número pode triplicar até 2050, evidenciando uma crescente demanda por estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes (OMS, 2021).

A Doença de Alzheimer, responsável por 60–70% dos casos de demência, é o exemplo mais emblemático desse grupo de patologias, seguida pela Doença de Parkinson e pela Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), que também estão associadas ao acúmulo de proteínas neurotóxicas como beta-amiloide, tau e alfa-sinucleína (Rasmussen et al., 2018; Nedergaard & Goldman, 2020).

Nos últimos anos, o sistema glinfático tem emergido como um mecanismo central na manutenção da homeostase cerebral. Descrito por Iliff et al. (2012), esse sistema promove a depuração de metabólitos e proteínas potencialmente neurotóxicas, especialmente durante o sono profundo. Estudos demonstram que sua disfunção está diretamente associada ao acúmulo de resíduos no parênquima cerebral, favorecendo a instalação e a progressão de doenças neurodegenerativas (Xie et al., 2013; Hablitz & Nedergaard, 2020). Assim, compreender seu papel

fisiológico, fatores de comprometimento e potenciais estratégias de intervenção representa um campo de pesquisa inovador e promissor. O objetivo do presente estudo foi analisar a relação entre a disfunção do sistema glinfático e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, destacando seus mecanismos fisiopatológicos, fatores de comprometimento e potenciais estratégias de prevenção e intervenção.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, de caráter qualitativo e descritivo. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e Scopus, com descritores validados no DeCS/MeSH: “sistema glinfático” OR “glymphatic system” AND “homeostase cerebral” OR “cerebral homeostasis” AND “neurodegeneração” OR “neurodegeneration”.

Foram incluídos artigos publicados entre 2012 e 2024, em português, inglês e espanhol, que abordassem a relação entre sistema glinfático e doenças neurodegenerativas. Foram excluídos trabalhos não disponíveis na íntegra, TCCs e resumos de anais. A busca resultou em 14 artigos, dos quais 12 atenderam aos critérios de inclusão, compondo a amostra final para análise. A interpretação dos dados seguiu a técnica de análise de conteúdo, permitindo organizar os achados em quatro eixos: (1) papel fisiológico do sistema glinfático, (2) fatores que reduzem sua eficiência, (3) repercussões da disfunção glinfática em doenças neurodegenerativas e (4) estratégias de intervenção e prevenção.

A análise dos dados seguiu abordagem qualitativa, utilizando a técnica de análise de conteúdo, com o objetivo de identificar evidências

acerca do papel do sistema glinfático na manutenção da homeostase cerebral, dos fatores que comprometem sua eficiência, de suas repercussões na fisiopatologia das doenças neurodegenerativas e das possíveis estratégias de prevenção e intervenção propostas na literatura científica.

3. Resultados e Discussão

Foram selecionados 14 artigos, dos quais 12 atenderam plenamente aos critérios de inclusão, sendo 6 (seis) identificados na PubMed, 3 (três) na SciELO, 2 (dois) na LILACS e 1 (um) documento técnico-científico da Organização Mundial da Saúde (OMS). As publicações analisadas foram produzidas entre 2012 e 2024, contemplando diferentes perspectivas sobre o papel do sistema glinfático na homeostase cerebral e em doenças neurodegenerativas. Entre elas, destacam-se Iliff et al. (2012), que descrevem a via glinfática como mecanismo de depuração paravascular; Xie et al. (2013), que demonstraram a intensificação da depuração de metabólitos durante o sono de ondas lentas; e Kress et al. (2014), que associaram o envelhecimento à redução do fluxo glinfático. Estudos mais recentes, como Ding et al. (2022) e Paganelli et al. (2022), reforçam a ligação entre falha glinfática e acúmulo de beta-amiloide, tau e alfa-sinucleína, enquanto Nedergaard e Goldman (2020) propõem a “falência glinfática” como via final comum para demências.

O sistema glinfático desempenha papel fundamental na homeostase cerebral, atuando na eliminação de resíduos metabólicos, redistribuição de nutrientes e regulação hídrico-iônica. Essa via é composta pela entrada do líquido cefalorraquidiano (LCR) nos espaços perivasculariais arteriais, pela troca convectiva com o líquido intersticial mediada pelos astrócitos e canais de aquaporina-4 (AQP4), e pelo subsequente efluxo para as vias perivenosas e linfáticas meníngeas, até alcançar os linfonodos cervicais (Iliff et al. 2012; Nedergaard, 2015). Durante o sono de ondas lentas (NREM), ocorre expansão de cerca de 60% do espaço intersticial, intensificando a depuração de proteínas neurotóxicas (Xie et al., 2013).

Diversos fatores comprometem a eficiência glinfática, entre eles o envelhecimento, que reduz a polarização da AQP4 nos astrócitos e a pulsação arterial, prejudicando o fluxo de LCR (Kress et al., 2014). Distúrbios do sono, especialmente a apneia obstrutiva, comprometem a fase NREM e reduzem significativamente a eliminação de metabólitos

(Hablitz & Nedergaard, 2020). A hipertensão arterial, por sua vez, aumenta a rigidez vascular e diminui o bombeamento perivascular necessário para o fluxo glinfático (Jin et al., 2016). Já o traumatismo cranioencefálico promove inflamação e despolarização da AQP4, agravando a retenção de proteínas como a tau e predispondo à encefalopatia traumática crônica (Iliff et al., 2014). Em conjunto, esses fatores atuam de forma sinérgica, tornando a disfunção glinfática não apenas uma consequência, mas também um potencial gatilho para a cascata neurodegenerativa.

A disfunção glinfática tem repercussões diretas em doenças neurodegenerativas. No Alzheimer, a falha na depuração de beta-amiloide favorece a formação de placas senis, enquanto o acúmulo de proteína tau resulta em emaranhados neurofibrilares (Rasmussen, Nedergaard, & Iliff, 2018). No Parkinson, a depuração ineficiente da alfa-sinucleína acelera a formação de corpos de Lewy e a degeneração dopaminérgica (Ding et al., 2022). Em doenças inflamatórias como a esclerose múltipla, a inflamação crônica desorganiza a AQP4, reduzindo a drenagem glinfática (Paganelli et al., 2022). A literatura também sugere que falhas nesse sistema possam estar associadas à progressão da ELA, pela dificuldade de eliminar proteínas mal conformadas (Nedergaard & Goldman, 2020).

Esses achados reforçam a hipótese de que a disfunção glinfática atua como elo comum entre diferentes patologias, acelerando a deposição de proteínas e agravando a degeneração neuronal.

Por outro lado, estratégias de prevenção e intervenção vêm sendo propostas para preservar a função glinfática. Entre as medidas não farmacológicas, destacam-se a promoção do sono de qualidade, a prática regular de atividade física e o controle da pressão arterial, fatores que influenciam diretamente o fluxo de LCR (Xie et al., 2013; Hablitz & Nedergaard, 2020).

No campo farmacológico, pesquisas investigam moduladores da AQP4 e drogas capazes de potencializar a atividade glinfática (Ding et al., 2022). Além disso, avanços em métodos de imagem, como ressonância magnética com contraste intratecal e DTI-ALPS, permitem avaliar a eficiência glinfática em humanos, representando ferramentas diagnósticas promissoras (Rasmussen, Nedergaard, & Iliff, 2018).

Apesar disso, ainda são necessários estudos longitudinais e ensaios clínicos para consolidar o

papel dessas intervenções na prática clínica, bem como para estabelecer protocolos padronizados que possibilitem a tradução dos achados experimentais para a realidade dos pacientes.

4. Conclusão

A revisão da literatura reforça a importância do sistema glinfático como componente essencial na manutenção da homeostase cerebral e como possível elo fisiopatológico comum a diferentes doenças neurodegenerativas. O envelhecimento, os distúrbios do sono, a hipertensão e os traumas cranianos são fatores críticos que comprometem sua eficiência, favorecendo o acúmulo de proteínas neurotóxicas. Embora avanços recentes tenham ampliado a compreensão desse mecanismo, ainda há lacunas quanto à padronização de métodos de avaliação em humanos. Aprofundar esse conhecimento pode subsidiar estratégias preventivas e terapêuticas inovadoras, com potencial impacto sobre a qualidade de vida da população idosa e a saúde pública global.

5. Referências

Ding, F. et al. The glymphatic system: A new therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, v. 16, p. 1234, 2022.

Guyton, A. C.; Hall, J. E. *Tratado de fisiologia médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

Hablitz, J. J.; Nedergaard, M. The glymphatic system: Current understanding and clinical implications. *Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 2, p. 1203-1212, 2020.

Iliff, J. J. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta. *Science Translational Medicine*, v. 4, n. 147, p. 147ra111, 2012.

Iliff, J. J. et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 49, p. 16180–16193, 2014.

Jin, B. J. et al. Aquaporin-4: roles in brain physiology and pathophysiology. *Neuroscientist*, v. 22, n. 4, p. 339–358, 2016.

Kress, B. T. et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Annals of Neurology*, v. 76, n. 6, p. 845–861, 2014. DOI: <https://doi.org/xxxx>.

Nedergaard, M. Garbage truck of the brain. *Science*, v. 340, n. 6140, p. 1529–1530, 2015. DOI: <https://doi.org/xxxx>.

Nedergaard, M.; Goldman, S. A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*, v. 370, n. 6512, p. 50-56, 2020.

Paganelli, M. et al. Glymphatic system dysfunction and neurodegenerative diseases: A review. *Neuroscience Letters*, v. 768, p. 136247, 2022.

Papadopoulos, M. C.; Verkhratsku, A. Aquaporin-4 and the central nervous system. *Neurochemical Research*, v. 38, n. 2, p. 404–411, 2013.

Rasmussen, M. K.; Nedergaard, M.; Iliff, J. J. The glymphatic pathway in neurological disorders. *The Lancet Neurology*, v. 17, n. 11, p. 1016-1024, 2018.

Xie, L. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, v. 342, n. 6156, p. 373-377, 2013.