



**SISTEMA GLINFÁTICO E A FISIOPATOLOGIA DA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO NORMAL
IDIOPÁTICA – ESTADO DE ARTE**

**GLYMPHATIC SYSTEM AND THE PATHOPHYSIOLOGY OF IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE
HYDROCEPHALUS – STATE OF THE ART**

Elisangela Vaz Kochhann¹, Carlos Alexandre Bezerra Junior², Eduarda Cássia Souza Peloso³, Ênio Ázara Oliveira⁴, Felipe Santana Oliveira⁵, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga⁶, Lara Elisa de Freitas Campos⁷, Larissa Nunes Pereira⁸, Carollayne Mendonça Rocha⁹, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain¹⁰

e321138

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i2.1138>

RESUMO

INTRODUÇÃO: A hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNI) é uma doença neurológica caracterizada por deficiência cognitiva, incontinência urinária e distúrbios de marcha. Com os avanços relacionados aos sistemas de imagem, a captura da função do sistema glinfático tornou-se crucial para a investigação da HPNI. Este estudo tem como objetivo relatar os principais avanços no estudo do sistema glinfático e sua função na fisiopatologia da HPNI. **METODOLOGIA:** O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura, onde foi realizada uma ampla pesquisa nas principais bases de dados (Medline, Scielo, Web of Science, SCOPUS) usando os termos "sistema glinfático", "hidrocefalia de pressão normal idiopática", "neurocirurgia", combinados por operadores booleanos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os resultados apresentados neste estudo mostraram-se promissores para a investigação não-invasiva de doenças neurológicas que podem ser baseadas em disfunções hidrodinâmicas cerebrais. Entretanto, outros fatores devem ser explorados. Por exemplo, a disfunção venosa cerebral profunda em pacientes com HPNI leva a uma diferença na capacidade de drenagem entre o sistema venoso superficial e profundo, o que resulta em pressão transmembrana no parênquima cerebral, acelerando o processo da doença. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Portanto, este estudo conclui que uma investigação aprofundada das ligações entre o sistema glinfático e a fisiopatologia da HPNI pode otimizar as abordagens diagnósticas atuais e evitar o agravamento precoce da doença, com base em novas classificações, levando em conta testes de imagem e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano.

PALAVRAS-CHAVE: Hidrodinâmica. Neurocirurgia. Inovação

ABSTRACT

INTRODUCTION: Idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH) is a neurological disease characterized by cognitive impairment, urinary incontinence, and gait disturbances. With advances related to imaging systems, capturing the function of the glymphatic system has become crucial for investigating INPH. This study aims to report the main advances in the study of the glymphatic system and its function in the pathophysiology of INPH. **METHODOLOGY:** The present study is an integrative literature review, where a broad search was performed in the main databases (Medline, Scielo, Web of Science, SCOPUS) using the terms "glymphatic system", "idiopathic normal pressure hydrocephalus", "neurosurgery", combined by Boolean operators. **RESULTS AND DISCUSSION:** The findings presented in this study show promise for the noninvasive investigation of neurological diseases that may be based on cerebral hydrodynamic dysfunction. However, other factors should be explored. For

¹ Centro Universitário de Jaguariúna, Jaguariúna, São Paulo, Brasil

² Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

³ Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁴ Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁵ Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁶ Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁷ Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁸ Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

⁹ Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, Minas Gerais, Brasil

¹⁰ Faculdade Atenas, Passos, Minas Gerais, Brasil



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SISTEMA GLINFÁTICO E A FISIOPATOLOGIA DA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO
NORMAL IDIOPÁTICA – ESTADO DE ARTE

Elisangela Vaz Kochhann, Carlos Alexandre Bezerra Junior, Eduarda Cássia Souza Peloso, Ênio Azara Oliveira,
Felipe Santana Oliveira, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Lara Elisa de Freitas Campos, Larissa Nunes Pereira,
Carollayne Mendonça Rocha, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

*example, cerebral deep venous dysfunction in patients with INPH leads to a difference in drainage capacity between the superficial and deep venous system, which will result in transmembrane pressure in the cerebral parenchyma, accelerating the disease process. **FINAL CONSIDERATIONS:** Therefore, this study concludes that in-depth investigation of the links between the glymphatic system and the pathophysiology of INPH can optimize current diagnostic approaches and prevent the early worsening of the disease, based on new classifications taking into account imaging tests and biomarkers of the cerebrospinal fluid.*

KEYWORDS: *Hydrodynamic. Neurosurgery. Innovation*

INTRODUÇÃO

A hidrocefalia de pressão normal (HPN) é um distúrbio neurológico tratável, mas de difícil diagnóstico, proposto pela primeira vez por Adams et al em 1965. Os pacientes apresentam uma tríade de sintomas clássica, caracterizada por distúrbios da marcha e equilíbrio, incontinência urinária e comprometimento cognitivo, em casos reais poucos pacientes apresentam os três sintomas em simultâneo. A hidrocefalia de pressão normal idiopática (HPNI) é uma categoria de HPN sem causa clara, ocorrendo com maior frequência em idosos.^{10, 15}

A HPNI não é uma entidade clínica rara. A prevalência de HPNI foi estimada em 10 por 100.000 a 22 por 100.000 em geral, com 1,30% naqueles com idade ≥ 65 anos e 5,9% naqueles com idade ≥ 80 anos. Uma das principais características da HPNI é que a pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) está nos limites normais. Imagens cerebrais típicas de HPNI exibem ventriculomegalia, hiperintensidades periventriculares, fissuras Sylvianas amplas, espaço subaracnoideo estreitado e sulcos corticais em alta convexidade.^{10, 11}

Na condição fisiológica, o fluxo do LCR tem componentes volumosos e pulsáteis. Impulsionado pela produção contínua de LCR, o fluxo se move dos ventrículos laterais para o terceiro ventrículo através do forame interventricular. Continua a fluir através do aqueduto de Sylvius até o quarto ventrículo. Além disso, através do forame de Magendie e do forame de Luschka, o LCR flui para o espaço subaracnoideo, onde é reabsorvido na circulação sanguínea.¹¹

As concentrações de íons extracelulares, a dinâmica do LCR e a eliminação de resíduos metabólicos devem ser rigorosamente reguladas para manter as condições ideais para o funcionamento neuronal e a atividade sináptica. O sistema glinfático, que se assemelha ao sistema linfático corporal, ajuda a manter esse delicado equilíbrio, auxiliando na entrega de fluidos e solutos intersticiais para as principais vias de saída do LCR do cérebro. A disfunção glinfática, caracterizada por troca reduzida de líquido cefalorraquidiano-fluido intersticial, leva a um acúmulo anormal de LCR cerebral e depuração intersticial de soluto prejudicada, ambos definindo características clínicas de HPNI e uma causa provável de deterioração cognitiva.^{1, 12}

Estudos sobre a troca de fluidos entre os ventrículos, espaço subaracnoideo, espaço perivascular de Virchow-Robin e sistema linfático de pacientes com HPNI estão aumentando. Ringstad e Eide *et al.*, compararam a eficiência da depuração linfática em pacientes HPNI com a de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SISTEMA GLINFÁTICO E A FISIOPATOLOGIA DA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO
NORMAL IDIOPÁTICA – ESTADO DE ARTE

Elisângela Vaz Kochhann, Carlos Alexandre Bezerra Junior, Eduarda Cássia Souza Peloso, Ênio Azara Oliveira,
Felipe Santana Oliveira, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Lara Elisa de Freitas Campos, Larissa Nunes Pereira,
Carollayne Mendonça Rocha, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

indivíduos normais injetando meios de contraste^{13, 14}. Os resultados obtidos indicaram que a eficiência da depuração linfática foi significativamente reduzida em pacientes com HPNI, sugerindo que distúrbios do sistema linfático podem ser uma das causas da doença.¹⁰

Essa revisão visa relatar os principais avanços no estudo do sistema glinfático e sua função na fisiopatologia da hidrocefalia de pressão normal idiopática, buscando os estudos mais relevantes e atuais sobre o tema.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o sistema glinfático e sua função na fisiopatologia da HPNI. Esse modelo de estudo admite a produção de uma síntese do conhecimento já exposto na literatura acerca de uma certa temática e propicia uma avaliação de ampla compreensão dos aspectos descobertos, acarretando uma organização do estado atual do conhecimento e reflexões para a instalação de novas intervenções.¹⁶

Para ratificar a assiduidade no gerenciamento do estudo, foram sucedidas as seguintes etapas: designação do tema; concepção da questão norteadora; pesquisa na literatura; determinação dos critérios de inclusão e exclusão; leitura dos estudos na íntegra; gestão dos artigos demarcando as informações a serem empregadas; interpretação dos resultados e julgamento crítica dos estudos selecionados.

Seguindo a ordem, o tema definido foi a relação entre sistema glinfático e a fisiopatologia da HPNI. A questão norteadora foi: “Há associação entre sistema glinfático e a fisiopatologia da hidrocefalia de pressão normal idiopática?”. Com a finalidade de responder esta pergunta, a coleta de dados ocorreu nos meses de dezembro de 2021 e janeiro de 2022 por dois juízes independentes, nas seguintes bases de dados: PubMed e Scielo. Para a busca dos artigos utilizaram-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*glymphatic system*” e “*normal pressure hydrocephalus*”, os descritores foram combinados entre si por operadores booleanos.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas artigos publicados entre os anos de 2013 e 2022, com estudos que respondam à questão norteadora definida, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português, espanhol e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, relatos de caso, estudos de reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses e dissertações. Enfatiza-se ainda que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A determinação dos estudos ocorreu através da leitura de títulos, resumos e, quando necessária, a leitura integral dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Inicialmente foram encontrados 38 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram considerados 21 artigos para serem lidos na íntegra. Em seguida, fez-se a avaliação crítica e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtendo-se uma amostra final de 9 estudos que



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SISTEMA GLINFÁTICO E A FISIOPATOLOGIA DA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO
NORMAL IDIOPÁTICA – ESTADO DE ARTE

Elisangela Vaz Kochhann, Carlos Alexandre Bezerra Junior, Eduarda Cássia Souza Peloso, Ênio Azara Oliveira,
Felipe Santana Oliveira, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Lara Elisa de Freitas Campos, Larissa Nunes Pereira,
Carollayne Mendonça Rocha, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

apontavam a relação entre o funcionamento do sistema glinfático e a fisiopatologia da HPNI para a revisão integrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudos foram feitos para elucidar o papel do sistema glinfático na HPNI. Ringstad *et al.* avaliaram imagens de ressonância nuclear magnética (RNM) durante 24 horas, após injeção intratecal do agente de contraste gadobutrol a nível lombar. Os pacientes acometidos com a doença foram comparados a indivíduos saudáveis. Como resultado, encontraram um padrão de fluxo característico na HPNI que foi o refluxo de gadobutrol do espaço subaracnoide seguido pela migração transependimal, indicando redução na depuração de LCR na HPNI².

Eide *et al.*, propuseram estudar o acúmulo de beta-amiloide e a demência que caracteriza a tríade da HPNI, a partir de ressonância magnética glinfática nos mesmos moldes do estudo citado anteriormente e foi possível observar eliminação retardada de gadobutrol do córtex entorrinal e da substância branca subcortical em relação aos indivíduos controle. Esses dados são importantes, pois o circuito córtex entorrinal-hipocampo desempenha um papel fundamental no aprendizado e orientação. Dessa forma, foi possível inferir que o acúmulo de metabólitos nessa região é possivelmente responsável pelo quadro demencial³.

O mesmo autor também foi responsável por relatar, em um coorte prospectivo, expressão reduzida de AQP4 e astrogliose progressiva em pacientes com HPNI, indicando alterações em complacência e pressão intracranianas. Esses fatores contribuíram para a diminuição da depuração de fluido intersticial cerebral em até 70%, o que em última análise colaborou para a neurodegeneração do paciente⁴.

Bae *et al.* utilizaram uma técnica moderna, denominada análise de imagem lactente do tensor de difusão ao longo do espaço perivascular (DTI-ALPS), que permite a visualização do sistema glinfático sem a necessidade do uso de injeção de contraste. A partir disso, puderam concluir que esse método consegue visualizar a atividade diminuída do sistema glinfático. O índice ALPS – índice que avalia a difusão ao longo dos espaços perivasculares - foi menor nos pacientes que não responderam ao tratamento da HPNI, que foi relacionado a uma piora da atividade glinfática e pior prognóstico da doença⁶.

O sistema glinfático, que se assemelha ao sistema linfático corporal, guia o fluxo de líquido cefalorraquidiano (LCR) no cérebro ao longo dos espaços perivasculares arteriais e daí para o interstício cerebral por intermédio de canais de água das aquaporinas-4 (AQP4), que são células transportadoras presentes nos astrócitos. Posteriormente, o fluxo se direciona aos espaços perivasculares venosos e perineuronais, drenando metabólitos aos vasos linfáticos meníngeos e cervicais¹.

A atividade desse sistema é relativamente maior durante o sono, sendo observado que a eliminação de metabólitos prejudiciais, como o beta-amiloide, aumenta duas vezes em relação ao



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SISTEMA GLINFÁTICO E A FISIOPATOLOGIA DA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO
NORMAL IDIOPÁTICA – ESTADO DE ARTE

Elsangela Vaz Kochhann, Carlos Alexandre Bezerra Junior, Eduarda Cássia Souza Peloso, Ênio Azara Oliveira,
Felipe Santana Oliveira, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Lara Elisa de Freitas Campos, Larissa Nunes Pereira,
Carollayne Mendonça Rocha, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

estado de vigília. Distúrbios na expressão de AQP4 podem causar um desequilíbrio no sistema glinfático, levando ao aparecimento de doenças como a HPNI e a doença de Alzheimer¹. A HPNI é uma doença neurológica rara, sem fatores de prevalência totalmente esclarecidos e uma tríade sintomática clássica, caracterizada por comprometimento cognitivo, incontinência urinária e distúrbios de marcha, ocorrendo principalmente em pacientes idosos⁵.

Com os avanços relacionados à RNM e sistemas de imagem, a captação do funcionamento do sistema glinfático se tornou crucial para a investigação dos fatores etiológicos e fisiopatológicos da HPNI⁹. Os achados relatados nesse estudo se mostram promissores para a investigação não invasiva das doenças neurológicas que podem ter como base a disfunção hidrodinâmica cerebral. Entretanto, deve-se explorar outros fatores que podem influenciar o fluxo glinfático e, possivelmente, causar confusão no diagnóstico e tratamento da doença. Por exemplo, a disfunção venosa profunda cerebral em pacientes com HPNI leva a uma diferença na capacidade de drenagem entre o sistema venoso superficial e profundo, que vai resultar em pressão transmembrana no parênquima cerebral, acelerando o processo da doença⁷.

O tratamento mais comum feito na HPNI é a cirurgia para colocação de derivação, seja ela ventriculoperitoneal ou lomboperitoneal. No entanto, o prognóstico tende a piorar gradualmente com o tempo, visto que os pacientes são, em sua maioria, idosos. Há também a possibilidade de tratamento conservador, que alivia os sintomas que não podem ser completamente curados com a cirurgia. A acetazolamida é uma droga que inibe a produção de LCR pelo plexo coróide a partir da inibição da anidrase carbônica. Esse efeito é responsável pela redução da pressão intracraniana e melhora do fluxo glinfático no cérebro. Também foi visto que a acetazolamida inibiu a condutância da água mediada pela aquaporina^{7,8}.

Observando-se os exames recentes de avaliação hidrodinâmica e considerando as diversas doenças de base que podem acometer os pacientes, o profissional médico consegue melhorar o prognóstico e a qualidade de vida, a partir de um diagnóstico mais assertivo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, esse estudo conclui que a investigação aprofundada das ligações entre o sistema glinfático e a fisiopatologia da HPNI pode otimizar as abordagens diagnósticas atuais e prevenir o agravamento precoce da doença nos pacientes, a partir de novas classificações levando em consideração os exames de imagem e biomarcadores do LCR.

REFERÊNCIAS

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, *et al.* A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/SCITRANSLMED.3003748



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

SISTEMA GLINFÁTICO E A FISIOPATOLOGIA DA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO
NORMAL IDIOPÁTICA – ESTADO DE ARTE

Elisângela Vaz Kochhann, Carlos Alexandre Bezerra Junior, Eduarda Cássia Souza Peloso, Ênio Azara Oliveira,
Felipe Santana Oliveira, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Lara Elisa de Freitas Campos, Larissa Nunes Pereira,
Carollayne Mendonça Rocha, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

2. Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017;140(10):2691. doi:10.1093/BRAIN/AWX191
3. Eide PK, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(7):1355. doi:10.1177/0271678X18760974
4. Eide PK, Hansson HA. Astrogliosis and impaired aquaporin-4 and dystrophin systems in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(5):474-490. doi:10.1111/NAN.12420
5. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016. doi:10.1016/S1474-4422(18)30318-1
6. Bae YJ, Choi BS, Kim JM, Choi JH, Cho SJ, Kim JH. Altered glymphatic system in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;82:56-60. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2020.11.009
7. Tan C, Wang X, Wang Y, *et al*. The Pathogenesis Based on the Glymphatic System, Diagnosis, and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin Interv Aging*. 2021;16:139. doi:10.2147/CIA.S290709
8. Swenson ER. Pharmacology of acute mountain sickness: old drugs and newer thinking. *J Appl Physiol*. 2016;120(2):204-215. doi:10.1152/JAPPLPHYSIOL.00443.2015
9. Rammo R, Nagel S. The importance of non-invasive imaging in understanding the glymphatic system in normal pressure hydrocephalus. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;82:158. doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2021.01.007
10. Tan C, Wang X, Wang Y, Wang C, Tang Z, Zhang Z, Liu J, Xiao G. The Pathogenesis Based on the Glymphatic System, Diagnosis, and Treatment of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin Interv Aging*. 2021 Jan;15(16):139-153. doi: 10.2147/CIA.S290709. PMID: 33488070; PMCID: PMC7815082
11. Wang Z, Zhang Y, Hu F, Ding J, Wang X. Pathogenesis and pathophysiology of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Dec;26(12):1230-1240. doi: 10.1111/cns.13526. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33242372; PMCID: PMC7702234
12. Reeves BC, Karimy JK, Kundishora AJ, Mestre H, Cerci HM, Matouk C, Alper SL, Lundgaard I, Nedergaard M, Kahle KT. Glymphatic System Impairment in Alzheimer's Disease and Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Trends Mol Med*. 2020 Mar;26(3):285-295. doi: 10.1016/j.molmed.2019.11.008. Epub 2020 Jan 18. PMID: 31959516; PMCID: PMC7489754
13. Eide PK, Ringstad G. Delayed clearance of cerebrospinal fluid tracer from entorhinal cortex in idiopathic normal pressure hydrocephalus: A glymphatic magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(7):1355-1368.
14. Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, *et al*. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight*. 2018;3:13.
15. Andrén K, Wikkelsø C, Sundström N, Israelsson H, Agerskov S, Laurell K, Hellström P, Tullberg M. Survival in treated idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol*. 2020 Mar;267(3):640-648. doi: 10.1007/s00415-019-09598-1. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31713102; PMCID: PMC7035239



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

SISTEMA GLINFÁTICO E A FISIOPATOLOGIA DA HIDROCEFALIA DE PRESSÃO
NORMAL IDIOPÁTICA – ESTADO DE ARTE

Elsangela Vaz Kochhann, Carlos Alexandre Bezerra Junior, Eduarda Cássia Souza Peloso, Ênio Azara Oliveira,
Felipe Santana Oliveira, Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga, Lara Elisa de Freitas Campos, Larissa Nunes Pereira,
Carollayne Mendonça Rocha, Luiz Gabriel Gonçalves Cherain

16. DA SILVA, Maria Eduarda et al. Manifestações neurológicas provocadas por COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. Brazilian Journal of Development. 2020;6(7):52155-52163.