v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

O SISTEMA GLINFÁTICO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA: POSSÍVEIS CONTRIBUIÇÕES PARA A NEUROINFLAMAÇÃO E A PROGRESSÃO DA DOENÇA

THE GLYMPHATIC SYSTEM IN MULTIPLE SCLEROSIS: POTENTIAL CONTRIBUTIONS TO NEUROINFLAMMATION AND DISEASE PROGRESSION

EL SISTEMA GLINFÁTICO EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE: POSIBLES CONTRIBUCIONES A LA NEUROINFLAMACIÓN Y A LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

Natália Menezes Gomes[1], Reila Campos Guimarães de Araújo[2], Jheynny Caldeira de Souza[3], Cácia Régia de Paula[4], Deborah Perpétuo Guimarães de Araújo[5], Karielly de Castro Borges[6], Eduarda Fernandes Leal[7], Paulo Henrique de Souza Sobrinho[8]

e7119289
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9289

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença neuroinflamatória e neurodegenerativa caracterizada pela desmielinização do Sistema Nervoso Central e pela progressiva incapacidade funcional dos indivíduos acometidos. Nos últimos anos, o sistema glinfático tem despertado interesse na comunidade científica devido ao seu papel na depuração de metabólitos cerebrais e na manutenção da homeostase neural. Nesse contexto, o estudo teve como objetivo sintetizar as evidências científicas sobre as possíveis relações entre disfunção do sistema glinfático, neuroinflamação e progressão da esclerose múltipla. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida por meio de buscas nas bases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico, utilizando descritores relacionados ao sistema glinfático, aquaporinas, neuroinflamação e Esclerose Múltipla. Foram incluídos estudos publicados entre 2012 e 2026, resultando na seleção final de 11 trabalhos para análise. Os estudos analisados sugerem possíveis associações entre alterações da funcionalidade glinfática, manutenção da neuroinflamação e progressão do dano neuronal, embora as relações causais permaneçam insuficientemente esclarecidas. Observou-se ainda que fatores como qualidade do sono, dinâmica do líquido cefalorraquidiano e alterações detectadas por técnicas de neuroimagem, como o índice DTI-ALPS, apresentam potencial relevância na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença. Conclui-se que o sistema glinfático constitui uma hipótese relevante para a investigação da EM. Entretanto, sua participação causal na progressão da incapacidade e sua aplicação como alvo terapêutico ou biomarcador clínico permanecem sem comprovação suficiente.

[1] Graduanda de Enfermagem pela Universidade Federal de Jataí (UFJ).
[2] Graduada em Enfermagem; Mestrado em Ensino na Saúde (UFG) e Doutorado em Ciências da Saúde (UFG); Professora do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Jataí (UFJ).
[3] Doutora (2025) e mestre (2021) em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT). Atualmente, é docente do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Jataí (UFJ).
[4] Doutora em Enfermagem (2021) e mestre em Saúde Coletiva (2013) pela Universidade Federal de Goiás (UFG). Graduada em Enfermagem e Obstetrícia pela UFG (1994). Professora adjunta do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Jataí (UFJ).
[5] Graduanda em Medicina pela União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO), em São José do Rio Preto, São Paulo.
[6] Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde pela UNIBRÁS, em Rio Verde, Goiás.
[7] Biomédica, mestre em Ciências Aplicadas à Saúde pela Universidade Federal de Jataí (UFJ) e especialista em Saúde Pública e Vigilância Sanitária. Atualmente, é professora dos cursos de Biomedicina e Enfermagem das instituições UniBRAS e FAR.
[8] Especialista em Enfermagem do Trabalho pela UNIBRÁS, em Rio Verde, Goiás.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose Múltipla. Sistema glinfático. Doenças Neuroinflamatórias. Aquaporina-4. DTI-ALPS.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a neuroinflammatory and neurodegenerative disease characterized by demyelination of the central nervous system and progressive functional disability in affected individuals. In recent years, the glymphatic system has attracted scientific interest because of its role in clearing brain metabolites and maintaining neural homeostasis. This study aimed to synthesize scientific evidence on the possible relationships between glymphatic system dysfunction, neuroinflammation, and multiple sclerosis progression. An integrative literature review was conducted through searches in PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO, and Google Scholar, using descriptors related to the glymphatic system, aquaporins, neuroinflammation, and multiple sclerosis. Studies published between 2012 and 2026 were included, yielding a final selection of 11 publications for analysis. The studies reviewed suggest possible associations between altered glymphatic function, persistent neuroinflammation, and progressive neuronal damage, although causal relationships remain insufficiently understood. Factors such as sleep quality, cerebrospinal fluid dynamics, and alterations detected using neuroimaging techniques, including the DTI-ALPS index, were also identified as potentially relevant to understanding disease pathophysiology. In conclusion, the glymphatic system represents a relevant hypothesis for MS research. However, its causal involvement in disability progression and its application as a therapeutic target or clinical biomarker remain insufficiently established.

KEYWORDS: *Multiple Sclerosis. Glymphatic System. Neuroinflammatory Diseases. Aquaporin-4. DTI-ALPS.*

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neuroinflamatoria y neurodegenerativa caracterizada por la desmielinización del sistema nervioso central y la discapacidad funcional progresiva de las personas afectadas. En los últimos años, el sistema glinfático ha despertado interés en la comunidad científica por su papel en la eliminación de metabolitos cerebrales y el mantenimiento de la homeostasis neural. En este contexto, el estudio tuvo como objetivo sintetizar la evidencia científica sobre las posibles relaciones entre la disfunción del sistema glinfático, la neuroinflamación y la progresión de la esclerosis múltiple. Se realizó una revisión integrativa de la literatura mediante búsquedas en PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, SciELO y Google Académico, utilizando descriptores relacionados con el sistema glinfático, las acuaporinas, la neuroinflamación y la esclerosis múltiple. Se incluyeron estudios publicados entre 2012 y 2026, con una selección final de 11 publicaciones para su análisis. Los estudios analizados sugieren posibles asociaciones entre las alteraciones de la función glinfática, la persistencia de la neuroinflamación y la progresión del daño neuronal, aunque las relaciones causales siguen sin esclarecerse suficientemente. Asimismo, se identificó que factores como la calidad del sueño, la dinámica del líquido cefalorraquídeo y las alteraciones detectadas mediante técnicas de neuroimagen, como el índice DTI-ALPS, presentan relevancia potencial para comprender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Se concluye que el sistema glinfático constituye una hipótesis relevante para la investigación de la EM. Sin embargo, su participación causal en la progresión de la discapacidad y su aplicación como diana terapéutica o biomarcador clínico aún no cuentan con evidencia suficiente.

PALABRAS CLAVE*: Esclerosis Múltiple. Sistema Glinfático. Enfermedades Neuroinflamatorias. Acuaporina-4. DTI-ALPS.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é tradicionalmente caracterizada como uma doença autoimune inflamatória e neurodegenerativa, cujo principal marco fisiopatológico reside na desmielinização mediada por células imunológicas e na falha dos mecanismos de remielinização do Sistema Nervoso Central (SNC). Trata-se de uma condição crônica capaz de produzir diferentes graus de incapacidade física, cognitiva e funcional, decorrentes de lesões inflamatórias disseminadas no cérebro e na medula espinhal (REICH; LUCCHINETTI; CALABRESI, 2018).

Embora a atividade inflamatória represente um componente central na fisiopatologia da EM, a progressão da incapacidade não é inteiramente explicada pelos surtos e pela atividade focal detectada em exames convencionais. Nesse contexto, mecanismos relacionados à homeostase cerebral têm sido investigados como possíveis componentes adicionais da doença. A literatura sobre o sistema glinfático oferece hipóteses para essa investigação, mas os achados obtidos em outras condições neurológicas não constituem demonstração de sua participação na progressão da EM (NEDERGAARD; GOLDMAN, 2020).

A investigação das relações entre o sistema glinfático e a esclerose múltipla pode contribuir para o esclarecimento de mecanismos fisiopatológicos associados à doença. Entretanto, as evidências obtidas diretamente em pessoas com EM permanecem limitadas, e parte das hipóteses disponíveis deriva de modelos experimentais e de estudos sobre outras condições neurológicas.

Este estudo tem como objetivo sintetizar as evidências científicas sobre as possíveis relações entre disfunção do sistema glinfático, neuroinflamação e progressão da EM, distinguindo os achados clínicos específicos da doença das evidências experimentais e secundárias. Para isso, adotou-se uma revisão integrativa da literatura, com análise dos delineamentos, resultados e limitações das publicações selecionadas.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Esclerose Múltipla: mecanismos imunológicos e progressão da incapacidade

Historicamente, a investigação científica sobre a Esclerose Múltipla concentrou-se nos mecanismos imunológicos relacionados à ruptura da barreira hematoencefálica e à infiltração de células imunológicas autorreativas no Sistema Nervoso Central. Esse enfoque permitiu avanços

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

significativos no desenvolvimento das terapias modificadoras da doença (Disease-Modifying Therapies – DMTs), que demonstraram eficácia principalmente na redução de surtos inflamatórios e da atividade radiológica da doença (HAUSER; CREE, 2020).

Entretanto, apesar dos avanços terapêuticos, a progressão da incapacidade clínica pode ocorrer independentemente da atividade inflamatória aguda, sugerindo que mecanismos adicionais envolvidos na neurodegeneração permanecem parcialmente esclarecidos. Nesse cenário, estudos recentes têm investigado a participação de alterações no microambiente cerebral, incluindo mecanismos relacionados à depuração metabólica e à homeostase neural (NEDERGAARD; GOLDMAN, 2020).

1.2. Sistema glinfático: funcionamento e homeostase cerebral

O entendimento moderno da homeostase cerebral sofreu uma importante mudança em 2012, quando Iliff *et al.* (2012) descreveram, pela primeira vez, a existência de uma via organizada de troca entre o líquido cefalorraquidiano e o fluido intersticial através dos espaços perivasculares. Utilizando microscopia de dois fótons em modelos animais, os autores demonstraram a existência de uma rede funcional responsável pela depuração de metabólitos cerebrais, posteriormente denominada sistema glinfático (ILIFF *et al.*, 2012).

Nesse contexto, o sistema glinfático surge como uma via funcional potencialmente importante na manutenção do equilíbrio do microambiente cerebral. No modelo glinfático, propõe-se que o transporte de fluidos pelos espaços perivasculares e suas trocas com o compartimento intersticial participem da depuração cerebral. Estudos experimentais atribuem às aquaporinas-4 (AQP4) participação nesses processos, mas sua contribuição deve ser interpretada conforme o modelo, as condições experimentais e o método de avaliação utilizado (ILIFF *et al.*, 2012).

Atualmente compreende-se que a integridade dessa rede desempenha papel importante não apenas na eliminação de resíduos metabólicos, mas também na manutenção do microambiente neural, na modulação da resposta inflamatória e nos mecanismos relacionados à neurodegeneração (HABLITZ; NEDERGAARD, 2021).

1.3. Disfunção glinfática e sua possível relação com a neuroinflamação na Esclerose Múltipla

A disfunção do sistema glinfático pode comprometer a eficiência desses mecanismos de depuração, favorecendo o acúmulo de metabólitos potencialmente tóxicos e contribuindo para a manutenção de processos inflamatórios crônicos e neurodegenerativos. Pesquisas recentes

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sugerem associação entre alterações glinfáticas e diversas doenças neurológicas, incluindo condições neuroinflamatórias e neurodegenerativas (ZOU *et al.*, 2023).

A redução da depuração de solutos tem sido proposta como uma possível contribuição para a manutenção de ambientes neuroinflamatórios. Na EM, entretanto, a hipótese de que alterações glinfáticas favoreçam a retenção de mediadores inflamatórios ou de resíduos de mielina exige demonstração específica. Evidências gerais sobre transporte de fluidos e depuração cerebral não permitem concluir que esse mecanismo determine a persistência da inflamação ou a progressão da lesão neuronal em pessoas com a doença (HABLITZ; NEDERGAARD, 2021).

1.4. Avaliação do sistema glinfático por neuroimagem

Técnicas de ressonância magnética têm sido utilizadas para investigar indiretamente aspectos relacionados ao transporte perivascular. Entre elas, o índice DTI-ALPS é calculado a partir de medidas direcionais de difusão da água em regiões da substância branca. O índice não mede diretamente o fluxo de líquido cefalorraquidiano nem a remoção de solutos, e sua interpretação como indicador glinfático exige cautela, especialmente em doenças que alteram a microestrutura da substância branca, como a EM (BOHR *et al.*, 2022).

2. METODOLOGIA

2.1. Delineamento do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter exploratório e abordagem qualitativa. O processo metodológico foi desenvolvido em seis etapas: identificação do tema e definição da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; definição das estratégias de busca e bases de dados; seleção e categorização dos estudos; análise crítica dos achados; e síntese do conhecimento produzido.

A questão norteadora foi definida da seguinte forma: “De que maneira a disfunção do sistema glinfático pode influenciar a neuroinflamação e a progressão da incapacidade em indivíduos diagnosticados com Esclerose Múltipla?”, sendo estruturada a partir da estratégia mnemônica PCC (P- População: indivíduos diagnosticados com Esclerose Múltipla; C- Conceito: disfunção do sistema glinfático; C- Contexto: neuroinflamação e progressão da incapacidade associadas à doença).

2.2. Estratégia de Busca e Bases de Dados

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

As buscas foram realizadas entre janeiro e março de 2026 nas bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect e SciELO. De forma complementar, utilizou-se o Google Acadêmico para rastreamento adicional de literatura e identificação manual de referências relevantes. Foram utilizados descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e termos livres relacionados à temática, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Sintaxe de busca utilizada em cada fonte de dados, Brasil, 2026

Fontes de dados	Equações de busca
PubMed/MEDLINE	"Glymphatic System" AND "Multiple Sclerosis"; "Aquaporin-4" AND "Neuroinflammation"; "DTI-ALPS" AND "Multiple Sclerosis".
ScienceDirect	"Glymphatic System" AND "Multiple Sclerosis"; "Aquaporin-4" AND "Neuroinflammation"; "DTI-ALPS" AND "Multiple Sclerosis".
SciELO	"Glymphatic System" AND "Multiple Sclerosis"; "Aquaporin-4" AND "Neuroinflammation"; "DTI-ALPS" AND "Multiple Sclerosis".

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

2.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos originais, estudos observacionais, estudos experimentais, revisões sistemáticas e revisões narrativas publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol, disponíveis na íntegra e relacionados à associação entre sistema glinfático, neuroinflamação e Esclerose Múltipla. Considerando que a descrição do sistema glinfático ocorreu em 2012, estabeleceu-se como recorte temporal o período entre 2012 e 2026.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos científicos, relatos de caso isolados, artigos duplicados e estudos que abordavam exclusivamente outras doenças neurodegenerativas sem relação com mecanismos neuroinflamatórios ou desmielinizantes associados à Esclerose Múltipla.

O relato do processo de identificação e seleção das publicações foi organizado com adaptação das recomendações PRISMA 2020 para apresentação do fluxo de registros nesta revisão integrativa (PAGE *et al.*, 2021), conforme detalhado na Figura 1, contemplando as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos. A seleção foi realizada por dois revisores de forma independente, sendo as divergências resolvidas por consenso.

Foram identificados 18 registros no PubMed/MEDLINE, 24 na ScienceDirect, 2 na SciELO e 176 nas buscas complementares. Após a remoção de 42 duplicatas e 120 registros por outros motivos especificados, 58 registros foram submetidos à leitura de títulos e resumos. Após a leitura dos títulos e resumos, 20 estudos foram selecionados para leitura dos textos completos; nessa etapa, 9 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade, ou seja, por não abordarem a relação entre sistema glinfático e EM e/ou possuírem

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

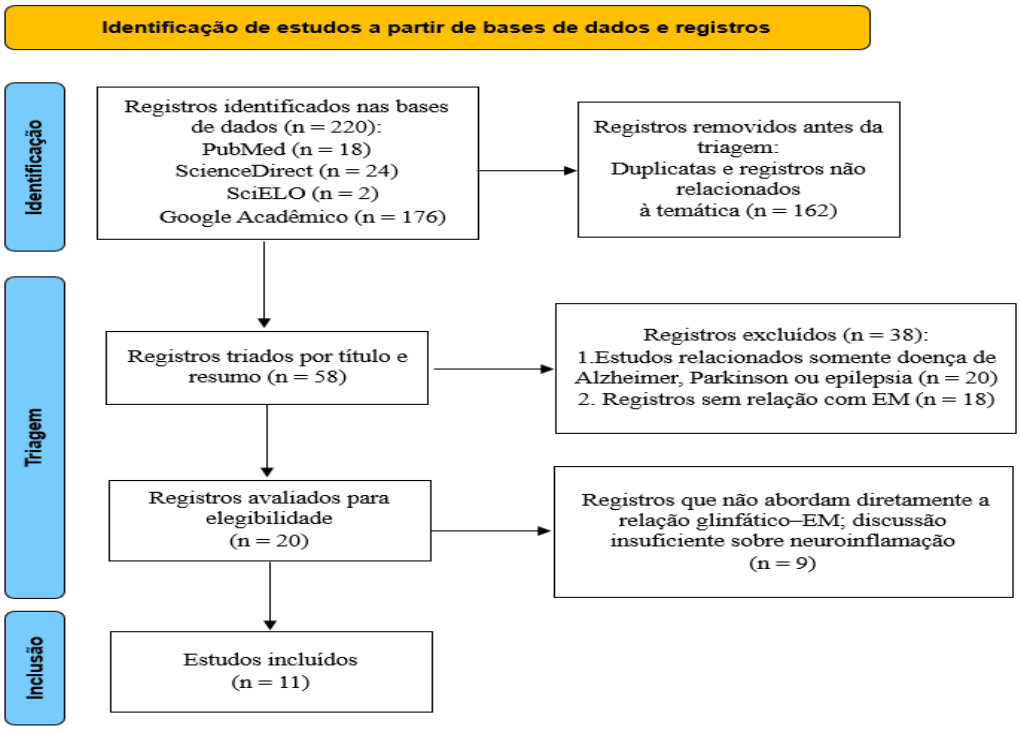
discussão insuficiente sobre neuroinflamação. Esse processo resultou em 11 publicações incluídas na presente revisão.

2.4. Análise dos Dados

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram organizados em uma matriz de análise contendo identificação de: autores, ano de publicação, população ou modelo experimental, relação direta ou indireta com EM, delineamento metodológico, objetivos, principais achados e limitações dos estudos.

A síntese dos resultados foi realizada de forma narrativa, buscando integrar evidências relacionadas aos mecanismos moleculares das aquaporinas, alterações glinfáticas observadas por neuroimagem e possíveis implicações clínicas na progressão da Esclerose Múltipla. As publicações foram diferenciadas em estudos clínicos com pessoas com EM, estudos experimentais e fontes secundárias. Os resultados de revisões foram utilizados para contextualização e interpretação dos mecanismos, sem serem contabilizados como confirmação independente dos estudos primários nelas citados.

Figura 1. Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos



Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Fonte: elaboração dos autores, com adaptação das recomendações de relato PRISMA 2020 (PAGE et al., 2021).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os 11 estudos incluídos na revisão estão sintetizados no Quadro 2. A amostra reuniu publicações com diferentes níveis de aproximação à questão investigada. Os estudos clínicos com pessoas com EM foram analisados separadamente dos modelos experimentais e das revisões gerais. Essa distinção orientou a síntese, de modo que achados sobre mecanismos glinfáticos em animais ou em outras condições neurológicas não fossem interpretados como demonstração direta de sua participação na progressão da EM.

O sistema glinfático atua como uma via funcional de depuração macroscópica do Sistema Nervoso Central, promovendo a troca entre o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o fluido intersticial para remoção de metabólitos e resíduos celulares do parênquima cerebral. Diferentemente do sistema linfático periférico, essa dinâmica ocorre através dos espaços perivasculares formados pelos prolongamentos astrocitários, especialmente pelos chamados pés astrocitários (ILIFF *et al.*, 2012).

Estudos experimentais demonstram que a integridade e a organização das aquaporinas-4 parecem participar dos mecanismos associados ao transporte glinfático em modelos experimentais. Segundo Mestre *et al.* (2018), a adequada polarização dessas proteínas permite a movimentação coordenada do líquido cefalorraquidiano ao longo dos espaços perivasculares, favorecendo a depuração de metabólitos cerebrais.

Na Esclerose Múltipla, evidências recentes sugerem que alterações inflamatórias crônicas podem comprometer essa organização estrutural e funcional das AQP4. Yang et al. (2023) observaram que processos neuroinflamatórios associados à gliose reativa podem modificar a arquitetura dos espaços perivasculares, reduzindo a eficiência da circulação glinfática e favorecendo a retenção de resíduos inflamatórios no tecido nervoso.

Além disso, Hablitz e Nedergaard (2021) destacam que a perda da polarização das aquaporinas-4 representa um dos principais mecanismos associados à disfunção glinfática em doenças neuroinflamatórias. Segundo os autores, a redistribuição difusa dessas proteínas compromete o direcionamento adequado do fluxo hídrico cerebral, reduzindo a eficiência da depuração metabólica.

Esses achados sugerem que a disfunção glinfática pode contribuir para a manutenção de um microambiente pró-inflamatório no Sistema Nervoso Central, favorecendo a persistência da ativação microglial e a progressão do dano neuronal. Embora ainda não exista consenso definitivo sobre a magnitude dessa participação na fisiopatologia da Esclerose Múltipla,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

diferentes estudos apontam que alterações no sistema glinfático podem atuar como mecanismo complementar à resposta imunológica clássica da doença (ZOU *et al.*, 2023).

A relação entre inflamação perivascular e comprometimento glinfático também tem sido descrita em estudos de neuroimagem e histopatologia. Yang et al. (2023) sugerem que o processo de gliose reativa presente nas placas de desmielinização pode alterar a complacência dos espaços perivasculares, dificultando a circulação do líquido cefalorraquidiano e favorecendo a estagnação de metabólitos inflamatórios.

De forma semelhante, Nedergaard e Goldman (2020) ressaltam que a falha nos mecanismos de depuração cerebral pode contribuir para a perpetuação da neuroinflamação crônica, especialmente em doenças neurodegenerativas associadas a processos inflamatórios persistentes. Entretanto, os autores destacam que grande parte das evidências disponíveis ainda deriva de modelos experimentais e estudos observacionais, sendo necessários estudos clínicos mais robustos para confirmação dessa associação na Esclerose Múltipla.

A associação entre alterações astrocitárias, redistribuição de AQP4 e mudanças no transporte perivascular não estabelece, por si só, a direção causal desses processos. Na interpretação dos estudos, deve-se considerar se a alteração glinfática foi medida diretamente no modelo investigado, inferida por marcadores indiretos ou apenas proposta como hipótese explicativa.

A funcionalidade do sistema glinfático apresenta estreita relação com os ciclos fisiológicos do sono, especialmente com o sono profundo de ondas lentas (estágio N3). Estudos experimentais demonstram que, durante o sono, ocorre aumento do espaço intersticial cerebral, favorecendo a circulação do líquido cefalorraquidiano e a remoção de metabólitos acumulados durante a vigília (HABLITZ; NEDERGAARD, 2021).

Nesse contexto, distúrbios do sono frequentemente observados em indivíduos com Esclerose Múltipla podem exercer impacto indireto sobre a eficiência da depuração glinfática. Reddy e Van Der Werf (2020) destacam que condições como insônia, apneia obstrutiva do sono e fragmentação do sono estão associadas ao comprometimento da homeostase cerebral e à manutenção de mediadores inflamatórios no tecido nervoso.

Além disso, pacientes com Esclerose Múltipla frequentemente apresentam sintomas como fadiga crônica, alterações cognitivas e redução do desempenho funcional, manifestações que alguns autores relacionam, ainda de forma preliminar, a possíveis alterações na dinâmica glinfática cerebral (ZOU *et al.*, 2023). Entretanto, essa associação ainda necessita de validação clínica mais robusta, considerando a natureza multifatorial desses sintomas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Hablitz e Nedergaard (2021) ressaltam que o sono não representa apenas um estado fisiológico de repouso, mas também um período de intensa atividade de depuração metabólica cerebral. Dessa forma, alterações persistentes na arquitetura do sono poderiam favorecer o acúmulo de metabólitos inflamatórios, proteínas pró-inflamatórias e fragmentos celulares, contribuindo para a manutenção da neuroinflamação crônica.

Outro aspecto relevante discutido na literatura refere-se à influência da disfunção glinfática sobre os processos de remielinização. Estudos sugerem que o acúmulo de resíduos mielínicos no espaço intersticial pode dificultar a diferenciação dos precursores de oligodendrócitos e comprometer os mecanismos de reparo da bainha de mielina (YANG *et al.*, 2023). Assim, a falha na depuração glinfática poderia atuar não apenas na perpetuação da inflamação, mas também na limitação da regeneração tecidual.

Apesar dessas hipóteses, observa-se que grande parte das evidências disponíveis ainda deriva de modelos experimentais e estudos observacionais, existindo escassez de estudos longitudinais capazes de estabelecer relação causal direta entre disfunção glinfática e progressão clínica da Esclerose Múltipla.

Nesse cenário, técnicas avançadas de neuroimagem têm sido utilizadas para investigar indiretamente a funcionalidade do sistema glinfático em humanos. Entre elas, destaca-se a técnica Diffusion Tensor Imaging Along the Perivascular Space (DTI-ALPS), baseada em ressonância magnética, que avalia o movimento das moléculas de água ao longo dos espaços perivasculares cerebrais (BOHR *et al.*, 2022).

Alterações no índice DTI-ALPS têm sido investigadas como possíveis indicadores indiretos de mudanças relacionadas ao transporte perivascular. Entretanto, esse índice não mede diretamente o fluxo glinfático nem a remoção de metabólitos cerebrais. Sua possível utilização como biomarcador na esclerose múltipla permanece investigacional e exige cautela na interpretação dos resultados (ZOU *et al.*, 2023).

Estudos clínicos utilizaram o índice DTI-ALPS para investigar possíveis alterações relacionadas ao transporte perivascular em pessoas com esclerose múltipla. Carotenuto *et al.* (2022) observaram associações entre esse índice, medidas de dano cerebral e incapacidade. Margoni *et al.* (2024), por sua vez, investigaram sua relação com o comprometimento cognitivo em pacientes pediátricos com EM. Esses achados devem ser interpretados como associações observacionais, sem estabelecer que alterações glinfáticas sejam a causa da incapacidade ou das alterações cognitivas.

Entretanto, Bohr *et al.* (2022) ressaltam que ainda existem limitações metodológicas importantes relacionadas à padronização da técnica DTI-ALPS, incluindo variabilidade dos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

protocolos de aquisição das imagens, tamanho reduzido das amostras estudadas e ausência de critérios uniformes de interpretação dos resultados.

A possível relação entre alterações glinfáticas e progressão da incapacidade independente de surtos constitui uma questão para pesquisas futuras. As evidências reunidas nesta revisão não permitem estabelecer que a disfunção glinfática explique esse processo. Para investigar essa hipótese, são necessários estudos longitudinais que avaliem a relação entre parâmetros de neuroimagem e evolução clínica, considerando outros fatores associados à progressão da EM.

As perspectivas terapêuticas relacionadas ao sistema glinfático vêm despertando interesse crescente na literatura científica, principalmente pela possibilidade de complementar as terapias imunomoduladoras tradicionais utilizadas na Esclerose Múltipla. Nesse contexto, o foco das investigações recentes concentra-se na tentativa de otimizar os mecanismos de depuração cerebral e reduzir a persistência de mediadores inflamatórios no parênquima neural (HABLITZ; NEDERGAARD, 2021).

Entre as estratégias não farmacológicas discutidas na literatura, destaca-se o exercício físico aeróbico, que pode favorecer a dinâmica glinfática por meio do aumento da pulsação arterial e da melhora da circulação cerebral. Estudos experimentais sugerem que a atividade física regular contribui para a manutenção da homeostase neural, podendo exercer efeitos indiretos sobre mecanismos inflamatórios e neurodegenerativos (REDDY; VAN DER WERF, 2020).

Além disso, a higiene do sono e o tratamento de distúrbios relacionados ao sono vêm sendo considerados fatores potencialmente relevantes na preservação da funcionalidade glinfática. Considerando que a atividade de depuração cerebral apresenta maior eficiência durante o sono profundo, alterações persistentes na arquitetura do sono podem comprometer a remoção adequada de metabólitos e favorecer a manutenção da neuroinflamação (HABLITZ; NEDERGAARD, 2021).

No campo farmacológico, pesquisas experimentais buscam compreender de que maneira a modulação das aquaporinas-4 pode influenciar o fluxo glinfático e os mecanismos de neuroinflamação. Alguns estudos investigam substâncias capazes de restaurar parcialmente a polarização das AQP4 ou reduzir alterações inflamatórias perivasculares associadas à disfunção glinfática (YANG *et al.*, 2023). Contudo, essas abordagens ainda permanecem em estágios iniciais de investigação, sem aplicação clínica consolidada na Esclerose Múltipla.

Da mesma forma, técnicas de neuroimagem funcional, especialmente o índice DTI-ALPS, vêm sendo estudadas como possíveis ferramentas auxiliares para monitoramento indireto

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

da atividade glinfática cerebral (BOHR *et al.*, 2022). A eventual aplicação desses parâmetros na avaliação prognóstica e no monitoramento terapêutico dependerá de estudos longitudinais que confirmem sua validade e reprodutibilidade em pessoas com EM.

Entretanto, observa-se que o conhecimento científico acerca da relação entre sistema glinfático e Esclerose Múltipla ainda apresenta limitações importantes. A maior parte das evidências disponíveis deriva de estudos experimentais, revisões narrativas e pesquisas observacionais, existindo escassez de estudos clínicos prospectivos capazes de estabelecer relações causais definitivas.

Além disso, há significativa heterogeneidade metodológica entre os estudos, especialmente em relação às técnicas de neuroimagem utilizadas, critérios de avaliação glinfática e padronização dos biomarcadores analisados. Essas limitações dificultam a comparação direta entre os achados e reforçam a necessidade de pesquisas futuras mais robustas e padronizadas.

Apesar dessas limitações, os estudos revisados sugerem que o sistema glinfático representa um componente potencialmente relevante na compreensão da fisiopatologia da Esclerose Múltipla. A interação entre neuroinflamação, alterações perivasculares, disfunção das aquaporinas e falhas nos mecanismos de depuração cerebral pode contribuir para a manutenção do dano neuronal e para a progressão clínica da doença.

Dessa forma, a incorporação dos mecanismos glinfáticos à investigação da Esclerose Múltipla amplia a compreensão tradicionalmente centrada apenas na resposta imunológica periférica, permitindo considerar também aspectos relacionados à homeostase cerebral, neurodegeneração e mecanismos de reparo tecidual.

Quadro 2: Síntese dos estudos incluídos na revisão integrativa

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais achados	Limitações
Iliff *et al.* (2012)	Estudo experimental	Descrever o sistema glinfático e sua dinâmica no SNC	Demonstrou a existência de uma via perivascular responsável pela depuração de metabólitos cerebrais dependente das aquaporinas-4	Estudo realizado em modelo animal
Nedergaard; Goldman (2020)	Revisão narrativa	Discutir a falência glinfática na neurodegeneração	Evidenciou associação entre disfunção glinfática e processos neurodegenerativos crônicos	Ausência de validação clínica ampla
Mestre *et al.* (2018)	Estudo experimental	Avaliar o papel das aquaporinas-4 no transporte glinfático	Demonstrou que a polarização das AQP4 influencia diretamente a eficiência do	Pesquisa baseada em modelos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais achados	Limitações
			fluxo glinfático	experimentais
Hablitz; Nedergaard (2021)	Revisão narrativa	Analisar mecanismos fisiológicos do sistema glinfático	Destacou a relação entre sono, homeostase cerebral e depuração glinfática	Necessidade de estudos clínicos adicionais
Bohr *et al.* (2022)	Revisão narrativa	Avaliar métodos de imagem relacionados ao sistema glinfático	Apontou potencial da técnica DTI-ALPS como biomarcador funcional indireto	Heterogeneidade metodológica dos estudos
Zou *et al.* (2023)	Revisão narrativa	Investigar alterações glinfáticas em doenças neurológicas	Identificou associação entre disfunção glinfática e neuroinflamação	Escassez de estudos específicos em EM
Yang *et al.* (2023)	Revisão narrativa	Discutir alterações perivasculares em doenças neuroinflamatórias	Relacionou gliose reativa e comprometimento dos espaços perivasculares	Evidências predominantemente observacionais
Hauser; Cree (2020)	Revisão clínica	Revisar aspectos fisiopatológicos e terapêuticos da EM	Evidenciou persistência da progressão da doença apesar do controle inflamatório	Não aborda especificamente sistema glinfático
Reddy; Van Der Werf (2020)	Revisão narrativa	Analisar a relação entre sono e funcionalidade do sistema glinfático	Distúrbios do sono comprometem a homeostase cerebral e a depuração glinfática, favorecendo a manutenção de mediadores inflamatórios	Evidências majoritariamente indiretas e experimentais
Carotenuto *et al.* (2022)	Estudo observacional (transversal; humanos com EM; DTI-ALPS)	Avaliar o comprometimento glinfático na EM e sua relação com dano cerebral e incapacidade	Menor índice DTI-ALPS associado a maior incapacidade e dano tecidual, com comprometimento mais acentuado nas formas progressivas	Desenho transversal; amostra de centro único
Margoni *et al.* (2024)	Estudo observacional (EM pediátrica; DTI-ALPS)	Investigar a relação entre disfunção glinfática e comprometimento cognitivo na EM pediátrica	Disfunção glinfática associada a pior desempenho cognitivo	População específica (pediátrica); desenho transversal

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu analisar as evidências científicas relacionadas à participação do sistema glinfático na fisiopatologia da Esclerose Múltipla, especialmente no que

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

se refere aos mecanismos de neuroinflamação, alterações perivasculares e possíveis repercussões sobre a progressão clínica da doença.

Os estudos revisados sugerem que a disfunção glinfática pode representar um mecanismo complementar envolvido na manutenção do microambiente pró-inflamatório no Sistema Nervoso Central. Alterações relacionadas à polarização das aquaporinas-4, à gliose reativa e à dinâmica dos espaços perivasculares parecem influenciar a eficiência dos processos de depuração metabólica cerebral, podendo contribuir para a persistência da neuroinflamação e do dano neuronal.

Além disso, observou-se crescente interesse científico na utilização de técnicas de neuroimagem funcional, especialmente o índice DTI-ALPS, como ferramenta indireta para avaliação da atividade glinfática cerebral. Embora os resultados disponíveis sejam promissores, ainda existem limitações metodológicas importantes relacionadas à padronização dessas técnicas e à escassez de estudos clínicos prospectivos de maior escala.

Outro aspecto relevante identificado na literatura refere-se à associação entre sono, homeostase cerebral e funcionalidade glinfática. Evidências experimentais sugerem que alterações persistentes na qualidade do sono podem comprometer os mecanismos de depuração cerebral, favorecendo a manutenção de mediadores inflamatórios no tecido nervoso. Entretanto, a relação causal entre essas alterações e a progressão clínica da Esclerose Múltipla ainda necessita de maior esclarecimento científico.

Apesar dos avanços observados nas pesquisas recentes, verifica-se que o conhecimento sobre a relação entre sistema glinfático e Esclerose Múltipla permanece em desenvolvimento. Grande parte das evidências disponíveis deriva de estudos experimentais, revisões narrativas e pesquisas observacionais, o que limita a generalização dos achados e reforça a necessidade de investigações futuras mais robustas.

Esta revisão apresenta limitações relacionadas à heterogeneidade dos delineamentos incluídos, à predominância de evidências indiretas e ao número restrito de estudos clínicos específicos em pessoas com EM. Além disso, a ausência de avaliação padronizada da qualidade metodológica e de detalhamento integral das estratégias de busca limita a apreciação da robustez das evidências e a reprodutibilidade da revisão. Essas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados e impedem conclusões causais sobre a participação da disfunção glinfática na progressão da doença.

Nesse contexto, novos estudos clínicos e longitudinais poderão contribuir para melhor compreensão da participação do sistema glinfático nos mecanismos fisiopatológicos da

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Esclerose Múltipla, bem como para avaliação do potencial uso de biomarcadores glinfáticos no monitoramento da progressão da doença e da resposta terapêutica.

Dessa forma, conclui-se que a incorporação dos mecanismos glinfáticos à investigação da Esclerose Múltipla amplia a compreensão tradicional da doença, permitindo considerar não apenas os processos imunológicos periféricos, mas também aspectos relacionados à homeostase cerebral, neurodegeneração e mecanismos de reparo tecidual.

REFERÊNCIAS

BOHR, T. *et al.* The glymphatic system: Current understanding and modeling. iScience, v. 25, n. 9, p. 104987, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104987.

CAROTENUTO, A. *et al.* Glymphatic system impairment in multiple sclerosis: relation with brain damage and disability. Brain, v. 145, n. 8, p. 2785–2795, 2022. DOI: https://doi.org/10.1093/brain/awab454.

HABLITZ, L. M.; NEDERGAARD, M. The glymphatic system: A novel component of fundamental neurobiology. The Journal of Neuroscience, v. 41, n. 37, p. 7698–7711, 2021. DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0619-21.2021.

HAUSER, S. L.; CREE, B. A. C. Treatment of multiple sclerosis: A review. American Journal of Medicine, v. 133, n. 12, p. 1380–1390, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049.

ILIFF, J. J. *et al.* A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β. Science Translational Medicine, v. 4, n. 147, p. 147ra111, 2012. DOI: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748.

MARGONI, M. *et al.* Cognitive impairment is related to glymphatic system dysfunction in pediatric multiple sclerosis. Annals of Neurology, v. 95, n. 6, p. 1080–1092, 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.26911.

MESTRE, H. *et al.* Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. eLife, v. 7, e40070, 2018. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.40070.

NEDERGAARD, M.; GOLDMAN, S. A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science, v. 370, n. 6512, p. 50–56, 2020. DOI: https://doi.org/10.1126/science.abb8739.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, p. n71, 2021. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.n71.

REDDY, O. C.; VAN DER WERF, Y. D. The sleeping brain: harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. Brain Sciences, v. 10, n. 11, p. 868, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/brainsci10110868.

REICH, D. S.; LUCCHINETTI, C. F.; CALABRESI, P. A. Multiple sclerosis. New England Journal of Medicine, v. 378, n. 2, p. 169–180, 2018. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra1401483.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

YANG, A. C. *et al.* Perivascular spaces in neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. Nature Reviews Neurology, v. 19, n. 5, p. 285–302, 2023. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.10.024.

ZOU, W. *et al.* Glymphatic dysfunction and neuroinflammation in neurological diseases: Emerging evidence and clinical implications. Frontiers in Neuroscience, v. 17, p. 1189452, 2023. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12768017/.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.