



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE

GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

LUANA CANGIRANA SENTO-SÉ MAGALHÃES

**O SISTEMA NERVOSO CENTRAL E O SISTEMA LINFÁTICO:
IMPLICAÇÕES IMUNOLÓGICAS**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina, sob orientação da Prof(a) Maria Creuza Barros.

BRASÍLIA, BRASIL

2015

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Joaquim Sérgio e Zelma, pela determinação e luta na minha formação e dos meus irmãos. Sei que eles não mediram esforços pra que este sonho se realizasse, sem o amor, compreensão e confiança deles nada disso seria possível. Obrigada por encerrarem essa etapa tão importante da minha vida sempre me apoiando.

À minha querida orientadora, Maria Creuza Barros, pela paciência e sabedoria no pouco tempo que lhe coube. Obrigada por me amparar no momento em que mais precisei e por confiar, apesar das limitações, na minha capacidade para realizar um trabalho tão complexo em um período tão curto de tempo. Obrigada pelas palavras de incentivo que não me deixaram desistir.

À minha irmã, Adyr, por estar sempre ao meu lado. Você foi a pessoa que compartilhei os momentos mais íntimos de tristeza e alegria.

Ao meu irmão, Gabriel, por toda compreensão. Sei de todos os esforços que fez por mim. Sem você essa conquista não seria alcançada.

Ao meu namorado, Phelipe, pelo amor e companheirismo, principalmente na minha falta de paciência no decorrer desse trabalho. Com você minha vida tem sentido.

Ao meu irmão-cunhado, Janderson, pelo cuidado. Obrigada por estar presente em todos os momentos.

Aos amigos de infância por estarem comigo nesses quase quatro anos, mesmo estando longe. Obrigada por todos os momentos que passamos, pela força e pela amizade verdadeira que sempre viverá.

Aos amigos que conquistei na faculdade, em especial à Bianca e Cláudia, que viveram comigo todas as aflições e alegrias das experiências na faculdade. Que tenhamos sabedoria para cultivar essa amizade.

A todos os mestres por me proporcionar desenvolvimento intelectual e amadurecimento pessoal. Obrigada não somente por terem transmitido conhecimento, mas também, por me ensinarem a aprender.

É difícil agradecer todas as pessoas que de algum modo, nos momentos serenos e/ou apreensivos, fizeram ou fazem parte da minha vida, por isso agradeço a todos que sabem que moram em meu coração.

O sistema nervoso central e o sistema linfático: implicações imunológicas

Luana Cangirana Sento-Sé Magalhães¹
Maria Creuza Barros²

Resumo

A barreira hematoencefálica é uma estrutura endotelial altamente especializada que, em conjunto com pericitos, astrócitos e micróglia, separa parcialmente os componentes do sangue dos neurônios. Já o sistema linfático possui uma grande importância na resposta imunitária da periferia. Por acreditar que o sistema nervoso central (SNC) fosse desprovido desses vasos, muitas inquietações a respeito de sua imunologia existem. Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo apresentar o que se conhece sobre a resposta imunológica do SNC, a descoberta de vasos linfáticos no SNC e a interação entre eles. Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica do tipo narrativa ou tradicional. A partir da literatura estudada pôde-se concluir que a falta de drenagem eficiente e a infiltração exacerbada de leucócitos no SNC estão associadas a doenças neurodegenerativas e, que os vasos linfáticos meníngeos podem ser a via dessas desordens.

Palavras chave: Sistema linfático, sistema glinfático, micróglia, imunologia do sistema nervoso central, barreira hematoencefálica e vasos linfáticos meníngeos.

The central nervous system and lymphatic system: immunological implications

Abstract

The blood brain barrier is a highly specialized endothelium structure which, together with pericytes, astrocytes and microglia, partially separated blood components of the neurons. On the other hand the lymphatic system has a great importance in the immune response in the periphery. Believing that the central nervous system (CNS) were devoid of lymphatics vessels, many concerns regarding its immunology exists. Therefore, the aim of this study was to present what is known about the immune response in the CNS, the discovery of lymphatic vessels in the CNS and the interaction between them. This is a literature review of research of narrative or traditional type. From the literature studied it was concluded that the lack of efficient drainage and exaggerated leukocyte infiltration in the CNS are associated with neurodegenerative diseases and the meningeal lymphatics vessels can be involved in these disorders.

Keywords: Lymphatic system, glymphatic system, microglia, central nervous system Immunology, blood-brain barrier and meningeal lymphatics vessels.

¹Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

²Doutora em Biologia Molecular pela UNB, Professora de Biomedicina no Centro Universitário de Brasília.

1. Introdução

As observações de Paul Ehrlich no final do século XIX em que corantes solúveis em água injetados na circulação periférica mancharam todos os órgãos, exceto o cérebro, forneceu a primeira indicação de que o sistema nervoso central (SNC) era anatomicamente separado do resto do corpo. Estudos subsequentes por Edwin Goldmann, mostrando que o corante injetado no fluido espinhal não manchava tecidos periféricos, confirmou a ideia de que o cérebro era um compartimento anatomicamente isolado. O trabalho de Peter Medawar em 1948, sobre a rejeição do enxerto, forneceu algumas das primeiras evidências experimentais indicando que o cérebro poderia não ser um local imunologicamente intacto (WILSON; WENINGER; HUNTER, 2010). Estas experiências demonstraram que os transplantes de pele no cérebro de animais menos complexos não provocavam uma resposta imunitária, mas se antes eles fossem expostos a antígenos, o enxerto seria rejeitado (MEDAWAR, 1948). Agora é apreciado que estes acontecimentos envolvem a capacidade de uma resposta imunitária adaptativa específica do enxerto ser ativada na periferia, ascender ao SNC e mediar a rejeição do tecido estranho (KIM et al., 2008). E finalmente em 2015, Antoine Louveau provou a ligação entre o corpo e o cérebro através da descoberta de vasos linfáticos no SNC (LOUVEAU et al., 2015).

O SNC tem sido reconhecido como um local de privilégio imunológico, no entanto, as respostas imunitárias são comuns. Uma barreira para a compreensão da sua imunologia é a complexidade dos seus tecidos. Estas respostas podem ser mediadas por micróglia e astrócitos residentes, que são células da resposta imune inata, sem influência direta da periferia. Além disso, o SNC possui respostas imunes adaptativas contra antígenos, que são iniciadas na periferia, sem interação com a resposta inata. No entanto, a micróglia e astrócitos também se envolvem em interação cruzada com as células T, que se infiltram no SNC, e com outros componentes (RANSOHOFF; BROWN, 2012).

Micróglia é uma população de células mielóides residente do parênquima do sistema nervoso central. Alguns imunologistas e neurocientistas negaram sua existência até o final do século XX. No entanto, Pio del Rio, um neuroanatomista espanhol, foi o primeiro a dividir o elemento que estava ao lado dos neurônios e astrócitos, em

oligodendróglia e micróglia em 1932 (TAMBUYZER; PONSARTS; NOUWEN, 2009).

A origem da micróglia é uma questão que já causou muita controvérsia. No entanto, existe uma forte evidência em favor da teoria que a micróglia é derivada embriologicamente de mesoderma, que é um folheto germinativo do qual derivam os tecidos conjuntivos, os músculos, os sistemas urogenital e vascular e os revestimentos das cavidades do corpo (STREIT; GRAEBER; KREUTZBERG, 1988).

Células microgliais são ativos sensores de distúrbios em seu microambiente, capaz de elaborar um espectro diversificado de respostas a restaurar a homeostase tecidual. Ela entra em contato com outras células liberando citocinas no líquido cefalorraquidiano (LCR) (GOMEZ-NICOLA; PERRY, 2014).

O LCR é um líquido que ocupa os ventrículos cerebrais, o canal central da medula e o espaço subaracnóideo. Ele não foi realmente descoberto em seu estado líquido de matéria até o início do século XVI. Levou mais três séculos para que os médicos se tornassem conscientes de sua localização cerebrospinal. Existe um consenso histórico que Domenico Cotugno foi o primeiro a descobrir o líquido cefalorraquidiano em 1764 através da pesquisa experimental pós-morte durante autópsias. Ele foi o primeiro a descrever o líquido no espaço subaracnóideo em torno da medula espinal. O nome "líquor" foi introduzido por François Magendie na primeira metade do século XIX. Magendie foi o primeiro a descobrir um método de medição de pressão de fluido cerebrospinal e foi capaz de estabelecer as bases científicas para o desenvolvimento da pesquisa dinâmica desse fluido (HERBOWSKI, 2013).

Antes do tubo neural se fechar, ele é preenchido com fluido de fonte desconhecida que é o precursor do líquido cefalorraquidiano secretado pelos plexos coróides. Esses plexos surgem num momento em que o cérebro é mal vascularizado, por isso têm um papel mais importante na nutrição do cérebro imaturo. Já no adulto, a principal função é proteção mecânica. Após o fechamento do tubo neural, os plexos coróides começam a aparecer como invaginações de tecido epitelial derivado do mesoderma que empurram os locais de formação dos ventrículos cerebrais para dentro do tubo neural. Os plexos coróides aparecem na ordem de IV ventrículo, ventrículo lateral, e III ventrículo (DZIEGIELEWSKA et al., 2001).

Uma das características do sistema nervoso central é a falta de um sistema de drenagem linfática clássico. Embora seja aceito que ele é sujeito à vigilância, os mecanismos que regem a entrada e saída de células imunes permanecem pouco

entendidos. Louveau e colaboradores descobriram nas meninges, vasos linfáticos funcionais que revestem os seios durais e que são portas de entrada e saída de células T. Estas estruturas expressam todos os marcadores moleculares de células endoteliais linfáticas e são capazes de transportar tanto fluido como células do sistema imunológico no líquido cefalorraquidiano até os linfonodos cervicais profundos. A localização única desses vasos, de difícil marcação, pôde ter impedido a sua descoberta até à data, assim contribuindo ao conceito de longa data da ausência de vascularização linfática no SNC (LOUVEAU et al., 2015).

O trabalho de Louveau e colaboradores é bastante inovador e veio para quebrar muitos paradigmas. Já a resposta inflamatória no SNC é uma questão pouco conhecida e muito importante no desenvolvimento de várias doenças. Portanto, o objetivo desse trabalho é apresentar a imunologia do SNC, a descoberta da presença de vasos linfáticos no SNC e suas interações.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica do tipo narrativa ou tradicional, que segundo Rother (2007 p.1) constitui “[...] basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revista impressas e/ou eletrônicas na interpretação e análise crítica[...]”.

Os artigos científicos foram localizados por meio de uma busca realizada nas bases de dados EBSCO, BIREME, GOOGLE ACADEMICO e PUBMED, utilizando os descritores “sistema linfático”, “sistema glinfático”, “micróglia”, “imunologia do sistema nervoso central”, “barreira hematoencefálica” e “vasos linfáticos meníngeos”. Esses também foram pesquisados na língua inglesa. Foram utilizados 49 artigos do ano de 1948 a 2015, nos idiomas português e inglês.

Após a busca na literatura, foi realizada a seleção dos artigos de interesse e definidos os quais seriam utilizados, identificando conceitos e aspectos relevantes à construção do estudo.

3. Desenvolvimento

3.1-Imunologia no SNC e na periferia

O sistema imunitário do SNC tem dois componentes principais, um inato e um adaptativo. A imunidade inata é caracterizada por uma resposta mais rápida ao perigo e não envolve anticorpos ou receptores específicos para o antígeno em linfócitos T. Já a imunidade adaptativa envolve uma célula T específica para um antígeno, e uma resposta com uma orquestra de anticorpos para algum componente presente no cérebro ou na medula espinhal (BHAT; STEINMAN, 2009).

A resposta imune inata da periferia representa uma defesa primária. Um componente dessa resposta são as células dendríticas, elas desempenham um papel crucial na iniciação de respostas de células T, endocitando os antígenos em tecidos, processando-os em pequenos péptidos e, em seguida, exibindo-os na sua superfície associada com moléculas MHC II. Depois elas migram através de vasos linfáticos aferentes para linfonodos e apresentam o antígeno às células T, que irão se dirigir ao local e recrutar mais células para combater a infecção (RANSOHOFF; ENGELHARDT, 2012).

Já resposta imune inata do SNC também representa uma defesa primária e imediata, mas, não seletiva, alcançada através das ações de várias moléculas (por exemplo, o fator de necrose tumoral (TNF) e outras citocinas) que são tipicamente produzidos a partir da micróglia (KIM et al., 2015).

3.2-A micróglia e a resposta imune inata e adaptativa

A micróglia é derivada dos macrófagos do saco vitelino. Eles migram para o parênquima encefálico muito cedo durante o desenvolvimento e se mantêm até a fase adulta através da proliferação local na gestação e no período pós-natal. No entanto, durante determinados estados inflamatórios, o recrutamento de monócitos e outras células progenitoras derivadas da medula óssea pode complementar a população microglial, mas se esse complemento será temporário ou não, ainda é desconhecido (GINHOUX et al., 2013). Nos seres humanos, a população de micróglia varia entre 0,5% a 16,6% do total de células no cérebro (GOMEZ-NICOLA; PERRY, 2014). Ela permanece quiescente até alguma lesão ou infecção, onde ativa as células inflamatórias para executar funções efetoras ou apresentadora de antígeno(APC) (OLSON; MILLER, 2004).

O potencial da micróglia de reagir a quase qualquer tipo de perturbação de homeostase do SNC, tem sido muitas vezes visto como um interruptor on-off (GOMEZ-NICOLA; PERRY, 2014). Reconhecer e responder a patógenos e lesões é a função primordial da

microglia. Ela possui muitos mecanismos de defesa. Como não há células dendríticas no SNC, a microglia tem que lidar diretamente com patógenos e danos nos tecidos. Apesar de origens embrionárias diferentes, a microglia está relacionada com os macrófagos teciduais (RANSOHOFF; BROWN, 2012). Ela elimina necrose, bactérias durante infecções, células em apoptose durante o desenvolvimento ou doença, remove detritos apoptóticos e promove manutenção de morte celular silenciosa através da fagocitose (GOMEZ-NICOLA; PERRY, 2014).

Ao contrário de imunidade inata, a imunidade adaptativa é uma especialista na resposta imunitária que é mediada por linfócitos T e linfócitos B a partir de órgãos do sistema imune (KIM et al., 2008).

O cérebro representa um participante importante na resposta imunitária adaptativa. Baseado em resultados obtidos com modelos *in vitro* e *in vivo*, citocinas são produzidas a partir de células do sistema imune inato (OLSON; MILLER, 2004). Em muitas circunstâncias, células residentes não conseguem combater a inflamação e recruta células inflamatórias. A microglia secreta IL-1 β e IL-18, que por sua vez, irão induzir a produção de uma cascata de citocinas inflamatórias. Essas citocinas diminuem a função de barreira hematoencefálica, aumentam a adesão dos leucócitos no endotélio e, conseqüentemente, permite a passagem de células do sistema imune adaptativo para combater a inflamação (RANSOHOFF; BROWN, 2012).

Embora a capacidade de reconhecer infecções no SNC seja necessária para limitar a replicação de agentes patogênicos, esta resposta nem sempre é benéfica. Estudos em um camundongo com doença motora nos neurônios mostraram que a deleção do gene que ativa a microglia, aumentou o tempo de vida dele. Já a penetração de leucócitos no SNC pode contribuir para a patogênese de diversas doenças neurodegenerativas, incluindo Parkinson e Alzheimer (WILSON; WENINGER; HUNTER, 2010).

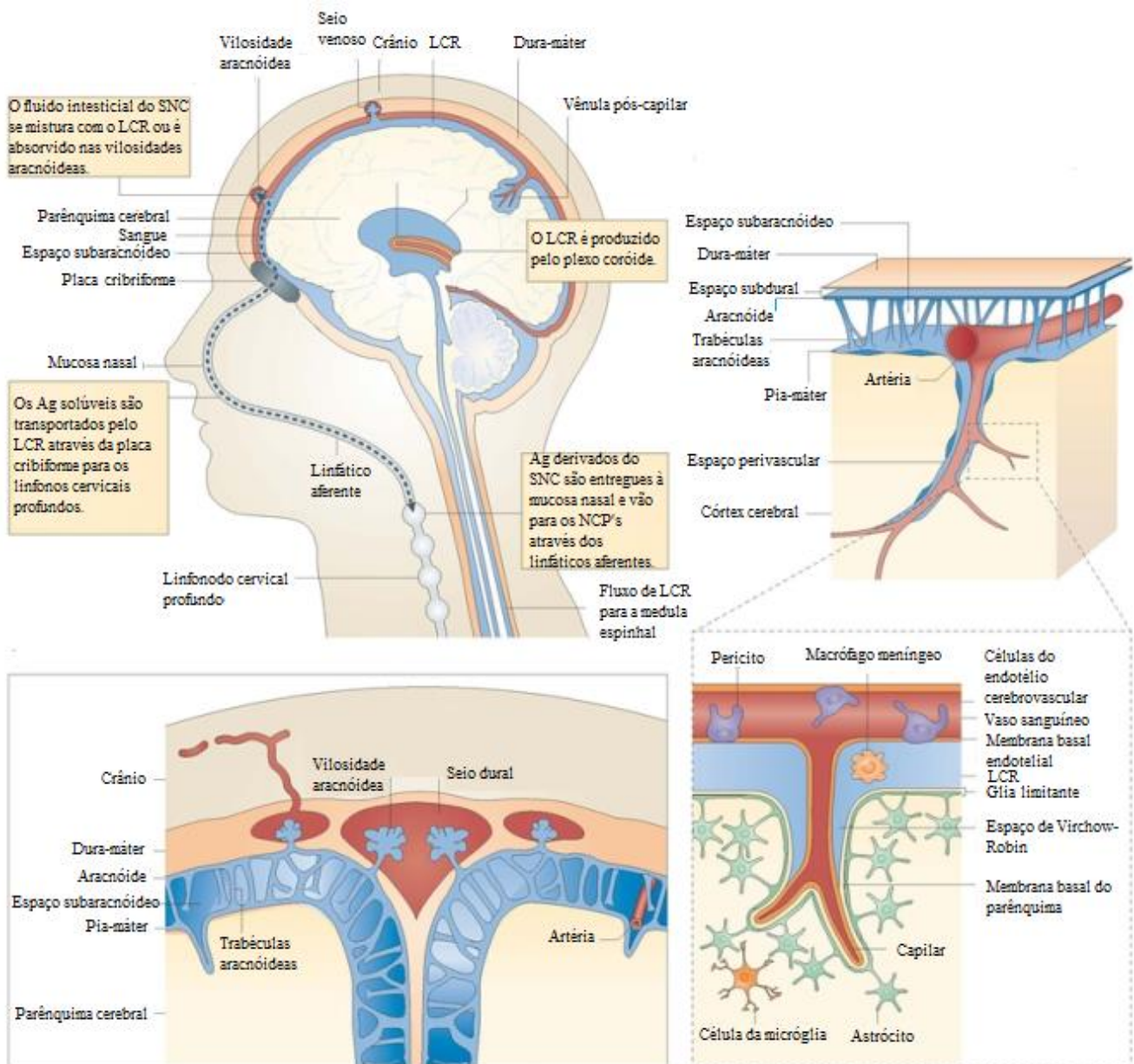
3.3-Estruturas e rotas de entrada e saída de leucócitos do SNC

O líquido de indivíduos saudáveis contém entre 1.000 a 3.000 células por ml, sendo células T $\geq 90\%$ do total delas. As células T constitutivamente monitoram o SNC através líquido cefalorraquidiano no interior do espaço subaracnóideo, onde encontram uma grande variedade de células apresentadoras de antígenos (APCs), permitindo que os macrófagos e

outros APCs meníngeos experimentem a gama completa de antígenos do SNC no espaço subaracnóideo (RANSOHOFF; ENGELHARDT, 2012).

Para entender os obstáculos que existem para as células imunitárias ascenderem ao cérebro, é importante conhecer um pouco de sua anatomia e saber as possíveis rotas de entrada (WILSON; WENINGER; HUNTER, 2010). O cérebro é revestido pela meninge, e essa possui três membranas: a dura-máter (externa, em contato com o crânio), a aracnóide (intermediária), e a pia-máter (interior, em contato com o encéfalo) (BRINKER et al., 2014) (figura 1).

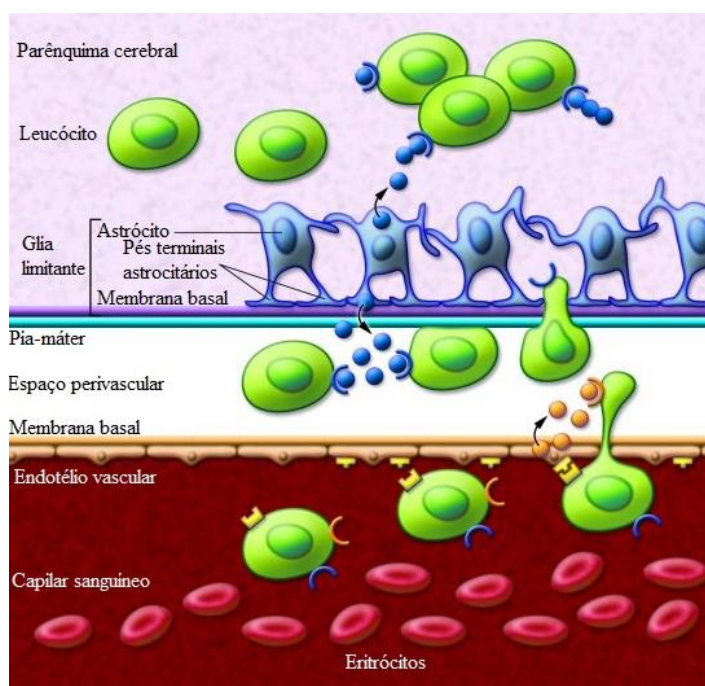
Figura 1: Imunologia do SNC



Fonte: Adaptado de RANSOHOFF e ENGELHARDT (2009).

Para chegar ao parênquima cerebral, os leucócitos precisam atravessar uma estrutura histológica que impede e/ou dificulta a sua passagem e de substâncias provenientes do sangue para o SNC, a barreira hematoencefálica (BHE) (VIEIRA, SOUSA, 2013). Ela é constituída por uma fina lâmina basal e por células endoteliais que ficam alinhadas com os capilares cerebrais. Essas células especializadas e complexas possuem junções íntimas e muitas moléculas de adesão (KLEINE; BENES, 2006). Os pericitos são células que se ligam às células endoteliais, permitindo a comunicação e estabilidade vascular, contribuindo assim, para a formação e a manutenção da BHE (VIEIRA, SOUSA, 2013). Depois de cruzar a BHE, os leucócitos ainda precisam atravessar a glia limitante para chegar ao parênquima cerebral. Ela é composta por astrócitos e se encontra entre a pia-máter e o tecido nervoso, (WILSON; WENINGER; HUNTER, 2010) (figura 2).

Figura 2: Passagem de leucócitos pela BHE

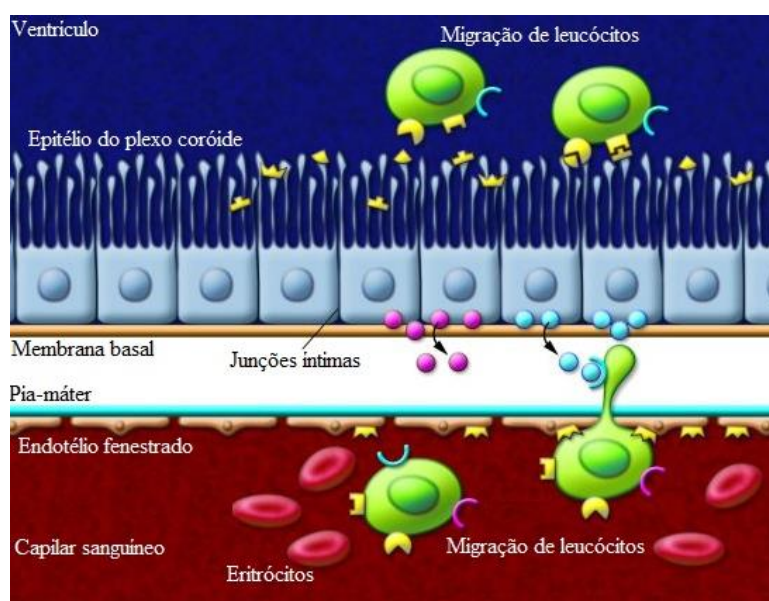


Fonte: Adaptado de WILSON, WENINGER e HUNTER (2010).

Um dos caminhos para a entrada de leucócitos é através de vénulas pós-capilares que são recobertas pela pia-máter. Os leucócitos atravessam o endotélio capilar e vão para os espaços Virchow-Robin, flui no líquido ali presente até o espaço subaracnóideo onde se mistura com o líquido, circula por todo o SNC e são absorvidos juntamente com o LCR nas vilosidades aracnóideas ou circulam pelo sistema glinfático discutido posteriormente (MAN; UBOQU; RANSOHOFF, 2007) (figura 1). Os espaços de Virchow Robin são perivasculares

que se encontram em torno das arteríolas, vênulas e estroma que atravessam o espaço subaracnóideo (BRINKER et al., 2014). Outro caminho, que é o mais estudado atualmente, é através do plexo coroide. (MAN; UBOQU; RANSOHOFF, 2007). Ao contrário da maioria das áreas do encéfalo, onde há uma BHE, os capilares do plexo coroide são fenestrados. A ausência da barreira os torna alvos de doenças sistêmicas e facilitadores da passagem de leucócitos (MELO et al., 2003) (figura 3).

Figura 3: Passagem de leucócitos pelo plexo coroide



Fonte: Adaptado de WILSON, WENINGER e HUNTER (2010).

O plexo coroide é um tecido secretor responsável pela produção de líquido cefalorraquidiano no cérebro dos vertebrados. Seu estroma é, por sua vez, coberto por uma monocamada de células epiteliais. Seu epitélio gera o LCR a partir de sangue arterial através de difusão e transporte ativo (LUN; MONUKI; LEHTINEN, 2015). A taxa de formação do LCR em humanos é de 0,3 - 0,4 mL por minuto, já o volume total é de 90 - 150 ml em adultos. 80% é secretado pelo plexo coroide para dentro das cavidades ventriculares. Outras estruturas, por exemplo, o parênquima cerebral, é responsável pelos 20% restantes (BRINKER et al., 2014). A pressão normal do LCR está entre 60 a 200 mm H₂O em pacientes adultos. A pressão intracranial é mantida quando existe um equilíbrio entre a formação e a reabsorção do LCR (COMAR et al., 2009). A superprodução de LCR pelo plexo coroide pode resultar em diversas doenças (FUJIMURA et al., 2004). Porém, raramente esse excesso de produção é a causa delas. Geralmente são causadas por uma obstrução do fluxo de

líquor em qualquer lugar ao longo de seu caminho. Uma variedade de condições patológicas pode estar associada a essa obstrução, mas a dilatação dos ventrículos cerebrais é o motivo mais comum. Os danos associados a essas doenças podem ser a distorção mecânica do cérebro combinada ao fluxo sanguíneo cerebral prejudicado. O tratamento geralmente realizado é a drenagem do excesso de líquido, tratando do pressuposto de que essa drenagem melhora a função cerebral e evita danos nele (DEL BIGIO, 1993).

Outro sistema para a limpeza de resíduos no cérebro foi descrito por Nedergaard e colaboradores. Os autores provaram a existência de um fluxo dirigido de LCR a partir do espaço subaracnóideo para o espaço de Virchow Robin (IJFF et al., 2013). Trabalhos recentes mostram que o LCR entra no espaço de Virchow Robin através de pulsações arteriais e se mistura com o líquido intersticial (LI). A presença de aquaporinas-4 (canais de água) facilita a dissolução dos resíduos. O LI e o seu soluto podem recircular através do LCR no espaço subaracnóideo ou, alternativamente, atravessam a placa cribiforme, são drenados para os nódulos cervicais profundos e, em menor extensão, pode ser absorvido através das granulações aracnóideas. Esse sistema foi denominado sistema glinfático (PLOG et al., 2015).

Se nenhum antígeno (auto-imune ou de agentes patogênicos) for reconhecido pelas células T, elas saem do espaço subaracnóideo juntamente com o LCR, atravessa a placa cribiforme em canais ao longo da entrada de vasos aferentes olfativos e são drenados para a mucosa nasal. A partir daí, as células T irão usar os vasos linfáticos aferentes para acessar os gânglios linfáticos cervicais profundos e, finalmente, entrar novamente na circulação sanguínea (RANSOHOFF; ENGELHARDT, 2012) (figura 1). Todo esse trajeto exige aproximadamente 1 hora para ser completado (COMAR et al., 2009).

3.4- O sistema linfático

O sistema linfático é um sistema acessório ao cardiovascular tanto por sua embriogênese, quanto por sua morfologia e fisiologia. É composto pelo fluido linfático (linfa), capilares e vasos linfáticos, ductos linfáticos, linfonodos, baço, timo, tonsilas, placas de Peyer e medula óssea (CUENI; DETMAR, 2008).

Os vasos linfáticos foram descritos pela primeira vez no século XVII por Gaspar Aselli como “lacteae cavae” que quer dizer vasos lácteos. Mas foi no início do século XX que surgiu a teoria mais aceita nos dias atuais, onde Sabin sugeriu que, precocemente no desenvolvimento fetal, os sacos linfáticos primitivos seriam originados por brotamento de

células endoteliais a partir de veias do embrião. Segundo a teoria centrífuga, os vasos linfáticos periféricos se espalhariam pelos tecidos e órgãos a partir desses sacos linfáticos primitivos e dariam origem aos capilares linfáticos (OLIVER; DETMAR, 2002).

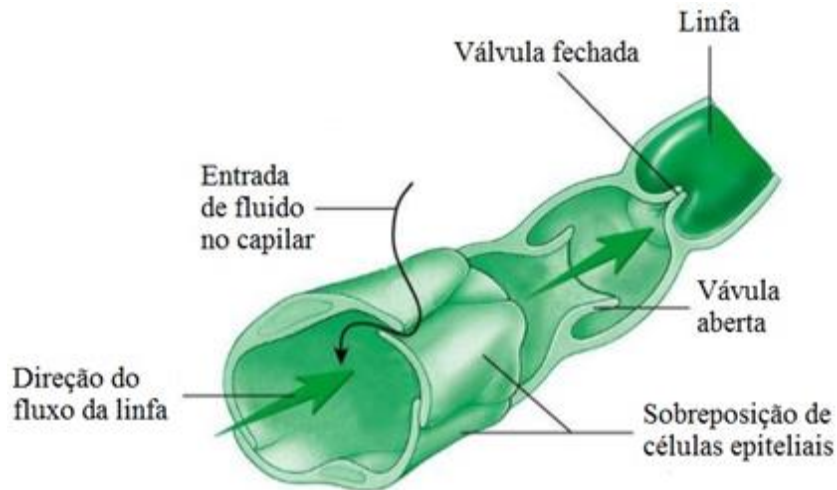
Quase todos os tecidos do corpo têm canais linfáticos que drenam o excesso de líquido diretamente dos espaços intersticiais. As exceções incluem estruturas avasculares, como epiderme, cabelo, unhas, cartilagem, córnea, e alguns órgãos vascularizados, incluindo o cérebro e a retina (CUENI; DETMAR, 2008). Porém em 2015, ao contrário do que se acreditava, Louveau provou que o cérebro possui vasos linfáticos (LOUVEAU et al., 2015).

O sistema linfático surge na 6^a ou 7^a semana do desenvolvimento embrionário, cerca de quatro semanas após o aparecimento dos primeiros componentes da circulação sanguínea. Tem um papel essencial na manutenção da homeostase do tecido, removendo o fluido intersticial e macromoléculas a partir de espaços extracelulares e devolvendo-os para a circulação sanguínea, evitando assim o edema. O sistema também é um componente fundamental da resposta imune. O transporte de antígenos e células apresentadoras de antígeno para os gânglios linfáticos, em que as células imunes podem ser ativadas, proporciona um caminho de células imunocompetentes para voltar ao fluxo de sangue (ANDRADE, 2008). Isso acontece graças à vasodilatação e ao aumento da permeabilidade vascular em resposta à liberação de mediadores inflamatórios devido ao trauma causado no corpo. Isto resulta num aumento de fluido do plasma e de proteínas para o espaço intersticial. Essas alterações na permeabilidade vascular devem ser compensadas, no entanto, a recaptação eficiente nem sempre ocorre, resultando então em edema (WU et al., 2005).

Uma propriedade essencial dos vasos linfáticos, que confere a capacidade de executar essas funções, é a sua capacidade de apresentar contrações rítmicas espontâneas. Além disso, a pulsação arterial contribui para essas contrações. Ele também é uma das principais vias para a absorção de nutrientes do trato gastrointestinal, sendo responsável principalmente pela absorção de gorduras (ANDRADE, 2008).

Os vasos linfáticos apresentam válvulas que se abrem para o interior do capilar (figura 4). À medida que o fluido entra no lúmen, as diferenças de pressão diminuem e as válvulas da parede do vaso começam a se fechar, impedindo o fluxo retrógrado para o interstício (figura 5). Sem essa função essencial, qualquer pessoa morreria em aproximadamente de 24 horas (PEPPER; SKOBE, 2003).

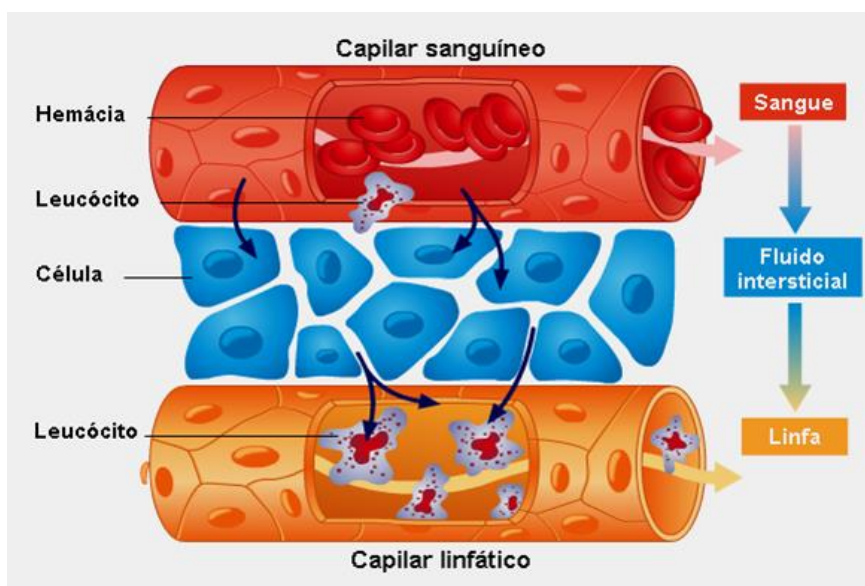
Figura 4- Estrutura do capilar linfático



Fonte: Adaptado de Noveno Jr (2014).

A linfa deriva do líquido intersticial, onde flui para os linfáticos removendo produtos residuais e transportando substâncias nutritivas. A concentração de proteínas é em média de 2 g/dL. Cerca de 2 a 3 litros de linfa fluem por dia, como está intimamente ligado ao líquido intersticial, qualquer fator que aumente a pressão deste, refletirá naquele. Esses fatores incluem a pressão capilar elevada, a pressão coloidosmótica do plasma reduzida ou do líquido intersticial aumentada e a permeabilidade dos capilares aumentada. Como consequência terá o aumento do fluxo de linfa (SWARTZ, 2001).

Figura 5: Formação da linfa



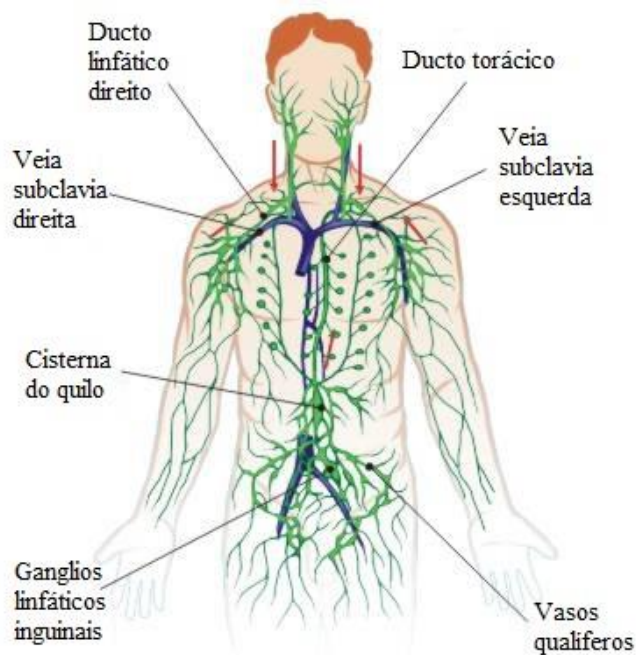
Fonte: Adaptado de Noveno Jr (2014).

Alguns autores alegam que o líquido cefalorraquidiano é a linfa do SNC, mas os dois têm composição e função distintas. O LCR é um líquido mineral que contém componentes orgânicos em pequena concentração, pobreza em elementos celulares e sua função é proteção mecânica, já a linfa possui uma poluição forçada desses componentes e uma de suas funções é a parte nutritiva. O LCR não poderia exercer papel de nutrição e não possui o meio interno ideal para receber e eliminar produtos de seu metabolismo como a linfa (REIS-FILHO, 1983).

3.5-Distribuição dos vasos linfáticos no corpo

Os capilares linfáticos se anastomosam para formar plexos. Os ductos linfáticos que drenam estas redes confluem para formar ductos de calibres cada vez maiores, os ductos coletores, que por confluência constituem troncos comuns. Estes se reúnem para formar os principais vasos linfáticos, o ducto torácico e o ducto linfático direito. A linfa do lado esquerdo da cabeça, do braço esquerdo, de partes da região torácica e da parte inferior do corpo, flui para o ducto torácico e desagua na veia subclávia. Já o lado direito da cabeça, o braço direito e partes do lado direito do tórax, flui para o ducto linfático direito e desagua na junção da veia subclávia direita e a jugular interna direita (SWARTZ, 2001) (figura 6).

Figura 6: Distribuição dos vasos linfáticos no corpo



Fonte: Adaptado de El Aparato (2015).

3.6- A descoberta de vasos linfáticos no SNC

Na busca de vasos linfáticos no SNC, foram analisados os espaços entre as meninges e as células presentes neles. Em primeiro lugar, as meninges de um camundongo foram dissecadas e coradas por imunohistoquímica para analisar as células endoteliais, células T, e células que expressam MHCII. A marcação dessas células revelou que estão em todos os compartimentos meníngeos, especialmente em proximidade aos seios durais, onde se encontram em maior concentração (LOUVEAU et al., 2015).

É possível identificar células T através do marcador para CD3e (CHARMLEY et al., 1989). Já as células endoteliais podem ser observadas através da marcação para CD31 (MIETTINEN; LINDENMAYER; CHAUBAL, 1994).

Cortes coronais foram realizados na dura-máter e coradas para TCD3e e para CD31, onde se constatou a presença de linfócitos voltados para a face externa do lúmen dos seios. Essa informação pôde ser constatada com uma injeção intravenosa de DyLight 488 lectina ou anticorpo anti-CD45 fluorescente, que é um marcador de vaso sanguíneo. Com essa injeção também foi possível observar que a porção de células T e de células que expressam MHCII foi alinhada em estruturas que expressam CD31 ao longo dos seios, sugerindo uma única função para esses vasos perissinusais (LOUVEAU et al., 2015).

As células endoteliais linfáticas podem ser observadas através do marcador Lyve-1, ele está envolvido no tráfego de células dentro dos vasos linfáticos e linfonodos (JACKSON, 2004).

Os vasos perissinusais foram testados para células endoteliais linfáticas (LEC), através da imunocoloração das meninges para o marcador Lyve-1. Foram encontradas entre dois a três vasos expressando o Lyve-1 correndo em paralelo aos seios durais. A análise de seções coronais coradas para Lyve-1 e o marcador de células endoteliais, CD31, revelou que as células Lyve-1 estão localizadas adjacentes à cavidade e exibem um lúmen distinto. A injeção intravenosa de DyLight 488 lectina confirmou que estes vasos não pertencem ao sistema cardiovascular (LOUVEAU et al., 2015).

Dados sugerem que Prox-1 atua como o principal fator de transcrição para as LECs (PETROVA et al., 2002). Usando a tecnologia de p-Clasper, Kevin Bentley e colaboradores desenvolveram um camundongo transgênico Prox-tdTomato que tem o fluoróforo vermelho-tomate sob o controle de Prox1, que é um gene especificamente expresso em vasos linfáticos (BENTLEY; RUDDLE, 2010).

Nos camundongos selvagens transgênicos também foram confirmados por imunomarcção a expressão de tdTomato (TDT) sob o promotor Prox1 (Prox1tdT) (LOUVEAU et al., 2015).

O fator de crescimento vascular endotelial 3 (VEGFR-3) é essencial para o desenvolvimento cardiovascular embrionário e, posteriormente, torna-se confinada ao endotélio linfático em adultos (PAAVONEN et al., 2000).

Similar aos vasos linfáticos periféricos, os vasos LYVE-1 também foram encontrados expressando podoplanina e o VEGFR-3. A injeção de VEGF-C recombinante (VEGFR-3) resultou no aumento do diâmetro dos vasos linfáticos meníngeos quando examinados sete dias após a injeção, o que sugere um papel funcional de VEGFR3 nas LECs meníngeas. Finalmente, a presença de LECs nas meninges foi confirmada por citometria de fluxo na detecção de uma população de células na dura-máter (CD45 -, CD31+ e podoplanina +) que é semelhante à encontrada na pele e no diafragma (LOUVEAU et al., 2015).

Estudos revelaram a existência de fatores de crescimento endotelial vascular específico para vasos linfáticos (VEGF-C e VEGF-D), que servem como ligantes para o receptor tirosina-quinase (VEGFR-3), e que demonstraram importância para o desenvolvimento normal dos vasos linfáticos. Estas moléculas também parecem estar envolvidas no desenvolvimento do linfedema e metástases linfáticas (PETROVA et al., 2002).

Em relação a diferenças anatômicas, existem dois tipos de vasos linfáticos aferentes. Eles se diferem anatomicamente pela presença ou ausência de células musculares lisas em seu redor e válvulas linfáticas; no seu padrão de expressão de moléculas de adesão e em sua permissividade à entrada de fluidos e células. Em contraste com os seios, os vasos linfáticos meníngeos são desprovidos de células musculares lisas, além disso, eles também são positivos para a proteína quimiotática de célula imunitária (CCL21) (LOUVEAU et al., 2015).

A CCL21 é uma quimiocina expressa pelas células T do estroma de órgãos linfóides secundários. Ela tem o papel de influenciar na migração de células dendríticas maduras para os linfonodos (SCANDELLA et al., 2004).

Ao contrário dos vasos sanguíneos que exibem um padrão contínuo de Claudina-5 e endotélio vascular com proteínas caderina, os vasos linfáticos das meninges exibem um padrão de expressão dessas moléculas similar aos vasos linfáticos do diafragma (LOUVEAU et al., 2015).

Em contraste a vasos sanguíneos, os capilares linfáticos possuem um lúmen mais largo e mais irregular. O endotélio é extremamente permeável composto por uma camada única

célula que é otimamente adaptada para a absorção de fluidos, macromoléculas e células, e não são revestidos por pericitos (PEPPER; SKOBE, 2003).

A expressão de integrina 9, que é característica de válvulas linfáticas, não foi encontrada em vasos linfáticos meníngeos, mas foi facilmente detectável na rede linfática da pele. Coletivamente, Estes resultados indicam que os vasos linfáticos meníngeos possuem e características anatômicas e moleculares de vasos linfáticos iniciais. Além disso, microscopia eletrônica revelou características estruturais normais de vasos linfáticos, exibindo uma membrana não contínua rodeada por filamentos de ancoragem (LOUVEAU et al., 2015).

QDot655 é uma sonda fluorescente que possui nano partículas que emite energia com comprimento de onda com pico de 655 nanômetros (KOSAKA et al., 2011).

A capacidade funcional dos vasos linfáticos meníngeos para transportar fluidos e células a partir das meninges pelo líquido foi examinada. Foram injetados em ratos adultos anestesiados simultaneamente fluoresceína e o corante QDot655 intracerebroventricularmente (ICV), e depois fotografada através de diluição por microscopia multifotônica. Vasos preenchidos com QDot655, mas não com fluoresceína, foram visto alinhado ao longo do seio sagital superior, sugerindo que vasos não cardiovasculares drenavam o líquido cefalorraquidiano. Esta drenagem em vasos das meninges pode ocorrer em adição à filtração de fluidos cerebrospinal nos seios durais via granulações da aracnóide (LOUVEAU et al., 2015).

B220 é um membro específico da glicoproteína T200 presente em célula B (COFFMAN; WEISSMAN, 1981). Já a CD11c é um tipo de proteína transmembrana que está presente em células de linhagem mielóide do sangue, especialmente as células dendríticas (OSUGI; VUCKOVIC; HART, 2002).

A análise de imuno-histoquímica revelou que, de todas as células encontradas nos vasos linfáticos, 24% eram células T, 12% eram células MHCII, além de encontrarem células CD11c+ e Células B220+ (LOUVEAU et al., 2015).

Os vasos linfáticos apresentam linfonodos que torna a corrente da linfa mais lenta, facilitando assim a remoção de linfócitos gastos e a ingestão e destruição de material estranho. Têm forma reniforme, possuem ductos linfáticos aferentes onde a linfa entra no linfonodo e é filtrada, e ductos linfáticos eferentes, onde a linfa sai. O córtex possui linfócitos, local onde a linfa é filtrada e corpos estranhos, células cancerígenas e bactérias são eliminados. No processo, carrega alguns linfócitos para a circulação da linfa. Essa circulação também é

responsável pela disseminação de alguns tipos de câncer (metástase) (RUBENSTEIN et al., 2015).

Para determinar se vasos linfáticos das meninges se comunicam com os gânglios cervicais profundos, Louveau e colaboradores injetaram azul de Evans ICV e examinaram os gânglios linfáticos periféricos para observar a presença do corante ao longo de um período de 2 horas. Trinta minutos após a injeção, o azul de Evans foi detectado nos vasos linfáticos meníngeos, e também tinha escorrido para os gânglios linfáticos cervicais profundos, mas não na linfa cervical superficial. Um tempo depois, o azul de Evans também estava presente nos gânglios linfáticos cervicais superficiais. Nenhum azul de Evans foi observado nos tecidos não linfáticos circulantes. Estes resultados sugerem uma conexão física entre os vasos linfáticos meníngeos e os nódulos cervicais profundos (LOUVEAU et al., 2015).

Este corante apresenta algumas características como inocuidade, alta solubilidade em água e afinidade pela albumina. O azul de Evans, quando inoculado via endovenosa, combina-se com a albumina de maneira reversível e dependente de pH (GEHLEN et al., 2004).

Esses experimentos foram realizados em modelo murino, porém, Louveau e colaboradores também fizeram testes em dura-máter humana. Esses experimentos não foram realizados com tantos detalhes, mas foram encontrados vasos linfáticos meníngeos e células T. Embora possua muitas características de vasos linfáticos periféricos, a organização e a distribuição geral da vasculatura meníngea apresenta certas características únicas. A rede linfática na meninge parece partir dos olhos e por cima do bulbo olfativo antes de alinhar às cavidades. Comparado ao diafragma, a rede linfática meníngea cobre menos tecido e possui uma rede menos complexa composta de vasos mais estreitos. As diferenças na rede desses vasos podem ser devido ao ambiente em que residem. A alta pressão do fluido cerebrospinal comparada à pressão do fluido intersticial em tecidos periféricos pode afetar a ramificação dos vasos e também limitar sua expansão (LOUVEAU et al., 2015).

3.7- Doenças neurodegenerativas

Definições na literatura de doenças neurodegenerativas indicam que são consideradas doenças do sistema nervoso central, incuráveis, idiopáticas, genéticas e crônicas, que podem manifestar-se em todas as idades e são acessíveis para o tratamento sintomático (JENNEKENS, 2014).

A inflamação sistêmica está associada aos sinais que passam a partir da micróglia para o sangue. A amplitude deste processo de transdução é intimamente dependente do estado de ativação dela. Em doenças neurodegenerativas crônicas tais como Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Alzheimer e algumas formas de Linfedema primário, existe uma associação com uma atípica resposta inflamatória. Evidências recentes sugerem que a inflamação sistêmica pode ter impacto sobre a inflamação local no cérebro, conduzindo a síntese de exagerada de citocinas inflamatórias e outros mediadores no cérebro, o que, por sua vez, influenciam na entrada de leucócitos. Estas interações sugerem que as infecções sistêmicas podem contribuir para a progressão da doença (TAYLOR; HARDY; FISCHBECK, 2002).

Quando as respostas imunitárias são devidamente orquestradas, resulta na proteção contra a propagação de infecções ou danos, seguida por uma fase de resolução em que os tecidos afetados são restaurados para o seu estado estrutural e funcional original. No entanto, quando o combate à inflamação se torna um processo desregrado, constitui a base de uma ampla gama de doenças crônicas persistentes. Enquanto os mecanismos que conduzem à neurodegeneração são diferentes em cada doença, a neuroinflamação crônica é geralmente a característica proeminente em todas elas e, muitas vezes, destrutiva para o parênquima neuronal. A inflamação no SNC é comum a todas as doenças neurodegenerativas por haver um tráfego exacerbado de leucócitos, representando uma etapa fundamental para seu desenvolvimento (SCHWARTZ; BARUCH, 2014).

Uma ampla gama de neurodegeneração está caracterizada por dano neuronal que pode ser causada pela agregação de proteínas com tendência tóxica. Essas proteínas defeituosas são sintetizadas a partir de genes com mutações. Os neurônios são particularmente vulneráveis aos efeitos tóxicos dessas proteínas mutantes. A tendência das proteínas se agregar entre si é importante na toxicidade delas (TAYLOR; HARDY; FISCHBECK, 2002).

Porém, num indivíduo fisiologicamente normal, muitas proteínas citosólicas provenientes do metabolismo são liberadas no espaço intersticial do SNC. Todas as doenças neurodegenerativas estão associadas ao acúmulo de resíduos celulares, necessitando então, de uma via para a eliminação do excesso delas (NEDERGAARD, 2013). A drenagem do líquido para a periferia tem sido um assunto de interesse, por isso, muitas rotas têm sido descritas para explicar a saída desse líquido no SNC. Os vasos linfáticos meníngeos recém-descobertos representam uma nova rota de drenagem para esse fluido, inclusive, é uma rota mais convencional para a entrada e saída de células imunitárias do SNC (LOUVEAU et al., 2015).

4. Considerações finais

A presença de um sistema linfático clássico e funcional no SNC sugere que alguns dogmas a respeito da tolerância cerebral e do privilégio imunitário do cérebro devem ser revistos.

A drenagem deficiente dos vasos linfáticos meníngeos pode causar acúmulos de resíduos no SNC, podendo então, ser a causa de uma série de doenças neurológicas, como a Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Alzheimer e algumas formas de Linfedema primário. Esses vasos também podem ser uma via para a entrada exacerbada de leucócitos no SNC, desencadeando assim, a neurodegeneração.

Esse novo conhecimento pode mudar as bases estruturais do que se conhece sobre anatomia, fisiologia e imunologia do SNC, porém, muitos estudos ainda devem ser realizados para esclarecer os mecanismos de ação desses vasos. Essa descoberta é apenas o início de muitas que virão a respeito do pouco conhecido mundo do sistema nervoso central.

5. Referências Bibliográficas

ANDRADE, M. Linfangiogênese e genética dos linfedemas: revisão da literatura. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 7, n. 3, p. 256-261, set. 2008.

BENTLEY, K.; RUDDLE, N. A Transgenic Mouse with Red-Fluorescent Lymphatic Vessels. **Otolaryngology - Head & Neck Surgery**, Rochester, v. 143, n. 2, p. 178, ago. 2010.

BHAT, R.; STEINMAN, L. Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. **Neuron**, Cambridge, v. 64, n. 1, p. 123-132, out. 2009.

BRINKER, T. et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. **Fluids and barriers of the CNS**, London, v. 11, n. 1, p. 10, maio. 2014.

CHARMLEY, P. et al. Human T-cell receptor CD3-epsilon (CD3E)/TaqI DNA polymorphism. **Nucleic acids research**, London, v. 17, n. 6, p. 2374, mar. 1989.

COFFMAN, R. L.; WEISSMAN, I. L. B220: a B cell-specific member of the T200 glycoprotein family. **Nature**, London, v. 289, n. 5799, p. 681-683, fev. 1981.

COMAR, S. R. et al. Análise Citológica do Líquido Cefalorraquidiano. **Estudos de Biologia Ambiente e Diversidade**, Curitiba, v. 31, n. 73-75, p. 93-102, jan./dez. 2009.

CUENI, L. N.; DETMAR, M. The Lymphatic System in Health and Disease. **Lymphatic Research and Biology**, Larchmont, v. 6, n. 3-4, p. 109-122, dez. 2008.

DEL BIGIO, M. R. Neuropathological changes caused by hydrocephalus. **Acta neuropathologica**, Berlin, v. 85, n. 6, p. 573-585, maio. 1993.

DZIEGIELEWSKA, K. M. et al. Development of the choroid plexus. **Microscopy research and technique**, New York, v. 52, n. 1, p. 5-20, jan. 2001.

EL APARATO CIRCULATORIO Y LA CIRCULACIÓN. **El sistema linfático**. 2015. Disponível em: <http://www.aula2005.com/html/cn3eso/09circulatorio/09circulatories.htm>. Acesso em: 10 de novembro de 2015.

FUJIMURA, M. et al. Hydrocephalus due to cerebrospinal fluid overproduction by bilateral choroid plexus papillomas. **Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery**, Berlin, v. 20, n. 7, p. 485-488, jul. 2004.

GEHLEN, M. L. et al. Avaliação espectrofotométrica do azul de Evans na reação inflamatória da córnea: estudo experimental em coelhos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 67, n. 2, p. 219-225, abr. 2004.

GINHOUX, F. et al. Origin and differentiation of microglia. **Frontiers in cellular neuroscience**, Lausanne, v. 7, n. 45, p. 1-14, abr. 2013.

GOMEZ-NICOLA, D.; PERRY, V. H. Microglial Dynamics and Role in the Healthy and Diseased Brain: A Paradigm of Functional Plasticity. **The Neuroscientist**, Baltimore, v. 21, n. 2, p. 169-184, abr. 2015.

HERBOWSKI, L. The Maze of the Cerebrospinal Fluid Discovery. **Anatomy research international**, Cairo, v. 2013, p. 1-8, s.m. 2013.

IJJFF, J. J. et. al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, Baltimore, v. 33, n. 46, p. 18190-18199, nov. 2013.

JACKSON, D. G. Biology of the lymphatic marker LYVE-1 and applications in research into lymphatic trafficking and lymphangiogenesis. **APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 112, n. 7-8, p. 526-538, jul./ago. 2004.

JENNEKENS, F. G. A short history of the notion of neurodegenerative disease. **Journal of the history of the neurosciences**, London, v. 23, n. 1, p. 85-94, 2014.

KIM, I. K. et al. Impact of innate and adaptive immunity on rejection and tolerance. **Transplantation**, Baltimore, v. 86, n. 7, p. 889-894, out. 2008.

KIM, M. S. et al. Rapid linkage of innate immunological signals to adaptive immunity by the brain-fat axis. **Nature immunology**, New York, v. 16, n. 5, p. 525-533, maio 2015.

KLEINE, T. O.; BENES, L. Immune surveillance of the human central nervous system (CNS): different migration pathways of immune cells through the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier in healthy persons. **Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology**, Hoboken, v. 69, n. 3, p. 147-151, mar. 2006.

KOSAKA, N. et al. Self-illuminating in vivo lymphatic imaging using a bioluminescence resonance energy transfer quantum dot nano-particle. **Contrast media & molecular imaging**, Oxford, v. 6, n. 1, p. 55-59, jan./fev. 2011.

LOUVEAU, A. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. **Nature**, London, v. 523, n. 7560, p. 337-341, jul. 2015.

LUN, M. P.; MONUKI, E. S.; LEHTINEN, M. K. Development and functions of the choroid plexus-cerebrospinal fluid system. **Nature reviews. Neuroscience**, London, v. 16, n. 8, p. 445-457, ago. 2015.

MAN, S.; UBOQU, E. E.; RANSOHOFF, R. M. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. **Brain pathology (Zurich, Switzerland)**, Zürich, v. 17, n. 2, p. 243-250, abr. 2007.

MEDAWAR, P. B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. **British journal of experimental pathology**, London, v. 29, n. 1, p. 58-69, fev. 1948.

MELO, E. L. A. et al. Lesões expansivas do plexo coroide. **Rdiologia Brasileira**, São Paulo, v. 36, n.6, p. 379-384, nov./dez. 2003.

MIETTINEN, M.; LINDENMAYER, A. E.; CHAUBAL, A. Endothelial cell markers CD31, CD34, and BNH9 antibody to H- and Y-antigens--evaluation of their specificity and sensitivity in the diagnosis of vascular tumors and comparison with von Willebrand factor. **Modern pathology : An official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, Baltimore, v. 7, n. 1, p. 82-90, jan. 1994.

NEDERGAARD, M. Garbage truck of the brain. **Neuroscience**, New York, v. 340, n. 6140, p. 1529-1530, jun. 2013.

NOVENO JR, H. C. **Unite 11 lymphatic system**. 2014. Disponível em: <http://pt.slideshare.net/nionoveno/unit-11-lymphatic-system>. Acesso em: 10 de novembro de 2015.

OLIVER, G.; DETMAR, M. The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of the lymphatic vasculature. **Genes & Development**, Cold Spring Harbor, v. 16, n. 7, p. 773-783, abr. 2002.

OLSON, JK.; MILLER, SD. Microglia Initiate Central Nervous System Innate and Adaptive Immune Responses through Multiple TLRs. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 173, n. 6, p. 3916-3924, set. 2004.

OSUGI, Y.; VUCKOVIC, S.; HART, D. N. Myeloid blood CD11c(+) dendritic cells and monocyte-derived dendritic cells differ in their ability to stimulate T lymphocytes. **Blood**, New York, v. 100, n. 8, p. 2858-2866, out. 2002.

PAAVONEN, K. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 in Lymphangiogenesis in Wound Healing. **The American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 156, n. 5, p. 1499-1504, maio 2000.

PEPPER, M. S.; SKOBE, M. Lymphatic endothelium: morphological, molecular and functional properties. **The Journal of Cell Biology**, New York, v. 163, n. 2, p. 209-213, out. 2003.

PETROVA, T. V. et al. Lymphatic endothelial reprogramming of vascular endothelial cells by the Prox-1 homeobox transcription factor. **The EMBO journal**, Eynsham, v. 21, n. 17, p. 4593-4599, set .2002.

PLOG, B. A. et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, Baltimore, v. 35, n. 2, p. 518-526, jan. 2015.

RANSOHOFF, R. M.; BROWN, M. A. Innate immunity in the central nervous system. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 122, n. 4, p. 1164-1171, abr. 2012.

RANSOHOFF, R. M.; ENGELHARDT, B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. **Nature reviews. Immunology**, London, v. 12, n. 9, p. 623-635, set. 2012.

REIS-FILHO, J. B. Função de drenagem purificadora do sistema nervoso central pelo liquido cefalorraquiano. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 141, n. 1, p. 80-85, mar. 1983.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. v-vi, abr./jun. 2007.

RUBENSTEIN, D. et al. The Lymphatic System. In: WAITE, L. **Biofluid mechanic**. EUA: Academic Press, 2015. p. 311-324.

SCANDELLA, E. et al. CCL19/CCL21-triggered signal transduction and migration of dendritic cells requires prostaglandin E2. **Blood**, New York, v. 103, n. 5, p. 1595-1601, mar. 2004.

SCHWARTZ, M.; BARUCH, K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. **The EMBO journal**, Eynsham, v. 33, n. 1, p.7-22, jan. 2014.

STREIT,W. J.; GRAEBER, M. B.; KREUTZBERG, G. W. Functional Plasticity of Microglia: A Review. **Glia**, New York, v. 1, n. 5, p. 301-307, jan. 1988.

SWARTZ, M. A. The physiology of the lymphatic system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 50, n. 1-2, p. 3-20, ago. 2001.

TAMBUYZER, B. R.; PONSAERTS, P.; NOUWEN, E. J. Microglia: gatekeepers of central nervous system immunology. **Journal of Leukocyte Biology**, New York, v. 85, n. 3, p. 352-370, mar. 2009.

TAYLOR, J. P.; HARDY, J.; FISCHBECK, K. H. Toxic proteins in neurodegenerative disease. **Science**, New York, v. 296, n. 5575, p. 1991-1995, jun. 2002.

VIEIRA, G. D.; SOUSA, C. M. Aspectos celulares e fisiológicos da barreira hematoencefálica. **Journal of Health and Biological Sciences**, São Paulo, v. 1, n. 4, p. 166-170, out./dez. 2013.

WILSON, E. H.; WENINGER, W.; HUNTER, C. A. Trafficking of immune cells in the central nervous system. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 120, n. 5, p. 1368-1379, mai. 2010.

WU, T. F. et al. Lymphatic vessel contractile activity and intestinal inflammation. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 100, n. 1, p. 107-110, mar. 2005.