

Sistema linfático do cérebro, nova descoberta? uma revisão bibliográfica

Lymphatic system of the brain, new discovery? a bibliographic review

DOI:10.34117/bjdv8n3-417

Recebimento dos originais: 27/01/2022

Aceitação para publicação: 25/02/2022

Iuri Pereira dos Santos

Dr./Neurologista

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Endereço: Rua Costa Carvalho, 547, Centro, União da Vitoria

E-mail: iuripsantos@gmail.com

José Miguel Aiquel Bellolio

Dr. /Residente do Serviço de Especialização em Neurocirurgia

Instituição: SBN – Sociedade Brasileira de Neurocirurgia

Endereço: R. Floriano Peixoto, 300 - Centro, Blumenau – SC

CEP:89010-906

E-mail: miguelaiquel@hotmail.com

José Ignacio Aiquel Bellolio

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Contestado

Instituição: Universidade do Contestado

Endereço: Av. Presidente, Av. Nereu Ramos, 1071 - Jardim do Moinho, Mafra - SC

CEP: 89300-000

E-mail: jose.bellolio@aluno.unc.br

José Luis Aiquel Bellolio

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Central

Instituição: Universidad Central

Endereço: Av. Juan de la Rosa, 234 - Cochabamba, Bolívia

E-mail: pircoa@gmail.com

José Antonio Aiquel Bellolio

Acadêmico do Curso de Medicina da Univalle

Instituição: Universidad privada del Valle

Endereço: Av Ayacucho, 256 - Cochabamba, Bolívia

E-mail: tetoaiquel@hotmail.com

Larissa Fernanda de Souza

Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade do Contestado

Instituição: Universidade do Contestado

Endereço: Avenida Prefeito Frederico Heysen 1370-Alto de Mafra- Mafra –SC

CEP:89300-000

E-mail: fernandacrassota@gmail.com

Pablo Clovis Serafim santos Servino

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Contestado
Instituição: Universidade do Contestado
Endereço: Av. Presidente, Av. Nereu Ramos, 1071 - Jardim do Moinho, Mafra – SC
CEP:89300-000
E-mail: pablo.servino@aluno.unc.br

Douglas Michael Girardi

Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade do Contestado
Instituição: Universidade do Contestado
Endereço: Av. Presidente, Av. Nereu Ramos, 1071 - Jardim do Moinho, Mafra – SC
CEP: 89300-000
E-mail: douglas.girardi@aluno.unc.br

José Antonio Aiquel Bellolio

Acadêmico do Curso de Medicina pela Univalle
Instituição: Universidad privada del Valle
Endereço: Av. Ayacucho, 256, Cochabamba, Bolívia
E-mail: tetoaiquel@hotmail.com

RESUMO

A revisão bibliográfica do presente estudo tem como objetivo trazer informações atualizadas sobre o sistema linfático cerebral, condensado em um artigo revisional de fácil entendimento para o meio acadêmico e profissional. Através da análise de artigos dos últimos 30 anos, descrevendo de forma abrangente um breve histórico do sistema linfático assim como a anatomia do mesmo, caminhando para uma descrição mais detalhada do sistema linfático cerebral.

Palavras-chave: sistema linfático, linfonodos, cérebro, drenagem.

ABSTRACT

The bibliographical review of the present study aims to bring up-to-date information about the cerebral lymphatic system, condensed in a revisional article that is easy to understand for the academic and professional environment. Through the analysis of articles from the last 30 years, comprehensively describing a brief history of the lymphatic system as well as its anatomy, moving towards a more detailed description of the cerebral lymphatic system.

Keywords: lymphatic system, lymph nodes, brain, drainage.

1 INTRODUÇÃO

A drenagem linfática desempenha um papel na iniciação das respostas imunes sistêmicas ao material imunogênico, a vigilância imunológica dos tecidos, garante a recirculação das células imunitárias que patrulham o espaço extracelular¹, no sistema

nervoso central essa função deve ser estudada de forma intensa com o objetivo de no futuro, a investigação de doenças imunológicas no cérebro seja facilitada pelo exame citológico e imunológico dos linfonodos cervicais. A classificação exata do sistema linfático cerebral pode contribuir para uma reavaliação dos princípios básicos da neuroimunologia, assim como munir a comunidade científica sobre a etiologia de doenças neuroinflamatórias e neurodegenerativas.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia de escolha para realização da seguinte pesquisa, foi uma revisão bibliográfica de abordagem integrativa.

Para Marconi e Lakatos (2019), as revisões bibliográficas têm a finalidade de colocar o pesquisador em contato direto com tudo o que foi escrito, dito ou filmado sobre o assunto. Não sendo mera repetição do assunto, mas proporcionando análise do tema sob outra visão ou abordagem, para chegar a novas conclusões².

A pesquisa seguiu os métodos recomendados, após escolha do tema e pesquisa preliminar. Realizou-se a leitura, seleção, avaliação e análise das amostras pesquisadas. Definiu-se as características da pesquisa para então discutir, interpretar e apresentar os resultados alcançados.

A pergunta norteadora foi: Existe de fato uma drenagem linfática cerebral, e quando foi descoberta?

Para a seguinte pesquisa foram utilizadas bibliografias digitais e impressas, como forma de coletar dados e realizar análises críticas das mesmas, discutir os resultados e apresentar a revisão integrativa.

Os artigos foram coletados até outubro de 2021 levantando-se trabalhos especificamente relacionados ao tema proposto resultando em 37 artigos. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português, inglês, espanhol e francês; que retratassem a temática. A base de dados utilizada foi a Medline.

A utilização do laboratório de anatomia da Universidade do Contestado (Campus Mafra) como forma de complementar o estudo foi de extrema importância para a conclusão do trabalho.

3 SISTEMA LINFÁTICO

3.1 BREVE HISTÓRICO

Os primeiros relatos conhecidos de vasos linfáticos são contidos em escritos do século IV e V a.C. por Hipócrates e Aristóteles. Vários séculos depois, o médico grego Claudius Galenus descreveu linfonodos mesentéricos preenchido com quilo, ou linfa que consiste em gorduras emulsionadas que se origina do intestino delgado³.

Devido à falta de equipamentos e tecnologia na época, só era possível a identificação e descrição de estruturas macroscópicas do sistema linfático, foi assim que as primeiras estruturas a serem descritas foram os linfonodos, Hipócrates no século V a.C, cunhou o termo *chylos* (*chyle*), e em seu livro *Peri Adenon* descrevendo os linfonodos na axila, ao redor das orelhas, próximo aos vasos jugulares, na flexura inguinal, espalhados no mesentério e próximo aos rins, contendo um líquido absorvido dos tecidos denominado ichor⁴.

A dificuldade em identificar os vasos linfáticos se deve ao fato de formarem uma rede quase imperceptível a olho nu, ainda assim, Aristóteles no seu livro *Historia Animalium* no século IV a.C, faz uma das primeiras descrições que podem ser atribuídas aos vasos linfáticos, "*fibras que tomam uma posição entre vasos sanguíneos e nervos e que contêm um líquido incolor*"^{4,5}. Ele acreditava que durante a digestão uma fumaça era formada no estômago e nos intestinos. Essa fumaça penetraria nas veias para serem transformados em sangue, o qual seria transportado até o coração através da veia cava ou artéria aorta⁶.

A Escola Alexandrina deu uma grande contribuição ao estudo do sistema linfático, partindo dos escritos de Galeno, embora a questão de saber se as estruturas descritas eram realmente vasos linfáticos ainda seja debatida. Segundo escritos por Galeno no século II – III, nas administrações *Anatomicae* (livro VII, final do capítulo XVI), em uma criança amamentada, Erasístrato (310–250 a.C) mostrou que, quando cortada, as artérias abdominais se enchem de leite. Talvez, esta seja a primeira evidência mal interpretada de vasos linfáticos mesentéricos⁴.

Ao parece límpido e claro, o fluido que circula no sistema linfático recebe o nome de 'linfa' palavra originalmente derivada do grego *Nymph*, indicando uma criatura associada a riachos claros, e à divindade romana *Lympha*, com o significado de água límpida de nascente⁴.

No entanto, durante a idade média, esse conhecimento foi amplamente esquecido até 1622 quando Gasaro Aselli teve o achado fortuito de "vasos lácteos" enquanto dissecava o abdômen de um cão vivo. Ele continuou para rastrear esses vasos de volta ao intestino, e observou no sistema linfático válvulas que ele supôs impediriam o refluxo³.

Várias décadas depois, Jean Pecquet demonstrou com sucesso que o chyle originário do intestino viaja através da cisterna quilo e ducto torácico para a veia subclávia esquerda, desmascarando a teoria popular de que o quilo viaja diretamente do intestino para o fígado^{3,7}.

Contemporâneos de Pecquet, Olaus Rudbeck e Thomas Bartholin, independentemente demonstraram que a linfa flui do fígado para o ducto torácico, e os vasos linfáticos estão espalhados por todo o corpo. Thomas Bartholin nomeou esses vasos como "vasae lymphaticae" levando ao nosso termo atual "vasos linfáticos"³.

Em meados do século XIX, quando Carl Ludwig postulou que a linfa era um filtrado do sangue. Mais tarde, Ernest Starling estabeleceu que o equilíbrio entre as forças hidrostáticas e osmóticas do plasma e interstício favorecem a formação de linfa³.

Outra notável contribuição foi de Arnold Heller em 1869, que forneceu a primeira descrição da propulsão da linfa, descrevendo as contrações intrínsecas fásicas observadas na coleta de vasos linfáticos no mesentério de porquinhos da Índia³.

Avanços na microscopia eletrônica proporcionaram um impulso na compreensão da estrutura dos micro vasos linfáticos no século XX, acompanhado por descobertas de como os vasos linfáticos contribuem para a função imunológica e reverter o transporte de colesterol, além da maior compreensão do papel essencial dos vasos linfáticos na reciclagem de fluidos, permitindo grandes avanços na fisiologia da formação e propulsão da linfa podendo avançar na imunologia e biologia do câncer estendendo o limite da compreensão da fisiologia linfática³.

4 ANATOMIA E FUNÇÃO

A anatomia do sistema linfático é parecida com a do sistema vascular periférico⁸, é uma rede organizada composta por tecido linfoide funcionalmente inter-relacionado⁹. O sistema linfático é composto por uma rede de capilares cegos que drenam para vasos maiores¹¹. Funciona basicamente devolvendo unilateralmente o fluido linfático ao sistema vascular, onde este é eliminado⁸. Derivado do plasma o fluido vaza das paredes dos capilares devido à pressão exercida pelo coração ou pela pressão osmótica a nível celular, à medida que o mesmo se acumula no interstício da periferia é captado pela rede capilar de vasos linfáticos, capilares estes que são formados por uma única camada de células endoteliais parcialmente sobrepostas criando uma válvula, formando uma abertura que permite a entrada no capilar quando a pressão externa do vaso é maior do que a pressão interna do vaso, passando assim pelos capilares, vasos coletores, linfonodos,

troncos, dutos e finalmente retornando para a circulação venosa, impedindo qualquer excesso de acumulação^{5,8,9,10,12}.

A linfa geralmente se apresenta de forma incolor, no entanto a mesma que sai dos órgãos intestinais é esbranquiçada com aparência leitosa devido ao grande depósito de gotículas de gordura em seu interior sendo assim chamada de quilo¹³.

A linfa que entra nas grandes veias é responsável por menos de 0,05% do retorno venoso. Este transporte muito mais lento de linfa, aproximadamente 8 a 12 L por dia, metade dos quais entra novamente na circulação sistêmica nos linfonodos, e a outra metade retornando pelas grandes veias, torna o sistema para atuar como um reservatório adicional para fluidos gerados pela filtração do plasma através das paredes microvasculares e espaços intersticiais³.

Os dois principais vasos linfáticos do corpo incluem o ducto linfático direito e o ducto torácico. O ducto direito drena a maior parte do quadrante superior direito, enquanto o ducto torácico drena a parte inferior do corpo, incluindo as extremidades e o abdômen^{8,14}.

O ducto torácico origina-se na cisterna do quilo, estrutura abdominal que drena os vasos linfáticos das extremidades inferiores, pelve e intestino, sendo a principal via de escoamento da gordura alimentar absorvida nos intestinos. O ducto torácico varia de 36 a 45 cm de comprimento e penetra no tórax através do hiato aórtico em direção ao lado direito, em posição retro aórtica, situando-se entre a veia ázigos e a aorta, na porção inferior do tórax, logo atrás do esôfago. Ascende pelo mediastino posterior, cruzando lateralmente para o lado esquerdo no nível de T4, correndo atrás do arco aórtico, do lado esquerdo do esôfago, e mais superiormente, atrás da artéria subclávia esquerda. Após sua entrada no pescoço, ele curva-se anteriormente, na borda do músculo escaleno anterior, e anastomosa-se na junção das veias jugular interna e subclávia esquerdas. Ao longo deste trajeto, existe uma rede de anastomoses linfático-venosas que formam vias colaterais, permitindo a ligação do ducto torácico ao sistema venoso em vários pontos^{8,7,14,15}.

Para garantir que o fluido não flua para trás, todos os vasos coletores têm válvulas unidirecionais e pericitos. As válvulas evitam o refluxo do fluido linfático e garantem o fluxo unidirecional do fluido. O fluxo para a frente da linfa é devido ao gradiente de pressão criado pelas contrações musculares e movimentos respiratórios. Os pericitos contêm actina de músculo liso alfa, que funciona para contrair o vaso e bombear o fluido ainda mais através do sistema^{8,10}.

Uma característica única do sistema linfático é uma série de linfonodos, organizados em clusters generalizados em grandes confluências de drenagem linfática, como nas axilas, pélvis, canal femoral, pescoço e rosto, e ao longo do curso da Aorta descendente e Veia Cava inferior⁵.

Os linfonodos têm formato de rim e recebem linfa por meio de vários vasos aferentes, e a linfa filtrada sai por meio de um ou dois vasos eferentes. Geralmente variam em tamanho de 1 a 2 cm e são incluídos em uma cápsula de tecido adiposo. O tamanho normal depende da localização, bem como do eixo que está sendo medido. O eixo longo deve ter 1 cm ou menos. A função primária dos linfonodos é filtrar o fluido intersticial coletado dos tecidos moles e, eventualmente, devolvê-lo ao sistema vascular. A filtração desse fluido exsudativo permite a exposição de células T e B a uma ampla gama de antígenos, fazendo parte da resposta imune inata e desempenhando um papel na imunidade adaptativa¹⁶.

As células linfáticas incluem macrófagos, células dendríticas e linfócitos³. Vários órgãos apresentam sistema linfático, e o utilizam como uma forma de eliminar subprodutos indesejados, entre esses órgãos se encontra o trato gastrointestinal, baço, timo, amígdalas e nódulos linfáticos⁸.

Três funções são as principais do sistema linfático, a primeira é a manutenção do equilíbrio de fluidos, a segunda é a facilitação da absorção de gorduras dietéticas do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea, sendo assim transportada para sua metabolização ou armazenamento e a terceira função é o aumento e a facilitação do sistema imunológico¹⁰.

5 SISTEMA LINFÁTICO CEREBRO

5.1 BREVE HISTÓRICO

Durante muitas décadas se pensou que o cérebro funcionava normalmente sem a drenagem linfática, carecendo de um sistema linfático dedicado e convencional e que o líquido cefalorraquidiano absorvido por granulações aracnóides nos seios venosos^{17,18}. Contrariando esses pensamento e crenças, as novas descobertas indicam que sim existe uma drenagem linfática funcional na região cerebral.

A existência de vasos linfático cerebrais foi descrita pela primeira vez no ano de 1787 pelo médico italiano Paolo Mascagni, em seu 'Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichonographia'. Famoso pelo seu conhecimento em anatomia e pela precisão anatômica dos modelos de cera de órgãos e partes do corpo humano, mesmo

assim a sua alegação de que os vasos linfáticos estão presentes nas meninges cerebrais foi desacreditada pela comunidade científica e logo esquecida^{19,20}.

Quase dois séculos depois em 1953, Lecco outro cientista italiano relatou a "descoberta" de Mascagni de vasos linfáticos, isso após inspecionar amostras da dura-máter humana^{19,21}. Já na década de 60, Csanda *et al* descreveram a existência de uma conexão linfática entre o sistema nervoso central e a periferia que estava realmente envolvida na drenagem das moléculas do sistema nervoso central¹⁹.

Rennels *et al.* (1985) usando gatos e cachorros concluíram da existência de uma circulação paravascular no sistema nervoso central de mamíferos, afirmando que um fluxo ativo de fluido cerebrospinal subaracnóideo ocorre nos espaços perivasculares ao redor das arteríolas penetrantes e através da lâmina basal ao redor de cada ramo capilar, podendo perfundir o espaço extracelular circundante, para retornar às lâminas basais ao redor das vênulas ou diretamente no espaço perivascular ao redor das vênulas maiores e veias emergentes. Suas observações sugerem que uma 'microcirculação' mais rápida do fluido cerebrospinal também pode ocorrer através do tecido cerebral ao longo de canais definidos pela distribuição da vasculatura cerebral^{12,21}.

Estudos posteriores, realizados por Kida, Weller, Zhang, Phillips e Iannotti (1995), resultaram em uma não evidencia firme da existência de uma drenagem linfática direta do cérebro, porém seus estudos com rastreadores demonstraram que uma fração significativa entre 14 - 47% do líquido cefalorraquidiano drena para linfonodos cervicais profundos através de conexões anatômicas do espaço subaracnóideo e para os seios linfáticos nasais em um curto período de tempo^{22,37}.

Logo em seguida em 1996, Li *et al*, usando a técnica científica mais robusta de microscopia eletrônica de varredura, alegaram a descoberta de vasos linfáticos meníngeos, que chamaram de estômatos meníngeos, e sugeriram fazer parte do sistema capilar pré-linfático cerebral, mas sem ter certeza se os estômatos redondos ou ovais, que estavam localizados entre as células mesoteliais das meninges eram na verdade vasos linfáticos^{19,23}.

Segundo Li *et al.* (1996), através do estudo de Foldi *et al.* (1977) descobriram que ligando os vasos linfáticos cervicais de um rato ocasionaram uma encefalopatia de congestão linfática com edema encefálico, lesões celulares e necrose do cérebro. Acreditando assim que a drenagem linfática cerebral existe embora não tenha sido encontrada até o momento²³.

Iliff *et al.* (2012) definiram uma via anatômica em todo o cérebro que facilita a troca de líquido cefalorraquidiano e fluido intersticial e a depuração de solutos intersticiais do cérebro. Esta via consiste em 3 elementos: uma via de influxo para-arterial no líquido cefalorraquidiano; uma rota de eliminação fluido intersticial para-venosa; e uma via transparenquimal que é dependente do transporte de água astroglial através do canal de água astrocítica aquaporina-4 (AQP4)^{24,36}. Foi através deste estudo que os pesquisadores propuseram que este sistema fosse chamado de via “glinfática”. Dessa forma confirmando em partes as observações de Rennels *et al.*²⁴.

Seguindo esse posicionamento, Laman e Weller (2013), reiteram que mesmo com a ausência de vasos linfáticos convencionais, há uma drenagem eficiente tanto do líquido cefalorraquidiano quanto do líquido intersticial do sistema nervoso central para os linfonodos regionais²⁵.

E foi assim nesse sentido que em 2015 um grupo de pesquisadores, Louveau, *et al.* (2015), através de estudos com camundongos e posteriormente com cadáveres humanos, conseguiram caracterizar independentemente a presença de vasos linfáticos meníngeos revestidos com células endoteliais linfáticas típicas, funcionais e que revestem os seios durais^{11,26}. Essas estruturas expressam todas as características moleculares das células endoteliais linfáticas, sendo capazes de transportar tanto fluido como células imunes do líquido cefalorraquidiano, estando conectadas com os nódulos linfáticos cervicais profundos²⁶.

Para Louveau *et al.*, a localização única desses vasos pode ter impedido sua “descoberta” até o momento, contribuindo assim para o conceito de longa data da ausência de vasculatura linfática no sistema nervoso central²⁶, no entanto assim como apresentado neste artigo não resultou em uma nova descoberta e sim uma caracterização daquilo já descrito anteriormente em estudos de Mascagni em 1787, Lecco 1953, Li *et al* 1996, os quais demonstravam a presença de vasos linfáticos e foram negligenciados pela comunidade científica da época²⁰.

6 CARACTERÍSTICAS

O sistema nervoso central, cérebro e medula espinhal, compõe apenas cerca de 2% do peso do corpo, no entanto consome mais de 25% da energia produzida pelo corpo¹, devido a essa alta taxa metabólica do tecido cerebral se requer um sistema eficiente de drenagem e desintoxicação dos tecidos, no entanto o parênquima cerebral carece de vasos

linfáticos convencionais como outros tecidos e órgãos periféricos, porém, o sistema nervoso central tem suas próprias estruturas de drenagem linfática exclusivas^{11,1}.

O sistema de drenagem linfática cerebral é composto por via perivascular baseada na membrana basal, via glinfática em todo o cérebro e vias de drenagem do líquido cefalorraquidiano, incluindo vasos linfáticos meníngeos associados aos seios da face e vias linfáticas olfativas / cervicais¹¹. O fluido cérebro espinhal produzido nas células epiteliais do plexo coroide tem uma composição semelhante ao fluido intersticial cerebral, que é dinamicamente trocado pelo fluido cérebro espinhal²⁷. Dessa forma o sistema glinfático envolve os espaços perivasculares e astrócitos que drenam os fluidos intersticiais de e para o líquido cefalorraquidiano por canais de aquaporina (AQP4), os quais atuam como reguladores do fluxo de água trans celular e facilitam o movimento rápido da água através das membranas em resposta às mudanças na tonicidade^{28,29,30}. Os vasos linfáticos meníngeos complementam o sistema glinfático do cérebro, fornecendo eliminação de macromoléculas e antígenos para a rede linfática periférica¹.

Os vasos linfáticos cerebrais propriamente ditos, expressam marcadores clássicos das células endoteliais linfáticas, receptor 3 do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR3), proteína 1 prospero homeobox (Prox1), podoplanina (PDPN), receptor de hialuronana 1 do vaso linfático endotelial (LYVE-1), cluster de diferenciação 31 (CD31), ligante de quimiocina 21 (CCL21)^{19,28}.

Funcionando assim como uma via de drenagem do fluido intersticial do parênquima cerebral para os linfonodos próximos, mantendo o equilíbrio hídrico e iônico do fluido intersticial, eliminando resíduos e reabsorvendo solutos macromoleculares, exercendo assim um papel na limpeza do cérebro^{11,28}.

Outra função fisiológica inclui a comunicação com o sistema imunológico, modulando a vigilância imunológica e as respostas do cérebro^{11,18}.

Funções estas as quais são influenciadas pelo envelhecimento, fenótipos genéticos, ciclo vigília-sono e postura corporal^{11,31}. O comprometimento e a disfunção do sistema linfático cerebral possui um papel importante nas mudanças relacionadas à idade da função cerebral e na patogênese de doenças neurovasculares, neurodegenerativas e neuroinflamatórias, assim como lesões cerebrais e tumores¹¹.

Em mamíferos que envelhecem, por exemplo, o funcionamento prejudicado dos vasos linfáticos meníngeos pode levar ao acúmulo acelerado de proteína beta amiloide tóxica no parênquima cerebral, agravando assim a patologia relacionada à doença de Alzheimer¹⁹.

Em humanos saudáveis, o líquido cefalorraquidiano se renova cerca de 4 vezes ao dia, taxa essa que diminui com a idade, o volume total é duas vezes mais alto em idosos do que em adultos jovens, principalmente por causa da atrofia relacionada à idade do parênquima cerebral¹⁹.

A descoberta dos vasos linfáticos meníngeos na dura-máter fornece uma via adicional de saída do sistema nervoso central para a circulação sistêmica²⁷.

Desempenhando um papel importante nas doenças neurológicas o sistema glinfático limpa proteínas-chave envolvidas na neurodegeneração e, por outro lado, a inibição do transporte glinfático acelera o acúmulo de proteínas e o declínio cognitivo em modelos de camundongos da doença de Alzheimer, lesão cerebral traumática e doença de Parkinson^{32,33}.

Outra descoberta importante, é que a depuração glinfática é principalmente ativa durante o sono. Assim, o sono é necessário para a eliminação de resíduos que se acumulam no cérebro acordado, podendo talvez explicar a revitalização que sentimos após uma boa noite de sono³².

A noção de que a função glinfática é altamente dependente do estado do cérebro também tem relevância imediata para a administração intratecal de drogas. Atualmente, drogas intratecais são administradas a pacientes acordados, mas o líquido cefalorraquidiano é amplamente desviado do sistema nervoso central no estado acordado. Demonstrou-se que os estados de promoção do sono melhoram a distribuição de drogas em todo o cérebro³².

Diferenças no fluxo de fluido cefalorraquidiano são vistas em humanos saudáveis, e se especula que um traço de baixo fluxo glinfático pode contribuir para o risco individual de desenvolvimento esporádico de doenças neurodegenerativas³⁴.

Por outro lado, o fluxo glinfático e as taxas de liberação são aumentadas em roedores após exercício, alterações na postura do corpo, ingestão de Ω -3 ácidos graxos poli-insaturados, e consumo de etanol em doses baixas (0,5 g / kg, em exposição aguda bem como após um mês de exposição crônica), fornecendo várias potenciais intervenções facilmente implementadas^{34,35}.

7 SIGNIFICADO CLINICO

O sistema linfático está envolvido em doenças infecciosas, inflamatórias e malignas e, como tal, o aumento dos linfonodos pode ser atribuído a várias causas¹⁶, podendo ser utilizado como um sinal de alerta. Desta forma a drenagem linfática direta

do cérebro humano desempenharia um papel na iniciação das respostas imunes sistêmicas ao material imunogênico no sistema nervoso central, futuramente a investigação de doenças imunológicas no cérebro pode ser muito facilitada pelo exame citológico e imunológico dos linfonodos cervicais²².

A ideia de aumentar a drenagem de resíduos do cérebro como um novo alvo preventivo ou terapêutico para doenças neurodegenerativas foi ainda mais reforçada pelos estudos realizados em animais os quais foram apresentados neste artigo revisional, fornecendo evidências de redução da eficiência do transporte glinfático no envelhecimento saudável, lesão cerebral traumática, hemorragia cerebral e acidente vascular cerebral, juntamente com outros estudos recentes que associam os principais processos fisiológicos como por exemplo, pulsatilidade vascular e sono, com a função de transporte glinfático e saída de soluto residual do cérebro³⁰.

Ter como alvo o sistema de remoção de dejetos do cérebro é uma alternativa atraente porque proteínas difíceis de se livrar são removidas em massa sem a necessidade de transportadores específicos³², sendo um atrativo clínico para um futuro próximo.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conceito tradicional de hidrodinâmica do líquido cefalorraquidiano vem sendo contestado. Os vasos linfáticos meníngeos podem ser a principal via de drenagem do líquido cefalorraquidiano para o sangue periférico, podendo contribuir para a reação inflamatória e vigilância imunológica do sistema nervoso central. Quebras e disfunções do sistema glinfático e linfáticos meníngeos desempenham um papel crucial nas doenças relacionadas à idade alterações cerebrais, a patogênese neurovascular e doenças neurodegenerativas, bem como em lesões cerebrais e tumores. A drenagem linfática é fundamental para a manutenção hidrostática e homeostática do corpo, dessa forma se a via glinfática se mostrar como importante para a homeostase cerebral humana como nos roedores dos estudos, essas inovações poderiam dar origem a novas ferramentas prognósticas e diagnósticas e novos alvos terapêuticos ^{24,28,33,34}.

Desta forma através deste artigo revisional podemos concluir que foram necessários mais de 2 séculos de estudo, aplicação de tecnologia de ponta, para que as observações de Mascagni fossem confirmadas por uma caracterização estrutural e funcional suficientemente detalhada dos vasos linfáticos meníngeos, mostrando assim que conhecimentos antigos podem servir como base para a busca de novas explicações anatômicas ou fisiológicas, trazendo à tona evidências científicas que futuramente

poderão servir como forma de prevenção ou até mesmo no desenvolvimento de tratamentos para doenças neurodegenerativas¹⁹, além dos estudos de farmacocinética que devem levar em consideração também o estado de atividade cerebral considerando as alterações da drenagem em diferentes condições³².

REFERÊNCIAS

- 1 THOMAS, Jean-Léon; JACOB, Laurent; BOISSERAND, Ligia. Système lymphatique et cerveau. **Médecine/Sciences**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 55-61, jan. 2019. EDP Sciences. <http://dx.doi.org/10.1051/medsci/2018309>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30672459/>. Acesso em: 13 set. 2021.
- 2 Marconi MA, Lakatos EM. Fundamentos de Metodologia Científica. São Paulo – SP, 8ª ed. Atlas, pg200,2019
- 3 BRESLIN, Jerome W.; YANG, Ying; SCALLAN, Joshua P.; SWEAT, Richard S.; ADDERLEY, Shaquria P.; MURFEE, Walter L.. Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology. **Comprehensive Physiology**, [S.L.], p. 207-299, 13 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.c180015>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30549020/>. Acesso em: 30 ago. 2021.
- 4 NATALE, Gianfranco; BOCCI, Guido; RIBATTI, Domenico. Scholars and scientists in the history of the lymphatic system. **Journal Of Anatomy**, [S.L.], v. 231, n. 3, p. 417-429, 14 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joa.12644>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28614587/>. Acesso em: 21 ago. 2021.
- 5 LOUKAS, Marios; BELLARY, Sharath S.; KUKLINSKI, Michael; FERRAUIOLA, Julie; YADAV, Abha; SHOJA, Mohammadali M.; SHAFFER, Kitt; TUBBS, R. Shane. The lymphatic system: a historical perspective. **Clinical Anatomy**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 807-816, 4 maio 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ca.21194>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544873/>. Acesso em: 20 ago. 2021.
- 6 SUY, Raphael; THOMIS, Sarah; FOURNEAU, Inge. The discovery of lymphatic system in the seventeenth century. Part I: the early history. **Acta Chirurgica Belgica**, [S.L.], v. 116, n. 4, p. 260-266, 2 jun. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/00015458.2016.1176792>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27426661/>. Acesso em: 23 ago. 2021.
- 7 NETTER, Frank H.. Atlas de anatomia humana. 7ª ed. RIO DE JANEIRO: Elsevier, 2019.
- 8 Null M, Agarwal M. Anatomy, Lymphatic System. [Atualizado em 10 de fevereiro de 2021]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513247/>
- 9 OLSZEWSKI, Waldemar L. The Lymphatic System in Body Homeostasis: physiological conditions. **Lymphatic Research And Biology**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 11-24, jan. 2003. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/15396850360495655>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15624317/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

10 Ozdowski L, Gupta V. Fisiologia, Sistema Linfático. [Atualizado em 9 de maio de 2021]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557833/>

11 SUN, Bao-Liang; WANG, Li-Hua; YANG, Tuo; SUN, Jing-Yi; MAO, Lei-Lei; YANG, Ming-Feng; YUAN, Hui; COLVIN, Robert A.; YANG, Xiao-Yi. Lymphatic drainage system of the brain: a novel target for intervention of neurological diseases. **Progress In Neurobiology**, [S.L.], v. 163-164, p. 118-143, abr. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.08.007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030100821730062X>. Acesso em: 03 set. 2021.

12 TORIELLO, María; GONZÁLEZ-QUINTANILLA, Vicente; PASCUAL, Julio. El sistema glinfático y su implicación en las enfermedades del sistema nervioso. **Medicina Clínica**, [S.L.], v. 156, n. 7, p. 339-343, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.020>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423825/>. Acesso em: 09 out. 2021.

13 Mikhael M, Khan YS. Anatomia, Abdômen e Pelve, Drenagem Linfática. [Atualizado em 31 de julho de 2021]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557720/>

14 MOORE, K. L.; DALEY II, A. F. Anatomia orientada para a clínica. 7ª.edição. **Guanabara Koogan**. Rio de Janeiro, 2014.

15 VAZ, Marcelo Alexandre Costa; FERNANDES, Paulo Pêgo. Quilotórax. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 197-203, 1 ago. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132006000900006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/RvVbTwp6WrKdXpLkXc5JcHf/?lang=pt>. Acesso em: 01 set. 2021.

16 Bujoreanu I, Gupta V. Anatomy, Lymph Nodes. [Atualizado em 31 de julho de 2021]. In: **StatPearls** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557717/>

17 TAMURA, Ryota; YOSHIDA, Kazunari; TODA, Masahiro. Current understanding of lymphatic vessels in the central nervous system. **Neurosurgical Review**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 1055-1064, 18 jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10143-019-01133-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209659/>. Acesso em: 08 out. 2021.

18 HE, Wenbo; JING, You; WAN, Qianfen; XIAO, Ke; CHEN, Kening; LU, Yuan; LI, Liang; TANG, Yajie; DENG, Yunte; YAO, Zhaohui. The anatomy and metabolome of the lymphatic system in the brain in health and disease. **Brain Pathology**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 392-404, 5 dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12805>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747475/>. Acesso em: 09 out. 2021.

19 MESQUITA, Sandro da; FU, Zhongxiao; KIPNIS, Jonathan. The Meningeal Lymphatic System: a new player in neurophysiology. **Neuron**, [S.L.], v. 100, n. 2, p. 375-388, out. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.022>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30359603/>. Acesso em: 13 set. 2021.

20 BUCCHIERI, Fabio; FARINA, Felicia; ZUMMO, Giovanni; CAPPELLO, Francesco. Lymphatic vessels of the dura mater: a new discovery?. **Journal Of Anatomy**, [S.L.], v. 227, n. 5, p. 702-703, 18 set. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/joa.12381>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609205/>. Acesso em: 13 set. 2021.

21 RENNELS, Marshall L.; GREGORY, Thomas F.; BLAUMANIS, Otis R.; FUJIMOTO, Katsukuni; GRADY, Patricia A.. Evidence for a 'Paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. **Brain Research**, [S.L.], v. 326, n. 1, p. 47-63, fev. 1985. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91383-6](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(85)91383-6). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0006899385913836>. Acesso em: 09 set. 2021.

22 KIDA, S.; WELLER, R. O.; ZHANG, E-T.; PHILLIPS, M. J.; IANNOTTI, F.. Anatomical pathways for lymphatic drainage of the brain and their pathological significance. **Neuropathology And Applied Neurobiology**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 181-184, jun. 1995. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2990.1995.tb01048.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1365-2990.1995.tb01048.x>. Acesso em: 10 set. 2021.

23 LI, Jicheng; ZHOU, Jilin; SHI, Yuanhe. Scanning electron microscopy of human cerebral meningeal stomata. **Annals Of Anatomy - Anatomischer Anzeiger**, [S.L.], v. 178, n. 3, p. 259-261, jun. 1996. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0940-9602\(96\)80059-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0940-9602(96)80059-8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8712374/>. Acesso em: 13 set. 2021.

24 ILIFF, J. J.; WANG, M.; LIAO, Y.; PLOGG, B. A.; PENG, W.; GUNDERSEN, G. A.; BENVENISTE, H.; VATES, G. E.; DEANE, R.; GOLDMAN, S. A.. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid . **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 4, n. 147, p. 111-147, 15 ago. 2012. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3003748>. Acesso em: 03 set. 2021.

25 LAMAN, Jon D.; WELLER, Roy O.. Drainage of Cells and Soluble Antigen from the CNS to Regional Lymph Nodes. **Journal Of Neuroimmune Pharmacology**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 840-856, 22 maio 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-013-9470-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11481-013-9470-8#citeas>. Acesso em: 09 set. 2021.

26 LOUVEAU, Antoine; SMIRNOV, Igor; KEYES, Timothy J.; ECCLES, Jacob D.; ROUHANI, Sherin J.; PESKE, J. David; DERECKI, Noel C.; CASTLE, David; MANDELL, James W.; LEE, Kevin S.. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. **Nature**, [S.L.], v. 523, n. 7560, p. 337-341, 1 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14432>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030524/>. Acesso em: 06 set. 2021.

27 ANTILA, Salli; KARAMAN, Sinem; NURMI, Harri; AIRAVAARA, Mikko; VOUTILAINEN, Merja H.; MATHIVET, Thomas; CHILOV, Dmitri; LI, Zhilin;

KOPPINEN, Tapani; PARK, Jun-Hee. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 214, n. 12, p. 3645-3667, 15 nov. 2017. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20170391>. Disponível em: <https://rupress.org/jem/article/214/12/3645/42289/Development-and-plasticity-of-meningeal-lymphatic>. Acesso em: 15 set. 2021.

28 YANKOVA, Galina; BOGOMYAKOVA, Olga; TULUPOV, Andrey. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: new understanding of brain clearance. **Reviews In The Neurosciences**, [S.L.], 22 fev. 2021. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2020-0106>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618444/>. Acesso em: 15 set. 2021.

29 LOUVEAU, Antoine; PLOG, Benjamin A.; ANTILA, Salli; ALITALO, Kari; NEDERGAARD, Maiken; KIPNIS, Jonathan. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. **Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 127, n. 9, p. 3210-3219, 1 set. 2017. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci90603>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28862640/>. Acesso em: 08 out. 2021.

30 BENVENISTE, Helene; LIU, Xiaodan; KOUNDAL, Sunil; SANGGAARD, Simon; LEE, Hedok; WARDLAW, Joanna. The Glymphatic System and Waste Clearance with Brain Aging: a review. **Gerontology**, [S.L.], v. 65, n. 2, p. 106-119, 11 jul. 2018. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000490349>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996134/>. Acesso em: 09 out. 2021.

31 HABLITZ, Lauren M.; PLÁ, Virginia; GIANNETTO, Michael; VINITSKY, Hanna S.; STÆGER, Frederik Filip; METCALFE, Tanner; NGUYEN, Rebecca; BENRAIS, Abdellatif; NEDERGAARD, Maiken. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. **Nature Communications**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-10, 2 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-18115-2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32879313/>. Acesso em: 08 out. 2021.

32 MESTRE, Humberto; MORI, Yuki; NEDERGAARD, Maiken. The Brain's Glymphatic System: current controversies. **Trends In Neurosciences**, [S.L.], v. 43, n. 7, p. 458-466, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423764/>. Acesso em: 08 out. 2021.

33 JIANG, Quan. MRI and glymphatic system. **Stroke And Vascular Neurology**, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 75-77, 5 abr. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/svn-2018-000197>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338214/>. Acesso em: 09 out. 2021.

34 RASMUSSEN, Martin Kaag; MESTRE, Humberto; NEDERGAARD, Maiken. The glymphatic pathway in neurological disorders. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 17, n. 11, p. 1016-1024, nov. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30318-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30318-1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30353860/>. Acesso em: 08 out. 2021.

35 LUNDGAARD, Iben; WANG, Wei; EBERHARDT, Allison; VINITSKY, Hanna Sophia; REEVES, Benjamin Cameron; PENG, Sisi; LOU, Nanhong; HUSSAIN, Rashad; NEDERGAARD, Maiken. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects

of high alcohol intake on glymphatic function. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 1-10, 2 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-20424-y>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396480/>. Acesso em: 09 out. 2021.

36 ILIFF, Jeffrey J.; NEDERGAARD, Maiken. Is There a Cerebral Lymphatic System? **Stroke**, [S.L.], v. 44, n. 61, jun. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.112.678698>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23709744/>. Acesso em: 03 set. 2021.

37 ASPELUND, Aleksanteri; ANTILA, Salli; PROULX, Steven T.; KARLSEN, Tine Veronica; KARAMAN, Sinem; DETMAR, Michael; WIIG, Helge; ALITALO, Kari. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 212, n. 7, p. 991-999, 15 jun. 2015. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20142290>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077718/>. Acesso em: 13 set. 2021.