

# **SONO E SISTEMA GLINFÁTICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: EVIDÊNCIAS SOBRE A DEPURAÇÃO DE $\beta$ -AMILOIDE E TAU SLEEP AND THE GLYMPHATIC SYSTEM IN ALZHEIMER'S DISEASE: EVIDENCE ON AMYLOID- $\beta$ AND TAU CLEARANCE**

Carlos Frederico de Almeida Rodrigues<sup>1</sup>, Carla Zanelatto<sup>2</sup>, Lucas Cristani Mendes<sup>2</sup>

1. Professor do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco; 2. Acadêmico (a) do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco

Autor principal e correspondente: Lucas Cristani Mendes.

E-mail: lucas011\_pb@hotmail.com

**Eixo Temático:** Saúde

## **RESUMO**

**Introdução:** O sistema glinfático participa da troca entre o líquido cefalorraquidiano e o líquido intersticial, contribuindo para a remoção de metabólitos cerebrais. Sua atividade, influenciada pelo ciclo sono-vigília, envolve espaços perivascular e canais de aquaporina-4. Alterações nesse sistema podem comprometer a depuração de  $\beta$ -amiloide e tau, estabelecendo uma possível relação entre distúrbios do sono e doença de Alzheimer. **Objetivo:** Analisar as evidências disponíveis acerca da influência do sono sobre o sistema glinfático, com ênfase na eliminação de  $\beta$ -amiloide e tau e em sua possível relação com a doença de Alzheimer. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, abrangendo publicações entre os anos de 2012 e 2026. Foram incluídos estudos originais diretamente relacionados à fisiologia do sistema glinfático, sono, aquaporina-4 e biomarcadores associados à doença de Alzheimer. **Resultados:** Os estudos demonstraram associação entre o sono, a dinâmica do líquido cefalorraquidiano e a depuração de metabólitos cerebrais. A privação do sono esteve relacionada a alterações nos níveis e na eliminação de  $\beta$ -amiloide e tau, sugerindo comprometimento da homeostase cerebral. A organização perivascular da aquaporina-4 também foi associada à eficiência do transporte de fluidos e à remoção de solutos. Entretanto, divergências experimentais indicam que os mecanismos e a magnitude da contribuição do sistema glinfático ainda permanecem em investigação. **Conclusão:** As evidências sugerem relação entre sono, função glinfática e proteínas associadas à doença de Alzheimer. Contudo, sua participação na depuração de  $\beta$ -amiloide e tau em humanos ainda não está plenamente estabelecida, sendo necessários estudos longitudinais e métodos mais precisos e padronizados para avaliação da função glinfática.

**Palavras-chave:** Sistema glinfático. Sono. Doença de Alzheimer. Beta-amiloide. Proteína tau.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The glymphatic system participates in the exchange between cerebrospinal and interstitial fluids, contributing to the removal of brain metabolites. Its activity is influenced by the sleep-wake cycle and involves perivascular spaces and aquaporin-4 channels. Alterations in this system can compromise the clearance of  $\beta$ -amyloid and tau, establishing a possible relationship between sleep disorders and Alzheimer's disease. **Objective:** To analyze evidence on the influence of sleep on the glymphatic system, emphasizing amyloid-beta and tau clearance and their possible relationship with Alzheimer's disease. **Method:** Integrative review in PubMed/MEDLINE including original studies published from 2012 to August 2026. **Results:** The studies showed associations among sleep, cerebrospinal fluid dynamics and metabolite clearance, with changes in amyloid-beta and tau after sleep deprivation and a relevant role of aquaporin-4. **Conclusion:** Evidence suggests a relationship among sleep, glymphatic function and Alzheimer's disease-related proteins; however, the specific contribution of the glymphatic system to amyloid-beta and tau clearance in humans is not yet fully established.

**Keywords:** Glymphatic system. Sleep. Alzheimer disease. Amyloid beta. Tau protein.

## **INTRODUÇÃO**

O sistema nervoso central apresenta elevada atividade metabólica e depende de mecanismos eficientes para remoção de solutos do espaço extracelular. Além do transporte pela barreira hematoencefálica e da drenagem perivascular, destaca-se o sistema glinfático, via relacionada à troca entre o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o líquido intersticial. Iliff et al.<sup>1</sup> descreveram experimentalmente o transporte paravascular do LCR e sua participação na eliminação de solutos, incluindo  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ).

Posteriormente, Xie et al.<sup>2</sup> demonstraram, em camundongos, associação do sono com aumento do espaço intersticial e maior eliminação de A $\beta$ , fortalecendo a hipótese de que o ciclo sono-vigília influencia a homeostase cerebral. Essa relação é relevante na doença de Alzheimer, caracterizada pelo acúmulo de A $\beta$  e tau. Assim, este estudo objetivou analisar as evidências sobre a influência do sono no sistema glinfático, com ênfase na depuração de A $\beta$  e tau e em sua possível relação com a doença de Alzheimer.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo, elaborada a partir de estudos publicados entre janeiro de 2012 e agosto de 2026. A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, complementada pelo rastreamento manual das referências de estudos considerados relevantes. O ano de 2012 foi utilizado como limite inicial devido à publicação do estudo experimental que caracterizou a via paravascular posteriormente denominada sistema glinfático.

Foram utilizadas combinações dos termos em inglês *glymphatic system, glymphatic, sleep, sleep deprivation, NREM, Alzheimer disease, amyloid beta, tau, AQP4 e aquaporin-4*, utilizando os operadores booleanos AND e OR. Foram realizadas duas estratégias principais de busca: a primeira relacionando sistema glinfático e sono, e a segunda relacionando sistema glinfático com doença de Alzheimer,  $\beta$ -amiloide, tau e aquaporina-4.

Foram considerados elegíveis estudos originais publicados em periódicos científicos revisados por pares, realizados em seres humanos ou modelos animais, que investigassem diretamente mecanismos do sistema glinfático, influência do sono, AQP4, depuração cerebral ou alterações de A $\beta$  e tau. Foram excluídos editoriais, cartas, resumos de eventos, preprints quando já havia versão final publicada, duplicatas e estudos nos quais o sistema glinfático fosse mencionado apenas secundariamente. Após análise de relevância temática, foram selecionados 12 estudos originais para a síntese narrativa. Não foi realizada meta-análise devido à heterogeneidade dos desenhos experimentais, populações, técnicas de imagem e métodos empregados para mensuração da dinâmica de fluidos e da depuração cerebral.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características dos estudos incluídos, seus respectivos modelos de investigação e os principais achados relacionados ao sono, à dinâmica glinfática, à AQP4 e às proteínas A $\beta$  e tau estão sintetizados no Quadro 1. De maneira geral, os estudos analisados indicaram que a dinâmica glinfática está associada à organização dos espaços perivasculares e à participação dos astrócitos, especialmente à distribuição perivascular da aquaporina-4 (AQP4). Iliff et al.<sup>1</sup> descreveram a entrada do líquido cerebrospinal (LCR) ao longo de espaços periarteriais e sua participação na remoção de solutos intersticiais, incluindo  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ). Xie et al.<sup>2</sup> observaram, em camundongos, aumento do espaço intersticial e maior eliminação de A $\beta$  durante o sono. Mestre et al.<sup>3</sup> demonstraram redução do transporte de traçadores em animais com deficiência de AQP4 ou perda de sua localização perivascular, enquanto Zeppenfeld et al.<sup>4</sup> identificaram, em tecido cerebral humano post mortem, associação entre perda da polarização perivascular da AQP4, maior carga de A $\beta$  e estágios neuropatológicos mais avançados da doença de Alzheimer.

Em seres humanos, Shokri-Kojori et al.<sup>5</sup> observaram que uma noite de privação total do sono esteve associada ao aumento da carga cerebral de A $\beta$ , especialmente no hipocampo direito e no tálamo. Embora o estudo não tenha mensurado diretamente o fluxo glinfático,

seus achados demonstram que alterações agudas do sono podem modificar a dinâmica cerebral de proteínas relacionadas à doença de Alzheimer. Para a tau, Holth et al.<sup>6</sup> verificaram níveis aproximadamente 90% maiores no líquido intersticial de camundongos durante a vigília e aumento superior a 50% no LCR humano após privação do sono; em modelos animais, a privação crônica também favoreceu a disseminação de tau patológica.

Estudos de neuroimagem reforçam a interação entre sono e dinâmica do LCR. Fultz et al.<sup>7</sup> identificaram, durante o sono NREM humano, oscilações do LCR coordenadas com ondas lentas da atividade neural e alterações hemodinâmicas. Eide et al.<sup>8</sup>, utilizando gadobutrol intratecal acompanhado por ressonância magnética, observaram redução da eliminação do traçador após privação total do sono, sem compensação completa na noite subsequente. Em pacientes com doença de Alzheimer, Ota et al.<sup>9</sup> encontraram associação entre menor índice DTI-ALPS e maior deposição de A $\beta$ , além de relações com marcadores de tau; contudo, o DTI-ALPS constitui medida indireta da difusividade ao longo dos espaços perivasculares e não uma mensuração direta do fluxo glinfático.

Apesar dessas evidências, aspectos do modelo glinfático permanecem controversos. Miao et al.<sup>10</sup> observaram menor, e não maior, depuração cerebral durante o sono e a anestesia em camundongos, sem alteração significativa da difusão no parênquima. As divergências podem decorrer de diferenças nos traçadores, locais de administração, condições anestésicas e definições experimentais de fluxo, difusão e depuração, exigindo cautela na comparação dos estudos e na extrapolação dos resultados animais para humanos.

Investigações recentes têm buscado esclarecer os mecanismos envolvidos. Hauglund et al.<sup>11</sup> demonstraram que oscilações lentas de noradrenalina durante o sono NREM se sincronizam com alterações vasomotoras e com a dinâmica do LCR, sugerindo participação da vasomotricidade cerebral no transporte perivascular. Em humanos, Dagum et al.<sup>12</sup> observaram que características fisiológicas do sono NREM se associaram a alterações matinais de A $\beta$  e tau compatíveis com transferência dessas moléculas do cérebro para o LCR e o plasma. Entretanto, as diferenças globais dos biomarcadores entre sono e privação não foram significativas, e a tecnologia utilizada para estimar a atividade glinfática ainda requer validação independente.

Em conjunto, os achados sustentam uma associação entre sono, homeostase dos fluidos cerebrais e dinâmica de A $\beta$  e tau, mas não permitem atribuir essas alterações exclusivamente ao sistema glinfático. A depuração dessas proteínas também envolve transporte pela barreira hematoencefálica e degradação enzimática. Além disso, grande parte das evidências mecanísticas deriva de modelos animais, enquanto em humanos predominam métodos indiretos, como ressonância magnética, PET e biomarcadores de LCR e plasma. Assim, a disfunção glinfática deve ser interpretada como um possível componente da interface entre sono e neurodegeneração, e não como mecanismo causal isolado da doença de Alzheimer.

#### **Quadro 1 – Síntese dos principais estudos analisados**

| <b>Estudo</b>      | <b>Modelo</b> | <b>Principal achado</b>                                                                                         |
|--------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Iliff et al., 2012 | Camundongos   | Descreveram transporte paravascular de LCR e participação da AQP4 na eliminação de solutos e $\beta$ -amiloide. |

|                            |                        |                                                                                                                                                      |
|----------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Xie et al., 2013           | Camundongos            | O sono foi associado ao aumento do espaço intersticial e à maior eliminação de $\beta$ -amiloide.                                                    |
| Zeppenfeld et al., 2017    | Tecido cerebral humano | A perda da localização perivascular da AQP4 esteve associada a maior carga de $\beta$ -amiloide e maior patologia relacionada à doença de Alzheimer. |
| Shokri-Kojori et al., 2018 | Humanos                | Uma noite de privação do sono esteve associada ao aumento da carga cerebral de $\beta$ -amiloide.                                                    |
| Holth et al., 2019         | Animais e humanos      | A vigília e a privação do sono elevaram os níveis extracelulares de tau, e a privação crônica favoreceu a disseminação de tau em modelo animal.      |
| Fultz et al., 2019         | Humanos                | O sono NREM apresentou oscilações coordenadas da atividade neural, hemodinâmica e do líquido cefalorraquidiano.                                      |
| Eide et al., 2021          | Humanos                | A privação do sono prejudicou a eliminação de um traçador do cérebro, sugerindo redução da depuração molecular.                                      |
| Ota et al., 2022           | Humanos                | Menor índice DTI-ALPS esteve associado a maior deposição de $\beta$ -amiloide e a marcadores relacionados à tau.                                     |
| Miao et al., 2024          | Camundongos            | Encontraram menor depuração cerebral durante o sono e a anestesia, resultado que contrasta com parte da literatura anterior.                         |
| Hauglund et al., 2025      | Camundongos            | Oscilações de noradrenalina e da vasomotricidade durante o sono NREM favoreceram a dinâmica do LCR e a depuração glinfática.                         |
| Dagum et al., 2026         | Humanos                | O sono normal apresentou padrões compatíveis com maior eliminação de $\beta$ -amiloide e tau do cérebro para o plasma.                               |
| Mestre et al., 2018        | Camundongos e ratos    | Confirmaram, em estudo multicêntrico, redução do transporte glinfático em modelos com deficiência de AQP4 ou perda de sua localização perivascular.  |

## CONCLUSÃO

As evidências analisadas sustentam uma associação entre sono, dinâmica glinfática e proteínas relacionadas à doença de Alzheimer. O sono NREM, a organização perivascular da AQP4 e a vasomotricidade cerebral parecem participar da homeostase dos fluidos, enquanto a privação do sono se associa a alterações de  $A\beta$  e tau. Entretanto, resultados experimentais divergentes e a predominância de evidências mecanísticas em animais impedem atribuir à disfunção glinfática um papel causal isolado na doença de Alzheimer.

São necessários estudos longitudinais em humanos e métodos mais precisos e padronizados de avaliação da função glinfática para esclarecer sua contribuição como possível biomarcador ou alvo terapêutico na neurodegeneração.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111. doi:10.1126/scitranslmed.3003748.
2. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi:10.1126/science.1241224.
3. Mestre H, Hablitz LM, Xavier ALR, Feng W, Zou W, Pu T, et al. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. *Elife*. 2018;7:e40070. doi:10.7554/eLife.40070.
4. Zeppenfeld DM, Simon M, Haswell JD, D'Abreo D, Murchison C, Quinn JF, et al. Association of perivascular localization of aquaporin-4 with cognition and Alzheimer disease in aging brains. *JAMA Neurol*. 2017;74(1):91-99. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4370.
5. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al.  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(17):4483-4488. doi:10.1073/pnas.1721694115.
6. Holth JK, Fritsch SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*. 2019;363(6429):880-884. doi:10.1126/science.aav2546.
7. Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, Stickgold RA, Rosen BR, Polimeni JR, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019;366(6465):628-631. doi:10.1126/science.aax5440.
8. Eide PK, Vinje V, Pripp AH, Mardal KA, Ringstad G. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. *Brain*. 2021;144(3):863-874. doi:10.1093/brain/awaa443.
9. Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, et al. Relationships between the deposition of amyloid- $\beta$  and tau protein and glymphatic system activity in Alzheimer's disease: diffusion tensor image study. *J Alzheimers Dis*. 2022;90(1):295-303. doi:10.3233/JAD-220534.
10. Miao A, Luo T, Hsieh B, Edge CJ, Gridley M, Wong RTC, et al. Brain clearance is reduced during sleep and anesthesia. *Nat Neurosci*. 2024;27(6):1046-1050. doi:10.1038/s41593-024-01638-y.
11. Hauglund NL, Andersen M, Tokarska K, Radovanovic T, Kjaerby C, Sørensen FL, et al. Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep. *Cell*. 2025;188(3):606-622.e17. doi:10.1016/j.cell.2024.11.027.
12. Dagum P, Elbert DL, Giovannardi L, Singh T, Venkatesh VV, Corbellini A, et al. The glymphatic system clears amyloid beta and tau from brain to plasma in humans. *Nat Commun*. 2026;17(1):715. doi:10.1038/s41467-026-68374-8.