

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JULIANA DA SILVA WROBLESKI

COMPROMETIMENTO DO SISTEMA GLINFÁTICO NA DOENÇA DE
PARKINSON: RELAÇÃO ENTRE SINAIS E SINTOMAS NÃO-MOTORES

CURITIBA

2024

JULIANA DA SILVA WROBLESKI

COMPROMETIMENTO DO SISTEMA GLINFÁTICO NA DOENÇA DE
PARKINSON: RELAÇÃO ENTRE SINAIS E SINTOMAS NÃO-MOTORES

Dissertação de mestrado apresentada ao
Departamento de Farmacologia, no Setor de
Ciências Biológicas, da Universidade Federal do
Paraná, requerido para a obtenção do título de
mestre em Farmacologia.

Orientador: Professora Maria Aparecida Barbato
Frazão Vital.

CURITIBA

2024

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Wroblewski, Juliana da Silva

Comprometimento do sistema glinfático na doença de Parkinson : relação entre sinais e sintomas não-motores / Juliana da Silva Wroblewski. – Curitiba, 2024.

1 recurso on-line : PDF.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia.

Orientadora: Professora Maria Aparecida Barbato Frazão Vital.

1. Doença de Parkinson. 2. Sistema glinfático. 3. Doenças neuroinflamatórias. 4. Depressão. 5. Transtorno do comportamento do sono REM. I. Vital, Maria Aparecida Barbato Frazão, 1964-. II. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Bibliotecária: Giana Mara Seniski Silva CRB-9/1406



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FARMACOLOGIA -
40001016038P0

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação FARMACOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **JULIANA DA SILVA WROBLESKI** intitulada: **COMPROMETIMENTO DO SISTEMA GLINFÁTICO NA DOENÇA DE PARKINSON: RELAÇÃO ENTRE SINAIS E SINTOMAS NÃO-MOTORES**, sob orientação da Profa. Dra. MARIA APARECIDA BARBATO FRAZÃO VITAL, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Outubro de 2024.

Assinatura Eletrônica

31/10/2024 15:51:23.0

MARIA APARECIDA BARBATO FRAZÃO VITAL

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

01/11/2024 09:40:31.0

JEFFERSON SOUZA SANTOS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

31/10/2024 14:06:03.0

QUELEN IANE GARLET

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Centro Politécnico - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 81531990 - Tel: (04) 1336-11693 - E-mail: pgfarmacologia@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 408788

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 408788

AGRADECIMENTOS

A Deus. Não sou digna do seu amor e perdão, mas sei que Você está sempre cuidando de mim, de maneiras misteriosas.

Aos meus queridos pais, Martinho Wroblewski e Lucimar da Silva. Obrigada por todo o amor e suporte durante todos estes anos de estudo.

Aos meus avós, *in memoriam*: Antônio e Maria da Silva, e José e Teresa Wroblewski.

Aos meus queridos amigos da Pontifícia Universidade Católica do Paraná: Rebecca Marty Pimentel Machado e Henrique Trigo de Castro Junior. Obrigada pelo companheirismo durante o curso de especialização em Biologia Molecular.

Para as doutoras: Camila, Angélica e Giovanna. Obrigada por toda a ajuda, e por tentarem me manter sã durante a fase do mestrado. Sou grata por tudo o que fizeram por mim.

Para os meus queridos colegas do departamento de Genética: João Vitor Mello e Carolina Salles de Oliveira. Obrigada por todas as risadas, conversas e desabafos nos laboratórios.

Para os meus queridos colegas do Departamento de Farmacologia: Stephanie Fernandes, Ingra Cana Verde, Raqueline da Silva, Fabiele Kostler, Thaís, Regina, Thiago e Raíssa Demeu, e Ana Carolina Felipe da Silva. Obrigada por todas as conversas engraçadas, as pausas para o café, e o apoio compartilhado durante estes anos de mestrado.

Agradeço também à minha orientadora, professora Maria Vital, por aceitar uma estranha no seu grupo, e por demonstrar tanto interesse sobre doenças neurodegenerativas. Sei que tive dificuldades para me adaptar ao departamento, mas fazer parte do grupo de neurociências me iluminou de uma forma que nunca esquecerei.

Para todos os professores e estudantes do curso de especialização em Farmacologia da Universidade Federal de Minas Gerais e do grupo de Neurociências da Universidade Estadual de Londrina. Todo o seu conhecimento é impagável.

Para todos os professores do departamento de Farmacologia. Obrigada por partilhar todo o seu conhecimento nos mais diversos campos da farmacologia.

Para todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para este trabalho.

Para a CAPES/CNPq, por providenciar suporte técnico e financeiro para este trabalho.

I know I know; I know what I am chasing
I know I know; I know that this is changing me.
I am flying on a star into a meteor tonight
I am flying on a star, star, star
I will make it through the day
And then the day becomes the night
I will make it through the night.

Überlin – R.E.M

RESUMO

O sistema glinfático é um sistema de depuração importante, que remove os resíduos celulares e as proteínas incorretamente dobradas do cérebro. O seu funcionamento correto depende de padrões regulares de sono e de exercício físico. No entanto, poucos estudos descreveram a ligação entre deficiências no sistema glinfático e o aparecimento e agravamento dos sintomas não motores da doença de Parkinson, principalmente perturbações do humor e do sono. Na doença de Parkinson, muitos pacientes apresentam sintomas prodrômicos (ex.: depressão, apatia, distímia, perturbações do sono...) antes do aparecimento dos primeiros sintomas motores, que progridem e podem mesmo agravar-se à medida que a doença avança. O sistema glinfático é afetado pela perturbação do padrão de sono, pela diminuição da prática de exercícios físicos e pela constante disseminação da alfa-sinucleína pelo cérebro, provocando a obstrução do sistema glinfático e levando ao aumento da neuroinflamação, a reações exacerbadas da microglia e à morte neuronal. Assim, este trabalho, enquanto artigo científico de revisão narrativa, pretende realçar a importância de fazer interconexões entre o sistema glinfático e os sintomas das doenças neurodegenerativas, identificar possíveis lacunas de investigação e propor possíveis estratégias farmacológicas e não farmacológicas para aumentar o correto funcionamento do sistema glinfático.

PALAVRAS-CHAVE: sistema glinfático; doença de Parkinson; neuroinflamação; depressão; distúrbio comportamental do sono REM; depuração.

ABSTRACT

The glymphatic system is an important clearance system, that removes cellular debris and incorrect folded proteins from the brain. Its correct function depends on regular sleep patterns and physical exercise. However, very few studies have accessed the connection between impairments in the glymphatic system and the appearance and worsening of Parkinson's disease non-motor symptoms, mainly mood and sleep disturbances. In Parkinson's disease, many patients face prodromal symptoms (i.e. depression, apathy, dysthymia, sleep disruptions...) before the appearance of the first motor symptoms, and they progress and may even worsen as the disease advances. The glymphatic system gets impacted once the sleep pattern is troubled, fewer physical exercises are done, and the constant spreading of alpha-synuclein through the brain, causing the glymphatic system to "clog", and leading to increased neuroinflammation, exacerbating microglia reactions, and neuronal death. Thus, this work, as a narrative paper, aims to highlight the importance of making interconnections between the glymphatic system and symptoms of neurodegenerative diseases, identify possible research gaps, and propose possible pharmacological and non-pharmacological strategies to augment the correct functioning of the glymphatic system.

KEYWORDS: Glymphatic system; Parkinson's disease; neuroinflammation; depression; REM sleep behavior disorder; clearance.

LISTA DE IMAGENS

Figura 1 Esquema mostrando as vias nos gânglios basais, em condição normal e patológica	14
Figura 2 Estágios de Braak (1 a 6, inferior para superior), mostrando a disseminação da proteína alfa-sinucleína, dos estágios iniciais (do TGI e medula oblonga) para os estágios finais (neocórtex).....	15
Figura 3 O funcionamento do sistema glinfático	23

LISTA DE ABREVIações E ACRÔNIMOS

6-OHDA – 6-hidroxidopamina

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

D₁ / D₂ – Receptores dopaminérgicos

DAMPs – Padrões moleculares associados a danos

DP – Doença de Parkinson

ECT – Eletroconvulsoterapia

Epi – Epinefrina

GABA – Ácido gama aminobutírico

HPA – Hipotálamo-pituitária-adrenal

IL – Interleucinas

IRSN – Inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina

ISRS – Inibidores seletivos de recaptação de serotonina

MPTP – 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina

NE – Norepinefrina

SNC – Sistema nervoso central

SNpc – Substantia nigra pars compacta

TGI – Trato gastrointestinal.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 INTRODUÇÃO À DOENÇA DE PARKINSON.....	12
1.2 PATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON	13
1.3 HIPÓTESES SOBRE A DISSEMINAÇÃO DA ALFA-SINUCLÉINA.....	14
1.4 NEUROINFLAMAÇÃO	16
1.5 SINAIS E SINTOMAS NÃO-MOTORES DA DOENÇA DE PARKINSON .	16
1.6 DEPRESSÃO NA DOENÇA DE PARKINSON	17
1.7 DISTÚRBIOS DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON.....	18
1.8 NEUROBIOLOGIA DO SONO.....	20
1.9 O SISTEMA GLINFÁTICO.....	21
2 OBJETIVOS.....	25
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
3 ARTIGO CIENTÍFICO	26
4 CONCLUSÕES	48
5 REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO À DOENÇA DE PARKINSON

A Doença de Parkinson (DP) foi primeiramente descrita por James Parkinson (1755 – 1824), em seu trabalho intitulado “*An Essay on the Shaking Palsy*”, publicado em 1817 em Londres, Inglaterra.

A DP é considerada uma doença neurodegenerativa progressiva relacionada com a idade, afetando indivíduos com mais de 65 anos de idade, de ambos os sexos, porém é mais prevalente em homens do que em mulheres. Menos de 5% dos casos de DP afeta indivíduos abaixo dos 40 anos de idade, sendo considerada como casos precoces, com forte componente genético associado (TYSNES; STORSTEIN, 2017; BEN-SHLOMO *et al.*, 2024).

Sua sintomatologia pode ser dividida em motora e não-motora. Alguns sinais e sintomas podem aparecer muitos anos antes dos primeiros sintomas motores, geralmente 15 a 20 anos antes, sendo classificados como sintomas pródromos, como a depressão, distúrbios do sono REM (RBD), constipação, e perda do olfato (MAHLKNECHT; SEPPI; POEWE, 2015).

Os sintomas motores incluem rigidez muscular, tremores em repouso, movimentos e marcha lentificados, e dificuldades para deglutição. Já os sintomas não-motores consistem em salivação excessiva (sialorreia), apatia, ansiedade, disfunções cognitivas, expressão facial inexpressiva, apneia do sono, sonhos vívidos, fadiga, entre outros (GOKÇAL *et al.*, 2017).

Infelizmente, a doença de Parkinson é considerada uma doença incurável, com seus sintomas progredindo e piorando com o tempo, trazendo diversas questões para os pacientes e seus familiares/cuidadores e a sociedade (WHETTEN-GOLDSTEIN *et al.*, 1997; GEERLINGS *et al.*, 2023). Os tratamentos estabelecidos (farmacológicos ou não-farmacológicos) apenas atenuam os sintomas já conhecidos. Indivíduos com DP se beneficiam ao tomarem drogas dopaminérgicas, como a Levodopa (sozinha ou combinada com Carbidopa), agonistas dopaminérgicos (Pramipexol e Ropinirol), inibidores da enzima monoamina oxidase (iMAO) (Selegilina e Rasagilina), antidepressivos, fazer

psicoterapia, participar de atividades e grupos sociais e exercícios (IQWiG, 2015; AMINOFF, 2018; SABA *et al*, 2022).

1.2 PATOLOGIA DA DOENÇA DE PARKINSON

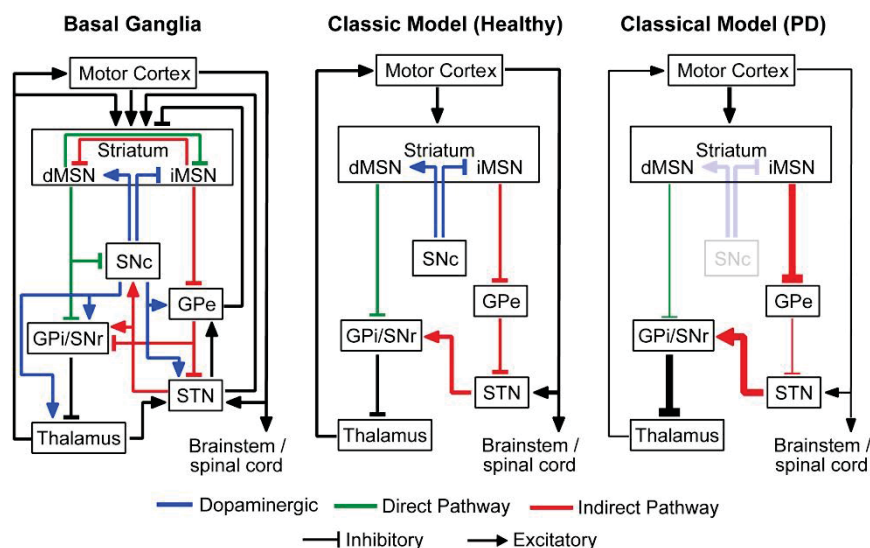
O aspecto neurodegenerativo da doença se deve à morte progressiva de neurônios dopaminérgicos, resultando na redução da produção e liberação do neurotransmissor dopamina na substância negra pars compacta (SNpc) e gânglios basais, como visto por Arvid Carlsson no século XX (CARLSSON, 1988), assim como a acumulação da proteína α -sinucleína dentro dos neurônios, formando inclusões conhecidas como corpos de Lewy (MAHUL-MELLIER *et al.*, 2020).

A redução dos níveis de dopamina culmina nos sintomas motores típicos da DP, como hipocinesia (redução dos movimentos voluntários), rigidez muscular, tremores de repouso nos membros superiores e inferiores, instabilidade postural, marcha comprometida, e dificuldade aumentada para iniciar movimentos novos e espontâneos. Isso pode ser explicado anatomicamente e fisiologicamente por alterações na circuitaria dos gânglios da base (**Figura 1**). Em condições não-patológicas, a informação cortical vai para o estriado, sob excitação glutamatérgica, e para o globo pálido interno e externo (inibição GABAérgica); da porção interna do globo pálido a informação vai para o tálamo (via direta), com a participação da substância negra, e do tálamo retorna para o córtex. Em contrapartida, pela via indireta, via globo pálido externo, a informação vai para o núcleo subtalâmico (inibição GABAérgica), para o globo pálido interno (excitação glutamatérgica), e substância negra reticulada e pars compacta. O balanço correto entre inibição e excitação promove os movimentos corporais (YOUNG; REDDY; SONNE, 2023).

Sob condições patológicas (neste caso, a DP) (**Figura 1**), há menos receptores dopaminérgicos (D1 e D2) no estriado, levando à redução de modulação nesta área. Assim, ocorre menor inibição do estriado sobre o globo pálido e o subtálamo. O aumento de GABA (ácido gama aminobutírico) no tálamo

leva à redução da informação indo para o córtex, resultando em hipocinesia e acinesia (MCGREGOR; NELSON, 2019; YOUNG; REDDY; SONNE, 2023).

Figura 1 Esquema mostrando as vias nos gânglios basais, em condição normal e patológica.



Fonte: MCGREGOR; NELSON, 2019.

Abreviações: *dMSN* – neurônios espinhosos médios da via direta; *iMSN* – neurônios espinhosos médios da via indireta; *SNc* – substância negra pars compacta; *SNr* – substância negra pars reticulada; *STN* – núcleo subtalâmico; *GPe* – globo pálido externo; *GPI* – globo pálido interno.

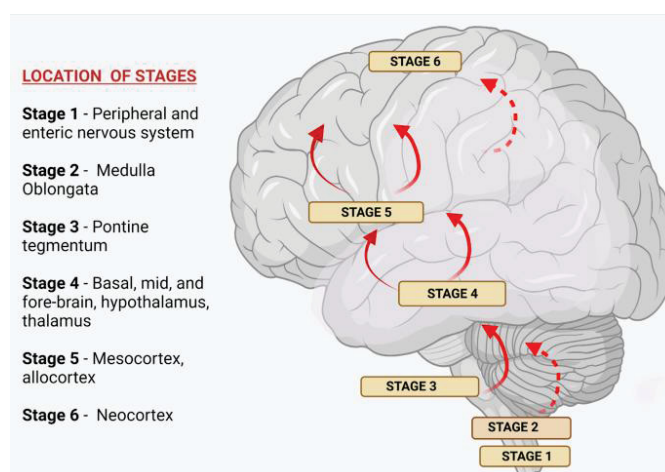
Mesmo sob um processo patológico intenso, mecanismos compensatórios, e demais vias neuronais e circuitos conseguem preservar os movimentos motores. Isto pode explicar como, mesmo com a destruição de 60 a 80% dos neurônios dopaminérgicos, e antes do aparecimento dos primeiros sintomas motores, indivíduos ainda conseguem fazer movimentos motores (NAVNTOFT; DREYER, 2016; BLESÁ *et al*, 2017; PHILIPPENS *et al*, 2019).

1.3 HIPÓTESES SOBRE A DISSEMINAÇÃO DA ALFA-SINUCLÉINA

Uma das hipóteses para o aparecimento da DP – conhecida como “*body-first*” – infere que a doença pode se iniciar no trato gastrointestinal (TGI) já que um dos primeiros sintomas da DP é a constipação (KLANN *et al*, 2022). A proteína alfa-sinucleína supostamente começa a se agrupar e acumular nos intestinos; logo esta proteína se desloca para o cérebro via nervo vago e alcança

áreas importantes que são acometidas primeiro na DP, como bulbo olfatório, substância negra, e o tronco cerebral. Isto contribui para aumentar e perpetuar a neuroinflamação e a morte neuronal (RIETDIJK *et al*, 2017; KIM *et al*, 2019), levando aos primeiros sintomas da doença (perda de olfato, constipação, depressão, distúrbios do sono REM). Este comportamento segue os estágios de Braak: estágios 1 e 2 no intestino e medula oblonga; estágios 3 e 4 no mesencéfalo e substância negra pars compacta; estágios 5 e 6 no neocórtex (Figura 2) (BRAAK *et al*, 2003; HORSAGER; BORGHAMMER, 2024).

Figure 2 Estágios de Braak (1 a 6, inferior para superior), mostrando a disseminação da proteína alfa-sinucleína, dos estágios iniciais (do TGI e medula oblonga) para os estágios finais (neocórtex).



Adaptado de: CHOUDHURY *et al*, 2022.

Entretanto, outra possibilidade também é plausível (“*brain-first*”), onde a proteína alfa-sinucleína inicia sua agregação primeiro no cérebro e migra via nervo vago para os intestinos. (BORGHAMMER *et al*, 2021; HORSAGER; BORGHAMMER, 2024).

Em modelos animais, diversas estratégias podem mimetizar ambas as hipóteses. A administração de neurotoxinas diretamente no cérebro, como a 6-OHDA (6-hidroxidopamina), MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), rotenona, paraquat, LPS (lipopolissacarídeos) e fibrilas de alfa-sinucleína podem mostrar os sinais que são relacionados à hipótese “*brain-first*”, com uma curta fase prodromal. Em contrapartida, para uma estratégia “*body-first*”, injeções de

fibrilas pré-formadas de alfa-sinucleína diretamente nos intestinos, próximo às inervações vagais (duodeno e trato gastrointestinal superior), e via intramuscular e intranasal podem mimetizar a hipótese “body-first”, com uma fase prodromal longa (VAN DEN BENGE; ULUSOY, 2022).

1.4 NEUROINFLAMAÇÃO

A neuroinflamação é um componente promissor que contribui cada vez mais para elucidar a patologia da DP. Com a disseminação da proteína alfa-sinucleína por todo o cérebro, com um comportamento priônico, ocorre a morte de neurônios, as células imunes (especialmente astrócitos e microglia) são ativadas, mudam de conformação, liberam uma grande variedade de citocinas pró- e anti-inflamatórias, interleucinas e outras moléculas funcionando como imunomoduladores, criando uma cascata retroalimentada (RECASENS; DEHAY, 2014; GELDERS; BAEKELANDT; VAN DER PERREN, 2018; TANSEY *et al*, 2022). Níveis aumentados de moléculas inflamatórias são observadas em indivíduos com DP (*post-mortem* ou não) e modelos animais que reproduzem a doença (NAGATSU *et al*, 2000; QU *et al*, 2023).

A neuroinflamação na DP também é relacionada com a depressão, como mostrado por BASSI *et al*, 2024 e LIAN *et al*, 2020; e em outros trabalhos realizados por TROUBAT *et al*, 2021 and GUO *et al*, 2023. Estes estudos observaram níveis aumentados de citocinas e interleucinas pró-inflamatórias e estão presentes em pacientes depressivos (ELGELLAIE *et al*, 2023) e pacientes com DP e depressão.

1.5 SINAIS E SINTOMAS NÃO-MOTORES DA DOENÇA DE PARKISON

Menos comentados do que os sintomas motores, mas não menos importantes, os sintomas não-motores da DP são corriqueiramente incompreendidos por médicos, familiares, e demais profissionais de saúde (SHULMAN *et al*, 2002). Estes incluem apatia, ansiedade, depressão, anedonia, catatonia, disfunções sexuais, fadiga, distúrbios do sono (distúrbio do sono REM,

apneia, insônia, síndrome das pernas inquietas, sonhos vívidos), dificuldade de deglutição, salivação e suor em excesso, demência em estágios avançados, disfunções cognitivas, alucinações, perda progressiva de olfato, constipação severa, problemas urinários, entre outros (MUNHOZ *et al*, 2015; SCHAPIRA; CHAUDHURI; JENNER, 2017). O foco deste trabalho – depressão e distúrbios do sono – serão discutidos nos próximos tópicos.

1.6 DEPRESSÃO NA DOENÇA DE PARKINSON

A depressão é considerada um sintoma pródromo da doença de Parkinson, isto é, se manifesta anos ou décadas antes dos sintomas motores da DP (JACOB *et al*, 2010; JELLINGER, 2022; HAYLEY *et al*, 2023). Entre 40-50% dos pacientes com DP tem depressão (REIJNDERS, 2008). Se não identificada e tratada, a depressão pode interferir profundamente em atividades cotidianas, e piorar demais características da DP enquanto a doença progride (HAYLEY *et al*, 2023). A identificação de indivíduos que já possuem depressão como sintoma pródromo é complexa. Assim, estudos retrospectivos e prospectivos são válidos e necessários para compreender a interligação destes processos patológicos.

A hipótese mais aceita para o aparecimento da depressão é conhecida como monoaminérgica, já que níveis de monoamina no sistema nervoso central (SNC), principalmente noradrenalina, serotonina, e dopamina estão diminuídas (PRANGE *et al*, 2022). Para compensar a deficiência de monoaminas, o cérebro tenta superexpressar receptores monoaminérgicos, mas sem sucesso. Após o uso de antidepressivos, é possível verificar um aumento positivo da quantidade de monoaminas (STAHL, 2014).

A neuroinflamação tem um papel importante no estabelecimento da depressão na DP, já que se inicia nos estágios pródromos da doença e se mantém até o final. Como uma forma de aviso e proteção contra proteínas mal conformadas, morte neuronal, e excesso de espécies reativas de oxigênio, que agem como moléculas DAMPs (moléculas associadas a danos - *damaged-associated molecular patterns*), muitas moléculas inflamatórias são liberadas, como interleucinas (IL) e citocinas (TNF [Fator de necrose tumoral], IL-1 β , IL-6,

IL-12, IL-18...) por células da glia, que ficam constantemente ativadas e mudam de conformação. Um processo inflamatório exacerbado leva a desbalanços no cérebro, criando uma retroalimentação positiva (ARENA *et al*, 2022; GAO; JIANG; TAN; CHEN, 2023; ZHANG; XIAO; MAO; XIA, 2023).

O eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), que desempenha um papel importante na depressão, é impactado e fica disfuncional devido ao excesso de citocinas e interleucinas inflamatórias. Isso também é causado pelos elevados níveis de estresse e ansiedade, que estão intimamente ligados com a depressão, levando à desbalanços nos níveis de cortisol, ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), norepinefrina (NE), e epinefrina (Epi) (DU; PANG, 2015; CORREIA; CARDOSO; VALE, 2021; SAMPAIO *et al*, 2024). O excesso de estresse e a liberação de hormônios relacionados ao estresse também compromete a liberação de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), levando à diminuição cortical e hipocampal e subsequente atrofia; após o uso de antidepressivos, é possível observar o aumento da liberação de BDNF, menor atrofia, crescimento neuronal, e conexões dendríticas (YU & CHEN, 2011; MOSIOLEK, *et al*, 2021; CHIKATIMALLA *et al*, 2022; CORREIA; CARDOSO; VALE, 2023;).

Pacientes com DP depressivos podem se beneficiar ao tomar antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos, e agonistas dopaminérgicos; e outras estratégias não-farmacológicas, como psicoterapia e exercícios físicos (GARCIA *et al*, 2021). Eletroconvulsoterapia (ECT) e estimulação magnética transcraniana são necessários para pacientes não responsivos e refratários a diferentes tratamentos (FRENKLACH, 2017).

1.7 DISTÚRBIOS DO SONO NA DOENÇA DE PARKINSON

O sono é essencial para a regeneração cerebral. Ele promove o estabelecimento de circuitos, promove consolidação de memórias, mantém a homeostase sináptica, promove as defesas do sistema imune, e preserva

energia (EUGENE; MASIAK, 2015). É bem compreendido que a privação de sono impacta nas memórias e favorece a diminuição de espinhas dendríticas em áreas específicas do cérebro, levando à comprometimento cognitivo (KHAN; AL-JAHDALI, 2023). Distúrbios do sono também ocorrem durante o envelhecimento e em doenças neurodegenerativas (ANGHEL *et al*, 2023).

Pacientes com DP encaram diversos distúrbios do sono, décadas antes dos primeiros sintomas motores, e durante a progressão da doença, que interferem diretamente com a rotina diária. Estes indivíduos podem ter insônia, síndrome das pernas inquietas, distúrbio comportamental do sono REM, e apneia do sono. Pouco sono de qualidade também leva à fadiga intensa e sonolência em excesso, interferindo ainda mais com os ritmos de sono e o ciclo circadiano (LAJOIE; LAFONTAINE; KAMINSKA, 2020; THANGALEELA *et al*, 2023).

Diversos indivíduos com DP têm distúrbio do sono REM. As principais características do sono REM são perdidas no distúrbio comportamental do sono REM. Devido à intensa e progressiva neurodegeneração do tronco cerebral e a perda de atonia muscular, pacientes com DP podem machucar a si mesmos e aos seus cônjuges/parceiros, devido ao excesso de movimentação durante sonhos vívidos. Eles podem ser profundamente impactados pela fragmentação de sono em excesso, levando à fadiga intensa e sonolência durante o dia, déficits de memória, e riscos de acidentes (TEKRIWAL *et al*, 2017; SCHNEIDER; POSTUMA; BERG, 2019; MAHMOOD *et al*, 2020; BARASA; WANG; DEWEY JR, 2021).

Do mesmo modo que a depressão na DP, distúrbios do sono podem ser tratados com fármacos, como melatonina, sedativos ou antipsicóticos; e com estratégias não-farmacológicas, como técnicas de higiene do sono (reduzir consumo de cafeína, reduzir contato com a luz durante o período noturno), exercícios físicos regulares, e a adoção de sonecas, melhorando a qualidade de vida de pacientes com DP (THANGALEELA *et al*, 2023).

Estudos sobre distúrbios do sono e privação mostram que esses problemas aumentam a agregação de proteínas, piorando o curso da doença de Parkinson e outras proteínopatias (BARONE, HENCHCLIFFE, 2018; WANG;

WANG; LI, 2022). Um trabalho de SCHAFFRATH *et al*, 2023 mostrou que indivíduos com distúrbio do sono REM e indivíduos com DP tem níveis elevados da proteína alfa-sinucleína em amostras fecais. Isso pode indicar que a agregação proteica pode ocorrer anos/décadas antes dos primeiros sinais motores.

Má qualidade de sono, relacionada à distúrbios do sono, especialmente relacionados ao sono REM, leva à distúrbios na depuração de proteínas no sistema nervoso, impactando negativamente na patofisiologia e no curso da DP (SCOTT-MASEY *et al*, 2022; SI *et al*, 2022; DENG *et al*, 2024).

Por isso sono de qualidade é tão importante. Além de promover e restaurar o cérebro e reduzir a fadiga, o sono promove a remoção de resíduos no sistema nervoso central e está intrinsecamente ligado aos sistemas de limpeza do cérebro, como o sistema glinfático (MENDELSON; LARRICK, 2013).

1.8 NEUROBIOLOGIA DO SONO

O sono é caracterizado como sendo um estado com menores níveis de consciência e vigília, e se difere dos estados de torpor e coma. Embora não totalmente elucidado, sua função é imprescindível para conservar energia corporal, restaurar danos teciduais, para o processamento e desenvolvimento cerebral, e consolidação de memórias (PATEL; REDDY; SHUMWAY; ARAUJO, 2024).

O ritmo circadiano endógeno humano é controlado pela luz, que alterna o relógio biológico entre períodos diurnos e noturnos. Ao adentrar pela retina, a luz promove a liberação de GABA por neurônios localizados no núcleo supraquiasmático no hipotálamo, que interrompe a produção de melatonina pela glândula pineal durante o dia. Durante a noite, e com a ausência de luz, a liberação de GABA é interrompida, dando espaço para a liberação de melatonina pela glândula pineal, que a libera em maiores quantidades durante a noite, induzindo assim ao sono (FALUP-PECURARIU; DIACONU; TINT; FALUP-PECURARIU, 2021; PATEL; REDDY; SHUMWAY & ARAUJO, 2024).

O sono pode ser dividido em duas fases: não-REM, subdividido em três estágios (N1 com ondas *theta*, N2 e N3 com ondas *delta*) e REM (*rapid eye movements*, ou movimentos oculares rápidos) com ondas *beta*. Na fase REM, os sonhos são mais vívidos, carregados de emoção e de sentidos; já o sono não-REM compõe sonhos monocromáticos, com menos sentidos envolvidos. Indivíduos mais velhos tendem a ter uma menor liberação de melatonina, e menos horas de sono, enquanto indivíduos com doença de Parkinson podem apresentar distúrbios do sono REM, diminuindo também a quantidade e qualidade do sono (PATEL; REDDY; SHUMWAY; ARAUJO, 2024).

1.9 O SISTEMA GLINFÁTICO

O sistema glinfático (formado pela combinação das palavras *glia* [que desempenham um papel importante no funcionamento deste sistema] + *Sistema linfático* [periférico]) foi descoberto no sistema nervoso central pela neurocientista Meiken Nedergaard em 2012, e funciona de maneira similar ao sistema linfático corporal (ILIFF *et al*, 2012; JESSEN *et al*, 2015).

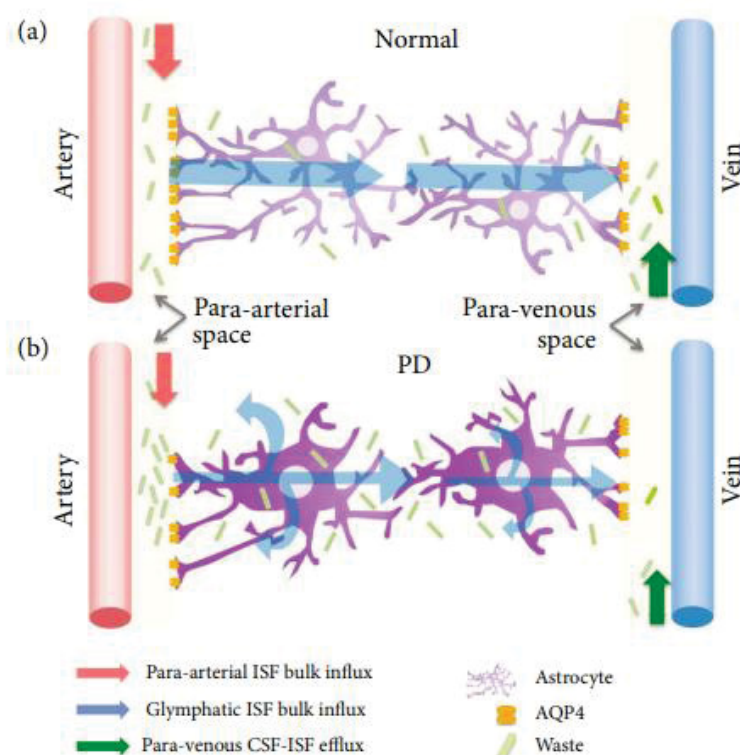
O sistema linfático periférico funciona como um sistema de descarte, retirando resíduos proteicos dos órgãos, e os direcionando para degradação. Assim, é possível fazer uma comparação, já que o sistema glinfático também funciona como um sistema de descarte para resíduos do cérebro. Estes resíduos podem ser reciclados ou degradados por duas vias: autofagia ou pela via ubiquitina-proteasoma (LI; LI; WU, 2022). Descobrir outra forma para degradar resíduos produzidos diariamente pelo cérebro, como o sistema glinfático, é um avanço que pode levar a demais descobertas e intervenções nos campos das neurociências e doenças neurodegenerativas (MOLLGARD *et al*, 2023).

A tendência de agregação de proteínas, como na DP a alfa-sinucleína formando inclusões intracelulares conhecidas como corpos de Lewy, pode levar a neuroinflamação intensa e incontrolável (RECASENS; DEHAY, 2014; JAN *et al*, 2021; WANG *et al*, 2023). A alfa-sinucleína pode se tornar extracelular e ser encontrada no fluido cerebrospinal. O fluido cerebrospinal, produzido nos ventrículos e que envolve e se move por todo o cérebro, pode atuar como um

“esgoto” para os resíduos celulares, tendo um papel importante no sistema glinfático (BENVENISTE; LEE; VOLKOW, 2017; KAUR *et al*, 2021).

As proteínas entram no fluido cerebrospinal por difusão ou convecção, que carrega solutos na mesma velocidade de fluxo do fluido, independentemente se são grandes ou pequenos (MESTRE; MORI; NEDERGAARD, 2020). O fluido cerebrospinal é conduzido por todo o cérebro por pulsação arterial (MESTRE *et al*, 2018), e adentra o espaço perivascular, isto é, os capilares arteriais que têm astrócitos ao seu redor (**Figura 3a**). Estes astrócitos expressam uma grande quantidade de canais de água em suas extremidades, conhecidos como aquaporinas tipo 4 (AQP4) (MESTRE *et al*, 2018; SALMAN *et al*, 2021). Estas aquaporinas facilitam a passagem de água. Estudos observaram que a redução/deleção de AQP4, o processo de envelhecimento, e doenças neurodegenerativas reduzem consideravelmente a depuração proteica por todo o cérebro, impactando no funcionamento do sistema glinfático (**Figura 3b**) (CUI *et al*, 2021; GOMOLKA *et al*, 2023). Ao final do processo, o fluido cerebrospinal deixa o cérebro através dos espaços perivenosos, se encontrando com as veias do sistema linfático nas meninges, e se conectando à cadeia cervical de linfonodos, que deixam os dejetos celulares na circulação sistêmica, sendo degradados pelo fígado (EIDE *et al*, 2018; YANKOVA; BOGOMYAKOVA; TULUPOV, 2021; LICASTRO *et al*, 2024).

Figura 3 O funcionamento do sistema glinfático.



Em (a) [parte superior] o funcionamento normal do sistema glinfático, onde os resíduos celulares são levados do espaço periarterial para o espaço perivenoso, sem impedimentos. No entanto, em (b) [parte inferior] o mal funcionamento do sistema glinfático pode ocorrer devido a doenças neurodegenerativas (como a DP), impactando no fluxo de dejetos drasticamente, contribuindo para neuroinflamação, morte neuronal, e reações da glia.

Fonte: CHEN *et al*, 2021.

Abreviações: AQP4 – aquaporina 4; ISF – fluido intersticial; CSF – fluido cerebrospinal.

O funcionamento normal ou anormal do sistema glinfático pode ser detectado e visto em humanos por ressonância magnética usando marcadores e contrastes fluorescentes/radioativos (LEE *et al*, 2022; THAKKAR *et al*, 2023; NAGANAWA *et al*, 2024). Em animais, alguns estudos usam coloração *blue Evans* (WOLF *et al*, 2019), como uma alternativa mais barata para visualizar o funcionamento do sistema glinfático, já que as técnicas de ressonância magnética e os marcadores fluorescentes são caros na maioria dos países.

Foi demonstrado que o sistema glinfático é mais ativo durante o sono. Isto se deve ao aumento do volume intersticial, e uma menor resistência da passagem do fluido cerebrospinal, tornando a depuração mais efetiva. Em

contrapartida, enquanto acordados, o sistema glinfático tem um menor desempenho, uma vez que o cérebro está focado em outras atividades (como se manter acordado e prestar atenção a certas atividades), logo o fluido cerebrospinal possui mais resistência para se movimentar, e a depuração é menor do que quando em estado de sono (MASSEY *et al*, 2022). Outro fator que influencia o fluxo do fluido cerebrospinal é o sistema cardiovascular e sua pressão. A pulsatilidade das artérias no cérebro direciona o fluido cerebrospinal, e a pressão é maior durante o sono, facilitando a depuração do cérebro (MESTRE *et al*, 2018; HABLITZ *et al*, 2020).

Aqui, é possível formular a hipótese deste trabalho, correlacionando a doença de Parkinson e os distúrbios de humor e sono com complicações no funcionamento do sistema glinfático. A depuração cerebral pode ficar impactada devido a acumulação da proteína alfa-sinucleína e demais resíduos celulares, levando ao aumento da neuroinflamação e morte neuronal. Também, indivíduos com DP apresentam sintomas pródromos relacionados ao humor e sono, e estes sintomas podem persistir por muitos anos após o diagnóstico da DP. Distúrbios do sono podem privar os indivíduos de obterem descanso adequado, que é essencial para o funcionamento adequado do sistema glinfático, devido a interrupções do sono frequentes, fadiga intensa, excesso de sonolência durante o dia; e distúrbios de humor podem levar diminuição de exercícios físicos, uma vez que os exercícios também contribuem para um melhor funcionamento do sistema glinfático.

Supondo que distúrbios do sono e humor na DP possam ser corretamente diagnosticados e tratados, por estratégias farmacológicas e não-farmacológicas, em estágios prodrômicos e pós-dromos da doença. Neste caso, a depuração do cérebro e o correto funcionamento do sistema glinfático também podem ser garantidos, resultando em menor agregação proteica, menos neuroinflamação e morte neuronal, e aumentando fatores neuroprotetores.

2 OBJETIVOS

Nesta revisão narrativa, o objetivo é indagar sobre possíveis contribuições que o sistema glinfático possa ter nos sinais e sintomas não-motores da doença de Parkinson.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar as principais técnicas usadas para acessar o sistema glinfático danificado.

Elencar possíveis intervenções farmacológicas e não-farmacológicas com o intuito de aliviar a depressão e distúrbios do sono na doença de Parkinson, facilitando o fluxo do sistema glinfático.

Identificar gaps de pesquisa na área sobre o sistema glinfático e a relação com sinais e sintomas não-motores da doença de Parkinson.

Realçar a importância de pesquisas sobre o sistema glinfático e as relações com a sintomatologia da doença de Parkinson.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Toda a metodologia, discussões, e conclusões se encontram no seguinte artigo científico, submetido e aceito pelo periódico brasileiro “Arquivos de Neuro-Psiquiatria”.

The link between impairments in the glymphatic system and non-motor features in Parkinson's disease – A narrative review of literature

Juliana da Silva Wroblewski¹, Maria A. B. F. Vital¹✉

¹ Pharmacology Department, Federal University of Paraná, Brazil.

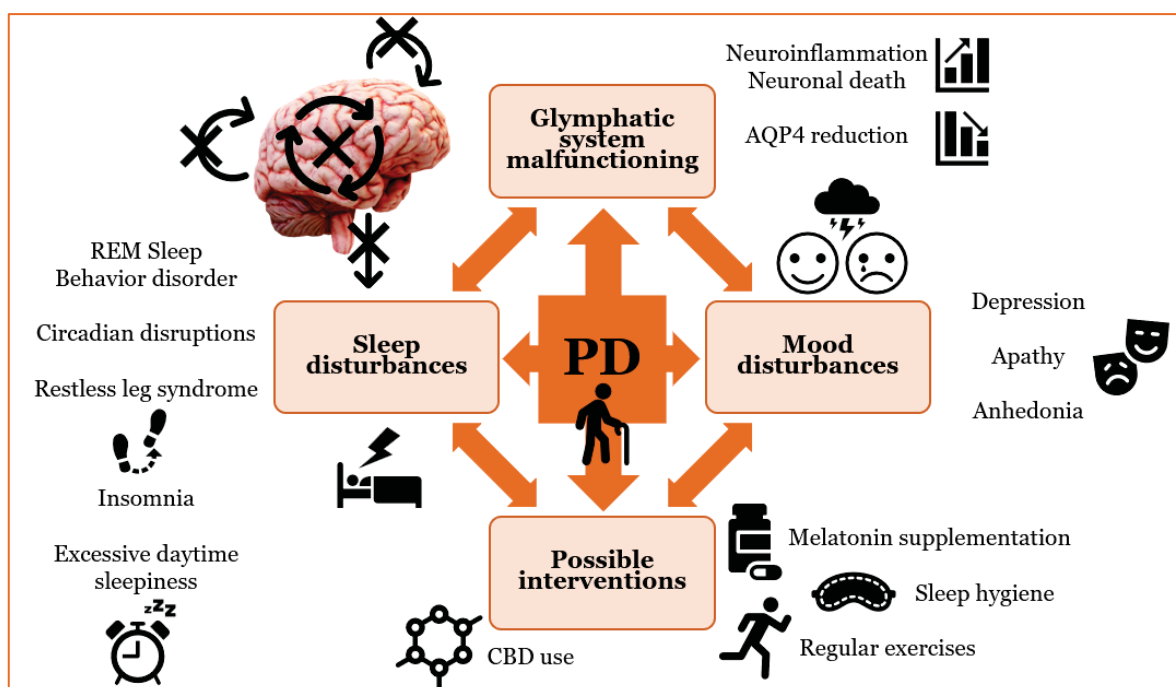
Corresponding author:

Professor Maria A. B. F. Vital, PhD

Departamento de Farmacologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Email: vital@ufpr.br

Graphical abstract



Made with Microsoft Office 365 PowerPoint Software ©.

Abstract

The glymphatic system removes and drains materials from the brain, especially cellular debris and misfolded proteins. This activity is modulated positively by good sleep quality and voluntary exercises. Alterations in this system activity can occur during neurodegenerative diseases (i.e. Parkinson's disease and Alzheimer's disease) due to the slow accumulation of waste, leading to increased neuroinflammation and neuronal death. Excessive accumulation and incorrect cleaning of α -synuclein protein, and other symptoms of Parkinson's disease, such as sleep and mood disruptions also can impact the glymphatic system's correct functioning. Glial cells, mainly astrocytes, strongly contribute to the functioning of the glymphatic system, once they control the movement of fluids throughout the brain by water channels (aquaporins). Once the number of aquaporins is diminished in astrocytes' feet, the waste clearance also gets impacted. All these impacts affect the correct functioning of the glymphatic system, leading to worsening and negative outcomes for prodromal, motor, and non-motor symptoms of Parkinson's disease. This review aims to discuss and highlight the importance of the glymphatic system (mal) functioning in Parkinson's disease, by reviewing in vitro, in vivo, and clinical studies, and possible pharmacological and non-pharmacological strategies to enhance glymphatic system functioning and ameliorate non-motor symptoms. Although a promising research topic, there is a lack of clinical trials in this field. This may be due to the expensive techniques used to access and measure the glymphatic system. Nevertheless, new research and collaboration opportunities can be established, leading to medicines and techniques development, drug repurposing, early interventions, and preventive attitudes.

Keywords: Depression; Parkinson's disease; Neuroinflammation; Melatonin; Alpha-synuclein protein.

Resumo

O sistema glinfático remove e drena materiais do cérebro, especialmente resíduos celulares e proteínas mal conformadas. Essa atividade é modulada positivamente pela boa qualidade do sono e exercícios. Alterações nesse sistema podem ocorrer durante doenças neurodegenerativas (como doença de Parkinson e doença de Alzheimer) devido ao lento acúmulo de resíduos, gerando neuroinflamação e morte neuronal. O acúmulo excessivo e a depuração incorreta da proteína α -sinucleína e outros sintomas da doença de Parkinson, como distúrbios do sono e do humor, podem impactar o funcionamento do sistema glinfático. As células gliais, principalmente os astrócitos, contribuem para o funcionamento do sistema glinfático, uma vez que controlam o movimento de fluidos por todo o cérebro por canais de água (aquaporinas). Uma vez que o número de aquaporinas diminui nos astrócitos, a eliminação de resíduos também é impactada. Todos esses fatores afetam o funcionamento do sistema glinfático, levando ao agravamento dos sintomas prodrômicos, motores e não-motores da doença de Parkinson. Esta revisão pretende discutir e destacar a importância do (mal) funcionamento do sistema glinfático na doença de Parkinson, revisando estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos, e possíveis estratégias farmacológicas e não farmacológicas para melhorar o funcionamento do sistema glinfático e os sintomas não-motores. Embora um tópico de pesquisa promissor, há falta de ensaios clínicos neste campo. Isso pode ser devido às técnicas caras usadas para acessar e medir o sistema glinfático. Entretanto, novas oportunidades de pesquisa podem ser estabelecidas, levando ao desenvolvimento de medicamentos e técnicas, reaproveitamento de medicamentos, intervenções precoces e prevenção.

Palavras-chave: Depressão; doença de Parkinson; Neuroinflamação; Melatonina; Proteína alfa-sinucleína.

Introduction

Just over ten years ago, the Danish researcher Maiken Nedergaard and colleagues described the glymphatic system as an alternative waste-cleaning drainage system in the brain. It comprises a network of channels, specifically the water channel aquaporin 4 (AQP4), at the end-feet of astrocytes that surround blood vessels. The blood pulsation inside the blood vessels makes up a flow that pumps the cerebrospinal fluid (CSF) into the perivascular space to remove the waste (cellular debris and abnormally aggregated proteins)¹. The correct functioning of the glymphatic system is intrinsically related to sleep patterns since this system does not work well during the daytime, once the brain prioritizes focusing on other activities (attention, cognition) over cleaning itself. The incorrect functioning of the glymphatic system, as it was “clogged”, may be related to neurodegenerative diseases, once it leads to excessive abnormal protein folding, neuroinflammation, and reduction/depletion of AQP4, also leading and impacting on non-motor symptoms of Parkinson’s disease, such as mood, sleep disturbances².

Parkinson’s disease, a motor neurodegenerative condition, where the death of dopaminergic neurons at the substantia nigra leads to motor symptoms, such as limb tremors, muscle rigidity, and slowed movements, also presents non-motor symptoms, as mood disturbances (depression, apathy, anhedonia...) and sleep disturbances (REM sleep behavior disorder, insomnia, restless legs, excessive daytime fatigue, and sleepiness)³. These non-motor symptoms are considered prodromal to the appearance of the first motor symptoms, it is, they appear many years or decades before the timeline of the disease⁴. Also, when the first motor symptoms start to appear, the percentage of dead dopaminergic neurons is considerably high, up to 60-80% of dopaminergic neurons at the striatum and putamen are lost⁵. Under this silent and intense neuronal death, also the spread of alpha-synuclein protein throughout the brain, through its prionic-like mechanisms⁶, and the formation of Lewy body inclusions inside the neurons leads to intense neuroinflammation, exacerbated microglia and astrocytes reaction, death of other classes of neurons and misbalance of neurotransmitters.

The hypothesis is that prodromal symptoms of Parkinson's disease, such as depression, apathy, anhedonia, REM sleep behavior disorder, restless legs syndrome, insomnia, fatigue, and so on, tend to follow the course of the disease and worsen as the disease progresses if not proper treatment is offered and followed, may be responsible for disrupting the functioning of the glymphatic system, leading to its "clogging", and increasing neuroinflammation and neuronal death. Another hypothesis is that it can be the opposite, that the incorrect functioning of the glymphatic system leads to these symptoms and disease progression. Nevertheless, it is hard to determine what comes first, or what leads to what, and at what moment. As this research field progresses, many gaps and hypotheses remain unanswered and can become opportunities for new research and answers.

This narrative review aims to discuss these questions. Two sections ahead, about mood and sleep disturbances in Parkinson's disease, aim to shine a light on these relevant topics and observe if they impact the proper functioning of the glymphatic system and its clearance. Specific keywords were selected to search the PubMed database: (Glymphatic system AND Parkinson's disease), retrieving 108 scientific articles from 2017 to 2024. Articles that didn't comprise such terms and topics, and were not written in English were excluded. The selected articles' titles, abstracts, and full text were reviewed and evaluated.

Glymphatic system studies in humans and animal models

The first study conducted in humans was done in 2015, three years after elucidating the glymphatic system in rodent models⁷. Since then, numerous studies have been undertaken in the glymphatic system field, linking its (mal)functioning to many pathologies, mainly at the CNS level, such as neurodegenerative diseases and proteinopathies (Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), traumatic brain injury (TBI), migraine, mood, and sleep disturbances^{8,9}. These studies vary from basic research, to comprehend the glymphatic system functioning and its anatomy and physiology, to applied studies, searching for novel and improved ways to measure

and detect changes in the glymphatic system and improve its ways to clear the brain.

Mice and rats are the most common laboratory animals used to research and understand the glymphatic system's anatomy, physiology, and function, due to their facility to breed and cheaper implementation. Thus, aiming to use animal models closer to human brain functioning, other bigger mammals, such as pigs and primates, can be used in research with bigger and gyrated brains. In contrast, murine/rodent models have smaller and fewer gyri in their brains¹⁰. Non-human primates and other types of monkeys could also be used in experimental glymphatic system research, due to the similarity of their systems with the human glymphatic system¹¹.

Glymphatic system structure and functioning

The entire body has a system that clears out many metabolic waste products made by the organs, as well as protein and cellular debris; this system is known as the lymphatic system¹². The brain, considered one of the most important organs, also works intensively and produces metabolic waste products and protein debris like the other organs, but lacks a connection with the body's lymphatic system. How does the brain get rid of its produced waste?

In 2012, Illif and Nedergaard published an article describing the anatomy and function of the glymphatic system, an alternative cleaning system that works by removing toxic substances from the brain, such as misfolded proteins that accumulate in neurodegenerative diseases¹³.

Ependymal cells produce cerebral spinal fluid (CSF), secreted by the choroid plexus in the brain's ventricles. The constant production of CSF creates a pressure that drives the flow through the ventricular system. The CSF enters the perivascular spaces and infiltrates the brain tissue, passing through the astrocytes^{14,15}. Studies injecting colored tracers at the back of the brain in cavities full of cerebral spinal fluid (CSF) found that the tracers could reach the

perivascular spaces¹⁶. However, in anesthetized animals, the fluid flow is reduced, preventing the tracers from going to the perivascular spaces¹⁷.

Astrocyte's end feet wrap around the brain's vasculature (**Fig. 1**), making a perivascular space, and its high quantity of water channel aquaporin 4 (AQP4), which promotes ion homeostasis, water volume, and tension control, faces the vase wall¹⁸. AQP4 allows water to pass through and facilitates fluid flow in the perivascular spaces. Studies observed that the fluid flow gets impacted negatively when AQP4 expression is reduced/depleted^{19,20}. This can indicate that AQP4 is a crucial dependent molecular step controlling this pathway.

The fluid flux is unidirectional, going from the arterial side to the venous side (**Fig. 1**), and requires pressure to work properly²¹. This pressure is provided and linked by the cardiovascular system. The pulsatility and pressure of the brain's arteries drive the fluids since the brain/glymphatic system has no muscles to contract the vessels²².

Once misfolded proteins and cellular debris are cleared out of the brain, going from the perivascular to periarterial spaces, they enter the blood circulation via cervical lymph nodes and veins, are washed out by the lymph, and are degraded in the liver²³.

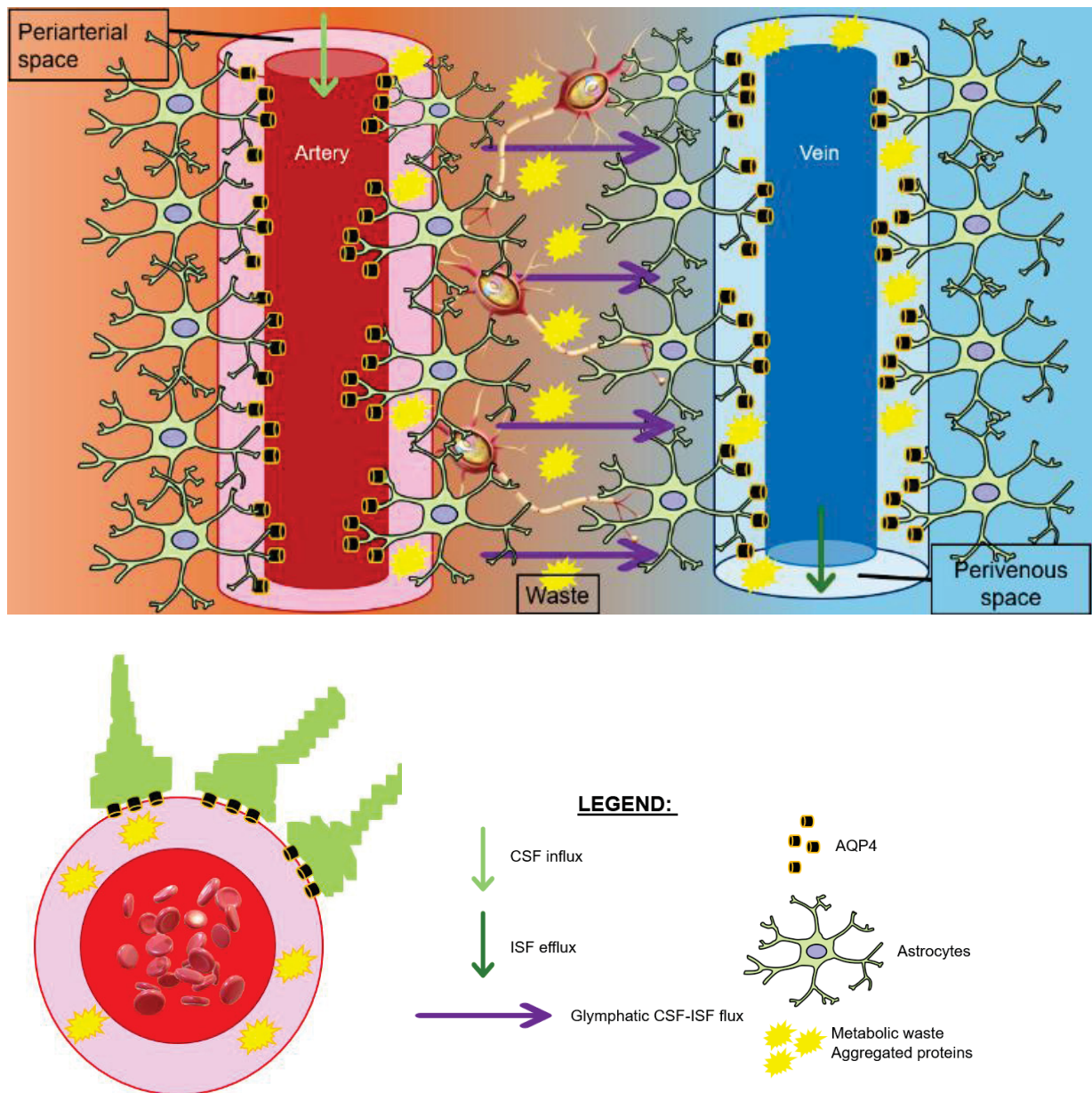


Figure 1. Scheme representing the functioning of the glymphatic system (upper part), leading the CSF and its waste from periaarterial to perivenous space. At the left bottom part, the schematic zoom shows how astrocytes wrap around the arteries, and the AQP4 facing the vase wall. Adapted from: Kompetenz statt Demenz (KsD) 2024 - The German Foundation for Health Information and Prevention (DSGIP) and Rasmussen *et al*, 2018. Made with Microsoft Office 365 PowerPoint Software ©.

Abbreviations: AQP4 – aquaporin 4; ISF – interstitial fluid; CSF – cerebral spinal fluid.

Glymphatic system and mood disturbances in Parkinson's disease

Some studies found that glymphatic system impairments and malfunctions induce and increase oxidative stress and neuroinflammation in depression²⁴, while other studies found that impairments in the glymphatic system itself “does not contribute to depression but facilitates the onset of depression and fatigue”²⁵. It is possible that individuals facing Parkinson's disease plus depression also have impairments in the glymphatic system linked with their depressive states. Since many individuals with PD face depression before their first motor symptoms, we might speculate that their glymphatic systems are already impaired before the onset of their neurodegenerative disease, negatively impacting their mood and worsening the following of the disease.

Studies observing the impact of AQP4 depletion and downregulation observed that it impacts directly Parkinson's disease and its course, leading to neuronal death in different areas of the brain^{26,27}. In anhedonic mice, the expression of AQP4 is downregulated in areas such as the cortex and hippocampus, impacting negatively glymphatic clearance; but fluoxetine treatment could improve the functioning of the glymphatic system²⁸. Also, individuals facing depression have been found to have impairments in the AQP4 expression, being downregulated, impacting the correct clearance by the glymphatic system²⁹.

Many individuals dealing with depression, apathy, and anhedonia face sleep disturbances, being a possible connection between sleep and mood disturbances. Parkinson's disease patients also present these connections between sleep and mood disturbances/disorders, in the early stages of the disease, and through the progression of the disease^{30,31}. In addition to this, their difficulties in doing physical exercises, which is proven to improve mood and sleep^{32,33}, and thus may also contribute to glymphatic system clearance.

Despite these predictions, the lack of studies investigating the link between the glymphatic system and depression specifically in Parkinson's disease is an opportunity gap for more studies and discoveries contributing to this area.

Glymphatic system and sleep disturbances in Parkinson's disease

The glymphatic system is sleep-dependent³⁴. During wakefulness, the production of norepinephrine at the locus coeruleus and its levels are high, since it helps maintain arousal and alertness during the day³⁵. It also causes vasoconstriction, decreasing the blood flow and interstitial fluids flow and lowering the waste clearance by the glymphatic system³⁶. One thought is that maybe during the waking state, it is not ideal for the brain to clean itself, since other activities need more attention and energy, such as cognition, information processing, and attention to daily activities^{37,38}. During sleep, the norepinephrine levels decrease, the extracellular spaces expand, and the fluids can flow without resistance, increasing the glymphatic system's clearance³⁹.

Sleep deprivation leads to protein accumulation, increasing neuroinflammation, cognitive decline, and obstructing the glymphatic system's flow^{40,41}. In studies using sleep-deprived groups, the tracers cannot leave the brain very well. The clearance is slowed when sleep is impacted^{42,43}. So, it is possible to conclude that a good sleep habit is restorative and helps the glymphatic system to do its function properly⁴⁴. The use of fluoxetine, according to Xia et al⁴⁵ can reduce the neuroinflammation caused by sleep deprivation. Thus, maybe the use of fluoxetine can also improve and alleviate the impairments and clogging of the glymphatic system in the context of Parkinson's disease patients.

Sleep is divided into 2 main phases, non-REM sleep (with 3 stages) and REM sleep, when dreams occur⁴⁶. As individuals age, the tendency is to have less stage 3 non-REM sleep, which is considered the more restorative^{47,48}. Add to this the REM sleep behavior disorder (RBD), which is a disturbance that many patients with Parkinson's disease face, where they act out their dreams actively; restless leg syndrome, an urge to move the legs while lying down; insomnia, excessive daytime sleepiness⁴⁹, and by doing this they may wake up and disrupt their sleep frequently, interrupting the clearance and correct functioning of the glymphatic system.

In neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, the beta-amyloid protein found in the CSF and brain tissue is removed from the brain by the glymphatic system⁵⁰. In Parkinson's disease, alpha-synuclein protein also can get rid of by the brain through the glymphatic system⁵¹, but impairments in this system can lead to intense clogging and protein accumulation. Due to REM sleep behavior and other sleep disorders (listed above), individuals with PD face impairments in glymphatic clearance of the alpha-synuclein protein⁵².

Sleep disruptions can also affect the expression of AQP4, accelerating and worsening neurodegenerative diseases' progression, and impacting the glymphatic system functioning⁵³. Gene-driven treatments and therapies can be implemented focusing on AQP4, to enhance its expression, and detect mutations and polymorphisms in Parkinson's disease individuals facing sleep/mood disturbances, since they are tightly connected.

Detection and measurement of the Glymphatic system

The glymphatic system can be difficult to access since it is in deep and tiny perivascular spaces, surrounding the entire brain. Although expensive and inaccessible to some patients, due to the machinery level and chemicals used, one of the most used techniques to access the glymphatic system is magnetic resonance imaging (MRI)⁵⁴. Used in human and animal models to study and measure the glymphatic system, the MRI technique uses "tracers" or contrasts (usually Gadolinium [64Gd], due to its safety, good absorption, and non-radioactivity). The tracers can be injected via intrathecal or intravenous administration, with the first route being more invasive than the second route; also, by intravenous administration, it is possible to address that the Gadolinium can cross the blood-brain barrier (BBB)^{55,56}.

The velocity flow of the glymphatic system can be calculated via diffusion tensor imaging (DTI), which also translates the flow into a 3D map imaging, and magnetic resonance encephalography (MREG)⁵⁷. Computed tomography (CT) and single-photon emission computed tomography (SPECT) can also be used to

measure the quantity of tracer/fluorescence⁵⁸ (**Fig. 2**). Although very expensive and still used for research purposes only, other technologies and methods, such as micro-CT, synchrotron radiation, and arterial spin labeling (ASL) can also be used to assess and study the glymphatic system in animal models and humans, due to its higher image quality and resolutions^{59,60,61}.

Another technique, which is less expensive and is used in the animal model research field only, uses Evans Blue albumin dye to measure the flux of the glymphatic system. Applied at intracisternal and intraparenchymal spaces, the dye could easily reach, attach to the albumin protein, and transit between the cerebral spinal fluid (CSF) and blood, allowing the researchers to quantify and qualify in vivo the efflux of the glymphatic system⁶².

One possibility could be using these techniques mentioned above to verify the glymphatic function of elderly people, and thus predict possible impairments and clogging.

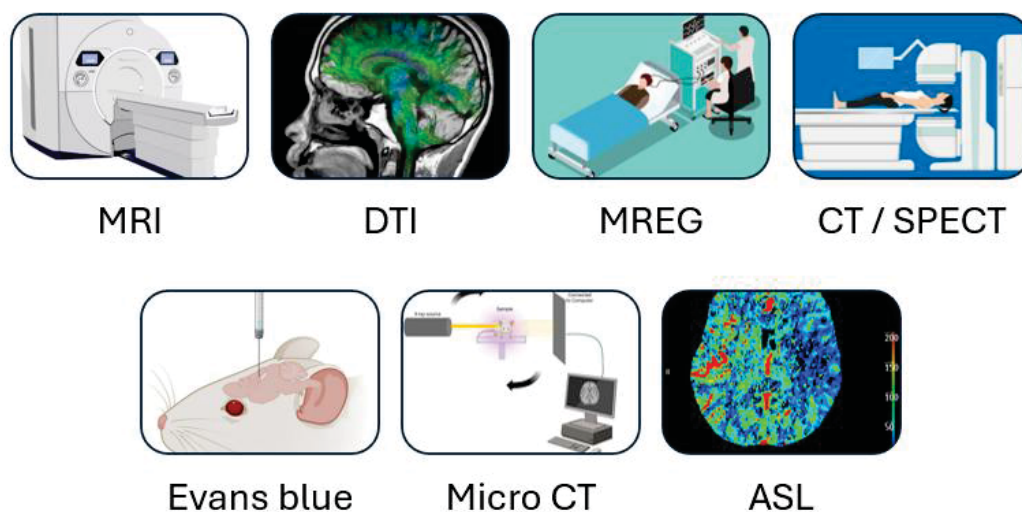


Figure 2. Some of the techniques and methods used to access the function of the glymphatic system. Made with Microsoft Office 365 PowerPoint Software©. Inner images from Shutterstock and BioRender ©.

Current and possible treatments for the glymphatic system impairment in Parkinson's disease context

Up to this moment, there is no specific glymphatic enhancer to use. Aiming to enhance and facilitate the functioning of the glymphatic system clearance, some pharmacological and non-pharmacological strategies can be implemented off-label in patients suffering from Parkinson's disease and its related non-motor symptoms.

Melatonin, an endogenous hormone, could enhance the glymphatic system functioning⁶³. Many studies administering melatonin, in human and animal models, at higher doses and prolonged use, verified positive effects of melatonin administration in symptoms such as depression^{64,65}, and sleep disturbances^{66,67}. Researchers focusing on melatonin use, due to its relative security and very few side effects, and even its analogs⁶⁸, could evaluate the glymphatic system's functioning, the efflux flow, and the velocity and quantity of glymphatic flux compared with those animal models/human without melatonin intake.

Now, very few studies try to evaluate the use and effects of cannabidiol (CBD) on functioning and impairments in the glymphatic system. Many studies use CBD to control related symptoms of diseases, without measuring the glymphatic system functioning. Dong and colleagues⁶⁹, using CBD for traumatic brain injury (TBI), obtained promising results, increasing the glymphatic protein clearance and enhancing motor and cognitive functions. This study could be transferred to PD individuals, where CBD could also improve alpha-synuclein clearance, reduce neuroinflammation, and positively affect mood and mental functions, improving sleep and depression. A case study⁷⁰ using CBD for PD individuals facing REM sleep behavior disorder (RBD) showed control of RBD. CBD, in different dosages, could improve sleep and rest, helping the clearance by the glymphatic system⁷¹.

Numerous types of exercise, that improve cardiovascular function, such as aerobic⁷² and non-aerobic exercise, cardio, yoga, dance, steady boxing, high and low intensity, and so on⁷³ is also effective in ameliorating non-motor symptoms⁷⁴

of Parkinson's disease but may also contribute to correct glymphatic system functioning. Tai chi, a millenary oriental martial art, effectively reduced complications and improved non-motor symptoms of PD in the long term, such as promoting better sleep and giving a higher quality of life⁷⁵. Also, tai chi can reduce neuroinflammation, boost energy metabolism, and confer neuroprotection against neuronal death⁷⁶. Active exercises, such as running⁷⁷, showed improvement in glymphatic system clearance, whereas steady boxing and tai chi are still under investigation.

Good and restorative amounts of sleep are also a good alternative to boost the glymphatic system's functioning. Under normal sleep schedules the glymphatic system can perform its normal clearance. Sedatives and hypnotic drugs could also be used to enhance the clearance of the glymphatic system. Dexmedetomidine is proposed to be used due to its agonistic actions on presynaptic α_2 adrenergic receptors, reducing noradrenergic tonus in the brain, increasing arterial pulsatility, and driving the flux throughout the brain⁷⁸. Besides these effects, dexmedetomidine can also promote neuroprotection and diminish neuroinflammation. Other adrenergic agonists, such as Clonidine or Dobutamine, may be also effective in promoting glymphatic clearance, increasing the flux of the CSF with less resistance, and expanding the interstitial fluids⁷⁹.

Other drugs, such as mood stabilizers, antidepressants, benzodiazepines, and Z drugs, still need more studies and clinical trials to investigate their effects on improving glymphatic clearance⁸⁰. Also, new drugs could be developed to increase the flow of the glymphatic system during sleep time.

Conclusions

The research field of the glymphatic system is very promising, and the relationship between neurodegenerative diseases and the functioning of the glymphatic system increases yearly, promoting and boosting future research. This work aimed to highlight the importance of the glymphatic system study and research, mainly in the Parkinson's disease area, and the studies shown support

the hypothesis that there's a link between impairments in the clearance of the brain through the glymphatic system, by extensive accumulation of proteins, contributing to non-motor features of PD, and its worsening, through neuroinflammation and neuronal death.

Although many pharmacological and non-pharmacological strategies have been studied and established for Parkinson's disease features, little was observed and quantified/qualified to be used for the glymphatic system functioning. This may be due to expensive techniques used currently to access the glymphatic system, few clinical trials being conducted to study the glymphatic system in the context of PD, and the early development of this study field. Also, the verification and assessment of the glymphatic system at the early stages of diseases, and preventive attitudes, can contribute to introducing early interventions, and thus mitigate further damages. These strategies can lead to more opportunities in terms of research collaboration and studies, the establishment of current or new pharmacological and non-pharmacological techniques to assess and modify the functioning of the glymphatic system, and repurpose and repositionate drugs aiming the glymphatic system enhancement.

Limitations

This work, conducted as a narrative review of literature, has research limitations, such as I) the main databases used were PubMed and MEDLINE; II) the hypothesis was defined by a generalized overview of the topic; III) search methods were based on non-predefined protocols, may leading to biases, and IV) inclusion criteria of the studies were based on authors previous experiences.

Conflicts of interest

The authors report no conflicts of interest.

Funding Statement

Grants from CNPq and CAPES supported this work. M. A. B. F. V. is a recipient of a CNPq fellowship.

Acknowledgments

None.

Author contributions

J.S.W was responsible for the manuscript's conceptualization, literature review, and writing. M.A.B.F.V. was responsible for the manuscript's conceptualization, format, and editing.

Abbreviations

ALS - Amyotrophic lateral sclerosis

ASL - Arterial spin labeling

AQP4 - Aquaporin 4

BBB - Blood-brain barrier

CBD - Cannabidiol

CNS - Central nervous system

CSF - Cerebrospinal fluid

CT - Computed tomography

DTI - Diffusion tensor imaging

GD – Gadolinium

ISF – Interstitial fluid

MREG - Magnetic resonance encephalography

MRI - Magnetic resonance imaging

PD - Parkinson's disease

REM - Rapid eye movement

SPECT - Single-photon emission computed tomography

TBI - traumatic brain injury

α – Alpha

References

1. Illiff, 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 β . *Sci Transl Med* 2012;4: 1-22.
2. Zhang, D, Li, X, Li, B. Glymphatic System Dysfunction in Central Nervous System Diseases and Mood Disorders. *Front Aging Neurosci* 2022;14:1-14.
3. Sveinbjornsdottir, S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2016;139:318-324.
4. Mantri, S, Morley, JF. Prodromal and Early Parkinson's Disease Diagnosis. *Practical Neurology* 2018:28-31.
5. Cheng, HC, Ulane, CM, Burke, RE. Clinical Progression in Parkinson's Disease and the Neurobiology of Axons. *Ann Neurol* 2010;67:715-725.
6. Recasens, A, Dehay, B. Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. *Front Neuroanat* 2014;8:1-9.
7. Eide, PK, Ringstad G. MRI with intrathecal MRI gadolinium contrast medium administration: a possible method to assess glymphatic function in human brain. *Acta Radiol Open* 2015;4:1-5.
8. Cai, Y, Zhang, Y, Leng, S, Ma, Y, Jiang, Q, Wen, Q, et al. The relationship between inflammation, impaired glymphatic system, and neurodegenerative disorders: A vicious cycle. *Neurobiol Dis* 2024;192:1-16.
9. Beschoner, N, Nedergaard, M. Glymphatic system dysfunction in neurodegenerative diseases. *Current opinion in Neurology* 2024;37:182-188.
10. Bechet, NB, Shanbhag, NC, Lundgaard, I. Glymphatic pathways in the gyrencephalic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2021;41:2264-2279.
11. Absinta, M, Ha, SK, Nair, G, Sati P, Luciano, NJ, Palisoc, M, et al. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *eLife* 2017;6:1-15.
12. Swartz, MA. The physiology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;50:1-18.
13. Illiff, 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 β . *Sci Transl Med* 2012;4:1-13.
14. Fame, RM, Cortés-Campos, C, Sive, HL. Brain Ventricular System and Cerebrospinal Fluid Development and Function: Light at the End of the Tube. *Bioessays* 2020;42:1-15.
15. Wichmann, TO, Damkier, HH, Pedersen, M. A Brief Overview of the Cerebrospinal Fluid System and Its Implications for Brain and Spinal Cord Diseases. *Front Hum Neurosci* 2022;15:1-7.
16. Albargothy, NJ, Johnston, DA, Mac-Gregor-Sharp, M, Weller, RO, Verma A, Hawkes, CA, et al. Convective influx/glymphatic system: tracers injected into the CSF enter and leave the brain along separate periarterial basement membrane pathways. *Acta Neuropathol* 2018;136:1-14.

17. Gakuba, C, Gaberel, T, Goursaud, S, Bourges, J, Di Palma, C, Quenault A, et al. General Anesthesia Inhibits the Activity of the “Glymphatic System”. *Theranostics* 2018;8:710-722.
18. Peng, S, Liu, J, Liang, C, Yang, L, Wang, G. Aquaporin-4 in glymphatic system, and its implication for central nervous system disorders. *Neurobiol Dis* 2023;179:1-11.
19. Gomolka, RS, Hablitz, LM, Mestre, H, Giannetto, M, Du, T, Hauglund, NL, et al. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation. *eLife* 2023;12:1-36.
20. Cao, X, Xu, H, Feng, W, Su, D, Xiao, M. Deletion of aquaporin-4 aggravates brain pathology after blocking of the meningeal lymphatic drainage. *Brain Res Bull* 2018;143:83-96.
21. Iliff, JJ, Wang, M, Zeppenfeld DM, Venkataraman, A, Plog, BA, Liao, Y, et al. Cerebral Arterial Pulsation Drives Paravascular CSF–Interstitial Fluid Exchange in the Murine Brain. *J Neurosci* 2013;13:1-10.
22. Mestre, H, Tithof, J, Du, T, Song, W, Peng, W, Sweeney, AM, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun* 2018;9:1-9.
23. Licastro, E, Pignataro, G, Iliff, JJ, Xiang, Y, Lo, EH, Hayakawa, K, et al. Glymphatic and lymphatic communication with systemic responses during physiological and pathological conditions in the central nervous system. *Commun Biol* 2024;7:1-9.
24. Gu, S, Li, Y, Jiang, Y, Huang, JH, Wang, F. Glymphatic Dysfunction Induced Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Major Depression Disorders. *Antioxidants (Basel, CH)* 2022;11:1-15.
25. Bao, W, Jiang, P, Xu, P, Lin, H, Xu, J, Lai M, et al. Glymphatic System Dysfunction in Major Depressive Disorder Unveiled by Dti-Alps: Correlation with Fatigue. *SSRN*;1-28.
26. Xue, X, Zhang, W, Zhu, J, Chen, X, Zhou, S, Xu, Z, et al. Aquaporin-4 deficiency reduces TGF- β 1 in mouse midbrains and exacerbates pathology in experimental Parkinson's disease. *J Cell Mol Med* 2019;23:2568-2582.
27. Zhang, J, Yang, B, Sun, H, Zhou, Y, Liu, M, Ding, J, et al. Aquaporin-4 deficiency diminishes the differential degeneration of midbrain dopaminergic neurons in experimental Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2016;614:7-15.
28. Xia, M, Yang, L, Sun, G, Qi, S, Li, B. Mechanism of depression as a risk factor in the development of Alzheimer's disease: the function of AQP4 and the glymphatic system. *Psychopharmacology* 2017;234:365-379.
29. Rana, T, Behl, T, Shamsuzzaman, M, Singh, S, Sharma, N, Sehgal, A, et al. Exploring the role of astrocytic dysfunction and AQP4 in depression. *Cell Signal* 2022;96.
30. Yan, T, Qiu, Y, Yu, X, Yang, L. Glymphatic Dysfunction: A Bridge Between Sleep Disturbance and Mood Disorders. *Front Psychiatry* 2021;12:1-13.

31. Ma, J, Dou, K, Liu, R, Liao, Y, Yuan, Z, Xie, A. Associations of Sleep Disorders With Depressive Symptoms in Early and Prodromal Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2022;14:1-13.
32. Kay, DB, Tanner, JJ, Bowers, D. Sleep disturbances and depression severity in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav* 2018;8:1-7.
33. Noetel, M, Sanders, T, Gallardo-Goméz, D, Taylor, P, Del Pozo Cruz, B, van den Hoek, D, et al. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2024;384:1-17.
34. Voumvourakis, KI, Sideri, E, Papadimitropoulos, GN, Tsantzali, I, Hewlett, P, Kitsos, D, et al. The Dynamic Relationship between the Glymphatic System, Aging, Memory, and Sleep. *Biomedicines* 2023;11:1-13.
35. Aston-Jones, G, Gonzalez, M, Doran, S. Role of the locus coeruleus-norepinephrine system in arousal and circadian regulation of the sleep-wake cycle. *Brain norepinephrine: Neurobiology and therapeutics* 2009;157-195.
36. Cipolla, MJ, Li, R, Vitullo, L. Perivascular innervation of penetrating brain parenchymal arterioles. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:1-8.
37. Reddy, OC, van der Werf, YD. The Sleeping Brain: Harnessing the Power of the Glymphatic System through Lifestyle Choices. *Brain Sci* 2020;10:1-16.
38. Xie, L, Kang, H, Xu, Q, Chen, MJ, Liao, Y, Thiyagarajan, M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342:373-377.
39. Plog, BA, Nedergaard, M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annu Rev Pathol* 2018;13:379-394.
40. Wang, X, Wang, R, Li, J. Influence of sleep disruption on protein accumulation in neurodegenerative diseases. *Ageing Neur Dis* 2022;2.
41. Naidoo, N, Ferber, M, Master, M, Zhu, Y, Pack, AI. Aging Impairs the Unfolded Protein Response to Sleep Deprivation and Leads to Proapoptotic Signaling. *J Neurosci* 2008;28:6539-6548.
42. Vinje, V, Zapf, B, Ringstad G, Eide, PK, Rognes, ME, Mardal, KA. Human brain solute transport quantified by glymphatic MRI-informed biophysics during sleep and sleep deprivation. *Fluids Barriers CNS* 2023;20:1-15.
43. Eide, PK, Pripp, AH, Berge, B, Hrubos-Strom, H, Ringstad, G, Valnes, LM. Altered glymphatic enhancement of cerebrospinal fluid tracer in individuals with chronic poor sleep quality. *J Cereb Blood Flow Metabol* 2022;42:1676-1692.
44. Hauglund, NL, Pavan, C, Nedergaard, M. Cleaning the sleeping brain – the potential restorative function of the glymphatic system. *Current Opinion in Physiology* 2020;15:1-6.
45. Xia, M, Li, X, Yang, L, Ren, J, Sun, G, Qi, S, et al. The ameliorative effect of fluoxetine on neuroinflammation induced by sleep deprivation. *J Neurochem* 2017;146:63-75.
46. Patel, AK, Reddy, V, Shumway, KR, Araujo, JF. *Physiology: Sleep stages*. StatPearls Publishing 2024.
47. Feinsilver, SH. Normal and Abnormal Sleep in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2021;37:377-386.

48. Edwards, BA, O'Driscoll, DM, Ali, A, Jordan AS, Trinder, J, Malhotra, A. Aging and Sleep: Physiology and Pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:618-633.
49. Chung, S, Bohnen, NI, Albin, RL, Frey, KA, Muller, MLTM, Chervin, RD. Insomnia and sleepiness in Parkinson's disease: associations with symptoms and comorbidities. *J Clin Sleep Med* 2013;9:1131-1137.
50. Smith, AJ, Verkman, AS. The "glymphatic" mechanism for solute clearance in Alzheimer's disease: game changer or unproven speculation? *FASEB J* 2018;32:543-551.
51. Zhang, Y, Zhang, C, He, XZ, Li, ZH, Meng, JC, Mao, RT, et al. Interaction Between the Glymphatic System and α -Synuclein in Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol* 2023;60:2209-2222.
52. Si, X, Guo, T, Wang, Z, Fang, Y, Gu, L, Cao, X, et al. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8:1-9.
53. Vasciaveo, V, Iadarola, A, Casile, A, Dante, D, Morello, G, Minotta, L, et al. Sleep fragmentation affects glymphatic system through the different expression of AQP4 in wild type and 5xFAD mouse models. *Acta Neuropathol Commun* 2023;11:1-18.
54. Boyd, ED, Kaur, J, Ding, G, Chopp, M, Jiang, Q. Clinical magnetic resonance imaging evaluation of glymphatic function. *NMR in Biomedicine* 2024;5132:1-15.
55. Kamagata, K, Saito, Y, Andica, C, Uchida, W, Takabayashi, K, Yoshida, S, et al. Noninvasive magnetic resonance imaging measures of glymphatic system activity. *J Magn Reson Imaging* 2024;59:1476-1493.
56. Yang, L, Kress, BT, Weber, HJ, Thiagarajan, M, Wang, B, Deane, R, et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J Transl Med* 2013;11:1-9.
57. Thakkar, RN, Kioutchoukova, IP, Griffin, I, Foster, DT, Sharma, P, Valero, EM et al. Mapping the Glymphatic Pathway Using Imaging Advances. *J Multidisciplinary Scientific Journal* 2023;6:1-15.
58. Sigurdsson, B, Hauglund, NL, Lilius, TO, Mogensen, FLH, Mortensen, KN, Beschorner, N, Klinger, L, Baerentzen, SL, Rosenholm, MP, Shalgunov, V, Herth, M, Mori, Y, Nedergaard, M. A SPECT-based method for dynamic imaging of the glymphatic system in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2023;43:1153-1165.
59. Tamal, M, Althobaiti, M, Alomari, AH, Dipty, ST, Suha, KT, Al-Hashim, M. Synchrotron X-ray Radiation (SXR) in Medical Imaging: Current Status and Future Prospects. *Appl Sci* 2022;12:1-19.
60. Chen, KC, Arad, A, Song, ZM, Croaker, D. High-definition neural visualization of rodent brain using micro-CT scanning and non-local-means processing. *BMC Med Imaging* 2018;18:1-13.
61. Joseph, CR. Utilizing 3D Arterial Spin Labeling to Identify Cerebrovascular Leak and Glymphatic Obstruction in Neurodegenerative Disease. *Diagnostics* 2021;11:1-11.

62. Plá, V, Bork, P, Harnpramukul, A, Olveda, G, Ladrón-de-Guevara, A, Giannetto, MJ et al. A real-time in vivo clearance assay for quantification of glymphatic efflux. *Cell Reports* 2022;40:1-14.
63. Lloret-Pérez, S, Cardinali, DP. Melatonin as a Chronobiotic and Cytoprotective Agent in Parkinson's Disease. *Front Pharmacol* 2021;12:1-16.
64. Wang, Y, Jiang, Y, Zhou, M, Liu, J, Zhao, H, Wang, Y. Antidepressant actions of melatonin and melatonin receptor agonist: Focus on pathophysiology and treatment. *Behav Brain Res* 2022;420:1-10.
65. Bassani, TB, Gradowski, RW, Zaminelli, T, Barbiero, JK, Santiago, RM, Boschen, SL et al. Neuroprotective and antidepressant-like effects of melatonin in a rotenone-induced Parkinson's disease model in rats. *Brain Res* 2014;1593:95-105.
66. Gilat, M, Jackson, AC, Marshall, NS, Hammond, D, Mullins, AE, Hall, JM et al. Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomised controlled trial. *Mov Disord* 2020;35:344-349.
67. Ma, H, Yan, J, Sun, W, Jiang, M, Zhang, Y. Melatonin Treatment for Sleep Disorders in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Aging Neurosci* 2022;14:1-11.
68. Cardinali, DP, Srinivasan, V, Brzezinski, A, Brown, GM. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. *J Pineal Res* 2013;52:365-375.
69. Dong, S, Zhao, W, Nie, W, Sha, Z, Feng, J, Liu, M, et al. Cannabidiol alleviates neurological deficits after traumatic brain injury by improving intracranial lymphatic drainage. *J Neurotrauma* 2024.
70. Chagas, MHN, Eckeli, AL, Zuardi, AW, Pena-Pereira, MA, Sobreira-Neto, MA, Sobreira, ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:1-3.
71. Osuna-Ramos, JF, Camberos-Barraza, J, Torres-Mondragón, LE, Rábago-Monzón, AR, Camacho-Zamora, A, et al. Interplay between the Glymphatic System and the Endocannabinoid System: Implications for Brain Health and Disease. *Int J Mol Sci* 2023;24:1-18.
72. Schootemeijer, S, Darweesh, SKL, de Vries, NM. Clinical Trial Highlights - Aerobic Exercise for Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2022;12:2297-2306.
73. Rafferty, MR, Schmidt, PN, Luo, ST, Li, K, Marras, C, Davis, TL et al. Regular Exercise, Quality of Life, and Mobility in Parkinson's Disease: A Longitudinal Analysis of National Parkinson Foundation Quality Improvement Initiative Data. *J Parkinsons Dis* 2017;7:193-202.
74. Amara, AW, Wood, KH, Joop, A, Memon, RA, Pilkinton, J, Tuggle, SC et al. Randomized, Controlled Trial of Exercise on Objective and Subjective Sleep in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2020;35:947-958.
75. Li, G, Huang, P, Cui, S, He, Y, Tan, Y, Chen, S. Effect of long-term Tai Chi training on Parkinson's disease: a 3.5-year follow-up cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2024;95:1-7.

76. Li, G, Huang, P, Cui S, Tan, Y, He, Y, Shen, X et al. Mechanisms of motor symptom improvement by long-term Tai Chi training in Parkinson's disease patients. *Transl Neurodegener* 2022;11:1-10.
77. Holstein-Rathlou, S, Petersen, NC, Nedergaard, M. Voluntary running enhances glymphatic influx in awake behaving, young mice. *Neurosci Lett* 2018;662:253-258.
78. Persson, NDA, Uusalo, P, Nedergaard, M, Lohela, TJ, Lilius, TO. Could dexmedetomidine be repurposed as a glymphatic enhancer? *Trends Pharmacol Sci* 2022;43:1030-1040.
79. Jessen, NA, Munk, ASF, Lundgaard, I, Nedergaard, M. The Glymphatic System – A Beginner's Guide. *Neurochem Res* 2015;40:2583-2599.
80. Camargos, EF, Nóbrega, OT. Revisiting Old Drugs Owing to the Glymphatic System: A Step Toward Unlocking the Role of Hypnotics in Brain Health. *J Clin Pharmacol* 2023;63:745-746.

4 CONCLUSÕES

O mal funcionamento do sistema glinfático está intimamente ligado às doenças neurodegenerativas, seus sintomas, e o subsequente agravamento. Embora seja um campo de pesquisa crescente e promissor, ainda há poucos estudos investigando o sistema glinfático no contexto da doença de Parkinson e seus sinais e sintomas não-motores. Isto pode ser devido à dificuldade de acessar o sistema glinfático, técnicas e instrumentos caros. Porém, estas questões podem promover oportunidades de colaboração entre grupos de pesquisadores, universidades, hospitais e demais institutos de pesquisa; o desenvolvimento e aprimoramento de técnicas e estratégias farmacológicas e não-farmacológicas; o reposicionamento de fármacos visando o melhoramento do funcionamento do sistema glinfático, e a possibilidade de ações de prevenção e intervenções precoces.

5 REFERÊNCIAS

- AMINOFF, A. Chapter 28: Pharmacologic Management of Parkinsonism & Other Movement Disorders. *In*: B. G. KATZUNG. **Basic and Clinical Pharmacology**. 14th edition. McGraw Hill Education, 2018. P. 492-510.
- ANGHEL, L; CIUBARA, A; NECHITA, A; NECHITA, L; MANOLE, C; BAROIU, L; CIUBARA, A. B; MUSAT, C. L. Sleep Disorders associated with

neurodegenerative diseases. **Diagnostics**, vol. 13, p. 1-17, 2023. DOI: 10.3390/diagnostics13182898.

ARENA, G; SHARMA, K; AGYEAH, G; KRUGER, R; GRUNEWALD, A; FITZGERALD, J. C. Neurodegeneration and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: A Self-Sustained Loop. **Current Neurology and Neurosciences Reports**, vol. 22, n. 8, p. 427-440, 2022. DOI: 10.1007/s11910-022-01207-5.

BASSI, M. S; GILIO, L; GALIFI, G; BUTTARI, F; DOLCETTI, E; BRUNO, A; BELLI, L; MODUGNO, N; FURLAN, R; FINARDI, A; MANDOLESI, G; MUSELLA, A; CENTONZE, D; OLIVOLA, E. Mood disturbances in newly diagnosed Parkinson's Disease patients reflect intrathecal inflammation. **Parkinsonism and Related Disorders**, vol. 122, 1-7, 2024. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2024.106071.

BARASA, A; WANG, J; DEWEY JR, R. B. Probable REM Sleep Behavior Disorder Is a Risk Factor for Symptom Progression in Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, vol. 12, n. 651157, p. 1-8, 2021. DOI: 10.3389/fneur.2021.651157.

BARONE, D. A; HENCHCLIFFE, C. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and the Link to Alpha-Synucleinopathies. **Clinical Neurophysiology**, vol. 129, n. 8, p. 1551-1564, 2018. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.05.003.

BEN-SHLOMO, Y; DARWEESH, S; LLIBRE-GUERRA, J; MARRAS, C; SAN LUCIANO, M; TANNER, C. The epidemiology of Parkinson's disease. **Lancet**, vol. 403, n. 10423, p. 283-292. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01419-8.

BENVENISTE, H; LEE, H; VOLKOV, N. D. The Glymphatic Pathway: Waste Removal from the CNS via Cerebrospinal Fluid Transport. **The Neuroscientist**, vol. 23, n. 5, p. 454-465, 2017. DOI: 10.1177/1073858417691030.

BORGHAMMER, P; HORSAGER, J; ANDERSEN, K; VAN DER BERGE, N; RAUNIO, A; MURAYAMA, S; PARKKINEN, L; MYLLYKANGAS, L. Neuropathological evidence of body-first vs. brain-first Lewy body disease. **Neurobiology of Disease**, vol. 161, n. 105557, p. 1-10, 2021. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105557.

BLESA, J; TRIGO-DAMAS, I; DILEONE, M; LOPEZ-GONZALEZ DEL REY, N; HERNANDEZ, L. F; OBESO, J. A. Compensatory mechanisms in Parkinson's disease: Circuits adaptations and role in disease modification. **Experimental Neurology**, vol. 298, p. 148-161, 2017. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.002.

BRAAK, H; DEL TREDICI, K; RUB, U; DE VOS, R. A. I; JANSEN STEUR, E. N. H; BRAAK, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. **Neurobiology of Aging**, vol. 24, n. 2, p. 197-211, 2003. DOI: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.

CARLSSON, A. Speculations on the control of mental and motor functions by dopamine-modulated cortico-striato-thalamo-cortical feedback loops. **The Mount Sinai Journal of Medicine**, New York, vol. 55, n. 1, p. 6-10, 1988.

CHEN, H. L; CHEN, P. C; LU, C. H; TSAI, N. W; YU, C. C; CHOU, K. H; LAI, Y. R; TAOA, T; LIN, W. C. Associations among Cognitive Functions, Plasma DNA, and Diffusion Tensor Image along the Perivascular Space (DTI-ALPS) in Patients

with Parkinson's Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, p. 1-10, 2021. DOI: 10.1155/2021/4034509.

CHIKATIMALLA, R; DASARADHAN, T; KONETI, J; CHERUKURI, S. P; KALLURU, R; GADDE, S. Depression in Parkinson's disease: A narrative review. **Cureus Journal of Medical Science**, vol. 14, n. 8, p. 1-12, 2022. DOI: 10.7759/cureus.27750.

CHOUDHURY, S. P; BANO, S; SEN, S; SUCHAL, K; KUMAR, S; NIKOLAJEFF, F; DEY, S. K; SHARMA, V. **NPJ Parkinson's disease**, vol. 8, n. 66, p. 1-24, 2022. DOI: 10.1038/s41531-022-00324-9.

CORREIA, A. S; CARDOSO, A; VALE, N. Highlighting Immune System and Stress in Major Depressive Disorder, Parkinson's, and Alzheimer's Diseases, with a Connection with Serotonin. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, n. 8525, p. 1-18, 2021. DOI: 10.3390/ijms22168525.

CORREIA, A. S; CARDOSO, A; VALE, N. BDNF Unveiled: Exploring Its Role in Major Depression Disorder Serotonergic Imbalance and Associated Stress Conditions. **Pharmaceutics**, vol. 15, n. 2081, p. 1-14, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15082081.

CUI, H; WANG, W; ZHENG, X; XIA, D; LIU, H; QIN, C; TIAN, H; TENG, J. Decreased AQP4 Expression Aggravates α -Synuclein Pathology in Parkinson's Disease Mice, Possibly via Impaired Glymphatic Clearance. **Journal of Molecular Neuroscience**, vol. 71, p. 2500-2513, 2021. DOI: 10.1007/s12031-021-01836-4.

DENG, S; HU, Y; CHEN, S; XUE, Y; YAO, D; SUN, Q; NEDERGAARD, M; WANG, W; DING, F. Chronic sleep fragmentation impairs brain interstitial clearance in young wildtype mice. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, vol. 0, n. 0, 2024. DOI: 10.1177/0271678X241230188.

DU, X; PANG, T. Y. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases? **Frontiers in Psychiatry**, vol. 6, n. 32, p. 1-33, 2015. DOI: 10.3389/fpsy.2015.00032.

EIDE, P. K; VATNEHOL, S. A. S; EMBLEM, K. E; RINGSTAD, G. Magnetic resonance imaging provides evidence of glymphatic drainage from human brain to cervical lymph nodes. **Scientific Reports**, vol. 8, p. 1-10, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-25666-4.

ELGELLAIE, A; THOMAS, S. J; KAELE, J; BARTSCHI, J; LARKIN, T. Pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-6, and TNF- α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms. **European Journal of Neuroscience**, vol. 57, p. 1913-1928, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.15992>.

EUGENE, A. R; MASIAK, J. The neuroprotective aspects of sleep. **MEDtube Science**, vol. 3, n. 1, p. 35-40, 2015.

FALUP-PECURARIU, C; DIACONU, S; TINT, D; FALUP-PECURARIU, O. Neurobiology of sleep (Review). **Experimental and Therapeutic medicine**, vol. 21, n. 3, p. 1-4, 2021.

FRENKLACH, A. Management of depression in Parkinson's disease. **The American Journal of Psychiatry Residents' Journal**, p. 8-11, 2017. DOI: 10.1176/appi.ajp-rj.2016.110405.

GARCIA, A. C. C; COUTO, I. A; NETO, L. G; PEIXOTO, M. C. Doença de Parkinson e transtorno depressivo: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health Review**, vol. 4, n. 5, p. 18921–18930, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n5-036.

GAO, C; JIANG, J; TAN, Y; CHEN, S. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. **Signal transduction and Targeted therapy**, vol. 8, n. 359, p. 1-37, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01588-0.

GEERLINGS, A. D; KAPELLE, W. M; SEDEREL, C. J; TENISON, E; WINJGAARDS-BERENBROEK, H; MEINDERS, M. J; MUNNEKE, M; BEN-SHLOMO, Y; BLOEM, B. R; DARWEESH, S. K. L. Caregiver burden in Parkinson's disease: a mixed-methods study. **BMC Medicine**, vol. 21, n. 247, 2023. DOI: 10.1186/s12916-023-02933-4.

GELDERS, G; BAEKELANDT, V; VAN DER PERREN, A. Linking neuroinflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. **Journal of Immunology Research**, n. 4784268, p. 1-12, 2018. DOI: 10.1155/2018/4784268.

GOKÇAL, E; GUR, V. E; SELVITOP, R; BABACAN YILDIZ G; ASIL, T. Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease: Effects on Quality of Life. **Noro Psikiyatri Arsivi**, vol. 54, n. 2, p. 143-148, 2017. DOI: 10.5152/npa.2016.12758.

GOMOLKA, R. S; HABLITZ, L. M; MESTRE, H; GIANNETTO, M; DU, T; HAUGLUND, N. L; PENG, W; MARTINEZ, P. M; NEDERGAARD, M; MORI, Y. Loss of aquaporin-4 results in glymphatic system dysfunction via brain-wide interstitial fluid stagnation. **eLIFE Neuroscience**, vol. 12, p. 1-36, 2023. DOI: 10.7554/eLife.82232.

GUO, B; ZHANG, M; HAO, W; WANG, Y; ZHANG, T; LIU, C. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. **Translational Psychiatry**, vol. 13, n. 5, 2023. DOI: 10.1038/s41398-022-02297-y.

HABLITZ, L. M; PLÁ, V; GIANNETTO, M; VINITSKY, H. S; STAEGER, F. F; METCALFE, T; NGUYEN, R; BENRAIS, A; NEDERGAARD, M. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow. **Nature Communications**, vol. 11, n. 4411, p. 1-11, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-18115-2.

HAYLEY, S; VAHID-ANSARI, F; SUN, H; ALBERT, P. R; Mood disturbances in Parkinson's disease: From prodromal origins to application of animal models. **Neurobiology of Disease**, vol. 181, p. 1-15, 2023. DOI: 10.1016/j.nbd.2023.106115.

HORSAGER, J; BORGHAMMER, P. Brain-first vs. body-first Parkinson's disease: An update on recent evidence. **Parkinsonism and Related Disorders**, vol. 122, n. 106101, p. 1-6, 2024. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2024.106101.

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; NAGELHUS, E. A; NEDERGAARD, M. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . **Science Translational Medicine**, vol 4, n. 147, p. 1-22, 2012. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.

IQWiG - Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Parkinson's disease: Parkinson's: Non-drug treatment. **InformedHealth.org** [Internet], Cologne, Germany, 2015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293718/>.

JACOB, E. L; GATTO, N. M; THOMPSON, A; BORDELON, Y; RITZ, B. Occurrence of Depression and Anxiety prior to Parkinson's Disease. **Parkinsonism Related Disorders**, vol. 16, n. 9, p. 576-581, 2010. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2010.06.014.

JAN, A; GONÇALVES, N. P; VAEGTER, C. B; JENSEN, P. H; FERREIRA, N. The Prion-Like Spreading of Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease: Update on Models and Hypotheses. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, n. 8338, p. 1-23, 2021. DOI: 10.3390/ijms22158338.

JELLINGER, K. A. The pathobiological basis of depression in Parkinson's disease: challenges and outlooks. **Journal of Neural Transmission**, vol. 129, p. 1397-1418, 2022. DOI: 10.1007/s00702-022-02559-5.

JESSEN, N. A; MUNK, A. S. F; LUNDGAARD, I; NEDERGAARD, M. The glymphatic system – A beginner's guide. **Neurochemical Research**, vol. 40, n. 12, p. 2583-2599, 2015. DOI: 10.1007/s11064-015-1581-6.

KAUR, J; FAHMY, L. M; DAVOODI-BOJD, E; ZHANG, L; DING, G; HU, J; ZHANG, Z; CHOPP, M; JIANG, Q. Waste clearance in the brain. **Frontiers in Neuroanatomy**, vol. 15, n. 665803, p. 1-18, 2021. DOI: 10.3389/fnana.2021.665803.

KHAN, M. A; AL-JAHDALI, H. The consequences of sleep deprivation on cognitive performance. **Neurosciences Journal**, vol. 28, n. 2, p. 91-99, 2023. DOI: 10.17712/nsj.2023.2.20220108.

KIM, S; KWON, S. H; KAM, T. I; PANICKER, N; KARUPPAGOUNDER, S. S; LEE, S; LEE, J. H; KIM, W. R; KOOK, M; FOSS, C. A; SHEN, C; LEE, H; KULKARNI, S; PASRICHA, P. J; LEE G; POMPER, M. G; DAWSON, V. L; DAWSON, T. M; KO, H. S. Transneuronal Propagation of Pathologic α -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. **Neuron**, vol. 103, p. 627-641, 2019.

KLANN, E. M; DISSANAYAKE, U; GURRALA, A; SHUKLA, F. A. W; RAMIREZ-ZAMORA, A; MAI, V; VEDAM-MAI, V. The Gut-Brain Axis and Its Relation to Parkinson's Disease: A Review. **Frontiers in Aging Neuroscience**, vol. 13, 2022. DOI: 10.3389/fnagi.2021.782082.

LAJOIE, A. C; LAFONTAINE, A. L; KAMINSKA, M. The spectrum of Sleep disorders in Parkinson's disease – A review. **CHEST Journal – Sleep: CHEST Reviews**, vol. 159, n. 2, p. 818-827, 2020. DOI:10.1016/j.chest.2020.09.099.

LEE, M. K; CHO, S. J; BAE, Y. J; KIM, J. M. MRI-Based Demonstration of the Normal Glymphatic System in a Human Population: A Systematic Review.

Frontiers in Neurology, vol. 13, n. 827398, p. 1-13, 2022. DOI: 10.3389/fneur.2022.827398.

LIAN, T; GUO, P; ZHANG, Y; LI, J; LI, L; DING, D; LI, D; ZHANG, W; GUAN, H; WANG, X; ZHANG, W. Parkinson's Disease With Depression: The Correlations Between Neuroinflammatory Factors and Neurotransmitters in Cerebrospinal Fluid. **Frontiers in Aging Neuroscience**, vol. 12, 2020. DOI: 10.3389/fnagi.2020.574776.

LI, Y; LI, S; WU, H. Ubiquitination-Proteasome System (UPS) and Autophagy Two Main Protein Degradation Machineries in Response to Cell Stress. **Cells**, vol. 11, n. 5, p. 1-17, 2022. DOI: 10.3390/cells11050851.

LICASTRO, E; PIGNATARO, G; ILLIFF, J. J; XIANG, Y; LO, E. H; HAYAKAWA, K; ESPOSITO, E. Glymphatic and lymphatic communication with systemic responses during physiological and pathological conditions in the central nervous system. **Communications Biology**, vol. 7, n. 229, p. 1-9, 2024. DOI: 10.1038/s42003-024-05911-5.

MAHLKNECHT, P; SEPPI, K; POEWE, W. The concept of prodromal Parkinson's disease. **Journal of Parkinson's disease**, vol. 5, n. 4, p. 681-697, 2015. DOI: 10.3233/JPD-150685.

MAHMOOD, Z; VAN PATTEN, R; NAKHLA, M. Z; TWAMLEY, E. W; FILOTEO, J. V; SCHIEHSER, D. M. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease: Effects on Cognitive, Psychiatric, and Functional outcomes. **Journal of the International Neuropsychological Society**, vol. 26, n. 9, p. 894-905, 2020. DOI: 10.1017/S1355617720000430.

MAHUL-MELLIER, A. L; BURTSCHER, J; MAHARJAN, N; WEERENS, L; CROISIER, M; KUTTLER, F; LELEU, M; KNOTT, G. W; LASHUEL, H. A. The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, vol. 117, n. 9, p. 4971-4982, 2020. DOI: 10.1073/pnas.1913904117.

MASSEY, A; BOAG, M. K; MAGNIER, A; BISPO, D. P. C. F; KHOO, T. K; POUNTNEY, D. L. Glymphatic System Dysfunction and Sleep Disturbance May Contribute to the Pathogenesis and Progression of Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 23, n. 21, p. 1-18, 2022. DOI: 10.3390/ijms232112928.

MENDELSON, A. R; LARRICK, J. W. Sleep Facilitates Clearance of Metabolites from the Brain: Glymphatic Function in Aging and Neurodegenerative Diseases. **Rejuvenation Research**, vol. 16, n. 6, p. 518-523, 2013. DOI: 10.1089/rej.2013.1530.

MESTRE, H; TITHOF, J; DU, T; SONG, W; PENG, W; SWEENEY, A. M; OLVEDA, G; THOMAS, J. H; NEDERGAARD, M; KELLEY, D. H. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. **Nature Communications**, vol. 9, n. 4878, p. 1-9, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-07318-3.

MESTRE, H; HABLITZ, L. M; XAVIER, A. L; FENG, W; ZOU, W; PU, T; MONAI, H; MURLIDHARAN, G; CASTELLANOS-RIVERA, R. M; SIMON, M. J; PIKE, M. M; PLÁ, V; DU, T; KRESS, B. T; WANG, X; PLOG, B. A; THRANE, A. S; LUNDGAARD, I; ABE, Y; YASUI, M; THOMAS, J. H; XIAO, M; HIRASE, H; ASOKAN, A; ILLIFF, J. J; NEDERGAARD, M. Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain. **eLIFE Neurosciences**, vol. 7, p. 1-31, 2018. DOI: 10.7554/elife.40070.

MESTRE, H; MORI, Y; NEDERGAARD, M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies. **Trends in Neuroscience**, vol. 43, n. 7, p. 458-466, 2020. DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.003.

MCGREGOR, M. M; NELSON, A. B. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. **Neuron**, vol. 101, n. 6, p. 1042-1056, 2019.

MOLLGARD, K; BEINLICH, FR; KUSK, P; MIYAKOSHI, LM; DELLE, C; PLÁ, V; HAUGLUND, NL; ESMail, T; RASMUSSEN, MK; GOMOLKA, RS; MORI, Y; NEDERGAARD, M. A mesothelium divides the subarachnoid space into functional compartments. **Science**, vol. 379, n. 6627, p. 84-88. DOI: 10.1126/science.adc8810.

MOSIOLEK, A; MOSIOLEK, J; JAKIMA, S; PIETA, A; SZULC, A. Effects of Antidepressant Treatment on Neurotrophic Factors (BDNF and IGF-1) in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). **Journal of Clinical Medicine**, vol. 10, n. 3377, p. 1-17, 2021. DOI: 10.3390/jcm10153377.

MUNHOZ, R. P; MORO, A; SILVEIRA-MORIYAMA, L; TEIVE, H. A. Non-motor signs in Parkinson's disease: a review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 73, n. 5, p. 454-462, 2015. DOI: 10.1590/0004-282X20150029.

NAGATSU, T; MOGI, M; ICHINOSE, H; TOGARI, A. Cytokines in Parkinson's disease. In: MIZUNO, Y.; CALNE, D.B; HOROWSKI, R; POEWE, W; RIEDERER, P; YODIM, M.B.H. **Advances in Research on Neurodegeneration**. Springer, Vienna. 2000. P. 143-151.

NAGANAWA, S; TAOA, T; ITO, R; KAWAMURA, M. The Glymphatic System in Humans: Investigations With Magnetic Resonance Imaging. **Investigative Radiology**, vol. 59, n. 1, p. 1-12, 2024. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000969.

NAVNTOFT, C. A; DREYER, J. K. How compensation breaks down in Parkinson's disease: Insights from modeling of denervated striatum. **Movement Disorders**, vol. 31, n. 3, p. 1-10, 2016. DOI: 10.1002/mds.26579.

PARKINSON, J. An essay on the shaking palsy. 1817. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, vol. 14, n. 2, p. 223-236, 2002. DOI: 10.1176/jnp.14.2.223.

PATEL, A. K; REDDY, V; SHUMWAY, K. R; ARAUJO, J. F. Physiology, Sleep Stages. StatPearls Publishing; 2024. Disponível online em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>.

PHILIPPENS, I. H. C. H. M; WUBBEN, J. A; FRANKE, S. K; HOFMAN, S; LANGERMANS, J. A. M. Involvement of the Red Nucleus in the Compensation of Parkinsonism may Explain why Primates can develop Stable Parkinson's

Disease. **Scientific Reports**, vol. 9, n. 880, p. 1-9, 2019. DOI: 10.1038/s41598-018-37381-1.

PRANGE, S; KLINGER, H; LAURENCIN, C; DANAILA, T; THOBOIS, S. Depression in Patients with Parkinson's Disease: Current Understanding of its Neurobiology and Implications for Treatment. **Drugs and Aging**, vol. 39, p. 417-439, 2022. DOI: 10.1007/s40266-022-00942-1.

QU, Y; LI, J; QIN, Q; WANG, D; ZHAO, J; AN, K; MAO, Z; MIN, Z; XIONG, Y; LI, J; XUE, Z. A systematic review and meta-analysis of inflammatory biomarkers in Parkinson's disease. **NPJ Parkinson's disease**, vol. 9, n. 18, 2023. DOI: 10.1038/s41531-023-00449-5.

REIJNDERS, J. S. A. M; EHRT, U; WEBER, W. E. J; AARSLAND, D; LEENTJENS, A. F. G. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. **Movement Disorders**, vol. 23, n. 2, p. 183-189, 2008. DOI: 10.1002/mds.21803.

RIETDIJK, C. D; PEREZ-PARDO, P. GARSSSEN, J; VAN WEZEL, R. J; KRANEVELD, A. D. Exploring Braak's Hypothesis of Parkinson's Disease. **Frontiers in Neurology**, vol. 8, n. 37, p. 1-9, 2017. DOI: 10.3389/fneur.2017.00037.

RECASENS, A; DEHAY, B. Alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease. **Frontiers in Neuroanatomy**, vol. 8, n. 159, p. 1-9, 2014. DOI: 10.3389/fnana.2014.00159.

SABA, R. A; MAIA, D. P; CARDOSO, F. E. C; BORGES, V; ANDRADE, L. A. F; FERRAZ, H. B; BARBOSA, E. G; RIEDER, C. R. M; SILVA, D. J; CHIEN, H. F; CAPATO, T; ROSSO, A. L; LIMA, C. F. S; BEZERRA, J. M. F; NICARETTA, D; BARSOTTINI, O. G. P; GODEIRO-JÚNIOR, C; BARCELOS, L. B; CURY, R. G; SPITZ, M; SILVA, S. M. C. A; COLLETTA, M. V. D. Guidelines for Parkinson's disease treatment: consensus from the Movement Disorders Scientific Department of the Brazilian Academy of Neurology – motor symptoms. **Brazilian Academy of Neurology**, vol. 80, n. 3, p. 316-329, 2022. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0219.

SALMAN, M. M; KITCHEN, P; ILLIFF, J. J; BILL, R. M. Aquaporin 4 and glymphatic flow have central roles in brain fluid homeostasis. **Nature Reviews Neuroscience**, vol. 22, p. 650-651, 2021. DOI: 10.1038/s41583-021-00514-z.

SAMPAIO, T. B; SCHAMNE, M. G; SANTOS, J. R; FERRO, M. M; MIYOSHI, E; PREDIGER, R. D. Exploring Parkinson's Disease-Associated Depression: Role of Inflammation on the Noradrenergic and Serotonergic Pathways. **Brain Sciences**, vol. 14, n. 100, p. 1-14, 2024. DOI: 10.3390/brainsci14010100.

SCHAPIRA, A. H. V; CHAUDHURI, K. R; JENNER, P. Non-motor features of Parkinson's disease. **Nature Reviews Neuroscience**, vol. 18, p. 435-450, 2017. DOI: 10.1038/nrn.2017.62.

SCHAFFRATH, A; SCHLEYKEN, S; SEGER, A; JERGAS, H; OZDUZENCILER, P; PILS, M; BLOMEKE, L; COUSIN, A; WILLBOLD, J; BUJKICKI, T; BANNACH, O; FINK, G. R; WILLBOLD, D; SOMMERAUER, M; BARBE, M. T; TAMGUNEY,

G. Patients with isolated REM-sleep behavior disorder have elevated levels of alpha-synuclein aggregates in the stool. **Nature Parkinson's disease**, vol. 9, n. 14, 2023. DOI: 10.1038/s41531-023-00458-4.

SCHNEIDER, S; POSTUMA, R. BERG, D. Early-stage predictors of Parkinson's disease evolution – what do we know about REM Sleep Behavior disorder (RBD) and the link to PD? **International Parkinson and Movement Disorder Society**. 2019. Available online at: <https://www.movementdisorders.org/MDS/Scientific-Issues-Committee-Blog/Early-stage-predictors-of-Parkinsons-disease-evolution.htm>.

SCOTT-MASEY, A; BOAG, M. K; MAGNIER, A; BISPO, D. P. C. F; KHOO, T. K; POUNTNEY, D. L. Glymphatic System Dysfunction and Sleep Disturbance May Contribute to the Pathogenesis and Progression of Parkinson's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 23, n. 21, p. 1-18, 2022. DOI: 10.3390/ijms232112928.

SHULMAN, L. M; TABACK, R. L; RABINSTEIN, A. A; WEINER, W. J. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. **Parkinsonism and Related Disorders**, vol. 8, n. 3, p. 193-197, 2022. DOI: 10.1016/s1353-8020(01)00015-3.

STAHL, S. M. Chapter 7: Antidepressives. In: Stephen M. Stahl. **Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications**. 4th edition. Cambridge University Press, 2013. P. 284-369.

SI, X; GUO, T; WANG, Z; FANG, Y; GU, L; CAO, L; YANG, W; GAO, T; SONG, Z; TIAN, J; YIN, X; GUAN, X; ZHOU, C; WU, J; BAI, X; LIU, X; ZHAO, G; ZHANG, M; PU, J; ZHANG, B. Neuroimaging evidence of glymphatic system dysfunction in possible REM sleep behavior disorder and Parkinson's disease. **Nature Parkinson's Disease**, vol. 8, n. 54, 2022. DOI: 10.1038/s41531-022-00316-9.

TANSEY, M. G; WALLINGS, R. L; HOUSER, M. C; HERRICK, M. K; KEATING, C. E; JOERS, V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson's disease. **Nature Reviews Immunology**, vol. 22, p. 657-673, 2022. DOI: 10.1038/s41577-022-00684-6.

TEKRIWAL, A; KERN, D. S; TSAI, J; INCE, N. F; WU, J; THOMPSON, J. A; ABOSCH, A. REM sleep behavior disorder: prodromal and mechanistic insights for Parkinson's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, vol. 88, p. 445-451, 2017. DOI: :10.1136/jnnp-2016-31447.

THAKKAR, R. N; KIOUTCHOUKOVA, I. P; GRIFFIN, I; FOSTER, D. T; SHARMA, P; VALERO, E. M; LUCKE-WOLD, B. Mapping the Glymphatic Pathway Using Imaging Advances. **Multidisciplinary Scientific Journal**, vol. 6, p. 477-491, 2023. DOI: 10.3390/j6030031.

THANGALEELA, S; SIVAMARUTHI, B. S; KESIKA, P; MARIAPPAN, S; RASHMI, S; CHOEISOONGERN T; SITTIPRAPAPORN, P; CHAIYASUT, C. Neurological insights into Sleep Disorders in Parkinson's disease. **Brain Sciences**, vol. 13, n. 8, p. 1-40, 2023. DOI: 10.3390/brainsci13081202.

TROUBAT, R; BARONE, P; LEMAN, S; DESMIDT, T; CRESSANT, A; ATANASOVA, B; BRIZARD, B; HAGE, W. E; SURGET, A; BELZUNG, C; CAMUS, V. Neuroinflammation and depression: A review. **European Journal of Neurosciences**, vol. 53, n. 1, p. 151-171, 2021. DOI: 10.1111/ejn.14720.

TYSNES, O. B; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. **Journal of Neural Transmission**, vol. 124, n. 8, p. 901-905, 2017. DOI: 10.1007/s00702-017-1686-y.

VAN DEN BERGE, N; ULUSOY, A. Animal models of brain-first and body-first Parkinson's disease. **Neurobiology of Disease**, vol. 163, n. 10559, p. 1-21, 2022. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105599.

WHETTEN-GOLDSTEIN, K; SLOAN, F; KULAS, E; CUTSON, T; SCHENKMAN, M. The burden of Parkinson's disease on society, family, and the individual. **Journal of the American Geriatrics Society**, vol. 45, n. 7, p. 844-849, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1997.tb01512.x>.

WANG, X; WANG, R; LI, J. Influence of sleep disruption on protein accumulation in neurodegenerative diseases. **Ageing and Neurodegenerative Diseases**, vol. 2, n. 4, p. 1-16, 2022. DOI: 10.20517/and.2021.10.

WANG, Q; ZHENG, J; PETTERSON, S; REYNOLDS, R; TAN, E. The link between neuroinflammation and the neurovascular unit in synucleinopathies. **Science Advances**, vol. 9, n. 7, p. 1-16, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq1141>.

WOLF, M. S; CHEN, Y; SIMON, D. W; ALEXANDER, H; ROSS, M; GIBSON, G. A; MANOLE, M. D; BAYIR, H; KOCHANNEK, P. M; CLARK, R. S. B. Quantitative and qualitative assessment of glymphatic flux using Evans blue albumin. **Journal of Neuroscience Methods**, vol. 311, p. 436-441, 2019. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.09.031.

YANKOVA, G; BOGOMYAKOVA, O; TULUPOV, A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: new understanding of brain clearance. **Reviews in the Neurosciences**, vol. 32, n. 7, p. 693-705, 2021. DOI: 10.1515/revneuro-2020-0106.

YOUNG, C. B; REDDY, V; SONNE, J. Neuroanatomy: Basal ganglia. **Stat Pearls Publishing**, Treasure Island - Florida, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537141/>.

YU, H; CHEN, Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. **Acta Pharmacologica Sinica**, vol. 32, p. 3-11, 2011. DOI: 10.1038/aps.2010.184.

ZHANG, W; XIAO, D; MAO, Q; XIA, H. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. Signal transduction and Targeted therapy, vol. 8, n. 267, p. 1-32, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01486-5.