

Artigo Original

Investigação do Sistema Glinfático de um Modelo Animal de Transtorno do Espectro Autista

Júlia Cunha de Borba ^{1,*}, Sofia Januário Bolan ¹, Jaqueline da Silva Generoso ², Cinara Ludvig Gonçalves ¹

¹ Laboratório de Pesquisa em Autismo e Neurodesenvolvimento, Laboratório de Neurologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

² Laboratório de Pesquisa em Neurotrauma, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Criciúma, Santa Catarina, Brasil.

* Correspondência: psicojuliaborba@gmail.com.

Resumo: O estudo investigou alterações no sistema glinfático em um modelo animal de transtorno do espectro autista (TEA) induzido por ácido valpróico (VPA). O TEA, além de comprometer a interação social e o comportamento, apresenta alta prevalência de distúrbios do sono, os quais podem estar associados à disfunção glinfática, um sistema responsável pela eliminação de resíduos cerebrais durante o sono. Ratas prenhes receberam VPA ou solução salina, e os filhotes foram avaliados em diferentes parâmetros comportamentais e fisiológicos, além de testes para análise da função glinfática usando o corante Evans blue + Albumina (EBA). Os animais expostos ao VPA demonstraram atraso no desenvolvimento (como abrir dos olhos e resposta olfatória) e comprometimento motor. Notou-se acúmulo significativo do corante no cérebro e menor concentração no soro nos tempos de 4h, 24h e até 3 dias, indicando falha na depuração cerebral. Conclui-se que o modelo VPA compromete o funcionamento do sistema glinfático desde o início da vida pós-natal, sugerindo seu papel central na fisiopatologia do TEA e seu potencial como alvo terapêutico.

Palavras-chave: Neurodesenvolvimento; Cérebro; EBA.



Anais do Aprender Criança 2025 – No Espectro do Neurodesenvolvimento e seus Transtornos, ocorrido nos dias 17 a 19 de Julho de 2025 em São Paulo, Distrito Anhembi.

Citação: Borba JC, Bolan SJ, Generoso JS, Gonçalves CL. Investigação do Sistema Glinfático de um Modelo Animal de Transtorno do Espectro Autista. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2025 Jan-Dec; 03(Suppl.4):aprender8

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2025.3.Suppl.4.aprender8>

Publicado: 17 Julho 2025



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução e Objetivos

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por prejuízos na interação social e por um padrão restrito e repetitivo de comportamentos e interesses. Além disso, entre 50 a 80% dos indivíduos com TEA (dependendo da faixa etária) apresentam distúrbios do sono, sendo uma das comorbidades mais prevalentes. O sistema glinfático é descrito como um importante sistema que promove o *clearance* de resíduos cerebrais durante o sono; disfunções neste sistema estão associadas ao aumento de metabólitos tóxicos no líquido cefalorraquidiano e ao desenvolvimento de doenças neurológicas.

O objetivo deste estudo foi verificar alterações no sistema glinfático em um modelo animal de TEA induzido por ácido valpróico (VPA), bem como o momento em que ocorre a disfunção desse sistema.

2. Metodologia

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade do Extremo Sul Catarinense com o protocolo número 91/2023. Para indução do modelo, uma dose de 600 mg/kg de VPA ou solução salina a 0,9% (SAL) foi administrada em ratas Wistar prenhes no 12,5º dia gestacional. Após o nascimento, os filhotes foram pesados no 9º, 17º e 25º dia pós-natal (DPN), o abrir dos olhos, o teste de discriminação olfatória e de

geotaxia negativa foram realizados. No 30º DPN, os animais foram anestesiados e então foi injetado 25uL de solução Evans blue + Albumina (EBA) 1% na cisterna magna. A partir das injeções, os animais foram eutanasiados para coleta de sangue e encéfalo em quatro tempos distintos: 4h (n soro=4 a 5; n encéfalo=4 a 5), 24h (n soro=4 a 5; n encéfalo=5), 3 dias (n soro=5; n encéfalo=5) e 7 dias (n soro=3 a 4; n encéfalo=4 a 5).

3. Resultados

Os animais expostos ao VPA, apresentaram atraso significativo no abrir dos olhos ($p=0,0455$), bem como levaram mais tempo para fazer uma escolha ($df=37$; $p < 0,0001$) e para chegar ($df= 67$; $p=0,0074$) ao ninho materno, no teste de discriminação olfatória, se comparados ao grupo exposto à SAL (controle-CT). Além disso, no tempo de vira-se 180º no teste geotaxia negativa, os animais do grupo VPA apresentaram atraso, quando comparados ao grupo CT ($df=62$; $p=0,0205$). Nas dosagens de EBA no encéfalo, os animais expostos ao VPA e eutanasiados 4h ($df=7$; $p=0,0022$), 24h ($df=8$; $p=0,0005$) e 3 dias ($df=8$; $p=0,0139$) após a injeção, apresentaram aumento significativo na concentração do corante, quando comparados aos animais do grupo CT. Corroborando esses dados, no soro, os animais expostos ao VPA nos tempos de 4h ($df=6$; $p=0,0381$), 24h ($df=8$; $p=0,0298$) e também após 7 dias ($df=5$; $p=0,0342$) apresentaram concentrações significativamente menores de EBA, em comparação aos animais do grupo CT.

4. Conclusões

O modelo de autismo induzido por VPA com 30 dias de vida apresentou alterações importantes no sistema glinfático, sugerindo prejuízo na depuração cerebral com início em 4h e duração de até 3 dias no cérebro após as testagens de depuração. Esses achados reforçam a relevância desse sistema na fisiopatologia do TEA e abre perspectivas para novas abordagens terapêuticas voltadas à modulação do sistema glinfático, onde o modelo de indução via VPA representa uma ferramenta promissora de investigação.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhum.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Materiais Suplementares: Nenhum.