O PAPEL DAS CÉLULAS GLIAIS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Heloísa Isabelle dos Santos, Manuella Abib Mascarenhas da Silva, Raquel Guimarães de Oliveira, Matheus Salgado de Oliveira, Thelmo Monteiro Rolin de Oliveira.

Colégio Técnico Antônio Teixeira Fernandes (Univap), Travessia João Friggi, Jardim São Dimas – 12245-020 - São José dos Campos-SP, Brasil, hs6880706@gmail.com, manuellaabib@gmail.com, raquelguimaraes2008@gmail.com, matheus.salgado@univap.br, thelmo@univap.br.

Resumo

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune e neuroinflamatória crônica do Sistema Nervoso Central. A permeabilidade alterada da barreira hematoencefálica permite a infiltração de linfócitos no cérebro, desencadeando inflamação, desmielinização axonal e falhas na condução nervosa. Este estudo analisou, por revisão de literatura, a atuação da micróglia, dos astrócitos e dos oligodendrócitos na imunopatogênese e progressão da doença. Foram analisados artigos de 2016 a 2026, indexados no *Google* Acadêmico, *Nature*, *Frontiers* e *ScienceDirect*. As evidências sugerem que a ativação microglial via TREM2 pode favorecer astrócitos reativos neurotóxicos (tipo A1), com menor expressão de transportadores EAAT2. Isso se associa ao acúmulo extracelular de glutamato e ao estresse oxidativo, podendo contribuir para a perda de oligodendrócitos e dificultar a remielinização. Conclui-se que as células gliais exercem papel relevante na manutenção do ciclo neuroinflamatório, configurando potenciais alvos para abordagens terapêuticas em investigação, tais como os inibidores de BTK e compostos que visam estimular a maturação de oligodendrócitos.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla. Células gliais. Micróglia. Astrócitos. Neuroinflamação.

Área do Conhecimento: Técnico em Análises Clínicas

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma patologia autoimune, inflamatória e crônica que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC), caracterizada pela quebra da barreira hematoencefálica, neuroinflamação e progressiva desmielinização axonal, resultando em falhas na transmissão dos impulsos elétricos nervosos (Schreiner *et al*., 2022). O quadro clínico costuma apresentar manifestações como fadiga, alterações motoras, distúrbios digestórios, perda de equilíbrio e visão turva, atingindo comumente adultos jovens entre os vinte e quarenta anos e podendo levar à perda progressiva da autonomia física (Schreiner *et al*., 2022).

Pesquisas atuais sobre a patogênese da doença têm destacado a participação ativa das células da glia na resposta imune local. Longe de atuarem apenas como elementos de suporte estrutural e trófico, as células gliais desempenham papéis de destaque na regulação da inflamação e nos processos neurodegenerativos observados na EM (Colonna; Butovsky, 2017; Mapunda *et al*., 2022).

Dentre as principais células gliais no SNC encontram-se os astrócitos, a micróglia e os oligodendrócitos, que realizam funções altamente especializadas: os oligodendrócitos são os responsáveis diretos pela síntese e manutenção da bainha de mielina em torno dos axônios; os astrócitos atuam na preservação da integridade estrutural e metabólica da barreira hematoencefálica e na homeostase de íons e neurotransmissores; e a micróglia atua na vigilância contínua e na mediação das respostas imunológicas locais. Entretanto, a ativação reativa e crônica dessas células pode favorecer o ciclo inflamatório e comprometer a barreira hematoencefálica, acelerando o ritmo de evolução da patologia (Wheeler; Fuss, 2016).

Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo compreender o papel das células gliais na progressão da Esclerose Múltipla por meio de uma revisão de literatura, destacando suas interações na neuroinflamação e potenciais alvos para estratégias terapêuticas.

Metodologia

Este trabalho caracteriza-se como uma pesquisa bibliográfica desenvolvida na modalidade de revisão narrativa da literatura. O levantamento foi realizado a partir de consultas às bases de dados

eletrônicas *Google* Acadêmico, *Nature*, *ScienceDirect* e *PubMed*/PMC. Para as buscas, foram combinados os seguintes termos em português e inglês: "Micróglia", "*Microglial function*", "Esclerose Múltipla", "Células Gliais", "*Astrocytes*" e "*Oligodendrocytes*". A busca inicial resultou em 40 trabalhos encontrados. Como critérios de inclusão, selecionaram-se artigos científicos completos publicados entre 2016 e 2026 que abordassem diretamente as funções e interações das células gliais na fisiopatologia da Esclerose Múltipla. Foram excluídos resumos incompletos, trabalhos duplicados e estudos que não focavam nos mecanismos gliais. Ao final, 7 artigos científicos atenderam integralmente aos critérios e foram selecionados para fundamentar a presente revisão e a síntese temática dos resultados.

Resultados

Após análise dos estudos contemplados foi elaborada uma tabela expositiva que lista os principais artigos e livros discutidos nesta revisão de literatura, paralelamente às conclusões obtidas por parte dos pesquisadores (Tabela 1).

Tabela 1 – Artigos contemplados no presente estudo sobre o papel das células gliais na Esclerose Múltipla (2016 a 2026).

Ano	Autor e revista ou livro	Tema	Conclusão
2025	Zuroff *et al.* *Drugs*	*The Road to Remyelination in Multiple Sclerosis: Breakthroughs, Challenges, and Considerations for Future Trial Design*	Discute abordagens para promover a remielinização no SNC, destacando o papel de compostos promissores e a importância de modular o microambiente tecidual.
2025	Sabatino Jr. *et al.* *Annals of Neurology*	*New Horizons for Multiple Sclerosis Therapy: 2025 and Beyond.*	Avalia potenciais abordagens terapêuticas em estudo, incluindo inibidores da enzima tirosina quinase de Bruton (BTK) e agentes voltados ao estímulo da diferenciação de OPCs, como o fumarato de clemastina.
2022	Schreiner, *et al* *Biomolecules*	*The Blood–Brain Barrier—A Key Player in Multiple Sclerosis Disease Mechanisms*	Descreve a alteração da barreira hematoencefálica como evento decisivo na EM, mediada pela resposta imune inicial envolvendo linfócitos Th1 e Th17 e citocinas inflamatórias (como TNF-α, IFN-γ e IL-17).
2022	Mapunda *et al.* *Frontiers in Immunology*	*How Does the Immune System Enter the Brain?*	Analisa a cooperação entre micróglia e astrócitos na quebra da barreira hematoencefálica e a liberação de mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio que alimentam a neuroinflamação.
2017	Colonna; Butovsky *Annual Review of Immunology*	*Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration*	Supera a classificação binária simplificada (M1/M2), evidenciando a plasticidade microglial e a participação de receptores como o TREM2 na transição para estados reativos na neurodegeneração.
2017	Liddelow *et al.* *Nature*	*Neurotoxic Reactive Astrocytes are Induced by Activated Microglia*	Demonstra que a micróglia ativada pode secretar citocinas (como IL-1α, TNF e C1q) que induzem astrócitos reativos neurotóxicos (A1), os quais sofrem redução de transportadores EAAT2 e favorecem o acúmulo de glutamato.
2016	Wheeler; Fuss *Experimental Neurology*	*Extracellular Cues Influencing Oligodendrocyte Differentiation and (Re)myelination*	Aponta que fatores inflamatórios e estresse oxidativo gerados por micróglia e astrócitos podem prejudicar a diferenciação de oligodendrócitos e dificultar a remielinização axonal.

Fonte: Autores, 2026.

Discussão

A análise dos estudos selecionados evidenciou que a função das células gliais na Esclerose Múltipla transcende o suporte mecânico aos neurônios, atuando de maneira direta na modulação inflamatória e

no processo desmielinizante característico da doença. Conforme descrevem Mapunda *et al*. (2022) e Schreiner *et al*. (2022), a comunicação entre a micróglia ativada e os astrócitos reativos pode favorecer o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, facilitando a passagem de linfócitos T autorreativos para o parênquima do SNC. Esse contato celular constante estabelece um ambiente neuroinflamatório, no qual a liberação concomitante de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio pode comprometer os oligodendrócitos e dificultar a remielinização natural dos axônios (Wheeler; Fuss, 2016).

Pesquisas mais recentes demonstraram que a micróglia apresenta grande diversidade de estados funcionais, superando a visão clássica que dividia essas células apenas em respostas pró-inflamatórias (M1) ou anti-inflamatórias (M2) (Colonna; Butovsky, 2017). Essa complexidade indica que a transição funcional microglial depende do microambiente em que a célula se encontra, sendo receptores como o TREM2 apontados como mediadores importantes nessa mudança fenotípica (Colonna; Butovsky, 2017).

Em determinados cenários inflamatórios, a micróglia ativada pode secretar citocinas específicas (como IL-1α, TNF e C1q) capazes de estimular a transformação de astrócitos em um perfil reativo considerado neurotóxico, denominado por Liddelow *et al*. (2017) como tipo A1. Os estudos sugerem que esses astrócitos reativos podem perder funções protetoras usuais, apresentando menor expressão do transportador de glutamato EAAT2. A diminuição dessa recaptação de glutamato pelos astrócitos pode levar ao acúmulo desse neurotransmissor no espaço extracelular, processo associado à toxicidade neural e ao estresse metabólico celular (Liddelow *et al*., 2017).

De maneira complementar, o estresse oxidativo e os fatores inflamatórios presentes na lesão desmielinizante afetam diretamente as células precursoras de oligodendrócitos (OPCs), podendo inibir sua maturação ou levar à morte celular (Wheeler; Fuss, 2016). Com o comprometimento dos oligodendrócitos maduros, a regeneração da bainha de mielina é prejudicada, o que favorece a progressão do dano axonal ao longo do tempo (Wheeler; Fuss, 2016).

Diante desses mecanismos, a regulação do microambiente glial tem sido investigada como um caminho relevante para o desenvolvimento de futuras opções terapêuticas na Esclerose Múltipla. Entre as alternativas em avaliação na literatura, destacam-se os inibidores da enzima tirosina quinase de Bruton (BTK), os quais vêm sendo estudados com o objetivo de modular a ativação microglial e diminuir a secreção de mediadores pró-inflamatórios (Sabatino Jr. *et al*., 2025). Paralelamente, compostos que buscam estimular a diferenciação e maturação de OPCs, como o fumarato de clemastina, vêm sendo analisados em ensaios clínicos como potenciais estratégias para promover a remielinização dos axônios e preservar a integridade neurológica (Sabatino Jr. *et al*., 2025; Zuroff *et al*., 2025).

Conclusão

A presente revisão de literatura permitiu compreender a participação ativa das células gliais na imunopatogênese da Esclerose Múltipla. As evidências avaliadas demonstram que micróglia, astrócitos e oligodendrócitos desempenham funções determinantes no início e na sustentação dos processos neuroinflamatórios, influenciando tanto a permeabilidade da barreira hematoencefálica quanto os mecanismos de desmielinização e falha na reparação tecidual. Diante disso, compreender a interação entre essas células amplia o entendimento sobre a progressão da doença e reforça a relevância do microambiente glial para a investigação de potenciais estratégias terapêuticas. Por fim, evidencia-se a importância da continuidade de estudos na área para consolidar os mecanismos identificados e contribuir para futuras intervenções clínicas e diagnósticas na Esclerose Múltipla.

Referências

COLONNA M.; BUTOVSKY O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration. **Annu Rev Immunol**. 26;35:441-468, 2017. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052358.

LIDDELOW, S. A. *et al*. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. **Nature**. 26;541(7638):481-487, 2017. DOI: 10.1038/nature21029.

MAPUNDA, J. A.; TIBAR, H.; REGRAGUI, W.; ENGELHARDT, B. How Does the Immune System Enter the Brain? **Frontiers in immunology**, 13, 805657, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.805657.

SABATINO JR, J. J. *et al*. New Horizons for Multiple Sclerosis Therapy: 2025 and Beyond. **Annals of Neurology**. 98(2):317-328, 2025. DOI: 10.1002/ana.27270.

SCHREINER, T. G.; ROMANESCU, C.; POPESCU, B. O. The Blood–Brain Barrier—A Key Player in Multiple Sclerosis Disease Mechanisms. **Biomolecules**, 2;12(4):538, 2022. DOI: 10.3390/biom12040538.

WHEELER, N. A.; FUSS, B. Extracellular cues influencing oligodendrocyte differentiation and (re)myelination. **Experimental Neurology**, v. 283, p. 512–530, 2016. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.03.019.

ZUROFF, L. *et al*. The Road to Remyelination in Multiple Sclerosis: Breakthroughs, Challenges, and Considerations for Future Trial Design. **Drugs**, 85(11):1337-1362, 2025. DOI: 10.1007/s40265-025-02212-x.