

Interação entre micróglia e células de Müller como eixo neuroinflamatório na progressão do glaucoma: uma mini-revisão integrativa

Mateus Lucas Correia Miranda¹; Warley Pablo Fagundes Cardoso¹; Taís Cristina Gheller¹; Gabriela Aguiar Morais Sousa¹; Pabline Moreira Martins¹; Cristine Araújo Póvoa²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva caracterizada pela degeneração das células ganglionares da retina, cuja fisiopatologia não pode ser explicada exclusivamente pela elevação da pressão intraocular. Evidências recentes apontam a neuroinflamação como um componente central nesse processo, destacando a micróglia como elemento-chave na modulação do microambiente retinal. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa, o papel da ativação microglial na progressão do glaucoma, especialmente em mecanismos independentes da pressão intraocular. A revisão foi conduzida em cinco etapas, incluindo formulação da questão de pesquisa, definição de critérios de elegibilidade, estratégia de busca, seleção dos estudos e síntese dos dados. A busca foi realizada na base PubMed (MEDLINE), utilizando descritores do MeSH combinados por operadores booleanos, com aplicação de filtros para artigos publicados entre 2021 e 2026, disponíveis na íntegra e em língua inglesa. Após triagem de 297 registros, oito estudos experimentais foram incluídos na análise final. Os resultados evidenciam que a ativação microglial é modulada por múltiplas vias, incluindo sinalização purinérgica mediada por ATP, ativação do sistema complemento e mecanismos intracelulares como a via cGAS-STING. Além disso, a interação com células de Müller e astrócitos amplifica a resposta inflamatória, enquanto fatores regulatórios, como IGF1, demonstram potencial na resolução da inflamação. Observou-se também um comportamento dual da micróglia, com funções neuroprotetoras em fases iniciais e efeitos neurotóxicos em estágios avançados. Conclui-se que a micróglia desempenha papel relevante e dinâmico na fisiopatologia do glaucoma, representando um potencial alvo terapêutico, desde que modulada de forma a preservar sua função homeostática.

Palavras-chave: Neuroinflamação. Micróglia. Glaucoma. Pressão intraocular.

INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva caracterizada pela degeneração das células ganglionares da retina (RGCs) e de seus axônios, constituindo uma das principais causas de cegueira irreversível em escala global¹. Embora a elevação da pressão intraocular (PIO) seja reconhecida como o principal fator de risco modificável, evidências experimentais demonstram que a progressão do quadro pode ocorrer mesmo sob controle adequado da PIO, sugerindo a participação de mecanismos adicionais, não exclusivamente mecânicos, na fisiopatologia da condição². Nesse contexto, alterações neuroinflamatórias e disfunções celulares no microambiente retiniano têm sido progressivamente implicadas como fatores relevantes na manutenção e amplificação do dano neuronal^{1,2}.

Nesse contexto, o glaucoma tem sido progressivamente reinterpretado como uma condição neurodegenerativa multifatorial, na qual a neuroinflamação emerge como um eixo importante^{1,3}. A ativação de células gliais residentes, particularmente da micróglia, desempenha papel determinante na modulação do microambiente retinal, atuando tanto na manutenção da homeostase quanto na resposta a injúrias⁴. Em condições fisiológicas, a micróglia exerce funções de vigilância imunológica e remoção de detritos celulares; contudo, sob estímulos patológicos, pode adquirir um fenótipo ativado associado à liberação de mediadores pró-inflamatórios e à amplificação do dano neuronal^{3,4}.

Ademais, evidências experimentais recentes indicam que a ativação microglial no glaucoma apresenta caráter dinâmico e dependente do contexto^{5,6}. Estudos demonstram que a micróglia pode exercer funções neuroprotetoras em fases iniciais da doença, sendo essencial para a manutenção da integridade neuronal, uma vez que sua depleção está associada ao agravamento da perda de RGCs⁵. Por outro lado, a persistência de estímulos inflamatórios promove a transição para um fenótipo pró-inflamatório, contribuindo para a progressão da neurodegeneração³. Adicionalmente, evidências sugerem que a ativação microglial pode ocorrer tanto como consequência da degeneração neuronal quanto como evento iniciador do dano, dependendo do mecanismo envolvido, como demonstrado por modelos que associam a ativação intrínseca da micróglia à perda de RGCs^{3,6}.

A resposta microglial no glaucoma também é fortemente modulada pela interação com outras células gliais, especialmente as células de Müller, estabelecendo circuitos de retroalimentação inflamatória mediados por sinalização purinérgica⁷. A liberação de ATP e a ativação de receptores como P2X7R promovem aumento da atividade inflamatória, intensificando a degeneração neuronal⁷⁻⁸. Paralelamente, vias da imunidade inata, como o sistema complemento, desempenham papel crítico na amplificação da resposta inflamatória, sendo a via alternativa particularmente associada à progressão da neurodegeneração e à ativação glial sustentada¹.

No nível molecular, mecanismos intracelulares adicionais têm sido implicados na regulação da atividade microglial. A via cGAS–STING, envolvida na detecção de DNA citosólico, tem sido identificada como importante mediadora da resposta inflamatória e da degeneração neuronal no glaucoma³. Em contraste, fatores regulatórios como o IGF1BP1 emergem como moduladores da homeostase microglial, promovendo a resolução da neuroinflamação e conferindo neuroproteção⁴. Ademais, modelos experimentais que combinam elevação da PIO com componentes autoimunes evidenciam que a interação entre diferentes eixos inflamatórios potencializa a resposta imune e aproxima os achados experimentais da complexidade observada na doença humana².

Diante desse cenário, a micróglia consolida-se como um componente central e altamente dinâmico na fisiopatologia do glaucoma, atuando na interface entre mecanismos de neuroproteção e neurodegeneração. Contudo, ainda permanece indefinido em que medida sua ativação representa um evento causal primário ou uma resposta secundária ao dano neuronal, assim como quais vias moleculares predominam ao longo dos diferentes estágios da doença. Nesse sentido, torna-se essencial elucidar os mecanismos regulatórios da ativação microglial no glaucoma, com vistas à identificação de alvos terapêuticos capazes de modular a neuroinflamação sem comprometer a homeostase do tecido neural.

Dessa forma, a presente mini-revisão tem como objetivo analisar as evidências disponíveis acerca do papel da ativação microglial na progressão do glaucoma, buscando esclarecer se a doença se restringe a um fenômeno dependente da elevação da pressão intraocular ou se envolve, de maneira determinante, processos neuroinflamatórios e neurodegenerativos mediados por células gliais.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de caráter descritivo, estruturada em cinco etapas: (1) identificação do problema e formulação da questão de pesquisa; (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; (3) estabelecimento da estratégia de busca; (4) seleção e extração dos estudos; e (5) análise e síntese dos resultados.

A questão de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome), da seguinte forma: população (P) composta por indivíduos ou modelos experimentais relacionados ao glaucoma; intervenção/exposição (I) caracterizada pela ativação microglial; ausência de grupo de comparação específico (C); e desfecho (O) definido pela degeneração de células ganglionares da retina.

A busca foi realizada na base de dados PubMed (MEDLINE), mantida pela National Library of Medicine. Foram utilizados descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH), combinados por operadores booleanos, conforme as seguintes estratégias: “(glaucoma) AND (microglia OR neuroinflammation)” e “(glaucoma) AND (microglia) AND (activation OR inflammation)”.

A busca foi conduzida no período de 25 de fevereiro de 2026 a 6 de abril do mesmo ano, com aplicação de filtros para artigos disponíveis em texto completo gratuito (free full text), publicados nos últimos cinco anos (2021–2026) e redigidos em língua inglesa.

Os critérios de inclusão contemplaram estudos primários, disponíveis na íntegra, indexados na base selecionada e que abordassem pelo menos dois dos descritores definidos. Foram excluídos artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor, estudos indisponíveis em texto completo, publicações anteriores a 2021 e artigos em idiomas distintos do inglês.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em etapas sequenciais, incluindo leitura de títulos e resumos para triagem inicial, seguida de leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. A aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na exclusão progressiva dos estudos, a partir de 297 registros até a definição de oito estudos incluídos na amostra final.

Os dados extraídos foram analisados por meio de abordagem qualitativa, com ênfase na identificação dos principais mecanismos de ativação microglial e sua participação na progressão do glaucoma, especialmente em contextos independentes da pressão intraocular. A síntese dos achados foi realizada de forma comparativa e temática, permitindo a identificação de convergências e divergências entre os estudos incluídos.

Como limitações, destaca-se a utilização de uma única base de dados, bem como a aplicação de filtros relacionados ao idioma e à disponibilidade de acesso gratuito aos textos completos, o que pode ter restringido o número de estudos elegíveis.

RESULTADOS

Os estudos incluídos (Quadro 01) convergem ao demonstrar que a micróglia constitui um elemento central na rede de neuroinflamação associada ao glaucoma, sendo modulada por múltiplos eixos moleculares interdependentes¹⁻⁸. Evidências apontam que estímulos metabólicos e purinérgicos atuam como gatilhos iniciais da ativação microglial. Nesse contexto, Pulukool et al. (2021) demonstram que o acúmulo de dimetilarginina e ATP extracelular promove ativação microglial via receptores purinérgicos, com aumento da secreção de citocinas inflamatórias e remodelação do metabolismo do triptofano⁸. De forma complementar, Hu et al. (2021) evidenciam que a liberação de ATP por células de Müller, mediada por conexinas, ativa microglia via P2X7R, estabelecendo um circuito de retroalimentação que amplifica a resposta inflamatória e contribui para a degeneração de células ganglionares da retina (RGCs)⁷.

Além dos mecanismos iniciadores, os estudos identificam vias específicas responsáveis pela amplificação ou resolução da resposta inflamatória. A via alternativa do sistema complemento foi descrita como um importante eixo amplificador, sendo essencial para a progressão da neuroinflamação e degeneração neuronal, enquanto sua inibição confere efeito neuroprotetor significativo¹. Em

contraste, Pan et al. (2023) demonstram que o IGFBPL1 atua como regulador endógeno capaz de restaurar a micróglia ao estado homeostático via IGF1R, reduzindo a ativação inflamatória e protegendo RGCs⁴. De modo semelhante, a ativação da via cGAS–STING em microglia foi associada à indução de respostas inflamatórias robustas e perda neuronal, sendo sua inibição capaz de atenuar a progressão da doença³.

Quadro 01 – Principais mecanismos microgliais no glaucoma

Estudo	Mecanismo-chave	Efeito sobre RGCs	Interpretação
Sci Rep, 2021	ATP/purinérgico + triptofano	Inflamação ↑	Ativação metabólica pró-inflamatória
Cell Rep, 2023	IGFBPL1–IGF1R	Proteção ↑	Regulação homeostática da micróglia
J Neuroinflammation, 2021	Müller → ATP → P2X7	Degeneração ↑	Amplificação glial da inflamação
Exp Eye Res, 2022	Depleção microglial	Degeneração ↑	Microglia tem papel protetor inicial
Front Immunol, 2024	Complemento + imunidade adaptativa	Degeneração ↑	Resposta imune sistêmica envolvida
IOVS, 2023	Neuroproteção neuronal	Inflamação ↓	Microglia responde à lesão neuronal
Neurobiol Dis, 2025	Via alternativa do complemento	Proteção ↑ (bloqueio)	Complemento como alvo terapêutico
PNAS, 2024	cGAS–STING	Degeneração ↑	Sensor imune ativa neuroinflamação

Fonte: Elaborado pelos autores (2026) com base nos estudos selecionados.

Os resultados também evidenciam divergências quanto ao papel da micróglia na sequência temporal da neurodegeneração. Enquanto Kumar et al. (2023) demonstram que a ativação microglial é reduzida quando há preservação das RGCs, sugerindo caráter secundário à degeneração neuronal, Liu et al. (2024) indicam que a ativação intrínseca da micróglia pode ser suficiente para iniciar o processo neurodegenerativo^{3,6}. Adicionalmente, Tan et al. (2022) demonstram que a depleção microglial agrava a perda de RGCs e compromete respostas neuroprotetoras, indicando que a micróglia exerce papel protetor em fases iniciais da doença⁵. Esses achados sustentam a hipótese de que a micróglia apresenta

comportamento funcional dinâmico, podendo atuar tanto como mediadora inicial quanto como amplificadora da degeneração, dependendo do contexto fisiopatológico.

Destarte, modelos experimentais mais complexos reforçam a natureza multifatorial da resposta inflamatória no glaucoma. Reinehr et al. (2024) demonstram que a combinação de hipertensão ocular e estímulos autoimunes intensifica a ativação de microglia/macrófagos, a deposição de componentes do complemento e a infiltração de linfócitos T, aproximando o modelo experimental das condições observadas em humanos².

Em conjunto, os resultados indicam que a micróglia atua como um eixo integrador entre estímulos metabólicos, imunológicos e neuronais, sendo regulada por vias como ATP/purinérgicos, complemento, IGFBPL1 e cGAS–STING. Apesar do consenso quanto à sua participação central, os estudos evidenciam que o impacto da ativação microglial é dependente do estágio da doença, variando entre efeitos neuroprotetores iniciais e contribuições pró-inflamatórias na progressão da neurodegeneração.

DISCUSSÃO

A análise integrada dos estudos evidencia que a micróglia desempenha papel central na fisiopatologia do glaucoma, atuando não apenas como resposta à lesão neuronal, mas também como participante ativa da modulação da neurodegeneração³. Evidências indicam que sua ativação ocorre precocemente, podendo anteceder a perda significativa de células ganglionares da retina (RGCs), o que sugere participação direta nos estágios iniciais da doença³.

Diante desse cenário, a interação entre micróglia e outras células gliais, especialmente células de Müller, constitui um dos principais mecanismos de amplificação da resposta inflamatória, visto que a liberação de ATP e citocinas pró-inflamatórias promove ativação recíproca entre essas células, estabelecendo um ciclo de retroalimentação que sustenta o microambiente neuroinflamatório e contribui para a progressão da degeneração neuronal⁷.

Entretanto, a ativação microglial apresenta caráter dinâmico. Em fases iniciais, a micróglia pode exercer funções neuroprotetoras, como manutenção da homeostase e suporte neuronal. Esse papel é evidenciado por estudos que demonstram agravamento da perda de RGCs após depleção microglial, bem como pela redução da ativação microglial quando há preservação neuronal⁵⁻⁶. Com a persistência dos estímulos inflamatórios, contudo, ocorre mudança para um fenótipo predominantemente pró-inflamatório, associado à liberação de mediadores citotóxicos e à progressão da neurodegeneração^{1,3}.

Adicionalmente, mecanismos moleculares específicos, como a ativação da via do complemento e do eixo cGAS–STING, reforçam o papel da micróglia como mediadora central da neuroinflamação no glaucoma. A modulação dessas vias demonstrou reduzir a inflamação e proteger

RGCs, destacando potenciais alvos terapêuticos^{1,3}. De forma complementar, fatores reguladores como o IGFBL1 demonstram capacidade de restaurar o estado homeostático microglial, reduzindo a resposta inflamatória⁴.

Por fim, os achados indicam que a progressão do glaucoma não depende exclusivamente da pressão intraocular, sendo fortemente influenciada por mecanismos neuroinflamatórios autossustentados. Modelos experimentais que combinam fatores mecânicos e imunológicos evidenciam uma resposta inflamatória mais robusta e representativa da doença humana².

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão indicam que o glaucoma não pode ser compreendido exclusivamente como consequência da elevação da pressão intraocular, embora este fator contribua para o início do dano. Evidências consistentes sugerem que a neuroinflamação, mediada principalmente pela micróglia, desempenha um papel relevante na progressão da doença. A ativação microglial apresenta caráter dinâmico, podendo exercer funções homeostáticas iniciais, mas evoluindo para um fenótipo pró-inflamatório sustentado, associado à degeneração das células ganglionares da retina. Nesse sentido, a persistência desses mecanismos, mesmo sob controle da pressão intraocular, reforça a existência de vias patogênicas independentes do componente mecânico. Portanto, o glaucoma deve ser entendido como uma doença multifatorial, na qual a micróglia emerge como elemento-chave na interface entre neuroproteção e neurodegeneração, representando um potencial alvo terapêutico.

REFERÊNCIAS

¹HOPPE, Cindy et al. The alternative complement pathway drives neuroinflammation and neurodegeneration in mouse models of glaucoma and optic nerve injury. **Neurobiology of Disease**, v. 216, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.107119>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41005572/>. Acesso em: 11 de março de 2026.

²REINEHR, Sabrina et al. In a novel autoimmune and high-pressure glaucoma model a complex immune response is induced. **Frontiers in Immunology**, v. 15, p. 1296178, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1296178>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10955086/>. Acesso em: 11 de março de 2026.

³LIU, Yutong et al. Microglial cGAS–STING signaling underlies glaucoma pathogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 121, n. 36, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2409493121>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11388346/>. Acesso em: 16 de fevereiro de 2026.

⁴PAN, Li et al. IGFBL1 is a master driver of microglia homeostasis and resolution of neuroinflammation in glaucoma and brain tauopathy. **Cell Reports**, v. 42, n. 8, 112889, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112889>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10528709/>. Acesso em: 11 de março de 2026.

⁵TAN, Zizhu et al. Microglia depletion exacerbates retinal ganglion cell loss in a mouse model of glaucoma. **Experimental Eye Research**, v. 225, 109273, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109273>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10970711/>. Acesso em: 11 de março de 2026.

⁶KUMAR, Sandeep; AKOPIAN, Abram; BLOOMFIELD, Stewart A. Neuroprotection of retinal ganglion cells suppresses microglia activation in a mouse model of glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 64, n. 7, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.64.7.24>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10278549/>. Acesso em: 11 de março de 2026.

⁷HU, Xin et al. Interplay between Müller cells and microglia aggravates retinal inflammatory response in experimental glaucoma. **Journal of Neuroinflammation**, v. 18, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02366-x>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8705189/>. Acesso em: 11 de março de 2026.

⁸PULUKOOL, Sujith Kumar et al. Elevated dimethylarginine, ATP, cytokines, metabolic remodeling involving tryptophan metabolism and potential microglial inflammation characterize primary open angle glaucoma. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 9766, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89137-z>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8105335/>. Acesso em: 11 de março de 2026.