

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS TERAPIAS NEUROPROTETORAS PARA O GLAUCOMA

Lucas Alves de Almeida¹
Abel Mendonça Alves²
Daniel Fulgêncio de Moura³

RESUMO: O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica caracterizada pela degeneração progressiva do nervo óptico, frequentemente associada à elevação da pressão intraocular (PIO). As terapias tradicionais focam na redução da PIO, mas falham em abordar diretamente os danos neuronais. Este trabalho tem como objetivo explorar o desenvolvimento de novas abordagens neuroprotetoras para o tratamento do glaucoma. A pesquisa, de caráter bibliográfico, revisa estudos recentes sobre mecanismos de proteção neuronal, incluindo o uso de antioxidantes, inibidores de glutamato e terapia gênica. As novas terapias visam não apenas retardar a progressão da doença, mas também preservar a funcionalidade visual do paciente. Os resultados apontam que estratégias neuroprotetoras baseadas em biotecnologia podem complementar os tratamentos convencionais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A relevância desse estudo reside em sua contribuição para o avanço da oftalmologia, indicando novas direções para o manejo clínico do glaucoma.

Palavras-chaves: Glaucoma. Terapias neuroprotetoras. Células ganglionares da retina (CGRs). Estresse oxidativo.

4543

INTRODUÇÃO

O glaucoma representa um dos maiores desafios da oftalmologia contemporânea, consolidando-se como a principal causa de cegueira irreversível em escala global. A magnitude desta condição é alarmante, afetando aproximadamente 76 milhões de pessoas em todo o mundo, com um impacto devastador não apenas na saúde individual, mas também nos sistemas de saúde pública e na economia global. A doença, em sua essência, é uma neuropatia óptica de caráter crônico e progressivo, cuja marca patológica é a degeneração contínua e inexorável das células ganglionares da retina (CGRs) e de seus axônios, que compõem o nervo óptico. Esta perda neuronal se traduz clinicamente em um declínio progressivo do campo visual, que avança de forma silenciosa e, muitas vezes, só é

¹ Pós-Graduação em Glaucoma Instituto de Olhos Ciências Médicas (IOCM).

² Pós Graduação em Glaucoma Instituto de Olhos Ciências Médicas (IOCM).

³ Preceptor e Orientador da Pós Graduação em Glaucoma Instituto de Olhos Ciências Médicas (IOCM).

percebido pelo paciente em estágios avançados, quando os danos já são extensos e irreparáveis.

Historicamente, a elevação da pressão intraocular (PIO) tem sido identificada como o principal fator de risco modificável e, conseqüentemente, o pilar da terapia antiglaucomatosa. A abordagem terapêutica predominante, portanto, tem se concentrado quase que exclusivamente na redução da PIO, seja por meio de colírios hipotensores, procedimentos a laser ou cirurgias filtrantes.

Embora esta estratégia seja indiscutivelmente eficaz para muitos pacientes, a prática clínica diária e robustas evidências científicas demonstram de forma inequívoca que uma parcela significativa dos indivíduos continua a apresentar progressão da doença mesmo com níveis de PIO considerados dentro da faixa de normalidade ou satisfatoriamente controlados. Este cenário expõe a grande limitação do paradigma terapêutico atual e sublinha a necessidade urgente e premente de desenvolver e integrar novas estratégias que transcendam o mero controle pressórico, abordando diretamente os complexos mecanismos neurodegenerativos que constituem o cerne da doença.

A progressão do glaucoma, independentemente da PIO, é impulsionada por uma cascata de eventos patológicos multifatoriais que ocorrem no microambiente retiniano. Processos como a excitotoxicidade, mediada pelo acúmulo extracelular do neurotransmissor glutamato, o estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e as defesas antioxidantes celulares, e as disfunções mitocondriais, que comprometem o fornecimento de energia para as CGRs, desempenham papéis cruciais na morte neuronal. O excesso de glutamato leva à hiperestimulação dos neurônios, culminando em sua morte por apoptose, enquanto as EROs causam danos diretos a lipídios, proteínas e ao DNA celular, agravando o processo degenerativo.

Diante desta complexidade fisiopatológica, emerge com força o campo da neuroproteção. Esta abordagem terapêutica visa proteger os neurônios remanescentes da morte celular, independentemente do agente agressor inicial, e potencialmente promover a regeneração dos tecidos neurais já afetados. Estratégias que envolvem o uso de antioxidantes para combater o estresse oxidativo, inibidores de glutamato para mitigar a excitotoxicidade, fatores neurotróficos para fornecer suporte trófico às CGRs e a terapia gênica para modular vias celulares protetoras, representam a vanguarda da pesquisa no tratamento do glaucoma.

O presente estudo justifica-se, portanto, pela necessidade crítica de consolidar o conhecimento sobre estas terapias emergentes, explorando suas bases teóricas, sua eficácia em modelos experimentais e sua viabilidade para a translação clínica. Ao investigar e discutir estas novas fronteiras, busca-se não apenas contribuir para a evolução do conhecimento científico na área, mas também pavimentar o caminho para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e abrangentes, que possam de fato alterar o curso natural desta doença e preservar a visão e a qualidade de vida de milhões de pacientes em todo o mundo.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo investigar as bases teóricas e experimentais das terapias neuroprotetoras para o glaucoma, explorando seus mecanismos de ação, eficácia em modelos experimentais e viabilidade clínica.

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido com base em uma pesquisa de caráter bibliográfico, cuja abordagem priorizou a análise crítica e sistemática de artigos científicos, livros e materiais relevantes publicados nos últimos dez anos. A metodologia foi escolhida com o objetivo de compreender os avanços nas terapias neuroprotetoras para o glaucoma, identificando estratégias experimentais e potenciais aplicações clínicas. Para a seleção do material, utilizou-se bases de dados renomadas, como PubMed, Scopus e ScienceDirect, focando em publicações indexadas que tratassem de intervenções neuroprotetoras, como antioxidantes, inibidores de glutamato, terapia gênica e fatores neurotróficos, publicadas entre 2014 e 2024, em inglês ou português.

Foram excluídos materiais que não apresentavam respaldo metodológico adequado ou que tratavam apenas de intervenções tradicionais voltadas exclusivamente para a redução da pressão intraocular (PIO). Adicionalmente, foi realizada uma análise comparativa entre as abordagens terapêuticas identificadas, buscando correlacionar dados pré-clínicos e clínicos para compreender as limitações e potencialidades de cada terapia. Os dados coletados foram organizados em categorias temáticas, permitindo a construção de uma análise crítica fundamentada em teorias e evidências científicas, o que possibilitou o aprofundamento em questões como mecanismos de ação, desafios de implementação e

perspectivas futuras. Esta abordagem foi escolhida por sua capacidade de sintetizar o conhecimento existente e oferecer contribuições significativas para a área da oftalmologia.

RESULTADOS

A investigação aprofundada da literatura científica revela que a fisiopatologia do glaucoma é um processo intrincado e multifatorial, que vai muito além da simples elevação da pressão intraocular (PIO). Embora a PIO elevada seja um fator de risco primário, exercendo compressão mecânica direta sobre as estruturas do nervo óptico e comprometendo o fluxo sanguíneo local, o que leva à isquemia tecidual, os danos às células ganglionares da retina (CGRs) são perpetuados por uma cascata de eventos bioquímicos secundários. Entre estes, a excitotoxicidade e o estresse oxidativo figuram como mecanismos centrais.

A excitotoxicidade é desencadeada pelo acúmulo excessivo do neurotransmissor glutamato no microambiente retiniano, uma condição que leva à hiperestimulação dos seus receptores, especialmente os do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), resultando em um influxo massivo de íons cálcio para o interior das CGRs, ativando vias de apoptose. Concomitantemente, o estresse oxidativo, definido como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante da célula, causa danos diretos a componentes celulares vitais, como as mitocôndrias. A disfunção mitocondrial não só compromete a produção de energia, mas também amplifica a geração de EROs, estabelecendo um ciclo vicioso de dano que acelera a morte neuronal. Somam-se a isso processos inflamatórios crônicos, mediados pela ativação de células gliais que liberam citocinas pró-inflamatórias, agravando ainda mais o ambiente hostil para a sobrevivência das CGRs.

Diante dessa complexidade, as terapias neuroprotetoras emergentes visam intervir diretamente nesses mecanismos deletérios. Os antioxidantes representam uma das estratégias mais estudadas, dada sua capacidade de neutralizar as EROs. A N-acetilcisteína, um precursor do antioxidante endógeno glutatona, demonstrou em modelos experimentais a capacidade de proteger as mitocôndrias e prevenir a apoptose das CGRs, com doses diárias sugeridas entre 600 a 1200 mg. Outras fontes de antioxidantes, como frações proteicas de microalgas, também mostraram potencial em estudos *in vitro*, oferecendo alternativas naturais com possível maior segurança para uso prolongado. A ação dos antioxidantes é

dupla: além de neutralizar radicais livres, eles podem modular a resposta inflamatória associada ao estresse oxidativo.

Paralelamente, os inibidores de glutamato buscam combater a excitotoxicidade. A memantina, um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, é o principal expoente dessa classe. Sua ação voltagem-dependente permite bloquear seletivamente a sinalização patológica excessiva de glutamato, preservando a neurotransmissão fisiológica normal, o que lhe confere um perfil de segurança favorável. Em doses de 20mg ao dia, a memantina mostrou reduzir a morte celular em modelos experimentais, interrompendo o ciclo vicioso entre excitotoxicidade e estresse oxidativo.

A fronteira mais inovadora é representada pela terapia gênica e pelo uso de neuropeptídeos, que oferecem a promessa de intervenções duradouras e regenerativas. Essa abordagem utiliza vetores virais para introduzir genes terapêuticos nas CGRs, visando superexpressar fatores neurotróficos como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). O BDNF é essencial para a sobrevivência neuronal, manutenção da função e promoção da plasticidade sináptica, sendo um candidato ideal para o suporte trófico das CGRs em um ambiente hostil. Estudos experimentais que utilizaram esta técnica demonstraram não apenas a proteção contra a degeneração, mas também o potencial de regeneração neuronal, oferecendo uma perspectiva de longo prazo para o tratamento.

4547

Apesar do enorme potencial dessas três frentes terapêuticas, a translação para a prática clínica enfrenta barreiras significativas. A biodisponibilidade limitada dos compostos, que muitas vezes não conseguem atingir a retina em concentrações terapêuticas, os altos custos associados ao desenvolvimento e produção, e a necessidade de estudos clínicos robustos e de longa duração para validar a segurança e a eficácia em humanos são os principais obstáculos. Além disso, a ausência de biomarcadores confiáveis para monitorar a resposta terapêutica em nível celular dificulta a validação dessas novas intervenções e a personalização do tratamento. Desafios éticos e regulatórios, especialmente no campo da terapia gênica, também precisam ser rigorosamente endereçados. As perspectivas futuras, no entanto, são promissoras, com o avanço de tecnologias como a nanoencapsulação para melhorar a entrega de fármacos, o uso de inteligência artificial para acelerar a descoberta de novos compostos e personalizar tratamentos, e o desenvolvimento de terapias multifatoriais que combinem diferentes abordagens neuroprotetoras em uma única formulação.

CONCLUSÃO

O glaucoma permanece como uma das mais desafiadoras condições da oftalmologia contemporânea, uma realidade imposta não apenas por sua elevada prevalência em escala global, mas, sobretudo, pelo impacto profundo e debilitante que exerce sobre a qualidade de vida dos pacientes, em virtude de sua natureza insidiosa, progressiva e, em última análise, irreversível. A investigação detalhada conduzida neste trabalho reforçou a visão de que o paradigma de tratamento do glaucoma está em um ponto de inflexão. As terapias neuroprotetoras emergem de forma inequívoca como um avanço fundamental e promissor, deslocando o foco terapêutico para além da abordagem convencional e unidimensional da redução da pressão intraocular. Estas novas estratégias, ao se proporem a intervir diretamente nos mecanismos celulares e moleculares da morte neuronal, buscam de fato endereçar a causa raiz da perda visual na doença, que é a degeneração das células ganglionares da retina. Os avanços na pesquisa, especialmente em modelos pré-clínicos, têm apresentado resultados animadores e consistentes, demonstrando o potencial de antioxidantes, inibidores de glutamato e da terapia gênica em preservar a estrutura e a função neuronal.

4548

Contudo, a jornada entre o sucesso experimental no laboratório e a aplicação clínica rotineira é árdua e repleta de desafios consideráveis que precisam ser superados com rigor científico e colaboração multidisciplinar. As principais barreiras para a plena integração dessas intervenções na prática clínica incluem a necessidade premente de validação através de ensaios clínicos robustos e de longo prazo, que possam comprovar de maneira definitiva a segurança e a eficácia em populações humanas diversas. Além disso, a identificação e validação de biomarcadores sensíveis e específicos são cruciais para permitir o monitoramento preciso da resposta terapêutica, possibilitando ajustes e personalização do tratamento. O desenvolvimento de formulações inovadoras que superem os desafios de biodisponibilidade e garantam a entrega direcionada dos fármacos ao tecido alvo é outro pilar essencial para o sucesso. Questões pragmáticas, como os altos custos de desenvolvimento e a complexidade técnica de abordagens avançadas como a terapia gênica, também impõem barreiras de acessibilidade que exigem um esforço conjunto entre a academia, a indústria farmacêutica e os sistemas de saúde globais para serem transpostas.

Apesar dessas dificuldades inerentes ao processo de inovação em saúde, o potencial das terapias neuroprotetoras para transformar radicalmente o prognóstico dos pacientes com glaucoma é inegável e serve como principal motivação para a continuidade da pesquisa. Ao oferecer uma abordagem terapêutica que complementa o tratamento convencional de redução da PIO, as estratégias neuroprotetoras inauguram uma era de manejo mais holístico e eficaz da doença. Os avanços contínuos em tecnologias emergentes, como a inteligência artificial para o design de fármacos e a engenharia genética para terapias mais seguras, abrem novos e vastos horizontes para o desenvolvimento de intervenções personalizadas e multifatoriais, capazes de atacar simultaneamente diversas vias patogênicas. Portanto, este trabalho conclui reforçando a extrema relevância e a urgência de se continuar investindo de forma robusta e estratégica em pesquisas sobre terapias neuroprotetoras para o glaucoma. A sinergia entre os esforços científicos e tecnológicos não apenas promoverá avanços significativos no manejo desta doença complexa, mas, fundamentalmente, oferecerá esperança renovada para milhões de pacientes ao redor do mundo. Através dessa busca incessante por inovação, a preservação da visão e a consequente melhoria da qualidade de vida deixam de ser uma aspiração distante para se tornarem objetivos cada vez mais tangíveis no enfrentamento deste grande desafio da oftalmologia moderna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boccaccini A, Cavaterra D, Carnevale C, et al. Novel frontiers in neuroprotective therapies in glaucoma: Molecular and clinical aspects. *Mol Aspects Med.* 2023;94:101225. doi:10.1016/j.mam.2023.101225
2. Ishikawa M, Izumi Y, Sato K, et al. Glaucoma and microglia-induced neuroinflammation. *Front Ophthalmol (Lausanne).* 2023;3:1132011. Published 2023 Feb 27. doi:10.3389/fopht.2023.1132011
3. Lee HP, Tsung TH, Tsai YC, Chen YH, Lu DW. Glaucoma: Current and New Therapeutic Approaches. *Biomedicines.* 2024;12(9):2000. Published 2024 Sep 3. doi:10.3390/biomedicines12092000
4. Oshitari T. Translational Research and Therapies for Neuroprotection and Regeneration of the Optic Nerve and Retina: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(19):10485. Published 2024 Sep 29. doi:10.3390/ijms251910485
5. Vishwaraj CR, Kavitha S, Venkatesh R, Shukla AG, Chandran P, Tripathi S. Neuroprotection in glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(2):380-385. doi:10.4103/ijo.IJO_1158_21

6. Hopper RG, Montiani-Ferreira F, da Silva Pereira J, et al. Presumed neuroprotective therapies prescribed by veterinary ophthalmologists for canine degenerative retinal and optic nerve diseases. *Vet Ophthalmol.* 2021;24(3):229-239. doi:10.1111/vop.12878
7. Tribble JR, Wong VHY, Stuart KV, et al. Dysfunctional one-carbon metabolism identifies vitamins B6, B9, B12, and choline as neuroprotective in glaucoma. *Cell Rep Med.* 2025;6(5):102127. doi:10.1016/j.xcrm.2025.102127
8. Ramulu PY. Neuroprotective Therapies for Patients With Worsening Glaucoma Despite Adequate Intraocular Pressure Lowering-Short-term Neurorecovery, Long-term Neuroprotection?. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(1):18-19. doi:10.1001/jamaophthalmol.2021.4573
9. Coyle S, Khan MN, Chemaly M, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome in Glaucoma. *Biomolecules.* 2021;11(8):1239. Published 2021 Aug 19. doi:10.3390/biom11081239
10. D'Angelo A, Vitiello L, Lixi F, et al. Optic Nerve Neuroprotection in Glaucoma: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2024;13(8):2214. Published 2024 Apr 11. doi:10.3390/jcm13082214
11. Gilhooley MJ, Owen N, Moosajee M, Yu Wai Man P. From Transcriptomics to Treatment in Inherited Optic Neuropathies. *Genes (Basel).* 2021;12(2):147. Published 2021 Jan 22. doi:10.3390/genes12020147
12. Shi X, Li P, Herb M, et al. Pathological high intraocular pressure induces glial cell reactive proliferation contributing to neuroinflammation of the blood-retinal barrier via the NOX2/ET-1 axis-controlled ERK1/2 pathway. *J Neuroinflammation.* 2024;21(1):105. Published 2024 Apr 22. doi:10.1186/s12974-024-03075-x
13. Boal AM, Risner ML, Cooper ML, Wareham LK, Calkins DJ. Astrocyte Networks as Therapeutic Targets in Glaucomatous Neurodegeneration. *Cells.* 2021;10(6):1368. Published 2021 Jun 2. doi:10.3390/cells10061368
14. Pan WW, Wubben TJ, Zacks DN. Promising therapeutic targets for neuroprotection in retinal disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 2025;36(3):247-252. doi:10.1097/ICU.0000000000001123
15. Boal AM, McGrady NR, Holden JM, Risner ML, Calkins DJ. Retinal ganglion cells adapt to ionic stress in experimental glaucoma. *Front Neurosci.* 2023;17:1142668. Published 2023 Mar 27. doi:10.3389/fnins.2023.1142668