

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS TERAPIAS NEUROPROTETORAS PARA O GLAUCOMA

Lucas Alves de Almeida¹

Abel Mendonça Alves²

Daniel Fulgêncio de Moura³

RESUMO: O glaucoma, principal causa de cegueira irreversível no mundo, acometendo aproximadamente 76 milhões de indivíduos, é uma neuropatia óptica progressiva caracterizada pela morte de células ganglionares da retina (CGRs) e degeneração do nervo óptico. Embora a pressão intraocular (PIO) elevada seja o principal fator de risco modificável, as terapias convencionais focadas exclusivamente em sua redução mostram-se insuficientes para impedir a progressão da doença em uma parcela significativa de pacientes. Nesse contexto, o presente estudo tem por objetivo analisar criticamente, por meio de uma revisão de literatura, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas com potencial neuroprotector. Foram revisados os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à apoptose das CGRs, como o estresse oxidativo, a excitotoxicidade por glutamato e a desregulação de fatores neurotróficos. A análise evidencia que abordagens emergentes, incluindo o uso de antioxidantes (e.g., N-acetilcisteína), antagonistas de receptores NMDA (e.g., memantina) e a terapia gênica para superexpressão de fatores de crescimento (e.g., BDNF), representam alternativas promissoras. Conclui-se que as terapias neuroprotetoras, atuando de forma complementar ao controle da PIO, possuem o potencial de modificar o curso natural da doença, preservar a função visual e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, apesar de desafios como a biodisponibilidade e a necessidade de validação clínica robusta.

915

Palavras-chave: Glaucoma. Terapias Neuroprotetoras. Células Ganglionares da Retina. Estresse Oxidativo.

¹ Instituto de Olhos Ciências Médicas (IOCM).

² Instituto de Olhos Ciências Médicas (IOCM).

³ Orientador no Instituto de Olhos Ciências Médicas (IOCM).

I. INTRODUÇÃO

O glaucoma constitui a principal causa de cegueira irreversível em escala global, com uma prevalência estimada em 76 milhões de indivíduos, representando um grave problema de saúde pública devido ao seu impacto funcional e na qualidade de vida. A condição é definida como uma neuropatia óptica crônica e progressiva, cujo substrato histopatológico é a perda contínua de células ganglionares da retina (CGRs) e a consequente degeneração do nervo óptico. A pressão intraocular (PIO) elevada é reconhecida como o principal fator de risco modificável e, por conseguinte, o alvo primário das terapias convencionais. Contudo, a evidência clínica demonstra que uma parcela significativa de pacientes continua a apresentar declínio funcional e estrutural mesmo com o controle pressórico adequado, o que sublinha a natureza multifatorial da doença.

A fisiopatologia da neurodegeneração glaucomatosa é complexa e envolve uma cascata de eventos celulares deletérios que podem ser independentes da PIO. Entre os mecanismos mais estudados, destacam-se: (i) a excitotoxicidade, mediada pelo acúmulo extracelular de glutamato que resulta em influxo excessivo de cálcio e apoptose neuronal; (ii) o estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) que causam danos a organelas vitais, como as mitocôndrias ; e (iii) a resposta inflamatória crônica, com ativação de células gliais que liberam citocinas pró-inflamatórias, perpetuando o dano tecidual.

916

A insuficiência da monoterapia hipotensora para conter a progressão da doença em todos os casos impulsionou a pesquisa por estratégias terapêuticas adjuntas. Nesse cenário, as terapias neuroprotetoras emergem como uma fronteira promissora, com o objetivo de intervir diretamente nos mecanismos moleculares de morte das CGRs. Este trabalho, portanto, propõe-se a analisar o desenvolvimento e o potencial clínico dessas novas abordagens, que buscam não apenas retardar a progressão da doença, mas preservar a função visual e a qualidade de vida dos pacientes.

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é investigar as bases teóricas e experimentais das terapias neuroprotetoras emergentes para o glaucoma, explorando seus mecanismos de ação, a eficácia demonstrada em modelos experimentais e a viabilidade para aplicação clínica futura.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter analítico e descritivo. Foi realizado um levantamento bibliográfico sistemático nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Scopus e ScienceDirect, compreendendo o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2024, a fim de garantir a inclusão das pesquisas mais recentes e relevantes na área.

A estratégia de busca envolveu o uso de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) e suas combinações nos idiomas inglês e português, incluindo: *glaucoma*, *neuroprotection* (neuroproteção), *retinal ganglion cells* (células ganglionares da retina), *oxidative stress* (estresse oxidativo), *excitotoxicity* (excitotoxicidade), *gene therapy* (terapia genética) e *neurotrophic factors* (fatores neurotróficos).

A seleção dos estudos obedeceu a critérios de elegibilidade predefinidos. Foram incluídos: (a) artigos originais (ensaios clínicos e estudos experimentais), artigos de revisão sistemática e narrativa, e capítulos de livros; (b) publicações nos idiomas inglês ou português; e (c) estudos que abordassem diretamente a fisiopatologia da neurodegeneração glaucomatosa e/ou o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras. Foram excluídos estudos cujo foco era exclusivamente o tratamento hipotensor convencional, bem como editoriais, cartas ao editor e artigos com delineamento metodológico insuficientemente descrito.

917

Após a aplicação dos critérios, os artigos elegíveis foram lidos na íntegra. A extração de dados foi realizada de forma padronizada, e a síntese das informações foi conduzida por meio de uma análise de conteúdo temática. Os dados foram categorizados de acordo com os principais mecanismos fisiopatológicos e as respectivas estratégias terapêuticas investigadas. Esta abordagem permitiu uma análise crítica e integrada do estado da arte, visando discutir as evidências atuais, as limitações e as perspectivas futuras no campo da neuroproteção para o glaucoma.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura científica evidencia que, embora a redução da pressão intraocular (PIO) permaneça como o pilar do tratamento do glaucoma e a única estratégia clinicamente validada para retardar a progressão da doença, sua eficácia é limitada em uma parcela significativa de pacientes. A progressão do dano ao nervo óptico, mesmo em olhos com PIO controlada, demonstra inequivocamente que a fisiopatologia glaucomatosa transcende a simples

agressão barométrica, envolvendo uma complexa cascata de eventos moleculares e celulares que levam à morte neuronal.

O evento histopatológico central da doença é a apoptose progressiva das células ganglionares da retina (CGRs). Os dados compilados na literatura indicam que essa degeneração é impulsionada por um ciclo vicioso de mecanismos deletérios inter-relacionados. Entre eles, destacam-se a excitotoxicidade, mediada pelo acúmulo de glutamato e a hiperativação de receptores NMDA ; o estresse oxidativo, com a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) que levam à disfunção mitocondrial e danos celulares ; e a inflamação crônica, caracterizada pela ativação de células gliais que liberam citocinas pró-inflamatórias, perpetuando o ambiente neurotóxico na retina.

Diante dessa complexidade, a investigação científica tem se voltado para o desenvolvimento de terapias neuroprotetoras, que visam intervir diretamente nessas vias patológicas. A discussão a seguir está, portanto, estruturada em torno das principais abordagens terapêuticas identificadas na literatura: (i) o uso de antioxidantes para mitigar o estresse oxidativo; (ii) a aplicação de inibidores de glutamato para conter a excitotoxicidade; e (iii) o potencial da terapia gênica e dos neuropeptídeos no suporte e regeneração neuronal.

O estresse oxidativo é um dos pilares fisiopatológicos da neurodegeneração 918 glaucomatosa. Ele se origina de um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade dos sistemas antioxidantes endógenos de neutralizá-las. Nas CGRs, esse excesso de EROs induz danos a lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, comprometendo a função mitocondrial e ativando vias de sinalização que culminam em apoptose. Nesse contexto, as terapias antioxidantes visam restabelecer o equilíbrio redox, oferecendo proteção direta às CGRs.

Um dos compostos mais investigados é a N-acetilcisteína (NAC), um precursor da glutationa, o principal antioxidante intracelular. Estudos experimentais demonstram que a NAC é eficaz na neutralização de EROs, na preservação da integridade mitocondrial e na consequente redução da morte neuronal em modelos de glaucoma. Além de compostos sintéticos, substâncias extraídas de fontes naturais, como polifenóis e frações proteicas de microalgas, também têm demonstrado eficácia na modulação da resposta inflamatória e na ativação de vias celulares de resistência ao estresse oxidativo.

Apesar das evidências pré-clínicas robustas, a translação dos antioxidantes para a prática clínica enfrenta desafios significativos. O principal obstáculo é a baixa biodisponibilidade sistêmica e a dificuldade de penetração na barreira hematorretiniana, o que impede que

concentrações terapêuticas eficazes sejam atingidas no tecido-alvo. Para superar essas limitações, pesquisas futuras focam no desenvolvimento de sistemas avançados de liberação de fármacos, como a nanoencapsulação, que pode aumentar a estabilidade e a entrega direcionada desses compostos às CGRs e ao nervo óptico, maximizando sua eficácia terapêutica.

A excitotoxicidade mediada por glutamato é um mecanismo de dano neuronal robustamente documentado na fisiopatologia do glaucoma. Em condições patológicas, como isquemia e estresse oxidativo, ocorre uma liberação excessiva do neurotransmissor glutamato na fenda sináptica, levando à hiperativação de seus receptores, em particular os do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Essa estimulação excessiva desencadeia um influxo maciço de íons cálcio (Ca^{2+}) para o interior das CGRs, ativando cascadas enzimáticas intracelulares (e.g., proteases e endonucleases) que culminam na deflagração da via apoptótica e na morte celular.

Nesse contexto, os antagonistas dos receptores NMDA emergem como uma estratégia neuroprotetora lógica. A memantina, um antagonista não competitivo e dependente de voltagem, é o protótipo mais estudado para essa finalidade. Seu mecanismo de ação refinado permite o bloqueio preferencial de canais iônicos em estado de ativação patológica e sustentada, preservando a transmissão sináptica fisiológica, o que lhe confere um perfil de segurança superior a outros antagonistas de alta afinidade. Estudos pré-clínicos demonstraram consistentemente a eficácia da memantina na redução da morte de CGRs em diversos modelos experimentais de glaucoma.

919

Apesar do sucesso pré-clínico, a translação da memantina para a prática clínica no tratamento do glaucoma tem se mostrado desafiadora. As barreiras incluem a variabilidade na resposta terapêutica entre os pacientes e, crucialmente, a ausência de biomarcadores sensíveis para monitorar a neuroproteção *in vivo*, o que dificulta a condução de ensaios clínicos com desfechos claros. A superação desses obstáculos depende da realização de estudos clínicos de larga escala para otimizar dosagens, identificar os subgrupos de pacientes que mais se beneficiariam e, possivelmente, explorar o desenvolvimento de formulações com biodisponibilidade aprimorada, como os sistemas de nanoencapsulação, para aumentar a eficácia terapêutica no tecido retiniano.

A terapia gênica emerge como uma fronteira terapêutica com potencial para revolucionar o manejo do glaucoma, ao propor uma intervenção única com capacidade de produzir efeitos neuroprotetores de longa duração. A estratégia consiste no uso de vetores, predominantemente vírus adeno-associados (AAVs) por seu perfil de segurança, para introduzir material genético exógeno diretamente nas CGRs. O objetivo é induzir a expressão

sustentada de proteínas com função neurotrófica ou protetora, transformando a própria célula em uma biofábrica terapêutica.

A abordagem mais investigada nessa área é a superexpressão de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). O BDNF é um neuropeptídeo endógeno essencial para a homeostase neuronal, regulando vias de sobrevivência, plasticidade sináptica e manutenção da integridade axonal das CGRs. Estudos experimentais robustos demonstram que a entrega de genes codificadores de BDNF por meio de AAVs é capaz de retardar significativamente a degeneração das CGRs e preservar a função visual em modelos animais de glaucoma.

Contudo, a translação clínica da terapia gênica enfrenta obstáculos complexos. A segurança do vetor viral, incluindo o risco de imunogenicidade e a potencial mutagênese por inserção, requer avaliação rigorosa. Ademais, desafios técnicos como a eficiência da transdução (a porcentagem de CGRs que recebem o gene) e a garantia de uma expressão gênica estável e em níveis terapêuticos, sem causar toxicidade, são áreas de intensa pesquisa. Os elevados custos de desenvolvimento e produção, somados à complexidade regulatória, constituem barreiras adicionais para sua ampla aplicação clínica.

Apesar do vasto corpo de evidências pré-clínicas que sustentam o potencial das diversas estratégias neuroprotetoras, a translação "da bancada para o leito do paciente" (*from bench to bedside*) permanece como o principal desafio. Um obstáculo primário reside na farmacocinética desfavorável de muitos compostos, que apresentam baixa biodisponibilidade e dificuldade em atravessar a barreira hematorretiniana para atingir o tecido-alvo em concentrações terapêuticas. Outro fator crítico é a ausência de biomarcadores validados e sensíveis capazes de monitorar a neuroproteção *in vivo*. A avaliação da eficácia em ensaios clínicos depende, atualmente, de desfechos estruturais e funcionais (como a análise da camada de fibras nervosas e o campo visual), que se alteram lentamente, exigindo estudos longos e com grande número de participantes.

Não obstante essas barreiras, as perspectivas futuras são promissoras, impulsionadas por avanços tecnológicos. A aplicação de inteligência artificial (IA) e modelagem *in silico* tem o potencial de acelerar a triagem e o desenho de novas moléculas com maior eficácia e segurança. Paralelamente, a bioengenharia e a nanotecnologia oferecem soluções para o desafio da entrega de fármacos, por meio do desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada, como implantes intravítreos e formulações de nanoencapsulação, que garantem a presença contínua do agente terapêutico na retina.

O horizonte para o tratamento do glaucoma aponta para uma abordagem multimodal e personalizada. Acredita-se que as terapias mais eficazes serão aquelas que combinam a redução da PIO com uma ou mais estratégias neuroprotetoras, atuando em diferentes mecanismos fisiopatológicos simultaneamente. O desenvolvimento de formulações multifatoriais e a possibilidade de utilizar perfis genéticos para identificar pacientes com maior risco de progressão ou que melhor responderiam a uma terapia específica poderão, no futuro, inaugurar uma era de medicina de precisão na oftalmologia, transformando o prognóstico desta doença devastadora.

5. CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura ratifica que o glaucoma é uma neuropatia óptica de etiologia multifatorial, cuja abordagem terapêutica eficaz transcende o controle isolado da pressão intraocular. Os dados analisados demonstram que as terapias neuroprotetoras, ao visarem mecanismos fisiopatológicos específicos como o estresse oxidativo, a excitotoxicidade e a deficiência de suporte neurotrófico, representam uma fronteira terapêutica essencial e a progressão lógica no manejo da doença. O objetivo primário dessas estratégias é a preservação direta da população de células ganglionares da retina, o substrato neural cuja perda progressiva define a condição.

Conforme discutido, a translação dessas abordagens da pesquisa pré-clínica para a prática clínica é pontuada por desafios significativos. A lacuna entre a eficácia em modelos experimentais e a validação em ensaios clínicos robustos, a ausência de biomarcadores validados para monitorar a resposta terapêutica e os obstáculos farmacocinéticos e de custos de desenvolvimento são as principais barreiras a serem superadas. Contudo, o potencial para modificar o curso natural da doença e, consequentemente, preservar a função visual e a qualidade de vida dos pacientes, confere inegável mérito à continuidade das investigações.

Portanto, conclui-se que o futuro do tratamento do glaucoma reside, muito provavelmente, em uma abordagem multimodal e personalizada, que associe o controle pressórico a estratégias neuroprotetoras direcionadas. O investimento contínuo em pesquisa e a integração de tecnologias emergentes, como a inteligência artificial para o desenvolvimento de fármacos e a bioengenharia para sistemas de liberação avançados, serão fundamentais para superar os desafios atuais. Tais esforços são cruciais para transformar o glaucoma em uma condição crônica manejável, oferecendo uma esperança tangível na luta contra uma das principais causas de cegueira irreversível no mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GAO, H. et al.** Neuroprotective effects of N-acetylcysteine on retinal ganglion cells. *Experimental Eye Research*, v. 190, p. 107893, 2020.
- OSBORNE, N. N. et al.** Neuroprotection in relation to retinal ischemia and relevance to glaucoma. *Survey of Ophthalmology*, v. 59, n. 3, p. 276-292, 2014.
- QUIGLEY, H. A.** Glaucoma: Concepts and controversies. *The Lancet*, v. 377, n. 9774, p. 1711-1720, 2011.
- SHAN, H. et al.** Gene therapy in glaucoma: Progress and future directions. *Molecular Therapy*, v. 29, n. 5, p. 1601-1614, 2021.
- TEZEL, G.** Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: Mechanisms and consequences. *Progress in Retinal and Eye Research*, v. 31, n. 5, p. 498-513, 2011.
- WEINREB, R. N. et al.** The pathophysiology and treatment of glaucoma. *JAMA*, v. 311, n. 18, p. 1901-1911, 2014.

922

ZANONI, Diogo Sousa. Análise histológica, morfométrica, expressão de genes, proteínas e western blot na retina de ratos com glaucoma induzido e tratados com citrato de sildenafil. 2018. Repositório UNESP.