

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 neuroprotetor. 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 gênica) 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 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 glutathiona, 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 cascatas 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.

921

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, conseqüentemente, 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.

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.