



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

SERGIO FILIPE SECO DA SILVA BRITO

GLAUCOMA E DOENÇA DE ALZHEIMER

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OFTALMOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:

PROF. DOUTOR RUI DANIEL MATEUS BARREIROS PROENÇA

PROF. DOUTORA MARIA ISABEL JACINTO SANTANA

MAIO de 2011

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

GLAUCOMA E DOENÇA DE ALZHEIMER

SÉRGIO FILIPE SECO DA SILVA BRITO

OFTALMOLOGIA- CRI/ HUC-EPE

Coimbra, Maio de 2011

Agradecimentos

Este trabalho resume uma vasta jornada de investigação bibliográfica, muitas vezes árdua e penosa, mas notavelmente sedutora e gratificante. Na convicção de ter enriquecido o espólio científico, o autor manifesta o seu particular agradecimento aos seus orientadores, Sr. Prof. Doutor Rui Daniel Proença e Sra. Prof. Doutora Maria Isabel Santana, pela incansável disponibilidade, dedicação e colaboração demonstradas.

Com este trabalho presta homenagem à sua família, sempre presente apesar da sua reiterada e inevitável ausência, sendo especialmente dedicado ao pai, fonte de inspiração e exemplo de dignidade, altruísmo e abnegada dedicação.

Índice

❖ Resumo	6
❖ Acrónimos	10
❖ Introdução	12
❖ Objectivos	15
❖ Desenvolvimento	16
▪ Epidemiologia	16
▪ Apoptose	18
▪ Genética	20
▪ Excitotoxicidade	26
▪ Disfunção mitocondrial, Caspases, β -amilóide / Tau	29
▪ Stress Oxidativo	35
▪ Neuro-inflamação	38
▪ Síndrome Pseudo-esfoliativa	44
▪ Infecções	46
▪ Privação neurotrófica	48
▪ Pressão e fluxo sanguíneo	49
▪ Histopatologia, anatomia e função	62
▪ Neuroprotecção	70
❖ Estudo retrospectivo do binómio Glaucoma / Doença de Alzheimer (HUC 2000-2010)	73
❖ Conclusões finais	83
❖ Bibliografia	88

Resumo

O glaucoma é uma entidade nosológica heterogénea, com uma classificação fisiopatológica diversificada, caracterizada por uma neuropatia óptica associada à perda progressiva e silenciosa de células ganglionares da retina. Representa, no âmbito geral, uma das principais causas de perda da acuidade visual, constituindo assim um dramático e crescente problema de saúde pública, com relevantes repercussões socioeconómicas.

Classicamente, considera-se inerente à fisiopatologia do glaucoma uma elevação da pressão intraocular, pelo que todo o investimento terapêutico tem sido centralizado no seu controlo. Todavia, apesar de ser um inquestionável factor de risco, a hipertensão intraocular e o seu controlo terapêutico não justificam o advento e a progressão da totalidade dos subtipos de glaucoma primário. Neste sentido, inúmeras investigações emergentes têm sido conduzidas para encontrar outras possíveis causas e associações imputáveis.

Embora envolto em controvérsia, estudos laboratoriais e clínicos recentes revelaram numerosos indícios de uma provável associação do glaucoma com outras patologias neurodegenerativas, tais como a Doença de Alzheimer. Poderão o Glaucoma e a Doença de Alzheimer representar o espectro de uma mesma patologia? Apresentam factores de risco similares ou partilham mecanismos fisiopatológicos comuns? Qual a importância diagnóstica? Será eficaz e segura a utilização no glaucoma de medicação neuroprotectora aprovada para a Doença de Alzheimer? A avaliação desta associação tem um potencial interesse futuro nas estratégias de diagnóstico e terapêutica do glaucoma, com o intuito de otimizar o controlo da progressão para uma irreversível e inexorável perda de visão.

Este trabalho pretende ser uma revisão sistematizada da literatura actual sobre este tema expondo os aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, diagnósticos e terapêuticos mais relevantes e controversos. Como complemento, e resultante de uma articulação entre os serviços de Neurologia e Oftalmologia, serão apresentados os resultados de uma avaliação clínica da incidência e progressão de glaucoma em doentes com Doença de Alzheimer, assistidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Palavras-chave: Glaucoma, Doença de Alzheimer, doença neurodegenerativa, apoptose, neuroprotecção, β -amilóide, células ganglionares da retina, pressão intraocular, caspases

Abstract

Glaucoma is a heterogeneous nosological entity with a diverse pathophysiological classification, characterized by optic neuropathy associated with quiet and progressive loss of retinal ganglion cells. It represents, on balance, a major cause of loss of visual acuity, thus constituting a dramatic and growing public health problem with significant social and economic impacts.

Classically, it is inherent in the pathophysiology of glaucoma an elevation of intraocular pressure, so that all the therapeutic investment has been centered in its control. However, despite being an undisputed risk factor, the intraocular hypertension and its therapeutic control do not justify the advent and progression of all subtypes of glaucoma. In this regard, numerous investigations have been conducted emerging to find other possible causes and associations accountable.

Although shrouded in controversy, recent clinical and laboratory studies have revealed numerous indications of a possible association of glaucoma with other neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease. Can glaucoma and Alzheimer's disease represent the spectrum of a single pathology? Present risk factors similar or share common pathogenic mechanisms? How important is diagnosis? It is effective and safe use medication approved for Alzheimer's Disease in the neuroprotective of glaucoma? The evaluation of this combination has a potential interest in future strategies for diagnosis and treatment of glaucoma, with the aim of optimizing the control of progression to an irreversible and inexorable loss of vision.

This paper aims to be a systematic review of current literature on this topic, stating the epidemiological, etiopathogenic, diagnostic and therapeutic most relevant and controversial facts. In addition, and as a result of a liaison between the departments of Neurology and Ophthalmology, also present the results of a clinical evaluation of glaucoma's incidence and progression in patients with Alzheimer's disease, attended in Hospitais da Universidade de Coimbra-Portugal.

Keywords:

Glaucoma, Alzheimer's disease, neurodegenerative disease, apoptosis, neuroprotection, β -amyloid, retinal ganglion cells, intraocular pressure, caspases

Acrónimos:

- AAT: Alfa1-antitripsina
- ACT: Alfa1-antiquimiotripsina
- apoE: Apolipoproteína
- APP: Proteína precursora amilóide
- AV: Acuidade Visual
- BDNF: Factor Neurotrófico Derivado de Cérebro
- BEC: Bloqueadores dos Canais de Cálcio
- CGR: Células Ganglionares da Retina
- CFNR: Camada de Fibras Nervosas da Retina
- COP-1: Copolímero-1
- CV: Campo Visual
- DA: Doença de Alzheimer
- DARC: Detecção de Células Retinianas em Apoptose
- DCL: Défice Cognitivo Ligeiro
- DO: Disco Óptico
- E/D: Relação Escavação/Disco Óptico
- EPR: Epitélio Pigmentado da Retina
- FNNO: Fibras Nervosas do Nervo Óptico
- GPAA: Glaucoma Primário de Ângulo Aberto
- HPIC: Hipertensão Intracraniana
- HPIO: Hipertensão Intraocular
- Hpy: *Helicobacter pylori*

- HSP: “Heat Shock Proteins”
- HSV: *Herpes simplex*
- IECA: Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
- IL: Interleucina
- LCR: Líquido Cefaloraquidiano
- LN: Lesão Neuronal
- MBP: Proteína Básica da Mielina
- MMP: Metaloproteinases
- NGL: Núcleo Geniculado Lateral
- NFT: “Emaranhados Neurotubulares- Tau”
- NMDA: Receptor de Glutamato
- NTG: Glaucoma de Pressão Normal
- NO: Nervo Óptico
- OCT: Tomografia de Coerência Óptica
- ON: Óxido Nítrico
- PDLC: Pressão Diferencial Trans-lâmina Crivosa
- PEC: Perimetria Estática Computorizada
- PET: Tomografia de Emissão de Positrões
- PIC: Pressão Intracraniana
- PIO: Pressão Intraocular
- PSX: Síndrome Pseudoesfoliativa
- RMN: Ressonância Magnética
- ROS: Espécies Reactivas de Oxigénio
- SNC: Sistema Nervoso Central
- β -A: β -amilóide

Introdução

O glaucoma representa uma família heterogénea de patologias, de classificação fisiopatológica diversificada, que apresentam como denominador comum alterações estruturais e funcionais características- neuropatia óptica com perda de células ganglionares da retina (CGR), associada a um padrão particular de perda de campo visual (CV) ^(40,59,76).

No cômputo geral, afigura-se como uma das principais causas de perda irreversível da acuidade visual (AV) e constitui um dramático e crescente problema de saúde pública com relevantes repercussões socioeconómicas, estimando-se que afecte 79,6 milhões de doentes em 2020 ^(53,64,75,76).

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o subtipo mais comum ⁽¹⁰⁸⁾. Apesar da exaustiva investigação desenvolvida nas últimas décadas a fisiopatologia inerente mantém-se obscura, embora tenham sido definidos vários factores de risco que parecem contribuir, ainda que em graus variáveis, para a sua etiopatogenia ^(8,78,113).

Classicamente, atribui-se ao aumento de pressão intraocular (PIO) uma importância etiológica capital porque o glaucoma desenvolve-se frequentemente com PIO cronicamente estabelecida acima dos valores arbitrários de normalidade, a PIO é o único factor de risco de fácil mensuração e controlo, e a normalização da PIO geralmente protela ou limita a sua evolução ^(8, 66).

Não obstante, o frequente advento de alterações morfo-funcionais características de glaucoma dissociadas da hipertensão intraocular (HPIO), bem como, a resistência ao desenvolvimento da doença verificada em alguns indivíduos com HPIO patente, evidenciam que a PIO não é o único agente etiológico ^(8,41,53,92,113).

A predisposição para o desenvolvimento e progressão do glaucoma apresenta uma variabilidade individual expressa pela tolerabilidade à PIO isolada ou associada a variados factores fisiopatológicos potenciais, tais como: expressão genética, excitotoxicidade, depleção neurotrófica, défice nutricional, limitação da irrigação sanguínea do nervo óptico, aumento da resistência vascular periférica ocular, ou compressão mecânica a nível da lâmina crivosa^(53,66).

Actualmente, pela efectiva limitação induzida na progressão da doença, a terapêutica médico-cirúrgica anti-hipertensora ocular representa a estratégia padrão transversal aos diversos tipos de glaucoma^(41,99). Paradoxalmente, é benéfica na preservação da AV no glaucoma de pressão normal (NTG)⁽⁴¹⁾. No entanto, o adequado controlo de PIO não impede, na generalidade, a evolução da degenerescência glaucomatosa para uma inexorável perda funcional^(41,53,91). Deste modo, a PIO é um indubitável factor de risco de glaucoma^(40,76). Todavia, em conjunto, as observações anteriores suportam a evidência de que outros mecanismos PIO-independentes estão envolvidos da etiopatogenia e progressão da doença^(40,66).

Investigações recentes têm sido desenvolvidas no sentido de identificar outras possíveis causas e associações patológicas⁽⁶⁶⁾. Evidências emergentes demonstram diversos indícios de uma provável associação de glaucoma com outras patologias neurodegenerativas, tais como a Doença de Alzheimer (DA)⁽⁴⁰⁾.

A Doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa crónica e progressiva mais frequentemente associada à idade, que se caracteriza clinicamente pela irreversível deterioração cognitiva e da memória associada a alterações de personalidade e a distúrbios comportamental e funcional^(67, 112).

Afecta aproximadamente 18 milhões de pessoas em todo o mundo⁽³⁵⁾. Estima-se que em 2050 mais de 25% da população mundial será idosa, aumentando assim a prevalência global da doença⁽⁹⁸⁾.

Foi descrita pela 1ª vez em 1907 pelo neurologista alemão Alois Alzheimer e, até à data, apesar de diversas conjecturas terem sido propostas, a sua patogénese permanece igualmente enigmática^(109,111). Múltiplos factores, genéticos e ambientais, contribuem provavelmente em diferentes graus para o desenvolvimento da doença^(111,112).

Evidências controversas correlacionam o glaucoma e a DA^(67,113). A suspeita preambular da relação entre estas patologias emergiu de estudos epidemiológicos que revelaram maior incidência de glaucoma em doentes com DA⁽¹¹³⁾. Investigações experimentais e clínicas recentes consideram a hipótese de serem apresentações distintas de um mesmo espectro neurodegenerativo crónico relacionado com a idade, com eventual partilha de factores ou mecanismos de fisiopatogénese^(40,66). A determinação exacta da fisiopatologia inerente a estas doenças é essencial para a definição futura de estratégias diagnóstica e terapêutica mais eficazes⁽⁴⁰⁾.

Wotyn definiu a Doença de Alzheimer como “glaucoma cerebral” e McKinnon qualificou o glaucoma como “a Doença de Alzheimer ocular”⁽⁶⁷⁾.

Objectivos

- Revisão sistemática da literatura científica relativa à controversa correlação glaucoma - Doença de Alzheimer, caracterizando os seus preceitos epidemiológicos, etiopatogénicos, diagnósticos e terapêuticos essenciais.

- Avaliação clínica retrospectiva da incidência e progressão de glaucoma nos doentes com Doença de Alzheimer assistidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Desenvolvimento

Considerações emergentes de índole diversa evidenciam a existência de uma analogia entre subgrupos de GPAA e doenças neurodegenerativas⁽⁹⁵⁾.

Epidemiologia

A suspeita primária de uma potencial conexão entre as duas patologias adveio de investigações epidemiológicas que, no entanto, produziram conclusões díspares e controversas⁽¹¹³⁾.

Chandra e col. testemunharam, através da avaliação de certificados de óbitos nos EUA em 1978, um aumento estatisticamente significativo da frequência de glaucoma em doentes com demência pré-senil e senil⁽⁵⁾.

Num estudo descritivo retrospectivo, Bayer e Ferrari estabeleceram, com importância estatística significativa, o diagnóstico de GPAA em 12 de 49 doentes com DA (26% contra 6,5% no grupo de controlo)⁽⁴⁾.

Posteriormente, um estudo em 7 doentes com o diagnóstico cumulativo de glaucoma e DA evidenciou uma progressão morfo-funcional excepcionalmente mais grave na totalidade de olhos estudados, num período de 2 anos, apesar da adequada administração de terapêutica anti-hipertensora tópica⁽⁶⁾.

Num estudo longitudinal, Bayer e col. determinaram uma maior prevalência de critérios estruturais e funcionais compatíveis com o diagnóstico de glaucoma em doentes institucionalizados com diagnóstico provável de DA (29 em 112 - 25,9%; 6 em 116 - 5,2% no grupo de controlo; prevalência de glaucoma definida estatisticamente para os países ocidentais de 2,6-4,7%)⁽⁵⁾. Demonstraram ainda, por um lado, a

inexistência de HPIO isolada em doentes DA e, por outro, que metade dos doentes apresentava glaucoma de pressão normal, indiciando maior vulnerabilidade individual à acção deletéria da PIO⁽⁵⁾.

Tamura e col. confirmaram recentemente, com resultados similares obtidos na população Japonesa, um aumento de frequência de GPAA na DA (23,8% contra 9,9% no grupo de controlo)⁽⁹⁵⁾. De modo complementar, o estudo determinou que não existiam diferenças significativas na PIO em doentes de DA com e sem glaucoma⁽⁹⁵⁾. A grande maioria apresentava pressão normal e, deste modo, os autores consideraram que factores independentes da PIO estão subjacentes à degenerescência do nervo óptico na DA⁽⁹⁵⁾.

Todavia, no congresso Mundial de Glaucoma, realizado em Viena em 2005, esta associação foi refutada e a validade do diagnóstico de glaucoma na DA questionada, pela parca colaboração destes doentes na avaliação estrutural fundoscópica e funcional por Perimetria Estática Computorizada (PEC)⁽¹⁰¹⁾.

Assim, considerando o glaucoma uma doença neurodegenerativa com maior incidência e taxa de progressão na DA, um estudo longitudinal de larga escala avaliou recentemente o inverso, isto é, se existia igualmente risco de desenvolvimento de DA em doentes com GPAA⁽⁵²⁾. Num período de 25 anos, entre 1977 e 2001, foi avaliada retrospectivamente a taxa de associação de DA em 11.721 doentes com GPAA (incluindo o NTG) em comparação com grupos de controlo com glaucoma primário de ângulo fechado (5.975), catarata (162.640), osteoartrite (230.208) e na população em geral⁽⁵²⁾. Não podendo excluir a possibilidade de imprecisão na classificação diagnóstica, o estudo não determinou diferença estatisticamente significativa na incidência de DA nos doentes com glaucoma⁽⁵²⁾.

Foi apresentado na reunião da *Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO), em 2009, um estudo similar desenvolvido nos EUA⁽⁷³⁾. A análise retrospectiva dos dados constituintes da base de dados *Medical Care Claims* determinou igualmente não haver um risco aumentado de desenvolvimento de DA ou outra forma de demência em doentes com GPAA⁽⁷⁴⁾.

Em 2010, considerando que a etiopatogenia neurodegenerativa poderá ser mais exuberante no subgrupo de NTG, foi desenhado outro estudo longitudinal com avaliação retrospectiva da incidência de DA numa série seleccionada de doentes apenas com NTG⁽¹⁾. Uma amostra de 69 doentes, com uma idade média de 64 anos, foi monitorizada e comparada através de registos nacionais de saúde por um período médio de 12,7 anos⁽¹⁾. Não se obtiveram resultados estatisticamente significativos. Apenas um doente desenvolveu demência (número total expectável de 5.042), demonstrando não existir um risco aumentado de DA no NTG comparativamente à população geral⁽¹⁾.

No cômputo geral, estes estudos indicam que possivelmente a relação não é recíproca, ou seja, apenas se comprova um aumento de prevalência de glaucoma na DA mas não o oposto^(1,113).

Mas apesar da dissonância epidemiológica demonstrada, diversos estudos experimentais e clínicos de glaucoma e DA reportam eminentes afinidades genéticas, bioquímicas, histopatológicas e anatomo-funcionais, suportando a hipótese de uma etiopatogenia neurodegenerativa comum^(67,107).

Apoptose

As doenças neurodegenerativas partilham diversos processos patológicos característicos no que concerne à morte celular⁽⁹⁶⁾.

A degenerescência do nervo óptico declara a perda progressiva de CGR e respectivos axónios por um mecanismo predominante, a morte celular geneticamente programada (apoptose)^(18,59,70). Na retina humana e no modelo animal de glaucoma induzido por HPIO foram identificados marcadores específicos de apoptose^(5,60,107).

A apoptose é um fenómeno complexo caracterizado por condensação e fragmentação da cromatina nuclear e do citoplasma celular que, sinalizados pela translocação membranar da fosfatidilserina e circundados por unidades de membrana (corpos apoptóticos), são removidos por fagocitose na ausência de reacção inflamatória^(35,60,67). É um importante mecanismo fisiológico de homeostase tecidual que, em condições anormais, pode ser activada por diversos estímulos físico-químicos^(35,67). Difere da necrose, morte celular caracterizada pela perda da integridade de membrana plasmática, floculação da cromatina, tumefacção e lise celular com extravasamento do conteúdo intracelular, desintegração organeolar e com consequente resposta inflamatória⁽⁷²⁾. No glaucoma, a morte celular necrótica das CGR nunca foi demonstrada⁽⁷²⁾.

Independentemente dos factores etiológicos envolvidos, o processo fisiopatológico glaucomatoso decorre através de dois eventos sequenciais: a lesão neuronal (LN) primária e a lesão neuronal secundária^(67,113).

A lesão neuronal primária consiste na perda inaugural de CGR e de fibras nervosas no nervo óptico(FNNO) pela acção directa do estímulo agressor (ex.: HPIO), através de três mecanismos essenciais: mecânico, vascular e axoplasmático^(67,113). Posteriormente, a lesão neuronal secundária, promovida pela acção de mediadores químicos libertados para o meio extracelular pelas CGR e FNNO acometidas pelo processo de degenerescência celular da lesão neuronal primária, culmina na perda adicional de neurónios adjacentes, inicialmente poupados à agressão inicial⁽⁶⁷⁾. Deste

modo, a lesão adicional de CGR pode ocorrer enquanto esses mediadores persistirem na matriz extracelular, mesmo após a interrupção do estímulo primário (por exemplo, pelo controle da PIO)⁽⁶⁷⁾.

Por outro lado, a extensão da lesão neuronal secundária é proporcional à extensão da LN primária, dado que, quanto mais intensa ou duradoura esta se revelar, maior será a acção dos mediadores da secundária^(67, 113).

Estudos recentes de glaucoma experimental revelam que uma forma singular de apoptose, particularmente insidiosa, ocorre nas CGR e nos neurónios cerebrais^(5,74,111). Esses eventos ocorrem simultaneamente⁽⁶⁷⁾. Num determinado momento, uma mesma área do nervo óptico, existem células em degenerescência pela lesão neuronal primária, pela lesão neuronal secundária e células íntegras, poupadas ao estímulo agressor⁽⁶⁷⁾. Foram propostos diversos mecanismos iniciadores de apoptose nas CGR no glaucoma: polimorfismos genéticos, excitotoxicidade por glutamato, privação neurotrófica/bloqueio do transporte axonal, activação de células gliais, resposta imunológica anómala, lesão oxidativa, hipoperfusão/isquémia, desregulação vasoactiva, acumulação anormal de proteínas, e alterações de pressão^(67,60,111).

Por seu turno, um extenso repositório de evidências anatomo-funcionais certifica que, na DA, a apoptose é caracteristicamente o processo básico de morte neuronal cerebral⁽⁵⁾. O processamento apoptótico global (mais proeminente no hipocampo) é, igualmente, insidioso e progressivo, mediado por alterações fisico-químicas multifactoriais (LN primária e secundária)⁽⁶⁷⁾.

Genética

A DA é uma patologia de apresentação maioritariamente esporádica e tardia^(3,30). Contudo, uma pequena percentagem é hereditária, associada a mutações de 4 genes-

APP, pré-senilina-1 (PS-1), pré-senilina-2 (PS-2) e apolipoproteína E (apoE) identificados, respectivamente, nos cromossomas 21, 14, 1, e 19⁽³⁾.

Embora todos estes factores de risco genéticos estejam associados à DA, a presença do alelo do gene apolipoproteína E do tipo 4 (apoE4) demonstrou uma maior associação com a deposição amilóide/fibrilhar e a redução da função colinérgica cerebral⁽⁶¹⁾.

A apoE é um componente glicoproteico (36-KDa) com propriedades antioxidantes, essencial no metabolismo lipídico^(61,79). É a apolipoproteína principal do sistema nervoso central (SNC), com papel fundamental na função e reparação neural^(61,62,83). O stress oxidativo aumenta a sua actividade⁽⁷⁹⁾.

O gene apoE é polimórfico e tem importância capital na degenerescência neuronal^(62,79,83). Existem 3 isoformas (E2, E3, E4) codificadas por diferentes alelos (e2, e3,e4)^(60,79). Cada isoforma resultante difere de um único nucleótido nos codões 112 e 158 que condiciona alterações estruturais e funcionais significativas nos receptores envolvidos no metabolismo lipídico, determinando uma susceptibilidade diferente à lesão neuronal⁽⁶⁰⁾. O alelo e3 é o mais comum⁽⁶²⁾. O polimorfismo e4 é o principal factor de risco genético para desenvolvimento de todas as apresentações de DA⁽⁶²⁾. Por seu turno, o alelo apoE e2 confere protecção⁽⁶²⁾.

Um estudo desenvolvido em Coimbra, com uma população da região Centro, em consonância com outros estudos similares, demonstrou que a presença do alelo apoE4, sobretudo em homozigotia, aumenta o risco relativo de DA⁽²⁵⁾.

A acção molecular de apoE não é exclusiva de DA⁽⁸³⁾. Recentemente, foram detectadas diferentes classes de apolipoproteínas associadas à síndrome pseudo-esfoliativa (PSX)⁽⁵⁸⁾. A sua actividade está aumentada nos tecidos intraoculares com PSX⁽⁵⁸⁾. O alelo e4 está associado a patologias amilóides sistémica (PSX) e cerebral (DA)⁽⁵⁸⁾. Um

estudo considera a apoE2 promotora e a apoE3 protectora no PSX⁽⁵⁸⁾. No entanto, estes resultados não foram replicados por outros estudos com populações diferentes, devido a eventuais diferenças populacionais de susceptibilidade genética ou por limitações estatísticas dos estudos de menor dimensão⁽⁵⁸⁾.

O glaucoma é interpretado por alguns autores como uma doença neurodegenerativa com factores de risco genéticos comuns à Doença de Alzheimer⁽⁷⁹⁾. Trata-se de uma doença geneticamente complexa e heterogénea que resulta de mutações individuais e interacção variável de diversos genes e factores ambientais^(61,62,79).

Múltiplos estudos (populacionais, caso-controlo e com gémeos) revelaram que uma significativa fracção dos casos de glaucoma representa uma forma de hereditariedade de aparente transmissão não mendeliana (o risco de doença perante antecedentes familiares directos é 2 a 4 vezes superior ao da população geral)^(79, 93).

Variados genes foram identificados e, pelo menos 29 *loci* genéticos estão actualmente implicados na patogénese do glaucoma^(62,79,87). Sete *loci*, com níveis estatisticamente significativos de associação com glaucoma (GLC1A-G), já foram caracterizados⁽⁷⁹⁾. A Miocilina (MYOC), do *locus* GLC1A foi o primeiro gene identificado com mutações associadas ao glaucoma^(14,61).

Num modelo animal demonstrou-se que a apoE (provavelmente importante no metabolismo das CGR) é sintetizada pelas células de Muller na retina e astrócitos ao nível do disco óptico, secretada no vítreo e transportada pelo nervo óptico após absorção pelas CGR^(60,61,79).

De acordo com a associação epidemiológica e potenciais semelhanças entre a DA e o glaucoma relativamente ao processo celular neurodegenerativo, diversos estudos investigaram se formas alélicas específicas de apoE influenciavam o fenótipo de glaucoma, à semelhança da maior predisposição que conferem para o desenvolvimento

de DA^(60,65,79,106). As conclusões alcançadas não são unânimes: o alelo 4 apoE é mais frequente em doentes com DA e glaucoma; a percentagem de DA com glaucoma que tem apoE4 não é significativamente diferente dos DA sem glaucoma; existe uma efectiva associação com glaucoma de pressão normal mas não com HPIO; há uma associação proporcional significativa entre a apoE2 e a PIO; a frequência de apoE4 e apoE2 está, respectivamente, aumentada e diminuída no NTG; a frequência de apoE2 e apoE4 é muito inferior e a apoE3 mais elevada no glaucoma; o alelo apoE4 é menos frequente no NTG do que no glaucoma de HPIO, indiciando o seu efeito protector, assim como os portadores de e4 têm menor risco de NTG; o genotipo apoE nas diversas apresentações alélicas não constitui factor de risco para a degenerescência glaucomatosa^(61,65,79,83,95,106).

Assim, a importância dos alelos apoE como agentes promotores ou protectores no glaucoma não é sistematicamente determinada nos diferentes estudos⁽⁹⁴⁾. A discrepância obtida resulta possivelmente da interacção de diferentes factores ambientais num fundo genético diferente nas populações avaliadas⁽⁶⁰⁾.

Possivelmente o mais importante é o nível de expressão, no nervo óptico, de polimorfismos na região promotora apoE e não as suas isoformas específicas⁽¹⁴⁾. A nível molecular, os polimorfismos simples (SNP) de promotor apoE (-219 e -491) demonstraram alterar a actividade transcricional do gene^(14,61).

O polimorfismo SNP do promotor apoE(-219G) é um factor genético que, independentemente da PIO, influencia os parâmetros clínicos de monitorização da evolução glaucomatosa - a relação escavação/disco óptico(E/D) e a graduação dos CV^(14,61). A apoE(-219G) está relacionado com desenvolvimento tardio de GPAA^(14,60,61). Por outro lado, o polimorfismo SNP do promotor apoE(-491T), por interacção com níveis significativamente elevados SNP do promotor MYOC(-1000G),

está associada a HPIO por acção na malha trabecular e determina uma eficácia limitada da terapêutica anti-hipertensora^(14,23,60).

O resultado clínico estabelecido pelos diferentes polimorfismos poderá depender do tipo de célula alvo (segmentos anterior e posterior ocular) e do estímulo indutor^(14,85).

A expressão destas variantes do promotor apoE aumenta o risco de progressão de DA, independentemente do alelo e4^(14,61). A relação desequilibrada entre polimorfismo do promotor apoE(-219T-G) e os alelos e2 e e4 está associada a glaucoma e DA, revelando que o efeito do promotor poderá estar dependente desta associação^(14,61,85). A apoE pode ser um potencial indutor de glaucoma, o que poderá justificar a sua elevada frequência em doente com DA^(60,79).

A relação entre ciclo celular e apoptose é reconhecida pelos genes que codificam as proteínas c-Myc, p53, pRb, Ras, PKA, PKC, Bcl-2, NF-κB, CDK, ciclinas e CKI⁽¹⁰⁴⁾. Na apoptose, a etapa reguladora primária é a activação da proteína de supressão tumoral p53, factor de transcrição que aumenta e diminui respectivamente a expressão dos genes pró-apoptótico bax e anti-apoptótico bcl-2⁽²⁾. A actividade da p53 está aumentada nos processos neurodegenerativos como a DA, promovendo a morte celular por apoptose⁽⁸³⁾.

Variantes genéticas polimórficas de p53 estão associadas também ao glaucoma: o polimorfismo do exão 4 da p53 (arg72Pro) é factor de risco na forma arginina na população inglesa e na forma prolina na população chinesa⁽⁸³⁾. Estes resultados não foram, no entanto, replicados em investigações com populações diferentes⁽⁸³⁾.

A proteína p21 é o alvo transcripcional principal da p53⁽⁸³⁾. O polimorfismo de um único nucleótido do codão 31 na p21, que resulta na alteração de serina por arginina, associa-se ao glaucoma⁽⁸³⁾. Este alelo poderá promover a apoptose na degenerescência glaucomatosa, por falha na protecção das CGR⁽⁸³⁾.

O polimorfismo do factor neurotrófico derivado do cérebro-BDNF (C270T e V66M) tem sido relacionado com um maior risco de evolução de DA, especialmente para os transportadores não apoE4 e em grupos étnicos específicos⁽⁸⁶⁾. A disfunção neurotrófica de BDNF associa-se à fosforilação e desregulação da proteína Tau, importante na etiopatogenia da DA, levando ao desenvolvimento de formações fibrilares neuronais anormais que acompanham as vias de transporte retrógrado de BDNF⁽⁸⁶⁾. Ocorre inicialmente no córtex entorrinal e prossegue para o prosencéfalo basal, amígdala e, finalmente, restantes regiões corticais⁽⁸⁶⁾.

A privação neurotrófica de BDNF é um dos principais mecanismos etiopatogénicos identificados no glaucoma e polimorfismos de BDNF poderão influenciar negativamente a progressão da axonopatia inerente ao nervo óptico^(10,85).

Diversos polimorfismos SNP do gene IL1 (IL1A- 889C/T; IL1B-511 C/T e 3953 C/T) foram descritos na DA⁽⁹³⁾. O alelo IL1A(-889 T) aumenta a produção β -A na DA⁽⁹³⁾. Dois estudos independentes descreveram que a IL1A(-889 C/T) e a IL1B(3953 C/T) estavam associados com NTG e glaucoma de HPIO, respectivamente^(67,93). No entanto, outro estudo recente reportou a ausência desta relação, e outro não conseguiu replicar os resultados numa população diferente⁽⁹³⁾. Os autores atribuíram as discrepâncias a possíveis diferenças no património genético das populações estudadas⁽⁹³⁾.

Mutações na pré-senilina (PS1 e PS2) amplificam o processamento anormal da proteína precursora amilóide (APP) cerebral na DA^(20,100). Estudos experimentais (transgénicos APP e APP/PS1) demonstraram a deposição de β -A na camada de fibras nervosas da retina associada a apoptose de CGR, em consonância com a perda celular detectada na fase inicial da DA, tal como no glaucoma^(20,100).

Excitotoxicidade

A excitotoxicidade consiste na estimulação ampliada de receptores pós-sinápticos pela libertação massiva de neurotransmissores por células atingidas por um estímulo agressor⁽⁶⁶⁾. Os mediadores mais relevantes são o glutamato e a glicina⁽⁶⁶⁾. O glutamato é o neurotransmissor major na retina e níveis persistentemente elevados de glutamato na fenda sináptica, por excesso de produção/libertação e insuficiente depuração, podem conduzir à morte das CGR e de células gliais por excitotoxicidade^(67,85,96).

Existem vários receptores de glutamato na superfície da membrana celular, como o receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), expressos em diversos tipos de células da retina^(60,86). A ligação do glutamato e/ou da glicina aos seus receptores induz o influxo de cálcio e sódio, que por sua vez acarreta um desequilíbrio iónico/eléctrico transmembranar e actua, adicionalmente, como um segundo mensageiro, activando os mecanismos da cascata oxidativa que conduzem, em conjunto, à degenerescência e morte celular^(11,59,85).

A excitotoxicidade associada a níveis elevados de glutamato extracelular tem sido implicada na patogénese do glaucoma⁽⁴⁰⁾. Resultados obtidos *in vitro* sugerem que, ao contrário de outras células retinianas, as CGR são altamente vulneráveis à excitotoxicidade induzida pelo glutamato⁽⁵⁹⁾. Níveis elevados de glutamato exógeno são tóxicos para as CGR em modelos animais de glaucoma⁽⁵⁹⁾. Por outro lado, foram determinadas altas concentrações endógenas de glutamato no humor vítreo de doentes com glaucoma⁽⁵⁹⁾. A perda selectiva e dose-dependente de CGR, característica histopatológica do glaucoma, poderá resultar da particular sobre-expressão, densidade e função dos receptores NMDA⁽⁵⁹⁾.

Porém, um estudo mais recente não revelou nenhuma diferença entre os níveis de glutamato no humor vítreo obtidos de doentes com glaucoma e do grupo de controlo⁽⁵⁹⁾. De igual modo, duas investigações independentes, em modelos experimentais de glaucoma, não determinaram diferença nos níveis de glutamato vítreo entre os olhos com glaucoma induzido e os olhos de controlo. Por outro lado, pesquisas recentes revelaram que as células gliais são as mais sensíveis ao glutamato e aventam que a diminuição de células na camada de CGR *in vivo*, após a injeção intra-vítrea de glutamato, poderá resultar na sua perda e, conseqüentemente, na falta do suporte trófico das CGR^(59,85). A influência patogénica do glutamato no glaucoma permanece, deste modo, pouco definida⁽⁹⁶⁾.

Por seu turno, evidências sugerem que a disfunção neuronal determinada pela excitotoxicidade por glutamato pode ser a base fisiopatológica de doenças neurodegenerativas crónicas como a DA^(11,40). Quase todos os neurónios no SNC expressam subtipos de receptores ionotrópicos de NMDA⁽¹¹⁾. A sua anormal hiperestimulação numa determinada área de distribuição/densidade alterada pode mediar, pelo aumento de vulnerabilidade neuronal, a sua degenerescência letal⁽¹⁸⁾.

Os antagonistas dos receptores NMDA são clinicamente eficazes na DA, pelo que, a memantina está aprovada pela FDA para aplicação terapêutica⁽⁴⁰⁾. Perante a possível intervenção da excitotoxicidade mediada pelo glutamato no glaucoma, fármacos que inibem os receptores NMDA também foram avaliados como potenciais agentes neuroprotectores^(59,96). A inibição ou bloqueio do receptor NMDA protege as CGR e os neurónios do núcleo geniculado lateral do ciclo fisiopatológico letal subsequente⁽⁵⁹⁾. A memantina tem sido testada como tratamento no glaucoma através de inúmeros ensaios experimentais e, mais recentemente também, de avaliação clínica^(40,59). A administração intraperitoneal de memantina num modelo animal de

excitotoxicidade retiniana induzida por injeções intravítreas de glutamato em ratos transgênicos DBA/2J (glaucoma pigmentar) conferiu alguma protecção às CGR⁽⁵⁹⁾. Mais recentemente, num modelo primata de glaucoma induzido por HPIO crónica, verificou-se que a administração oral de memantina conferia protecção estrutural com tradução na função visual (embora sem resultados persistentes no electrorretinograma)^(40,59). Os resultados destes estudos em animais conduziram à avaliação clínica em seres humanos⁽⁵⁹⁾. Estudos caso-clínico revelam ser promissora pelos benefícios funcionais conferidos a doentes com glaucoma⁽⁵⁹⁾. Porém, um importante ensaio clínico multicêntrico, duplamente cego, prospectivo e randomizado (em fase 3) falhou na demonstração e replicação do seu objectivo primário, pelo que foi suspenso após ser anunciado que, apesar de a progressão da doença ser significativamente menor nos doentes que receberam a dose mais elevada de memantina em comparação com os que receberam a menor dose, não se verificou nenhum benefício significativo em comparação com o grupo de controlo (placebo)^(15,59,71).

O efeito neuroprotector de colírios anti-hipertensores com a finalidade inicial de diminuir a PIO tem sido defendido por alguns autores⁽⁷⁰⁾. O β -bloqueador selectivo betaxolol é um exemplo investigado⁽⁷⁰⁾. *In vitro*, o betaxolol interrompeu o influxo de Ca^{2+} em neurónios corticais quando expostos a agonistas dos receptores NMDA⁽⁷⁰⁾. Deste modo, embora reclame mais investigação, a disrupção farmacológica dos efeitos dos receptores neuronais ionotrópicos e metabotrópicos de glutamato poderá ser uma estratégia promissora na neurodegenerescência⁽¹⁰³⁾.

No glaucoma e DA outras alterações bioquímicas dos meios extra e intracelular podem actuar como mediadores dos processos de excitotoxicidade e apoptose, tais como as alterações iónicas (hipercaliémia), libertação de radicais livres e de pró-oxidantes que causem stress oxidativo (óxido nítrico, superóxido, ferro iónico,

derivados da peroxidação lipídica e outros), de outros neurotransmissores, de factores de crescimento e de mediadores libertados pelas células imunitárias⁽⁶⁶⁾.

Disfunção mitocondrial, caspases e acumulação de proteínas

As patologias neurodegenerativas apresentam em comum um distúrbio metabólico dependente de alterações mitocondriais, lisossómicas e do transporte axonal provocadas por uma disfunção hidro-electrolítica, anormal activação enzimática, espécies reactivas de oxigénio (ROS) e produção de produtos finais radicais (AGEs e ALEs)^(54,85).

A maioria das alterações morfológicas apoptóticas é causada por cisteíno-proteases específicas designadas caspases⁽⁵⁴⁾. Estão presentes, na forma de zimogénios, entre as membranas mitocondriais e na matriz nuclear⁽⁵⁴⁾. A sua activação decorre do aumento do Ca^{2+} citosólico⁽⁵⁴⁾. Juntamente com o aumento de ROS produzem axonopatia pela degradação do citoesqueleto e, por conseguinte, a redução do transporte axonal e degradação directa da estrutura sináptica⁽⁵⁴⁾. Diversos mecanismos podem contribuir para o influxo de Ca^{2+} através do corpo celular, axónio ou dendrites, dependendo do tipo de neurónio e natureza do insulto⁽⁸⁵⁾. O stress oxidativo pode propiciar a desregulação de Ca^{2+} , por diversos mecanismos, incluindo o aumento de taxa metabólica e a activação enzimática dependente de ROS⁽⁸⁶⁾. O stress oxidativo exacerba, por *feedback* positivo, esta desregulação⁽⁸⁶⁾. Diminui a depuração de Ca^{2+} , através da redução da capacidade reguladora mitocondrial (Ca^{2+} ATPase e permutador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$)⁽⁸⁶⁾.

Independentemente do agente indutor, a acção das caspases representa um mecanismo final comum de morte celular, através de duas vias: a do receptor (ex. TNF) e a mitocondrial^(11,67,68).

A via mitocondrial é activada por interacção de um membro pró-apoptótico Bax com envolvimento de alterações da permeabilidade da membrana mitocondrial e libertação do citocromo c para o citoplasma^(54,85). Este liga-se à Apaf-1 e pró-caspase-9, formando o complexo apoptossómico^(54,68,85). A caspase-9 activa pode então clivar as caspases efectoras subsequentes (-2,-3,-6,-7,-8,-9 e -10) amplificando a sinalização do processo apoptótico^(54,69).

As caspases estão activadas nas doenças neurodegenerativas crónicas como a DA^(67, 68). Na DA verificou-se a presença intracelular de níveis elevados de Ca^{2+} livre e associado a complexos neurofibrilares, bem como a activação das proteases de *stress* metabólico (Ca^{2+} dependentes), responsáveis pela fosforilação de neurofilamentos e microtúbulos associados à proteína Tau que culminam com o bloqueio do transporte axonal⁽¹⁰²⁾.

Os mecanismos Ca^{2+} -dependentes também podem contribuir para a degenerescência glaucomatosa⁽¹⁰⁷⁾. Múltiplos agentes indutores de glaucoma, incluindo a HPIO, podem provocar disfunção da homeostasia do Ca^{2+} intracelular das CGR^(26,85). A disfunção mitocondrial é precedida pela alteração do pH e potencial de membrana mitocondrial nas CGR (diminui 17,5% conduzindo à morte celular da retina em 3,5 meses)⁽⁸⁵⁾. No NGL a actividade mitocondrial também está reduzida⁽¹⁰²⁾. Também as vias de *stress* oxidativo gliais estão activadas na retina e no disco óptico de doentes com glaucoma⁽¹⁰⁷⁾. Diversos marcadores anti-oxidantes estão aumentados no humor aquoso, como a catalase, a glutatíão-peroxidase, e a superóxido-dismutase⁽¹⁸⁾.

Em conjunto, a degradação do citoesqueleto e a redução da função mitocondrial comprometem o transporte axonal e a manutenção de dendrites promovendo a eliminação sináptica⁽²⁶⁾.

Diversas evidências suportam a caracterização do glaucoma como uma doença associada à perda apoptótica de CGR pela acção de caspases⁽⁶⁸⁾. No glaucoma experimental, as proteases Ca^{2+} -dependentes estão activadas, levando à clivagem de substratos das CGR que conduzem à apoptose⁽⁵⁴⁾. A clivagem de calcineurina, fosfatase Ca^{2+} -dependente, ocorre em resposta a HPIO⁽⁴⁴⁾. A inibição sistémica de calcineurina inibe a perda PIO-dependente de anóxicos das CGR⁽⁴⁴⁾.

Evidências recentes demonstram que a activação de caspases e anormal processamento da proteína precursora β -amilóide, por mecanismos Ca^{2+} -mediados, poderão assumir um protagonismo também na DA⁽²⁰⁾.

A fosforilação/desfosforilação de proteínas constitui um dos principais mecanismos de regulação de uma variedade de processos celulares incluindo a morte celular⁽⁵⁴⁾. A agregação proteica é uma característica comum a múltiplas patologias neurodegenerativas⁽¹¹⁴⁾. Mecanismos similares foram descritos em patologias oculares nomeadamente no glaucoma alvitando vias fisiopatológicas comuns⁽³⁴⁾. A β -A é um constituinte normal do metabolismo celular (forma solúvel)^(11,114). Está fisiologicamente presente em diversos tecidos e tem por função a regulação do metabolismo lipídico, pelo que a sua simples presença não é suficiente para provocar neurodegenerescência⁽³⁴⁾.

Os mecanismos de regulação da transição para complexos agregados, forma citotóxica promotora de inflamação, são controversos⁽³⁴⁾. Existem comumente 3 formas (38, 40, 42 aa) resultantes da clivagem pós-sequencial translacional do APP por 2 secretases- β e γ -secretases^(20,34). Esta é importante na produção da forma agregante amilóide neurotóxica β -A(1-42), responsável pela indução de citotoxicidade neuronal⁽¹¹⁴⁾.

A DA é a patologia degenerativa associada a β -A melhor elucidada e documentada⁽³⁴⁾. Duas hipóteses principais foram propostas para explicar a etiologia da doença: a colinérgica e a amiloidótica⁽⁴⁹⁾. A última preconiza que a clivagem proteolítica da APP e consequente anormal processamento, agregação e deposição crónica extracelular de fibrilas β -A, sob a forma de placas senis, associada à agregação da proteína Tau hiperfosforilada, em complexos emaranhados neurofibrilares intracelulares, representam o motor de patogénese da DA^(20,34,35,49,114).

Na retina humana foram identificadas, por imunorreactividade, proteínas envolvidas na DA (APP, β -A e Tau) que estão associadas ao envelhecimento e à degenerescência retiniana. O processamento alterado de APP e a acumulação de β -A poderão também contribuir para a lesão retiniana^(20,114). Foram identificadas por imagiologia celular (TUNEL) CGR apoptóticas com acumulação β -A em modelos animais de DA com degenerescência retiniana (CGR e seus axónios, com redução da RNFL, e aumento da escavação do disco óptico)^(20,114). No entanto, outros estudos não confirmaram a formação de placas de β -A na retina de forma semelhante à identificada a nível cerebral, indicando que o processamento de APP pode ser distinto nos diferentes tecidos (a β -secretase é mais abundante no cérebro; a sua expressão está aumentada na DA; e a APP apresenta menor actividade nos tecidos periféricos)⁽¹⁹⁾.

Em modelos experimentais animais (glaucoma/HPIO) demonstrou-se que a Caspase-8, que inicia a via alternativa de apoptose através dos receptores da superfamília TNF, está activada nas CGR, assim como a caspase-3 (promotor major da cascata apoptótica), que cliva a APP^(68,69,85,114). Com a perda da protecção APP e a produção desregulada de fragmentos citotóxicos, as CGR morrem pela activação crónica de caspases associada a excitotoxicidade^(34,68,69,114). Evidências experimentais revelaram a relação concentração-dependente da deposição de β -A com a apoptose

glaucomatosa de CGR^(68,69,114). Estudos recentes de glaucoma reportam o anormal processamento de APP mediada por caspase-3, assim como a expressão de amiloide aumentada nas CGR e diminuída no vítreo^(34,68,114). Um estudo em modelo animal revelou que o bloqueio de transporte axonal das CGR induz a co-acumulação de APP com a enzima de clivagem pré-senilina, e activa as caspases⁽¹¹⁴⁾. A consequente anormal concentração destes factores pode originar a proteólise de APP e formação de peptideo β -A a nível axonal^(20, 34,114).

No glaucoma (modelo animal DBA/ 2J) a β -A é um mediador de morte celular induzido mecanicamente pela PIO⁽¹¹⁴⁾. A HPIO crónica induz a acumulação β -A no disco óptico e nas CGR⁽¹¹⁴⁾.

A tecnologia *Detection of Apoptosing Retinal Cells* (DARC), através da obtenção de imagens oftalmoscópicas, com laser confocal, da actividade celular de anexina-5 marcada com fluoresceína, permitiu demonstrar *in vivo* que a deposição de β -A característica da DA é responsável, igualmente, pela morte por apoptose de CGR no glaucoma^(11,16,33,35).

Estudos experimentais (transgénicos APP e APP/PS1) demonstram que a deposição de β -A na camada de CGR, nos vasos retinianos e coroideus se associa à apoptose de CGR, sendo compatível com a sua perda significativa e diminuição da espessura de RNFL detectadas na fase inicial da DA^(17,20,35). Por outro lado, foi evidenciada uma correlação morfo-funcional pela redução global da função retiniana com prolongamento dos potenciais visuais (atraso na latência nos potenciais de condução electrorretiniana e hipossensibilidade dos receptores NMDA)^(20,114).

A aplicação intra-vitrea de peptideos β -A (β -A 25-35 e β -A 1-42) induz, *in vivo*, numa relação dose e duração-dependente, uma significativa apoptose das CGR^(16,20,35,114). Evidências crescentes sugerem que estes eventos ocorrem na DA^(35,114).

A manipulação das distintas fases da via β -A (por acção de agentes eficazes na inibição da formação de β -A: inibidor da β -secretase, por redução da formação de β -A; Ac anti β -A, por depuração da deposição de β -A; Corante Vermelho Congo, por inibição de agregação β -A) representa uma efectiva abordagem neuroprotectora no âmbito do glaucoma, sendo que a acção concertada é mais eficaz (a terapêutica combinada tripla é mais eficaz que simples ou dupla)^(17,34,35,82,114).

Estudos imunohistoquímicos revelam ainda uma elevada expressão de APP no cristalino e epitélio corneano de modelos transgénicos-APP de glaucoma⁽⁴⁷⁾.

Na DA verifica-se a deposição de β -A no cristalino^(29,35,47). A avaliação da malha trabecular e profundidade da câmara anterior são potenciais abordagens na investigação e diagnóstico do distúrbio visual da DA⁽²⁰⁾. As placas neuríticas de DA, ricas em β -A, contêm também β -A do cristalino, uma proteína lenticular major⁽²⁹⁾. Estudos recentes demonstram que o cristalino humano produz esta proteína e β -A em resposta a *stress* oxidativo. A APP e a pré-senilina também são expressas no cristalino e estão associadas a patologias degenerativas como a DA⁽⁴⁷⁾.

Os neurofilamentos tubulares, filamentos helicoidais procedentes da hiperfosforilação do citoesqueleto da proteína tau, são também característicos na neuropatológica da DA^(35,38). Esta proteína é essencial na estabilização microtubular responsável pela integridade neuronal⁽⁸⁵⁾. Inibe o transporte de peroxissomas, neurofilamentos e vesículas derivadas do complexo de Golgi dentro dos axónios⁽⁸⁵⁾. A perda de peroxissomas aumenta a vulnerabilidade celular ao *stress* oxidativo⁽⁸⁵⁾. Em ambiente patológico, a sua anormal hiperfosforilação promove a via neurodegenerativa comum (caspase-dependente) através da inibição do transporte pela disrupção microtubular com consequente acumulação de APP nos axónios e dendrites⁽⁸⁵⁾.

Achados experimentais recentes implicam a proteína Tau anormal na retina glaucomatosa humana^(35,114). Um aumento significativo de proteína anormal Tau (AT8) na camada nuclear interna da retina e nas células horizontais e vítreo foi demonstrado em doentes com glaucoma/ HPIO, sugerindo que deverá estar subjacente um processo neurodegenerativo partilhado, pelo menos parcialmente, com a DA^(35,38,114).

Os níveis reduzidos de β -A(1-42) e aumentados de Tau no líquido cefalorraquídeo (LCR) são descritos como parâmetros inerentes à DA pelo que constituem promissores biomarcadores do seu diagnóstico⁽¹¹⁴⁾. Exibem uma correlação directa com o aumento de placas senis no neocórtex e no hipocampo na DA, indicando ser consequência da depuração deficiente do LCR⁽¹¹⁴⁾.

Estudos recentes relatam igualmente o significativo decréscimo de β -A e aumento de Tau no vítreo de doentes com glaucoma, comparativamente com controlos saudáveis⁽¹¹⁴⁾. Deste modo, sugerem que as CGR morrem pela neurotoxicidade crónica β -A, mimetizando a nível molecular a DA^(5,35,114).

Stress oxidativo

As CGR apresentam uma taxa metabólica elevada porque apresentam longos axónios, com uma extensa porção não mielinizada (com maior concentração mitocondrial), o que aumenta a vulnerabilidade a diversas agressões: hipóxia, *stress* metabólico, exposição a radicais livres, compressão mecânica e lesão foto-oxidativa constante⁽⁸⁵⁾. Independentemente do evento iniciador, a degenerescência resulta da desregulação da actividade de caspases e apoptose induzida pela disfunção mitocondrial⁽⁸⁵⁾. Múltiplos estímulos podem induzir apoptose, entre os quais o *stress* oxidativo⁽⁸⁵⁾. O estado redox das células é uma consequência do balanço entre os níveis de ROS oxidantes e redutores equivalentes⁽¹¹⁾. Uma elevação nos níveis de ROS acima

da capacidade de tamponamento e actividade enzimática moduladora resulta em *stress* oxidativo potencialmente citotóxico⁽¹¹⁾. Sob esta condição pró-oxidante, radicais altamente reactivos podem danificar o DNA, RNA, proteínas e componentes lipídicos, o que pode conduzir à morte celular^(54,85).

Assim, as células mediante o *stress* oxidativo, associado à excitotoxicidade despoletada pela elevação de glutamato, pela acção de TNF α , acumulam ON que, por peroxidação lipídica, danifica os componentes celulares⁽⁵⁹⁾. O ON é um importante mediador da apoptose⁽⁵⁹⁾. O ON é sintetizado por 3 enzimas óxido nítrico sintase (NOS1-3) e, em condições fisiológicas, é importante para regulação do tónus vascular e da plasticidade sináptica⁽⁵⁹⁾. O *stress* oxidativo aumenta a sua actividade com consequente formação de ROS⁽⁵⁹⁾. A anormal produção local deste agente pode ter um papel significativo no desenvolvimento das múltiplas doenças neurodegenerativas⁽⁶⁰⁾.

O peroxinitrito pode mediar a nitração de proteínas, tal como, a nitrotirosina, elemento essencial na lesão oxidativa na DA^(18,59). A NOS-2 não é constitucional e a sua expressão pode ser induzida, através de lesão mecânica ou química (citocinas), por neurónios, células endoteliais, e astrócitos⁽⁵⁹⁾. A indução da expressão de NOS-2 gera altos níveis de ON, pelo que tem sido associada com a toxicidade para os tecidos neurais⁽⁵⁹⁾.

No glaucoma experimental, sob mediação de células gliais, a nitrotirosina, lipoperóxido e os ROS podem ser observados na malha trabecular, disco óptico/retina e NGL, conduzindo à morte de CGR⁽¹¹⁾. Em doentes com glaucoma identificou-se uma diminuição dos níveis de glutatião (anti-oxidante) e um aumento de produtos de peroxidação lipídica⁽¹¹⁾.

Níveis elevados de ON e polimorfismos genéticos iNOS estão associados ao glaucoma⁽¹⁰²⁾. Estudos sugerem que a expressão de NOS-2 está envolvida no glaucoma,

gado que foi demonstrada no nervo óptico, na presença de doença⁽⁵⁹⁾. Astrócitos em cultura aumentam a expressão de NOS-2 em resposta à pressão atmosférica elevada⁽⁵⁹⁾. Modelos animais com HPIO mostraram conclusões similares⁽⁵⁹⁾.

A brimonidina, α 2-agonista, revela experimentalmente um efeito neuroprotector em modelos baseados em agressões mecânicas, isquémicas e exposição excitotóxica^(59,97). A brimonidina poderá intensificar os mecanismos de sobrevivência celular, aumentando a expressão de factores indispensáveis ao funcionamento e protecção celular, tais como o BDNF e a bcl-2 e a indução de bcl-xl⁽⁵⁹⁾.

Os inibidores da produção de ON reduzem a lesão celular no glaucoma⁽⁵⁹⁾. Num estudo, culturas de células ganglionares e gliais em conjunto foram associadas a um inibidor da ON-sintetase denominado N-nitro-L-arginina (NNA), em condições de anóxia e excitotoxicidade⁽⁵⁹⁾. A resistência celular após um período de anóxia aumentou numa relação directa e dose-dependente com a exposição à NNA⁽⁵⁹⁾. A sobrevivência celular após administração de NMDA também aumentou nas culturas expostas à NNA⁽⁵⁹⁾. Estes resultados revelam que a redução, *in vitro*, da fonte glial de ON proporciona uma protecção significativa contra os efeitos deletérios da anóxia e acção de aminoácidos excitatórios⁽⁵⁹⁾.

Fármacos que inibem a NOS-2 podem ser promissores⁽⁵⁹⁾. A aminoguanidina demonstrou reduzir a perda de células ganglionares, num modelo animal, assim como a L-N6-lisina, pró-fármaco inibidor da NOS-2⁽⁶⁶⁾. No entanto, um estudo experimental recente objectou estas conclusões e a eficácia e segurança destes agentes no tratamento do glaucoma ainda não foram avaliadas⁽⁶⁶⁾. Também a vitamina E (anti-oxidante), por inibição da NOS, melhora os resultados funcionais da perimetria⁽¹¹⁾.

Em conjunto, estas observações sugerem que a produção de ON também tem um papel na patogénese do glaucoma⁽⁶⁶⁾.

A produção de radicais livres com acumulação de produtos finais de glicação (AGEs) e lipooxidação (ALEs) associa-se ao risco de DA e a patologias neurodegenerativas retinianas⁽⁸⁵⁾. Em algumas formas de glaucoma, células gliais agressivas atacam os neurónios com capacidade anti-oxidante reduzida na presença de AGEs. As CGR são mais propensas à acumulação de detritos metabólicos e, em situações de HPIO, poderão predispor a uma maior produção de radicais livres e ROS⁽⁸⁵⁾. As CGR, apesar da elevada capacidade anti-oxidante, são mais vulneráveis que as células gliais ou células vasculares, e não apresentam, à semelhança de outros neurónios, capacidade protectora efectiva⁽⁸⁵⁾.

Neuroinflamação

Evidências crescentes de estudos *in vivo* e *in vitro* testemunham a influência da neuroinflamação na patogénese do binómio glaucoma-DA. Os participantes do processo inflamatório humoral e celular (microglia, astrócitos e linfócitos) podem ter funções neuroprotectoras e/ou neurodegenerativas, pelo que é difícil determinar os seus papéis específicos no processo da doença^(11,59).

A activação glial pode ser um proeminente factor fisiopatológico da morte das CGR no glaucoma^(59,93). Em condições normais, as células gliais suportam a função neuronal através de múltiplos mecanismos, incluindo a depuração de neurotransmissores e síntese de factores de crescimento e metabolitos⁽⁵⁹⁾. A anormal activação de células gliais da retina resulta na produção e libertação de substâncias deletérias às CGR, como as citocinas, ROS, e o ON⁽⁵⁹⁾.

As células gliais da retina estão activadas no glaucoma e são essenciais na manutenção de níveis apropriados de glutamato⁽⁵⁹⁾. A disfunção desta via de reciclagem pode aumentar os níveis extracelulares de glutamato, prolongando a transmissão

sináptica e, previsivelmente, determinar uma apoptose neuronal⁽⁵⁹⁾. Em cultura, quando expostas a elevada pressão hidrostática secretam também TNF- α , citocina pró-inflamatória que quando ligada ao seu receptor pode induzir apoptose através da via de activação das caspases⁽¹⁰⁷⁾. Um estudo imunohistoquímico em glaucoma humano revelou que ocorre uma síntese de TNF- α pelas células da glia e que o seu receptor está presente nas CGR⁽¹⁰⁷⁾. No glaucoma experimental, o TNF- α foi identificado no disco óptico⁽¹⁰⁷⁾. A excessiva produção de citocinas como o TNF- α também é observada na DA⁽⁵⁹⁾.

Estudos *in vitro* demonstraram que os astrócitos são activados por desmielinização dos axónios adjacentes, isquémia, trauma mecânico, e aumento da pressão hidrostática⁽⁵⁹⁾. Em modelos animais detecta-se quatro dias após a indução de HPIO, antes da apoptose disseminada da CGR⁽⁵⁹⁾. Na degenerescência glaucomatosa, os astrócitos reactivos, activados pela HPIO, migram para os feixes nervosos e formam largos espaços cavernosos através da acção enzimática e síntese de diversas moléculas da matriz extracelular, como a tenascina, os colagénio I, IV, a elastina, a laminina, as metaloproteinases (MMP), e o TGF- β 2 que promovem a sua extensa remodelação^(36,59). É possível que estas alterações enfraqueçam a arquitectura do disco óptico e facilitem o colapso da lâmina crivosa^(36,59). Evidências cumulativas sugerem que no glaucoma a lesão primária das CGR ocorre por alterações estruturais a nível da lâmina crivosa, capaz de despoletar toda a cascata de apoptose⁽³⁶⁾.

O paralelismo com a apoptose neuronal no SNC é evidenciado pelo aumento análogo de actividade da MMP-9⁽³⁶⁾. A avaliação anatomo-patológica na DA revela abundância de células da microglia e astrócitos reactivos activados nas regiões adjacentes a placas neuríticas senis com β -A⁽⁸⁰⁾. A relação entre as células da glia e a neurodegenerescência é pouco definida, embora várias citocinas e mediadores

inflamatórios, produzidos por estas células activadas pelo material amilóide, apresentem potencial de iniciar ou agravar a progressão da neuropatologia⁽⁸⁰⁾.

A resposta imunológica celular (linfócitos T-mediada) pode ser inicialmente benéfica ao limitar a neurodegenerescência⁽¹¹⁾. O mecanismo exacto de neuroprotecção é desconhecido⁽⁵⁹⁾. Acredita-se que as células T são atraídas e se acumulam no local da lesão neuronal inicial do nervo óptico, pela exposição de antígenos específicos (associados ao SNC, como a proteína básica da mielina (MBP), proteína oligodendrítica mielínica, e proteína proteolipídica), com um potencial de perpetuar um processo inflamatório⁽⁵⁹⁾. No entanto, localmente secretam inúmeros factores neurotróficos, incluindo as neurotrofinas 3, 4 e 5, o factor de crescimento neural e o BDNF⁽⁵⁹⁾. O avultado aporte de neurotrofinas pode facilitar a sobrevivência de CGR adjacentes e limitar a disseminação da lesão neuronal secundária⁽⁵⁹⁾.

Estudos epidemiológicos e em animais evidenciam que a exposição a radiação pode conferir protecção da degenerescência glaucomatosa⁽⁵⁹⁾. Um efeito neuroprotector após lesão por excitotoxicidade do glutamato também foi observado quando as células T foram activadas por uma baixa dosagem radiação- γ ⁽⁵⁹⁾. Um estudo com sobreviventes de uma bomba atómica revelou que a exposição às radiações diminuiu a incidência de glaucoma⁽⁵⁹⁾. O efeito da radiação- γ sobre a morte de CGR tem sido explorado por meio de modelos experimentais em ratos (toxicidade NMDA)⁽⁵⁹⁾. A radiação é, aparentemente, benéfica no controlo da morte das CGR⁽⁵⁹⁾. Mais recentemente, num modelo animal transgénico (DBA/2J), a neuroprotecção foi observada após altas doses de radiação e transplante de medula óssea⁽⁵⁹⁾. Portanto, é admissível considerar que a resposta imune mediada por células T contribui para a protecção neuronal observada⁽⁵⁹⁾.

No entanto, em determinados casos de glaucoma, sobretudo de NTG, a incapacidade de controlo desta actividade converte a protecção imunológica num processo neurodegenerativo autoimune⁽⁹³⁾.

Estudos em animais de lesão do nervo óptico e excitotoxicidade com glutamato têm sugerido que a regulação da resposta inflamatória é importante para promover a reparação da lesão e minimizar os danos secundários⁽⁵⁹⁾. Assim, as intervenções no sistema imunológico podem ter um papel terapêutico no glaucoma⁽⁵⁹⁾. Um subconjunto de linfócitos T, que possuem receptores específicos para MBP apresentam uma actividade neuroprotectora das CGR, no nervo óptico⁽⁵⁹⁾. O Copolímero-1 (COP-1) é um aminoácido sintético polímero originalmente projectado para mimetizar a MBP⁽⁵⁹⁾. Em modelos animais submetidos excitotoxicidade do glutamato e HPIO verificou-se que a actividade das células T é reforçada pela imunização com COP-1⁽⁵⁹⁾. A imunização directa com MBP também confere neuroprotecção às CGR⁽¹¹⁾. Estes resultados sugerem que uma vacina baseada em antígenos da MBP poderia ter valor terapêutico para o tratamento da degenerescência glaucomatosa⁽⁵⁹⁾. No entanto, os potenciais benefícios destas intervenções foram ensombrados por significativos efeitos adversos⁽⁵⁹⁾.

A DA é comumente associada com activação imune sistémica⁽¹¹⁷⁾. Alguns estudos sugerem que as células T são activadas na DA e podem ser detectadas tanto no sangue periférico como em infiltrados cerebrais⁽¹¹⁷⁾. No entanto, outros estudos referem não existir uma resposta imune eficaz mediada por linfócitos T a antígenos específicos neuronais, tal como a placas senis amilóides ou a fragmentos β -A, pelo que, na ausência de resposta protectora, o depósito amilóide é favorecido⁽¹¹⁷⁾.

A migração linfocitária, induzida por antígenos específicos, é controlada nas diversas etapas de quimiotaxia e adesão molecular por citocinas/quimiocinas⁽¹⁰⁷⁾. A

neurotoxicidade de citocinas/quimiocinas inflamatórias (IL8, MCP-1, MCP-4, IL1, IL6, TNF- α), secretadas pelas células gliais, está possivelmente implicada na lesão neuronal⁽¹⁸⁾. *In vitro*, as células gliais podem gerar e libertar ROS em resposta a um estímulo específico desencadeado via factor de crescimento/citocinas⁽¹⁰⁷⁾.

A fisiopatologia da DA inclui uma extensa interacção de vários factores pró-inflamatórios⁽¹⁸⁾. A hipótese neuroinflamatória comum entre DA e glaucoma deriva de estudos que revelaram, no humor aquoso de glaucoma, um aumento significativo (relacionado com a progressão) de IL-8⁽¹⁰⁷⁾. Entre várias citocinas detectadas e relacionadas com neuroinflamação na DA, a IL-8 e a MCP-1 estão consistentemente elevadas no cérebro na DA e correlacionam-se com a atrofia cerebral e o declínio cognitivo inerentes⁽⁴⁸⁾. Na DA verifica-se a expressão de receptores CCR3 e CCR5 e os seus ligantes, como o MCP-1, MCP-4, eotaxina, MIP-1a e MIP-1b nas placas senis de β -A, simulando a sua secreção de astrócitos e oligodendrócitos⁽⁴⁸⁾. Estudos recentes revelam que a IL-8 e MCP1 desempenham um papel neurotóxico em patologia ocular⁽⁴⁸⁾. Num modelo animal de DA, a agregação retiniana de β -A está associado à desregulação retiniana de MCP-1⁽⁴⁸⁾.

A IL-1 promove o desenvolvimento de depósitos β -A na DA⁽⁷⁴⁾. Placas β -A similares foram detectadas nas CGR no glaucoma experimental⁽¹⁸⁾. As CGR, no glaucoma, apresentam uma expressão endógena de IL-1⁽⁷⁴⁾. A IL-1 está envolvida na lesão isquémica, excitotoxicidade da retina, induz o processamento anormal APP e deposição de β -A e activação de microglia (e conseqüente sobre-expressão de IL-1)⁽⁷⁴⁾. Fármacos usados na prevenção da acumulação de β -A na DA foram eficazes no tratamento de glaucoma num modelo animal^(11,105). A IL-1 também promove a lesão do nervo óptico ao aumentar a síntese de MMP-9 da matriz⁽³⁶⁾. IL-1 aumenta igualmente a geração de ROS e síntese de ON implicados na degenerescência das CGR⁽¹⁸⁾.

A deposição de β -A é expressa na malha trabecular de glaucoma⁽⁷⁴⁾. *In vitro*, as células da malha trabecular também têm expressão endógena de IL-1⁽³⁶⁾. A via de drenagem do humor aquoso é controlada pela activação das células trabeculares por um mecanismo de *feedback* autócrino da IL-1 através transcrição do factor NF-Kappa B⁽³⁶⁾. A sua sobreexpressão e activação crónica em resposta ao stress metabólico/oxidativo pode iniciar e exacerbar glaucoma com HPIO⁽¹⁸⁾.

Assim como na DA, estudos recentes também sugerem a associação de NTG com SNP de genes de IL-1A e IL-1B⁽⁷⁴⁾.

Estudos revelaram ainda a presença de autoanticorpos contra antigénios específicos da retina e proteoglicanos do disco óptico⁽⁵⁹⁾. Os proteoglicanos são moléculas importantes no suporte estrutural do nervo óptico e dos vasos sanguíneos⁽⁵⁹⁾. Uma resposta autoimune específica reduz a resistência da matriz extracelular da lâmina crivosa e pode provocar ou aumentar a escavação do disco óptico⁽⁵⁹⁾. Por outro lado, a disfunção induzida nas paredes vasculares contribui para o desenvolvimento de hemorragias características do disco óptico ou distúrbios na auto-regulação do fluxo sanguíneo⁽⁵⁹⁾.

A neurodegenerescência resulta da acção de proteínas de stress (HSPs - *Heat Shock Proteins*)^(11,31). Um estudo com cultura de astrócitos do disco óptico expostos a pressão hidrostática elevada revelou uma expressão aumentada de HSP-27⁽¹⁷⁾. Outros estudos revelaram um aumento significativo da expressão de HSP-60 e HSP-27 em olhos com glaucoma e sugerem a contribuição da imunidade humoral^(11,107). A expressão aumentada de auto-anticorpos contra proteínas do nervo óptico e da retina (HSP60, HSP27, HSP70, anti-NSE, anti-proteínas de choque térmico e anti-

glicoproteínas β_2), significativamente aumentados no glaucoma, pode induzir a morte celular de CGR, sugerindo uma contribuição da imunidade humoral^(31,67).

A cascata complemento também está envolvida na patogénese do glaucoma⁽⁸⁵⁾. A PIO modela o sistema imune ao induzir componentes do complemento, como o C3, C1q e C3r⁽¹¹⁶⁾. A activação do sistema complemento para receptores nicotínicos está implicada no processo inflamatório associado à DA, demonstrando que existem ainda muitos mecanismos relacionados com a patologia que precisam ser compreendidos⁽⁸⁵⁾.

Síndrome Pseudoexfoliativa (PSX)

A síndrome pseudo-esfoliativa (PSX) representa uma patologia extracelular sistémica complexa, relacionada com a idade, de aparecimento tardio e agravamento progressivo, sendo caracterizada pelo depósito estável de agregados microfibrilares anormais em diversos tecidos intra e extraoculares⁽⁵⁸⁾. Diversos estudos confirmam que o material de esfoliação consiste em material fibrilar constituído por subunidades filamentosas na dependência de uma matriz amorfa⁽⁵⁸⁾.

A PSX afecta aproximadamente 10-20% da população mundial com mais de 60 anos⁽⁵⁸⁾. A etiologia não é totalmente compreendida e resulta da complexa interacção de factores ambientais com um fundo genético individual susceptível⁽⁵⁸⁾.

Estudos tanatológicos revelaram que estas fibras são detectadas em diversos tecidos - intraorbitário, cutâneo, cardiopulmonar, hepático, meningeo - em doentes com PSX intraocular clássico⁽⁵⁸⁾. Por esta razão, a PSX é considerada a manifestação intraocular de uma doença sistémica⁽⁵⁸⁾.

Apesar de não representar uma verdadeira amiloidose, a PSX partilha características comuns com patologias amilóides como a DA⁽⁵⁸⁾. Foi encontrado no humor aquoso de doentes com PSX um material vermelho-congo positivo e APP^(47,58).

Proteínas associadas a amilóide como o componente P amilóide e apolipoproteínas estão associadas a fibrilhas na PSX⁽⁵⁸⁾.

Um estudo recente avaliou e demonstrou a relação entre patologias amiloidóticas (DA, PSX, glaucoma) através da determinação quantitativa da presença de peptídeos característicos de DA - β -A(1-42), alfa1-antiquimotripsina (ACT), alfa1-antitripsina (AAT) - no humor aquoso de doentes submetidos a cirurgia de catarata, sugerindo que estas patologias poderão partilhar características bioquímicas e etiológicas comuns com a DA^(47,48,58).

A ACT está especificamente associada a DA (encontrada em elevadas concentrações no LCR de DA) e é importante na formação amilóide através da estabilização e polimerização de β -A(1-42)⁽⁴⁸⁾. A AAT é uma proteína inflamatória de fase aguda também presente na patogénese da DA⁽⁴⁸⁾. Depósitos granulo-fibrilares de proteínas amilóides nos tecidos do segmento anterior do olho determinam alterações intraoculares relacionadas com a DA⁽⁴⁸⁾.

O péptido β -A(1-42) é um componente frequente do humor aquoso⁽⁴⁸⁾. A sua detecção, em diversas formas de polimerização, é clinicamente significativa também em casos de PSX e glaucoma, sugerindo que poderá estar relacionado com a sua patogénese^(21,48). Estudos recentes referem que a produção de agregados amilóides no humor aquoso resulta da actividade aumentada de factores de crescimento responsáveis pela sua síntese ou diminuição da degradação de moléculas da matriz extracelular⁽⁴⁸⁾. Foram detectadas altas concentrações de factores de crescimento no humor aquoso no glaucoma⁽⁴⁸⁾. Estudos demonstraram que os factores de crescimento modelam a expressão e secreção de APP que contribui para formação de depósitos amilóides na DA⁽⁴⁸⁾. Um outro estudo corrobora estes achados referindo que a prevalência de

esfoliação ocular é significativamente elevada em doentes com distúrbio cognitivo na DA⁽⁴⁸⁾.

A PSX é uma causa comum de glaucoma estando associada a HPIO, lesão do nervo óptico mais severa e com uma evolução clínica mais grave^(21,48). Evidências recentes consideram que a acumulação de material esfoliativo na malha trabecular impede o efluxo de humor aquoso, factor patogénico importante de glaucoma^(21,48). Massas amorfas são formadas na atrofia glaucomatosa pseudoesfoliativa⁽²¹⁾. O envolvimento vascular é demonstrado por hemorragias do disco no glaucoma e rubeose na PSX⁽⁴⁸⁾. A lesão do endotélio vascular pode ser a causa primária de glaucoma e PSX⁽⁴⁸⁾. No glaucoma, a destruição neuronal está associada a formação de depósitos amilóide, assim como na DA⁽⁴⁸⁾. Evidências consistentes de diversos estudos referem que mecanismos inflamatórios contribuem para a degenerescência associada à DA, glaucoma e PSX⁽⁴⁸⁾.

Infecções

Alguns estudos estabeleceram uma potencial relação entre a infecção pelo vírus *Herpes simplex 1* (HSV1) e o desenvolvimento de PSX e NTG, por mecanismos fisiopatológicos pouco esclarecidos^(7,46).

No entanto, na DA a possível conexão com a infecção por HSV1 parece mais provável^(7,46). A infecção HSV1 é extremamente prevalente, sobretudo em idosos, associa-se a imunodepressão e apresenta longos períodos de latência alternados com reactivações que podem justificar a evolução insidiosa da DA⁽⁷⁾. A avaliação *post-mortem* revela alterações sugestivas de infecção latente pelo HSV1 nas áreas cerebrais maioritariamente afectadas pelo mecanismo neurodegenerativo na DA^(7,46). O polimorfismo apoE4 é um factor de risco major para o desenvolvimento de DA, mas o

status apoE determina igualmente uma maior susceptibilidade a diversas infecções⁽⁴⁶⁾. Estudos demonstraram que o risco de herpes labial (HSV1) é maior em pessoas com apoE4 e que a expressão no tecido cerebral de HSV1 e apoE4 poderia ser responsável por 60% dos casos esporádicos de DA⁽⁷⁾. Estudos experimentais e *post-mortem* consideram que o mecanismo de acção poderá estar associado a stress oxidativo e inflamação, assim como estar associada à produção de β -A e NFT induzida por HSV1⁽⁴⁶⁾.

Estudos epidemiológicos e clínicos revelaram igualmente uma potencial relação da DA e glaucoma com a infecção por *Helicobacter pylori* (Hpy)⁽¹¹⁵⁾. A infecção por Hpy é prevalente na população idosa, alvo etário de glaucoma e, sobretudo, da DA^(55,56). A infecção pelo Hpy pode contribuir, pelo menos em parte, para a patogenia destas doenças neurodegenerativas através da indução de uma gastrite atrofica crónica com deficiência de vitamina B-12/folato e, deste modo, hiper-homocisteinémia que, por sua vez, está relacionada com a patogénese da PSX^(57,115). O glaucoma e também a DA estão manifestamente relacionados com a PSX^(45,48). Por outro lado, induz respostas imunes humoral e celular irregulares através da expressão de epitopos antigénicos homólogos a componentes neuronais, mimetizando a nível molecular as estruturas do SNC e condicionando, deste modo, reacções cruzadas que podem contribuir e possivelmente perpetuar a lesão apoptótica observada na neurodegenerescência^(55,57,115). Dois estudos baseados na avaliação serológica e histológica diagnóstica de Hpy revelaram uma elevada correlação entre as patologias e sugeriram que o mecanismo fisiopatológico de neurodegenerescência também inclui a promoção da agregação plaqueto-leucocitária, com libertação de diversos agentes pró-inflamatórios e vasoactivos, reacções cruzadas com antigénios neuronais, produção de ROS e peroxidação lipídica, promotores de

apoptose e a referida hiper-homocisteinémia associada a PSX^(45,56,57). Notavelmente, o Hpy é capaz de induzir apoptose por via mitocondrial pela activação directa de proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak ou mediante a indução de stress oxidativo, assim como por activação das caspases^(55,56).

Privação neurotrófica

O transporte axonal de neurotrofinas é essencial para o normal desenvolvimento, função e manutenção neuronal^(59,84). O transporte retrógrado de moléculas neurotróficas (BDNF, factor de crescimento cerebral-NGF, neurotrofinas-3 e 4/5), sintetizadas no NGL, é fundamental para a sobrevivência de CGR^(10,59). Em modelos experimentais de glaucoma, a HPIO provoca o seu bloqueio através do stress mecânico induzido ao nível da lâmina crivosa^(12,86). Assim, a disfunção do transporte axonal, plausível resultado directo da HPIO, precede a significativa desorganização do disco óptico, a qual, por sua vez, perpetua o bloqueio axonal nas fases avançadas de glaucoma^(12,59,86). O BDNF tem sido intensivamente estudado^(10,88). Em modelos experimentais de HPIO, o transporte axonal retrógrado de BDNF está substancialmente reduzido^(60,86).

A suplementação de neurotrofinas protege a retina da lesão isquémica induzida pela HPIO e promove a sobrevivência de CGR⁽⁸⁴⁾. Estas observações sugerem que a privação neurotrófica, por insuficiente provisão axoplasmática, motiva a morte de CGR, pelo que é razoável supor que a restituição de neurotrofinas pode tratar eficazmente a morte de CGR⁽⁵⁹⁾. A administração por injeção intravítrea de BDNF e, mais recentemente, vectores adenovirais com expressão transgénica de BDNF demonstraram reduzir a perda de CGR⁽⁵⁹⁾.

Com o crescente aprimoramento, segurança e estabilidade da terapia génica, a utilização de neurotrofinas transgénicas pode tornar-se uma realidade terapêutica⁽⁵⁹⁾. No

entanto, estudos recentes apresentam resultados antagônicos demonstrando que a apoptose somática de CGR foi observada previamente à obstrução do transporte axonal e alteração dos níveis de neurotrofinas^(84,86).

No SNC estes factores neurotróficos (NTF-NGF, BDNF e NT-3 e 4/5) actuam igualmente como versáteis proteínas fundamentais na neurogênese, sobrevivência neuronal, orientação e morfologia axonal⁽⁸⁶⁾. A integridade dos processos de transporte axonal é essencial para uma adequada sinalização neurotrófica⁽⁸⁶⁾. Nas demências neurodegenerativas ocorrem falhas nesse mecanismo axonal⁽⁸⁶⁾. A DA está associada ao défice de transporte axonal e distribuição neurotrófica desequilibrada, em particular, o BDNF, que é produzido no neocórtex e no hipocampo e, em seguida transportado retrogradamente para os neurónios colinérgicos do prosencéfalo basal⁽⁸⁶⁾. Os níveis de BDNF e do seu receptor específico TrkB também estão diminuídos no hipocampo e neocórtex de cérebros com DA^(28,86). É uma molécula crítica na demência porque, através da modulação da plasticidade sináptica, desempenha um papel capital na cognição, aprendizagem e formação da memória⁽⁸⁶⁾. A regulação do BDNF é mantida através de inervação colinérgica e dos receptores NMDA⁽²⁸⁾. O antagonista do receptor NMDA memantina, usado como tratamento da DA, aumenta os níveis de BDNF e TrkB em modelos animais^(86,88).

Pressão e fluxo sanguíneo

Os espaços anátomo-funcionais que determinam as pressões intraocular (PIO) e intracraniana (PIC) apresentam semelhanças consideráveis⁽¹¹²⁾. A PIO depende do balanço entre a produção e drenagem do humor aquoso⁽¹¹²⁾. O humor aquoso, produzido pelo epitélio do corpo ciliar, circula para a câmara anterior e é depurado pela malha trabecular no canal de Schlemm, para posterior drenagem pelo sistema venoso ou

através do músculo ciliar⁽¹¹²⁾. A PIC é controlada pelo balanço entre a produção e reabsorção de LCR⁽¹¹²⁾. A produção é da responsabilidade principal dos plexos coroideus, neuroepitélio secretor altamente vascularizado, presente sobretudo nos ventrículos laterais⁽¹¹²⁾. Circula destes para os 3º e 4º ventrículos através do aqueduto de Sylvius e, finalmente, ao longo do canal medular e espaço subaracnoideu, sendo reabsorvido para a circulação venosa e linfática⁽¹¹²⁾. As estruturas neuronais oculares derivam do terceiro ventrículo cerebral⁽¹¹²⁾.

Tendo em conta os paralelismos descritos, especula-se que a DA poderá ser uma forma de glaucoma cerebral, dado que o stress mecânico induzido nesses espaços de pressão têm repercussões similares, respectivamente, nos tecidos neuronais intracraniano e intraocular^(112,113).

Tradicionalmente, o glaucoma é definido como uma doença ocular e a HPIO é o seu principal factor de risco^(53,111,113). No entanto, a hipertensão ocular, na ausência de lesão degenerativa, é mais comum que o glaucoma^(41,53). O NTG em algumas séries representa 50% dos diagnósticos^(41,53,92). O estudo “*Early Manifest Glaucoma Trial*” anuncia que a terapêutica hipotensora em doentes com NTG tem efeito preventivo efectivo na redução do risco de neuropatia associada à idade com glaucoma⁽⁴¹⁾. Por outro lado, algumas estimativas indicam que a degenerescência do NO pode continuar em metade dos doentes com glaucoma tratados com terapêutica anti-hipertensora^(41,92). O estudo “*Baltimore Eye Study*” concluiu que a distinção entre pressões baixa e alta no glaucoma é artificial⁽⁹²⁾. Em conjunto, estas observações sugerem que o glaucoma não é uma doença dependente da HPIO mas sim o resultado de uma hipersensibilidade neurológica à pressão, independentemente da sua magnitude⁽⁶⁶⁾. A PIO é apenas um evento agressor adicional a um terreno susceptível que envolve a acção de outros agentes etiológicos sistémicos^(59,66).

Esta teoria mecânica também tem aplicabilidade na DA⁽¹¹³⁾. A variação anormal da PIC, à semelhança da PIO no glaucoma, é considerada um importante factor de risco para eventualmente um subgrupo de DA^(67,113). A degenerescência glaucomatosa pode ser consequência do efeito directo do aumento de PIO em regiões de elevada tensão de cisalhamento, como a lâmina crivosa, com consequente lesão dos axónios das CGR^(112,113).

De modo semelhante, a elevação da PIC (HPIC) é um factor predisponente ao desenvolvimento da DA e demonstrou relação com o desenvolvimento de glaucoma⁽¹¹³⁾. As alterações degenerativas poderão resultar, pelo menos em parte, da exposição do SNC à sobrecarga mecânica induzida pela HPIC⁽¹¹³⁾. As forças de cisalhamento resultantes induzem a lesão neurológica primária agravada posteriormente por insultos degenerativos secundários, como excitotoxicidade por glutamato, toxicidade mediada pelo Ca^{2+} e isquémia⁽¹¹³⁾. A cascata molecular fisiopatológica resultante produz efeitos deletérios proporcionais à magnitude e frequência do stress mecânico incitador⁽¹¹³⁾. *In vitro*, os neurónios sujeitos a stress de cisalhamento pulsátil expressam uma activação da proteína G, da sintetase do ON, influxo de Ca^{2+} , fragmentação de DNA e síntese proteica desregulada⁽¹¹³⁾. O aumento intracelular da concentração de Ca^{2+} livre após a lesão de cultura de neurónios é sinergicamente dependente da taxa e magnitude da pressão induzida⁽¹¹³⁾.

A DA e o glaucoma são doenças crónicas neurodegenerativas associadas ao decréscimo da circulação vascular, com uma veemente associação com a idade^(109,112). A prevalência de DA aumenta com a idade⁽¹¹¹⁾. A idade avançada é um importante factor de risco de DA (risco duplica a cada 4,5 anos)⁽¹¹¹⁾. As características histológicas da DA são igualmente identificadas em idosos sem demência^(102,113). A distribuição populacional do declínio cognitivo representa um *continuum* de gravidade, no qual a

demência é o expoente máximo^(5,111). Estas observações sugerem que a DA surge no espectro ininterrupto do envelhecimento como resultado de um processo subjacente de magnitude variável⁽¹¹¹⁾.

A relação DA com a idade pode ser justificada pela PIC⁽¹¹³⁾. A exposição mecânica à PIC é permanente e cumulativa ao longo da vida^(110,113). As alterações patológicas podem adicionar-se até um limite crítico a partir do qual surge demência⁽¹¹¹⁾. A insuficiência cardíaca congestiva, a doença pulmonar obstrutiva crónica e a apneia do sono são factores predisponentes para o aumento da PIC⁽¹¹¹⁾. A sua prevalência aumenta com a idade e, conseqüentemente, poderão aumentar o risco de DA, justificando parcialmente a sua elevada prevalência nos idosos⁽¹¹¹⁾. Deste ponto de vista, o envelhecimento não é *per si* a causa de DA⁽¹¹¹⁾. O seu efeito preponderante na patogénese da DA é evidenciado indirectamente através da alteração gradativa e cumulativa da PIC. A susceptibilidade neuronal ao seu efeito mecânico determina o risco individual etário⁽¹¹¹⁾.

Existe uma enorme variedade inter-individual de PIC⁽¹¹³⁾. Num extremo, a HPIC predispõe a alterações neurodegenerativas características de DA, e noutra a PIC baixa assume reduzido impacto na evolução demencial⁽¹¹³⁾. Num estudo, a avaliação da PIC em voluntários normais revelou variabilidade inter-individual superior à intra-individual⁽¹¹³⁾. Um sub-grupo normal apresentou valores fisiológicos elevados de PIC que poderão conferir maior risco para desenvolver DA pelo stress mecânico induzido⁽¹¹³⁾. Mas o aumento isolado da PIC não é suficiente para determinar a evolução de demência⁽¹¹³⁾. Por exemplo, não há evidências descritas na literatura que patenteiem uma relação causal entre o pseudotumor cerebral (entidade idiopática associada a hipertensão benigna intracraniana) e a DA⁽¹¹³⁾. É necessário que a produção e renovação do LCR estejam comprometidas e, deste modo, diminuam a capacidade de

depuração de moléculas neurotóxicas como a β -A⁽¹¹³⁾. A circulação do LCR é normal/acelerada no pseudotumor cerebral⁽¹¹³⁾. Pelo contrário na hidrocefalia de pressão normal, a estagnação do LCR induzida pelo aumento de resistência de drenagem e posteriormente diminuição de produção, culminam com a redução da drenagem de várias macromoléculas, tais como a β -A e Tau^(110,111,113). A avaliação anatomo-patológica de biópsias corticais revela que 30 a 50% dos doentes exibem as alterações histológicas características de DA e os doentes com manifestações clínicas de demência grave apresentam em 75% dos casos DA⁽¹¹³⁾. Alterações similares na dinâmica circulatória de LCR foram demonstradas na DA^(112,113).

O aumento crónico da PIC provoca diminuição da produção de LCR^(112,113). Estudos em modelos animais submetidos a HPIC crónica apresentavam diminuição do efluxo neuroepitelial de cloro com conseqüente diminuição da circulação hídrica e, deste modo, da produção de LCR^(112,113). A hidrocefalia crónica danifica o neuroepitélio secretor dos plexos coroideus^(111,113). A ventriculomegalia e elevações transitórias de PIC induzem nestes uma resposta compensatória, promovendo a reabsorção iónica via co-transportador Na-K-2Cl, isoforma-1 (expressa na membrana apical das células epiteliais dos plexos coroideus)⁽¹¹³⁾. Alterações degenerativas dos plexos coroideus e redução da secreção de LCR são alterações histofisiológicas relacionadas com o envelhecimento e na sua expressão máxima com a DA⁽¹¹³⁾. Estudos revelaram que as alterações degenerativas nos plexos (atrofia epitelial, diminuição da espessura da membrana basal epitelial e fibrose estromal) poderão ser as primeiras manifestações anatomo-patológicas de DA⁽¹¹³⁾.

Assim, na DA, a drenagem limitada do LCR provocada pela agregação em placas de β -A e Tau leva a uma diminuição da circulação de LCR e a um aumento de PIC com conseqüente *feedback* negativo sobre os plexos coroideus, responsável pela

diminuição de produção de LCR, completando um ciclo vicioso de depuração diminuída de fluidos extracelulares e efectiva acumulação acelerada de substâncias neurotóxicas^(112,113).

Numa investigação clínica recente (29 doentes com DA ligeira a moderada), verificou-se que a renovação activa de LCR, através de um anastomose ventriculoperitoneal de baixo fluxo, atrasa a progressão de demência em doentes com DA, pela drenagem gradual das neurotoxinas⁽⁹¹⁾. Os doentes foram avaliados e monitorizados durante um ano e verificou-se a estabilização do grupo-teste e um declínio progressivo do grupo de controlo^(91,111). O estudo revelou níveis inferiores de proteínas neurotóxicas potenciais no LCR, tais como MAP- tau e β -A no grupo com anastomose^(91,111).

Apesar destes resultados determinados experimental e clinicamente, a teoria mecânica que rotula a DA como uma forma de glaucoma é especulativa e controversa⁽¹¹³⁾. Indicia a necessidade de estudos clínicos prospectivos randomizados que avaliam o risco de desenvolvimento de DA pela manipulação de LCR⁽¹¹¹⁾. A pressão do LCR é estável na idade adulta no intervalo de normalidade de 5-15mmHg⁽¹¹³⁾. O espectro da PIC altera-se com a evolução da DA⁽¹¹⁴⁾. Na fase inicial e ligeira da DA, os doentes são significativamente mais jovens e apresentam HPIC⁽¹¹²⁾. Doentes HPIC apresentam um expressivo menor grau de demência do que os que não tem PIC alterada^(111,112). Neste contexto, considera-se que a HPIC é uma condição pré-existente promotora de DA⁽¹¹³⁾. Com a gradativa progressão da patologia, por mecanismos compensatórios como distensão ventricular e diminuição da produção de LCR, a pressão retoma a valores normais/baixos⁽¹¹¹⁾. Assim, as formas mais graves de DA estão relacionadas com valores menores de PIC devido à atrofia cerebral moderada a severa⁽¹¹¹⁾.

Estudos revelaram uma correlação inversamente proporcional de PIC/DA em sub-grupos de pressão^(109,111). Um sub-grupo significativo de doentes com DA apresenta PIC muito baixa⁽¹¹¹⁾. Evidências recentes atestam que a redução da pressão num sub-grupo de DA grave poderá ser a chave fisiopatológica que define a elevada taxa de comorbilidade de glaucoma na DA⁽¹¹¹⁾. Um estudo retrospectivo caso-controlo, demonstrou uma intrigante observação: a pressão média de LCR é mais baixa (33%) em doentes com GPAA (9,2) comparativamente à população geral de controlo não glaucomatosa (13, $p=0.00005$)^(109,111).

A pressão diferencial trans-lâmina crivosa (PDLC) anormalmente alta (resultante da relação PIC/PIO: PIC baixa, PIO alta, ou ambas) poderá assomar todo o processo patogénico glaucomatoso⁽¹¹²⁾. Adicionalmente verificou-se uma elevada incidência de HPIO na DA⁽¹¹¹⁾. O processo de destruição celular pode ser desencadeado por alterações nos axónios das CGR a nível da lâmina crivosa, na qual ocorre uma interrupção do fluxo axoplasmático retrógrado e anterógrado, bloqueando a chegada de neurotrofinas indispensáveis para a manutenção dos corpos celulares e promovendo a acumulação de glutamato e outros aminoácidos excitatórios^(59,112).

O PDLC resultante pode ser o mecanismo fulcral que justifica o maior risco de glaucoma em doentes com DA⁽¹¹²⁾. A lâmina crivosa actua como barreira de pressão entre os espaços de PIO (10-21mmHg) e espaço de PIC (5-15mmHg)⁽¹¹¹⁾. Numa perspectiva mecânica, a força directamente aplicada na lâmina crivosa é similar se a PIC for baixa ou a PIO alta⁽¹¹¹⁾. A PIO, PIC e PDLC estão correlacionadas com a relação escavação/disco óptico (E/D), importante parâmetro de avaliação de lesão glaucomatosa⁽¹¹⁵⁾. Estudos recentes evidenciaram uma correlação entre E/D com a PIC baixa⁽¹¹²⁾. A DA moderada a grave associa-se a PIC baixa e PIO normal/ alta⁽¹¹²⁾. A pressão elevada na lâmina crivosa produz lesão glaucomatosa numa correlação

dependente da intensidade e duração no glaucoma experimental^(111,113). Deste modo, os doentes com DA têm maior risco manifesto de desenvolver glaucoma⁽¹¹¹⁾.

Pelos seus efeitos cumulativos, as formas intermitentes e repetidas de aumento da PIC, à semelhança das crónicas e constantes, podem desencadear similar falência da cascata circulatória de LCR e, potencialmente, conduzir ao desenvolvimento de DA⁽¹¹⁰⁾. Uma grande variedade de actividades, tais como culturismo, músicos de instrumentos de sopro e vidreiros estão associadas a uma reiterada manobra de Valsalva, pelo que podem originar HPIC com impacto sobre a hemodinâmica cerebral, isto é, uma diminuição do retorno venoso com conseqüente retenção sanguínea na cavidade craneana^(110,112).

Os alicerces da teoria pressória na DA, particularmente a potencial influência da HPIC intermitente, têm origem em estudos relativos ao glaucoma⁽¹¹⁰⁾. A PIO, principal factor de risco efectivamente confirmado, é vulnerável à manobra de Valsalva⁽¹¹⁰⁾. A indução mecânica pulsátil é mais devastadora que a constante⁽¹¹²⁾. No glaucoma, as alterações circadianas da PIO expõem o nervo óptico a variações da sobrecarga mecânica proporcionais à perda funcional e superiores à verificada com níveis de pressão constante⁽¹¹²⁾.

Um estudo que avaliou a associação entre tocar instrumentos de sopro, PIO e glaucoma demonstrou que os músicos de instrumentos de sopro de alta resistência, com vários anos de prática, apresentam um pequeno mas significativo aumento da incidência de alterações glaucomatosas comparativamente a outros músicos⁽⁸⁹⁾. A avaliação funcional campimétrica destes músicos revela defeitos acumulados e proporcionais ao número de horas de prática⁽⁸⁹⁾. Especula-se que a acção da intermitente/crónica da HPIO durante aquela actividade pode culminar em glaucoma⁽⁸⁹⁾.

Contudo, estudos sugerem também a ligação do esforço de Valsalva significativo e repetido ao NTG^(110,112). Numa avaliação retrospectiva de registos médicos constatou-se que 45% dos doentes com NTG eram expostos a um potencial aumento da PIO clinicamente indetectável e induzido por condições que causam elevação da pressão intra-abdominal e intra-torácica, tais como, tocar instrumentos de sopro de elevada resistência, halterofilismo, asma/tosse crónica, obstrução do sistema urinário e obstipação (comparativamente com 11% no glaucoma HPIO e grupo de controlo)^(110,112).

A coexistência de alterações patológicas relacionadas com a DA em doentes com NTG, no contexto de uma exaustiva utilização da manobra de Valsalva, sugere que esta pode ser um factor de risco comum a ambas, mediante alterações hemodinâmicas no fluxo sanguíneo regional^(112,113).

Em indivíduos saudáveis, o fluxo sanguíneo ocular pulsátil é significativamente reduzido durante a manobra de Valsalva e proporcional à elevação da pressão intratorácica⁽¹¹²⁾. A posição ortostática associada a expiração forçada contra glote encerrada pode também comprometer de modo crítico a perfusão cerebral⁽¹¹²⁾. Estudos epidemiológicos demonstram que praticamente todos os factores de risco aludidos à DA apresentam um componente vascular que determina uma redução da perfusão⁽¹¹²⁾.

A PIO e a PIC apresentam intervalos fisiológicos similares e idêntica reacção a alterações de pressão intra-torácica e intra-abdominal, em consonância com o conceito contemporâneo prevalente da influência da disfunção vascular na patogénese de ambas as patologias, NTG e DA^(8,9,112).

A influência de variações do fluxo sanguíneo do nervo óptico/retina no glaucoma não está substancialmente esclarecida⁽⁹⁾. No entanto, de acordo com a teoria vascular, o glaucoma pode ser originado por compromisso na perfusão do nervo

óptico^(9,59). Evidências epidemiológicas indicam que a degenerescência glaucomatosa pode ser consequência da hipoperfusão do disco óptico por acção da HPIO isolada ou concomitante com outros factores de risco vasculares^(9,59). O fluxo sanguíneo do disco óptico depende da inerente pressão de perfusão, resultante da relação entre pressão arterial e pressão intraocular ($PP = TA - PIO$)^(9,59). Em circunstâncias normais, existem mecanismos de autorregulação vascular do disco óptico que permitem manter a pressão de perfusão adequada, mesmo com uma elevação moderada da PIO, e prevenir a lesão oligoémica das CGR^(9,59). No glaucoma, a insuficiente autorregulação do fluxo sanguíneo pode induzir isquémia secundária à compressão microvascular, aumentando a vulnerabilidade das células CGR e das células gliais^(9,59). As CGR toleram graus ligeiros de insuficiência vascular, contudo associada a stress metabólico, aumento de PIO ou diminuição da perfusão sistémica, pode ocorrer uma lesão glaucomatosa⁽⁸⁶⁾. A redução bioenergética mitocondrial, determinada pela isquémia e reperfusão secundária (hipóxia), é insuficiente para suprimir as exigentes necessidades de condução neural de fibras desmielinizadas e, em associação com o aumento de glutamato, compromete a integridade morfo-funcional das CGR⁽⁸⁶⁾. Estes eventos representam os iniciadores primários da morte das CGR^(18,104).

Estudos revelam semelhanças no fluxo sanguíneo cerebral em doentes de glaucoma e na DA, correlacionando a elevada taxa de associação de ambas⁽⁹⁴⁾. O padrão de perfusão característico na DA é definido pelo decréscimo progressivo de fluxo sanguíneo do lobo parietal para o temporal⁽⁹⁴⁾. No estadio precoce de DA verifica-se a diminuição da velocidade de fluxo no território de perfusão da artéria cerebral média⁽⁹⁴⁾. Um estudo cohort observacional concluiu que 22,6% dos doentes com glaucoma, e com uma taxa superior de progressão dos defeitos campimétricos,

apresentam um padrão de perfusão cerebral (PET-CT) comparável ao da DA, concluindo que determinado sub-tipo de NTG poderá partilhar um mecanismo patológico comum PIO-independente com DA⁽⁹⁴⁾.

Na DA, as alterações vasculares cerebrais constituem um dos sinais patológicos mais precoces no processo de disfunção cognitiva, precedendo a manifestação clínica de demência⁽⁹⁴⁾. Os mecanismos de hipoperfusão responsáveis pela cascata apoptótica neuronal, secundários ao anormal fluxo sanguíneo determinado pelo significativo estreitamento vascular, são igualmente uma manifestação retiniana inicial na DA⁽⁴⁾. Estudos clínicos com avaliação imagiológica estabelecem a correlação entre a significativa diminuição do fluxo sanguíneo retiniano e os mecanismos de redução da irrigação sanguínea cerebral⁽⁹⁴⁾.

Estudos revelaram a insuficiência vascular localizada no glaucoma como factor de risco interligado à elevação relativa ou absoluta da PIO^(9,59,86). A redução do fluxo sanguíneo no nervo óptico induzida pela aplicação de endotelina-1 vasoactiva pode resultar em morte das CGR na ausência de HPIO^(9,59). A expressão de factor indutor de hipóxia (HIF-1a) está aumentada no disco óptico e na retina glaucomatosa humana e promove a disfunção microvascular isquémica⁽⁵⁹⁾.

Alegadamente, condições relacionadas com a hipoperfusão/vasospasmo, como o fenómeno de Raynaud e a *migraine* estão clinicamente associados a NTG^(14,27,59). Estas observações sugerem que os doentes com NTG podem desenvolver degenerescência glaucomatosa, pelo menos em parte devido ao vasoespasmo e diminuição da perfusão do nervo óptico^(14,27).

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BEC) *per os* têm sido avaliados como terapia potencial para o NTG porque podem melhorar a perfusão

do nervo óptico através da vasodilatação cerebral⁽⁵⁹⁾. Estudos clínicos prospectivos constataram que atrasam a progressão do NTG, com relativos benefícios estruturais e funcionais (campimetria e sensibilidade de contraste)⁽⁵⁹⁾. No entanto, o risco de efeitos adversos graves, como hipotensão arterial sistémica, proíbe a aplicação generalizada desta classe farmacológica no tratamento do glaucoma⁽⁵⁹⁾. Na verdade, a hipotensão nocturna secundária a medicamentos anti-hipertensores tem sido associada à perda de campo visual em doentes com NTG⁽⁵⁹⁾.

Dados epidemiológicos consideram a hipotensão arterial sistémica (sobretudo oscilações circadianas com acentuada diminuição nocturna) e a conseqüente baixa pressão de perfusão ocular estimada como factores de risco significativo para o desenvolvimento e progressão do glaucoma⁽⁵⁹⁾. A magnitude da diminuição nocturna da pressão arterial correlaciona-se com a progressão dos defeitos campimétricos⁽⁵⁹⁾. Todavia, apesar do aparente efeito protector inicial da HTA, a longo prazo a microangiopatia, resultante da sua influência sustentada e prolongada, diminui o fluxo sanguíneo ocular e produz efeitos nefastos na retina e nervo óptico⁽⁵⁹⁾.

A pressão arterial sistémica actua de forma semelhante em ambas as doenças⁽⁶⁷⁾. A HTA na meia-idade é um factor de risco para o desenvolvimento de demência⁽⁵⁹⁾. No entanto, o envelhecimento altera esta relação, verificando-se que após os 75 anos de idade, a pressão arterial muito baixa (principalmente a pressão diastólica) também pode ser um factor de risco para a DA⁽⁵⁹⁾. Idosos com pressão arterial diastólica persistentemente inferior a 70mmHg têm o dobro da propensão para desenvolver subsequentemente DA, comparativamente com aqueles com uma pressão diastólica entre 71-98 mm Hg. Nesta faixa etária, uma ligeira a moderada elevação da pressão arterial sistólica (140-179 mmHg) associa-se a um risco reduzido de desenvolver DA.

O desempenho cognitivo é geralmente mais baixo em doentes com prévia HTA. Um estudo longitudinal revelou que doentes com DA (idade entre os 79 e 85 anos) apresentavam, 10 a 15 anos antes, valores significativamente mais elevados de pressão, que reduziram espontaneamente 1 a 2 anos antes do início da DA.

Uma investigação recente sugere que os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA), que atravessam a barreira hemato-encefálica, poderão ter papel protector no desenvolvimento da DA, dado que podem diferir o declínio cognitivo na doença leve a moderada⁽⁴³⁾. Os doentes com HTA medicados com perindopril e captopril apresentaram menor progressão da doença do que os medicados com IECAs que não atravessam a barreira hemato-encefálica, tais como o enalapril ou o imidapril ou com um BEC^(43,66). Os IECAs são benéficos não só na prevenção mas, também, no tratamento da DA leve a moderada⁽⁴³⁾.

Por outro lado, um ensaio clínico demonstrou que os IECAs reduzem a PIO em doentes com HPIO e GPAA^(43,66). Uma avaliação retrospectiva de 63 doentes revelou a influência positiva de IECAs nos defeitos dos campos visuais em doentes com NTG (comparativamente a grupos controlo e medicado com outros anti-hipertensores)⁽⁴³⁾. Parece não existir correlação entre a perda de CV e a PIO⁽⁴³⁾.

O benefício verificado com a terapêutica de longa duração com IECA é justificado pelo seu mecanismo de acção⁽⁴³⁾. Os valores plasmáticos de bradicinina aumentam e, através de receptores bradicinina B2, protegem da neurotoxicidade induzida pelo glutamato⁽⁴³⁾. A bradicinina endógena está diminuída nos doentes com NTG⁽⁴³⁾. Por outro lado, a diminuição de angiotensina II induzida pode ter efeitos benéficos na diminuição da produção do anião superóxido vascular e, deste modo, no mecanismo oxidativo⁽⁴³⁾.

Histopatologia, anatomia e função

A cascata de alterações moleculares descritas traduz-se em modificações histopatológicas características e partilhadas entre o glaucoma e a DA.

A retina neuro-sensorial deriva embriologicamente do tubo neural, precursor comum às estruturas nervosas centrais, constituindo, deste modo, parte integrante anatómica e, por conseguinte, funcional do SNC^(8,35).

A perda funcional no glaucoma através da degenerescência das CGR e dos seus axónios, representa uma substancial perda da actividade neural cerebral, dado que, inclui múltiplas conexões com áreas corticais interligadas que representam a função visual⁽⁸⁾.

Porém, classicamente considerava-se, como principal alvo fisiopatológico no glaucoma, o conjunto de 1,5 milhões de neurónios (CGR), cujos axónios constituem o nervo óptico, responsável pelo efluxo ocular sensorial^(8,18). Da perda neuronal por apoptose e excitotoxicidade decorrentes dos processos de LN primária e secundária, resulta perda do corpo celular das CGR, adelgaçamento da CFNR, perda de FNNO e, em casos mais avançados, alterações nas células horizontais e perda de fotorreceptores⁽¹⁸⁾. Neste sentido, o glaucoma era geralmente considerado uma doença exclusivamente ocular pelo que, esta percepção monopolizou a atenção dos estudos para o olho, impedindo a compreensão mais efectiva da patologia⁽¹⁸⁾.

O exame fundoscópico do DO pode apenas representar uma janela muito pequena da doença⁽⁴⁰⁾. As alterações glaucomatosas estendem-se desde a retina até ao córtex visual⁽⁴⁰⁾. De facto, quando defeitos de campo visual são detectados já poderão coexistir alterações patológicas no SNC⁽⁴¹⁾. Na realidade, os axónios das CGR apresentam uma localização maioritariamente extraocular e é aí que investigações mais recentes sobre glaucoma têm centrado as atenções^(8,18,35,39).

Actualmente, considera-se que a disfunção do glaucoma resulta da morte de CGR associada a atrofia e degenerescência axonal que se estende até aos centros visuais cerebrais⁽⁴⁰⁾. Os estímulos luminosos recebidos pelos fotorreceptores são transduzidos às CGR, através de neurónios intermediários - células bipolares, horizontais e amácrinas⁽³⁵⁾. A informação visual é posteriormente transmitida ao córtex visual e regiões corticais superiores pelas vias visuais - NO, tracto óptico e NGL do tálamo⁽³⁵⁾.

As vias visuais, correlacionadas com os respectivos tipos de CGR, estão anatomicamente organizados em 6 camadas principais (2,3 e 5- ipsilateral; 1,4 e 6 contralateral), constituindo 3 canais major de visão: parvocelular (cor verde-vermelho, 3-6 dorsal); magnocelular (reconhecimento espacial e movimento, 1-2 ventral); e coniocelular (informação cromática azul/amarelo, 4-5)^(5,35,37,39). Aproximadamente 90% das CGR projectam-se no NGL, importante centro óptico processador primário localizado profundamente no cérebro⁽³⁵⁾.

A degenerescência trans-sináptica é a forma de disseminação das patologias neurodegenerativas, isto é, transmissão dos neurónios lesionados para os saudáveis adjacentes através das conexões nervosas ao longo de vias neurais anatómicas e funcionais específicas^(37,40). Esta forma de disseminação é bem documentada na DA e, mais recentemente, também foi descrita no glaucoma experimental e clínico^(37,40).

Não existe equivalência topográfica absoluta entre os eventos degenerativos moleculares e as respectivas alterações estruturais resultantes^(8,40). A escavação glaucomatosa permanece um dos elementos fundoscópicos essenciais de diagnóstico de glaucoma, no entanto, permanece obscuro se as alterações no disco óptico são o evento patológico inicial que precipita a morte de CGR ou, pelo contrário, se a lesão letal glaucomatosa de CGR induz as alterações características no disco óptico⁽⁵⁹⁾. É, contudo,

consensual que as zonas activas sinápticas são vulneráveis à degenerescência independentemente do local de lesão neuronal inicial⁽⁴⁰⁾.

Nas doenças neurodegenerativas, o défice de transporte axonal precede e agrava a degenerescência axonal e somática^(8,40). Alterações metabólicas, moleculares e estruturais do citoesqueleto condicionam o transporte axonal produzindo défices distantes do evento inicial⁽⁸⁾. No glaucoma ocorre degenerescência de todos os compartimentos das CGR – corpo celular, axónios e dendrites^(12,26,40).

A expressão clínica estrutural característica resulta da perda de axónios no disco óptico⁽⁸⁾. O défice axonal parece preceder a perda somática de CGR na retina^(8,26). A inactivação do gene Bax pró-apoptótico em modelos animais transgénico DBA2J e de DA previne a disfunção somática mas não reduz a progressão da degenerescência axonal, permitindo concluir que a lesão axonal e somática são compartimentadas^(8,18,26). A degenerescência axonal secundária a disfunção do transporte axonal na lâmina crivosa ocorre de modo precoce e progressivo, inicialmente na porção distal do nervo óptico, na projecção de CGR no cérebro, e eventualmente em centros cerebrais centrais^(8,12,18,26).

O nervo óptico é o local primário de dramáticas alterações constitucionais, a nível da matriz extracelular da lâmina crivosa^(8,12,105). Deste modo, no disco óptico, as fibras desmielinizadas das CGR estão putativamente mais vulneráveis a insultos mecânicos^(8,12,112).

No glaucoma em primatas, a avaliação anatomo-patológica revela importantes alterações degenerativas no NGL⁽⁴⁰⁾. A HPIO crónica induz lesão nos neurónios no NGL - encurtamento e perda de neurónios e alterações dendríticas significativas^(26,40). O transporte de organelos e substâncias metabólicas ao longo do axónio pode ser parcialmente obstruído pela elevação moderada de PIO na região da lâmina crivosa, nervo óptico, ou NGL^(8,12,40). A lesão distal em estágios precoces de glaucoma foi

descrita num modelo animal^(18,26,105). A perda de transporte progride proximalmente antes da degenerescência axonal^(26,41,59). Tal como em outras patologias neurodegenerativas, existem evidências crescentes de alterações morfológicas precoces nos centros visuais no glaucoma, como o decréscimo qualitativo e quantitativo da arquitectura dendrítica^(40,105). Apenas posteriormente ocorre uma redução da espessura axonal e dimensional do corpo celular, sugerindo uma relação directa entre patologia dendrítica e disfunção visual^(8,26,37). Assim, os mecanismos envolvidos ainda não estão esclarecidos, mas a redução do transporte axoplasmático representa um contributo referenciável^(8,105).

A avaliação neuroimagiológica por ressonância magnética nuclear (RMN) e ressonância magnética funcional (BOLD) permitiram a visualização e detecção de alterações no NGL, via geniculo-cortical e córtex visual, associados a défice funcional em doentes com glaucoma^(40,92,112). As avaliações tridimensional e experimental *in vitro* revelam uma significativa degenerescência neural, alterações anatómicas nas vias magnocelular e parvocelular com projecções para o córtex visual, associadas a aparentes alterações neuro-histoquímicas também dos neurónios coniocelulares⁽⁴⁰⁾.

A disfunção transsináptica nos neurónios do NGL pode ser induzida experimentalmente após lesão (na ausência de morte celular detectável) das CGR^(12,40,59). A lesão glaucomatosa do nervo óptico parece ser proporcional à degenerescência das vias magnocelular e parvocelular, isto é, o encurtamento específico de neurónios e as suas dendrites nas vias magno e parvocelular associa-se à perda de fibras axonais no nervo óptico^(37,40). O complexo dendrítico está reduzido em 47% e 41% respectivamente nas camadas magnocelular e parvocelular^(40,112). A nível do córtex visual primário de doentes com glaucoma também se identificam alterações metabólicas sugestivas de alterações degenerativas corticais (redução da actividade mitocondrial)⁽⁵⁴⁾.

A perimetria de frequência dupla permite a detecção do envolvimento da via visual magnocelular e, deste modo, o diagnóstico mais precoce de glaucoma do que a perimetria estática computadorizada tradicional⁽⁹⁰⁾.

Também no glaucoma humano, a avaliação *post-mortem* do sistema visual correlaciona os defeitos de campos visuais prévios com a lesão do nervo óptico, assim como, a degenerescência neuropatológica do nervo óptico intracraniano, NGL e córtex visual^(5,67).

Em consonância com a perda funcional (campo visual), foram detectadas, no córtex visual primário de doentes com glaucoma, alterações no fluxo sanguíneo evidenciadas por RMN funcional, através de variações significativas nos níveis de oxigénio⁽⁷⁸⁾. O padrão de perfusão cerebral de doentes com glaucoma com alta taxa de progressão no defeito de campo visual é similar ao gradiente decrescente parieto-temporal característico da DA⁽⁹⁴⁾.

A disseminação transsináptica da patologia para neurónios do SNC visual é semelhante a outras doenças neurodegenerativas⁽⁴⁰⁾. Dado que a retina e vias ópticas constituem parte do SNC, não é surpreendente que glaucoma partilhe semelhanças epidemiológicas e fisiopatológicas com outras patologias neurodegenerativas como a DA⁽⁴⁰⁾.

A disfunção visual clínica é frequentemente descrita nas fases iniciais da DA, previamente ao estabelecimento definitivo do diagnóstico^(35,40,81). Era classicamente atribuída a alterações do córtex visual primário ou áreas corticais superiores associadas⁽³⁵⁾. Todavia, evidências crescentes revelam que a degenerescência pré-cortical representa um papel igualmente importante^(50,81).

As características histopatológicas do parênquima cerebral na DA incluem depósitos fibrilares amilóides vasculares cortico-meníngeos e, sobretudo, diferentes

tipos de placas senis, acumulação de filamentos anormais da proteína tau e conseqüente formação de NFT associados à perda neuronal e sináptica, activação glial e inflamação^(35,40,50).

Apesar de as alterações patológicas iniciais da DA serem descritos no córtex entorrinal e no complexo do hipocampo, evidências crescentes comprovam que o olho e a retina em particular também são afectados^(35,82). Estudos post-mortem fornecem evidências concludentes de alterações neuroretinianas específicas na DA, distintas das observadas normalmente com o envelhecimento⁽⁸²⁾.

A variante visual de DA, caracterizada por perda de campos visuais homónimos, é classicamente associada à hipoperfusão de áreas corticais parieto-occipitais⁽⁶³⁾. A histopatologia tanatológica da retina e do nervo óptico em doentes com DA revelou que os sintomas visuais podem também ser atribuídos a alterações neuroretinianas específicas da DA, distintas das observadas normalmente com o envelhecimento tais como: degenerescência axonal generalizada no nervo óptico associada à redução da CFN da retina, por significativa redução quantitativa de CGR predominantemente nos quadrantes temporais; aumento do número de astrócitos (relação astrócitos/neurónios elevada); aumento da escavação do disco óptico com redução da área/volume do anel neuroretiniano; estreitamento e tortuosidade vascular retiniana com redução do fluxo sanguíneo; aumento da imunoreactividade a APP, β -A e Tau no EPR e nas CGR; e redução da espessura macular e volume total (com correlação significativa com a gravidade/prognóstico da doença)^(35,51,42,77,78,82). Tal como no glaucoma, o nervo óptico na DA revela perda predominante de axónios das células magnocelulares⁽³⁵⁾. Estudos sugerem que na DA o NO é menos resistente a elevação de PIO⁽³⁵⁾. A HPIO precipita alterações estruturais e constitucionais no disco óptico⁽³⁵⁾

Na DA, a disfunção de transporte axonal verificada nos estádios iniciais condiciona a produção de peptídeo β -A nos terminais axonais e a consequente perda de conexões sinápticas⁽³⁵⁾. Estas alterações precedem a perda em larga escala de neurónios, característica da doença⁽³⁵⁾. A patologia dendrítica também foi demonstrada na DA^(35,26,40). A presença de placas neuríticas provoca alterações significativas na morfologia dendrítica. As alterações sinápticas também são proeminentes na DA^(26,40). Num modelo animal evidenciou-se a acumulação de β -A nas CGR em ratos⁽⁴⁰⁾. No entanto, um estudo controverso refere que a degenerescência neurofibrilar microangiopática amilóide do nervo óptico ocorre apenas no segmento intra-craniano e não na retina na DA^(4,37).

Os axónios de CGR, tal como outros axónios de SNC, normalmente transportam APP para regiões sinápticas⁽⁸⁾. Também na retina glaucomatosa ocorre pelo transporte anormal axonal e acumulação de elevados níveis de APP⁽⁸⁾.

As modernas tecnologias imagiológicas são promissoras no diagnóstico de DA^(32,35). O OCT é um método auxiliar imagiológico de diagnóstico não invasivo, adequado para avaliação em tempo real da espessura da RFNL^(35,51,78). Estudos clínicos revelaram, à semelhança do glaucoma, no estágio precoce do défice cognitivo ligeiro (DCL) na DA, uma significativa redução da espessura da RFNL peripapilar, quando comparado com o grupo de controlo (diminuição de 25% de CGR, CNFR nas regiões foveola/parafoveal, relação significativa com disfunção funcional demonstrada por PERG)^(32,35,37,51). O OCT é sugerido por alguns estudos como um método adjuvante adequado para avaliação de DCL^(32,101). No entanto, a sua utilidade no diagnóstico de DA não foi invariavelmente demonstrada em diferentes estudos^(32,101).

A “Detection of Apoptosing Retinal Cells” (DARC), uma moderna metodologia de imagem desenvolvida para detecção *in vivo* da apoptose, surge como uma mais-valia

no diagnóstico de glaucoma, dado que permite detectar a nível celular este fenómeno em fases muito precoces^(15,16,33,34).

Estudos ultraestruturais demonstraram o espectro de alterações intracelulares idêntico ao encontrado no glaucoma: nas fases iniciais, um citoplasma pálido, aumento de volume mitocondrial e do retículo endoplasmático, núcleo pálido com cromatina dispersa; nas fases tardias, vacuolização citoplasmática e agregação da cromatina⁽³⁵⁾.

As alterações oculares não retinanas na DA incluem, pelo mesmo mecanismo fisiopatológico, a deposição de β -A₁₋₄₂ e β -A₁₋₄₀ no cristalino e no humor aquoso comparável à existente no córtex e no LCR⁽²⁰⁾. A opacificação do cristalino por deposição das células fibrilares supranucleares β -A, assim como a expressão de proteases processadoras de β -A (B- e Y-secretases), foram demonstradas em modelos transgênicos de DA e poderão justificar a maior ocorrência de cataratas nesta doença^(20,32). Num modelo animal de glaucoma, a redução dos depósitos de β -A das CGR é eficaz na redução da apoptose⁽³²⁾.

Considera-se que, possivelmente, a dificuldade com a sensibilidade/contraste, a percepção de movimento, relação e o reconhecimento espacial poderão resultar de anomalias na retina (CGR, RNFL) e que as dificuldades de leitura, procura de objectos, assim como o reconhecimento (percepção de cor, memória e atenção visual, percepção de movimento e profundidade) são da responsabilidade do córtex primário^(35,37,50). No entanto, outros estudos não confirmam esta hipótese e apresentam resultados contraditórios⁽¹⁸⁾.

A mensuração campimétrica automática na DA moderada revela a perda de CV segundo um padrão característico de glaucoma e, recentemente, foi demonstrado que a

essa perda poderá ser muito mais pronunciada e progressiva na DA que no glaucoma^(18,35,43).

Neuroprotecção

O tratamento efectivamente validado para o glaucoma baseia-se exclusivamente no controlo farmacológico ou cirúrgico da PIO⁽⁴¹⁾. Todavia, os recentes conhecimentos a respeito da etiopatogenia bioquímica inerente ao glaucoma e à DA, abriram novas perspectivas para a sua abordagem terapêutica⁽⁶⁶⁾. A neuroprotecção no glaucoma visa prevenir ou diferir a morte das CGR interrompendo os processos destrutivos responsáveis pela lesão primária ou preservando as células que sobreviveram à agressão inicial e que seriam vítimas de degenerescência secundária, mantendo as suas características morfológicas e funcionais⁽⁶⁶⁾.

O contributo de fármacos potencialmente neuroprotectores deriva de estudos sobre neuroprotecção a nível do SNC^(5,90). A neuroprotecção pode ocorrer em três níveis: extracelular, pela inactivação ou bloqueio dos mediadores da LN secundária e pela modulação das células imunitárias; na superfície de membrana celular, pelo bloqueio dos receptores de superfície das CGR para os mediadores da LN secundária; intracelular, pela activação dos genes envolvidos na regulação do ciclo celular (compostos anti-apoptóticos)⁽⁶⁶⁾.

A nível extracelular, o neuroprotector MK801, o canabinóide HU201 e os glicocorticóides têm uma acção inibitória da morte de CGR induzidas por isquémia, assim como, possuem capacidade de modulação das células imunitárias⁽⁶⁶⁾. A acção neuroprotectora dos glicocorticóides inclui também a inibição da peroxidação lipídica⁽⁶⁶⁾. Os inibidores dos mediadores da LN secundária, inibidores da liberação do glutamato (riluzol), antagonistas poliamínicos (eliprodil), agentes antioxidantes

(selegina, dopamina, manganês) e inibidores do ON (gangliosídeos e inibidores de radicais livres) têm demonstrado actividade neuroprotectora⁽⁶⁶⁾.

A nível da membrana celular, a neuroregulação da apoptose Ca^{2+} induzida é desempenhada pela acção nos receptores de glutamato-NMDA por agentes bloqueadores (MK801, a memantina e outros análogos mais recentes), antagonistas competitivos (selfotel e outros antagonistas poliamínicos), moduladores (magnésio, memantina e óxido nítrico) ou inibidores do receptor de glicina^(11,66). O emprego de BEC (nitradipina, o diltiazem, o verapamil e a nicardipina) tem sido extensamente investigado pela sua acção no reequilíbrio iónico e de potencial eléctrico transmembranar⁽⁶⁶⁾. Contudo, a redução da pressão de perfusão e a consequente possibilidade de isquémia do nervo óptico limita a sua utilização⁽⁶⁶⁾.

A nível intracelular, preconiza-se o controlo do ciclo genético que regula o processo de apoptose através da activação dos genes bcl e a inibição do gene p53, acção anti-apoptótica conseguida com agentes neurotróficos como o BFGF (“Basic Fibroblast Growth Factor”), o BDNF (“Brain Derived Neurotrophic Factor”), e o CNTF (“Ciliary Neurotrophic Factor”) ^(590,66,103). Por outro lado, com intuito similar, podem ser utilizados vectores virais para a inoculação de moléculas promotoras do ciclo celular de modo a impedir a apoptose⁽⁶⁶⁾.

Tem sido sugerido que a brimonidina pode inibir directamente os mecanismos normais de apoptose⁽⁶⁶⁾. Os fármacos α_2 -adrenérgicos tópicos (apraclonidina e brimonidina) são eficazes na redução da PIO principalmente pela diminuição da produção de humor aquoso⁽⁵⁹⁾. Porém, a brimonidina pode ser neuroprotectora por um mecanismo adicional de bloqueio da excitotoxicidade por glutamato⁽⁵⁹⁾. Extratos de *ginkgo biloba* têm potenciais efeitos benéficos cognitivos pelo que, embora sem o apoio de estudos científicos importantes, a evidência de um ensaio clínico

justifica a sua utilização em diversas patologias, incluindo a DA⁽⁵⁹⁾. O mecanismo de acção do princípio activo ou componentes de *ginkgo biloba* não está definido, embora se considere que influencia diversos processos biológicos através mecanismos de sinalização intracelular e neutralização de ROS⁽⁵⁹⁾. Foi testada num modelo animal de glaucoma com elevação moderada da PIO⁽⁵⁹⁾. Constatou-se que reduz a perda de CGR comparativamente ao grupo de controlo, apesar de terem PIOs semelhantes⁽⁵⁹⁾. Um ensaio clínico prospectivo revelou um efeito benéfico sobre a perda preexistente de campo visual em NTG⁽⁵⁹⁾.

A aplicação clínica bem sucedida destas estratégias de neuroprotecção no glaucoma constitui um desafio devido à dificuldade de cumprir alguns requisitos numa doença crónica, insidiosa e progressiva, na qual demonstrar algum benefício significativo pode demorar vários anos⁽⁵⁹⁾. As diversas modalidades devem ter uma base científica, pelo que, devem ser realizados ensaios clínicos para demonstrar o perfil de eficácia e segurança do agente neuroprotector^(59,88).

Avaliação retrospectiva do binómio Glaucoma-Doença de Alzheimer

HUC-EPE (2000-2010)

Introdução

Múltiplas evidências fisiopatológicas alvitraram uma associação entre o glaucoma e a DA. Estudos epidemiológicos desenvolvidos em diferentes populações, em consonância com estudos laboratoriais e ensaios clínicos, anunciam que estas doenças poderão representar apresentações diferentes, de acordo com a sua topografia específica, de uma mesma doença neurodegenerativa.

Objectivos

Avaliação observacional retrospectiva da incidência e caracterização do glaucoma em doentes com DA assistidos nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC).

Material e métodos

O estudo foi produzido através da análise dos processos clínicos dos doentes com o diagnóstico provável ou definitivo de DA, no período entre 2000 e 2010, e constantes nos ficheiros da Consulta de Demência, no Serviço de Neurologia dos HUC.

Posteriormente, esta amostra foi processada numa base de dados informatizada do hospital, com o intuito de perscrutar os doentes com DA que foram avaliados na

Consulta de Glaucoma do Serviço de Oftalmologia, de modo a identificar os que apresentavam glaucoma.

Os diagnósticos de DA e glaucoma foram definidos por especialistas experientes nas respectivas sub-especialidades.

A ponderação dos critérios diagnósticos de glaucoma baseou-se nas características morfofuncionais da doença (fundoscopia; tonometria; HRT, OCT-RNFL, PEC).

Resultados

No ficheiro da Consulta de Demências (Neurologia) foram identificados 259 doentes com o diagnóstico provável ou definitivo de DA. Foram excluídos todos os doentes com demência de etiologia diferente ou indeterminada. Dos 259 doentes, 90 (34,7 %) eram do género masculino e 169 (65,3%) do feminino, com uma relação M/F de 1:3 (Fig. 1).

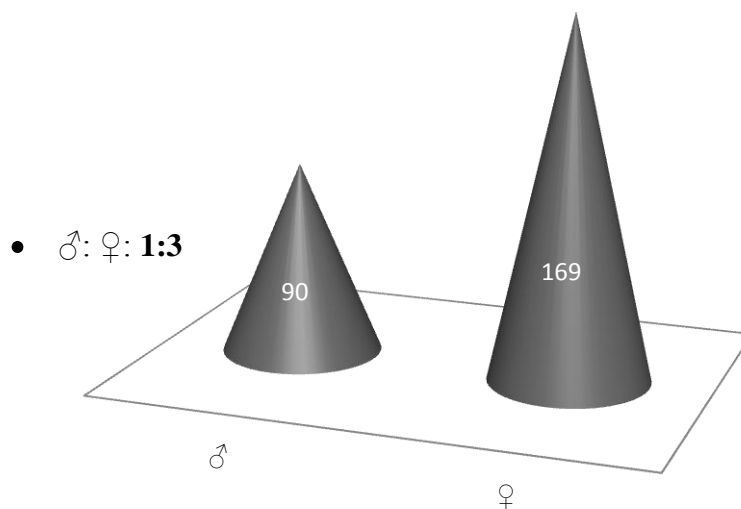


Fig 1. Distribuição de doentes por género

A idade média dos doentes com DA e glaucoma foi de $79 \pm 7,7$ anos (com um máximo de 92 e um mínimo de 60), sendo de $71 \pm 9,7$ anos nos doentes apenas com o diagnóstico de DA (máximo de 91 e mínimo de 45) (Quadro I).

Quadro I. Idade dos doentes com DA com e sem glaucoma

	Idade média	Idade Mínima	Idade Máxima
DA	$71 \pm 9,7$	45	91
DA + Glaucoma	$79 \pm 7,7$	60	92

Dos 259 doentes com DA, foram identificados 37 doentes (14,3%) com diagnóstico simultâneo de DA e glaucoma (Fig. 2).

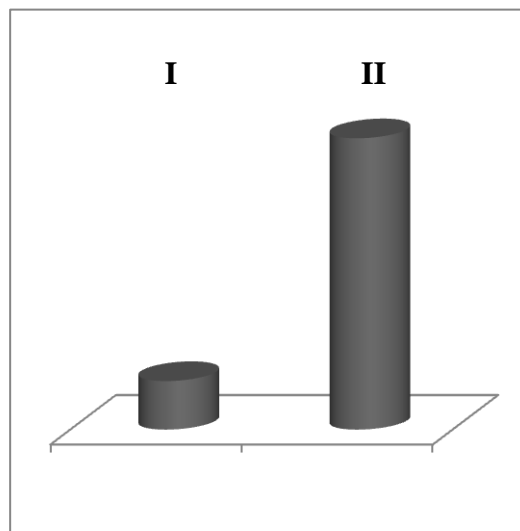


Fig. 2 - Doentes com (I) e sem glaucoma (II)

Na Fig. 3 apresenta-se a incidência de glaucoma em doentes com DA estimada por dois estudos de referência: “*The Beaver Dam Eye Study*” e “*Tuck & Crick Study*”.

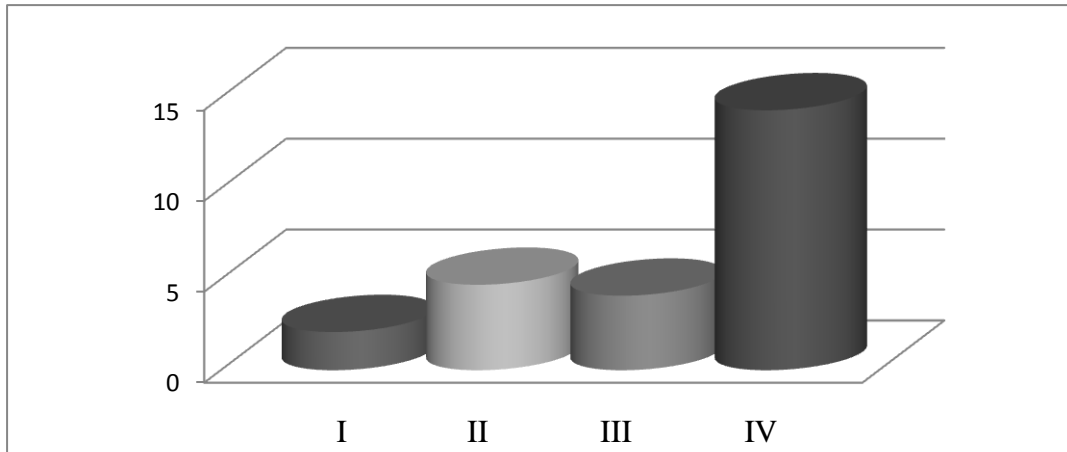


Fig. 3 - Prevalência de glaucoma estimada pelos estudos: *The Beaver Dam Eye Study*, (I) população geral - 2,1%, (II) >75anos - 4,7 %; *Tuck & Crick Study* (III)>75anos - 4,1%; (IV) Presente estudo - 14,3%.

O subgrupo de doentes com o diagnóstico concomitante é constituído por 15 homens (40,5%) e 22 mulheres (59,5%) (Fig. 4), com idade média de $79 \pm 7,7$ anos. A distribuição por sexo dos doentes DA com e sem glaucoma não apresenta diferença estatisticamente significativa.

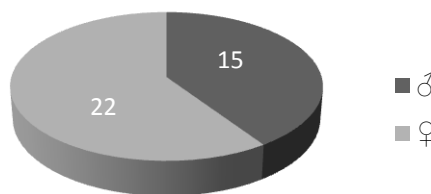


Fig. 4 - Subgrupo DA + glaucoma: distribuição por género.

Neste subgrupo, o diagnóstico de glaucoma foi determinado previamente ao de DA em 19 doentes e o inverso em 7 casos. Em 4 doentes os dois diagnósticos foram definidos em simultâneo. Não foi possível apurar a relação cronológica de 7 doentes. (Quadro II).

Quadro II. Cronologia dos diagnósticos

Cronologia dos diagnósticos	Nº de doentes	%
1º DA	7	19
1º glaucoma	19	51
Simultâneo	4	11
indeterminado	7	19

A idade média de diagnóstico da DA foi de $73 \pm 8,3$ anos (53-88 anos) e do glaucoma de $68 \pm 9,8$ anos (49-86 anos).

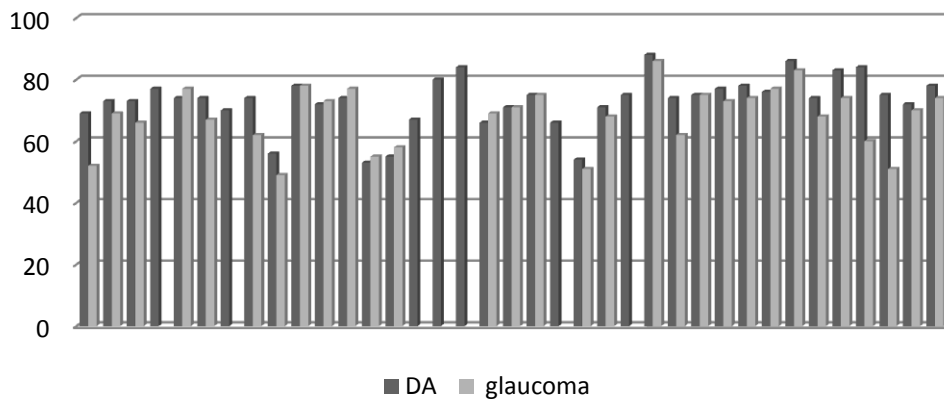


Fig.5 - Idade dos doentes aquando do estabelecimento do diagnóstico de DA e de glaucoma (37 casos).

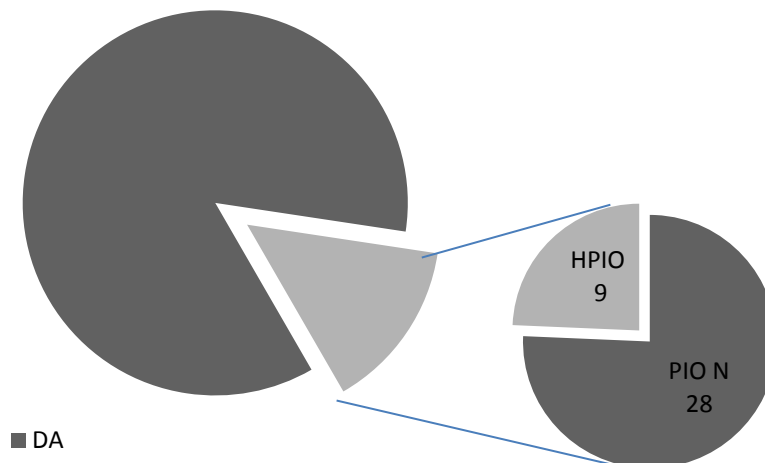


Fig.6 - Subtipos de glaucoma em doentes de DA.

A genotipagem apoE foi identificada em 16 doentes com DA e glaucoma, sendo que a maioria (11 doentes) apresentava apoE3, 4 apoE4 e um doente apresentava apoE2 (Fig. 7).

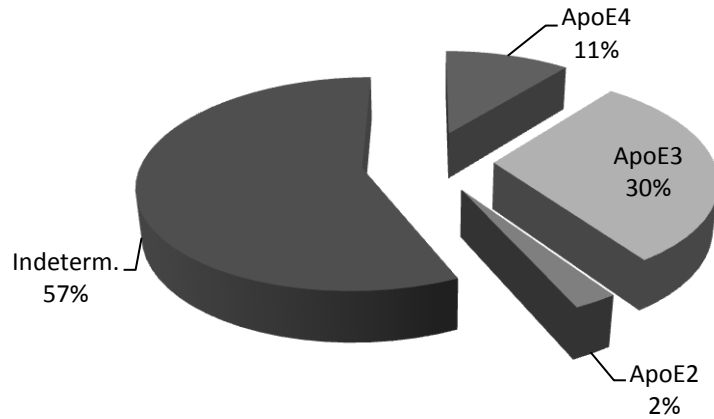


Fig.8 - Genotipagem apoE (16 doentes).

Quanto à terapêutica efectuada, dos 259 doentes com DA, 202 (78%) estavam medicados com inibidores das acetilcolinesterases (138 casos, 68,3%), antagonistas dos receptores do glutamato (43 casos, 21,3%), ou ambos (21 casos, 10,4%) (Fig.9). Dos 37 doentes com DA e glaucoma, 29 (78%) estavam igualmente medicados, 19 (%) com inibidores das acetilcolinesterases, 8 (27,6%) com antagonistas dos receptores do glutamato e 2 (6,9%) com ambos(Fig.10).

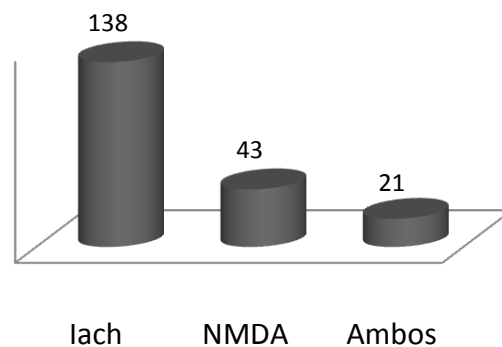


Fig.9 - Terapêutica médica específica de DA (222 doentes com DA). Iach - inibidores das acetilcolinesterases; NMDA - antagonistas dos receptores do glutamato

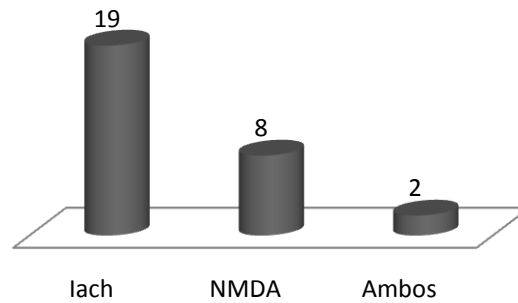


Fig.10 - Terapêutica médica específica de DA (29 doentes com DA e glaucoma). Iach - inibidores das acetilcolinesterases; NMDA - antagonistas dos receptores do glutamato

Discussão

Neste grupo de doentes, a distribuição etária e por géneros é similar à encontrada na literatura científica internacional.

Foram identificados, nesta amostra, 37 casos com o diagnóstico de glaucoma, dos quais 24% associada a HPIO e 76% associados a NTG. A percentagem de doentes com DA que apresentam simultaneamente glaucoma foi comparada com as estimativas de prevalência em países ocidentais, apresentada pelos estudos “*The Beaver Dam Eye Study*” e “*Tuck & Crick Study*”. Este último definiu, para o grupo etário superior a 60 anos, uma prevalência crescente média ponderada de 2,8% casos de glaucoma. O primeiro estabeleceu que a taxa de prevalência de glaucoma na população geral é de 2,1%, sendo de 4,7% no grupo etário com mais de 75 anos. Outros estudos populacionais europeus consideram estatisticamente possível o intervalo 2,6- 4,7% para a taxa de prevalência.

Neste estudo a percentagem auferida foi de 14,3%, significativamente superior às estipuladas para a idade na população geral. Este resultado, embora inferior, está de acordo com os determinados por outros estudos semelhantes anteriormente mencionados (Ferrari - 26%, grupo de controlo - 6,5%; Bayer - 25,9%, grupo de controlo - 5,2%; Tamura - 23,8%, grupo de controlo - 9,9%).

Quanto à relação cronológica, nos doentes com DA e glaucoma, constatou-se que o diagnóstico de glaucoma precedeu o de DA em 51,3% dos casos e que o inverso ocorreu em 18,9%. O diagnóstico simultâneo foi registado em 10,8% dos doentes. Assim, o diagnóstico de glaucoma foi estabelecido, em média, 4,6 anos antes da demência ser reconhecida.

A genotipagem do polimorfismo apoE não foi realizada em todos os doentes, pelo que, em rigor, não é possível estabelecer interpretações isentas de erro. No entanto, dos casos disponíveis, no subgrupo de DA com glaucoma verificou-se uma prevalência de apoE4 em 25%, apoE3 em 68,8% e apoE2 em 6,3%.

A influência eventual da medicação antagonista de receptores de glutamato também foi analisada. Dos doentes com DA e glaucoma 78% estavam medicados com terapêutica específica para a DA. Destes, 27% com antagonistas dos receptores NMDA isoladamente ou em conjunto com outros fármacos (5%) e 51% com inibidores das colinesterases. A modalidade terapêutica instituída para a DA não apresentava diferenças significativas nos subgrupos com e sem glaucoma.

O desenvolvimento e progressão do glaucoma não são aparentemente influenciados pela administração de memantina. Contudo, a maioria dos doentes com DA e glaucoma não são medicados com este fármaco. Na realidade, todos os doentes revelaram progressão da doença no período de seguimento considerado.

Diversos parâmetros e factores de risco, tais como a correlação com resultados de paquimetria, outros exames estruturais e funcionais, ametropia (miopia), avaliação genética, história familiar, doseamento de β -A e tau, co-morbilidades sistémicas, escolaridade/profissão, medicação anti-HPIO foram pesquisados mas não foram incluídos e analisados por falta de informação nos registos, sob pena de conduzirem a conclusões incorrectas, por estarem descritos apenas numa diminuta percentagem de

doentes. Por este motivo este estudo apresenta algumas limitações na efectiva caracterização destes doentes.

Por outro lado, a sua validade é, em parte sujeita, a crítica pela falta de observadores independentes, possível viés de selecção induzido, falta de registos sobre avaliações estruturais objectivas e reprodutíveis, como a fotografia do disco óptico ou exames morfofuncionais. Na DA, o rigor diagnóstico de glaucoma é questionável devido ao baixo nível de cooperação na avaliação estrutural oftalmoscópica do disco óptico e no teste funcional da perimetria.

De igual modo, a maioria dos doentes nunca foi submetida a avaliação por oftalmologistas experientes na sub-especialidade de glaucoma. A avaliação fundoscópica é realizada na maioritariamente no contexto do exame neurológico sumário de avaliação dos pares craneanos, por neurologistas, com as inerentes limitações técnicas e de experiência na identificação de alterações fundoscópicas subtis. Apenas os doentes com diagnóstico ou suspeita de glaucoma foram submetidos a avaliação funcional (PEC). Deste modo, o diagnóstico de glaucoma pode estar a ser subestimado.

Os doentes com diagnóstico de uma das doenças têm mais hipóteses de obter o segundo diagnóstico comparativamente à população sem diagnóstico, porque são submetidos a acompanhamento médico periódico.

Conclusões

A incidência de glaucoma é superior em doente com DA, sobretudo na sua variante de NTG.

O diagnóstico de glaucoma é estabelecido em média 4,6 anos antes do reconhecimento da demência.

O polimorfismo apoE4 não é, aparentemente, um factor de risco.

A memantina, na posologia, forma e via de administração usadas na DA não é clinicamente eficaz no tratamento e prevenção do glaucoma.

Conclusões finais

No glaucoma ocorre invariavelmente uma lesão primária da responsabilidade de agentes físico-químicos distintos sobre uma susceptibilidade individual geneticamente pré-definida. Propõe-se que as alterações morfofuncionais resultantes sejam ampliadas e perpetuadas pela interacção dinâmica de múltiplos factores que determinam uma degenerescência secundária neuronal. A apoptose parece ser a via comum fisiopatológica subjacente à apresentação clínica da doença. Este modelo de degenerescência é igualmente preponderante na DA. (Fig.11)

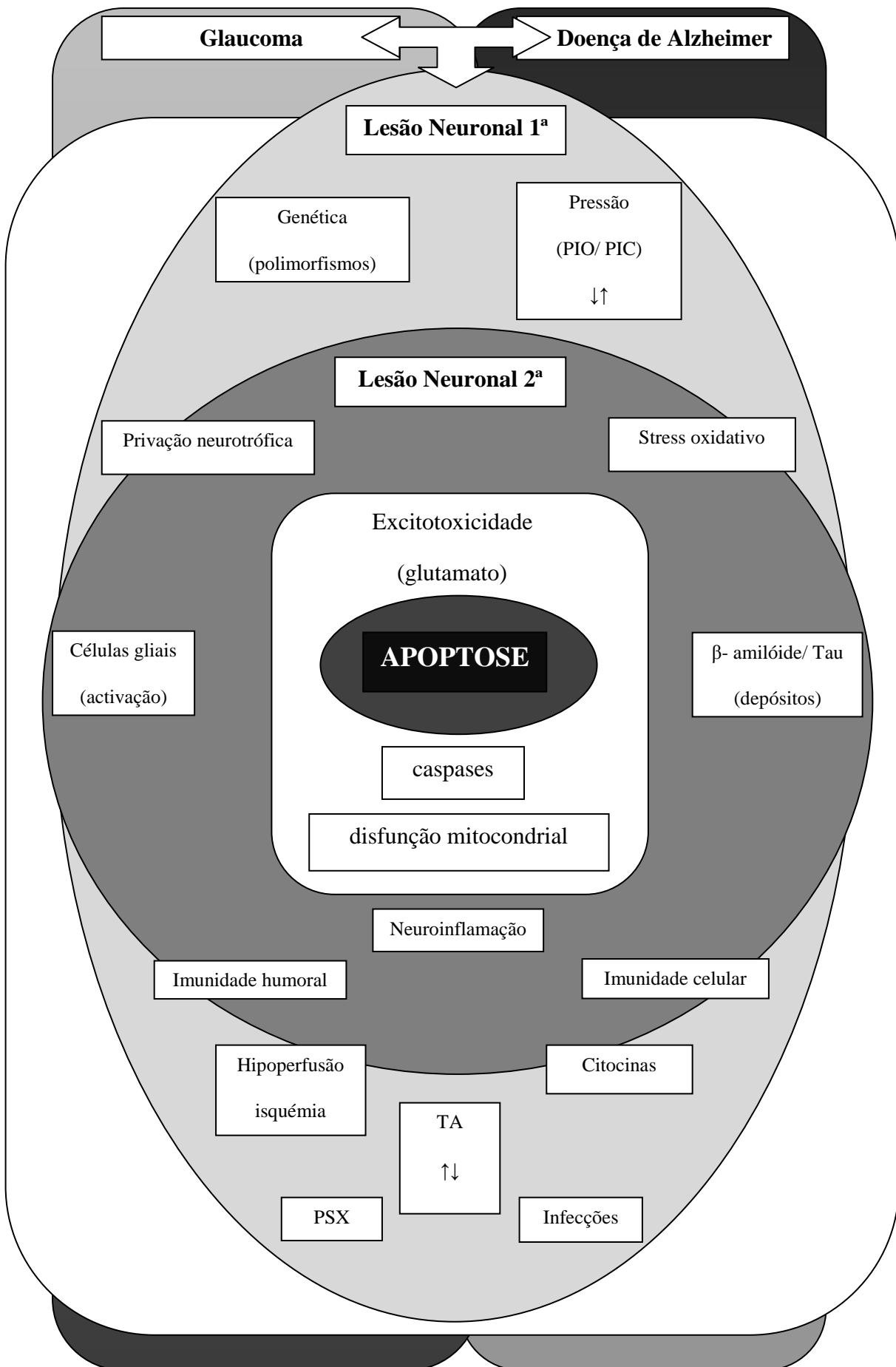


Fig. 11. Modelo fisiopatológico comum para a DA e glaucoma

Assim, o glaucoma e DA poderão, pelos factos apresentados nos múltiplos estudos experimentais e ensaios clínicos, partilhar um percurso fisiopatológico similar com particularidades individuais decorrente da especificidade das regiões morfofuncionais envolvidas.

A determinação exacta da fisiopatologia inerente a estas doenças é essencial para a definição de estratégias de uma abordagem mais eficaz.

O paradigma da independência fisiopatológica da PIO é uma janela de oportunidade para identificação de outras formas de avaliação e tratamento do glaucoma.

A identificação de biomarcadores, assim como, a definição da importância de modalidades de imagiológicas intraoculares (OCT, FDT, DARC) ou cerebrais (RMN, PET-CT) poderão permitir a detecção precoce da lesão glaucomatosa e sua progressão em correlação com a DA. Deste modo, perante um diagnóstico, ou ainda, no rastreio de DA ou glaucoma, através da avaliação protocolada de critérios específicos destas doenças, poderá ser possível actuar mais precocemente e prevenir a inexorável evolução que as caracteriza actualmente.

A terapêutica anti-hipertensora afigura-se actualmente como a única que detém eficácia cientificamente comprovada no tratamento do glaucoma. A PIO é o único promotor de lesão neuronal primária directamente mensurável e passível de controlo médico-cirúrgico. No entanto, como anteriormente demonstrado, múltiplos factores estão envolvidos na cascata apoptótica.

Neste sentido, urge considerar-se o auxílio de terapêutica coadjuvante no controlo da progressão da doença, com manutenção do património neuronal (neuroprotecção), bem como, a sua regeneração orientada (neuroregeneração).

Diversos estudos laboratoriais experimentais têm impellido a investigação no glaucoma no sentido da definição essencial de estratégias terapêuticas para a doença, na qualidade de neurodegenerescência ocular.

A aplicação de fármacos neuroprotectores em seres humanos, para retardar ou evitar a morte de CGR no glaucoma, parece altamente promissora. Para que os actuais fármacos neuroprotectores sejam eficazes no tratamento do glaucoma é necessário que tenham propriedades farmacocinéticas e dinâmicas com aplicabilidade intraocular no tecido alvo - retina (CGR), numa concentração suficiente e sem efeitos colaterais significativos.

Para tal, algumas dificuldades deverão ser superadas. Basicamente, todo o conhecimento actual sobre neuroprotecção ocular deriva de estudos realizados em: modelos animais; modelos de lesão neuronal que não reproduzem exactamente as condições observadas no glaucoma; e em culturas de células neuronais ou gliais ou a partir da sua aplicação no contexto de outras doenças neurológicas.

Muitos mecanismos neuroquímicos envolvidos em neurodegenerescência e neuroprotecção poderão ser específicos de áreas do SNC e de algumas espécies, não estando envolvidos na lesão glaucomatosa do NO em seres humanos. Por outro lado, existe uma variabilidade extensa na reprodutibilidade de resultados farmacológicos em função do modelo de estudo, doses administradas e a forma de administração do agente candidato. Deste modo, é difícil obter fármacos simultaneamente eficazes e seguros.

No futuro, superando estes obstáculos técnicos, estudos clínicos prospectivos irão possivelmente comprovar a efectiva importância e utilidade da neuroprotecção no controlo clínico e “cura” do glaucoma.

Em suma, esta revisão bibliográfica, com o intuito de demonstrar a considerável interposição fisiopatológica entre as duas doenças, expõe as conclusões determinadas pelos mais actuais e relevantes trabalhos desenvolvidos neste domínio. Foram abordados os elementos partilhados na etiopatogenia do glaucoma e DA que mereceram investigação em diversos centros mundiais.

Como ficou demonstrado, os resultados são muito díspares e alvitram conclusões pouco consensuais. Todavia, é importante realçar que a balança pende ligeira mas significativamente para a evidência de esta correlação ser mais que uma mera coincidência.

As investigações sobre esta temática são sobretudo laboratoriais, estudos *in vitro* e com modelos animais. A aplicabilidade ou transposição para o modelo humano dos conhecimentos adquiridos pode ser difícil e pouco reprodutível. Por outro lado, os ensaios clínicos, estudos observacionais ou epidemiológicos incidem sobre amostras quantitativa e qualitativamente diferentes, pelo que, poderão influenciar as conclusões que determinam.

Como complemento, o estudo retrospectivo apresentado explora algumas das associações dissecadas na revisão bibliográfica, caracterizando a possível conexão das doenças na população local.

O “glaucoma poderá ser o Alzheimer ocular”, pelo que é importante interligar as patologias, partilhar conhecimentos e unir esforços no sentido de definir estratégias futuras de rastreio, diagnóstico e tratamento de duas doenças neurodegenerativas crónicas insidiosamente devastadoras e sem cura na actualidade.

Bibliografia

1. Bach-Holm D., Kessing V.D., Mogensen U., Forman J.L., Andersen P.K. e Kessing L.V. (2011) Normal tension glaucoma and Alzheimer disease: comorbidity? *Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation*. 1111j:3755-3768.
2. Basu A, Haldar S., (1998) The relationship between Bcl2, Bax and p53: consequences for cell cycle progression and cell death. *Molecular Human Reproduction*; 4 (12): 1099-1109
3. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 21;68(2):270-81.
4. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, et al. (2002) Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.*;133:135–137.
5. Bayer AU, Ferrari F, Erb C. (2002) High occurrence rate of glaucoma among patients with Alzheimer's disease. *Eur Neurol.*;47:165– 8.
6. Bayer AU, Ferrari F. (2002) Severe progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with Alzheimer's disease. *Eye.*;16: 209–212.
7. Beffert U, Bertrand P, Champagne D, Gauthier S, Poirier J. (1998) HSV-1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *The Lancet*, 351(9112):1330-1331
8. Calkins D.J..A. (2008) Neurological Perspective on Glaucoma. How neurodegenerative diseases and glaucoma could be similar *Glaucoma Today*; 7: 234-237.
9. Caprioli J. (2010) Blood pressure, perfusion pressure, and glaucoma *Am J Ophthalmol*;149:704-12.
10. Chen H, Weber AJ. (2001) BDNF enhances retinal ganglion cell survival in cats with optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*; 42(5):966-74.
11. Cheung W., Guo L., Cordeiro M.F. (2008) Neuroprotection in Glaucoma Drug-Based Approaches *Optom Vis Sci.*;85(6): 406–416.
12. Chidlow G, Ebner A, Wood J, Casson R. (2011) The optic nerve head is the site of axonal transport disruption, axonal cytoskeleton damage and putative axonal regeneration failure in a rat model of glaucoma. *Neuropathol*. Feb 11.

13. Choi J, Miller AM, Nolan MJ et al. (2005) Soluble CD44 is cytotoxic to trabecular meshwork and retinal ganglion cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*;46:214–222.
14. Copin B, Brezin AP, Valtot F, Dascotte JC, Bechetoille A, Garchon HJ. (2002) Apolipoprotein E-promoter single-nucleotide polymorphisms affect the phenotype of primary open-angle glaucoma and demonstrate interaction with the myocilin gene. *Am J Hum Genet.*;70:1575–81.
15. Cordeiro M F, C Migdal, P Bloom, F W Fitzke and S E Moss. (2011) Imaging apoptosis in the eye. *Eye*; 25:545-553
16. Cordeiro MF, Guo L, Luong V, Harding G, Wang W, Jones HE, et al. (2004) Real-time imaging of single nerve cell apoptosis in retinal neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*;101: 13352-13356
17. Cordeiro M. F. , Guo L. , Coxon K. M., Duggan J. , Nizari S , Normando E M , Sensi S, Sillito A M , Fitzk F W , Salt T E and Moss S E. (2010) Imaging multiple phases of neurodegeneration: a novel approach to assessing cell death in vivo. *Cell Death and Disease.*; 1 (3); 10.1038
18. Crish SD, Calkins DJ. (2011) Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience.*; 10;176:1-11.
19. Davies DC, McCoubrie P, McDonald B, et al. (1995) Myelinated axon number in the optic nerve is unaffected by Alzheimer's disease. *Br J Ophthalmol.*;79:596–600.
20. Dutescu RM, Li QX, Crowston J, Masters CL, Baird PN, Culvenor JG. (2009) Amyloid precursor protein processing and retinal pathology in mouse models of Alzheimer's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* ;247(9):1213-21.
21. Eija V. e Tero K. (2000) Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research.* 19 (3): 345-3.
22. Estermann S, Daep GC, Cattapan-Ludewig K, Berkhoff M, Frueh BE, Goldblum D. (2006) Effect of oral donepezil on intraocular pressure in normotensive Alzheimer patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* ;22(1):62-7.
23. Fan BJ, Wang DY, Fan DSP, Tam POS, Lam DSC, Tham CCY, et al. (2005) SNPs and interaction analyses of myocilin, optineurin, and apolipoprotein E in primary open angle glaucoma patients. *Mol Vis*;11:625– 31.

24. Farkas RH, Grosskreutz CL. (2001) Apoptosis, neuroprotection, and retinal ganglion cell death: an overview. *Int Ophthalmol Clin.*;41:111–130.
25. Fernandes MA, Oliveira CR, Oliveira LM, Nogueira AJ, Santiago B, Santana I, (1999) Apolipoprotein E epsilon4 allele is a risk factor for Alzheimer's disease: the central region of Portugal (Coimbra) as a case study *Eur Neurol.*;42(3):183-4.
26. Fu Q. , Li X., Shi Ji., Xu G., Wen W., Lee D. and Kwok-Fai So (2007) Synaptic Degeneration of Retinal Ganglion Cells in a Rat Ocular Hypertension Glaucoma Model. *Cellular and molecular neurobiology*; 29 (4), 575-581.
27. Gasser P, Flammer J, Gathauer U, Mahler F. (1990) Do vasospasms provoke ocular disease? *Angiology*;41:213– 9.
28. Georgiou AL, Guo L, Cordeiro MF, Salt TE. (2010) Changes in NMDA receptor contribution to synaptic transmission in the brain in a rat model of glaucoma. *Neurobiol Dis.* ;39(3):344-51.
29. Goldstein LE, Muffat JA, Cherny RA, Moir RD, Ericsson MH, Huang X, et al. (2003) Cytosolic beta-amyloid deposition and supranuclear cataracts in lenses from people with Alzheimer's disease. *Lancet* .;361: 1258-1265
30. Grazina M, Pratas J, Silva F, Oliveira S, Santana I, Oliveira CR (2006) Genetic basis of Alzheimer's dementia: role of mtDNA mutations. *Genes Brain Behav.*;5 (2):92-107
31. Grus, Franz H.; Joachim, Stephanie C.; Wuenschig, Diana ; Rieck, Jochen Dipl. Biol.; Pfeiffer, Norbert (2008) Autoimmunity and Glaucoma *Journal of Glaucoma: Journal of Glaucoma*:17;1:79-84
32. Guo L, Normando E., Nizari S., Lara D. e Cordeiro M.F. (2010) Tracking Longitudinal Retinal Changes in Experimental Ocular Hypertension Using the cSLO and Spectral Domain-OCT. *IOVS* 51:6504-6513.
33. Guo L, Salt TE, Maass A, Luong V, Moss SE, Fitzke FW, et al. (2006) Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;47: 626-633
34. Guo L., Salt Thomas E., Luong Vy, Wood N., Cheung W., Maass A., Ferrari G., Russo-Marie F., Adam M. S., Cheetham E., Moss E., Fitzke Frederick W. and

- Cordeiro M. F. (2007) Targeting amyloid- β in glaucoma treatment Proc Natl Acad Sci U S A. ;14; 104(33): 13444–13449.
35. Guo L., Duggan J. and Cordeiro M.F. (2010) Alzheimer's Disease and Retinal Neurodegeneration. Current Alzheimer Research; 7(3) 3-14
 36. Guo L., Moss S., Alexander A., Ali R., Fitzke W., and Cordeiro M. F. (2005) Retinal Ganglion Cell Apoptosis in Glaucoma Is Related to Intraocular Pressure and IOP-Induced Effects on Extracellular Matrix. Invest Ophthalmol Vis Sci.; 46(1): 175–182.
 37. Meng L., Duggan J., Salt T. and Cordeiro M. F. (2011) Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. Experimental Eye Research.;92(4):244-250.
 38. Gupta N, Fong J, Ang LC, Yücel YH. (2008) Retinal tau pathology in human glaucomas. Can J Ophthalmol;43:53–60.
 39. Gupta N, Yucel YH. (2007) Should we treat the brain in glaucoma? Can J Ophthalmol; 42: 409-413
 40. Gupta N, Yucel YH. (2007) Glaucoma as a neurodegenerative disease. Current Opinion in Ophthalmology;18 (2):110-114
 41. Heijl A, Leske MC, Hyman L, Bengtsson B, Hyman L, Hussein M, et al. (2002) Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Arch Ophthalmol;120:1268 –79.
 42. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. (1986) Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. N Engl J Med.;315:485–7.
 43. Hirooka K., Baba T., Fujimura T. and Shiraga F.. (2006) Prevention of Visual Field Defect Progression With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor in Eyes With Normal-tension Glaucom. American Journal of Ophthalmology.; 142 (3):523-525.
 44. Huang W, Fileta JB, Dobberfuhr A, Filippopolous T, Guo Y, Kwon G, Grosskreutz (2005) Calcineurin cleavage is triggered by elevated intraocular pressure, and calcineurin inhibition blocks retinal ganglion cell death in experimental glaucoma. CLProc Natl Acad Sci U S A.; 23;102(34):12242-7.
 45. Bagnis, S M Recupero. (2009) Glaucoma and Helicobacter pylori infection: correlations and controversies. Br J Ophthalmol. ;93:1420-1427

46. Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA (1997) Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*.; 25;349(9047):241-4.
47. Janciauskiene S. , Westin K., Grip O. and Krakau T. (2011) Detection of Alzheimer peptides and chemokines in the aqueous humor. *Eur J Ophthalmol*.;21(1):104-11.
48. Janciauskiene S. and Krakau T. (2008) Alzheimer's peptide and serine proteinase inhibitors in glaucoma and exfoliation syndrome. *Documenta Ophthalmologica*;106 (3): 215-223.
49. Kar S., Slowikowski S., Westaway D. and Mount H. (2004) Interactions between β -amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci*.; 29(6): 427–441.
50. Katz B, Rimmer S. (1989) Ophthalmologic manifestations of Alzheimer's disease. *Surv Ophthalmol*;34: 31-43.
51. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, et al. (2001) An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scand*.;79:187–191.
52. Kessing LV, Lopez AG, Andersen PK, Kessing SV. (2007) No increased risk of developing Alzheimer disease in patients with glaucoma. *J Glaucoma*.;16(1):47-51.
53. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. (1992) Prevalence of glaucoma. Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*.;99:1499–504.
54. Kong, George Y. X., Van Bergen, Nicole J.; Trounce, Ian A.; Crowston, Jonathan G, (2009) Mitochondrial Dysfunction and Glaucoma . *Journal of Glaucoma*.; 18 (2):93-100
55. Kountouras Jannis. (2009) Helicobacter pylori: an intruder involved in conspiring glaucomatous neuropathy. *Br J Ophthalmol*;93:1413-1415.
56. Kountouras, M. Tsolaki, E. Gavalas, M. Boziki, C. Zavos, P. Karatzoglou, D. Chatzopoulos and I. Venizelos. Relationship between Helicobacter pylori infection and Alzheimer disease.
57. Kountouras J., Gavalas E., Boziki M. and Zavos C. (2007) Helicobacter pylori may be involved in cognitive impairment and dementia development through induction of atrophic gastritis, vitamin B-12–folate deficiency, and

- hyperhomocysteinemia sequence. *American Journal of Clinical Nutrition.*;86 (3): 805-806.
58. Krumbiegel M., Pasutto F., Mardin C., Weisschuh N., Paoli D., Gramer E., Weber B., Kruse F., Schlotzer-Schrehardt U., and Reis A., (2010) Apolipoprotein E Genotypes in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma *J Glaucoma.*;19 (8):561-565
59. Kuehn Markus H., John H. Fingert, Young H. Kwon. (2005) Retinal Ganglion Cell Death in Glaucoma: Mechanisms and Neuroprotective Strategies. *Ophthalmol Clin N Am*;18: 383 – 395.
60. Lake S, Liverani E, Desai M, Casson R, James B, Clark A, et al. (2004) Normal tension glaucoma is not associated with the common apolipoprotein E gene polymorphisms. *Br J Ophthalmol*;88: 491– 3.
61. Lam Y.; Fan J.; Wang Y.; Tam O.; Yung T.; Leung L.; Ping S.; Chiu S.; Pang P. (2006) Association of Apolipoprotein E Polymorphisms With Normal Tension Glaucoma in a Chinese Population. *Journal of Glaucoma*; 15 (3):218-222.
62. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN. (2003) Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alteration in APOE transcription. *J Neurochem*;84:1215– 36.
63. Lee AG, Martin CO. (2004) Neuro-ophthalmic findings in the visual variant of Alzheimer's disease. *Ophthalmology.*;111:376–380.
64. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. (1994) The Barbados eye study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.*;112:821– 9.
65. Mabuchi H, Tang S, Ando D, Yamakita M, Wang J, Kashiwagi K, et al. (2005) The apolipoprotein E gene polymorphism is associated with open angle glaucoma in the Japanese population. *Mol Vis*;11:609– 12.
66. Marigo F.A., Cronemberger S., Calixto N. (2001) Neuroprotection: current status of glaucoma *Arq. Bras. Oftalmol.* ; 64:167-71
67. McKinnon SJ. (2003) Glaucoma: ocular Alzheimer's disease? *Front Biosci.*; 8:s1140–s1156
68. McKinnon J., Donna L., Kerrigan-Baumrind L., Merges C., Pease M., Kerrigan F., Ransom N., Tahzib N., Reitsamer H., Levkovitch-Verbin H., Quigley H. and Zack D. (2002) Caspase Activation and Amyloid Precursor Protein

- Cleavage in Rat Ocular Hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* ;43 (4) 1077-1087
69. McKinnon SJ, Lehman DM, Kerrigan-Baumrind LA, et al. (2002) Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*;43:1077–87.
 70. McKinnon S.J. (2008) Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care.* ;14:S20-7.
 71. Osborne NN (2009). Recent clinical findings with memantine should not mean that the idea of neuroprotection in glaucoma is abandoned. *Acta Ophthalmol*; 87: 450–454.
 72. Osborne NN, Wood JP, Childlow G, Bae JH, Melena J, Nash MS (1999) Ganglion cell death in glaucoma: what do we really know? *Br J Ophthalmol*; 83: 980-6.
 73. Ou Y, Grossman D & Sloan FA (2009) Assessing the relationship between open-angle glaucoma and Alzheimer's disease in the health retirement survey. Abstract. ARVO meeting May 6.
 74. Parisi V. (2003) Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol.*;18(2):50-7.
 75. Quigley HA. (1996) Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol.*;80:389–393.
 76. Quigley HA, Broman AT. (2006) The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*; 90:262–267.
 77. Quigley HA. (1999). Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*; 18:39–57.
 78. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. (1989) Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol*;107:453–64.
 79. Rassinotis T, Griffiths PG, Birch M, Keers S, Chinnery PF. (2004) The role of apolipoprotein E gene polymorphisms in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*;122:258–61.
 80. Rommy VB, Raminez G (2001) Microglia astrocyte interaction in Alzheimer's disease: friends or foes for the nervous system?; *Biol. Res.*;34: 2

81. Sadun AA, Borchert M, DeVita E, Hinton DR, Bassi CJ. (1987). Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease. *Am J Ophthalmol.* 104: 113-120.
82. Sadun AA, Bassi CJ. (1990). Optic nerve damage in Alzheimer's disease. *Ophthalmology.*;97:9-17.
83. Saglar E, Yucel D, Bozkurt B, Ozgul RK, Irkec M, Ogus A. (2009) Association of polymorphisms in APOE, p53, and p21 with primary open-angle glaucoma in Turkish patients. *Mol Vis.*; 30;15:1270-6.
84. Saragovi H Uri , Edith Hamel and Adriana Di Polo(2009). A neurotrophic rationale for the therapy of neurodegenerative disorders. *Curr Alzheimer Res* 6(5):419-23.
85. Schmidt K.-G, Bergert H, and Funk R.H.W. (2008) Neurodegenerative Diseases of the Retina and Potential for Protection and Recovery. *Curr Neuropharmacol.*; 6(2): 164-178.
86. Schindowski K., Belarbi K., Buée L. (2008) Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes, Brain and Behavior*;7:43-56.
87. Scwab C., Hosokawa M, McGeer PL. (2004). Transgenic mice overexpressing amyloid beta-protein are an incomplete model of Alzheimer disease. *Experimental Neurology*; 188: 52-54.
88. Schwartz M. (2005). Lessons for glaucoma from other neurodegenerative diseases: can one treatment suit them all? *J Glaucoma.*;14:321-323.
89. Schuman JS, Massicotte EC, Connolly S, Hertzmark E, Mukherji B, Kunen MZ(2000). Increased intraocular pressure and visual field defects in high resistance wind instrument players. *Ophthalmology.*;107(1):127-33.
90. Silva M., Faria P., Mateus C., Castelo-Branco M. Desenvolvimento de métodos biofísicos de estudo do processamento da informação visual nos sistemas magno, conio e parvocelular: aplicação na detecção precoce de glaucoma (2006) Física 2006 traçando o futuro- Universidade de Aveiro
91. Silverberg G, Mayo M, Saul T, Fellmann J, McGuire D. (2006). Elevated cerebrospinal fluid pressure in patients with Alzheimer's disease. *Cerebrospinal Fluid Res*;3:7.
92. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. (1991). Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma

- among white and black Americans. The Baltimore eye survey. Arch Ophthalmol;109:1090–5.
93. Suddhasil Mookherjee, Deblina Banerjee, Subhadip Chakraborty, Antara Banerjee, Indranil Mukhopadhyay, Abhijit Sen and Kunal Ray.(2010) Association of IL1A and IL1B loci with primary open angle glaucoma BMC Med Genet. ; 11: 99.
 94. Sugiyama T., Utsunomiya K. , Ota H. , , Ogura Y., Narabayashi I., Ikeda T. (2006) Comparative Study of Cerebral Blood Flow in Patients With Normal-tension Glaucoma and Control Subjects American Journal of Ophthalmology;141(2) : 394-396.
 95. Tamura H, Kawakami H, Kanamoto T et al.(2006): High frequency of open-angle glaucoma in Japanese patients with Alzheimer's disease. J Neurol Sci 246: 79–83.
 96. Tataru LC, Bogdănici CM. (2009) Glaucoma--neurodegenerative disease. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.;113(4):1120
 97. Tatton W, Chen D, Chalmers-Redman R, Wheeler L, Nixon R, Tatton N. (2003) Hypothesis for a common basis for neuroprotection in glaucoma and Alzheimer's disease: anti-apoptosis by alpha-2-adrenergic receptor activation.Surv Ophthalmol.;48 (1):S25-37
 98. The 2nd Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia in Washington DC. Newest Estimate of Worldwide Prevalance of Alzheimer's Disease = 26.6 Million.(2006)
 99. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS)
 100. Thomas DB. Genetic factors in Alzheimer's disease. (2005) N Engl J Med;352:862–4.
 101. Turacli ME, Tekeli O, Bingöl A, et al. (2005)Scanning laser polarimetry of retinal nerve fiber layer in Alzheimers disease (Conference Proceeding). Poster 115. World Glaucoma Congress. Vienna; 2005.
 102. Valenti.Denise A. (2010) Alzheimer's Disease and Glaucoma: Imaging the Biomarkers of Neurodegenerative Disease Int J Alzheimers Dis.; 2010: 793931.
 103. Vasudevan S., Gupta V., Crowston J. (2011) Neuroprotection in glaucoma; 59 (7):102-113

104. Vermeulen K, Berneman ZN, Van Bockstaele DR (2003) Cell cycle and apoptosis. *Cell Prolif.* ;36(3):165-75.
105. Vickers JC. (1997) The cellular mechanism underlying neuronal degeneration in glaucoma: parallels with Alzheimer's disease. *Aust N Z J Ophthalmol.*;25:105–109.
106. Vickers JC, Craig JE, Stankovich J, McCormack GH, West AK, Dickinson JL, et al. (2002) The apolipoprotein 4 gene is associated with elevated risk of normal tension glaucoma. *Mol Vis*;8:389 – 93.
107. Wax M. and Tezel G. (2009). Neurobiology of glaucomatous optic neuropathy-Diverse cellular events in neurodegeneration and neuroprotection. *Molecular Neurobiology.* 26 (1): 45-55.
108. Weinreb RN, Khaw PT. (2004) Primary open-angle glaucoma. *Lancet*;363:1711 –20.
109. Wostyn P. (1994) Intracranial pressure and Alzheimer's disease: a hypothesis. *Med Hypotheses*;43:219–22
110. Wostyn P. (2004) Can chronic increased intracranial pressure or exposure to repetitive intermittent intracranial pressure elevations raise your risk for Alzheimer's disease? *Med Hypotheses*;62:925–30.
111. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. (2008) Alzheimer's disease-related changes in diseases characterized by elevation of intracranial or intraocular pressure. *Clin Neurol Neurosurg* ;110(2):101-9.
112. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P. (2010) Alzheimer's disease: Cerebral glaucoma? *Medical Hypotheses* 74 973–977
113. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P., (2009) Alzheimer's disease and glaucoma: Is there a causal relationship? *Br J Ophthalmol* ;93:1557-1559
114. Yoneda S, Hara H, Hirata A, Fukushima M, Inomata Y, Tanihara H. (2005) Vitreous fluid levels of beta-amyloid(1–42) and tau in patients with retinal diseases. *Jpn J Ophthalmol*;49:106–8.
115. Zavos C.; Gavalas E.; Boziki M.; Chatzopoulos D.; Katsinelos P. (2007) Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: *Helicobacter pylori* as a possible common underlying risk factor. *Medical hypotheses*;68(1):228-9.
116. Zen L, Danias J. (2010) A role for complement in glaucoma? *Adv Exp Med Biol.* ;703:95

117. Ziubilei F, Antonini G, Montesperelli C, Sepe-Monti M, Cannoni S, Pichi A, Tisei P, Casini AR, Buttinelli C, Prencipe M, Salvetti M, Ristori G (2003); T Cell Response to Amyloid- β and to Mitochondrial Antigens in Alzheimer's Disease; *Dement Geriatr Cogn Disord*;16:35–38