

Glaucoma como uma doença trabecular

Glaucoma as a trabecular disease

Ricardo Augusto Paletta Guedes¹ 

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Como citar:

Guedes RA. Glaucoma como uma doença trabecular. Rev Bras Oftalmol. 2023;82:e0057.

doi:

<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20230057>

Recebido:
15/9/2023

Aceito:
21/9/2023

Autor correspondente:

Ricardo Augusto Paletta Guedes
Rua Oscar Vidal, 79 – Centro.
CEP: 36010-060 – Juiz de Fora, MG, Brasil
E-mail: palettaguedes@yahoo.com

Instituição de realização do trabalho:

Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Fonte de auxílio à pesquisa:
trabalho não financiado.

Conflitos de interesse:
não há conflitos de interesses.



Copyright ©2023

No glaucoma, a elevação da pressão intraocular (PIO) é considerada o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento e a progressão da neuropatia óptica glaucomatosa.^(1,2) A PIO se eleva a partir de uma obstrução progressiva na via de drenagem convencional do humor aquoso, a via trabecular.⁽²⁻⁵⁾

O humor aquoso, produzido nos processos ciliares no corpo ciliar, é lançado na câmara posterior. A secreção de humor aquoso segue um ritmo circadiano variando de cerca de 2,5 a 3,0µL por minuto, no período diurno, a 1,7µL por minuto no período noturno. Não há diferenças na secreção de aquoso entre os olhos normais e os olhos com glaucoma.⁽¹⁾

De lá, ele segue para a câmara anterior, passando pela pupila. Na câmara anterior, ele é drenado no seio camerular. A drenagem do humor aquoso ocorre de duas maneiras: pela via convencional (via trabecular), responsável por 70 a 90% do escoamento do humor aquoso; e pela não convencional (vias úveo-escleral e iriana).^(1,6)

Na via não convencional, a excreção do humor aquoso, ou seja, sua drenagem é totalmente independente da PIO. Ela acontece de maneira similar em olhos sadios e com glaucoma (em torno de 1,1 a 1,6µL por minuto), porém há uma redução do escoamento por essa via com o envelhecimento.^(1,6)

Por outro lado, a excreção do aquoso pela via convencional, trabecular, é dependente do nível da PIO. Em olhos normais, quanto maior a PIO, maior a drenagem pela via trabecular (0,20µL/min/mmHg).^(1,6)

Na via trabecular, o trabeculado controla a PIO ao regular a passagem do humor aquoso da câmara anterior para o canal de Schlemm adjacente. A partir da câmara anterior, o humor aquoso atinge o trabeculado, para seguir adiante e chegar ao canal de Schlemm e, daí, para os canais coletores. O trabeculado possui três partes, da câmara anterior até o canal de Schlemm: trabeculado uveal, trabeculado córneo-escleral e trabeculado cribriforme ou justacanalicular.^(6,7)

Em olhos normais, a maior parte da resistência ao escoamento do humor aquoso está presente no trabeculado justacanalicular (75%) e o restante no canal de Schlemm e canais coletores (25%). Na fisiologia normal, distensões da malha trabecular provocadas pelo aumento da PIO são o gatilho para liberar mediadores químicos (Rho-cinase, óxido nítrico etc.) que agem aumentando a permeabilidade da malha trabecular, deixando passar mais humor aquoso, reduzindo, dessa maneira, a PIO.^(6,7)

Estudos recentes demonstram que a malha trabecular não é um filtro estático que regula a passagem do humor aquoso. Pelo contrário, o trabeculado tem propriedades elásticas e contráteis, que fazem com ele funcione como uma bomba, empurrando ativamente o humor aquoso da malha trabecular para as vias pós-trabeculares (canal de Schlemm e canais coletores). A bomba trabecular funciona no ritmo do pulso cardíaco

(sístole e diástole), agindo como um “coração” bombeando humor aquoso para fora do olho. Para o bom funcionamento da bomba trabecular, é fundamental a preservação da viabilidade das células trabeculares (endoteliais e fibroblásticas).^(8,9)

Nos olhos com hipertensão ocular ou com glaucoma, alterações morfológicas e histopatológicas fazem com que a drenagem por essa via esteja reduzida, levando ao aumento da PIO.^(1,4-7)

Todas essas alterações fazem com que o trabeculado diminua sua capacidade de escoamento, seja pelo acúmulo de matriz extracelular, o que impede a passagem do humor aquoso, seja pelo enrijecimento e a diminuição da contratilidade trabecular, o que diminuiria a ação da bomba trabecular.

As alterações trabeculares podem ser primárias, ou seja, geneticamente determinadas, como no glaucoma primário de ângulo aberto, ou secundárias, geradas a partir de algum fator causal, como trauma ou acúmulo de substância imprópria ao trabeculado (pigmento iriano, células inflamatórias, hemácias, material pseudoesfoliativo etc.).⁽¹⁾

Por outro lado, as alterações no canal de Schlemm e canais coletores são, a princípio, secundárias à ausência de circulação de humor aquoso. Com a diminuição da passagem do humor aquoso pelo trabeculado, cada vez menos líquido chega às vias pós-trabeculares, e esses canais se colapsam progressivamente, agravando o adocimento da via convencional de escoamento do humor aquoso.^(1,6,7)

Portanto, pode-se considerar que a trabeculopatia é o fator desencadeador da hipertensão ocular e que ela ocorre progressivamente em três níveis: trabeculado, canal de Schlemm e canais coletores.^(1,6,7)

Toda essa evolução da progressão do adocimento da via trabecular traz repercussões clínicas e na definição da estratégia terapêutica. Quanto mais níveis estiverem envolvidos no processo patológico, maior será a PIO e mais avançado e mais antigo o glaucoma.

O tratamento do glaucoma e da hipertensão ocular consiste na redução da PIO, o único fator de risco modificável, e pode ser feito por meio de medicamentos, laser ou cirurgia.^(1,2) Os diferentes tipos de tratamento podem ser separados de acordo com o mecanismo de ação: reduzir a produção do humor aquoso; aumentar a drenagem pela via trabecular; aumentar a drenagem pela via úveo-escleral; criar uma nova via de drenagem.^(2,10)

Idealmente, a terapia do glaucoma deveria atuar na reabilitação e na preservação da função trabecular, local da origem fisiopatológica da elevação da PIO. Atualmente, já se encontram disponíveis tratamentos que se propõem a atuar no trabeculado, seja por meio de medicamentos (liberadores de óxido nítrico e inibidores da Rho-cinase), *laser* (trabeculoplastia seletiva a *laser* [SLT]) e cirurgias (implantes de *by-pass* trabecular; técnicas que realizam a dilatação do canal de Schlemm e canais coletores; e técnicas que retiram ou cortam a malha trabecular).^(6,7,11,12) O futuro traz ainda muitas novidades que visam atuar na reabilitação do tecido trabecular, como as terapias genéticas e com células-tronco.^(4,13-15)

Em relação aos colírios atualmente disponíveis no mercado que visam aumentar a drenagem pela via trabecular, tem-se o latanoprostene bunod e os inibidores da Rho-cinase. O primeiro possui ação dupla ao agir na melhora do escoamento pela via úveo-escleral (latanoprost) e na melhora do escoamento pela via trabecular (liberação de óxido nítrico). O óxido nítrico melhora a contratilidade da célula fibroblástica trabecular e libera espaços, ao diminuir a quantidade de matriz extracelular. A inibição da Rho-cinase, presente em ambos os medicamentos, também favorece o escoamento trabecular, reabilitando a contratilidade das células e fibras elásticas e diminuindo a quantidade de matriz extracelular.^(11,16,17)

Em contrapartida, devem-se ter extrema cautela e consciência na escolha de colírios para uso contínuo em pacientes com glaucoma. Existem evidências suficientes na literatura demonstrando a toxicidade de determinados conservantes, como o cloreto de benzalcônio (BAK), para as células trabeculares.^(4,18) Colírios que contenham esse conservante, em uso prolongado, podem agravar a trabeculopatia presente nos pacientes com glaucoma.^(4,18)

As terapias trabeculares a *laser* e as cirúrgicas serão mais bem indicadas e terão melhor chance de sucesso nos casos em que há ainda uma boa viabilidade da via pós-trabecular (canal de Schlemm e canais coletores ainda não colapsados).⁽⁷⁾

Já as técnicas cirúrgicas que procuram realizar uma nova via de drenagem, seja subconjuntival (cirurgia filtrante, implantes de drenagem, XEN® Gel Stent, PreserFlo™ etc.) ou supracoroidiana (MINIInject®, iStent Supra etc.), deveriam ficar reservadas para os casos em que o adocimento da via convencional esteja mais avançado, com vias pós-trabeculares já colapsadas e sem possibilidade de reabilitação.⁽⁷⁾

A definição da melhor estratégia cirúrgica depende, então, da capacidade de reabilitação da via trabecular, da viabilidade pós-trabecular (canais ainda funcionantes) e, em última análise, do estágio da trabeculopatia. Não existe ainda na prática clínica diária um equipamento ou exame de imagem capaz de trazer a informação do grau de obstrução da via

de drenagem trabecular, ou seja, o estágio da trabeculopatia. Esse tipo de avaliação ainda se encontra em investigação e, acredita-se, estará disponível em futuro não muito distante.⁽⁹⁾

No entanto, enquanto essa realidade ainda não esteja presente nos consultórios e clínicas oftalmológicas, a tomada de decisões deve ser feita com base em dados clínicos indiretos do estágio de obstrução da via de drenagem trabecular. Os principais achados indiretos de uma boa viabilidade pós-trabecular seriam o estágio do glaucoma (segundo o comprometimento campimétrico) e a responsividade ao tratamento com colírios para redução da PIO.

Considerando o estágio do glaucoma, estudos mostram que as terapias trabeculares a *laser* (como o SLT) e cirúrgicas (como os implantes trabeculares) funcionam melhor nos glaucomas de inicial a moderado (*medium deviation* [MD] melhor de 12 decibéis [dB]).^(19,20) Olhos que ainda respondem ao tratamento com colírios tendem a obter melhores índices de sucesso com as terapias trabeculares. Há ainda evidência de que quanto menor for o número de colírios, melhor a resposta às terapias trabeculares.^(20,21) Tudo isso reflete indiretamente o estágio de comprometimento trabecular e o nível de resistência ao escoamento do humor aquoso.

O conhecimento do grau da trabeculopatia tornou-se de extrema importância atualmente, não somente para compreensão clínica do estágio da doença, mas também na definição da melhor estratégia terapêutica, individualizando o tratamento do glaucoma e da hipertensão ocular. Atuando-se precocemente no adocimento trabecular, impedindo-o de progredir e até mesmo revertendo seu comprometimento, tem-se a possibilidade de se intervir no processo fisiopatológico do glaucoma, levando a uma mudança importante na história natural do glaucoma.

REFERÊNCIAS

- Renard JP, Sellem E. Glaucoma primitif à angle ouvert. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
- Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Primary open-angle glaucoma: pathophysiology and treatment. *Lancet*. 2004;364(9442):1311-2.
- Acott TS, Vranka JA, Keller KE, Raghunathan V, Kelley MJ. Normal and glaucomatous outflow regulation. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82:100897.
- Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res*. 2021;83:100916.
- Keller KE, Peters DM. Pathogenesis of glaucoma: Extracellular matrix dysfunction in the trabecular meshwork-A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(2):163-82.
- Buffault J, Labbé A, Hamard P, Brignole-Baudouin F, Baudouin C. The trabecular meshwork: Structure, function and clinical implications. A review of the literature. *J Fr Ophtalmol*. 2020;43(7):e217-e230.
- Andrew NH, Akkach S, Casson RJ. A review of aqueous outflow resistance and its relevance to microinvasive glaucoma surgery. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(1):18-31.
- Johnstone MA. The aqueous outflow system as a mechanical pump: evidence from examination of tissue and aqueous movement in human and non-human primates. *J Glaucoma*. 2004;13(5):421-38.
- Huang AS, Mohindroo C, Weinreb RN. Aqueous humor outflow structure and function imaging at the bench and bedside: a review. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2016;7(4):578.
- Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *Lancet*. 2017;390(10108):2183-93.
- Mehran NA, Sinha S, Razeghinejad R. New glaucoma medications: latanoprostene bunod, netarsudil, and fixed combination netarsudil-latanoprost. *Eye (Lond)*. 2020;34(1):72-88.
- Hoy SM. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024%: a review in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs*. 2018;78(7):773-80. Erratum in: *Drugs*. 2018;78(8):857.
- Coulon SJ, Schuman JS, Du Y, Bahrani Fard MR, Ethier CR, Stamer WD. A novel glaucoma approach: Stem cell regeneration of the trabecular meshwork. *Prog Retin Eye Res*. 2022;90:101063.
- Chamling X, Sluch VM, Zack DJ. The potential of human stem cells for the study and treatment of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(5):ORSF1-6.
- Denoyer A, Godefroy D, Célérier I, Frugier J, Degardin J, Harrison JK, et al. CXCR3 antagonism of SDF-1(5-67) restores trabecular function and prevents retinal neurodegeneration in a rat model of ocular hypertension. *PLoS One*. 2012;7(6):e37873.
- Cavet ME, Vollmer TR, Harrington KL, VanDerMeid K, Richardson ME. Regulation of endothelin-1-induced trabecular meshwork cell contractility by latanoprostene bunod. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):4108-16.
- Aliancy J, Stamer WD, Wirostko B. A review of nitric oxide for the treatment of glaucomatous disease. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2):221-32.
- Baudouin C, Denoyer A, Desbenoit N, Hamm G, Grise A. In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2012;110:40-63.
- Chansangpetch S, Ittarat M, Yang S, Fisher AC, Singh K, Lin SC, et al. Comparison of 1-year effectiveness of trabecular microbypass stent implantation (iStent) in conjunction with phacoemulsification among mild, moderate, and severe primary open-angle glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2020;29(7):542-9.
- Paletta Guedes RA, Gravina DM, Paletta Guedes VM, Chaoubah A. Factors associated with unqualified success after trabecular bypass surgery: a case-control study. *J Glaucoma*. 2020;29(11):1082-7.
- Guedes RA, Gravina DM, Guedes VM, Chaoubah A. Trabecular microbypass as replacement therapy in pharmacologically controlled open-angle glaucoma patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2023;86(3):240-7.