



Neuroprotecção em Glaucoma

*Departamento de Glaucoma – Hospital de Braga : **Nuno Lopes***

Porto, 20 de Novembro de 2014



Neuroprotecção *conceito / interesse*

Google search results for "Neuroprotection". The search bar contains "Neuroprotection". Below the search bar, there are tabs for "Web", "Imagens", "Notícias", "Vídeos", "Mais", and "Ferramentas de pesquisa". The "Web" tab is selected. The results show "Cerca de 730 000 resultados (0,40 segundos)" and a link to "Neuroprotection - Wikipedia, the free encyclopedia".

PubMed search results for "Neuroprotection". The search bar contains "Neuroprotection". The results show "Results: 1 to 20 of 14656".

PubMed search results for "Neuroprotection AND Stroke". The search bar contains "Neuroprotection AND Stroke". The results show "Results: 1 to 20 of 3145".

PubMed search results for "Neuroprotection and Trauma". The search bar contains "Neuroprotection and Trauma". The results show "Results: 1 to 20 of 1852".

Referências: 1 - Nuno Lopes. Teremos outras armas terapêuticas para além da redução da pressão intra-ocular? www.glaucoma-answers.org. Acedido a 16 de Março de 2014



Neuroprotecção *conceito / interesse*

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Neuroprotection AND Brain injury Search

RSS Save search Advanced

Show additional filters Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to: Filters: Manage Filters

Article types Clinical Trial Results: 1 to 20 of 3633 << First < Prev Page 1 of 182 Next > Last >> New feature

NCBI Resources How To

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed Neuroprotection AND Glaucoma Search

RSS Save search Advanced

Show additional filters Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to: Filters: Manage Filters

Article types Clinical Trial Results: 1 to 20 of 384 << First < Prev Page 1 of 20 Next > Last >> New feature

Referências: 1 - Nuno Lopes. Teremos outras armas terapêuticas para além da redução da pressão intra-ocular? www.glaucoma-answers.org. Acedido a 16 de Março de 2014



Introdução *definição de glaucoma*

Patologia neurodegenerativa crónica multifactorial das CGR e seus axónios cujo tratamento clássico se baseia na redução da pressão intra-ocular

A neuropatia *pode progredir* apesar de *valores baixos e otimizados da PIO*

Pesquisa de ***novos alvos terapêuticos*** para prevenir a progressão da doença

As principais temáticas avaliadas têm sido:

- **Pressão de perfusão ocular / Pressão translaminar**
- **Neuroprotecção, neurorecuperação e neuroregeneração**

Referências: 1 - Nuno Lopes. Teremos outras armas terapêuticas para além da redução da pressão intra-ocular? www.glaucoma-answers.org. Acedido a 16 de Março de 2014



Termos

- **Neuroprotecção** - preservação relativa da estrutura e função das CGR



Termos

- **Neurorrecação** - restauro completo ou parcial de CGR vivas mas disfuncionais a um estado de saúde estrutural e funcional, também descrito como neuro-melhoramento ou “neuroenhancement”

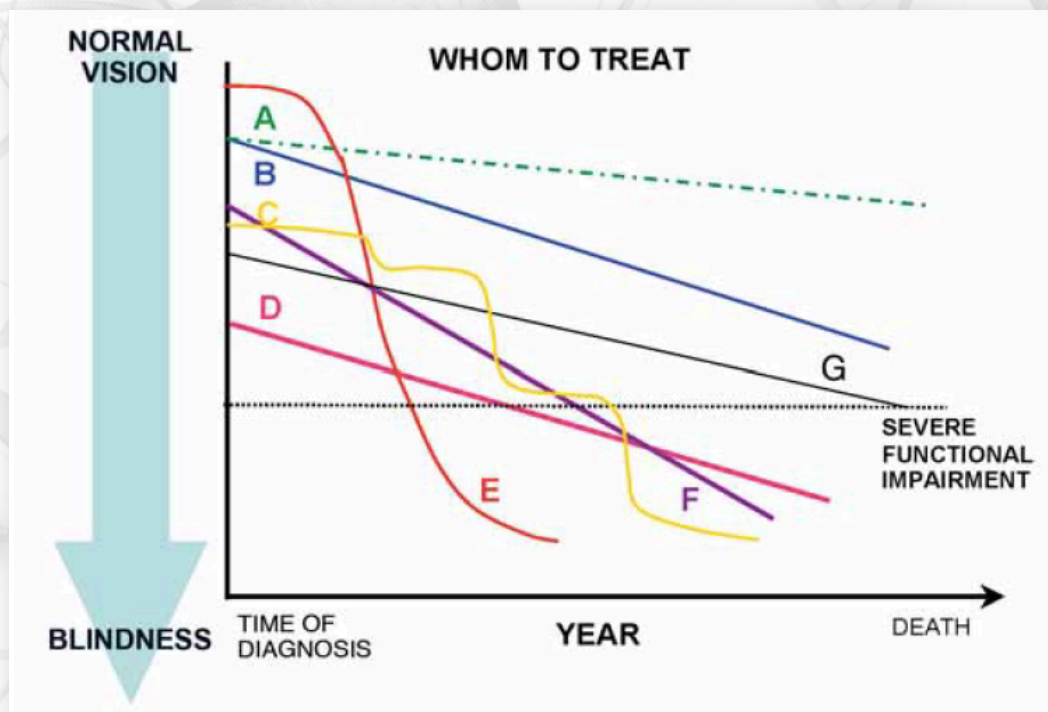


Termos

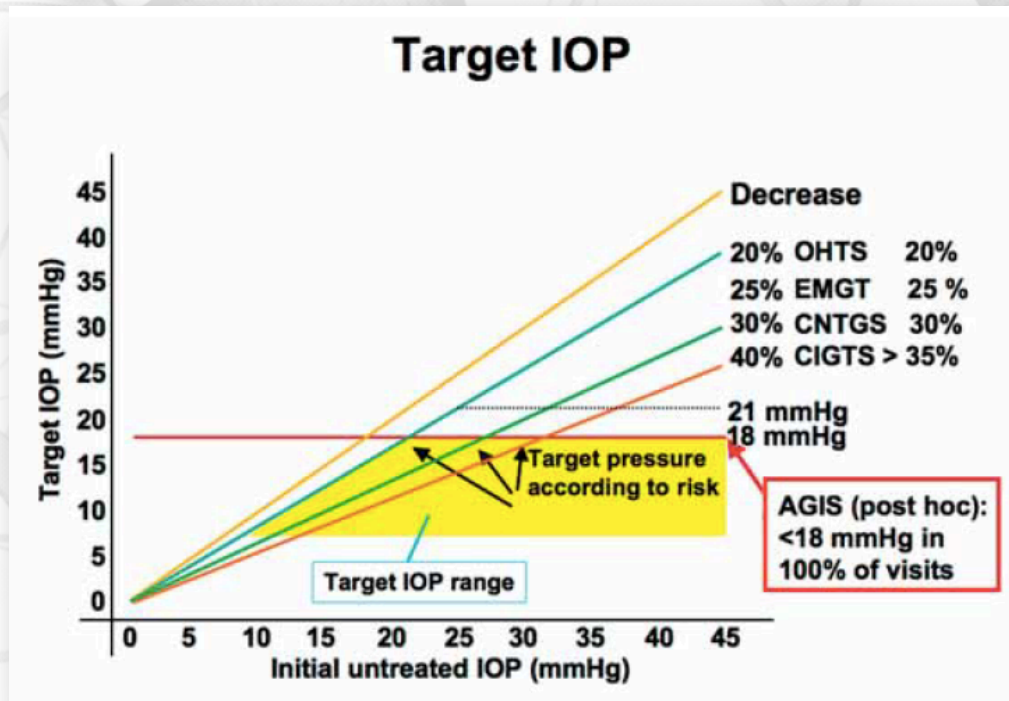
- **Neurorregeneração** - geração parcial ou total de novos neurónios



Objetivo *tratamento do glaucoma*



Introdução *definição de glaucoma*



Etiopatogenese do Glaucoma

vários fatores parecem contribuir, ainda que em graus variáveis

A pressão intraocular (PIO) é o principal:

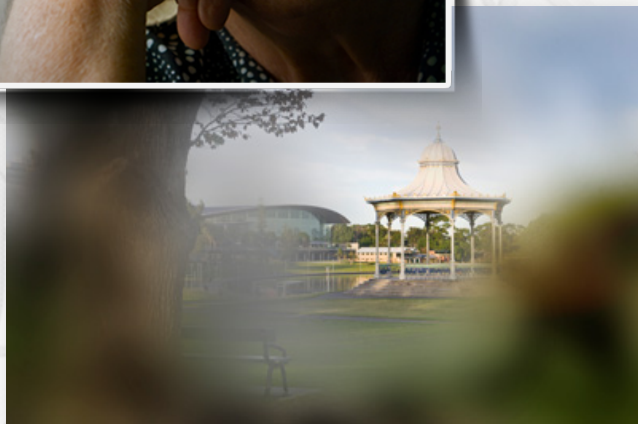
- 1) No glaucoma frequentemente a PIO está acima dos valores de normalidade
- 3) A PIO é o fator de risco mais diretamente mensurável e tratável
- 4) O atingimento da PIO alvo - > retarda ou impede a sua evolução

A ocorrência em raros indivíduos com PIO “ aparentemente “ normal GNT mostram que a PIO não é o único fator significativo para a doença.

Referências: 5 - Flávio A. Marigo. Neuroproteção: situação atual no glaucoma. Arq Bras Oftalmol 2001;64:167-71

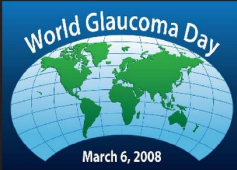


Impacto do glaucoma



DON'T TURN A BLIND EYE TO
GLAUCOMA

Detection is your best protection



World Glaucoma Day
March 6, 2008

A dark rectangular box containing white text and a logo. The text reads 'DON'T TURN A BLIND EYE TO GLAUCOMA' in large, bold letters, followed by 'Detection is your best protection' in a smaller font. Below this is the 'World Glaucoma Day' logo, which features a globe with the text 'World Glaucoma Day' arched over it and 'March 6, 2008' at the bottom.

Base *tratamento do glaucoma*



Apesar de todos os esforços no controlo da PIO

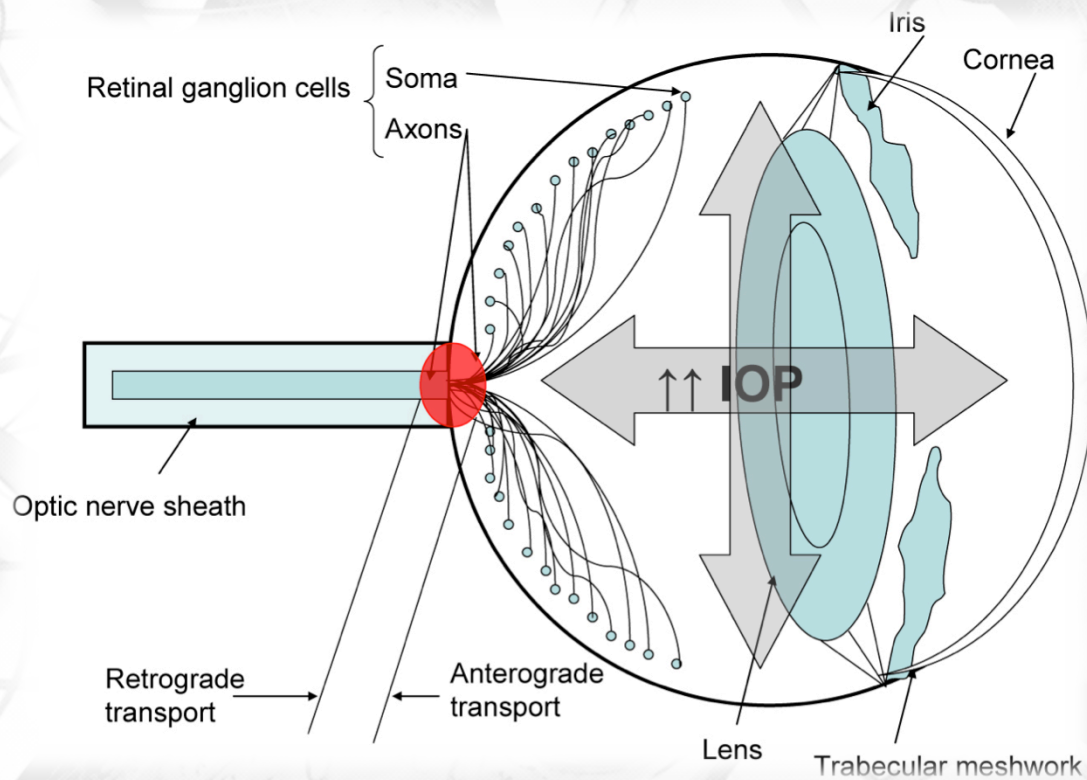
porque alguns indivíduos ficam cegos por glaucoma?

- *Progressão Evitável*
 - *Atraso no diagnóstico*
 - *Má adesão terapêutica*
 - *Resistência / Falência dos tratamentos*
- **Redução da PIO insuficiente**
- **Progressão apesar do tratamento agressivo**

Referências: 2 - Robert N. Weinreb. Recent Advances in Glaucoma Neuroprotection, http://www.e-igr.com/SP/index.php?option=com_content&view=article&id=93&issue=93&supID=2&pageID=13. Acedido a 11 de Março de 2014



Lesão glaucomatosa por compressão mecânica



Referências: 5 - Flávio A. Marigo. Neuroproteção: situação atual no glaucoma. Arq Bras Oftalmol 2001;64:167-71



Etiopatogenese do Glaucoma

vários fatores parecem contribuir, ainda que em graus variáveis

A tolerância a uma dada PIO sofre uma **variação individual**: (Autoregulação / NP)

- a) Aumento da resistência vascular periférica ocular
- b) Redução do fluxo sanguíneo ao nervo óptico
- c) A ação de excitotoxinas
- d) A depleção de neurotrofinas para as células ganglionares da retina (CGR) podem interferir, aumentando a predisposição do indivíduo para glaucoma ou mesmo desencadeando-o.

Quaisquer que sejam os fatores envolvidos, a intervenção de **um ou mais desses fatores desencadeia e agrava** o glaucoma através de duas sequencias de eventos:

1. **A lesão neuronal primária**
2. **A lesão secundária**

Referências: 5 - Flávio A. Marigo. Neuroproteção: situação atual no glaucoma. Arq Bras Oftalmol 2001;64:167



Lesão Neuronal

a lesão neuronal primária e secundária

A **Lesão Primária** - perda primária de CGR e de fibras nervosas causada **diretamente pela ação do estímulo agressor** (ex.: PIO), através de três mecanismos:

- a) **Mecânico**, por compressão neuronal ao nível da lâmina cribrosa
- b) **Vascular**, por isquemia do nervo óptico decorrente de alterações do fluxo sanguíneo
- c) **Axoplasmático**, por bloqueio ou atraso do fluxo axoplasmático ao longo do neurónio

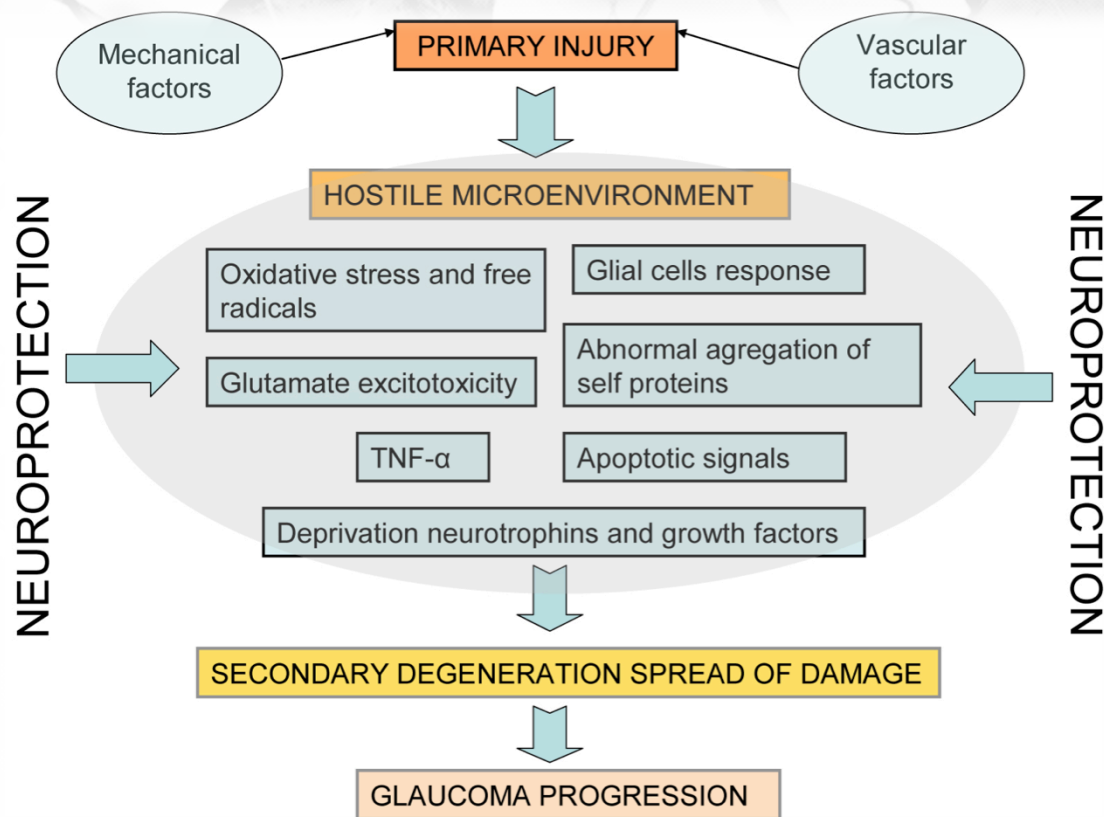
Na **Lesão Secundária** observa-se que:

1. Mesmo após a interrupção do estímulo primário que desencadeou o glaucoma (ex.: controle da PIO), o **dano adicional** de neurónios pode ocorrer enquanto esses mediadores persistirem na matriz extra-celular
2. A **extensão da LN secundária é proporcional à extensão da LN primária**, uma vez que, quanto mais intensa ou duradoura esta se mostrar, tanto maior será a libertação dos mediadores da LN secundária



Neuroprotecção

lesão glaucomatosa

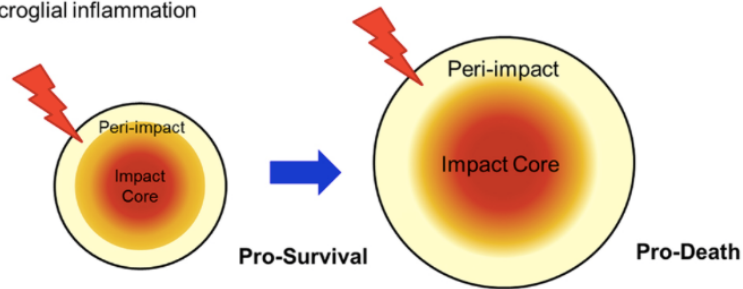


Referências: 3 - Sergio Pinar. *Current Trends in Glaucoma: What about Neuroprotection? Chapter II.* Universidade do País Vasco, Vizcaya, 2009

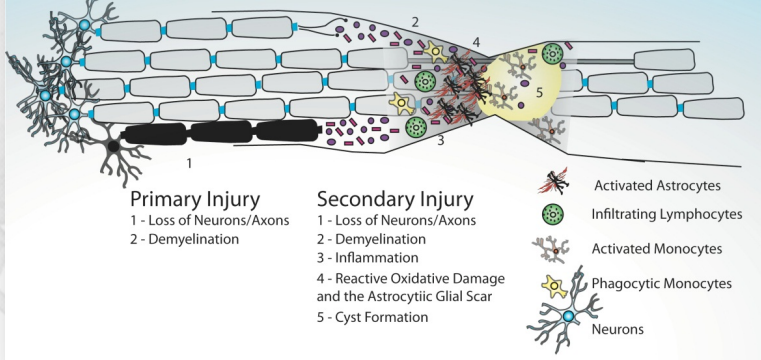


Immune response and microglia

Microglial inflammation



Mechanisms of Injury



Lesão e Morte Neuronal

mediadores da lesão neuronal: apoptose e excitotoxicidade

Na perda neuronal por **apoptose e excitotoxicidade**, decorrentes dos processos de LN primária e LN secundária, observa-se:

1. Perda de CGR
2. Adelgaçamento da camada de fibras nervosas da retina (CFNR)
3. Perda de fibras nervosas do nervo óptico (FNNO)
4. Alterações nas células horizontais e perda de fotorreceptores

É importante lembrar que a CFNR e as FNNO são constituídas pelos axónios neuronais das CGR.



Neuroprotecção

objectivos

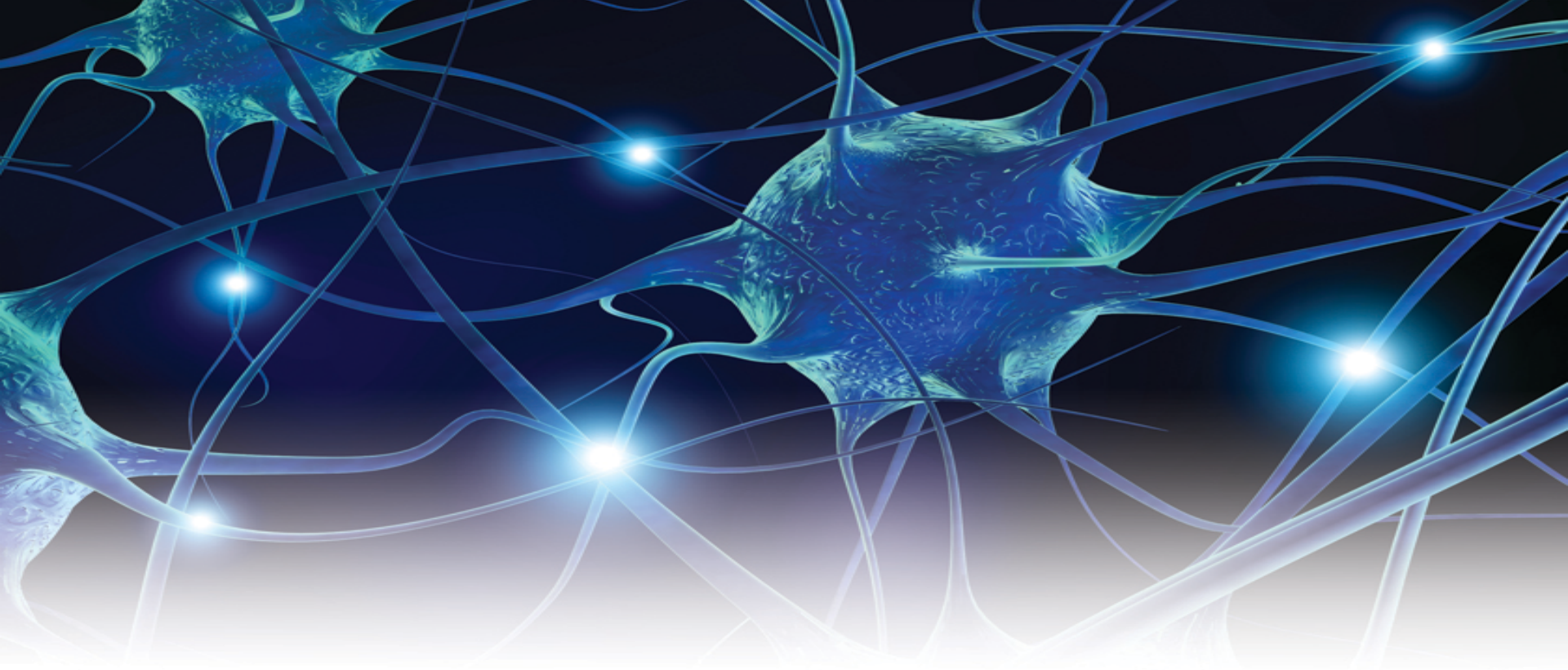
Neuroprotecção consiste em retardar ou impedir a lesão de CGR ainda não afetadas pela LN primária

O tratamento neuroprotetor visa impedir ou retardar a LN secundária sobre as células ainda não afetadas no decurso da doença.

Basicamente, a neuroprotecção pode ocorrer em três níveis:

- 1. Nível extracelular:** pela inativação ou pelo bloqueio dos mediadores da LN secundária e pela modulação das células imunitárias.
- 2. Superfície da membrana celular:** pelo bloqueio dos receptores de superfície das CGR para os mediadores da LN secundária.
- 3. Meio intracelular:** pela ativação dos genes envolvidos na regulação do ciclo celular (compostos antiapoptose).



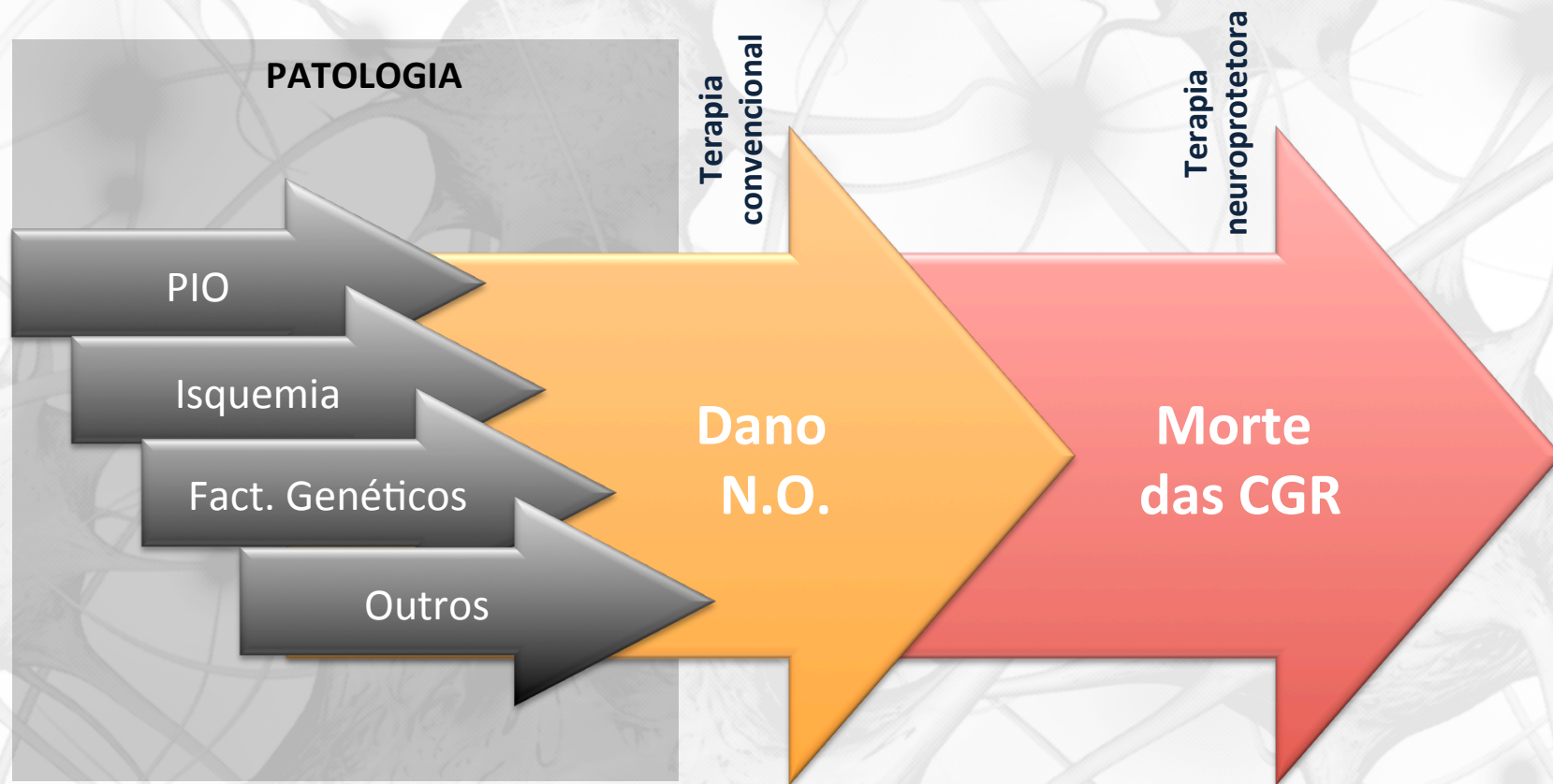


A Citicolina como potencial neuroprotetor em glaucoma



Neuroprotecção

glaucoma



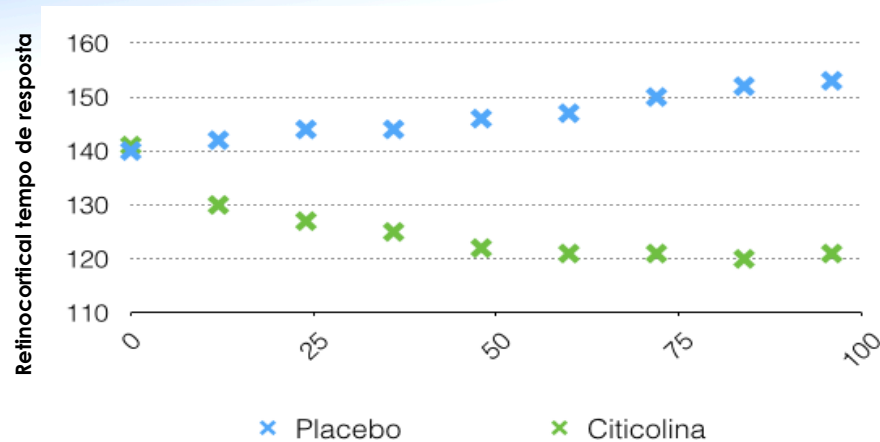
Referências: 2 - Robert N. Weinreb. Recent Advances in Glaucoma Neuroprotection, <http://www.e-igr.com/SP/2014/01/01/20140101.php?issue=93&capID=2&pageID=13>. Acesso em 11 de Março de 2014



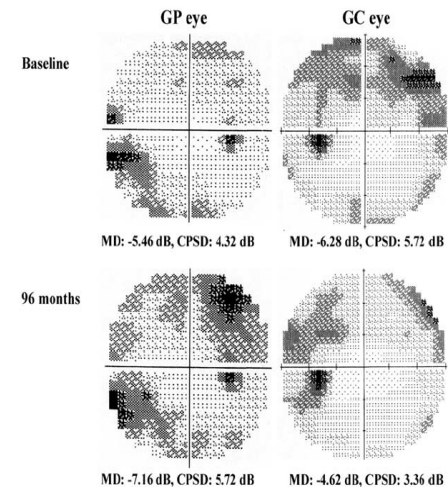
Avaliação eletrofisiológica da disfunção visual em doentes com glaucoma em tratamento com Citicolina ao longo de 8 anos.⁵

Objectivo: Medir os Potenciais de ação (VEPs) e Electroretinogramas (PERGs).

Foi observado que a **Citicolina melhora significativamente as respostas bioelétricas na retina e no cortex dos doentes com glaucoma.**



75% dos doentes demonstraram uma melhor perimetria após administração de Citicolina.



Referências: 6 - **Vincenzo Parisi**, ; Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up; Documenta Ophthalmologica (2005), 110: 91-102.



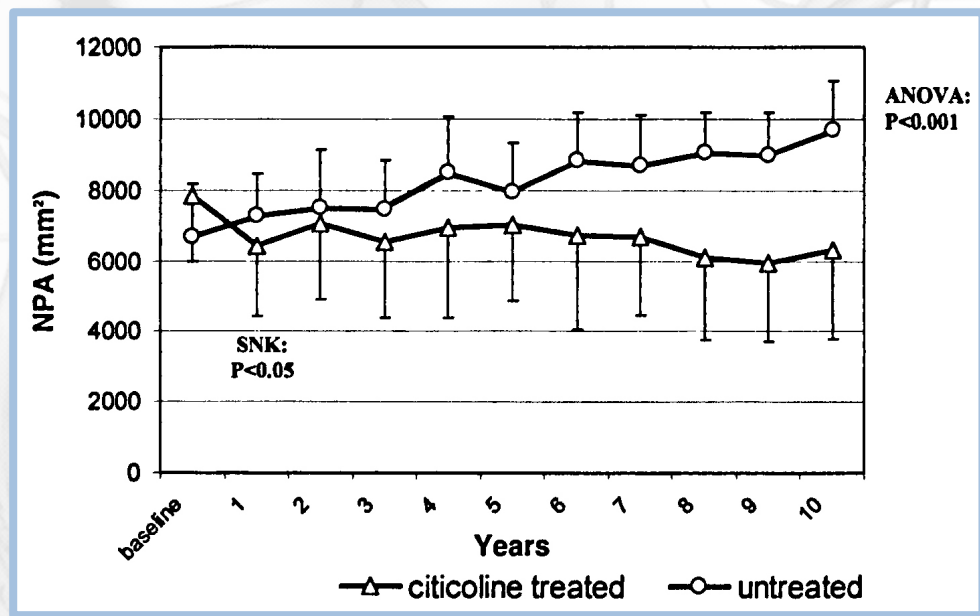
Efeito protetor da Citicolina na progressão dos defeitos perimétricos em doentes com glaucoma (estudo perimétrico longitudinal com 10 anos).⁶

Todos os doentes foram clinicamente examinados com:

- Exames visuais e Biomicroscopia ao NO a cada 3 meses
- Video Screen Perimetry a cada 6 meses

A deterioração do CV foi superior no grupo não tratado.

Os doentes tratados com citicolina aumentaram a sensibilidade na retina no 1º ano ($p < 0,05$) e mantiveram-se estáveis durante os 10 anos seguintes.



Referências: 11 - **M. Virno**. The protective effect of citicolina on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up. Acta Ophthalmologica Scandnavica 2000.



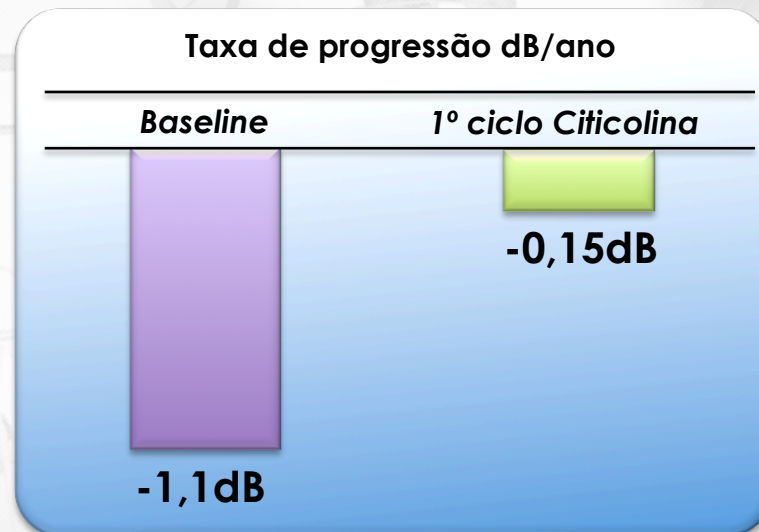
Citicolina solução oral em Glaucoma: Existe uma relação na retardação da progressão?⁷

Avaliar o efeito da Citicolina na progressão dos campos visuais em doentes com glaucoma.

41 doentes com progressão tomaram **citicolina oral durante 2 anos**. Foram feitos **4 CV's por ano durante 2 anos**

No *baseline* a taxa de progressão foi de $-1,1 (\pm 0.7)$ dB/ano apesar da PIO controlada abaixo de 18 mmHg durante pelo menos 3 anos.

Após o 1º ciclo de **Citicolina**, a taxa de progressão **reduziu significativamente** para $-0,15 (\pm 0.3)$ dB/ano até ao final do estudo ($p=0,01$).



Este estudo parece indicar que a suplementação de Citicolina pode atrasar significativamente as taxas de progressão em glaucoma.

Referências: 7 - **Ottobelli L**, ; Citicoline Oral Solution in Glaucoma: Is There a Role in Slowing Disease Progression? ; Ophthalmologica 2013;229:219-226

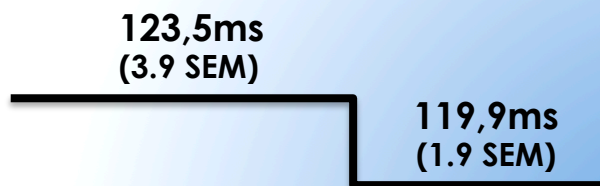


Tratamento com Citicolina oral melhora a função visual no glaucoma.⁸

Os doentes com glaucoma e HTO, apresentam **frequentemente um aumento do tempo de latência e uma redução da amplitude nos potenciais evocados visuais (VEP)**, sugerindo uma condução neuronal lenta nas vias oftálmicas.

Métodos: A (VEP) latência e a (VEP) amplitude foi medida em 21 doentes com glaucoma, antes e depois da toma de Citicolina durante 2 semanas.

VEP Latência Reduziu



$p=0,0008$

VEP Amplitude Aumentou



$p=0,04$

62% dos doentes demonstraram resposta.

Citicolina oral melhora os potenciais evocados em alguns doentes com glaucoma.

Referências: 8 - **Robert Rejdak** ; Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma ; Med Sci Monit, 2003; 9(3): P124-28.



Base de dados neuroprotecção

Glaucoma Cirurgia

1ª Cirurgia

Search

Nome	Identificação
Alberto Gonçalves	10 008 891
Alberto Gonçalves	10 008 891
Amélia...	28 003 970
Ana Isabel Dias Peixoto	40 149 185
Ana Isabel Dias Peixoto	40 149 185
Anibal Oliveira	93 008 756
António Cunha Fernandes	94 003 723
António Fernandes Vieira	21 015 801
António Joaquim Sá	93 001 771
Cipriana Pinheiro Cardoso	26 012 274
Claudio Pereira Azevedo	94 003 503
Deolinda Costa Silva	40 011 139
Eva Jesus Lobo (E.J.L.)	92 137 066
Eva Jesus Lobo (E.J.L.)	92 137 066
Francisco Dias Abreu	40 023 243
Francisco Dias Abreu	40 023 243
Inês Jesus Costa Gonçalves	28 011 946
Inês Jesus Costa Gonçalves	28 011 946
João Gomes Rodrigues	92 018 845
Joaquim Araújo Gonçalves	623 523
Joaquim Pereira	
Jorge André Vide	664 408
José Domingos Pereira Coutinho	509 956
José Ferreira Figueiredo	453 874
José Ferreira Figueiredo	453 874
José Joaquim Costa	97 000 380
José Martins Rodrigues	21 014 640
Maria Amélia Correia	28 006 175
Maria Amélia Costa Silva	23 005 491
Maria Clara Cunha Peixoto	575 552
Maria Clara Cunha Peixoto	575 552
Maria Conceição Gonçalves	94 002 164
Maria Conceição Gonçalves	94 002 164
Maria Conceição Puga Carvalho	40 028 898
Maria Conceição Vieira Silva	40 013 035
Maria Emília Ferreira Pinto	92 079 151
Maria Emília Ferreira Pinto	92 079 151
Maria Fátima Ramos Pereira Lopes	92 084 098
Maria Fátima Ramos Pereira Lo...	92 084 098
Maria Fernandes Gomes	28 014 908
Maria Graça Fernandes Marques	95 018 395
Maria Graça Passos Fernandes	27 009 011
Maria Graça Passos Fernandes	27 009 011
Maria Joana Dias Pereira	92 996 283
Maria José Santos	96 001 707
Miquelina Conceição Moreira	40 150 608
Palмира Pinheiro Lopes	154 252
Palмира Pinheiro Lopes	154 252
Paulo Jorge Martins Rafael	25 012 274
Raquelina Conceição Martins	40 038 784
Regina Carlota Baltazar	92 047 448
Regina Carlota Baltazar	92 047 448
Rosalina Barbosa Pereira	92 123 715
Sebastião José Oliveira Silva	25 005 198
Teresa Santos Ribeiro	21 014 704



Caso Clínico

Dia a Dia

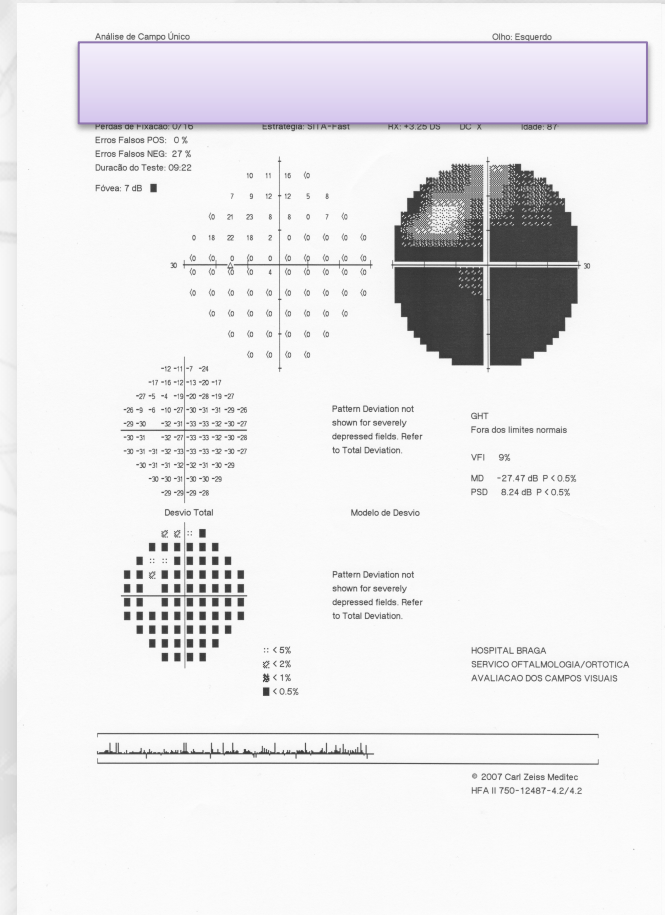
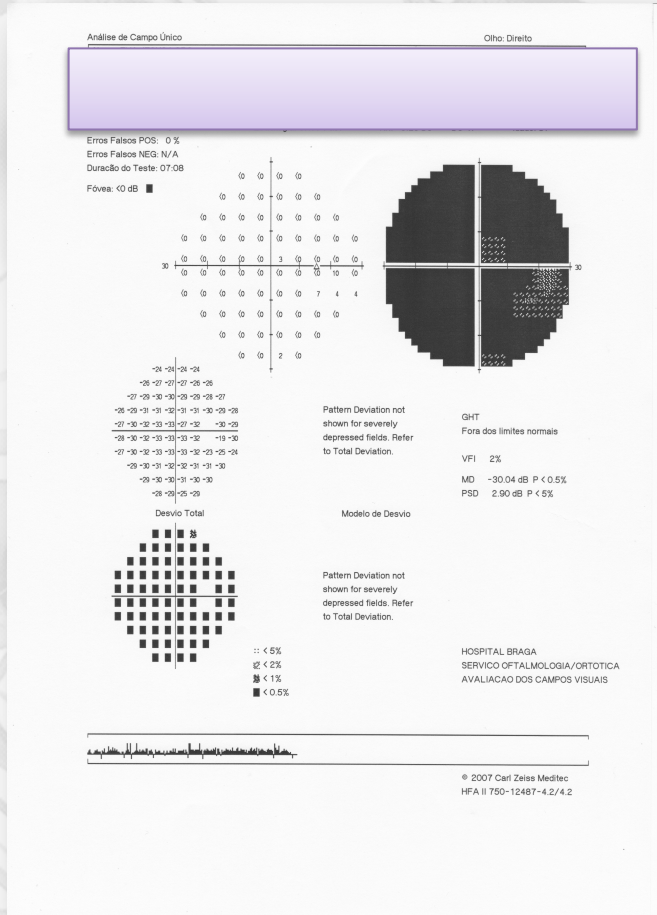
♀ , 85 A

- 4/8/2011
- Paq = 480 / 475
- Pseudofaquia bilateral , sem queratite
- 2010 : MAVC (OD) 0,4 / (OE) 0,5
- 2011 : MAVC (OD) 0,05 / (OE) 0,1
- TOA: **18/16** – Tafluprost + Brimonidina + Dorzolamida/Timolol
- FO: Atrofia óptica total
- **Dependente nas AVD's**



Caso Clínico

Dia a Dia

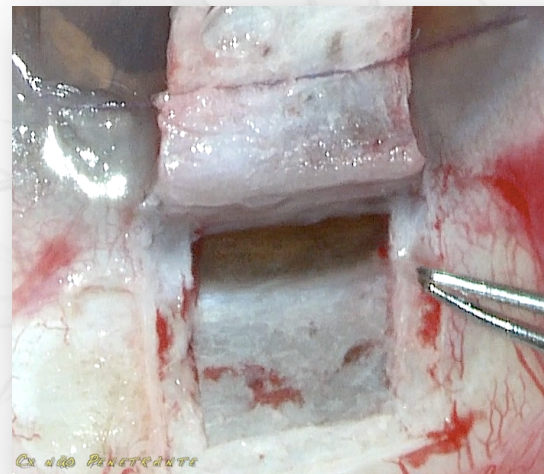


Caso Clínico

Dia a Dia

♀ , 85 A

- 11/8/2011 – **EPNP com MMC** (OD)
 - Sem incidentes
- 31/5/2012 – **EPNP com MMC** (OE)
 - Sem incidentes



Caso Clínico

Dia a Dia

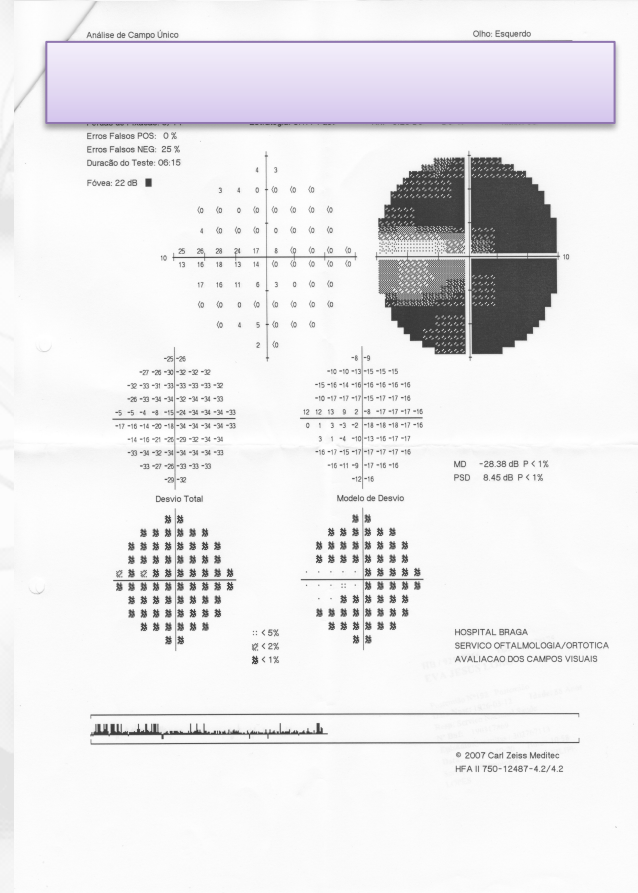
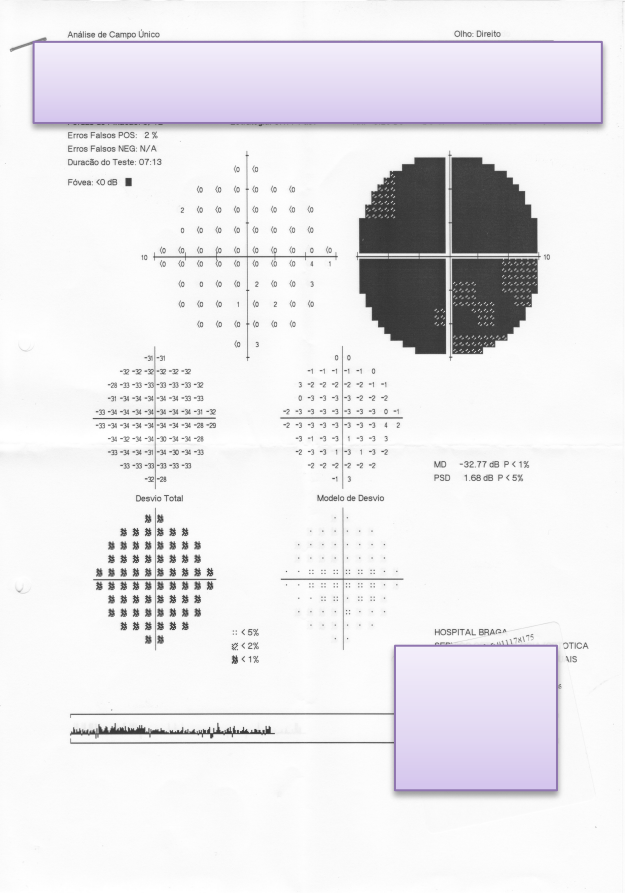
♀ , 85 A

- 2014
 - MAVC (OD) = 0,8 cc
 - MAVC (OE) = 0,5 cc
 - TOA = 8/9 mmHg (Paq Bx)
- Retoma de **autonomia total**
 - Vive com a Filha mas faz tudo sozinha



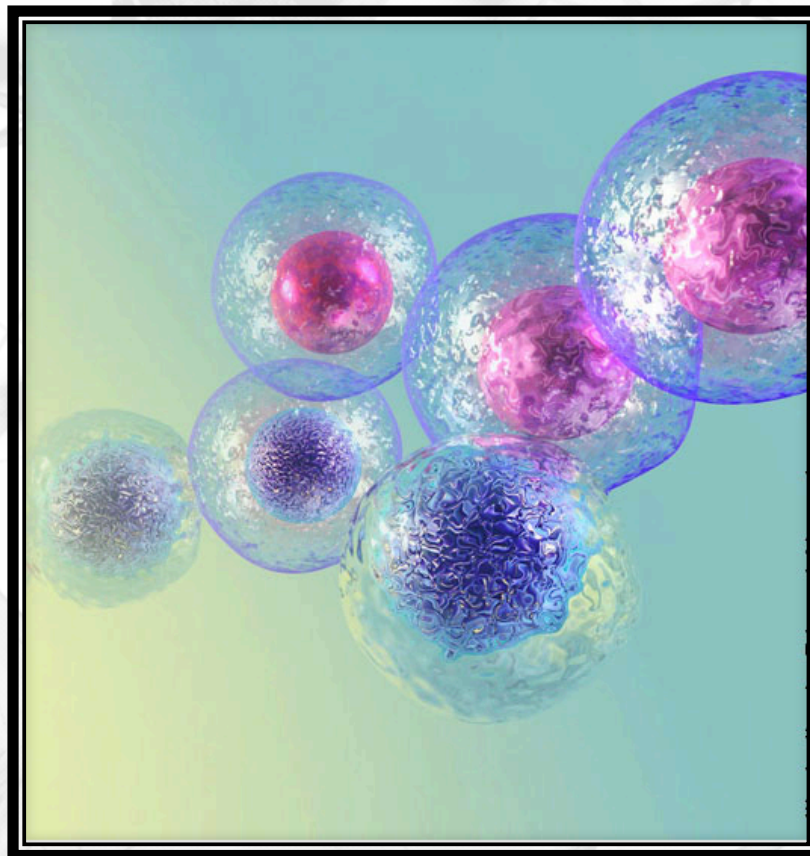
Caso Clínico

Dia a Dia



Caso Clínico

Dia a Dia



Casos

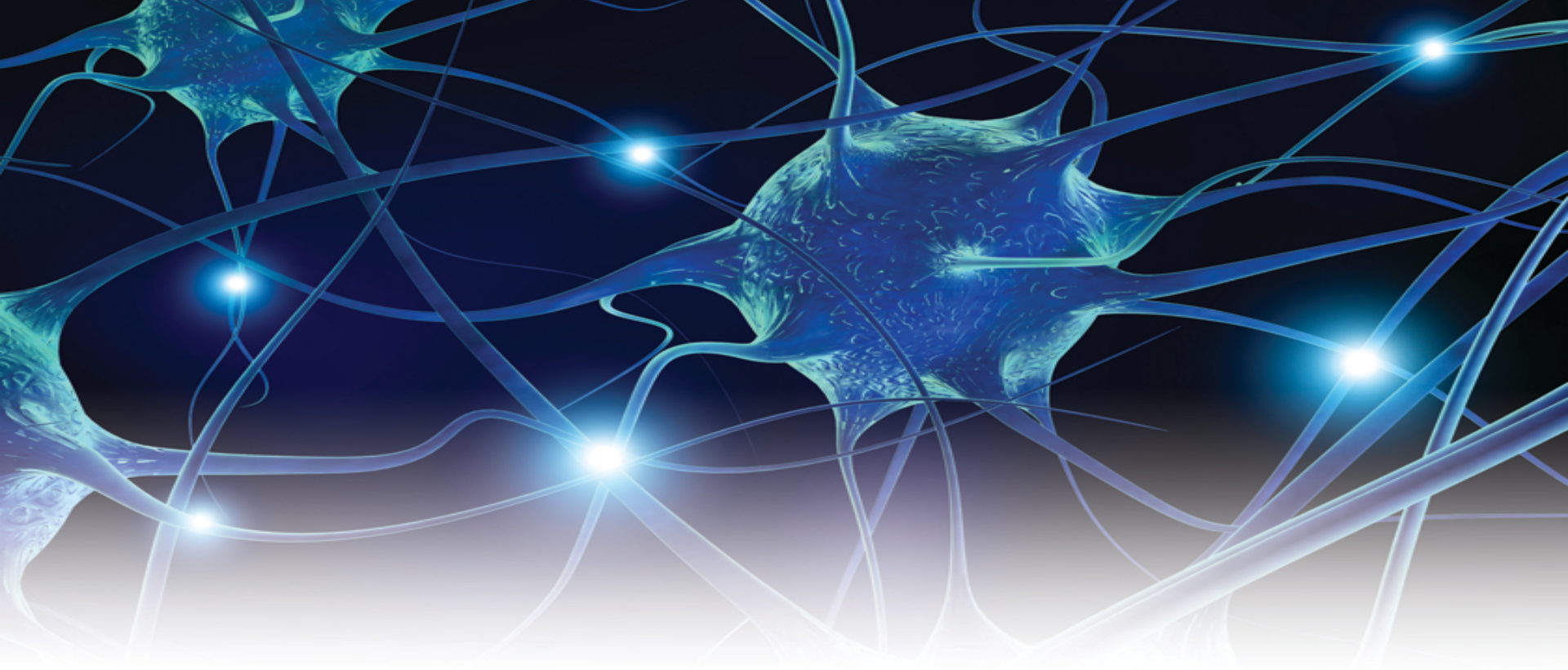
Dia a Dia

Casos

- Jovens
- PIO muito elevada , GNV
 - < AV central , sem edema corneano
 - Válvula

- **Autonomia Visual**





O que sabemos sobre a Citicolina



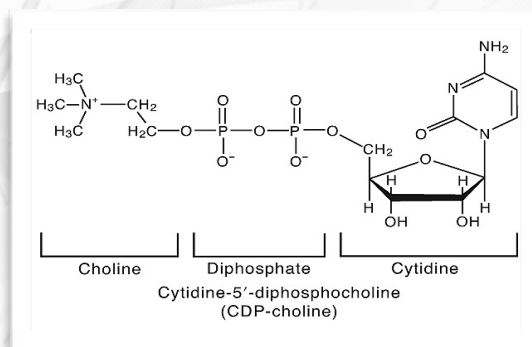
Citicolina no glaucoma

neuroprotecção

A Citicolina surgiu no mercado do glaucoma com suporte de estudos com evidência experimental **de efeito protetor e regenerador das CGR**, assim como **melhoria no desempenho de testes perimétricos e electrofisiológicos**.

O mecanismo de atuação parece ser mediado pela **ativação da biossíntese de fosfolípidos estruturais e membranas neuronais**, melhorando o metabolismo cerebral e a disponibilidade de neurotransmissores.

Existe também evidência experimental de **redução do número de CGR em apoptose e aumento da sua regeneração**, possivelmente mediada pela supressão da expressão das caspases.



Referências: 1 - Nuno Lopes. Teremos outras armas terapêuticas para além da redução da pressão intra-ocular? www.glaucomaanswers.org. Acedido a 16 de Março de 2014



Citicolina no glaucoma

toma

500 mg de Citicolina administrada via oral
... parece ter efeitos neuroprotetores.¹²

Doentes suplementados com 500mg de Citicolina
... podem beneficiar ao nível do cérebro e visão.¹³

Num estudo experimental, a dose de Citicolina
situou-se entre 500mg/dia e 1000 mg/dia.
... a Citicolina tem um efeito neuroprotetor.¹⁴

Referências: 12 - Raffaella MORREALE BOBELLA, Neuroprotezione del paziente con glaucoma cronico ad angolo aperto: ruolo della citicolina in soluzione orale. Ottica fisiopat 2011

13 - Irfan Qureshi, Citicoline Supplementation May Significantly Slow Glaucoma Progression. Pflanzl May 2013

14 - Frolov MA, The effect of parenteral citicoline on visual functions and life quality of patients with primary open-angle glaucoma. Vestn Obozren 2011



Citicolina no glaucoma

segurança

Relatório EFSA 2013

- Citicolina é usada em **suplementos alimentares em populações adultas a um nível de 500 mg/dia.**¹⁵
- Os estudos disponíveis em humanos **não levantam questões de segurança.**¹⁵
- O painel de peritos conclui que **a citicolina é segura.**¹⁵

Citicolina é **uma substância segura demonstrado por testes de toxicidade.**¹⁶

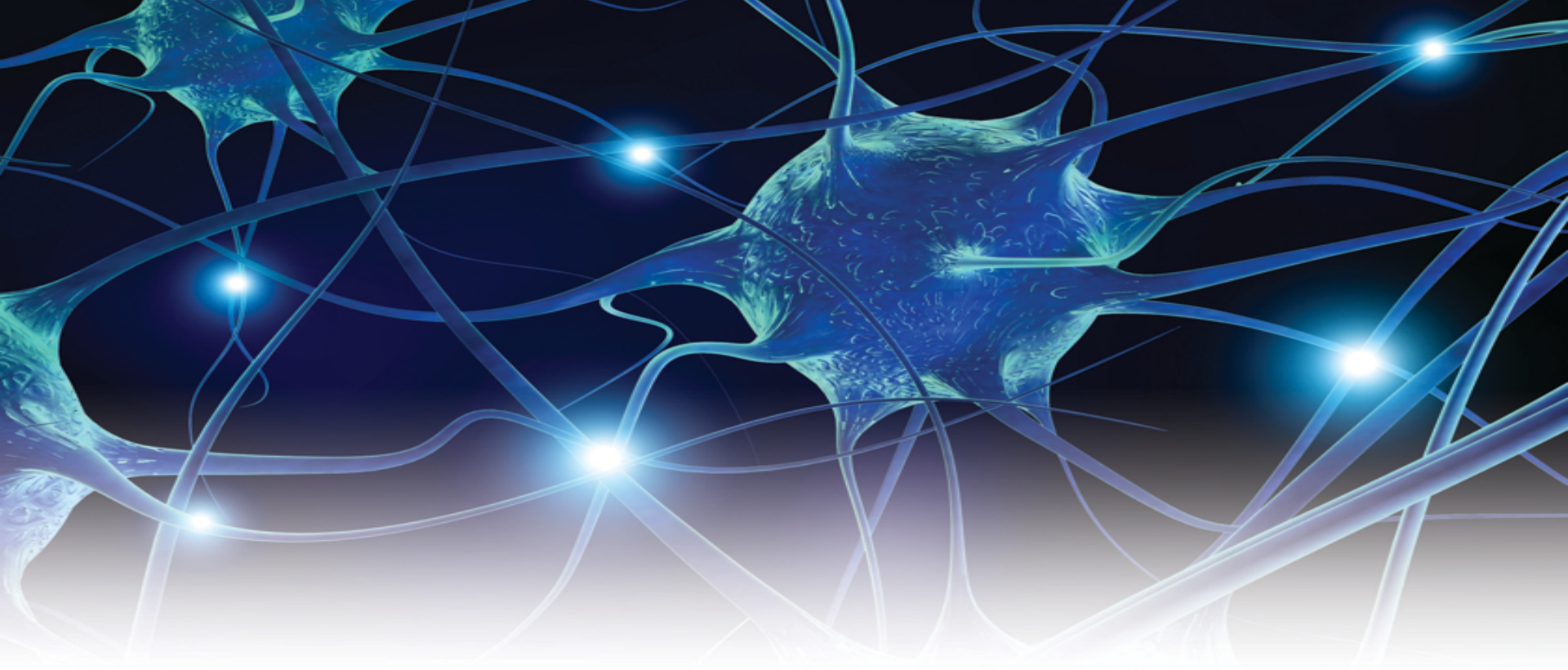
Bem tolerado e **sem efeitos sistêmicos significativos.**¹⁶

Não se verificaram acontecimentos secundários graves em doentes que tomaram citicolina, comprovando a sua segurança.¹⁶

Referências: 15 - EFSA; Scientific Opinion on the safety of "citicoline" as a Novel Food ingredient. EFSA J. 2013;11(10):34

16 - Secades J. Citicoline: pharmacological and clinical review 2006 Sep;28 Suppl B:1





Conclusões



Conclusões

Citicolina no glaucoma

O glaucoma pode ser considerado como uma ***doença degenerativa do sistema visual que começa com a morte das CGR.***

As alterações são confirmadas na ***retina, NO, CGL e córtex visual.***

Intervenção na PIO - fundamental

Não impede a progressão em muitos casos



Conclusões

Citicolina no glaucoma

Neuroprotecção apresenta o potencial de prevenir/retardar a lesão das CGR e CGL, contribuindo para minimizar a progressão do glaucoma.

Ter benefícios potenciais em todos os tipos de glaucoma.

A citicolina melhora significativamente as respostas retinianas e corticais em doentes com glaucoma.

Existe um potencial benefício no uso da citicolina oral, como complemento da terapia hipotensora ocular.





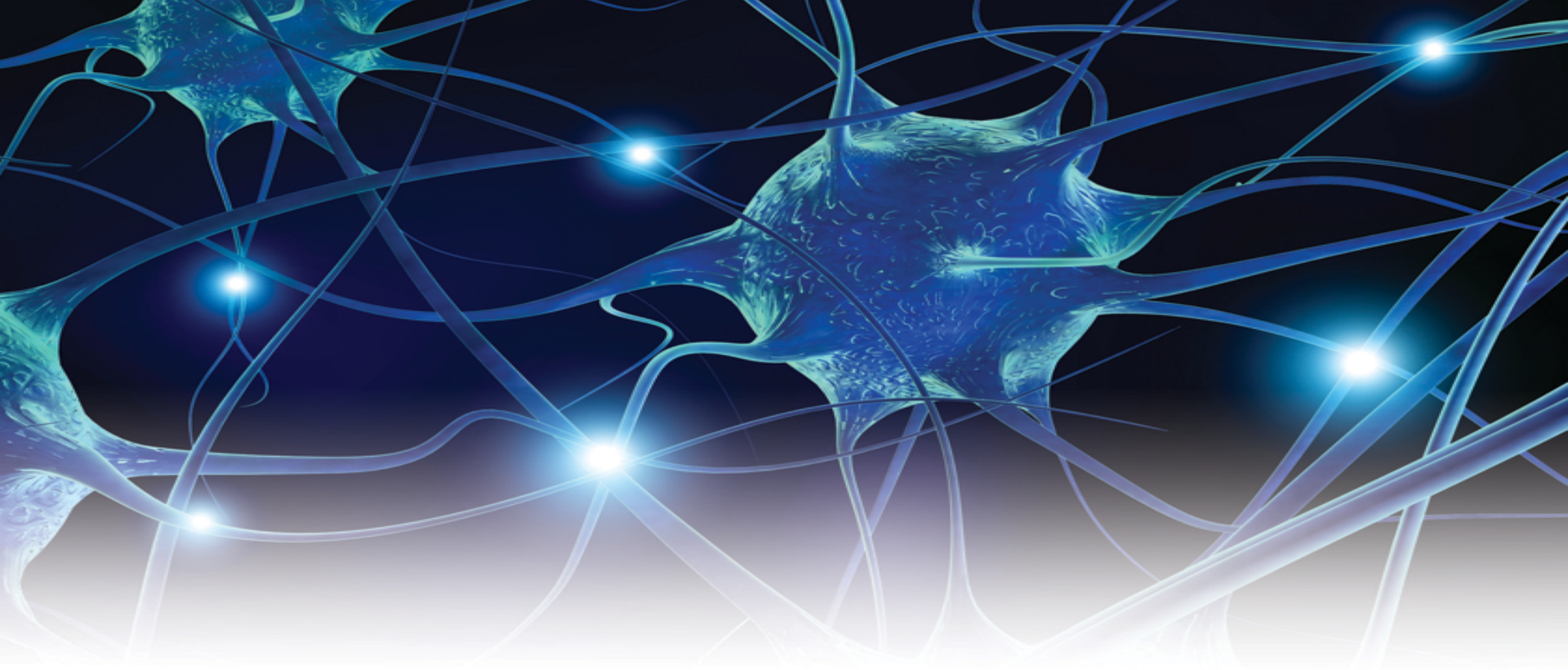












Obrigado pela vossa atenção



Perguntas
&
Respostas