



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Glaucoma e sua componente genética**

**Lara Teresa Rei Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Monteiro Pereira

**Covilhã, maio de 2012**

## Declaração

Declaro que a presente dissertação é resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente referenciadas na bibliografia.

Declaro também que a mesma não foi utilizada em nenhuma outra instituição com outra finalidade para além daquela a que diz respeito.

A visão sem visão é uma alma cega  
Porque é na alma e é da alma  
Que sai o melhor olhar que sossega  
É esse olhar terapêutico que eu procuro com calma  
A visão de futuro  
Onde partilho com os outros o saber da minha alma  
Isabel Seixas  
“À minha Afilhada (linda por fora e por dentro)”

*Aos meus pais.*

## Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Manuel Monteiro Pereira, pelo entusiasmo e prontidão com que aceitou colaborar neste trabalho, pelas suas críticas, sugestões e motivação sempre demonstrados.

À Universidade da Beira Interior, em especial à Faculdade de Ciências da Saúde, por ter oferecido todas as condições físicas e humanas à minha formação científica e pessoal ao longo destes seis anos.

Ao meu pai por ser o meu melhor amigo e à minha mãe por me ter ensinado sempre os melhores valores e transmitido a sua paixão pela saúde. A ambos pela paciência com que sempre me apoiaram e pela crença que depositaram em mim. A toda a minha família, pelo seu apoio e preocupação constantes.

À minha madrinha pelo exemplo de trabalho e dedicação no ensino da saúde e pelo seu apoio em todos os meus passos.

Aos meus amigos por estarem sempre presentes mesmo nos momentos de maior desânimo.

Finalmente, à minha avó, por quem nutro o maior respeito e amor.

# **Prefácio**

Fazer uma monografia no culminar do curso de medicina como prova provada da maturidade científica adquirida ao longo do curso é sistematizar um percurso num tema escolhido que demonstra interesse para quem o lê e proporcione ganhos em saúde para os potenciais utentes portadores da afeção.

È neste contexto que nasce a pesquisa possível em tempo, sobre o glaucoma e a sua componente genética.

## Resumo

O glaucoma é uma doença caracterizada por alterações específicas do campo visual e da papila, geralmente acompanhadas de hipertensão intra-ocular e que se não for tratada a tempo conduz à cegueira.

Com uma prevalência de 2% a 12% o glaucoma é a principal causa de cegueira irreversível no mundo.(1-3)

É uma doença heterogénea e complexa caracterizada pela perda progressiva de axónios do nervo ótico conduzindo a perda do campo visual, muitas vezes associada a elevada tensão intra-ocular.(1, 4) Estima-se que em 2020 cerca de 79,6 milhões de pessoas sofram de glaucoma. O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é o tipo mais comum de glaucoma, em todas as populações. Mesmo com um cuidado controlo da tensão intra-ocular 25-30% dos doentes gradualmente perdem o seu campo visual.(5) Os defeitos no campo visual do doente causados pelo glaucoma são muitas vezes impercetíveis pelo próprio o que leva a um diagnóstico tardio, quando a deteção precoce do glaucoma é fator crucial para o melhor tratamento e prognóstico.(6) Permanece por isso um problema da atualidade o diagnóstico, identificação de grupos de risco e início atempado do tratamento nesta doença.(5)

Mutações genéticas em várias populações foram identificadas por estudos genéticos e uma base genética para a patogénese de glaucoma tem sido estabelecida.

Estudos epidemiológicos revelam que história familiar, elevada tensão intra-ocular, idade, descendência africana, espessura do centro da córnea, miopia e diabetes mellitus são fatores de risco para o glaucoma.(7, 8) Aproximadamente metade dos doentes com glaucoma primário de ângulo aberto tem história familiar de glaucoma.(7) Estima-se que história familiar de glaucoma em parentes diretos aumente entre 1 a 10 vezes mais a probabilidade de um indivíduo também vir a sofrer da mesma patologia.(9)

A suscetibilidade a doenças complexas, particularmente aquelas de início tardio como o glaucoma, resulta da combinação da interação da componente genética com fatores ambientais.(10)

Mutações em vários genes, como miocilina, optineurina, WDR36 e CYP1B1, estão associados com aumentado risco de desenvolver glaucoma em múltiplas populações.(1)

Novos métodos de diagnóstico e tratamento, baseados em defeitos genéticos responsáveis pelo glaucoma, permitirão que indivíduos em risco sejam identificados e tratados com sucesso antes que o dano no nervo ocorra.(5)

## Palavras-chave

Tensão intra-ocular; nervo ótico; cegueira; malha trabecular; genética.

## Abstract

Glaucoma is a disease characterized by specific modifications of the visual field and the papilla, usually accompanied by intraocular hypertension and if not treated in time leads to blindness.

With a prevalence of 2% to 12% glaucoma is a major cause of irreversible blindness in the world.(1-3)

It is a complex and heterogeneous disease characterized by progressive loss of axons in the optic nerve leading to loss of visual field, often associated with elevated intraocular pressure.(1, 4) It is estimated that in 2020 about 79,6 million people will be suffering from glaucoma. The primary open angle glaucoma (POAG) is the most common type of glaucoma, in all populations. Even with careful control of intraocular pressure 25-30% of patients gradually lose its visual field.(5) The visual field defects caused by glaucoma in patients are often imperceptible by itself which leads to a late diagnosis, when the early detection of glaucoma is crucial to better treatment and prognosis.(6) So it remains a problem of current diagnosis, identification of risk groups and timely initiation of treatment in this disease.(5)

Genetic mutations in various populations have been identified by genetic studies and genetic basis for glaucoma pathogenesis has been established.

Epidemiological studies show that family history, elevated intraocular pressure, age, African descent, the center thickness of the cornea, myopia and diabetes mellitus are risk factors for glaucoma. (7-8) Approximately half of patients with primary open angle glaucoma has a family history of glaucoma.(7) It is estimated that a family history of glaucoma in relatives direct increase between 1 and 10 times the probability of an individual also suffer the same pathology.(9)

The susceptibility to complex diseases, particularly those like the late-onset glaucoma, results from a combination of component interaction of genetic and environmental factors. (10)

Mutations in some genes such as myocilin, optineurina, WDR36 CYP1B1 and are associated with increased risk of developing glaucoma in multiple populations(1).

New methods of diagnosis and treatment based on genetic defects responsible for glaucoma, will enable individuals at risk are identified and successfully treated before the nerve damage occurs.(5)

## Keywords

Intraocular pressure, optic nerve, blindness, trabecular meshwork; genetics.

# Índice

Agradecimentos .....	v
Prefácio.....	vi
Resumo .....	vii
Abstract.....	viii
Índice .....	ix
Lista de Figuras.....	x
Lista de Acrónimos.....	xi
1 - Introdução .....	1
2 - Métodos.....	2
3 - Glaucoma .....	3
4 - Glaucoma congénito (Buftalmia).....	9
5 - Glaucomas primários.....	11
5.1 - Glaucoma crónico primário de ângula aberto.....	11
5.2 - Glaucoma primário de ângulo fechado .....	14
5.3 - Glaucoma primário de ângulo fechado intermitente .....	17
5.4 - Glaucoma primário crónico de ângulo fechado .....	17
5.5 - Glaucoma por bloqueio ciliar .....	18
6 - Glaucomas secundários .....	19
6.1 - Glaucoma com síndrome de dispersão pigmentar .....	20
6.2 - Glaucoma secundário de ângulo fechado.....	21
7- Genética .....	24
8 - Tratamento .....	27
9 - Conclusão .....	28
10 - Bibliografia .....	29

## Lista de figuras

Figura 1 - Escavação do disco ótico em olho glaucomatoso (imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto).....	3
Figura 2 - Perda da visão periférica (visão em túnel) característica do doente com glaucoma avançado (imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto).....	4
Figura 3 - Teste de campo visual (perimetria) em doente glaucomatoso. Visualiza-se mancha cega fisiológica do olho direito e defeito visual arqueado superior. (Imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto).....	4
Figura 4 - Vias de drenagem do humor aquoso. A) trabecular B) uveo-escleral C) íris (16) .....	5
Figura 5 - Variação diurna nos níveis da TO. TO máxima normalmente por volta das 12H, tensões mais baixas durante o sono.....	7
Figura 6 - Criança com glaucoma congénito bilateral (22) .....	9
Figura 7 - Malha trabecular normal (esquerda) e num doente glaucomatoso (direita) (14) ....	12
Figura 8 - Mecanismo de glaucoma por bloqueio pupilar (16) .....	14
Figura 9 - Iridotomia (esquerda) e iridectomia (direita) (imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto).....	15
Figura 10 - Glaucoma por bloqueio ciliar (14) .....	18
Figura 11 - Depósitos de pigmentos na malha trabecular em glaucoma pigmentar(28).....	20
Figura 12 - Efeito da transiluminação na íris (29).....	21
Figura 13 - Sinéquia posterior (14) .....	22
Figura 14 - Imagem slit lamp de Íris bombé (30) .....	22
Figura 15 - Gonioscopia em glaucoma neovascular (30) .....	23

## Lista de acrónimos

TO	Tensão Intra-ocular
GCP	Glaucoma Congénito Primário
GCPAA	Glaucoma Crónico Primário de Ângulo Aberto
GNT	Glaucoma Normotenso
GAAF	Glaucoma Agudo de Ângulo Fechado
PEX	Glaucoma associado ao Síndrome de Pseudoexfoliação
GSAF	Glaucoma Secundário de Ângulo Fechado
GNV	Glaucoma Neovascular

# 1 - Introdução

A cegueira é uma das doenças mais temidas, ocupando o quarto lugar depois da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, cancro e doença de Alzheimer.(11)

Com uma prevalência de 2% a 12% o glaucoma é a principal causa de cegueira no mundo.(2)

Cerca de 22,5 milhões de pessoas sofrem de glaucoma.(12)

O diagnóstico do glaucoma, a identificação dos grupos de risco e início de tratamento atempadamente permanece um problema na atualidade.

O glaucoma é uma neuropatia progressiva do nervo ótico, caracterizada por alterações morfológicas do disco ótico e consequentes perdas do campo visual do doente.(5) Apesar da sua etiologia não estar completamente esclarecida, existem fortes evidências de que é causado pela combinação de fatores ambientais e genéticos.(13)

O papel da hereditariedade nas doenças oculares atrai cada vez mais a atenção de geneticistas. Assim que os defeitos genéticos responsáveis pelo glaucoma sejam identificados e os mecanismos bioquímicos da raiz da doença bem compreendidos novos métodos terapêuticos e de diagnóstico podem ser desenvolvidos.(5)

O presente trabalho visa relacionar fatores genéticos predisponentes com o surgimento do glaucoma com o intuito de enfatizar a importância da identificação de “famílias de risco” e o acompanhamento assíduo destes pelo oftalmologista.

A escolha do tema deve-se ao meu interesse pessoal pela oftalmologia, pela certeza de que nada colmataria a frustração de uma perda evitável da visão, e pela influência que a visão tem na qualidade de vida de todas as pessoas.

Para um enquadramento teórico consistente e sustentado foi feita uma pesquisa criteriosa através da consulta e estudo dos autores de referência presentes na bibliografia. Esta monografia advém da proposta curricular de conceber um trabalho de pesquisa que aglutine a demonstração de saberes adquiridos ao longo do curso nos domínios científico e científico-pedagógico.

A sua estrutura compõe-se de elementos clarificadores como um enquadramento teórico onde figuram os autores encontrados de referência, dando resposta a uma pergunta implícita de partida que saberes existem sobre o glaucoma que nos permitam prevenir a sua incidência e tratar as suas sequelas.

Além dos objetivos de aumentar o conhecimento sobre a temática proponho-me constituir um trabalho passível de ser avaliado pela qualidade da forma e do conteúdo.

O método de citação integral e concetual é utilizado ao longo do texto com referência ao autor no capítulo bibliografia no sistema de Vancouver onde surge o livro por ordem de enumeração ordinal e cronológica de aparição no texto.

## 2 - Métodos

Foi feita uma pesquisa na base de dados PubMed utilizando as palavras “glaucoma” e “genetic” em Abril de 2012. Para artigos com o mesmo ou relacionados temas foram incluídos neste estudo aqueles com data de publicação mais recente.

Outras referências foram também incluídas na elaboração deste documento de revisão.

### 3 - Glaucoma

O glaucoma é uma doença caracterizada por alterações específicas do campo visual e da papila, geralmente acompanhadas de hipertensão ocular e que se não for tratada a tempo conduz à cegueira.

A visão procede-se por várias etapas. A luz entra no olho, a retina transforma esse estímulo num sinal elétrico que é conduzido como um impulso nervoso que o cérebro consegue processar.(14) O nervo ótico conecta o olho com o córtex cerebral.

No glaucoma as células e fibras nervosas morrem progressivamente em consequência do aumento da tensão intra-ocular (TO), como consequência o olho continua a ver a luz mas a transmissão dessa informação para o cérebro está interrompida, e este é o cerne do problema chamado dano glaucomatoso.

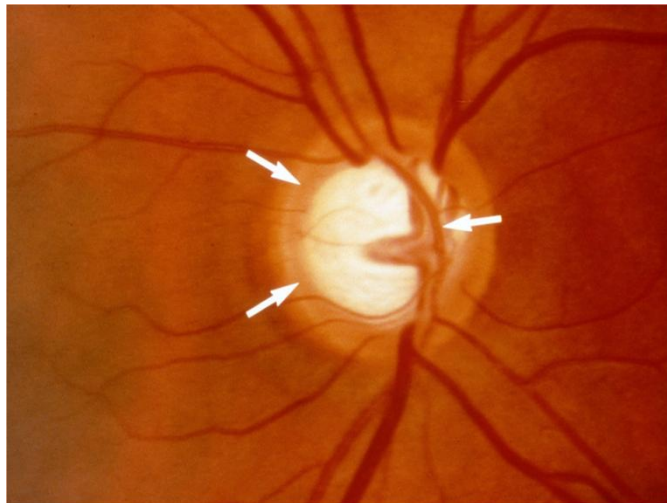


Figura 1 - Escavação do disco óptico em olho glaucomatoso (imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto)

Nos estádios iniciais da doença a função visual permanece surpreendentemente intacta. Assim que a patologia evolui acarreta defeitos visuais na visão do paciente. Antes de o paciente se aperceber dessa perda de visão, ela pode ser detetada pelo oftalmologista. Isto é o que torna o glaucoma perigoso: quando o paciente se apercebe da sua perda de visão, a doença está já num grau avançado.

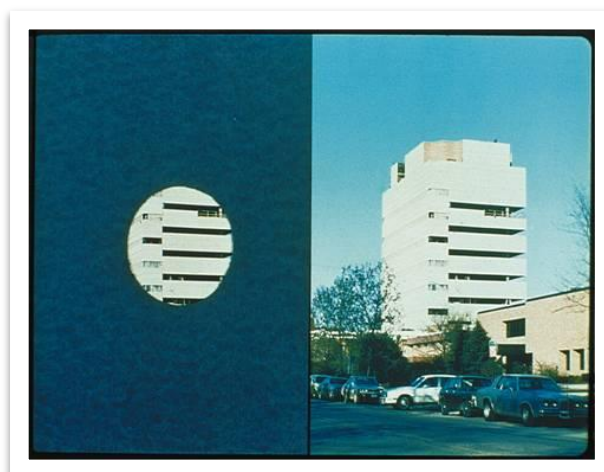


Figura 2 - Perda da visão periférica (visão em túnel) característica do doente com glaucoma avançado (imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto)

Assim como uma pessoa saudável não se apercebe da sua mancha cega fisiológica, o doente glaucomatoso é incapaz de detetar o aumento da quantidade e tamanho dos seus “pontos cegos” patológicos, também chamados da escotomata, causados pela perda de células do nervo oftálmico. A razão para isto é a capacidade do cérebro para de alguma forma compensar a lacuna na imagem visualizada.(14) Subjetivamente a visão está normal, objetivamente está comprometida. É por tudo isto imperativa a deteção precoce da doença! Se o exame oftalmológico for feito precocemente e o tratamento necessário realizado o mais antecipadamente possível a perda visual e a cegueira podem ser evitados.

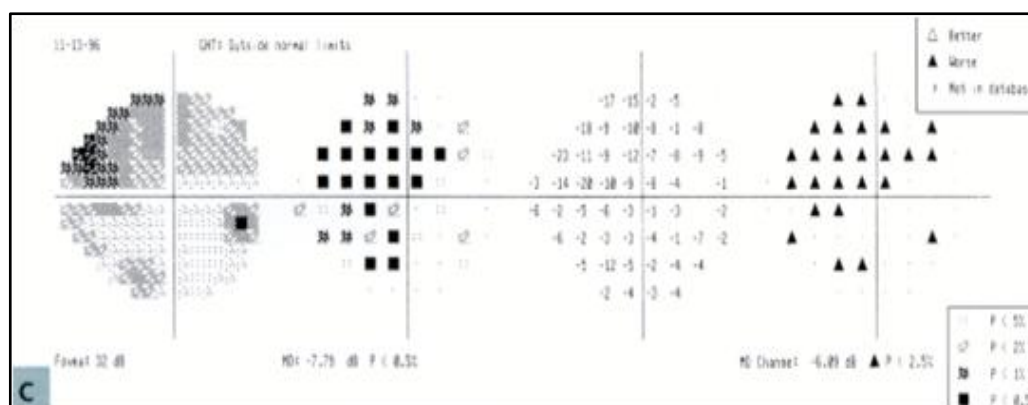


Figura 3 - Teste de campo visual (perimetria) em doente glaucomatoso. Visualiza-se mancha cega fisiológica do olho direito e defeito visual arqueado superior. (Imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto)

Cerca de 3% da população mundial tem glaucoma, porém quando se seleciona apenas a população mais idosa este número é significativamente maior.

Estima-se que cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo sofram danos de visão relevantes devido ao glaucoma, embora apenas cerca de metade estejam diagnosticadas e uma percentagem ainda menor receba tratamento. Pelo menos 7 milhões de doentes glaucomatosos são cegos de ambos os olhos e este número tem vindo a aumentar.

### 3.1 - Dinâmica do Humor Aquoso

O humor aquoso é produzido pelos corpos ciliares do olho e segregado para a câmara posterior, depois flui através da pupila até alcançar a câmara anterior.(3)

Parte do humor aquoso é direcionado pela malha trabecular até ao canal de Schlemm. Este canal circular, localizado na transição desde a córnea até à esclera está conectado a veias que percorrem a superfície da esclera. Este plexo venoso serve de saída do humor aquoso do olho para a corrente sanguínea.(15)

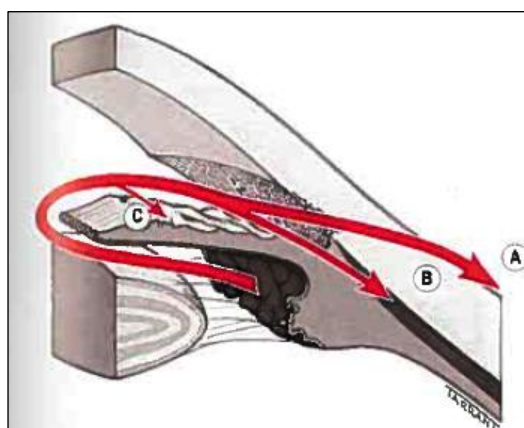


Figura 4 - Vias de drenagem do humor aquoso. A) trabecular B) uveo-escleral C) íris (16)

Outra porção do humor aquoso flui pelos espaços intersticiais da íris e dos corpos ciliares sob a esclera. Esse humor aquoso difunde-se através da esclera, que é permeável a fluídos, até alcançar o tecido conectivo da órbita onde drena para vasos da circulação sanguínea.

Existe ainda outra parte do humor aquoso que é diretamente absorvido pelos vasos da coróide, camada inferior da retina. Esta forma de saída é chamada de fluxo uveo-escleral.(15)

Enquanto a produção do humor aquoso se faz de forma ativa a sua saída é passiva e tem de superar alguma resistência. Esta resistência é o cerne da TO. Como o globo ocular possui

pouca elasticidade a TO traduz o equilíbrio entre a produção e eliminação de humor aquoso do olho.(3)

A TO mantém o olho numa conformação estável. Os músculos oculares exercem muita força no globo ocular para movimentar o olho. A pálpebra também exerce alguma pressão sobre a superfície do globo. É necessária a manutenção de uma determinada TO para que o globo ocular não sofra deformações a cada movimento ou piscar de olhos. Tais deformações iriam afetar a qualidade da imagem processada pela retina.

A TO é necessária para impedir que certos tecidos do olho edemaciem. Ela de facto exerce o mesmo tipo de função que a pressão oncótica no resto do corpo. Em resultado final a TO obriga os metabólitos dos fluídos oculares a entrar na circulação sanguínea.

Em terceiro lugar, o humor aquoso banha constantemente diferentes tecidos do olho alguns dos quais, como por exemplo o cristalino e a camada interna da córnea, são avasculares. Se eles fossem vascularizados perderiam a sua transparência e isso impossibilitaria a função visual. Para sobreviver sem vasos sanguíneos estes tecidos necessitam de receber contante hidratação e nutrição por parte do humor aquoso.(3, 14)

Em resumo, a manutenção de uma TO apropriada é essencial ao bom funcionamento do olho, seja para manter o formato do globo ocular, para impedir distúrbios como edema da coróide ou para manter a nutrição dos tecidos avasculares do olho.

## 3.2 - Tonometria

Tonometria [Gr. Tonos: tensão/Gr. Metrein: medir] é outro termo utilizado quando se fala em medir a TO. Antes da criação de instrumentos para medir a TO, o oftalmologista utilizava os próprios dedos sobre as pálpebras fechadas do doente para averiguar se a TO se encontrava elevada ou não avaliando a resistência do olho à pressão exercida.

Atualmente existem diversos instrumentos para medir a TO. O instrumento standard utilizado para medir a TO é tonómetro por aplanção de Goldmann, homónimo de Hans Goldmann (1899-1991), oftalmologista suíço (Berna) que desenvolveu este método.

Este método tem como desvantagem a possível transmissão de infeções.(15)

Uma medida isolada da TO não é representativa. Apenas o perfil da curva diária da TO proporciona informação fiável sobre esta.(17)

### 3.3 - Quão alta deve ser a TO?

A resposta dependerá sempre do que considerarmos normal. De um ponto de vista estatístico e considerando as TO de indivíduos com “olhos saudáveis” a TO situa-se entre os 9 e 21mmHg com média nos 15 mmHg.(14)

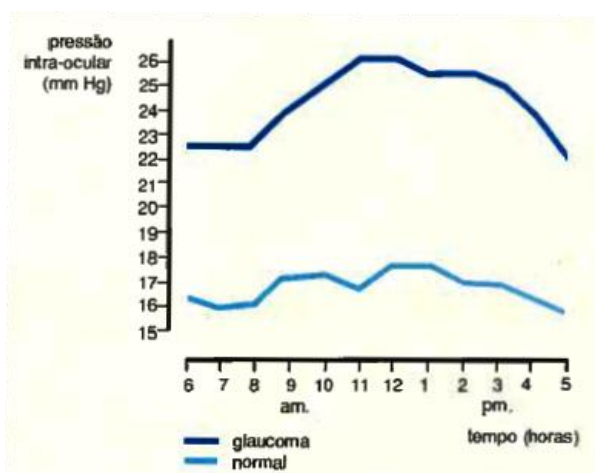


Figura 5 - Variação diurna nos níveis da TO. TO máxima normalmente por volta das 12H, tensões mais baixas durante o sono

O facto de a maioria das pessoas sem dano glaucomatoso terem uma TO inferior a 22mmHg não exclui a possibilidade de dano no nervo ótico com estes níveis de TO. Por outro lado existem pessoas com TO superiores a 21 mmHg e sem dano no nervo ótico nem qualquer outra implicação na visão. A TO tolerada depende do indivíduo e da existência ou não de outros fatores de risco para o glaucoma.

Assim como a tensão arterial a TO sofre flutuações circadianas. O olho glaucomatoso não só tem a TO aumentada como as próprias flutuações são maiores do que no olho saudável. Para monitorizar estas flutuações e os picos de TO são necessárias várias medições durante o dia de modo a melhor compreender a dinâmica do olho em causa.(17)

### 3.4 - Classificação dos ângulos camerulares - Gonioscopia

O ângulo camerular é o ângulo formado pela raiz da íris e a periferia da córnea. Neste ângulo encontra-se a malha trabecular, uma espécie de esponja, através da qual ocorre a reabsorção

do humor aquoso. A manutenção do ângulo camerular desempenha um importante papel na regulação da TO evitando o acúmulo do humor aquoso.

A gonioscopia é o exame de referência para avaliar o ângulo camerular. (18) Novos métodos de observação do ângulo foram introduzidos, oferecendo vantagens de ser mais objetivo, reproduzível, sem contato, requisição de imagem rápida e armazenamento. No entanto nenhum desses novos dispositivos, isoladamente, pode substituir a biomicroscopia convencional com lâmpada de fenda e gonioscopia. (19)

Com a informação obtida pela tonometria e gonioscopia faz-se a classificação do glaucoma, tradicionalmente, pela etiologia da elevação da TO.

## 4 - Glaucoma congênito (Buftalmia)

Glaucoma congênito primário (GCP), uma doença autossômica recessiva do olho que geralmente se manifesta no primeiro ano de vida, é causado por defeitos no desenvolvimento da malha trabecular e ângulo da câmara anterior.(20) É uma causa rara de glaucoma porém, apesar da sua raridade, o glaucoma congênito e outros tipos de glaucoma na infância eram a principal causa de admissão às escolas para cegos nos Estados Unidos na primeira parte do século XX.(21) Usualmente ambos os olhos são afetados embora em graus diferentes. Um fator hereditário está ocasionalmente presente e os rapazes são ligeiramente mais afetados do que as meninas.(22) Os genes responsáveis pelo desenvolvimento do olho e as mutações que induzem o glaucoma ainda estão a ser estudados, porém já se conseguiram alguns progressos na sua identificação.

A elevação da TO é causada por uma falha no desenvolvimento embrionário quer do ângulo anterior da câmara assim como da malha trabecular.(20)

Nestas crianças o humor aquoso não é drenado convenientemente e a sua produção está mantida o que causa um desequilíbrio na dinâmica do humor aquoso que se traduz no aumento da TO.



Figura 6 - Criança com glaucoma congênito bilateral(22)

O dano glaucomatoso nestas crianças é inevitável e dependendo da TO demorará semanas, meses ou até anos. O dano processa-se da mesma forma que no adulto. Como na criança os tecidos mais externos do olho são distensíveis, principalmente a esclera e a córnea, para além da lesão do nervo ótico a criança terá o globo ocular maior.

Como supradito a função visual é obtida não apenas pelo olho mas sim pela participação de olho, nervo ótico e certos segmentos do cérebro occipital. À nascença este intricado sistema não se encontra completamente “organizado” e é durante o primeiro ano de vida que este completa o seu desenvolvimento, para isso a visão binocular é condição *sinequanone*. Se um dos olhos não vê corretamente durante a infância, por exemplo por opacificação da córnea, a maturação do aparato visual desse lado está ameaçada. Se a falha não for corrigida a visão será permanentemente comprometida pois o desenvolvimento completo nunca será alcançado. A esta lacuna dá-se o nome de ambliopia. A ambliopia apenas pode ser tratada durante a infância, a sua correção no adulto é impossível.

Felizmente o glaucoma congénito não é uma doença comum. Apenas 2,2 por cada 100,000 crianças são afetados.(23) A deteção precoce é imperativa para um bom prognóstico.

Olhos aumentados de tamanho, aumento do número de lágrimas e fotofobia são sinais suspeitos de que a criança terá a TO elevada.(22, 24) Para medir a TO em recém-nascidos e crianças é necessário anestesia geral, é a única forma de medir a TO sem colocar a criança sob stresse e de evitar blefarospasmo que pode levar ao aumento transitório da TO. A anestesia geral permite também ao oftalmologista avaliar o disco ótico do bebé/criança.

O tratamento do glaucoma congénito depende da severidade da doença. Em casos leves a moderados pode-se iniciar o tratamento com a aplicação de gotas oftalmológicas anti-glaucomatosas mas, especialmente em casos mais graves, é necessário tratamento cirúrgico para reduzir a TO. (22)

Existem vários tipos de procedimentos cirúrgicos para reduzir a TO. Trabeculotomia, goniotomia e trabeculectomia são alguns exemplos. O objetivo de todas estas técnicas é melhorar a saída do humor aquoso reduzindo assim a TO. Como a TO pode voltar a subir a qualquer momento é necessário o acompanhamento frequente por parte do oftalmologista nestas crianças. Se a TO voltar a subir deve iniciar-se tratamento farmacológico ou repetir a cirurgia. O glaucoma congénito está muitas vezes associado a outros problemas congénitos, é importante fazer o despiste de alguns síndromes como por exemplo o de Axenfeld-Rieger, anomalia de Peter, aniridia ou neurofibromatose.

## 5 - Glaucomas primários

### 5.1 - GLAUCOMA CRÓNICO PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO

Quando o ângulo da câmara é normal, não está bloqueado pela íris e não existe outra causa aparente para a elevação da TO fala-se de glaucoma crónico primário de ângulo aberto (GCPAA). “Aberto” pois o ângulo da câmara encontra-se aberto, “crónico” porque leva anos a desenvolver-se e “primário” porque não resulta de nenhuma outra doença do olho. Este é o tipo mais comum de glaucoma. (3, 25)

O GCPAA está dividido em: olho com dano glaucomatoso e TO elevada; olho com dano glaucomatoso e TO normal; e olho com elevada TO mas sem dano visível no nervo ótico. Esta divisão é de certo modo arbitrária pois todos os três tipos são apenas diferentes manifestações de uma única doença. É importante deixar claro que não existe uma divisão clara que separe estas três formas de apresentação.

Quanto mais elevada for a TO maior o risco de dano glaucomatoso(25), porém não existe um limite claro a partir de qual valor de TO é que há dano no nervo ocular. Há, no entanto, uma mudança na ênfase dos vários fatores de risco. Quanto mais baixa for a TO aquando o dano tecidual, mais provável será que outros fatores de risco estejam envolvidos, como por exemplo baixa tensão arterial, e sejam a causa do dano.

Para além do nível da TO o glaucoma normotenso e o glaucoma com elevada TO pouco diferem na sua apresentação morfológica. No entanto é mais frequente no glaucoma normotenso o desenvolvimento de hemorragias do disco ótico, atrofia peripapilar mais pronunciada e menor desvio dos vasos do disco.

Como mencionado anteriormente, a divisão artificial entre glaucoma com TO normal ou elevada faz-se normalmente a partir dos 21 mmHg. Devido à flutuação circadiana que a TO sofre pessoas que meçam mais frequentemente TO provavelmente obterão mais facilmente valores acima de 21mmHg do que alguém que meça esporadicamente. Mais uma vez este facto sublinha o quão relativa é esta classificação.

O glaucoma crónico primário de ângulo aberto é caracterizado pela perda lenta das células ganglionares da retina com escavação do disco ótico e subsequentes defeitos no campo visual. O maior fator de risco é a própria elevação da TO, mas fatores de risco adicionais podem também estar presentes. A To encontra-se usualmente entre os 20 e 30 mmHg e pode ocasionalmente atingir níveis entre os 30 e 40 mmHg. Como a elevação da TO a estes níveis não causa dor e os defeitos no campo visual não são prontamente detetados o doente não se apercebe que sofre de glaucoma. O diagnóstico é então muitas vezes feito através de um exame oftalmológico de rotina. O oftalmologista não só mede a TO como examina

cuidadosamente o disco ótico. Se o aspeto da papila não for normal ou se houver sinais de dano glaucomatoso exames mais específicos serão feitos. Apesar de o GCPAA poder apresentar-se a qualquer idade, este torna-se mais frequente com o avançar da idade, e é claramente o tipo mais comum de glaucoma. Cerca de 10% da população mais velha sofre de glaucoma e esta percentagem encontra-se ainda mais aumentada na população afrodescendente. Afeta homens e mulheres em igual percentagem.

No glaucoma de ângulo aberto o oftalmologista examina a câmara anterior e não encontra nada que bloqueie a saída do humor aquoso, não obstante a TO encontra-se elevada. A etiologia do aumento da resistência à saída do humor aquoso está na própria malha trabecular, que dificulta a passagem do humor aquoso até ao canal de Schlemm e canais coletores. Nos doentes glaucomatosos a malha trabecular densifica-se pela deposição de substâncias que impedem a passagem do humor aquoso.(3) Não se sabe porque se acumulam estes depósitos, mas sabe-se que quando as células são expostas a stresse, como por exemplo níveis elevados de radicais livres, elas produzem estas substâncias.(25)

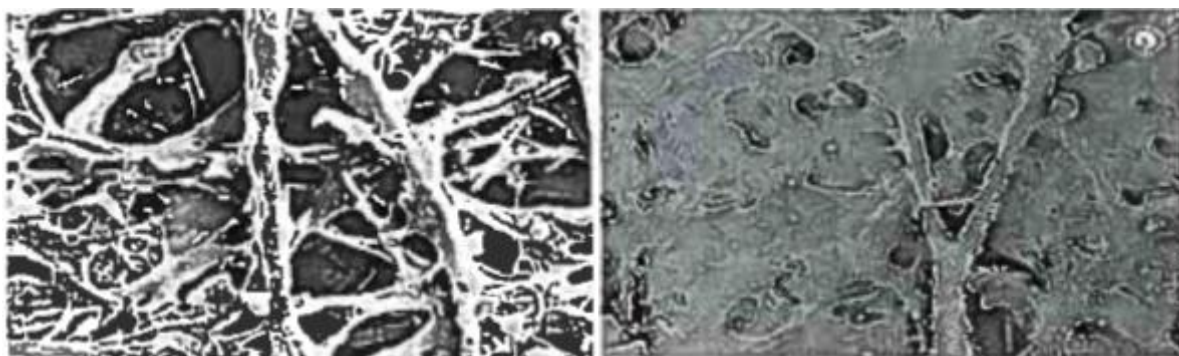


Figura 7 - Malha trabecular normal (esquerda) e num doente glaucomatoso (direita) (14)

Para além da elevação da TO estes doentes têm flutuações da TO de maior amplitude. Estes altos e baixos na TO são particularmente danosos, chegam mesmo a causar mais danos do que a própria TO elevada mas estável.

Em relação ao tratamento, o objetivo é para além de baixar a TO diminuir as suas flutuações. Pode usar-se terapia farmacológica, a laser ou a cirurgia. Na maioria dos casos inicia-se o tratamento pela terapia farmacológica. Se a TO permanece elevada ou apesar de diminuir o nervo ótico continua a sofrer danos, a cirurgia é então o próximo passo. A cirurgia tem vantagens e desvantagens porém quando se consegue a diminuição da TO o prognóstico para o campo visual é muito bom. Isto deve-se a que a cirurgia não só baixa a TO como a mantém razoavelmente estável. Habitualmente o tratamento a laser não é feito neste tipo de glaucoma pois os resultados não são muito satisfatórios, uma vez que apesar da diminuição da TO as suas flutuações mantêm-se e passados alguns anos a TO frequentemente sofre reelevação. Deste modo, a cirurgia é normalmente indicada aos doentes que sofram de

elevada TO não controlada mesmo com tratamento farmacológico ou quando se confirmam danos consideráveis no nervo ótico.

Se existe dano glaucomatoso (escavação do disco ótico ou perda do campo visual) mesmo com TO normal em repetidas medições o doente sofre de Glaucoma Normotenso (GNT). O GNT representa, aproximadamente, 30% de todos os GPAA.(26) É importante reiterar que não existe um limite rígido entre o glaucoma com elevada TO e o normotenso.

Existem certos fatores de risco que contribuem para o dano glaucomatoso, e se a lesão do nervo ótico se faz sob uma TO normal ou apenas subtilmente aumentada, com certeza haverão outros fatores de risco presentes.

O objetivo do tratamento é similar ao do glaucoma com elevada TO, atingir uma TO mais baixa e, mais importante ainda, mais estável. No glaucoma de TO normal o valor de TO considerado “seguro” para do doente é ainda mais baixo do que no glaucoma com elevada TO. A redução da TO para valores abaixo dos 15 mmHg são comumente o objetivo do tratamento. Se problemas vasculares do olho também estiverem envolvidos a terapia passará por conseguir perfusão ocular adequada.

Nestes doentes é frequente prejuízo severo da visão porém a cegueira total é rara.

Quando a TO supera os 21 mmHg mesmo que não haja dano do nervo óptico fala-se de tensão intra-ocular elevada sem dano glaucomatoso. Apesar de não haver danos glaucomatosos visíveis é definido como glaucoma. Na verdade, apesar de na altura do diagnóstico não se observarem danos glaucomatosos, a probabilidade que o doente os desenvolver mais tarde é muito elevada.

A partir de que valor da TO se deve iniciar tratamento é um tema que ainda está sob estudo. É importante valorizar o estado clínico do doente, a TO e possíveis fatores de risco adicionais para o dano glaucomatoso. É necessário equilibrar todos estes aspetos. Exames oftalmológicos regularmente permitem ao médico detetar alterações no campo visual e disco ótico em fase inicial ainda. Se o acompanhamento regular não for possível deve-se baixar a TO. Para TO de 25 mmHg ou superiores deve iniciar-se terapia.

## 5.2 - Glaucoma primário de ângulo fechado

O glaucoma primário de ângulo fechado está associado a pronunciado aumento da TO. Este tipo de glaucoma é caracterizado pela formação pela íris de uma barreira total ou parcial à saída do humor aquoso.

Existem duas etiologias para o Glaucoma Agudo de Ângulo Fechado (GAAF): bloqueio pupilar e mecanismo “plateau” da íris.

O bloqueio pupilar ocorre apenas nas pessoas que têm o ângulo da câmara anterior agudo. Ângulos agudos são encontrados em pessoas com hipermetropia pois os seus olhos são mais pequenos e a câmara anterior é proporcionalmente estreita. A profundidade e o volume da câmara anterior e amplitude do ângulo camerular diminuem ao longo do tempo pois com o avançar da idade o espessamento do cristalino progride. O surgimento de apenas um fator de risco raramente conduz a glaucoma agudo de ângulo fechado. Jovens sem hipermetropia raramente sofrem de bloqueio pupilar. O caso clássico glaucoma por bloqueio pupilar trata-se de um doente mais velho e com hipermetropia. Este tipo de glaucoma afeta mais comumente o sexo feminino pois possuem normalmente câmaras anteriores mais estreitas.

Em pacientes com esta predisposição a face posterior da íris exerce pressão no cristalino. Essa pressão impede o humor aquoso de passar da câmara posterior para a anterior. A musculatura da íris mantém-na numa posição intermédia o que mantém o bloqueio e a TO aumenta. Como consequência deste bloqueio a TO na câmara posterior será maior do que na câmara anterior. Esta diferença de tensões empurra a íris para a frente na sua zona mais frágil (segmento periférico) e a malha trabecular fica ocluída pela própria íris. Isto causa uma elevação abrupta da TO patológica à qual se chama GAAF.

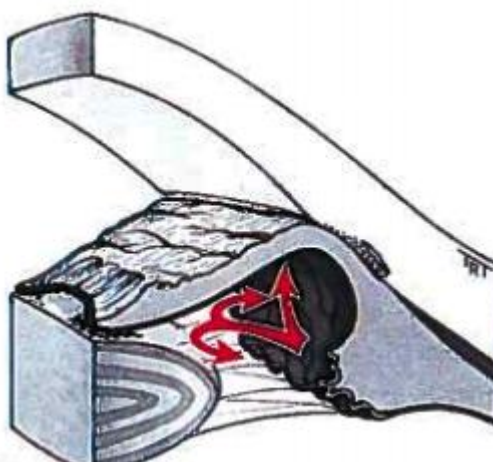


Figura 8 - Mecanismo de glaucoma por bloqueio pupilar (16)

A constrição da pupila é feita através da contração do músculo esfíncter da íris, a dilatação pelo músculo dilatador da íris. Há situações em que ambos os músculos se encontram contraídos ao mesmo tempo fazendo com que a íris exerça pressão sobre o cristalino. Isto ocorre por exemplo em situações de stresse emocional ou shock e também potencialmente durante sonhos.

No glaucoma agudo o doente sente cefaleias e dor ocular. Outros sintomas como náusea e vômitos também podem estar presentes. O olho glaucomatoso nesta situação encontra-se extremamente vermelho e a visão fica turva. Durante o episódio agudo é frequente a visualização de clarões turvos circundados por halos coloridos. Estes fenómenos devem-se ao edema das camadas superficiais da córnea causada pelo aumento da TO. Como as camadas internas da córnea, estroma, estão sob pressão causada pela aumentada TO os fluídos deslocam-se até às camadas mais superficiais da córnea, o epitélio, que fica com aspeto ligeiramente opaco.(15)

Uma vez que a elevação da TO é tão drástica e a sintomatologia aguda é essencial o tratamento urgente. O objetivo principal é desobstruir a malha trabecular que está ocluída pela íris. O primeiro passo é equilibrar a TO entre a câmara anterior e posterior. Isso é conseguido perfurando a base da íris. Essa pequena passagem para o humor aquoso pode ser feita através de laser ou com cirurgia, iridotomia e iridectomia respetivamente.

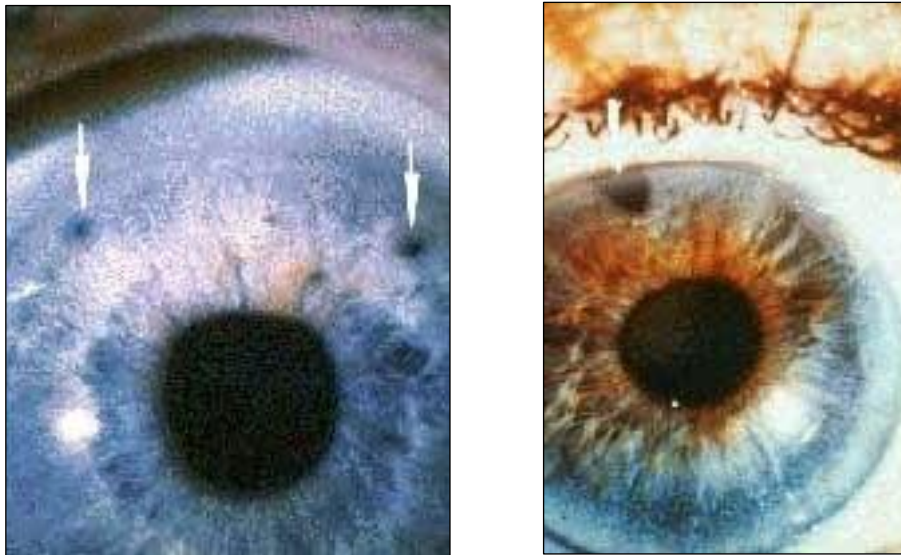


Figura 9 - Iridotomia (esquerda) e iridectomia (direita) (imagem gentilmente cedida por Clínica Oftalmológica das Antas - Porto)

Estes procedimentos enfrentam riscos adicionais quando se trata de um olho glaucomatoso. Em relação ao laser a passagem deste até à íris está dificultada devido ao edema da córnea. Para o corte ser correto é necessário que o laser atravesse a córnea uniformemente até

atingir a íris. Quando existe edema da córnea há o risco de danificar outros tecidos intraoculares que não queríamos atingir. A cirurgia também envolve riscos. Quando executada sob elevada TO tecidos que estão a ser empurrados para a frente na câmara posterior podem ficar presos na abertura.

Por estas razões o procedimento habitual é baixar a TO com fármacos. Estes fármacos devem ser administrados na forma de comprimido ou infusão intravenosa. Quando se conseguir obter uma TO mais baixa aplicam-se gotas oftálmicas também redutoras da TO e aí sim procede-se ao tratamento com laser ou, menos frequentemente, cirúrgico.

Mecanismo plateau da íris é outro mecanismo, mais raro, que conduz a elevação massiva da TO. Ao contrário do mecanismo de bloqueio pupilar nas situações de plateau da íris existe já a preexistência de uma conformação anatómica em que a íris está posicionada mais anterógrada e perifericamente o que bloqueia o ângulo da câmara anterior. Esta anatomia faz com que aquando a dilatação da pupila o ângulo iridocorneano seja completamente ocluído.

Com a paragem do humor aquoso pela malha trabecular impossibilitada a TO eleva-se rapidamente. Para que esta crise hipertensiva da TO tenha lugar é necessário que haja uma dilatação extrema da pupila. Isso não acontece em situações normais nem em caso de midríase induzida por gotas oftálmicas. No entanto, se esta variante anatómica estiver presente os cuidados devem ser redobrados.

Numa situação aguda o tratamento passa por baixar a TO da mesma forma que no bloqueio pupilar. Para evitar outra elevação extrema da TO deve-se manter o olho em constante miose utilizando, para isso, terapêutica farmacológica todas as noites.

A iridotomia profilática quando realizada como tratamento de primeira linha para ângulos estreitos pode interromper a progressão do processo de fechamento angular e prevenir o desenvolvimento de GPAF.(19)

### 5.3 - Glaucoma primário de ângulo fechado intermitente

Se a oclusão do ângulo da câmara anterior não é completa (em toda a circunferência) a elevação da TO dar-se-á de forma mais gradual e não permanecerá elevada durante muito tempo. Os sintomas são proporcionalmente menos intensos e normalmente o doente apenas sente alguma dor no olho e cefaleia. Dependendo do quão alto a TO se eleve o doente pode também sentir alterações de visão transitórias.

Se a causa base não for tratada o doente sofrerá estes episódios repetidamente, daí o nome glaucoma de ângulo fechado intermitente. Muitas vezes o ângulo da câmara que se encontra fechado abre espontaneamente e a TO retoma valores normais, porém a malha trabecular fica permanentemente danificada pelo frequente contacto com a íris o que faz com que mesmo com o ângulo da câmara aberto a TO continue moderadamente elevada, chama-se a isto componente simplex.

Em relação ao tratamento o primeiro passo é baixar a TO com terapia farmacológica. O próximo passo é assegurar a abertura permanente do ângulo da câmara anterior, seja com mióticos (gotas oftálmicas constritoras da pupila), iridotomia por laser ou mesmo ambas.(4)

### 5.4 - Glaucoma primário crónico de ângulo fechado

O olho com esta patologia tem TO elevada causada por aderências da íris à córnea que fecham o ângulo da câmara anterior e a torna mais estreita.

É difícil saber o que causou essas aderências, muitas vezes resultam de doentes com glaucoma intermitente que em algum momento a íris não “descolou” completamente da córnea. Outras vezes resultam de pequenos processos inflamatórios intraoculares. Uma terceira hipótese é a de que essas aderências sejam efeito secundário de algum tipo de medicação.

O tratamento passa por atingir a abertura do ângulo camerular pelos métodos já descritos. Se não se conseguir descolar as aderências da córnea e a TO não responder a medicação então proceder-se-á a cirurgia. Profilaticamente, pode-se efetuar ou iridotomia ou iniciar farmacoterapia miótica.(14)

## 5.5 - Glaucoma por bloqueio ciliar

Neste tipo raro de glaucoma os corpos ciliares tocam o cristalino o que faz com que o humor aquoso flua diretamente para a câmara posterior em vez de seguir pela parte anterior da lente. Isto faz com que a TO da câmara posterior aumente e empurre a lente e a íris para uma posição mais anterior o que acaba por fechar o ângulo camerular.

Nestas situações o tratamento difere daquele para o GAAF. São administradas gotas oftálmicas midriáticas, para dilatar a pupila. Este tipo de drogas exerce efeito quer na musculatura da íris quer nos corpos ciliares e o objetivo é interromper o contacto dos corpos ciliares com o cristalino possibilitando a passagem do humor aquoso para a câmara anterior. Mesmo com terapia farmacológica a cirurgia é muitas vezes necessária para a correção desta variante anatómica.

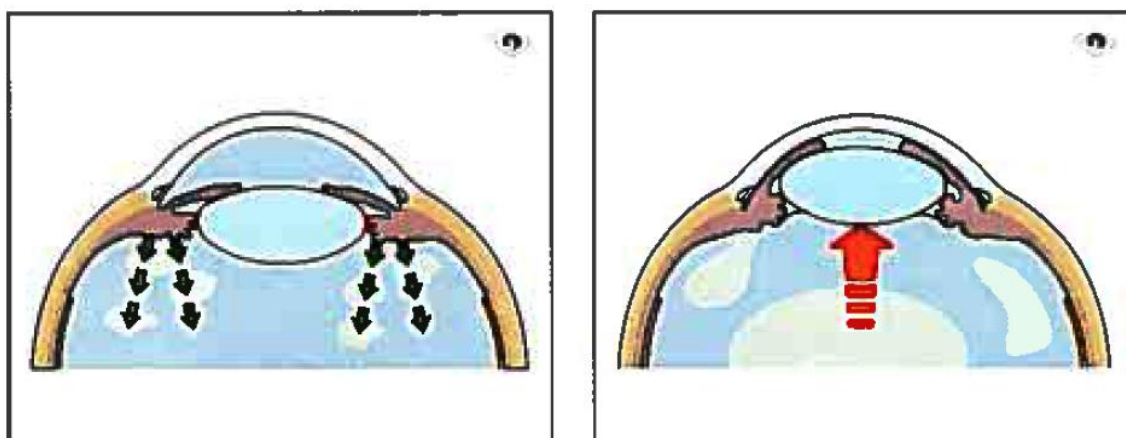


Figura 10 - Glaucoma por bloqueio ciliar (14)

## 6 - Glaucomas secundários

Inúmeras doenças, intervenções cirúrgicas, traumatismos e até medicamentos podem alterar a TO, quer elevando-a quer reduzindo-a. O glaucoma secundário é consequência de algo que fez subir a TO.

No Glaucoma associado a Síndrome de Pseudoexfoliação (PEX) o termo pseudoexfoliação foi introduzido pois neste tipo de glaucoma, clinicamente, o cristalino encontrava-se como se estivesse a “descamar”. A ser verdadeira descamação tratar-se-ia de síndrome descamativo, mas como isso não se verifica fala-se em síndrome de pseudoexfoliação.

O facto de o doente sofrer de síndrome de pseudoexfoliação não significa que esteja sempre associado a glaucoma, porém a probabilidade de tal aumenta significativamente. (14)

A síndrome de PEX caracteriza-se por anormais depósitos acinzentados de proteínas em todas as superfícies do olho que estejam em contacto com o humor aquoso(27). Estes depósitos são mais facilmente visíveis na face anterior do cristalino. Estes depósitos seguem normalmente um padrão característico com um disco central e uma banda periférica. Esta disposição deve-se ao arrastamento pela íris sobre a lente aquando da contração ou do relaxamento pupilar. Existe também acúmulo destes depósitos na malha trabecular, isso aumenta a resistência à passagem do humor aquoso o que leva a glaucoma em alguns doentes.

O arrastamento da íris sobre a lente causa a perda de pigmentos da face posterior da íris o que causa o fenómeno de transiluminação. Neste fenómeno observa-se a passagem da luz pelos segmentos da íris mais próximos à pupila.

A etiologia da síndrome de PEX é ainda desconhecida, mas sabe-se que está relacionada com a idade, pode desenvolver-se noutros órgãos e levar a alterações oculares como por exemplo o aumento da fragilidade das fibras zonulares. Tem maior incidência em certas regiões geográficas, como Escandinávia, e afeta mais mulheres do que homens.

O tratamento do glaucoma associado a síndrome de PEX é particularmente intensivo e a cirurgia é muitas vezes inevitável. Isto porque estes doentes sofrem de TO muito elevada e com flutuações extremas. A gravidade deste tipo de glaucoma está também associada às alterações que a síndrome de PEX causa nos vasos sanguíneos.

## 6.1 - Glaucoma com síndrome de dispersão pigmentar

Entre a retina e a coróide existe uma camada pigmentar rica em melanina. Este epitélio pigmentar tem como objetivo absorver o excesso de luz que não faz falta à retina para a visão.

A íris também contém melanina na sua superfície posterior, exceto nas pessoas que sofrem de albinismo, que permite a sua função de diafragma na passagem da luz. A parte anterior da íris é constituída pelo estroma, e dependendo da pigmentação deste, com mais ou menos melanina, é determinada a cor da íris, indo desde o pálido azul em pessoas com pouca melanina na íris até castanho-escuro e negro em pessoas com a íris fortemente pigmentada.

A síndrome de dispersão pigmentar não está sempre associada a glaucoma, mas a probabilidade de pessoas que sofram desta síndrome possam vir a sofrer de glaucoma também está aumentada.



Figura 11 - Depósitos de pigmentos na malha trabecular em glaucoma pigmentar(28)

A síndrome de dispersão pigmentar é identificada quando se observa depósitos de melanina em todas as zonas do olho que estão em contacto com o humor aquoso. O mais característico é o depósito na superfície posterior da córnea. Estes depósitos surgem tipicamente na forma de eixo devido à constante rotação do humor aquoso. É possível também o depósito de pigmentos na malha trabecular o que leva a glaucoma pigmentar.

Doentes com síndrome de dispersão pigmentar têm uma arquitetura ocular diferente. São normalmente míopes, a câmara anterior é particularmente larga e o ângulo camerular bem aberto.

A íris é côncava com curvatura posterior o que faz com que constantemente fricção o cristalino e perca os seus pigmentos.

A cada piscar de olhos, devido a diferenças de TO, o humor aquoso passa da câmara posterior para a anterior o que eleva a TO na câmara anterior. O humor aquoso não consegue regressar à câmara posterior porque sob pressão a íris colada ao cristalino atua como válvula.

O aumento da TO na câmara anterior empurra a íris postero e perifericamente o que resulta no contacto intermitente com a zónula. Devido a este contacto com as zónula a íris perde ainda mais os seus pigmentos e surgem falhas no tecido. Estas falhas são responsáveis pelo chamado efeito de transiluminação em que a luz que entra no olho não sai apenas pela pupila mas também por estas lacunas, assemelhando-se a vitrais da igreja.

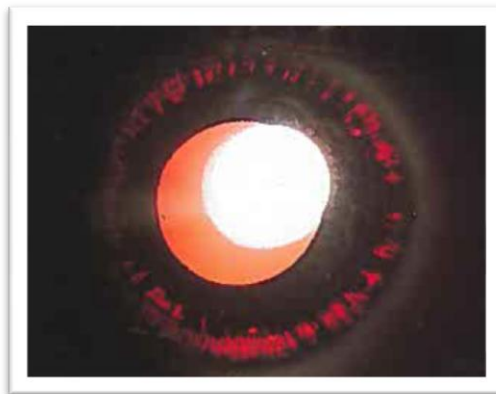


Figura 12 - Efeito da transiluminação na íris (29)

Esta síndrome surge mais frequentemente em homens e tem dois picos de incidência, entre os 20 e 50 anos e depois em pacientes idosos. Muitas vezes graças ao espessamento típico do envelhecimento do cristalino a íris é afastada das zónulas e o problema acaba por se resolver espontaneamente.

A iridotomia periférica a laser equilibra as TO entre a câmara anterior e posterior e evita posteriores crises. Se o doente sofre de picos de TO durante o exercício físico pode profilaticamente utilizar gotas provocadoras da miose.

## 6.2 - Glaucoma secundário de ângulo fechado

No Glaucoma Secundário de Ângulo Fechado (GSAF) a oclusão do ângulo pode ser rápida (aguda) ou de forma mais lenta (crónica). Nos casos agudos normalmente a íris bloqueia toda a malha trabecular, uma situação que normalmente é reversível, e temos então o glaucoma

agudo; na forma crônica da doença o bloqueio não é total mas normalmente não se consegue restabelecer a permeabilidade da malha trabecular.

Existe uma panóplia de doenças que podem causar GSAF. Glaucoma de ângulo fechado pode precipitar-se após um acidente em que haja deslocação do cristalino, numa série de síndromes, após intervenção cirúrgica ou por vezes após a aplicação de fármacos mióticos.

Quando a íris é empurrada contra o cristalino devido a diferenças de TO entre a câmara anterior e a posterior pode acontecer que a íris fique permanentemente presa ao cristalino, isso precipitará glaucoma secundário. Esta condição, chamada de sinequia pode ser resultado de alguma inflamação intraocular prolongada. Os produtos dessa infecção atuam como cola que mantem a íris presa ao cristalino e impedindo a passagem do humor aquoso da câmara posterior para a anterior.



Figura 13 - Sinéquia posterior (14)

A TO aumentada na câmara posterior empurra a íris e faz com que esta adquira a forma de íris *bombé*.

Este tipo de glaucoma é atualmente raro pois o tratamento de inflamações intraoculares crônicas foi melhorado e a título profilático das sinéquias a pupila é dilatada farmacologicamente quando está inflamada. Em situação de íris *bombé* é feita iridotomia ou iridectomia periféricas.

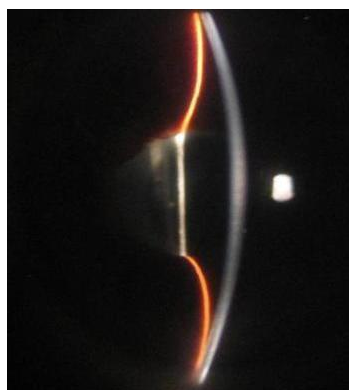


Figura 14 - Imagem slit lamp de Íris bombé (30)

O Glaucoma Neovascular (GNV), nome dado ao glaucoma associado a novos vasos, é uma forma diferente de glaucoma secundário de ângulo fechado. Quando estes novos vasos surgem na íris dá-se o nome de *rubeosis iridis*.

A neovascularização nestes casos dá-se quando grandes zonas da retina são mal perfundidas. Essas zonas produzem fatores de crescimento para as revascularizar, porém quando esses fatores atingem a câmara anterior eles vão revascularizá-la também. Neste processo o ângulo da câmara anterior vai ficando ocluído quer pelos próprios vasos, quer por tecidos adjacentes mas principalmente pela íris que vascularizada desliza para junto da malha trabecular.

O tratamento do GSAF pauta-se principalmente pelo tratamento da patologia base, no entanto se a TO permanecer elevada deve ser introduzida farmacoterapia para reduzir a TO. É frequente a necessidade de procedimentos cirúrgicos no tratamento do GNV.

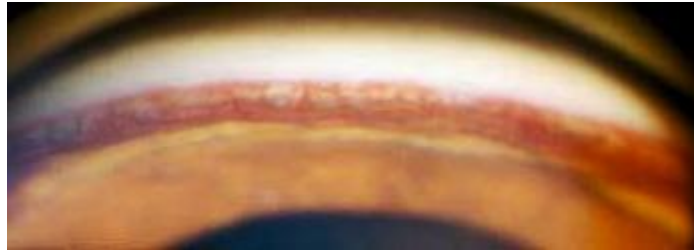


Figura 15 - Gonioscopia em glaucoma neovascular (30)

## 7 - Genética

A genética médica é um ramo da genética humana que estuda a relação entre a diversidade biológica em humanos, a saúde e a doença. Dedicar-se à investigação de doenças que acometem pacientes e seus familiares, seu diagnóstico, prevenção e tratamento.(31) A participação de fatores hereditários no desenvolvimento do glaucoma é avaliada desde a simples descrição de famílias com a doença, como observado por Benedict em 1842(32), até em complexos estudos populacionais longitudinais envolvendo milhares de indivíduos.(33)

O estudo de mutações (polimorfismos) em genes de menor contribuição genética na fisiopatologia de doenças complexas, tem permitido a identificação de alelos de suscetibilidade (polimorfismos) associados a essas doenças, ou seja, a presença desses polimorfismos não seriam as causas da doença, mas aumentariam ou diminuiriam o risco para a mesma. O certo é que não existe apenas um gene responsável pelo glaucoma, mas sim uma série de genes que quando mutados podem levar à doença. Existem diversos fatores a trabalhar em conjunto na patogênese do glaucoma. A mutação cromossômica apenas aumenta a probabilidade de vir a sofrer de glaucoma, não determina *per se* o desenvolvimento do glaucoma.(34) A doença apenas surge quando existem fatores ambientais presentes ou várias mutações genéticas que em sinergia provocam glaucoma.

Muitos doentes questionam-se em relação ao risco genético, no entanto, o modo exato de transmissão ainda não foi conclusivamente determinado.(34) Não existem dúvidas de que o exame oftálmico deve ser realizado regularmente nos familiares de doentes com glaucoma. Se o glaucoma surgir durante a infância, todos os familiares- quer jovens quer adultos- devem ser observados por um oftalmologista. Se o glaucoma apenas surgir durante a idade adulta basta que os familiares adultos façam o despiste da doença. À população em geral, sem risco genético e acima dos 40 anos é recomendado um exame de despiste de glaucoma pelo menos a cada 5 anos. Para aqueles acima dos 75 anos o intervalo encurta-se para de 2 em 2 anos.(4) Para além da TO elevada outros fatores são considerados de risco para a doença glaucomatosa, entre eles, idade, raça, história familiar, espessura da córnea e miopia.(9)

O glaucoma oferece uma panóplia de potenciais alvos na terapia genética. Todos os fatores de risco para o glaucoma e as suas causas subjacentes são potencialmente suscetíveis de modulação por transferência genética.(5)

Um estudo de base populacional de agregação familiar elaborado por Roger C. W. Wolfs concluiu que na população em geral, parentes de doentes com glaucoma têm o risco de também vir a sofrer da mesma doença fortemente aumentado.(35) Esse mesmo estudo concluiu também que pelo menos um sexto de todos os glaucomas na população em geral é causado pela componente genética.(35)

## 7.1 - Genética no glaucoma primário de ângulo aberto

GPAA é o tipo de glaucoma mais prevalente. (13)

História familiar positiva é um importante fator de risco para o desenvolvimento de GPAA.(5)

No entanto, o exato modo de transmissão genética ainda não foi determinado.(34)

Mutações em quatro genes foram associadas a GPAA mas a patogenia molecular da doença permanece desconhecida.(9, 36) A dificuldade na compreensão destes mecanismos moleculares é agravada pela variável penetrância e expressão dessas mutações genéticas.(9)

Estudos sobre uma dessas mutações, no gene miocilina (MYOC), indicam que aproximadamente 5% dos casos deste tipo de glaucoma resultam de mutações neste gene criando a possibilidade de identificar indivíduos que sejam geneticamente predispostos ao glaucoma.(7) A correlação entre genótipo e fenótipo em algumas mutações do gene MYOC foi já demonstrada.(9) A função fisiológica da MYOC é ainda desconhecida, porém estudos *in vitro* mostraram que esta está envolvida na organização do citoesqueleto e na remodelação da matrix extracelular. Nos humanos o mRNA MYOC é expresso em uma panóplia de tecidos oculares e também não oculares. A malha trabecular exibe o maior nível de expressão, seguida pela esclera, corpo ciliar, córnea íris, retina e nervo ótico. Dentro dos tecidos não oculares o mRNA MYOC é expresso na glândula mamária, intestino delgado, timo, próstata, cólon, estômago, tireóide e cérebro.(9)

A expressão aumentada de MYOC nas células da malha trabecular resulta no acúmulo de agregados intracelulares de miocilina, que provocam a deterioração da função das células da malha trabecular e conseqüentemente elevação da TO.(3, 9)

Identificado em 2002, Optineurina (OPTN) é um gene associado a glaucoma normotenso, um subtipo de GPAA.(37, 38) Existem algumas evidências de que a proteína OPTN poderá ter um efeito neuroprotetor. Esse efeito não é observado quando a expressão de uma proteína OPTN mutante.(39)

A expressão exagerada desta proteína mutante demonstrou induzir a apoptose celular, o que pode ser um mecanismo base para a patologia do glaucoma, através da morte das células ganglionares da retina.(38) No entanto, as exatas propriedades e o papel na OPTN nas células dos vários tecidos oculares onde se expressa, e os mecanismos patogénicos das suas mutações permanecem por esclarecer.(26)

O risco relativo de desenvolver GPAA numa família com história positiva é de 9.2.(40), e existe grande concordância entre gémeos monozigóticos.(41) Estudos sugerem que o risco de desenvolver GPAA é maior quando o contexto familiar da doença pertence ao lado materno do que ao paterno.(34)

Estudos revelam ainda que 54,6% dos familiares em primeiro grau de doentes com GPAA nunca mediram a sua TO(7), o que revela a falta de consciencialização sobre a doença.

## 7.2 - Genética no glaucoma secundário

Os processos biológicos que causam o acúmulo de detritos na síndrome de pseudo-exfoliação (PEX) ainda não são conhecidos.(27) Mais de 50% dos indivíduos com PEX desenvolvem glaucoma com elevada TO que pode estar associado a rápida degeneração axonal do nervo ótico.(27)

Múltiplos relatórios indicaram que pacientes com PEX possuem discretas elevações da homocisteína no soro plasmático, humor aquoso e lágrima.(42) Um estudo elaborado por Bao Jian Fan em que foram analisados cinco genes que codificam componentes essenciais do metabolismo da homocisteína sugere que variantes nesses genes não são fator de risco para o desenvolvimento de PEX.(27)

## 7.3 - Genética no glaucoma congênito

O Glaucoma congênito primário (GCP) é uma forma autossômica recessiva de glaucoma que se manifesta no primeiro ano de vida e se não tratada, leva à cegueira irreversível. Citocromo P450 1B1 (CYP1B1) é o maior gene conhecido por estar associado ao GCP.(20) Mutações no CYP1B1 foram identificadas em 96% dos doentes com glaucoma congênito na Arábia Saudita(43), porém, a via pela qual o CYP1B1 afeta o desenvolvimento da câmara anterior do olho permanece desconhecido.(20)

Foi descrito que 87% dos casos de glaucoma congênito familiar e 27% dos casos de glaucoma congênito esporádico possuem a sua etiologia em mutações deste gene.(22)

O conhecimento dessas mutações fornecerá novas informações em termos de previsão da gravidade da doença mesmo durante um estágio inicial, selecionando assim o mais adequado tratamento e procedimento cirúrgico e proporcionando aconselhamento às famílias com crianças afetadas.(21)

## 8 - Tratamento

Como acima referido, o glaucoma é caracterizado pela perda de células nervosas. Quando estas células morrem não são substituídas. Isto significa que o dano glaucomatoso uma vez presente não pode ser curado ou revertido.

Os defeitos visuais provocados pelo glaucoma têm começo imprevisível e precoce que diminui severamente a qualidade de vida do doente.(44)

A TO elevada é o maior e mais importante fator de risco no GPAA e todos os tratamentos na atualidade envolvem a redução da TO.(9)

No doente glaucomatoso o tratamento não se foca na recuperação do campo visual perdido mas sim que o doente mantenha a qualidade de vida e a visão que possui no momento ao longo de anos e décadas, protegendo-o da cegueira.(24) Para além de garantir que o estado geral de saúde do doente é bom, a redução da TO é a estratégia *pivot* de tratamento - é o único tratamento para redução do risco de dano glaucomatoso comprovado.(45)

A terapia farmacológica pode ter efeitos secundários e é comum que durante algum tempo após a cirurgia a acuidade visual seja pior. No entanto, um pequeno decréscimo na qualidade de vida atual do doente é normalmente bem aceite em ordem de atingir menor perda de visão a longo termo.

É em estreita colaboração entre o oftalmologista e o doente que as decisões terapêuticas devem ser tomadas medindo as vantagens e desvantagens e em última instância a decisão final cabe ao doente. Numa doença crónica, incurável, progressiva, que causa danos irreversíveis e que é muitas vezes assintomática, como o glaucoma, a adesão do doente à terapêutica é fundamental para o sucesso da gestão da visão a longo prazo.(45)

## 9 - Conclusão

De um modo muito simplificado, o glaucoma pode ser compreendido como uma patologia em que a TO é demasiado alta para a estrutura do olho, ocorrendo por isso dano do nervo ótico.(4)

A Sociedade Portuguesa de Oftalmologia estima que em Portugal cem mil pessoas sofram de glaucoma, um valor que nos EUA ascende aos quatro milhões.

Uma vez que os danos provocados pelo glaucoma são irreversíveis, o objetivo do oftalmologista no tratamento do glaucoma é a manutenção da qualidade de vida do doente, evitando ou atrasando a progressão da perda de campo visual do deste.(45)

Estudos populacionais alertam para o escaço conhecimento desta doença pela população(46), importa por isso melhorar a conscientização sobre a doença e alertar para a necessidade da realização do exame oftalmológico entre o público em geral pode ser a maneira mais eficaz de garantir o diagnóstico precoce do glaucoma e assim evitar a cegueira.(46) Importa também promover junto dos clínicos e pacientes a importância que a história familiar tem nesta doença.(47)

Aparentemente, o glaucoma primário de ângulo aberto é maioritariamente causado pela predisposição genética em interação com outros fatores de risco como a idade.(47)

No futuro, o avanço no entendimento das bases genéticas na oftalmologia e no glaucoma, em particular na fisiopatologia da lesão glaucomatosa auxiliará o diagnóstico precoce e mesmo o tratamento por meio de terapia genética ou convencional, reduzindo o risco de cegueira causada por glaucoma.(12) A identificação dos genes que causam glaucoma permitirá o desenvolvimento de testes de DNA capazes de ajudar o médico na categorização dos seus pacientes segundo o risco de desenvolvimento dessa doença ocular.(39) A aquisição desse conhecimento permitirá o desenvolvimento de novos compostos farmacológicos para o tratamento do glaucoma, futura terapia genética, substituindo um gene mutante por uma cópia normal ou mesmo outras abordagens genéticas como o bloqueio da expressão do gene mutante.(39)

Sendo o glaucoma uma doença complexa, estudos de ligação ainda não foram muito bem-sucedidos na identificação dos genes responsáveis pela subida da TO e conseqüente prejuízo da visão.(9) Diferentes genes poderão estar envolvidos na patologia do glaucoma, cada um com a sua hereditariedade e interação com os fatores ambientais.(35)

Mais estudos genéticos são necessários para confirmar esta associação entre o glaucoma e a carga genética da população, assim como para obter mais informações sobre esta patologia.

## 10 - Bibliografia

1. Liu Y, Gibson J, Wheeler J, Kwee LC, Santiago-Turla CM, Akafo SK, et al. GALC deletions increase the risk of primary open-angle glaucoma: the role of Mendelian variants in complex disease. *PLoS One*. 2011;6(11):e27134.
2. Fan BJ, Wang DY, Pasquale LR, Haines JL, Wiggs JL. Genetic variants associated with optic nerve vertical cup-to-disc ratio are risk factors for primary open angle glaucoma in a US Caucasian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar;52(3):1788-92.
3. Yam GH, Gaplovska-Kysela K, Zuber C, Roth J. Aggregated myocilin induces russell bodies and causes apoptosis: implications for the pathogenesis of myocilin-caused primary open-angle glaucoma. *Am J Pathol*. 2007 Jan;170(1):100-9.
4. Fong A, Lee G. Reducing vision loss in chronic eye disease. *Aust Fam Physician*. 2009 Oct;38(10):774-9.
5. Soliman Mahdy MA. Gene therapy in glaucoma-part I: Basic mechanisms and molecular genetics. *Oman J Ophthalmol*. 2010 Jan;3(1):2-6.
6. Alexandrescu C, Dascalu AM, Panca A, Sescioreanu A, Mitulescu C, Ciuluvica R, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy in glaucoma diagnosis and management. *J Med Life*. 2010 Jul-Sep;3(3):229-34.
7. Vegini F, Figueiroa Filho N, Lenci RF, Garcia Neto D, Susanna Junior R. Prevalence of open angle glaucoma in accompanying first degree relatives of patients with glaucoma. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008 Jun;63(3):329-32.
8. van Koolwijk LM, Despriet DD, van Duijn CM, Pardo Cortes LM, Vingerling JR, Aulchenko YS, et al. Genetic contributions to glaucoma: heritability of intraocular pressure, retinal nerve fiber layer thickness, and optic disc morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Aug;48(8):3669-76.
9. Rao KN, Nagireddy S, Chakrabarti S. Complex genetic mechanisms in glaucoma: an overview. *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jan;59 Suppl:S31-42.
10. Charlesworth J, Kramer PL, Dyer T, Diego V, Samples JR, Craig JE, et al. The path to open-angle glaucoma gene discovery: endophenotypic status of intraocular pressure, cup-to-disc ratio, and central corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jul;51(7):3509-14.
11. Rosenberg EA, Sperazza LC. The visually impaired patient. *Am Fam Physician*. 2008 May 15;77(10):1431-6.
12. Ishikawa M, Sawada Y, Sato N, Yoshitomi T. Risk factors for primary open-angle glaucoma in Japanese subjects attending community health screenings. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1531-7.
13. Yousaf S, Khan MI, Micheal S, Akhtar F, Ali SH, Riaz M, et al. XRCC1 and XPD DNA repair gene polymorphisms: a potential risk factor for glaucoma in the Pakistani population. *Mol Vis*. 2011;17:1153-63.
14. Josef Flammer MD. *Glaucoma*. 2 nd revised edition ed. Seattle Toronto Bern Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers; 2002.
15. Lang GK. *Oftalmología, texto y atlas en color*. 2 nd ed. Barcelona: Elsevier; 2006.
16. Kanski JJ. *Clinical Ophtalmology: a systematic approach*. 7th ed: Elsevier Saunders; 1984.
17. Mansouri K, Weinreb R. Continuous 24-hour intraocular pressure monitoring for glaucoma--time for a paradigm change. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13545.
18. Almeida HGd. Gonioscopy: a proposal of classification (APIC). *Revista Brasileira de Oftalmología*. 2010 18/06/2010.

19. Quek DT, Nongpiur ME, Perera SA, Aung T. Angle imaging: advances and challenges. *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jan;59 Suppl:S69-75.
20. Lee JH, Ki CS, Kim HJ, Suh W, Lee ST, Kim JW, et al. Analysis of copy number variation using whole genome exon-focused array CGH in Korean patients with primary congenital glaucoma. *Mol Vis*. 2011;17:3583-90.
21. Abu-Amero KK, Osman EA, Mousa A, Wheeler J, Whigham B, Allingham RR, et al. Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *Mol Vis*. 2011;17:2911-9.
22. Mandal AK, Chakrabarti D. Update on congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jan;59 Suppl:S148-57.
23. Aponte EP, Diehl N, Mohny BG. Incidence and clinical characteristics of childhood glaucoma: a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2010 Apr;128(4):478-82.
24. Dietlein TS, Hermann MM, Jordan JF. The medical and surgical treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Sep;106(37):597-605; quiz 6.
25. Surgucheva I, Surguchov A. Expression of caveolin in trabecular meshwork cells and its possible implication in pathogenesis of primary open angle glaucoma. *Mol Vis*. 2011;17:2878-88.
26. Park BC, Shen X, Samaraweera M, Yue BY. Studies of optineurin, a glaucoma gene: Golgi fragmentation and cell death from overexpression of wild-type and mutant optineurin in two ocular cell types. *Am J Pathol*. 2006 Dec;169(6):1976-89.
27. Fan BJ, Chen T, Grosskreutz C, Pasquale L, Rhee D, DelBono E, et al. Lack of association of polymorphisms in homocysteine metabolism genes with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Mol Vis*. 2008;14:2484-91.
28. Roberts DK, Winters JE, Castells DD, Teitelbaum BA, Alexander CC. A cross-sectional study of Krukenberg spindles and pigmented lens striae in a predominately black population: two highly associated clinical signs of anterior segment pigment dispersal. *J Glaucoma*. 2005 Feb;14(1):57-63.
29. Hunter DJSRAHPJ. Atlas colorido de clínica oftalmologica. 2ª ed. São Paulo - Brasil: Editora Manole Lda.; 1998.
30. Atlas of Ophthalmology, online multimedia database. Available from: <http://www.atlasophthalmology.com>.
31. McKusick VA. Human genetics: the last 35 years, the present, and the future. *Am J Hum Genet*. 1992 Apr;50(4):663-70.
32. Posner A, Schlossman A. Role of inheritance in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1949 Feb;41(2):125-50.
33. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Honkanen R, Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008 Jan;115(1):85-93.
34. Uhm KB, Shin DH. Positive family history of glaucoma is a risk factor for increased IOP rather than glaucomatous optic nerve damage (POAG vs OH vs normal control). *Korean J Ophthalmol*. 1992 Dec;6(2):100-4.
35. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998 Dec;116(12):1640-5.
36. Carbone MA, Chen Y, Hughes GA, Weinreb RN, Zabriskie NA, Zhang K, et al. Genes of the unfolded protein response pathway harbor risk alleles for primary open angle glaucoma. *PLoS One*. 2011;6(5):e20649.
37. Rezaie T, Child A, Hitchings R, Brice G, Miller L, Coca-Prados M, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science*. 2002 Feb 8;295(5557):1077-9.

38. Koga T, Shen X, Park JS, Qiu Y, Park BC, Shyam R, et al. Differential effects of myocilin and optineurin, two glaucoma genes, on neurite outgrowth. *Am J Pathol.* 2010 Jan;176(1):343-52.
39. Fingert JH. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye (Lond).* 2011 May;25(5):587-95.
40. Wu J, Hewitt AW, Green CM, Ring MA, McCartney PJ, Craig JE, et al. Disease severity of familial glaucoma compared with sporadic glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2006 Jul;124(7):950-4.
41. Jiao X, Yang Z, Yang X, Chen Y, Tong Z, Zhao C, et al. Common variants on chromosome 2 and risk of primary open-angle glaucoma in the Afro-Caribbean population of Barbados. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Oct 6;106(40):17105-10.
42. Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlotzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, et al. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jul;138(1):162-4.
43. Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, Anderson KL, Dueker DK, Jabak M, et al. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet.* 1998 Feb;62(2):325-33.
44. Luo RJ, Liu SR, Tian Z, Zhu WH, Zhuo YH, Liao RD. Rehabilitation of vision disorder and improved quality of life in patients with primary open angle glaucoma. *Chin Med J (Engl).* 2011 Sep;124(17):2687-91.
45. Goldberg I. Stepping up glaucoma management: when and how? *Open Ophthalmol J.* 2009;3:67-9.
46. Ronnie G, Ve RS, Velumuri L, Asokan R, Vijaya L. Importance of population-based studies in clinical practice. *Indian J Ophthalmol.* 2011 Jan;59 Suppl:S11-8.
47. Gong G, Kosoko-Lasaki S, Haynatzki G, Lynch HT, Lynch JA, Wilson MR. Inherited, familial and sporadic primary open-angle glaucoma. *J Natl Med Assoc.* 2007 May;99(5):559-63.