



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

**TERAPÊUTICA DO GLAUCOMA EM CÃES:  
Revisão Bibliográfica**

Lorraine Barros Leitão  
Orientador(a): Prof. Dr. Paula Diniz Galera

BRASÍLIA -DF  
JULHO/2018



LORRAINE BARROS LEITÃO

**TERAPÊUTICA DO GLAUCOMA EM CÃES:  
Revisão Bibliográfica**

Trabalho de conclusão de  
curso de  
graduação em Medicina  
Veterinária  
apresentado junto à Faculdade  
de  
Agronomia e Medicina  
Veterinária da  
Universidade de Brasília

**Orientadora:** Prof. Dra. Paula Diniz Galera

BRASILIA-DF  
JULHO/2018

Leitão, Lorraine Barros

Terapêutica do glaucoma em Cães./ Lorraine Barros Leitão; orientação de Paula Diniz Galera. –

Brasília, 2018.

44 p. : il.

Trabalho de conclusão de curso de graduação – Universidade de Brasília/Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2018.

Nome do Autor: Lorraine Barros Leitão

Título do Trabalho de Conclusão de Curso: Terapêutica do Glaucoma em Cães:  
Revisão Bibliográfica

Ano: 2018

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva-se a outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

---

Lorraine Barros Leitão

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: Leitão, Lorraine Barros

Título: Terapêutica do Glaucoma em Cães: Revisão Bibliográfica

Trabalho de conclusão do curso de graduação em Medicina Veterinária apresentado junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Aprovado em 05/07 /2018

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço a minha família e amigos que me apoiaram, tiveram paciência em momentos de tensão e de empenho durante toda essa jornada; a todos os professores que fizeram com que me apaixonasse a cada dia mais por esse curso ao longo dos últimos cinco anos, a minha orientadora Prof. Dra. Paula Galera pela paciência e pelo suporte no pouco tempo que lhe coube e a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

## SUMÁRIO

1.RESUMO .....	9
2.INTRODUÇÃO.....	10
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
4. CONCLUSÃO .....	29
5. REFERÊNCIAS .....	30

Formatação baseada na revista científica Ciência Rural



1 **Terapêutica do glaucoma em cães**

2 **Glaucoma therapy in dogs**

3 **Lorraine Barros Leitão<sup>1\*</sup> Paula Diniz Galera<sup>2</sup>**

4 **-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA-**

5 **RESUMO**

6 O glaucoma é uma neuropatia ótica grave multifatorial caracterizada pela perda  
7 progressiva de células ganglionares da retina e axônios do nervo óptico, podendo levar a  
8 cegueira irreversível. Um dos principais fatores de risco é o aumento da pressão intraocular  
9 (PIO), porém mesmo em pacientes normotensos pode-se verificar a progressão da neuropatia  
10 óptica glaucomatosa. O principal objetivo da terapia atual do glaucoma é diminuir a PIO seja  
11 por medicamentos, cirurgia ou com uso do laser. Abordagens neuroprotetoras podem ser  
12 eficazes para proteger a função do nervo óptico.

13 **Palavras-chave:** neuroproteção, tratamento, neuropatia óptica glaucomatosa

14 **ABSTRACT**

15 Glaucoma is a multifactorial severe optic neuropathy characterized by the progressive  
16 loss of ganglion cells from the retina and axons of the optic nerve that reduces the visual field  
17 and can lead to irreversible blindness. One of the main risk factors is the increase in  
18 intraocular pressure (IOP), but even in normotensive patients the progression of glaucomatous  
19 optic neuropathy can be verified. The main goal of current glaucoma therapy is to decrease

---

1 Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária (FAV), Universidade de Brasília (UnB), Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília, Brasil.

2 Professora do Departamento de Medicina Veterinária, FAV/ UnB, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília, Brasil.

20 IOPs by either medications, surgery or laser. Neuroprotective approaches may be effective in  
21 protecting optic nerve function.

22 **Key words:** neuroprotection, treatment, glaucomatous optic neuropathy

## 23 **INTRODUÇÃO**

24 O glaucoma é uma causa comum e dolorosa de cegueira, que afeta não apenas  
25 humanos como também pode acometer gatos, cavalos, bovinos, cães e outras espécies.  
26 Aproximadamente 0,9% dos cães de raça pura são afetados por essa doença (OFRI &  
27 NARFSTRÖM, 2007). É previsto que 79,6 milhões de pessoas até 2020 deverão ser  
28 acometidas (GUPTA & YÜCEL, 2007; GUPTA et al., 2008) e 8,4 milhões deles serão  
29 bilateralmente cegos devido ao glaucoma (OFRI & NARFSTRÖM, 2007).

30 O glaucoma é uma neuropatia ótica progressiva, crônica e multifatorial, geralmente  
31 associado à elevação da pressão intraocular (PIO) desencadeando danos estruturais e  
32 comprometimento da função (BEDFORD, 1975; WHEELER e WOLDEMUSSIE, 2001;  
33 PLUMMER et al., 2015). Essa doença neurodegenerativa caracteriza-se pela perda  
34 progressiva das células ganglionares da retina (CGR) e axônios do nervo óptico, podendo  
35 levar à cegueira irreversível (GUPTA et al., 2008).

36 A pressão intraocular (PIO) é o resultado do equilíbrio entre a formação e drenagem  
37 constantes do humor aquoso (HA). É um ultrafiltrado plasmático, que preenche as câmaras  
38 anterior e posterior do olho fornecendo o meio necessário para suportar as atividades  
39 metabólicas da lente e da córnea (BEDFORD, 1975). O humor aquoso é formado na câmara  
40 posterior no corpo ciliar, passa através da fenda ciliar e dos ligamentos pectinados para a  
41 malha trabecular uveal seguindo, para malha trabecular córneo-escleral. É drenado pelo

42 ângulo iridocorneano, ou de drenagem (PLUMMER et al., 2015), auxiliado pela via  
43 uveoescleral (BEDFORD, 1975).

44 O glaucoma pode ser classificado quanto à origem em primário, secundário e  
45 congênito e quanto ao ângulo de drenagem em aberto e fechado. Pode ser ainda classificado  
46 quanto a duração ou estágio da doença, em agudo ou crônico. No glaucoma primário, a  
47 elevação da PIO está associada a obstrução do ângulo de drenagem sem doenças oculares  
48 concomitantes, em muitas raças caninas é hereditária e possui potencial para o  
49 desenvolvimento bilateral. No glaucoma secundário, o aumento da PIO é consequência de  
50 doença ocular que cause obstrução das vias de drenagem do HA, normalmente associado a  
51 subluxação e luxação de lente, uveítes e tumores intraoculares(PLUMMER et al., 2015).

52 O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) em cães resulta do metabolismo  
53 bioquímico anormal das células trabeculares do sistema de fluxo de saída. O glaucoma  
54 primário de ângulo fechado (GPAF) pode ocorrer devido aos efeitos físicos do bloqueio  
55 pupilar e alterações no ângulo iridocorneal e na fenda esclerociliar. Em cães o GPAF é  
56 frequentemente descrito em associação a displasia de ligamentos pectinados (PLUMMER et  
57 al., 2015).

58 No glaucoma normotensivo, descrito em humanos e primatas não humanos, a PIO está  
59 dentro da faixa de normalidade, porém apresenta todas as características do glaucoma, como  
60 redução da sensibilidade e função das CGRs, morte das células ganglionares, redução do  
61 campo de visão e cegueira, e provavelmente também pode existir em cães (OFRI &  
62 NARFSTRÖM, 2007). Essas classificações afetam o prognóstico e o tratamento a ser adotado  
63 (MODI et al., 2011).

64 As terapias médicas e cirúrgicas são direcionadas para a redução da PIO, como forma  
65 de retardar a progressão da perda visual. Entretanto, mesmo com a PIO bem controlada, até  
66 45% dos pacientes experimentam o progresso do glaucoma. Pois, existem mecanismos  
67 (GUPTA & YÜCEL, 2007; ROSSETTI, 2007), como o processo de degeneração secundária,  
68 a presença de endotelina, danos causados pelo óxido nítrico (OFRI & NARFSTRÖM, 2007),  
69 a interrupção do transporte de fatores neurotróficos e a neurodestruição induzida pelo sistema  
70 imunológico, que também contribuem pra progressão da doença (GUPTA & YÜCEL, 2007;  
71 ROSSETTI, 2007).

72 O processo de degeneração secundária sugere que os axônios danificados por um  
73 insulto inicial liberaram várias substâncias, entre elas o glutamato, em seu entorno imediato,  
74 criando, em altas concentrações, um micorambiente hostil, levando a um “efeito dominó”,  
75 onde axônios adjacentes, não danificados no insulto inicial, sofrem degeneração secundária  
76 devido ao meio tóxico em que estão inseridos (OFRI & NARFSTRÖM, 2007).

77 Em cães com glaucoma demonstrou-se a perda de glutamato das células ganglionares,  
78 com conseqüente elevação dos níveis do neurotransmissor no humor vítreo. O aumento do  
79 glutamato extracelular superestimula o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que por sua  
80 vez leva ao aumento do influxo de cálcio, iniciando assim uma cascata enzimática que  
81 progride para apoptose e morte celular (OFRI & NARFSTRÖM, 2007).

82 A endotelina, um potente vasoconstritor, é encontrada em altos níveis no humor  
83 aquoso de cães glaucomatosos, sugerindo que anormalidades na circulação da cabeça do  
84 nervo retiniano e ótico (ONH) podem desempenhar um papel no processo da doença. A  
85 condição isquêmica no ONH, por sua vez, libera mais glutamato continuando a cascata de  
86 danos (OFRI & NARFSTRÖM, 2007).

87           Agentes que diminuem a produção de glutamato, melhoram a vascularização e  
88 diminuem o estresse oxidativo auxiliariam no tratamento do glaucoma (CHUA &  
89 GOLDBERG, 2010). Desse modo, o presente artigo tem como objetivo revisar a terapêutica  
90 atual do glaucoma incluindo medicação, uso de laser e cirurgia, além de abordar opções de  
91 tratamento neuroprotetores.

## 92 Alternativas terapêuticas

93           A terapia adotada, normalmente pelos oftalmologistas, é multifacetada utilizando-se de  
94 combinações de tratamentos com o intuito de prevenir ou retardar a perda de visão. Uma vez  
95 que a morte das células neuronais é irreversível nenhuma cura está disponível quando a visão  
96 é perdida. A terapêutica comumente adotada pretende reduzir a PIO, que é o principal fator de  
97 risco para a perda de CGR (FECHTNER & REALINI, 2004). Fatores como custo,  
98 conveniência e segurança são importantes e devem ser considerados (BRUBAKER, 2003).

## 99 Medicamentosa

100           Os medicamentos antiglaucomatosos foram introduzidos pela primeira vez há quase  
101 150 anos atrás, com a descoberta de agentes mióticos em 1862. Porém só nos últimos 35 anos  
102 os fármacos utilizados rotineiramente para controle da PIO tornaram-se disponíveis  
103 (REALINI, 2011). Atualmente as medicações visam diminuir a PIO, seja reduzindo a  
104 produção do humor aquoso pelo corpo ciliar ou aumentando a drenagem sem reduzir a  
105 produção ou induzindo a alteração de ambos os caminhos fisiológicos na dinâmica dos fluidos  
106 oculares (ABRAMS, 2001; WILLIS, 2004).

107           A intervenção de primeira linha, na maioria dos casos de glaucoma, é a terapia médica  
108 (HIGGINBOTHAM, 1998), podendo haver associação de fármacos (ABRAMS, 2001).

### 109           • Agonistas Colinérgicos

110           Agentes mióticos, como também são conhecidos, são representados pela pilocarpina,  
111 carbacol, ecotiofato e brometo de demecário. Essas substâncias possuem ação colinérgica  
112 resultando na contração do músculo ciliar, levando à abertura mecânica da rede trabecular,  
113 facilitando o fluxo de saída do humor aquoso (WILLIS, 2004; GUPTA et al., 2008). Os  
114 efeitos colaterais incluem visão noturna reduzida, hiperemia conjuntival, epífora e irite  
115 (GUPTA et al., 2008). Adicionalmente elevam, de forma transitória, os níveis de proteína do  
116 humor aquoso, por aumenta a permeabilidade da barreira hemato aquosa ocular, tornando-a  
117 contraindicada em glaucomas secundários à uveíte (WILLIS, 2004).

118           O brometo de demecário e o ecotiofato tem uma ação prolongada, porém possuem  
119 uma alta toxicidade podendo apresentar efeitos sistêmicos como salivação, vômitos, diarreia e  
120 cólicas abdominais (WILLIS, 2004).

121           Embora disponíveis há décadas para o tratamento do glaucoma seu uso diminuiu, não  
122 sendo considerados agentes de primeira linha uma vez que outras opções medicamentosas  
123 com menos efeitos colaterais se tornaram disponíveis (GUPTA et al., 2008).

124           • Hiperósmóticos

125           Os agentes hiperósmóticos reduzem a PIO diminuindo a taxa de ultrafiltração do  
126 plasma nos vasos sanguíneos ciliares, reduzindo o volume de humor aquoso no olho  
127 (WILLIS, 2004). São administrados, tipicamente, em situações de emergência ou no pré-  
128 operatório para reduzir a PIO momentaneamente, e os mais utilizados são o manitol e a  
129 glicerina (WILLIS, 2004; SAMBHARA & AREF, 2014).

130           O manitol deve ser administrado lentamente por via intravenosa a 0,5-2 g/kg de peso  
131 corporal (SAMBHARA & AREF, 2014), em período de 20 a 30 minutos (WILLIS, 2004).

132 Pacientes com comprometimento cardíaco ou sob anestesia geral devem ser monitorados, pois  
133 esse medicamento pode causar sobrecarga cardiovascular e edema pulmonar (WILLIS, 2004)

134 A glicerina é administrada por via oral a 1 a 1,5 g/kg de peso corporal (WILLIS, 2004;  
135 SAMBHARA & AREF, 2014). Os potenciais efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos,  
136 além de poder induzir hiperglicemia e glicosúria (WILLIS, 2004).

137 • Agonistas adrenérgicos

138 Os agonistas adrenérgicos tornaram-se a segunda classe de fármacos redutores da PIO  
139 com a epinefrina, em 1901 (REALINI, 2011). Os fármacos adrenérgicos diminuem a PIO  
140 devido ao efeito vasoconstritor sobre a vascularização do corpo ciliar causando a diminuição  
141 do fluxo sanguíneo na região, conseqüentemente reduz a produção de humor aquoso e além  
142 disso aumentam o fluxo de saída uveoscleral (TORIS et al. 1999; WILLIS, 2004;  
143 FUDEMBERG et al. 2008; GUPTA et al., 2008). Os medicamentos mais utilizados são os  
144 agonistas  $\alpha$ -2, atualmente os fármacos disponíveis são cloridrato de apraclonidina, cloridrato  
145 de dipivefrina e tartarato de brimonidina (SAMBHARA & AREF, 2014).

146 O cloridrato de apraclonidina é um derivado polar da clonidina que reduz os efeitos no  
147 sistema cardiovascular. Devido a alta incidência de reações adversas locais e taquifilaxia,  
148 diminuição rápida do efeito em doses consecutivas, a terapia a longo prazo não é  
149 recomendada. Utilizado para a prevenção ou controle de aumentos na PIO pós-cirúrgicos e a  
150 curto prazo, é indicado como um agente adjuvante para o tratamento do glaucoma primário de  
151 ângulo aberto (GUPTA et al., 2008; SAMBHARA & AREF, 2014).

152 A brimomidina é um fármaco com efeito neuroprotetor (GUPTA et al., 2008).  
153 Acredita-se que atue na prevenção da apoptose das CGRs por interação direta com os  
154 receptores alfa-2 adrenérgicos, levando à redução do acúmulo de glutamato extracelular e

155 bloqueando os receptores NMDA. O efeito protetor é considerado independente dos  
156 mecanismos redutores da PIO atribuídos a esse agente (DOOZANDEH & YAZDANI, 2016).

157 Em um estudo pré-clínico, o tratamento subcutâneo contínuo com brimonidina  
158 preservou a morfologia, a densidade e o número total de axônios no nervo óptico submetido a  
159 PIO elevada por 8 semanas, além de melhorar significativamente a sobrevivência de CGRs  
160 nessas condições (LAMBERT et al., 2011).

161 Wheeler e Woldemussie estudaram o efeito neuroprotetor da brimonidina, sendo  
162 analisada sobrevivência e a perda das CGRs, com administração intraperitoneal em modelo de  
163 esmagamento de nervo óptico. Utilizaram também em modelo de rato hipertensivo ocular  
164 crônico por bomba osmótica implantada no subcutâneo. Observou-se no modelo de  
165 esmagamento do nervo óptico uma sobrevivência de CGR duas vezes maior quando tratados  
166 com brimonidina. No modelo de rato hipertensivo ocular crônico verificou-se perda de apenas  
167  $16 \pm 3\%$  de CGRs comparado com redução de  $34 \pm 3\%$  nos ratos tratados com veículo e de  $32$   
168  $\pm 3\%$  nos tratados com timolol. Estes resultados devem-se à ação neuroprotetora da  
169 brimonidina, uma vez que não afetaram a PIO (WHEELER & WOLDEMUSSE, 2001).

170 Na redução da PIO a brimonidina deve ser associada a outros fármacos hipotensores  
171 para obter bons resultados (WILLIS, 2004). Em cães glaucomatosos, além de induzir uma  
172 queda na PIO, causa miose significativa e redução na frequência cardíaca (GELATT &  
173 MACKAY, 2002).

#### 174 • Beta –Bloqueadores

175 Os beta-bloqueadores são utilizados desde o início dos anos 80 como tratamento de  
176 primeira linha para a maioria dos pacientes com glaucoma (GANDOLFI & CIMINO, 2001).  
177 Essas moléculas orgânicas sintéticas inibem a ligação e ação de catecolaminas endógenas,



178 epinefrina e noradrenalina aos receptores beta-1 ou beta-2 (SAMBHARA & AREF, 2014),  
179 diminuindo a ultrafiltração plasmática (WILLIS, 2004).

180 O timolol, betaxolol, levobunolol, metipranolol e carteolol são os principais  
181 representantes dos beta-bloqueadores disponíveis no mercado, com eficácia semelhante na  
182 redução da PIO, porém com propriedades farmacológicas distintas (GUPTA et al., 2008).

183 Os beta-bloqueadores reduzem PIO em uma média de 20% a 30% dos níveis basais  
184 (SAMBHARA & AREF, 2014). Entretanto, observou-se que 20% a 25% dos pacientes  
185 tratados com timolol tornam-se refratários ao tratamento, 4 meses após o início da terapia  
186 (GANDOLFI & CIMINO, 2001). Um estudo feito com cães sadios demonstrou que, o timolol  
187 na concentração de 0,5%, diminuiu a PIO em 27,1% após o sétimo dia de tratamento  
188 (MAEHARA et al., 2004).

189 Efeitos locais como ardência, hiperemia ocular, prurido, lacrimejamento e perda da  
190 sensibilidade corneana estão associados a essa classe farmacológica. Implicações sistêmicas  
191 incluem reações cardiovasculares, respiratórias, do sistema nervoso central, gastrointestinais e  
192 dermatológicas (WILLIS, 2004; GUPTA et al., 2008).

### 193 Inibidores da anidrase carbônica

194 Os inibidores da anidrase carbônica inibem a ação da enzima anidrase carbônica,  
195 reduzindo a produção do HA (SAMBHARA & AREF, 2014). Os primeiros medicamentos  
196 sistêmicos desta classe surgiram no início da década de 1940 (REALINI, 2011).

197 A acetazolamida e a metazolamida são fármacos usados por via oral para diminuir a  
198 produção de humor aquoso, mas causam vários efeitos colaterais graves, entre eles anafilaxia,  
199 febre, erupção cutânea, cristalúria, cálculo renal, depressão da medula óssea, trombocitopenia,

200 anemia hemolítica, acidose metabólica, desequilíbrio eletrolítico, leucopenia, pancitopenia e  
201 agranulocitose (WILLIS, 2004; GUPTA et al., 2008, SAMBHARA & AREF, 2014).

202 As apresentações tópicas de inibidores da anidrase carbônica só começaram a ser  
203 comercializadas em 1995, após a descoberta da dorzolamida (REALINI, 2011). Com a função  
204 de reduzirem o fluxo do humor aquoso, a dorzolamida e a brinzolamida, estão disponíveis no  
205 mercado em formulações tópicas (WILLIS, 2004; SAMBHARA & AREF, 2014).

206 A dorzolamida é a terapia de primeira escolha quando há contraindicação de beta-  
207 bloqueadores, mais usualmente prescrita como uma terapia adicional (GUPTA et al., 2008).  
208 O uso prolongado de dorzolamida não foi associado a efeitos colaterais sistêmicos  
209 comumente observados no tratamento feito por via oral de inibidores da anidrase carbônica  
210 (STRAHLMAN et al., 1995). Em cães foi observado blefarite que após a descontinuação do  
211 medicamento foi resolvida (WILLIS, 2004).

212 Na concentração de 2%, a dorzolamida reduziu a PIO em, aproximadamente, 7,5  
213 mmHg, após tratamento de quatro dias. A combinação de dorzolamida 2% e maleato de  
214 timolol 0,5% é mais eficaz na redução da PIO em cães glaucomatosos do que o timolol ou a  
215 dorzolamida isoladamente (PLUMMER et al., 2006).

216 A brinzolamida administrada à 1% está associada a uma redução de 8,53% na PIO em  
217 olhos caninos normotensos, após quatro dias de tratamento (DOWER et al., 2016). Com o pH  
218 7,5, que é mais próximo da neutralidade, comparativamente ao pH 5,6 da dorzolamida 2%, a  
219 brinzolamida apresenta uma melhor tolerada(WILLIS, 2004).

220 • Análogos das prostaglandinas

221 A classe de fármacos redutores da PIO que transformou a terapêutica do glaucoma é a  
222 dos análogos da prostaglandina, que são mais seguros e eficazes para o glaucoma até hoje

223 (REALINI, 2011). Em pacientes com luxação anterior da lente, não deve ser usado, porque  
224 pode resultar em bloqueio pupilar levando a aprisionamento vítreo. Deve utiliza-los com  
225 precaução em cães com inflamação intraocular, visto que nesta condição o HA está rico em  
226 prostaglandinas. É indicado em glaucoma primário em cães ou em secundários nos casos de  
227 subluxação de lente e luxação posterior da lente (WILLIS, 2004).

228 As prostaglandinas são um grupo de compostos lipídicos derivados do ácido  
229 araquidônico que otimizam a via uveoescleral, aumentando a drenagem do HA,  
230 consequentemente reduzindo a PIO. Os possíveis mecanismos de ação compreendem o  
231 relaxamento do músculo ciliar e remodelação do tecido da matriz extracelular dentro do corpo  
232 ciliar, levando ao aumento do fluxo de saída aquoso pela via uveoescleral. Os agentes  
233 atualmente disponíveis são o latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost e unoprostone  
234 (SAMBHARA & AREF, 2014).

235 Um estudo utilizando cães saudáveis tratados com 0,005% de latanoprost demonstrou  
236 redução de 24,4% na PIO durante o período de tratamento. Miose e hiperemia conjuntival,  
237 foram observadas nos olhos tratados (SARCHAHI et al., 2011).

238 O latanoprost pode substituir o manitol no tratamento de glaucoma primário agudo,  
239 como medicamento de primeira linha. Em cães glaucomatosos é mais eficaz quando utilizado  
240 a cada 12 horas (WILLIS, 2004). Dentre efeitos adversos descritos, citam-se o escurecimento  
241 da íris, pois a prostaglandina aumenta o estímulo para produção de melanina. Alterações no  
242 aumento do comprimento, número, cor e espessura dos cílios e pálpebras também foram  
243 relatados (GUPTA et al.,2008). A utilização do bimatoprost e tafluprost em coelhos mostrou  
244 aumento significativo no comprimento dos cílios após um mês de tratamento (LIMA et al.,  
245 2013).

246 • Anti-inflamatórios

247 Os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) e os não-esteroidais (AINEs) são  
248 recomendados para o tratamento de glaucoma secundário a uveíte (HOLMBERG & MAGGS,  
249 2004). Os AIEs e AINEs atuam inibindo a expressão de COX-2 e, conseqüentemente, a  
250 produção de prostaglandinas, podendo ter efeito na pressão intraocular (FUSCO et al., 2009).

251 O uso tópico de corticosteroides pode promover aumento da PIO em cães já  
252 glaucomatosos, provavelmente por diminuírem a drenagem de humor aquoso (HOLMBERG  
253 & MAGGS, 2004). Entretanto, a administração oral de meloxicam e prednisolona em cães  
254 saudáveis não foi capaz de causar hipertensão ocular (FUSCO et al., 2009).

255 Procedimentos cirúrgicos

256 Duas novas modalidades de tratamento tem se mostrado promissoras, a  
257 ciclofotocoagulação transcleral por laser, podendo ser complementada com terapia  
258 medicamentosa, e os shunts de câmara anterior (goinioimplantes), no manejo clínico de cães  
259 com glaucoma primário (PLUMMER et al., 2015).

260 Os shunts são reservados para olhos glaucomatosos visuais ou com potencial de visão,  
261 para olhos cegos glaucomatosos utiliza-se a ciclofotocoagulação para reduzir ou eliminar a  
262 necessidade de medicamentos tópicos ou sistêmicos e para prevenir a dor. Para olhos  
263 buftálmicos e olhos glaucomatosos com exposição corneana e ulceração corneana central  
264 repetida, é recomendada a inserção de prótese ocular ou gentamicina intravítrea ou enucleação  
265 (PLUMMER et al., 2015), porém no presente artigo apenas os shunts, a ciclofotocoagulação e  
266 a gentamicina intravítrea serão discutidos.

267 A ciclofotocoagulação a laser é um procedimento ciclodestrutivo, que diminuem a PIO  
268 por meio da destruição do corpo ciliar diminuindo a produção de humor aquoso (GUPTA et

269 al., 2008). As modalidades de laser mais utilizadas em oftalmologia veterinária no controle do  
270 glaucoma são o neodímio: ítrio alumínio granada (Nd: YAG) e o diodo. A onda  
271 infravermelha gerada por ambos é segura e capaz de ser transmitida através da esclera, sendo  
272 absorvida por estruturas pigmentadas intraoculares, as ricas em melanina, como as do epitélio  
273 posterior do corpo ciliar (PLUMMER et al., 2015).

274 As complicações observadas no pós-operatórias da ciclotocoagulação incluem  
275 uveítes, elevação súbita da PIO (devido ao bloqueio do ângulo iridocorneal por fragmentos  
276 inflamatórios), descolamentos de retina, catarata, adelgaçamento escleral e casos de  
277 ceratoconjuntivite seca (PLUMMER et al., 2015).

278 O implante ou gonioimplante tem como objetivo drenar o humor aquoso através de um  
279 tubo de silicone intraocular para um reservatório subconjuntival, sendo mais utilizado o  
280 Ahmed (REINTHAL et al., 2010). Tem como propósito criar, por capilaridade, uma via  
281 alternativa para drenagem de humor aquoso (PLUMMER et al., 2015). Os gonioimplantes  
282 podem ser fixados à veia jugular ou ao espaço subcutâneo, bem como ao ducto parotídeo ou  
283 no seio frontal, como alternativa ao espaço subconjuntival (PLUMMED et al., 2015).

284 Os efeitos colaterais pós-cirúrgicos possíveis dos shunts aquosos incluem  
285 sangramento, hipotonia ocular ou filtração excessiva, obstrução por fragmentos inflamatórios  
286 ou torção do tubo que aumenta a pressão, mau posicionamento do tubo, erosão do tubo,  
287 edema da retina e da córnea (MODI et al., 2011), e, principalmente, iridociclite, controlada  
288 com anti-inflamatórios (PLUMMED et al., 2015). O uso tópico de antimetabólitos como a  
289 mitomicina C ou o 5-fluoracil, nos períodos trans e pós-operatórios, parece não auxiliar na  
290 profilaxia da deposição de fibrina (PLUMMED et al., 2015).

291 A aplicação de gentamicina intravítrea causa a ablação química do corpo ciliar,  
292 prevenindo a dor ocular. A taxa de sucesso da destruição do epitélio do corpo ciliar após a  
293 primeira injeção intravítrea de gentamicina combinada com dexametasona, na redução da PIO  
294 em cães com glaucoma crônico é de 86,4%. As complicações incluem inflamação intra-  
295 ocular, opacidade corneana, formação de catarata, hemorragia intraocular, e atrofia ocular. A  
296 aplicação de gentamicina intravítrea em cães pode ter correlação com o aumento de neoplasia  
297 intra-ocular preexistente (RANKIN et al., 2015).

298 A gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo que pode comprometer a função  
299 renal e tem propriedades vestibulotóxicas e ototóxicas. Quantidades mensuráveis de  
300 gentamicina estão presentes no sangue, após a ablação química, porém é improvável que esses  
301 níveis sejam nefrotóxicos ou ototóxicos em cães saudáveis (RANKIN et al., 2015).

## 302 Neuroprotetora

303 A neuroproteção tem um objetivo de longa data na neurociência para tratar várias  
304 doenças neurológicas: doença de Alzheimer, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral,  
305 lesão medular e esclerose lateral amiotrófica (CHUA & GOLDBERG, 2010; CHANG &  
306 GOLDBERG, 2012). Algumas estratégias neuroprotetoras podem afetar o glaucoma pela  
307 proteção direta das CGRs ou pela neutralização dos efeitos deletérios dos fatores tóxicos  
308 (DOOZANEH & YAZDANI, 2016).

### 309 • Mediadores imunológicos

310 Pesquisas têm sido realizadas visando encontrar maneiras de manejar o sistema  
311 imunitário com o objetivo de preservar as CGRs. Abordagens para determinar o efeito da  
312 ativação focal do sistema imunológico no nervo óptico, tem sido estudadas (VASUDEVAN et  
313 al., 2011).

314 O sistema imune desempenha papel benéfico na limitação de danos ao sistema nervoso  
315 nas lesões nervosas, denominados autoimunidade protetora. O aumento da autoimunidade  
316 protetora pela vacina acompanhado de tratamentos que reduzem a PIO, podem impedir a  
317 progressão da síndrome glaucomatosa (SONG et al., 2015).

318 O copolímero-1 (Cop-1; também chamado de acetato de glatirâmero), utilizado  
319 clinicamente na esclerose múltipla, foi aplicado para o tratamento do glaucoma, com base nos  
320 propósitos da autoimunidade protetora. Atua como um antígeno chamariz de afinidade baixa  
321 que reage de forma cruzada com uma ampla gama de células T auto-reativas (SCHWARTZ et  
322 al., 2003; CHUA & GOLDBERG, 2010; SONG et al., 2015). A vacinação com o Cop-1 é  
323 eficaz na proteção das CGRs contra a morte iniciada nos axônios por lesão mecânica ou nos  
324 corpos celulares por toxicidade por glutamato ou PIO alta. A resposta imune produzida por  
325 antígenos associados à mielina é protetora apenas da morte induzida por lesão axonal  
326 (SCHWARTZ et al., 2003).

327 • Antagonistas dos receptores de N-metil-D-aspártico

328 A superativação dos receptores do ácido N-metil-D-aspártico (NMDA) pelo  
329 glutamato, neurotransmissor excitatório, causa um processo patológico chamado de  
330 excitotoxicidade. Portanto, a utilização de antagonistas de NMDA para prevenir a perda de  
331 CGRs quando a excitotoxicidade é implicada pode ser eficiente (LIPTON, 2004; CHUA &  
332 GOLDBERG, 2010; VASUDEVAN et al., 2011; SONG et al., 2015).

333 A atividade fisiológica do receptor NMDA é essencial para a função neuronal normal,  
334 portanto, o desenvolvimento de bloqueadores NMDA que discriminam a ativação excessiva,  
335 sem afetar a atividade normal, levou a antagonistas clinicamente viáveis. A memantina é um  
336 bloqueador de canal aberto não competitivo e de baixa afinidade. Exibe bloqueio seletivo dos

337 canais excessivamente abertos, de modo que não se acumula significativamente dentro do  
338 canal, inibindo a atividade excessiva do receptor NMDA, enquanto mantém a função das  
339 células neuronais normais (LIPTON, 2004; VASUDEVAN et al., 2011).

340 Estudos avaliaram a eficácia e a segurança da memantina oral diária na redução das  
341 lesões associadas ao glaucoma experimental em primatas, utilizando medidas anatômicas  
342 (FELDMANN et al., 2004). As medições anatômicas, contagem histológica de CGR e  
343 medidas da topografia da cabeça do nervo óptico mostraram uma maior sobrevivência das CGRs  
344 na retina inferior e menor alteração induzida pela PIO nos animais tratados com memantina .  
345 Observou-se que uma dose diária de 4 mg/kg de memantina é segura e eficaz na redução das  
346 alterações associadas ao glaucoma experimental (FELDMANN et al., 2004).

347 • Inibidores da óxido nítrico sintetase

348 O excesso de óxido nítrico (NO) está associado a neurotoxicidade, porém em  
349 pequenas quantidades pode inibir a apoptose neuronal (THEOHARIDES et al., 2006; GUPTA  
350 et al., 2008). A regulação positiva do óxido nítrico sintetase (NOS) pode desempenhar papel  
351 significativo na neuropatia óptica glaucomatosa, sua inibição pode interromper a  
352 neurodegeneração (THEOHARIDES et al., 2006; GUPTA et al., 2008).

353 Neufeld et al. (2002) testaram o efeito neuroprotetor de um pró-farmacológico inibidor de  
354 óxido nítrico sintetase-2 (NOS-2), L-N6- (1-iminoetil) lisina 5-tetrazole amida, no modelo de  
355 glaucoma em ratos. Foi verificado que ao final de sete meses o tratamento preveniu a perda de  
356 células ganglionares da retina em olhos com PIO crônica moderadamente elevada. Quando o  
357 tratamento com L-N6- (1-iminoetil) lisina 5-tetrazole amida foi iniciado após três meses de  
358 PIO elevada moderadamente, evitou-se perdas de CGRs. Portanto, a utilização de um inibidor  
359 de NOS-2 pode ser útil para o tratamento do glaucoma (NEUFELD et al., 2002).



360 • Supressão do estresse oxidativo

361 O metabolismo celular gera subprodutos conhecidos como espécies reativas de  
362 oxigênio (ROS), que são participantes essenciais na sinalização e regulação celular, quando  
363 sua produção supera a capacidade antioxidante intrínseca, danos às macromoléculas celulares,  
364 como DNA, proteínas e lipídios, acontecem. Acredita-se que tal estado de “estresse  
365 oxidativo” seja um componente comum da neurodegeneração glaucomatosa em diferentes  
366 compartimentos subcelulares de CGRs (TEZEL, 2006; SONG et al., 2015). Por tanto o uso de  
367 antioxidantes para prevenir e tratar a síndrome glaucomatosa vale a pena ser investigado  
368 (SONG et al., 2015).

369 A coenzima Q10 (CoQ10) é um cofator essencial da cadeia de transporte de elétrons  
370 gerada na respiração celular aeróbica (SONG et al., 2015, LEE et al., 2014), que fornece  
371 proteção em condições neurodegenerativas. A CoQ10 possui vários mecanismos de ação  
372 possíveis entre eles o de prevenir o dano oxidativo a estruturas celulares críticas causadas por  
373 estresse oxidativo, limpando os radicais livres (CHUA & GOLDBERG, 2010). Em estudos  
374 com modelos animais observou-se que a administração de CoQ10 minimiza o aumento do  
375 glutamato, melhorando a exitotoxicidade e o estresse oxidativo implicados na morte de CGRs  
376 (NUCCI et al., 2007; LEE et al., 2014).

377 A vitamina E (alfa-tocoferol) é o depurador mais importante de radicais livres  
378 lipofílicos em animais e humanos (AYDEMIR et al., 2004). A deficiência de vitamina E em  
379 ratos com PIO alta induzida cirurgicamente acarretou mais mortes de CGR quando  
380 comparado a alimentação normal (PENG et al., 2010). O aumento de peroxidação lipídica na  
381 retina foi induzida em cobaias experimentais submetidas a hipertensão ocular aguda. No

382 entanto, os tratamentos com vitamina E subcutânea foram eficazes na prevenção da lesão  
383 retiniana seguida de isquemia - reperfusão (AYDEMIR et al., 2004).

384 O extrato de Ginko biloba (GBE) é utilizado na medicina tradicional chinesa desde  
385 3000 aC (RITCH, 2000), tem sido usado como tratamento alternativo para várias doenças  
386 vasculares (LEE et al., 2013). O extrato padronizado mais amplamente utilizado em ensaios  
387 clínico é o EGb 761 (RITCH, 2000).

388 No tratamento do glaucoma, o GBE contém múltiplas ações benéficas como aumento  
389 do fluxo sanguíneo ocular, atividade antioxidante, atividade inibitória do fator de ativação  
390 plaquetária, inibição do óxido nítrico e aumento da tolerância à anoxia (RITCH, 2000;  
391 QUARANTA et al., 2003; SHIM et al. 2012). A aplicação de EGb761 em modelo animal de  
392 glaucoma mostrou-se um neuroprotetor eficaz, onde ratos tratados com EGb 761 aos 5 meses  
393 tiveram uma perda de aproximadamente 4,6% de CGR, enquanto os não tratados  
394 apresentaram uma perda de 29,8% (HIROOKA et al., 2004).

395 • Bloqueadores de canais de cálcio

396 O influxo de cálcio é o mediador do efeito neurotóxico do NMDA, seguido por  
397 apoptose e morte celular (AYDIN et al., 2010; DOOZANEH & YAZDANI, 2016). Deste  
398 modo os bloqueadores de canais de cálcio (BCCs) podem ser uma opção prévia para o  
399 tratamento do glaucoma (AYDIN et al., 2010; MAYAMA, 2014; DOOZANEH &  
400 YAZDANI, 2016).

401 Diferentes bloqueadores de canais de cálcio, como iganidipina, nimodipina e  
402 lomerizina, aumentaram significativamente a viabilidade de CGR in vitro sob hipoxia  
403 (YAMADA et al., 2006).

404 Wang et al. (2008) observaram que os olhos de macacos glaucomatosos induzidos por  
405 laser, e que foram posteriormente tratados com flunarizina, um BCC não seletivo, tiveram  
406 redução na PIO dose dependente, mas também houve efeito hipotensor ocular nos olhos  
407 contralaterais não tratados. A eficácia da flunarizina tópica na redução da PIO e na proteção  
408 da retina foi avaliada em coelhos com isquemia de retina, verificando-se atenuação das  
409 alterações decorrentes de isquemia - reperfusão (OSBORNE et al., 2002).

410 • Fatores Neurotróficos

411 Os fatores neurotróficos (NTFs) são pequenas proteínas que desempenham papéis  
412 essenciais no desenvolvimento, diferenciação e regeneração neuronal do sistema nervoso  
413 (JOHNSON et al., 2010; SONG et al., 2015).

414 O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) presente em pequenas quantidades  
415 no sistema nervoso central (SNC) do adulto (HOFER et al., 1991) é um importante fator de  
416 sobrevivência para as CGR (BRAY et al., 1994; MARTIN et al., 2003; SHAO et al., 2009;  
417 JOHNSON et al., 2010; DOOZANEH & YAZDANI, 2016). O BDNF resgata as CGRs da  
418 morte após transecção do nervo óptico (MEY & THANOS, 1993; BRAY et al., 1994; RITCH  
419 et al., 2000; DOOZANEH & YAZDANI, 2016).

420 O efeito neuroprotetor de injeções intravítreas de fatores neurotróficos secretados por  
421 células-tronco mesenquimais (NTF-SCs) na sobrevivência de CGRs em olhos de ratos após a  
422 transecção do nervo óptico (ONT), foi avaliado demonstrando que a sobrevivência média das  
423 CGRs, após aplicação, aumentou significativamente. Os NTF-SCs podem ser neuroprotetoras  
424 depois de ONT, porém esta abordagem deve ser mais estudada (SADAN et al., 2010).

425 O desafio que enfrenta a aplicação e a eficácia desses fatores tróficos é como realizar  
426 uma entrega efetiva e sustentável para a retina, pois a injeção intravítrea pode não ser viável

427 para a administração por toda a vida em condições crônicas, como o glaucoma. A integração  
428 de fatores neurotróficos em dispositivos de liberação de fármacos para implante intraocular é  
429 uma abordagem possível para o fornecimento a longo prazo de tais agentes (DOOZANEH &  
430 YAZDANI, 2016).

431 • Inibidores da apoptose

432 A apoptose é o processo de morte celular programada (NICKELLS, 1999;  
433 MCKINNON, 2003; SONG et al., 2015) controlado geneticamente ativado quando as células  
434 não são mais necessárias, ou foram seriamente danificadas (NICKELLS, 1999; MCKINNON,  
435 2003). A ativação inapropriada da apoptose tem sido implicada em uma variedade de  
436 distúrbios neurodegenerativos (MCKINNON, 2003). Existem vias distintas que levam a  
437 apoptose, a via extrínseca é mediada pelo receptor de fator de necrose tumoral (TNF) e ocorre  
438 a ativação da caspase-8, enquanto a via intrínseca é iniciada pelo efluxo do citocromo c da  
439 mitocôndria, envolvendo a caspase-9 (MCKINNON, 2003; SONG et al., 2015).

440 A apoptose de CGRs no glaucoma está fortemente correlacionada com a elevação da  
441 PIO. O remodelamento anormal da matriz extracelular na retina glaucomatosa pode estar  
442 relacionado à morte das CGRs (CORDEIRO et al., 2005). Ratos submetidos a elevação da  
443 PIO por 4 meses, apresentaram núcleos celulares em vários estágios de apoptose na retina,  
444 desde condensação inicial do DNA até a fragmentação. Essas alterações parecem consistentes  
445 com os danos da retina observados no glaucoma (TATTON et al., 2000).

446 A transecção do nervo óptico em ratos adultos leva a degeneração das CGRs, e em 14  
447 dias 85% das CGRs axotomizadas morrem por apoptose. A administração adenoviral do  
448 inibidor de apoptose ligado ao cromossomo X do inibidor da caspase de mamíferos

449 (Ad.XIAP), no coto do nervo óptico, tem sido testada na redução da morte celular  
450 (STRATEN et al., 2002).

451 Estudos utilizando a proteína 4-baculoviral humana contendo repetição inibitória  
452 (BIRC4), um potente inibidor da caspase-3, em ratos com hipertensão ocular, mostraram que  
453 a terapia gênica com BIRC4 promoveu sobrevivência significativa do axônio do nervo óptico.  
454 O bloqueio da apoptose CGRs com inibidores da caspase representa uma abordagem  
455 promissora no tratamento do glaucoma (MCKINNON et al., 2002; TAHZIB et al., 2004).

456 A eritropoietina (EPO) é uma citocina hematopoiética que demonstrou possuir  
457 capacidade de proteção tecidual e neuroproteção que podem prevenir a morte adicional de  
458 CGRs pela inibição da apoptose (WEISHAUPT et al., 2004; FORBES et al., 2007). A  
459 aplicação de EPO previne a morte de CGRs in vitro, resgata CGRs axotomizadas in vivo e  
460 evita a ativação da caspase-3, efeitos tóxicos nunca foram observados, mesmo em altas  
461 concentrações (WEISHAUPT et al., 2004).

## 462 **CONCLUSÃO**

463 O glaucoma é uma neuropatia multifatorial grave que pode levar a perda da visão,  
464 quando não diagnosticada e tratada precocemente, cujos efeitos circunjacentes ao aumento da  
465 PIO precisam ser melhor compreendidos. Mesmo com a ampla variedade de fármacos  
466 antiglaucomatosos, técnicas cirúrgicas e a laser, a capacidade de proteção das células  
467 ganglionares da retina, não foi possível obter, ainda, a cura do glaucoma.

468 O avanço dos medicamentos antiglaucomatosos tópicos reduziu os efeitos sistêmicos  
469 adversos e trouxe a brimonidina que supostamente seria o medicamento com potencial  
470 neuroprotetor do futuro. Outros agentes neuroprotetores recentemente desenvolvidos,  
471 necessitam de teste para utilização em cães, pois, mesmo se beneficiando dos medicamentos

472 disponíveis para o tratamento humano, as diferenças anatômicas e fisiológica devem ser  
473 consideradas. A extrapolação de dados sobre eficácia atingida nos ensaios clínicos deve ser  
474 repensada, pois mesmo entre os animais há diferenças entre as espécies. O campo da  
475 neuroproteção em veterinária ainda necessita de estudos.

#### 476 **DECLARATION OF CONFLICTING INTERESTS**

477 We have no conflict of interest to declare.

478

#### 479 **REFERÊNCIAS**

480 ABRAMS, K.L. et al. Medical and Surgical Management of the Glaucoma Patient. **Clinical**  
481 **Techniques in Small Animal Practice**, v.16, n.1, p.71-76, 2001. Disponível  
482 em:<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096286701800670>>. Acesso em 28  
483 mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.1053/svms.2001.22809>

484 AYDEMIR, O. Antioxidant effects of al Antioxidant effects of alpha-, gamma-and succinate-  
485 tocopherols in guinea pig retina during ischemia-reperfusion injury. **Pathophysiology**, v.11,  
486 n.3, p.167-171, 2004. Disponível em:  
487 <[https://www.pathophysiologyjournal.com/article/S0928-4680\(04\)00092-6/abstract](https://www.pathophysiologyjournal.com/article/S0928-4680(04)00092-6/abstract)>. Acesso  
488 em 26 mai. 2018. doi:10.1016/j.pathophys.2004.08.001

489 AYDIN, B. et al. The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow  
490 in normotensive glaucoma. **Eur J Ophthalmol**, v.20, n.1, p.131-135, 2010. Disponível em:  
491 <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/112067211002000118>>. Acesso em 28 mai.  
492 2018. doi:10.1177/112067211002000118

493 BEDFORD, P. G. C. The aetiology of primary glaucoma in the dog. **J. small anim.**, v.16,  
494 p.217-239, 1975. Disponível em: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-5827.1975.tb05739.x)  
495 [5827.1975.tb05739.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1748-5827.1975.tb05739.x)>. Acesso em 20 mar. 2018. doi: [https://doi.org/10.1111/j.1748-](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1975.tb05739.x)  
496 [5827.1975.tb05739.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1975.tb05739.x)

497 BRAY, G.M. et al. Effects of ocular injury and administration of brain-derived neurotrophic  
498 factor on survival and regrowth of axotomized retinal ganglion cells. **National Academy of**  
499 **Sciences**, v.91, n.5, p.1632-1636, 1994. Disponível em:  
500 <<http://www.pnas.org/content/91/5/1632/tab-article-info>>. Acesso em 26 mai. 2018. doi:  
501 <https://doi.org/10.1073/pnas.91.5.1632>.

502 BRUBAKER, R.F. Introduction: Three Targets for Glaucoma Management. **Survey of**  
503 **Ophthalmology**, v.48, n.2, p.S1-S2, 2003. Disponível em:  
504 <[https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257\(03\)00002-X/abstract?code=sop-](https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257(03)00002-X/abstract?code=sop-site)  
505 [site](https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257(03)00002-X/abstract?code=sop-site)>. Acesso em: 22 abr. 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(03\)00002-X](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(03)00002-X)

506 CHANG, E.E.; GOLDBERG, J.L. Glaucoma 2.0: Neuroprotection, Neuroregeneration,  
507 Neuroenhancement. **Ophthalmology**, v.119, n.5, p.979-986, 2012. Disponível em:  
508 <[https://www.aajournal.org/article/s0161-6420\(11\)01049-9/abstract?code=ophtha-site](https://www.aajournal.org/article/s0161-6420(11)01049-9/abstract?code=ophtha-site)>.  
509 Acesso em 10 abr. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.11.003>

510 CHUA, B.; GOLDBERG, I. Neuroprotective agents in glaucoma therapy: recent  
511 developments and future directions. **Expert Rev. Ophthalmol.**, v.5, n.5, p.627-636, 2010.  
512 Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eop.10.55>>. Acesso em 05  
513 mai. 2018. doi: <https://doi.org/10.1586/eop.10.55>

514 CORDEIRO, M.F. et al. Retinal Ganglion Cell Apoptosis in Glaucoma Is Related to  
515 Intraocular Pressure and IOP-Induced Effects on Extracellular Matrix. **Investigative**

516 **Ophthalmology & Visual Science**, v.46, n.1, p.175-182, 2005. Disponível em:  
517 <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2163667>>. Acesso em 26 mai. 2018.  
518 doi:10.1167/iovs.04-0832

519 DOOZANDEH, A.;YAZDANI, S. Neuroprotection in glaucoma. **J Ophthalmic Vis Res**,  
520 v.11, n.2, p.209-220, 2016. Disponível em: <<http://www.jovr.org/article.asp?issn=2008-322X;year=2016;volume=11;issue=2;spage=209;epage=220;aulast=Doozandeh#ft131>>.  
521 Acesso em 05 mai. 2018. doi: 10.4103/2008-322X.183923

523 DOWER, N.M.B. et al. Effects of 1% Topical Brinzolamide on Intraocular Pressure in  
524 Healthy Dogs. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.44, p.1-4, 2016. Disponível em:  
525 <<http://www.redalyc.org/pdf/2890/289043697070.pdf>>. Acesso em 09 jul. 2018.

526 FECHTNER, R.D.; REALINI, T. Fixed combinations of topical glaucoma medications.  
527 **Current Opinion in Ophthalmology**, v.15, n.2, p.132-135, 2004. Disponível em:  
528 <[https://journals.lww.com/coophthalmology/Abstract/2004/04000/Fixed\\_combinations\\_of\\_topical\\_glaucoma\\_medications.13.aspx](https://journals.lww.com/coophthalmology/Abstract/2004/04000/Fixed_combinations_of_topical_glaucoma_medications.13.aspx)>. Acesso em 10 abr. 2018.

530 FELDMANN, B. et al. Efficacy and Safety of Memantine Treatment for Reduction of  
531 Changes Associated with Experimental Glaucoma in Monkey, II: Structural Measures.  
532 **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.45, n.8, p.2640-2651, 2004. Disponível  
533 em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123964>>. Acesso em 11 mai. 2018.  
534 doi:10.1167/iovs.03-0567

535 FORBES, M. et al. Erythropoietin: a candidate neuroprotective agent in the treatment of  
536 glaucoma. **J Glaucoma**, v.16, n.6, p.567-71, 2007. Disponível em:  
537 <[https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2007/09000/Erythropoietin\\_\\_A\\_Candid](https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2007/09000/Erythropoietin__A_Candid)



538 ate\_Neuroprotective\_Agent.10.aspx>. Acesso em 30 mai. 2018. doi:  
539 10.1097/IJG.0b013e318156a556

540 FUDEMBERG, S.J. et al. Efficacy, safety, and current applications of brimonidin. **Expert**  
541 **Opin. Drug Saf.**, v.7, n.6, p.795-799, 2008. Disponível em:  
542 <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425250802457609>>. Acesso em 19 abr.  
543 2018. doi: <https://doi.org/10.1517/17425250802457609>

544 FUSCO, M.A. et al. Meloxicam e prednisona: efeitos do tratamento oral de curto prazo sobre  
545 os níveis de pressão intraocular em cães. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, v.46, n.5, p.363-369,  
546 2009. Disponível em:<<https://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/26785>>. Acesso em 09  
547 jul. 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2009.26785>

548 GANDOLFI, S.A.; CIMINO, L. Beta-adrenergic antagonists in the treatment of glaucoma.  
549 **Eur J Ophthalmol**, v.11, n.2, p.S63-S66, 2001. Disponível em:  
550 <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/112067210101102S08>>. Acesso em 04 abr.  
551 2018. doi: 1120-6721/S63-04\$02.00/0

552 GELATT, K.N.; MACKAY, E.O. Effect of single and multiple dose of 0.2% brimonidine  
553 tartate in glaucomatous beagles. **Veterinary Ophthalmology**, v.5, n.4, p.253-262, 2002.  
554 Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1463-5224.2002.00222.x>>.  
555 Acesso em 09 jul. 2018. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.2002.00222.x>

556 GUPTA, N.; YÜCEL, H. Glaucoma as a neurodegenerative disease. **Curr Opin Ophthalmol**,  
557 v.18, n.2, p.110-114, 2007. Disponível em: <[https://journals.lww.com/co-  
558 ophthalmology/Abstract/2007/03000/Glaucoma\\_as\\_a\\_neurodegenerative\\_disease.4.aspx](https://journals.lww.com/co-ophthalmology/Abstract/2007/03000/Glaucoma_as_a_neurodegenerative_disease.4.aspx)>.  
559 Acesso em 22 mar. 2018. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea

560 GUPTA, S. K. et al. Recent advances in pharmacotherapy of glaucoma. **Indian J**  
561 **Pharmacol.**, v.40, n.5, p.197-208, 2008. Disponível em:  
562 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2792620/>>. Acesso em 22 mar. 2018. doi:  
563 10.4103/0253-7613.44151

564 HIGGINBOTHAM, E.J. Initial Treatment for Open-Angle Glaucoma—Medical, Laser, or  
565 Surgical? Medication Is the Treatment of Choice for Chronic Open-Angle Glaucoma. **Arch**  
566 **Ophthalmol.**, v.116, n.2, p. 239-240, 1998. Disponível em:  
567 <<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/261686>>. Acessado  
568 em: 20 mar. 2018. doi: 10.1001/pubs.Ophthalmol.-ISSN-0003-9950-116-2-esa7375<sup>a</sup>.

569 HIROOKA, K. et al. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) provides a neuroprotective effect  
570 on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. **Journal Current Eye Research**,  
571 v.28, n.3, p.153-157, 2004. Disponível em:  
572 <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/ceyr.28.3.153.26246>>. Acesso em 13 mai.  
573 2018. doi: <https://doi.org/10.1076/ceyr.28.3.153.26246>

574 HOFER, M. et al. BDNF is a Neurotrophic Factor for Dopaminergic Neurons of the  
575 Substantia Nigra. **Nature**, v. 350, p.230-232, 1991. Disponível em:  
576 <<https://www.nature.com/articles/350230a0>>. Acesso em 25 mai. 2018.  
577 doi:10.1038/350230a0

578 HOLMBERG, B.J.; MAGGS, D.J. The use of corticosteroids to treat ocular inflammation.  
579 **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.34, n.3, p.693-705,  
580 2004. Disponível em:  
581 <[https://www.researchgate.net/profile/David\\_Maggs/publication/8594137\\_The\\_use\\_of\\_cortic](https://www.researchgate.net/profile/David_Maggs/publication/8594137_The_use_of_corticosteroids_to_treat_ocular_inflammation/links/59f64e84aca272607e2bc3e5/The-use-of-)  
582 [steroids\\_to\\_treat\\_ocular\\_inflammation/links/59f64e84aca272607e2bc3e5/The-use-of-](https://www.researchgate.net/profile/David_Maggs/publication/8594137_The_use_of_corticosteroids_to_treat_ocular_inflammation/links/59f64e84aca272607e2bc3e5/The-use-of-)

583 corticosteroids-to-treat-ocular-inflammation.pdf>. Acesso em 09 jul. 2018. doi:  
584 10.1016/j.cvsm.2003.12.007

585 JOHNSON, T.V. et al. Neuroprotective Effects of Intravitreal Mesenchymal Stem Cell  
586 Transplantation in Experimental Glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual**  
587 **Science**, v.51, n.4, p.2051-2059, 2010. Disponível em:  
588 <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2185998>>. Acesso em 04 mai. 2018.  
589 doi:10.1167/iovs.09-4509

590 LAMBERT, W.S. et al. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal  
591 ganglion cell neurons. **Molecular Neurodegeneration**, v.6, n.1, p.1, 2011. Disponível em:  
592 <<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1326-6-4>>.  
593 Acesso em 22 abr. 2018. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-4>

594 LEE, D. et al. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated  
595 mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v. 55,  
596 n.2, p.993-1005, 2014. Disponível em: <[https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?](https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2190253)  
597 [articleid=2190253](https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2190253)>. Acesso em 17 mai. 2018. doi: 10.1167/iovs.13-12564.

598 LEE, J. et al. Effect of Ginkgo biloba Extract on Visual Field Progression in Normal Tension  
599 Glaucoma. **Journal of Glaucoma**, v.22, n.9, p.780–784, 2013. Disponível em:  
600 <[https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2013/12000/Effect\\_of\\_Ginkgo\\_biloba\\_](https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2013/12000/Effect_of_Ginkgo_biloba_Extract_on_Visual_Field.20.aspx)  
601 [Extract\\_on\\_Visual\\_Field.20.aspx](https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2013/12000/Effect_of_Ginkgo_biloba_Extract_on_Visual_Field.20.aspx)>. Acesso em 15 mai. 2018. doi:  
602 10.1097/IJG.0b013e3182595075

603 LIMA, L. et al. Eyelash Growth Induced by Topical Prostaglandin Analogues, Bimatoprost,  
604 Tafluprost, Travoprost, and Latanoprost in Rabbits. **Journal of Ocular Pharmacology and**  
605 **Therapeutics**, v.29, n.9, 2013. Disponível em:

606 <<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jop.2013.0075>>. Acesso em 09 jul. 2018. doi:  
607 <https://doi.org/10.1089/jop.2013.0075>

608 LIPTON, S.A. Failures and Successes of NMDA Receptor Antagonists: Molecular Basis for  
609 the Use of Open-Channel Blockers like Memantine in the Treatment of Acute and Chronic  
610 Neurologic Insults. **NeuroRx**, v.1, n.1, p.101-110, 2004. Disponível em:  
611 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1545534306700104>>. Acesso em 11 mai.  
612 2018. doi: <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.1.101>.

613 MAEHARA, S. et al. Effects of topical nipradilol and timolol on intraocular pressure, facility  
614 outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.7, n.3,  
615 p.147-50, 2004. Disponível em: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-5224.2004.04010.x)  
616 [5224.2004.04010.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-5224.2004.04010.x)>. Acesso em 09 jul. 2018. doi: [https://doi.org/10.1111/j.1463-](https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2004.04010.x)  
617 [5224.2004.04010.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2004.04010.x)

618 MARTIN, K.R.G. et al. Gene Therapy with Brain-Derived Neurotrophic Factor As a  
619 Protection: Retinal Ganglion Cells in a Rat Glaucoma Model. **Investigative Ophthalmology**  
620 **& Visual Science**, v.44, n.10, p.4357-4365, 2003. Disponível em:  
621 <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2181802>>. Acesso em 25 mai. 2018.  
622 doi:10.1167/iovs.02-1332.

623 MAYAMA, C. Calcium channels and their blockers in intraocular pressure and glaucoma.  
624 **European Journal of Pharmacology**, v.739, p.96-105, 2014. Disponível em:  
625 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299913008972>>. Acesso em 22 mai.  
626 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.073>

627 MCKINNON, S.J. et al. Baculoviral IAP Repeat-Containing-4 Protects Optic Nerve Axons in  
628 a Rat Glaucoma Model. **Molecular Therapy**, v.5, n.6, p.780-787, 2002. Disponível em:

629 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001602906088>>. Acesso em 27 mai.  
630 2018. doi: <https://doi.org/10.1006/mthe.2002.0608>.

631 MCKINNON, S.J. Glaucoma: Ocular Alzheimer's Disease? **Frontiers in Bioscience**, v.8,  
632 p.1140-1156, 2003. Disponível em:  
633 <[https://www.researchgate.net/profile/Stuart\\_Mckinnon/publication/5285027\\_Glaucoma\\_Ocu-  
634 lar\\_Alzheimer%27s\\_disease/links/560da14508ae96742010dd90/Glaucoma-Ocular-  
635 Alzheimers-disease.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Stuart_Mckinnon/publication/5285027_Glaucoma_Ocular_Alzheimer%27s_disease/links/560da14508ae96742010dd90/Glaucoma-Ocular-Alzheimers-disease.pdf)>. Acesso em 27 mai. 2018.

636 MEY, J.; THANOS, S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of  
637 axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. **Brain Research**, v.602, n.2, p.304-317,  
638 1993. Disponível em:  
639 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000689939390695J>>. Acesso em 25 mai.  
640 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90695-J](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90695-J)

641 MODI, N. et al. Glaucoma surgery. **Journal of Perioperative Practice**, v.21, n.1, p.33-37,  
642 2011. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/175045891102100105>>.  
643 Acesso em 30 mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.1177/175045891102100105>

644 NEUFELD, A.H. et al. A Prodrug of a Selective Inhibitor of Inducible Nitric Oxide Synthase  
645 is Neuroprotective in the Rat Model of Glaucoma. **Journal of Glaucoma**, v.11, n.3, p.221-  
646 225, 2002. Disponível em:  
647 <[https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2002/06000/A\\_Prodrug\\_of\\_a\\_Selective  
648 \\_Inhibitor\\_of\\_Inducible.10.aspx](https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2002/06000/A_Prodrug_of_a_Selective_Inhibitor_of_Inducible.10.aspx)>. Acesso em 13 mai. 2018.

649 NICKELLS, R.W. Apoptosis of Retinal Ganglion Cells in Glaucoma. **Survey of  
650 Ophthalmology**, v.43, n.1, p.S151-S161, 1999. Disponível em:

651 <[https://www.surveyophthalmol.com/article/s0039-6257\(99\)00029-6/abstract](https://www.surveyophthalmol.com/article/s0039-6257(99)00029-6/abstract)>. Acesso em 26  
652 mai. 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(99\)00029-6](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(99)00029-6).

653 NUCCI, C. et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient  
654 ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. **Int Rev Neurobiol.**, v. 82, p.397-406, 2007.  
655 Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774207820228>>.  
656 Acesso em 17 mai. 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)82022-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(07)82022-8)

657 OFRI, R.; NARFTRÖM, K. Light at the end of the tunnel? Advances in the understanding  
658 and treatment of glaucoma and inherited retinal degeneration. **The Veterinary Journal**,  
659 v.174, n.1, p.4-5, 2007. Disponível em:  
660 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023306001730>>. Acesso em 28  
661 mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.08.014>

662 OSBORNE, N.N. et al. Topical Flunarizine Reduces IOP and Protects the Retina against  
663 Ischemia-Excitotoxicity. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.43, p.1456-  
664 1464, 2002. Disponível em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123472>>.  
665 Acesso em 23 mai. 2018.

666 PENG, P.H. et al. Dietary Deficiency of Vitamin E Aggravates Retinal Ganglion Cell Death  
667 in Experimental Glaucoma of Rats. **Current Eye Research.**, v.35, n.9, p.842-849, 2010.  
668 Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02713683.2010.489728>>.  
669 Acesso em 27 mai. 2018. doi: <https://doi.org/10.3109/02713683.2010.489728>

670 PLUMMER, C.E. et al. Comparison of the effects of topical administration of a fixed  
671 combination of dorzolamide-timol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP heart  
672 rate in glaucomatous beagles. **Veterinary Ophthalmology**, v.9, n.4, p.245-249, 2006.

673 Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1463-5224.2006.00469.x>>.  
674 Acesso em 09 jul. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2006.00469.x>

675 PLUMMER, C.E. et al. The Canine Glaucomas. **Veterinary Ophthalmology**. Fifth Edited,  
676 Chapter 19, p.1050-1129, 2015.

677 QUARANTA, L. et al. Effect of *Ginkgo biloba* extract on preexisting visual field damage in  
678 normal tension glaucoma. **Ophthalmology**, v.110, n.2, p.359–362, 2003. Disponível em:  
679 <[https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(02\)01745-1/abstract](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(02)01745-1/abstract)>. Acesso em 13 mai.  
680 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01745-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01745-1)

681 RANKIN, A.J. Measurement of plasma gentamicin concentrations postchemical ciliary body  
682 ablation in dogs with chronic glaucoma. **Veterinary Ophthalmology**, v.19, n.1, p.57-62,  
683 2015. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vop.12258>>. Acesso  
684 em 29 jun. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/vop.12258>

685 REALINI, T. A History of Glaucoma Pharmacology. **Optometry and Vision Science**, v.88,  
686 n.1, p.36-38, 2011. Disponível em:  
687 <[https://journals.lww.com/optvissci/Fulltext/2011/01000/A\\_History\\_of\\_Glaucoma\\_Pharmacology.8.aspx](https://journals.lww.com/optvissci/Fulltext/2011/01000/A_History_of_Glaucoma_Pharmacology.8.aspx)>. Acesso em 30 mar. 2018. doi:10.1097/OPX.0b013e3182058ead  
688

689 REINTHAL, E.K. et al. Glaukom-Drainagechirurgie. **Klin Monatsbl Augenheilkd**, v.227,  
690 n.1, p.49–55, 2010. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1109789>>. Acesso em 29 abr. 2018.  
691  
692 doi:10.1055/s-0028-1109789

693 RITCH, R. et al. The Combined Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and a Free  
694 Radical Scavenger in Experimental Glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual**

695 **Science**, v.41, p.2967-2971, 2000. Disponível em: <[https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?](https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123519)  
696 [articleid=2123519](https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123519)>. Acesso em 25 mai. 2018.

697 RITCH, R. Potential role for *Ginkgo biloba* extract in the treatment of glaucoma. **Medical**  
698 **Hypotheses**, v.54, n.2, p.221–235, 2000. Disponível em: <[https://www.medical-](https://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(99)90025-7/abstract)  
699 [hypotheses.com/article/S0306-9877\(99\)90025-7/abstract](https://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(99)90025-7/abstract)>. Acesso em 13 mai. 2018. doi:  
700 <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0025>

701 ROSSETTI, L. Neuroprotection: A valuable goal in glaucoma management? **Eur J**  
702 **Ophthalmol**, v.17, n.5, p.S24-S27, 2007. Disponível em:  
703 <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1120672107017005S06>>. Acesso em 20 abr.  
704 2018. doi: 1120-6721/S24-04\$15.00/0

705 SADAN, O. et al. Intravitreal Injections of Neurotrophic Factors Secreting Mesenchymal  
706 Stem Cells Are Neuroprotective in Rat Eyes following Optic Nerve Transection.  
707 **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.51, p.6394-6400, 2010. Disponível em:  
708 <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2126689>>. Acesso em 25 mai. 2018.  
709 doi:10.1167/iovs.09-4310

710 SAMBHARA, D.; AREF, A.A. Glaucoma management: relative value and place in therapy of  
711 available drug treatments. **Ther Adv Chronic Dis**, v.5, n.1, p.30 –43, 2014. Disponível em:  
712 <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/2040622313511286>>. Acesso em 29 abr. 2018.  
713 doi: 10.1177/ 2040622313511286

714 SARCHAHI, A.A. et al. Effects of an unfixed combination of latanoprost and pilocarpine on  
715 the intraocular pressure and pupil size of normal dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.15,  
716 n.s1, p.64-70, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463->



717 5224.2011.00958.x>. Acesso em 09 jul. 2018. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463->  
718 5224.2011.00958.x

719 SCHWARTZ, M. et al. Antigenic Specificity of Immunoprotective Therapeutic Vaccination  
720 for Glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.44, p.3374-3381, 2003.  
721 Disponível em: <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2200253>>. Acesso em 05  
722 mai. 2018. doi:10.1167/iovs.03-0080

723 SHAO, Z. et al. Combined effect of brain-derived neurotrophic factor and LINGO-1 fusion  
724 protein on long-term survival of retinal ganglion cells in chronic glaucoma. **Molecular**  
725 **Neuroscience Research Paper**, v.162, n.2, p.375-382, 2009. Disponível em:  
726 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452209007131>>. Acesso em: 25  
727 mai. 2018.

728 SHIM, S.H. et al. Ginkgo biloba Extract and Bilberry Anthocyanins Improve Visual Function  
729 in Patients with Normal Tension Glaucoma. **Journal of Medicinal Food**, v. 15, n.9, 2012.  
730 Disponível em: <<https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jmf.2012.2241>>. Acesso em 13  
731 mai. 2018. doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2012.2241>

732 SONG, W. et al. Neuroprotective therapies for glaucoma. **Drug Des Devel Ther.**, v.9,  
733 p.1469–1479, 2015. Disponível em:  
734 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362661/>>. Acesso em 05 mai. 2018. doi:  
735 10.2147/DDDT.S80594

736 STRAHLMAN, E. et al. A Double-Masked, Randomized 1-Year Study Comparing  
737 Dorzolamide (Trusopt), Timolol, and Betaxolol. **Arch Ophthalmol.**, v.113, p.1009-1016,  
738 1995. Disponível em: <[https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-](https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/641283)  
739 [abstract/641283](https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/641283)>. Acesso em 27 abr. 2018. doi: 10.1001/archopht.1995.01100080061030

740 STRATEN, G. et al. Potential Synergistic Protection of Retinal Ganglion Cells from  
741 Axotomy-Induced Apoptosis by Adenoviral Administration of Glial Cell Line-Derived  
742 Neurotrophic Factor and X-Chromosome-Linked Inhibitor of Apoptosis. **Neurobiology of**  
743 **Disease**, v.11, n.1, p.123-133, 2002. Disponível em:  
744 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996102905437>>. Acesso em 26 mai.  
745 2018. doi: <https://doi.org/10.1006/nbdi.2002.0543>.

746 TAHZIB, N.G. et al. Alpha-fodrin is cleaved by caspase-3 in a chronic ocular hypertensive  
747 (COH) rat model of glaucoma. **Brain Research Bulletin**, v.62, n.6, p.491-495, 2004.  
748 Disponível em:  
749 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923003000832>>. Acesso em 26  
750 mai. 2018. doi: [10.1016/S0361-9230\(03\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(03)00083-2)

751 TATTON, W.G. et al. Retinal Damage after 3 to 4 Months of Elevated Intraocular Pressure in  
752 a Rat Glaucoma Model. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.41, p.3451-3459,  
753 2000. Disponível em: <<https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123563>>. Acesso  
754 em 27 mai. 2018.

755 TEZEL, G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: Mechanisms and  
756 consequences. **Progress in Retinal and Eye Research**, v.25, n.5, p.490-513, 2006.  
757 Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350946206000280>>.  
758 Acesso em 13 mai. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2006.07.003>

759 THEOHARIDES, T.C. et al. Glaucoma: Current and Developing Concepts for Inflammation,  
760 Pathogenesis and Treatment. **First Published**, v.4, n.3, p.129-137, 2006. Disponível em:  
761 <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1721727X0600400301>>. Acesso em 28 mai.  
762 2018. doi: <https://doi.org/10.1177/1721727X0600400301>

763 TORIS, C.B. et al. 1999 Efficacy and Adverse Effects of Medications Used in the Treatment  
764 of Glaucoma. **Drugs Aging**, v.15, n.5, p.377–388, 1999. Disponível em:  
765 <<https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-199915050-00005#citeas>>. Acesso em  
766 25 mar. 2018. doi: <https://doi.org/10.2165/00002512-199915050-00005>

767 VASUDEVAN S.K. et al. Neuroprotection in glaucoma. **Indian J Ophthalmol.**, v.59, n.11,  
768 p.S102–S113, 2011. Disponível em:  
769 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3038513/>>. Acessado em 05 mai. 2018.  
770 doi: [10.4103/0301-4738.73700](https://doi.org/10.4103/0301-4738.73700)

771 WANG, R.F. et al. Steven; Effect of Flunarizine, a Calcium Channel Blocker, on Intraocular  
772 Pressure and Aqueous Humor Dynamics in Monkeys. **Journal of Glaucoma**, v.17, n.1, p.73-  
773 78, 2008. Disponível em:  
774 <[https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2008/01000/Effect\\_of\\_Flunarizine,\\_a\\_C  
775 alcium\\_Channel\\_Blocker,.16.aspx](https://journals.lww.com/glaucomajournal/Abstract/2008/01000/Effect_of_Flunarizine,_a_Calcium_Channel_Blocker,.16.aspx)>. Acesso em 22 mai. 2018. doi:  
776 [10.1097/IJG.0b013e318133a845](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e318133a845)

777 WEISHAUPT, J.H. et al. Effect of Erythropoietin Axotomy-Induced Apoptosis in Rat Retinal  
778 Ganglion Cells. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.45, p.1514-1522, 2004.  
779 Disponível em: <<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2124342>>. Acesso em 26  
780 mai. 2018. doi:[10.1167/iovs.03-1039](https://doi.org/10.1167/iovs.03-1039).

781 WHEELER, L.A.; WOLDEMUSSE, E. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists are  
782 Neuroprotective in Experimental Models of Glaucoma. **Eur J Ophthalmol**, v. 11, n.2, p.30-  
783 35, 2001. Disponível em:  
784 <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/112067210101102S03>>. Acesso em 15 abr.  
785 2018. doi:[1120-6721/S30-06\\$03.00/0](https://doi.org/10.1120-6721/S30-06$03.00/0)

786 WILLIS, A.M. Ocular hypotensive drugs. **Vet Clin Small Anim**, v.34, p.755–776, 2004.  
787 Disponível em: <[https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616\(04\)00018-](https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(04)00018-)  
788 [X/fulltext](https://www.vetsmall.theclinics.com/article/S0195-5616(04)00018-X/fulltext)>. Acesso em 15 abr. 2018. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.02.001

789 YAMADA, H. et al. Neuroprotective effect of calcium channel blocker against retinal  
790 ganglion cell damage under hypoxia. **Brain Research**, v.1071, n.1, p.75-80, 2006. Disponível  
791 em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899305016859>>. Acesso em 23  
792 mai. 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.072>