

A influência do óxido nítrico na fisiopatologia da neuropatia glaucomatosa

The influence of nitric oxide on the pathophysiology of glaucomatous neuropathy

Alexis Galeno Matos¹ <http://orcid.org/0000-0002-2064-9320>
Viviane Pinho Gurgel¹ <http://orcid.org/0000-0002-1578-0455>
Ana Lindaura Callou² <http://orcid.org/0000-0002-8246-2676>

RESUMO

O óxido nítrico (NO) é um fator relaxante derivado do endotélio e um potente vasodilatador que impacta em vários sistemas em todo o corpo. Estudos comprovam que o fluxo sanguíneo ocular basal é regulado pelo NO, sendo um importante regulador da homeostase, especialmente dentro dos tecidos uveais. A disfunção da produção de NO seria associada ao glaucoma através da alteração da perfusão da cabeça do nervo óptico associado ao aumento da pressão intraocular devido um sistema de drenagem trabecular deficiente. O NO tornou-se uma molécula atraente para o tratamento do glaucoma devido a possibilidade de modulação da drenagem trabecular, abaixando a pressão intraocular e ação neuroprotetora melhorando a perfusão sanguínea na cabeça do nervo óptico.

Descritores: Óxido nítrico; Glaucoma; Pressão de perfusão; Drenagem trabecular

ABSTRACT

Nitric Oxide (NO) is a relaxing endothelium-derived factor and a potent vasodilator that impacts various systems throughout the body. Proven studies of basal ocular blood flow are regulated by NO, being an important regulator of homeostasis, especially within the uveal tissues. The dysfunction of the production associated with glaucoma due to alteration of the optic nerve head associated to the increase of the intraocular pressure by a deficient trabecular meshwork. NO became an attractive molecule for the treatment of glaucoma due to a modulation of the trabecular meshwork, lowering the neuroprotective intra and ocular pressure for a blood surgery in the head of the optic nerve.

Keywords: Nitric oxide; Glaucoma; Perfusion pressure; Trabecular meshwork

¹ Escola Cearense de Oftalmologia, Fortaleza, CE Brasil.

² Fundação Leiria de Andrade, Fortaleza, CE, Brasil.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Recebido para publicação em 17/10/2018 - Aceito para publicação em 09/12/2018.

INTRODUÇÃO

O óxido nítrico (NO) foi descoberto pela primeira vez na década de 1770 pelo químico inglês Joseph Sacerdote, mas foi desconsiderado para fins medicinais com base na crença de que era um poluente do ar.⁽¹⁾

Nenhuma célula nucleada foi descrita até o momento, tendo a capacidade de sintetizar NO,⁽²⁾ sendo gerado endogenamente a partir de L-arginina por uma família de enzimas óxido sintase (NOS) e ativa o segundo mensageiro monofosfato de guanidina cíclico (cGMP), que está envolvido em vários processos homeostáticos.⁽³⁾ Existem três NOS que produzem NO no corpo e todas são codificadas por genes diferentes: NOS1 (neuronal), NOS2 (indutível) e NOS3 (endotelial).⁽⁴⁾ Acreditava-se que esta reação foi a única a explicar sínteses de NO em mamíferos, embora recentemente tenha sido descrita uma rota alternativa, conhecida como nitrato(NO₃⁻) - nitrito(NO₂⁻) - NO.⁽⁵⁾

Dentro da célula, o NO é um radical livre com um elétron desemparelhado que permanece por um breve período de tempo (de 6 a 10 s) antes de se transformar em nitrato (NO₃⁻) ou nitrito (NO₂⁻).⁽⁶⁾ Devido às suas propriedades gasosas únicas e natureza hidrofóbica, o NO gerado intracelular difunde-se através da membrana celular para atuar rapidamente nos tecidos-alvos,⁽⁷⁾ sendo um fator relaxante derivado do endotélio e um potente vasodilatador que impacta em diversos sistemas do corpo.⁽⁸⁾

Mudanças como o aumento do estresse ou a hipóxia, através da estimulação de um receptor de membrana na superfície das células endoteliais por um agonista, como a acetilcolina, leva a um aumento no cálcio intracelular que causa a produção de NO e relaxamento do músculo liso,^(9,10) desempenhando um papel fundamental nos sistemas cardiovascular, urogenital, respiratório, gastrointestinal e até sistema imunológico. Também tem ação na angiogênese, agregação plaquetária e na formação óssea.⁽¹¹⁾

Indiretamente, altos níveis NO pode levar à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e tornar-se citotóxicas,⁽⁷⁾ podendo ser pró-inflamatória e tendo também efeitos antimicrobianos. Em baixos níveis, devido à disfunção endotelial, podem levar a vasoespasmos patológicos, bem como constrição muscular lisa contribuindo para patologias sistêmicas como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença de Raynaud, exaustão, hipertensão pulmonar, disfunção erétil e glaucoma.⁽¹²⁾

Oxido nítrico no olho

Todas as três isoformas da enzima NOS são expressas nos tecidos oculares. Devido sua curta meia vida a medição da concentração do NOS é identificada nos tecidos indiretamente, monitorando a conversão de L-arginina para L-citrulina⁽¹³⁾ e pela concentração de GMPc.

A concentração plasmática de GMPc se correlaciona com a concentração no humor aquoso (HA). Em pacientes com glaucoma foram encontradas concentrações diminuídas de NO e GMPc no plasma e no HA. Os menores níveis plasmáticos de indicadores de NO em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) podem refletir um desequilíbrio dos mediadores derivados do endotélio.⁽¹⁰⁾ A concentração de NO no vítreo correlaciona-se com o tipo e a gravidade do glaucoma.⁽¹⁴⁾

Evidências provam que a presença de NOS no endotélio vascular da cabeça do nervo óptico seria neuroprotetor e promoveria a vasodilatação melhorando a perfusão.^(15,16) Uma comprovação disso é que após infusão via intravenosa de NG-nitro-L-arginina (LNMA), um inibidor da NOS, houve uma redução do fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico em indivíduos saudáveis.⁽¹⁷⁾

A indução de NO aumenta em primatas não humanos a facilidade de drenagem via malha trabecular (MT) e canal de Schlemm (CS), também podendo ter efeitos na regulação do fluxo sanguíneo episcleral, diminuindo assim a pressão venosa episcleral (PVE).⁽¹⁸⁾ Estudos recentes descreveram que a administração tópica de um doador de NO, nitroprussiato de sódio (SNP), poderia produzir efeitos positivos ou negativos sobre a PVE com base na dose administrada. Nesse sentido, enquanto 0,5 mg induziu a redução da PVE, uma dose de 5 mg produziu o efeito oposto.⁽¹⁹⁾

Estudos que tentam identificar a isoforma predominante na via de saída convencional mostraram que a NOS2 (indutível) é a forma predominante na MT, provavelmente por causa da presença de macrófagos, enquanto NOS3 (endotelial) é a isoforma expressa por células do CS e macrófagos encontrados na MT.⁽¹³⁾

Em 2009, um estudo realizado por Ellis et al. em culturas primárias de MT humana e em um sistema de perfusão de câmara anterior em olhos de suínos avaliou o papel da guanilato ciclase solúvel (sGC) como um mediador para o aumento de fluxo de HA induzido por NO. A exposição do tecido ao doador dietilenotriamina-NO (DETA-NO) aumentou a vazão de HA até 220%, sendo este efeito mediado pela enzima sGC que aumentou a produção de GMPc, interferindo na resposta desses tecidos à presença de NO.⁽²⁰⁾ Um estudo adicional, desta vez sobre a sinalização celular na MT, demonstrou que o DETA-NO é capaz de mediar a ativação de canais de potássio de alta condutividade ativados pelo cálcio, gerando uma redução no volume das células do tecido e facilitando o fluxo de HA.⁽²¹⁾

O endotélio dentro do CS possui sensibilidade que regularia NO no HA e a manutenção da pressão intraocular (PIO). O fechamento ou estreitamento do CS estimularia a produção de NO pelo NOS3 (endotelial) no endotélio. Este NO promove o relaxamento muscular das células MT, além de promover influência vascular, aumentando a permeabilidade. Essa função contribui para o aumento da drenagem trabecular.^(21,22)

Na via uveoescleral a presença dos compostos doadores de NO promovem o relaxamento do músculo ciliar, produzindo a contração do MT e CS, diminuindo o fluxo de HA pela via trabecular e por outro lado facilitando o fluxo uveoescleral. Esses mecanismos de ação têm sido evidenciados em estudos conduzidos com compostos doadores de NO em músculos ciliares de origem bovina e também de macaco Rhesus.⁽²³⁾ Sobre a produção de HA existe controvérsia de resultados sobre a ação dos doadores de NO.⁽²⁴⁾

Essas descobertas são consistentes com estudos genéticos recentes mostrando que polimorfismos em NOS3 (endotelial), o gene que codifica NOS, estão associados com o maior risco de glaucoma.⁽²⁵⁾

Oxido nítrico e pressão de perfusão

Estudos envolvendo humanos e animais comprovam que o fluxo sanguíneo ocular basal é regulado pelo NO formado por NOS3 (endotelial) e NOS1 (neuronal). Em um desses estudos a coroide, a íris, o corpo ciliar, a cabeça do nervo óptico e as artérias oftálmicas sofreram influência do NO.^(26,27) A vascularização da retina apresenta resposta vasodilatadora frente ao NO liberado pelos neurônios, sendo um importante regulador da homeostase do fluxo sanguíneo, especialmente dentro dos tecidos uveais.^(22,28) Foi descrito que a eNOS desempenha um papel muito importante mediando a indução da perviedade vascular e angiogênese através do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).⁽²⁹⁾

A disfunção endotelial é reconhecida como sendo associada ao glaucoma de pressão normal (GPN), talvez através da perfusão do nervo óptico alterada.^(30,31) Esse mesmo grupo apresentou menor velocidade sistólica e diastólica da artéria oftálmica quando examinados com doppler.⁽³¹⁾ No GPAA, a PIO anormal

e a desregulação vascular reduzindo a perfusão ocular podem juntos determinar dano no nervo óptico.⁽¹⁰⁾

Pacientes com GPAA mostram uma resposta anormal do fluxo sanguíneo à inibição sistêmica de NOS com L-NMMA na cabeça do nervo óptico e coroide em comparação com controles saudáveis, apesar um aumento comparável da pressão arterial sistêmica. Isto indica alterações locais do sistema L-arginina / NO nesta doença.⁽³²⁾ Níveis aumentados de NOS3 (endotelial) nos vasos da cabeça do nervo óptico pode ser considerada neuroproteção, causando vasodilatação e, assim, aumentando fluxo sanguíneo.⁽¹⁵⁾

Reposição de Óxido Nítrico

A PIO é o único fator de risco modificável para o glaucoma. É determinado pelo equilíbrio na produção de HA pelo epitélio ciliar e eliminação através da MT e o trato uveoscleral não convencional.⁽³³⁾ Indivíduos com PIO elevada tem um sistema de fluxo convencional incompetente devido a rigidez aumentada da MT por alteração na matriz extracelular.⁽³⁴⁾ Como o NO é um mediador local da contratilidade na via de saída convencional, sua deficiência ou a sinalização disfuncional pode ser uma causa do aumento da rigidez da MT.^(35,36)

A formação de NO prejudicada pode ter um duplo efeito negativo em pacientes com glaucoma, agindo sobre a PIO e a pressão de perfusão ocular (PPO).⁽¹⁰⁾ A baixa PPO está fortemente associada com uma prevalência aumentada de GPAA.⁽³⁷⁾

Estudos mostram que substâncias doadoras de NO reduzem a PIO elevando o NO₂- na câmara anterior, sugerindo envolvimento do NO na patogênese ou regulação da PIO no GPAA.⁽³⁸⁾ Outro estudo demonstrou um aumento do fluxo sanguíneo da cabeça do nervo em indivíduos saudáveis com administração de um agente doador de NO, dando origem a um possível papel do NO na melhoria perfusão ocular em GPN.^(39,40)

Alguns autores defendem que pacientes com glaucoma recebendo terapia a base de nitrato em condições sistêmicas têm menor progressão da neuropatia óptica glaucomatosa e perda de campo visual comparados a pacientes que não tomam esses compostos.⁽⁴¹⁾

A terapêutica tópica com NO é um desafio devido a duração da eficiência, pela curta meia vida e pela dificuldade de penetração ocular, exigindo maior frequência de uso. Dada a evidência crescente da papel do NO na modulação do fluxo aquoso, e a necessidade não atendida de um modulador da drenagem via MT / CS, o NO tornou-se uma molécula atraente para desenvolver clinicamente para o tratamento do glaucoma.⁽⁴⁰⁾

Na prática o único composto com atividade doador de NO que tem sido utilizado em ensaios clínicos em colírio é o latanoprostato bunitol (LBN). O colírio de 0,024% de LBN foi aprovado recentemente (novembro de 2017) pelo Federal Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos devido ao seu efeito hipotensor em indivíduos com GPAA ou hipertenso intra ocular (HIO). Após administração tópica, o LBN é hidrolisado em ácido latanoprostato e mononitrato de 1,4-butanodiol, que por sua vez é transformado em 1,4-butanodiol e NO.⁽⁴²⁾ Desta forma, a redução da PIO é devida a 2 mecanismos independentes. Por um lado, o ácido de latanoprostato aumenta a drenagem uveoscleral, por meio da remodelação da matriz extracelular e relaxamento do músculo ciliar. Por outro lado, o NO liberado diminui a PIO aumentando o fluxo de HA através da MT/CS por meio da ativação de sGC-GMPc como discutido anteriormente.⁽²⁰⁾

Araie et al. publicaram os resultados de um estudo com 24 voluntários saudáveis (26,8 ± 6,3 anos) no Japão, com LBN

0,024%, registrando a evolução da PIO a cada 2-4 h, bem como os efeitos adversos ou inesperados observados. O referido estudo administrou uma dose única de colírio em ambos os olhos às 20h durante 14 dias consecutivos. A média de base de PIO foi de 13,6 ± 1,3 mmHg, e a redução média durante o período de 24 horas foi de -3,6 ± 0,8 mmHg (-27%). A redução de máxima da PIO apareceu às 8:00 da manhã (-4,2 ± 1,8 mmHg, -30%), e o mínimo expressou às 8:00 pm (-2,8 mmHg, -20%), ou seja, 12 e 24 horas após a administração de colírio. No que diz respeito à segurança, os autores não observaram efeitos adversos graves durante o estudo. Os efeitos adversos mais frequentes relacionados à administração de LBN 0,024% foram hiperemia conjuntival (50%) e ceratite puntiforme (54,2%).⁽⁴³⁾

Em outro estudo foi comprovado que o LBN 0,024% usado uma vez por dia comparado ao maleato de timolol a 0,5% usado duas vezes ao dia em 25 pacientes com GPAA ou HIO durante 4 semanas verificou que a administração de LBN 0,024% deu origem a um aumento significativo na PPO diurna com o indivíduo sentado ou deitado em comparação com a linha de base (p < 0,001 ep = 0,006, respectivamente). Durante o período noturno, essas diferenças foram detectadas entre os grupos de tratamento, ou seja, o PPO no grupo LBN foi maior que o PPO do grupo que usou maleato de timolol (p = 0,010).⁽⁴⁴⁾ Também a eficácia na redução da PIO foi maior nos usuários de LBN 0,024% comparados aos usuários de latanoprostato 0,005% após 28 dias de tratamento.⁽⁴⁵⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento clínico para o glaucoma visa diminuir a PIO pois atualmente é o principal fator de risco envolvido modificável. Os medicamentos disponíveis agem principalmente diminuindo a produção de HA ou aumentando sua drenagem. A fim de aumentar o arsenal de tratamento, o interesse em descobrir um novo agente hipotensor atuando sobre mecanismos diferentes ou novos veículos de aplicação aumentou significativamente nos últimos anos.

O uso de doadores de NO é comum em outras áreas como a cardiologia e embora o seu uso em oftalmologia ainda seja inicial, estudos de segurança e eficácia desses compostos indicam que eles podem estar disponíveis em um futuro próximo. Os estudos realizados até o momento relatam resultados promissores, embora evidenciem a necessidade de melhorar certos aspectos como a biodisponibilidade, o conhecimento mais profundo do mecanismo de ação, a toxicidade a longo prazo, bem como a dose adequada para alcançar a eficácia desejada e níveis de segurança visando diminuir a progressão do glaucoma.

REFERÊNCIAS

- Steinhorn BS, Loscalzo J, Michel T. Nitroglycerin and Nitric Oxide—A Rondo of Themes in Cardiovascular Therapeutics. *N Engl J Med.* 2015;373(3):277–80.
- Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol.* 2001;2(10):907–16.
- Murad F, Ishii K, Förstermann U, Gorsky L, Kerwin JF Jr, Pollock J, et al. EDRF is an intracellular second messenger and autacoid to regulate cyclic GMP synthesis in many cells. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res.* 1990;24:441–8.
- Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol.* 1998;274(3 Pt 2):H1054–8.
- Lundberg JO, Weitzberg E. NO-synthase independent NO generation in mammals. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):39–45.

6. Tayfun Uzbay I, Oglesby MW. Nitric oxide and substance dependence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;25(1):43–52.
7. Garcia-Calvo M, Knaus HG, McManus OB, Giangiaco KM, Kaczorowski GJ, Garcia ML. Purification and reconstitution of the high-conductance, calcium-activated potassium channel from tracheal smooth muscle. *J Biol Chem.* 1994;269(1):676–82.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288(5789):373–6.
9. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988;333(6174):664–6.
10. Galassi F, Renieri G, Sodi A, Ucci F, Vannozzi L, Masini E. Nitric oxide proxies and ocular perfusion pressure in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(6):757–60.
11. Antosova M, Plevkova J, Strapkova A, Buday T. Nitric oxide—important messenger in human body. *Open J Mol Integr Physiol.* 2012;2(3):98–106.
12. Doganay S, Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H. Decreased nitric oxide production in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12(1):44–8.
13. Nathanson JA, McKee M. Identification of an extensive system of nitric oxide-producing cells in the ciliary muscle and outflow pathway of the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(9):1765–73.
14. Källberg ME, Brooks DE, Gelatt KN, Garcia-Sanchez GA, Szabo NJ, Lambrou GN. Endothelin-1, nitric oxide, and glutamate in the normal and glaucomatous dog eye. *Vet Ophthalmol.* 2007;10 Suppl 1:46–52.
15. Neufeld AH, Hernandez MR, Gonzalez M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(4):497–503.
16. Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF. Nitric oxide and endothelin-1 are important regulators of human ophthalmic artery. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(7):2340–3.
17. Luksch A, Polak K, Beier C, Polska E, Wolzt M, Dorner GT, et al. Effects of systemic NO synthase inhibition on choroidal and optic nerve head blood flow in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(10):3080–4.
18. Wiederholt M, Sturm A, Lepple-Wienhues A. Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(5):2515–20.
19. Funk RH, Gehr J, Rohen JW. Short-term hemodynamic changes in episcleral arteriovenous anastomoses correlate with venous pressure and IOP changes in the albino rabbit. *Curr Eye Res.* 1996;15(1):87–93.
20. Ellis DZ, Dismuke WM, Chokshi BM. Characterization of soluble guanylate cyclase in NO-induced increases in aqueous humor outflow facility and in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(4):1808–13.
21. Dismuke WM, Mbadugha CC, Ellis DZ. NO-induced regulation of human trabecular meshwork cell volume and aqueous humor outflow facility involve the BKCa ion channel. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;294(6):C1378–86.
22. Stamer WD, Lei Y, Boussommier-Calleja A, Overby DR, Ethier CR. eNOS, a pressure-dependent regulator of intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(13):9438–44.
23. Gabelt BT, Kaufman PL, Rasmussen CA. Effect of nitric oxide compounds on monkey ciliary muscle in vitro. *Exp Eye Res.* 2011;93(3):321–7.
24. Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J. Nitric oxide-donating compounds for IOP lowering in glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93(6):290–9.
25. Kang JH, Wiggs JL, Rosner BA, Hankinson SE, Abdrabou W, Fan BJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with sex and postmenopausal hormone use. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(2):971–9.
26. Schmetterer L, Krejcy K, Kastner J, Wolzt M, Gouya G, Findl O, et al. The effect of systemic nitric oxide-synthase inhibition on ocular fundus pulsations in man. *Exp Eye Res.* 1997;64(3):305–12.
27. Haefliger IO, Flammer J, Lüscher TF. Heterogeneity of endothelium-dependent regulation in ophthalmic and ciliary arteries. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(5):1722–30.
28. Deussen A, Sonntag M, Vogel R. L-arginine-derived nitric oxide: a major determinant of uveal blood flow. *Exp Eye Res.* 1993;57(2):129–34.
29. Fukumura D, Gohongi T, Kadambi A, Izumi Y, Ang J, Yun CO, et al. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(5):2604–9.
30. Overby DR, Stamer WD, Johnson M. The changing paradigm of outflow resistance generation: towards synergistic models of the JCT and inner wall endothelium. *Exp Eye Res.* 2009;88(4):656–70.
31. Galassi F, Sodi A, Ucci F, Renieri G, Pieri B, Masini E. Ocular haemodynamics and nitric oxide in normal pressure glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl.* 2000;78(232):37–8.
32. Polak K, Luksch A, Berisha F, Fuchsjaeger-Mayrl G, Dallinger S, Schmetterer L. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(4):494–8.
33. Quigley HA, Green WR. The histology of human glaucoma cupping and optic nerve damage: clinicopathologic correlation in 21 eyes. *Ophthalmology.* 1979;86(10):1803–30.
34. Last JA, Pan T, Ding Y, Reilly CM, Keller K, Acott TS, et al. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2147–52.
35. Ashpole NE, Overby DR, Ethier CR, Stamer WD. Shear stress-triggered nitric oxide release from Schlemm’s canal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8067–76.
36. Chang JY, Stamer WD, Bertrand J, Read AT, Marando CM, Ethier CR, Overby DR. Role of nitric oxide in murine conventional outflow physiology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(4):C205–14.
37. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(2):216–21.
38. Chuman H, Chuman T, Nao-i N, Sawada A. The effect of L-arginine on intraocular pressure in the human eye. *Curr Eye Res.* 2000;20(6):511–6.
39. Grunwald JE, Iannaccone A, DuPont J. Effect of isosorbide mononitrate on the human optic nerve and choroidal circulations. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(2):162–7.
40. Aliancy J, Stamer WD, Wirosko B. A Review of Nitric Oxide for the Treatment of Glaucomatous Disease. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(2):221–32.
41. Zurakowski D, Vorwerk CK, Gorla M, Kanellopoulos AJ, Chaturvedi N, Grosskreutz CL, et al. Nitrate therapy may retard glaucomatous optic neuropathy, perhaps through modulation of glutamate receptors. *Vision Res.* 1998;38(10):1489–94.
42. Krauss AH, Impagnatiello F, Toris CB, Gale DC, Prasanna G, Borghi V, et al. Ocular hypotensive activity of BOL-303259-X, a nitric oxide donating prostaglandin F_{2α} agonist, in preclinical models. *Exp Eye Res.* 2011;93(3):250–5.
43. Araie M, Sforzolini BS, Vittitow J, Weinreb RN. Evaluation of the Effect of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024% in Lowering Intraocular Pressure over 24 h in Healthy Japanese Subjects. *Adv Ther.* 2015;32(11):1128–39.
44. Liu JH, Slight JR, Vittitow JL, Scassellati Sforzolini B, Weinreb RN. Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% Compared With Timolol 0.5% in Lowering Intraocular Pressure Over 24 Hours. *Am J Ophthalmol.* 2016;169:249–57.
45. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Singh K, Kaufman PL; VOYAGER study group. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(6):738–45.

Autor correspondente:

Alexis G. Matos, M.D, PhD
 Escola Cearense de Oftalmologia
 Av. Oliveira Paiva, 1599 - Cidade dos Funcionários, Fortaleza - CE, CEP: 60821-802
 Fone: +55.85. 3271-2501- Cel: +55.85.99685-2005
 E-mail: alexisgaleno@gmail.com