

Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Edição IX

Capítulo 31

NEUROPATIAS ÓPTICAS: ATUALIZAÇÃO DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA

MARIANA LETÍCIA CASTELAN STUKER¹
RICHARD GABRIEL AGUIAR SANTOS²
AMANDA DOMINGUEZ FERNANDES³
NICOLLE DUTRA³
ISABELA BRASIL KOLOGESKI³
GABRIEL AOSANI PORTELLA²

THIAGO SILVA COSTA MATIOLLA BRESSAN²
DAVI MINATO MAGAGNIN²
DAVID CORRÊA NORTE²
THIAGO NOGUEIRA DA SILVA²
LÁZARO MICHAELSEN DE LIMA²

¹Docente - Medicina da Universidade Feevale.

²Docente – Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

³Docente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Palavras-chave: Neuropatia Óptica; Neurite Óptica; Biomarcadores; Tomografia de Coerência Óptica; Terapia Gênica.

DOI

10.59290/1201920726

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

As neuropatias ópticas são um grupo vasto de doenças caracterizadas pela lesão do nervo óptico, decorrente do acometimento dos axônios das células ganglionares da retina e, em muitos casos, de suas bainhas de mielina, o que resulta em graus variáveis de comprometimento da acuidade e do campo visual, além de defeito pupilar aferente relativo e de alteração da visão de cores, afetando profundamente a autonomia e a qualidade de vida do paciente.

Nesse contexto, embora elas compartilhem manifestações clínicas semelhantes, as neuropatias ópticas apresentam mecanismos fisiopatológicos distintos, incluindo causas inflamatórias, isquêmicas, compressivas, hereditárias, tóxicas, metabólicas, infecciosas e traumáticas, tornando indispensável uma abordagem diagnóstica sistemática e multidisciplinar. Dessa forma, o reconhecimento precoce dessas condições é de extrema relevância, uma vez que diversas neuropatias potencialmente reversíveis podem evoluir para perda visual permanente quando o diagnóstico e o tratamento não são feitos no tempo e de maneira adequada.

Historicamente, o diagnóstico dessas condições baseava-se quase exclusivamente no exame clínico e na exclusão. No entanto, o cenário das neuropatias ópticas foi redefinido nas últimas décadas, com o advento de biomarcadores moleculares e tecnologias de imagem de alta resolução que têm permitido uma medicina de maior precisão diagnóstica e individualização terapêutica. Se antes a preocupação central era a associação com a esclerose múltipla, hoje, reconhecemos um espectro inflamatório muito mais amplo. A descoberta de anticorpos como a aquaporina-4 (AQP4) e a glicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOG) permitiu identificar condições como o transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) e a doença

associada ao anticorpo MOG (MOGAD). Nesse cenário, essas distinções são vitais, pois enquanto a neurite óptica "típica" costuma ter um bom prognóstico, as formas associadas ao NMOSD podem ser devastadoras e exigir terapias agressivas, como a plasmaférese, para evitar a cegueira irreversível.

No campo das doenças hereditárias, a Neuropatia Óptica Hereditária de Leber (LHON) continua a ser um desafio, mas com novas frentes de esperança. Além das mutações mitocondriais clássicas da doença, houve a identificação de alterações autossômicas recessivas que mimetizam o quadro clínico de LHON habitual, o que expandiu o diagnóstico para novas doenças em casos anteriormente complexos. Na conjuntura terapêutica, houve avanços do uso do idebenona para o desenvolvimento de terapias gênicas, que buscam corrigir o defeito genético diretamente nas células ganglionares da retina, complementando o gene anteriormente não funcional.

A tecnologia de imagem também revolucionou nossa capacidade de examinar o nervo óptico. A Tomografia de Coerência Óptica (OCT) e sua modalidade de angiografia (OCTA) permitem monitorar a perda axonal e as mudanças microvasculares com precisão micrométrica, muitas vezes antes mesmo de o paciente perceber a perda funcional. Dessa forma, tais ferramentas oferecem uma base objetiva para o acompanhamento clínico, fornecendo parâmetros quantitativos para o acompanhamento evolutivo e resposta terapêutica.

Além disso, a integração da Inteligência Artificial (IA) e do *Deep Learning* tem potencial para ampliar o acesso ao diagnóstico especializado, porque são algoritmos capazes de detectar precocemente o glaucoma ou distinguir um papiledema real de um pseudopapiledema.

Este capítulo tem como objetivo revisar criticamente as principais atualizações diagnósticas e terapêuticas das neuropatias ópticas. Para isso, serão abordadas as evidências mais recentes relacionadas às principais etiologias dessas doenças, buscando integrar os avanços científicos à prática clínica e contribuir para um diagnóstico mais precoce, preciso e individualizado. Compreender essas condições, atualmente, exige dominar a multimodalidade diagnóstica e as novas rotas terapêuticas, sem nunca perder de vista a história e as necessidades individuais de quem busca recuperar sua visão.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Optou-se por esse delineamento para permitir a síntese crítica e a integração de evidências heterogêneas sobre um tema amplo, favorecendo a organização de múltiplas perspectivas em uma estrutura coesa e didática — atributo particularmente adequado a um grupo de doenças que reúne etiologias diversas e níveis de evidência desiguais (ROTHER, 2007).

A busca bibliográfica foi conduzida na base de dados PubMed/MEDLINE, sem restrição de idioma, abrangendo publicações entre 2015 e 2026. Foram utilizados os seguintes descritores em inglês, combinados por operadores booleanos: *optic neuropathy*, *optic neuritis*, *neuromyelitis optica spectrum disorder*, *MOG antibody-associated disease*, *ischemic optic neuropathy*, *nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*, *giant cell arteritis*, *hereditary optic neuropathy*, *Leber hereditary optic neuropathy*, *dominant optic atrophy*, *gene therapy*, *idebenone*, *toxic optic neuropathy*, *nutritional optic neuropathy*, *optical coherence tomography*, *optical coherence tomography angiography*, *optic nerve imaging*, *orbital MRI*, *diagnostic criteria*

e *deep learning*. Também foram usados os correspondentes em português: neuropatia óptica, neurite óptica, neuropatia óptica isquêmica, neuropatia óptica hereditária, neuropatia óptica tóxica e tomografia de coerência óptica.

Os critérios de inclusão contemplaram: revisões narrativas e sistemáticas, coortes clínicas e diagnósticas, ensaios clínicos, metanálises e documentos de consenso que abordassem o diagnóstico, a classificação ou o tratamento das neuropatias ópticas; publicações que avaliassem tecnologias de imagem aplicadas à avaliação do nervo óptico; e estudos que investigassem a aplicação de inteligência artificial na análise dessas imagens. Foram excluídos relatos de caso isolados, trabalhos restritos a modelos experimentais sem correlato clínico e publicações que abordassem exclusivamente o glaucoma primário, dada a extensão própria desse tema.

No total, foram incluídos 14 artigos, organizados em cinco eixos temáticos: neuropatias ópticas inflamatórias, contemplando a redefinição do espectro pelos biomarcadores sorológicos e os critérios diagnósticos vigentes; neuropatias ópticas isquêmicas e o diagnóstico diferencial de urgência; neuropatias ópticas hereditárias, contemplando a expansão do espectro genético e as terapias avançadas; neuropatias ópticas tóxicas e nutricionais; e biomarcadores de imagem, incluindo neuroimagem orbitária, tomografia de coerência óptica, angiografia por tomografia de coerência óptica e aplicações de aprendizado profundo. Optou-se por delimitar a discussão a esses eixos, não sendo aprofundadas as etiologias compressivas, infecciosas e traumáticas, cuja abordagem extrapola os objetivos deste capítulo. O levantamento seguiu os princípios da medicina baseada em evidências, priorizando, em cada eixo, os estudos com maior nível de evidência disponível.

Por se tratar de revisão da literatura, com utilização exclusiva de dados já publicados e de

domínio público, sem envolvimento direto de seres humanos, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a Resolução CNS nº 510/2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A redefinição do espectro inflamatório pelos biomarcadores

Nas últimas duas décadas, a compreensão das neuropatias ópticas inflamatórias mudou profundamente. A neurite óptica continua sendo a inflamação mais frequente do nervo óptico, e a esclerose múltipla continua sendo sua principal causa não infecciosa no mundo. Hoje, porém, sabe-se que ela também ocorre em duas outras doenças desmielinizantes: o transtorno do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) e a doença associada ao anticorpo antiglicoproteína da mielina do oligodendrócito (MOGAD). Em parte dos casos, nenhuma causa é identificada. A frequência de cada uma dessas formas varia conforme a região geográfica.

Essa mudança obrigou a uma releitura crítica do *Optic Neuritis Treatment Trial* (ONTT), estudo que orientou a conduta na neurite óptica por décadas. O ensaio foi conduzido antes da descoberta dos anticorpos anti-AQP4 e anti-MOG, excluiu pacientes com quadros bilaterais, recorrentes ou graves e teve uma população formada quase só por mulheres jovens brancas norte-americanas. Seus resultados, portanto, não podem ser aplicados às formas atípicas (CHAITANUWONG; MOSS, 2025).

Separar as formas típicas das atípicas muda o prognóstico e o tratamento. A forma típica é unilateral, acomete adultos jovens, causa perda visual leve a moderada, não apresenta edema do disco óptico, produz realce curto do nervo na ressonância magnética e costuma se recuperar espontaneamente. A forma associada ao NMOSD tem anticorpo anti-AQP4 positivo,

causa perda visual grave em um ou nos dois olhos, produz realce longo do segmento posterior do nervo, envolve o quiasma com frequência e tem recuperação espontânea ruim. A forma associada ao MOGAD acomete crianças e adultos, causa edema acentuado do disco óptico, produz realce longo do segmento anterior com componente perineural e tem recuperação variável (CHAITANUWONG; MOSS, 2025; BANWELL *et al.*, 2023).

Na prática, o médico costuma precisar decidir o tratamento antes que os exames confirmatórios fiquem prontos. Nesse intervalo, os sinais clínicos funcionam como triagem: perda visual grave e acometimento dos dois olhos sugerem NMOSD, enquanto edema intenso do disco aponta para MOGAD. Reconhecer o NMOSD cedo é o que permite iniciar de imediato um tratamento mais agressivo (CHAITANUWONG; MOSS, 2025).

CrITÉRIOS diagnÓsticos e classificaÇ   da neurite   ptica

Essa nova compreensão do espectro inflamatório só se tornou aplicável    prática em 2022, quando foram publicados os primeiros cr  terios diagnósticos formais e a primeira classifica  o consensual da neurite   ptica. Ambos foram construídos por um painel de 101 especialistas internacionais, em processo Delphi. A falta de cr  terios até então tinha um custo mensurável: em um estudo ambulatorial, 60% dos pacientes que haviam recebido o diagnóstico de neurite óptica não tinham a doença.

Os cr  terios combinam achados clínicos e exames complementares. No plano clínico, são reconhecidos três cenários. O primeiro    a perda visual em um olho, instalada em dias ou semanas, com dor    movimentac  o ocular, redu  o do contraste e da visão de cores e defeito pupilar aferente relativo. O segundo    esse mesmo quadro, mas sem dor. O terceiro    a perda visual

nos dois olhos com as características de qualquer um dos anteriores.

No plano dos exames, também são três as modalidades aceitas. A tomografia de coerência óptica confirma o diagnóstico quando mostra edema agudo do disco óptico, ou quando a diferença entre os dois olhos ultrapassa 4 μ m no complexo de células ganglionares maculares ou 5 μ m na camada de fibras nervosas peripapilar. A ressonância magnética confirma quando mostra realce do nervo óptico e de suas bainhas. Os biomarcadores aceitos são os anticorpos anti-AQP4, anti-MOG e anti-CRMP5 e as bandas oligoclonais no líquido. Para o diagnóstico de neurite óptica definida, o primeiro cenário clínico exige um exame alterado, e os outros dois exigem dois exames de modalidades diferentes. Quando não há exames disponíveis, o caso é classificado como neurite óptica possível (PETZOLD *et al.*, 2022).

Para o dia a dia assistencial, o nível mais útil da classificação é o primeiro, que divide a neurite óptica em dois grupos. O primeiro grupo reúne as causas autoimunes, que costumam recorrer. O segundo reúne as causas infecciosas e sistêmicas, que costumam ocorrer uma única vez. A distinção importa porque apenas o primeiro grupo precisa de imunossupressão prolongada.

Dois pontos desse documento interessam de perto ao Brasil. O primeiro é o reconhecimento de que a causa e a apresentação da neurite óptica variam conforme a região geográfica e a ascendência do paciente. O segundo é a longa lista de causas infecciosas que precisam ser consideradas, entre elas sífilis, tuberculose, dengue, toxoplasmose, HIV e vírus zika. Em várias dessas doenças, dar corticoide sem antibiótico ou antiviral piora o quadro. Por isso, a investigação da causa, orientada pela história epidemiológica do paciente, deve vir antes do

aumento da imunossupressão (PETZOLD *et al.*, 2022).

Implicações terapêuticas da estratificação sorológica

O corticoide em altas doses continua sendo o principal tratamento da fase aguda. O ONTT mostrou que a metilprednisolona intravenosa acelera a recuperação nas primeiras semanas, mas não muda o resultado visual a longo prazo. Mostrou também que a prednisona oral em dose baixa aumenta o risco de novos episódios, motivo pelo qual ela não deve ser usada sozinha. Estudos recentes sugerem que o corticoide oral em altas doses tem eficácia semelhante à da via intravenosa, com custo menor (CHAITANUWONG; MOSS, 2025).

Nas formas atípicas, a conduta é bem diferente. Nos surtos de NMOSD, o corticoide isolado não basta, e a plasmaférese melhora os resultados — desde que seja iniciada rápido. Entre os surtos tratados nos dois primeiros dias, 40% a 50% se recuperaram por completo; entre os tratados após vinte dias, apenas 0% a 5%.

Ainda no NMOSD, há um alerta importante: os imunomoduladores aprovados para esclerose múltipla não devem ser usados. *Interferon beta*, *natalizumabe*, *fingolimode*, *alantuzumabe* e *fumarato de dimetila* foram associados a surtos graves nesses pacientes. Para o tratamento de manutenção, estão disponíveis *eculizumabe*, *inebilizumabe*, *satralizumabe* e *ravlizumabe* (CHAITANUWONG; MOSS, 2025).

No MOGAD, nenhum medicamento foi aprovado especificamente para a doença. Micofenolato de mofetila, azatioprina, imunoglobulina intravenosa e rituximabe reduziram o número anual de surtos, mas os estudos que sustentam esse achado são, em sua maioria, observacionais. Faltam ensaios clínicos randomizados (CHAITANUWONG; MOSS, 2025).

Vale registrar que várias alternativas ao corticoide testadas na fase aguda não funcionaram, entre elas imunoglobulina intravenosa, sinvastatina, eritropoetina e ácido lipoico. O opicinumabe, criado para estimular a remielinização, também não atingiu seu objetivo principal. Parte desses fracassos pode ter origem no desenho dos estudos. Ensaio futuros ganhariam se comesçassem o tratamento mais cedo, selecionassem pacientes com desmielinização ativa e usassem medidas de resultado mais sensíveis do que a acuidade visual (CHAITANUWONG; MOSS, 2025).

Neuropatias ópticas isquêmicas e a urgência do diagnóstico diferencial

Nas neuropatias inflamatórias, o avanço veio da descoberta de biomarcadores. Nas isquêmicas, o problema é outro: elas formam o grupo mais frequente entre os pacientes idosos e, ao mesmo tempo, o grupo com menos opções de tratamento.

As neuropatias ópticas isquêmicas se dividem em anteriores e posteriores, conforme o local da lesão. As anteriores se subdividem em duas formas. A arterítica (NOIA-A) responde por 5% a 10% dos casos anteriores e é, na prática, uma manifestação da arterite de células gigantes. A não arterítica (NOIA-NA) é causada pela queda da perfusão nas artérias ciliares posteriores curtas, o que gera isquemia, edema e compressão dos axônios (BADLA *et al.*, 2024).

A forma não arterítica é a causa mais comum de neuropatia óptica em pessoas com mais de 50 anos. Sua incidência anual nessa faixa etária fica entre 2,3 e 10,3 casos por 100.000 habitantes, contra cerca de 0,36 por 100.000 na forma arterítica. Seu principal fator de risco anatômico é a escavação fisiológica pequena, chamada de *disc at risk*. Entre 15% e 25% dos pacientes acabam desenvolvendo a doença também no outro olho ao longo de cinco anos (KAUR; MARGOLIN, 2025).

Distinguir a forma arterítica da não arterítica é a decisão mais importante de todo esse grupo, porque só a arterítica é uma emergência com janela de horas. Diante dela, o corticoide em altas doses precisa ser administrado imediatamente, sob risco de o paciente perder também o segundo olho. A indução por via intravenosa não reduziu a dose total de corticoide ao final de um ano, mas se associou a mais melhora visual: 40% dos pacientes, contra 13% (BADLA *et al.*, 2024).

Como o uso prolongado de corticoide traz efeitos adversos importantes, os medicamentos que permitem reduzir sua dose ganharam espaço. Com o *tocilizumabe*, 56% e 53% dos pacientes (conforme o esquema de dose avaliado) mantiveram a remissão por 52 semanas, contra 18% dos que receberam apenas prednisona. Com o abatacepte, a proporção de pacientes sem recidiva em 12 meses subiu de 31% para 48%. É preciso ressaltar, porém, que esses ensaios mediram a remissão da arterite, e não a prevenção da perda visual (BADLA *et al.*, 2024).

Na NOIA-NA, não existe tratamento comprovadamente eficaz, e o diagnóstico é clínico. Todos os pacientes apresentam edema do nervo óptico, e mais de 97% têm *disc at risk* no olho não afetado. O defeito de campo visual mais característico é o altitudinal, que compromete a metade superior ou inferior do campo. Entre 70% e 80% dos pacientes percebem a perda visual ao acordar, achado que apoia a hipótese da hipotensão noturna e explica a preocupação com anti-hipertensivos tomados à noite (KAUR; MARGOLIN, 2025).

Duas doenças precisam ser afastadas antes de confirmar o diagnóstico de NOIA-NA, e a idade do paciente indica qual delas é mais provável. Em pacientes com menos de 50 anos, a principal alternativa é a neurite óptica desmielinizante. A dor à movimentação ocular ajuda a

separar as duas: ela aparece em até 94% dos casos de neurite óptica, mas em apenas 10% a 15% dos casos de NOIA-NA. Em pacientes mais velhos, a principal alternativa é a arterite de células gigantes. Por isso, todo paciente com mais de 60 anos que apresente edema do disco óptico deve ter os marcadores inflamatórios dosados (KAUR; MARGOLIN, 2025).

O tratamento da NOIA-NA acumula insucessos. A descompressão cirúrgica da bainha do nervo óptico não trouxe benefício e ainda se mostrou potencialmente prejudicial. Corticoide sistêmico, brimonidina tópica, inibidores de caspase-2 e *bevacizumabe* intravítreo também falharam. Os únicos sinais favoráveis, ainda preliminares, vêm da eritropoetina intravenosa aplicada nos primeiros dias e da citicolina oral (BADLA *et al.*, 2024).

Esses achados invertem a lógica de prioridades vista nos grupos anteriores. Nas neuropatias inflamatórias e hereditárias, o progresso veio de exames e medicamentos caros. Nas isquêmicas, o maior ganho possível está em medidas simples e disponíveis em qualquer serviço: controlar hipertensão, diabetes e dislipidemia, investigar apneia obstrutiva do sono, revisar o horário em que o paciente toma os anti-hipertensivos e reavaliar o uso de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 em pessoas de risco (KAUR; MARGOLIN, 2025). Como todas essas ações cabem na atenção primária, esse grupo de doenças ganha posição estratégica em sistemas de saúde com poucos neuro-oftalmologistas.

Expansão do espectro genético e a LHON autossômica recessiva

Uma coorte diagnóstica francesa avaliou 2.186 casos-índice, ou seja, o primeiro paciente identificado em cada família. O estudo combinou o sequenciamento do DNA mitocondrial com um painel de 87 genes nucleares. Entre os

pacientes encaminhados por suspeita de neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON), 18% tiveram diagnóstico confirmado, e 92% deles carregavam uma das três variantes mitocondriais principais. Entre os encaminhados por suspeita de atrofia óptica dominante ou recessiva, a taxa de confirmação foi de 27%. No conjunto, o estudo elucidou 30% dos casos.

O achado mais útil dessa coorte é a concentração: apenas dez genes nucleares (OPA1, WFS1, ACO2, SPG7, MFN2, AFG3L2, RTN4IP1, TMEM126A, NR2F1 e FDXR) explicaram mais de 96% dos casos resolvidos pelo painel. Isso justifica testar primeiro esses genes, antes de partir para o sequenciamento de exoma, que é mais caro. Manifestações fora do olho apareceram em 21% dos casos confirmados, sendo a surdez a mais comum (RO-CATCHER *et al.*, 2023).

Uma coorte asiática com 826 famílias avaliou 50 genes nucleares e confirmou o diagnóstico em 31,5% dos pacientes com suspeita de doença de origem nuclear. Nesse grupo, cinco genes responderam por 82,5% dos casos. O estudo também propôs classificar os achados de fundo de olho em três padrões: atrofia óptica isolada, quadro semelhante ao da LHON e atrofia óptica acompanhada de degeneração da retina. Esse terceiro padrão mostrou-se fator de risco independente para pior desfecho visual, com razão de risco de 8,46 (IC 95%: 2,57–27,89), o que o torna uma ferramenta prognóstica ao alcance do oftalmologista, baseada apenas em oftalmoscopia e retinografia (ZHENG *et al.*, 2025).

A atualização de maior impacto conceitual foi a descrição da LHON autossômica recessiva (arLHON). Até então, acreditava-se que a doença fosse transmitida apenas pela mãe, por herança mitocondrial. A identificação de mutações em dose dupla nos genes NDUFS2, DNAJC30, MCAT e NDUFA12 desfez essa

ideia. O quadro clínico da forma recessiva é praticamente igual ao da forma mitocondrial. A maior parte dos casos vem do gene DNAJC30, por causa de uma variante fundadora que provavelmente surgiu na Rússia e hoje responde por cerca de 20% dos pacientes com fenótipo de LHON na Europa central.

Essa distinção tem duas consequências práticas. No aconselhamento genético, um casal em que ambos carreguem o alelo alterado tem 25% de chance de ter um filho afetado, enquanto uma mãe portadora da variante mitocondrial transmite a alteração a 100% dos filhos. Além disso, na forma recessiva o pai também transmite a doença, o que não ocorre na forma mitocondrial. No tratamento, os pacientes com mutação em DNAJC30 responderam muito melhor à idebenona, com melhora visual em até 81% dos casos, ao passo que o corticoide não funcionou em nenhum deles (LENAERS *et al.*, 2023).

Terapias avançadas nas neuropatias ópticas hereditárias

Dois tratamentos já demonstraram eficácia na LHON: a idebenona e a terapia gênica por expressão alotópica. Na atrofia óptica dominante causada por variantes do gene OPA1, ensaios de fase inicial testam uma estratégia diferente, que modula a expressão do gene sem depender de qual seja a variante do paciente — o que contorna a principal limitação das terapias dirigidas a mutações específicas. A edição gênica e a regeneração do nervo com células-tronco seguem em avaliação, ainda distantes da prática clínica (WONG; MAKAM; YU-WAI-MAN, 2026).

O caminho da idebenona mostra bem a diferença entre resultado estatístico e benefício real. O primeiro ensaio randomizado, RHODOS, tratou 85 pacientes com 900 mg por dia durante 24 semanas e não atingiu seu objetivo

principal ($p = 0,291$). No seguimento posterior, no entanto, os olhos analisados individualmente apresentaram melhora significativa de 11 letras na tabela de acuidade ($p = 0,0011$). Depois, o estudo de fase IV LEROS acompanhou pacientes tratados nos primeiros 12 meses após o início dos sintomas: 42,3% dos olhos tiveram benefício clinicamente relevante, contra 20,7% de um grupo histórico comparável ($p = 0,002$). Dados de uso na vida real indicam que o tratamento precisa durar de 18 a 24 meses para render o máximo, já que um terço dos pacientes que melhoraram só o fez depois do primeiro ano (CHEN; YU-WAI-MAN; NEWMAN, 2022).

A terapia gênica seguiu uma trajetória igualmente instrutiva. Ela consiste em introduzir uma cópia funcional do gene MT-ND4 e foi testada nos ensaios de fase III REVERSE, RESCUE e REFLECT. Aos 48 meses do início da perda visual, os olhos tratados estavam 16,5 letras à frente do grupo histórico de comparação ($p < 0,01$). O que dificultou a aprovação do produto foi um achado inesperado: os pacientes melhoraram nos dois olhos, embora tivessem recebido a injeção em apenas um. Atribui-se o fenômeno à passagem do vetor de um olho para o outro. Como nenhum ensaio tinha um olho placebo para comparação, a agência regulatória norte-americana pediu, em 2022, um novo estudo controlado. Além disso, a eficácia só é demonstrada quando o tratamento começa nos primeiros 12 meses de doença.

Duas ressalvas completam o quadro. A brimonidina, a ciclosporina A e a elamipretida foram testadas como neuroprotetores e falharam. E a edição de base mitocondrial, que hoje só converte a base C•G em T•A, serve apenas para a variante m.14484T>C. Some-se a isso a penetração incompleta da doença: em uma coorte australiana, entre os portadores da mutação, apenas 17,5% dos homens e 5,4% das mulheres

chegaram a adoecer — o que dificulta selecionar pacientes para os ensaios clínicos (CHEN; YU-WAI-MAN; NEWMAN, 2022; ZHENG *et al.*, 2025).

Neuropatias ópticas tóxicas e nutricionais

As neuropatias ópticas tóxicas resultam da lesão do nervo por medicamentos, metais, solventes orgânicos, metanol e tabaco. Elas causam perda visual nos dois olhos, comprometem o feixe papilomacular, produzem escotoma central ou cecocentral e alteram a visão de cores. Deficiências nutricionais — de tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, cobalamina e ácido fólico — produzem um quadro muito parecido. Em pacientes desnutridos e expostos a toxinas, os dois mecanismos se somam, e não é possível separar as duas condições apenas pelos sinais e sintomas (GRZYBOWSKI *et al.*, 2015).

Há um aspecto que interessa de perto ao Brasil: essas doenças são raras nos países desenvolvidos, mas frequentes nos países em desenvolvimento, onde a exposição a substâncias tóxicas é maior e a desnutrição é mais comum (GRZYBOWSKI *et al.*, 2015).

Boa parte dessas toxinas parece agir por um mesmo caminho: lesar a mitocôndria, desequilibrando o controle dos radicais livres. Isso sugere que as neuropatias ópticas tóxicas sejam, no fundo, neuropatias mitocondriais adquiridas — e cria uma ponte com as formas hereditárias descritas antes. Essa ponte fica ainda mais clara quando se observa o que desencadeia a doença nos portadores de LHON que ainda não adoeceram. Um estudo com 332 membros de uma extensa família brasileira mostrou que o consumo elevado de álcool ou tabaco dobra o risco de a doença se manifestar. A consequência prática é direta: ao orientar um portador assintomá-

tico, o médico precisa recomendar explicitamente que ele não beba nem fume (GRZYBOWSKI *et al.*, 2015).

Um detalhe do exame físico merece atenção. Nas neuropatias ópticas que afetam um olho só, encontra-se defeito pupilar aferente relativo. Nas tóxicas e nutricionais, ele costuma estar ausente, justamente porque os dois olhos são atingidos na mesma medida. No início, o disco óptico costuma parecer normal; com o tempo, surgem a perda do feixe papilomacular e a palidez temporal (GRZYBOWSKI *et al.*, 2015).

A investigação reúne exames de sangue, ressonância magnética das vias ópticas — útil sobretudo para excluir uma lesão que esteja comprimindo o nervo — e potenciais evocados visuais. Nestes últimos, a latência costuma estar normal e a amplitude da onda P100 costuma estar reduzida, padrão que ajuda a diferenciar essas doenças das desmielinizantes. Ainda assim, o diagnóstico é de exclusão (GRZYBOWSKI *et al.*, 2015).

Entre os medicamentos envolvidos, o etambutol é o mais importante, pelo volume de uso no tratamento da tuberculose. Ele causa toxicidade em até 6% dos pacientes, e o risco cresce com a dose e com o tempo de uso, sendo maior a partir de 25 mg/kg por dia. O quadro costuma aparecer entre o quarto e o décimo segundo mês de tratamento, mas pode surgir antes se o paciente tiver disfunção renal. Como medir a acuidade visual e testar a visão de cores são procedimentos simples, que não exigem oftalmologista, incluí-los no acompanhamento faz muita diferença em regiões com poucos especialistas. Isoniazida, linezolida, vigabatrina, dapsona e tamoxifeno também podem lesar o nervo óptico (GRZYBOWSKI *et al.*, 2015).

O melhor exemplo da soma entre carência nutricional e exposição tóxica continua sendo a epidemia cubana de neuropatia óptica, ocorrida

entre 1992 e 1993, que atingiu cerca de 50 mil pessoas (GRZYBOWSKI *et al.*, 2015).

Biomarcadores de imagem: neuroimagem, OCT e OCTA

A avaliação atual do nervo óptico combina várias tecnologias, cada uma fornecendo uma informação que as outras não dão. O avanço de maior efeito prático nos últimos anos foi a chegada das câmeras de fundo de olho não midriáticas e dos aparelhos de tomografia de coerência óptica a serviços fora da oftalmologia. Isso permite examinar o nervo óptico diretamente em ambulatórios de neurologia e em pront-socorros.

Uma limitação técnica tem consequência imediata para o acompanhamento: as medidas obtidas em um aparelho não são comparáveis às de outro. Por isso, o paciente deve ser avaliado sempre no mesmo equipamento (BIOUSSE *et al.*, 2022).

O padrão de perda de tecido varia conforme a causa da doença, e essa variação ajuda no diagnóstico. Nas neuropatias por compressão de uma lesão selar, a camada de fibras nervosas peripapilar pode estar normal enquanto o complexo de células ganglionares maculares já mostra afilamento nasal, correspondente à hemianopsia bitemporal do paciente. Isso permite reconhecer a síndrome quiasmática antes que a atrofia apareça. Na NOIA-NA, o afilamento macular segue o padrão altitudinal do território vascular atingido. Nas formas tóxicas e nutricionais, há afilamento temporal setorial com atrofia macular difusa, resultado do acometimento preferencial do feixe papilomacular. Na LHON, o afilamento do complexo de células ganglionares funciona como marcador sensível de progressão, mesmo em portadores (BIOUSSE *et al.*, 2022).

Entre os exames de imagem seccional, cada um tem sua indicação. A tomografia computadorizada mostra melhor as lesões ósseas da órbita e as calcificações do meningioma da bainha do nervo. A ressonância magnética avalia melhor o próprio nervo e revela achados que sugerem a causa: nervo tortuoso e achatamento da esclera posterior na hipertensão intracraniana idiopática, e restrição à difusão no infarto do nervo óptico (BIOUSSE *et al.*, 2022; BOLO; XU, 2025).

A angiografia por tomografia de coerência óptica (OCTA) permite medir a microcirculação da retina e da região peripapilar sem usar contraste, o que viabiliza exames repetidos. Uma coorte portuguesa acompanhou 23 pacientes no primeiro episódio de neurite óptica desmielinizante em um olho, usando o olho não afetado como controle. Na fase aguda, o olho doente tinha a camada peripapilar mais espessa que o olho controle (107,0 contra 104,5 μm ; $p = 0,024$), como esperado diante do edema dos axônios. Aos seis meses, a situação se inverteu: o olho doente ficou mais fino (94,5 contra 106,5 μm ; $p = 0,036$).

O achado mais importante desse estudo, porém, é outro. Aos seis meses, a acuidade visual do olho doente já não diferia da do olho controle, mas as medidas estruturais continuavam piorando. Ou seja, o paciente recupera a visão sem recuperar o tecido perdido. Isso explica por que a tomografia de coerência óptica é uma medida de resultado mais sensível do que a acuidade visual em ensaios de neuroproteção. Já as alterações vasculares foram discretas: houve queda da densidade peripapilar global (53,9 contra 56,9%; $p = 0,047$), mas a análise ao longo do tempo perdeu significância depois da correção estatística. A OCTA, portanto, complementa a tomografia de coerência óptica, mas não a substitui (BEZERRA *et al.*, 2026).

Inteligência artificial e aprendizado profundo

Interpretar bem essas imagens exige domínio tanto da tecnologia quanto da doença, e isso limita seu uso onde faltam especialistas. O aprendizado profundo vem sendo estudado como apoio. Ele já é capaz de verificar se a imagem tem qualidade suficiente, medir a espessura dos tecidos do nervo óptico e aproximar-se do julgamento do médico na detecção do glaucoma, principal causa de cegueira irreversível no mundo (BOLO; XU, 2025).

Na neuro-oftalmologia, a aplicação mais desenvolvida é distinguir o papiledema de outras alterações do disco óptico. O estudo BONSAI (*Brain and Optic Nerve Study with Artificial Intelligence*) validou um sistema que acerta 96% dos casos de papiledema e 85% dos casos sem papiledema. Esse sistema também gradua sozinho a gravidade do achado, com desempenho igual ao de neuro-oftalmologistas experientes. Já existe precedente regulatório para esse tipo de uso: em 2018, a agência norte-americana autorizou o primeiro sistema autônomo de rastreamento da retinopatia diabética na atenção primária (BIOUSSE *et al.*, 2022).

O objetivo dessas ferramentas, portanto, é ampliar o acesso ao diagnóstico especializado, e não substituir o médico. Duas questões seguem em aberto: se os modelos funcionam igualmente bem em aparelhos e populações diferentes daqueles em que foram treinados, e como validá-los fora do ambiente de pesquisa.

Limitações e perspectivas futuras

As coortes genéticas são quase todas de centros terciários da Europa e da Ásia, e suas frequências gênicas não podem ser transpostas diretamente para a população brasileira. A falta de ensaios randomizados no MOGAD e a escassez de estudos prospectivos na arLHON re-

duzem a força de várias recomendações discutidas aqui. Os critérios diagnósticos de 2022 ainda não foram validados nos diferentes subgrupos de neurite óptica. E, nas formas isquêmicas, boa parte da evidência sobre os medicamentos que poupam corticoide vem de ensaios que mediram a remissão da arterite, não a preservação da visão.

Desse quadro saem três prioridades. A primeira é descrever o espectro genético das neuropatias ópticas hereditárias em populações latino-americanas, o que definiria quais genes devem compor os painéis diagnósticos usados no Brasil. A segunda é padronizar as medidas de resultado nos ensaios de neuroproteção e remielinização, incluindo parâmetros estruturais e vasculares — tanto mais quando se sabe que o paciente pode recuperar a acuidade visual enquanto continua perdendo axônios. A terceira é testar, na atenção primária, o rastreamento da apneia obstrutiva do sono e a revisão do horário dos anti-hipertensivos: como o maior ganho nas formas isquêmicas está no controle de fatores de risco, esses estudos de implementação podem ter mais impacto populacional do que novos medicamentos.

CONCLUSÃO

As neuropatias ópticas compreendem um grupo heterogêneo de doenças potencialmente incapacitantes, cuja etiologia pode ser hereditária, inflamatória, isquêmica ou tóxica, e cujo diagnóstico correto depende do reconhecimento de padrões clínicos específicos e da instituição de terapias direcionadas. Nos últimos anos, avanços expressivos no entendimento de seus mecanismos fisiopatológicos têm transformado tanto a abordagem diagnóstica quanto as possibilidades terapêuticas, permitindo uma avaliação mais precisa e individualizada dos pacientes.

Entre as causas hereditárias, o avanço das terapias gênicas representa uma mudança de paradigma, deslocando o manejo dessas condições de uma abordagem essencialmente de suporte para estratégias potencialmente modificadoras da história natural da doença.

No campo das neuropatias ópticas inflamatórias e desmielinizantes, a neurite óptica permanece como principal representante, tendo passado por importante refinamento diagnóstico nos últimos anos. A proposição de critérios diagnósticos internacionais para neurite óptica e sua posterior validação, aliadas ao reconhecimento da MOGAD e do NMOSD como entidades distintas, consolidaram uma nova classificação das neuropatias ópticas inflamatórias, com implicações diretas sobre o prognóstico e a escolha terapêutica. Ferramentas de imagem estrutural e microvascular, como a tomografia de coerência óptica (OCT) e a angio-OCT, têm contribuído para a caracterização mais precisa do dano axonal e vascular nesses quadros.

As neuropatias ópticas isquêmicas invertem a lógica observada nos demais eixos: o maior ganho não vem de exames ou terapias caras, mas do controle de fatores de risco vascular na atenção primária (hipertensão, diabetes, apneia obstrutiva do sono e o horário de uso de anti-hipertensivos), o que torna esse grupo especialmente relevante em cenários com poucos neuro-oftalmologistas. Já as neuropatias tóxicas e nutricionais, exemplificadas pela toxicidade

do etambutol no tratamento da tuberculose, reforçam um recorte epidemiológico particularmente relevante ao contexto brasileiro.

No campo diagnóstico, a incorporação da OCT, da angio-OCT, da ressonância magnética e das ferramentas baseadas em inteligência artificial consolidou uma abordagem multimodal do nervo óptico, permitindo maior precisão diagnóstica, monitorização objetiva e identificação mais precoce do dano ao nervo.

Entretanto, desafios importantes ainda persistem, incluindo o fato de as coortes genéticas discutidas neste capítulo serem majoritariamente europeias e asiáticas, o que impede transpor diretamente suas frequências gênicas para a população brasileira, enquanto a escassez de ensaios clínicos randomizados no MOGAD e na arLHON reduz a força das recomendações terapêuticas hoje disponíveis. Descrever o espectro genético dessas doenças em populações latino-americanas e padronizar medidas de resultado estrutural nos ensaios de neuroproteção figuram entre as prioridades mais diretamente aplicáveis à realidade nacional.

Assim, a convergência entre biomarcadores clínicos, genéticos e de imagem, associada ao desenvolvimento de terapias cada vez mais direcionadas, sinaliza uma transição para uma medicina de precisão em neuro-oftalmologia, capaz de proporcionar diagnósticos mais precoces, tratamentos mais individualizados e melhores desfechos visuais aos pacientes com neuropatias ópticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BADLA, O. *et al.* Ischemic optic neuropathy: a review of current and potential future pharmacotherapies. *Pharmaceuticals*, v. 17, n. 10, p. 1281, 2024. DOI: 10.3390/ph17101281.
- BANWELL, B. *et al.* Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *The Lancet Neurology*, v. 22, n. 3, p. 268-282, 2023. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00431-8.
- BEZERRA, S. *et al.* Structural and microvascular changes in demyelinating optic neuritis assessed by OCT and OCTA: a 6-month longitudinal study. *Clinical Ophthalmology*, v. 20, p. 569321, 2026. DOI: 10.2147/OPTH.S569321.
- BIOUSSE, V. *et al.* Non-mydratic fundus photography and optical coherence tomography in neuro-ophthalmology. *European Journal of Neurology*, v. 29, n. 4, p. 1201-1212, 2022. DOI: 10.1111/ene.15234.
- BOLO, K.; XU, B. Y. Applications of deep learning in the analysis of optical coherence tomography images for glaucoma-related diagnostics. *Taiwan Journal of Ophthalmology*, v. 15, n. 3, p. 354-363, 2025. DOI: 10.4103/tjo.TJO-D-24-00162.
- CHAITANUWONG, P.; MOSS, H. E. Optic neuritis: a comprehensive review of current therapies and emerging treatment strategies. *Frontiers in Neurology*, v. 16, art. 1605075, 2025. DOI: 10.3389/fneur.2025.1605075.
- CHEN, B. S.; YU-WAI-MAN, P.; NEWMAN, N. J. Developments in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, v. 22, n. 12, p. 881-892, 2022. DOI: 10.1007/s11910-022-01246-y.
- GRZYBOWSKI, A. *et al.* Toxic optic neuropathies: an updated review. *Acta Ophthalmologica*, v. 93, n. 5, p. 402-410, 2015. DOI: 10.1111/aos.12515.
- KAUR, A.; MARGOLIN, E. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: clinical characteristics, pathogenesis, and management updates. *Survey of Ophthalmology*, v. 70, n. 1, p. 45-58, 2025. DOI: 10.1016/j.survophthal.2024.08.003.
- LENAERS, G. *et al.* Autosomal recessive Leber hereditary optic neuropathy, a new neuro-ophthalmo-genetic paradigm. *Brain*, v. 146, n. 8, p. 3156-3161, 2023. DOI: 10.1093/brain/awad131.
- PETZOLD, A. *et al.* Diagnosis and classification of optic neuritis. *The Lancet Neurology*, v. 21, n. 12, p. 1120-1134, 2022. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00200-9.
- ROCATCHER, A. *et al.* The top 10 most frequently involved genes in hereditary optic neuropathies in 2186 probands. *Brain*, v. 146, n. 2, p. 455-460, 2023. DOI: 10.1093/brain/awac395.
- ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 20, n. 2, p. v-vi, 2007. DOI: 10.1590/S0103-21002007000200001.
- WONG, D. C. S.; MAKAM, R.; YU-WAI-MAN, P. Advanced therapies for inherited optic neuropathies. *Eye*, v. 40, n. 2, p. 177-184, 2026. DOI: 10.1038/s41433-025-04109-1.
- ZHENG, Y. *et al.* Clinical and genetic landscape of optic atrophy in 826 families: insights from 50 nuclear genes. *Brain*, v. 148, n. 5, p. 1604-1620, 2025. DOI: 10.1093/brain/awae324.