

Fármacos que induzem glaucoma agudo*

Drugs induced acute glaucoma

Enéias Bezerra Gouveia¹, Gedeão Bezerra Gouveia², César Augusto de Azevedo Bozutti Martinez³

*Recebido do Hospital da Polícia Militar de São Paulo, São Paulo, SP.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Vários fármacos, sejam de uso tópico ou sistêmico, tem a capacidade de elevar a pressão intraocular, desencadeando uma crise aguda de ângulo fechado, tais como agentes adrenérgicos, colinérgicos e anticolinérgicos, antidepressivos e ansiolíticos, derivados da sulfa e anticoagulantes. O objetivo deste estudo foi rever os principais grupos farmacológicos descritos.

CONTEÚDO: A maioria destes eventos envolve o bloqueio pupilar em indivíduos que são predispostos (hipermetropes, cristalino espesso, ângulo iridocorneano estreito) quando a pupila é dilatada, como efeito colateral destas medicações. Foram consultados os bancos de dados da Pubmed (Medline), LILACS e a Biblioteca do Centro de Estudos de Oftalmologia.

CONCLUSÃO: Deste modo o médico que prescreve, bem como o oftalmologista que vai tratar o paciente deve estar ciente dos potenciais riscos no desencadeamento do fechamento agudo do ângulo.

Descritores: Efeitos adversos, Fármacos, Glaucoma agudo de ângulo fechado, Pressão intraocular.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Several drugs for topic or systemic usage have the capacity of elevating the intraocular pressure, initiating an acute closed angle crisis, such as, adrenergic, anticholinergic and cholinergic, antidepressant and antianxiety, sulfa-based, and anti-coagulant agents. The present paper proposes a revision in the main pharmacological groups above mentioned.

CONTENTS: Most of these events involving pupillary block occurs in predisposed individuals (hypermetropia, thick lens, narrow iridocorneal angles) when the pupil is dilated due collateral effect of the above medicines. The authors have used the databases of the PubMed (Med-Line), LILACS and Library of the Center of Studies of Ophthalmology for their research.

CONCLUSION: Therefore the doctor that prescribes, as well as the ophthalmologist treating the patient should be aware of the potential risks of the above medication in initiating the acute angle closure.

Keywords: Acute angle closure glaucoma, Adverse effects, Drugs, Intraocular pressure.

INTRODUÇÃO

O aumento da incidência das doenças iatrogênicas é um fato real e tem-se verificado um interesse crescente pelo assunto na literatura. O médico pode provocar uma iatrogenia por um ato realizado precisamente correto ou não, mal indicado ou desnecessário. A introdução e a remoção constante de produtos farmacêuticos no mercado exigem do médico uma atualização permanente, muitas vezes dependendo de informação veiculada pelos fabricantes. Muitos setores da sociedade vinculada à saúde, em particular, as indústrias farmacêuticas procuram induzir o médico e o paciente a utilizar determinados produtos e atos médicos, não dando a atenção devida aos riscos existentes¹.

O glaucoma é a designação genérica de um grupo de doenças que atingem o nervo óptico e envolvem a perda de células ganglionares da retina em um padrão característico de neuropatia óptica. A pressão intraocular (PIO) elevada

1. Oftalmologista do Serviço de Oftalmologia do Hospital São Joaquim da Real e Benemérita Sociedade Portuguesa de Beneficência de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil

2. Farmacêutico pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, Brasil.

3. Oftalmologista pelo Serviço de Oftalmologia do Hospital Ana Costa, Santos, SP, Brasil

Apresentado em 11 de dezembro de 2009

Aceito para publicação em 23 de março de 2010

Endereço para correspondência:

Dr. Enéias Bezerra Gouveia

Rua Cubatão, 1111/21 – Vila Mariana

04013-044 São Paulo, SP.

E-mail: ewazowzky@uol.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de glaucoma. Olho esquemático identifica as estruturas oculares para facilitar o entendimento da doença (Figura 1).

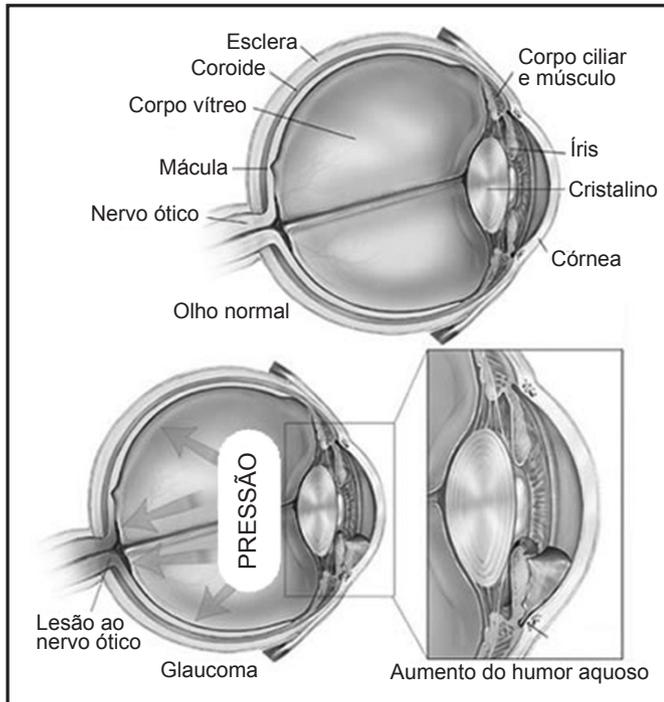


Figura 1 – Olho esquemático

Fonte: Acervo da Sociedade Brasileira de Glaucoma

Vários fármacos podem causar elevação da PIO, quer no glaucoma de ângulo aberto prejudicando o seu controle, ou iniciar uma crise aguda de ângulo fechado por bloqueio pupilar e fechamento do seio cameral. Estima-se que pelo menos um terço dos casos de glaucoma agudo de ângulo fechado (GAAF) decorre da automedicação².

O GAAF ocorre em olhos predispostos, com câmara anterior rasa, cristalino globoso de ângulo estreito, hipermetropes, nanofthalmos (olhos essencialmente pequenos), história familiar positiva para ângulo fechado, sexo feminino, idoso, uso de fármacos com efeitos adrenérgico α_1 (α_1) ou anticolinérgico que apresentam efeito mi-driático³. Outros medicamentos, por sua vez, podem desencadear GAAF por ocasionar efusão ciliaroidal como os derivados da sulfa e anticoagulantes^{4,5}.

O GAAF pode manifestar-se sob diferentes formas clínicas: aguda, intermitente e crônica. A forma aguda apresenta-se de modo abrupto e pode acarretar graves repercussões na saúde ocular em curto período de evolução, daí sua relevância por poder induzir um glaucoma de ângulo fechado intermitente, ou exacerbar um glaucoma crônico de ângulo fechado. Atualmente emprega-se o termo crise aguda de ângulo fechado (CAAF) substituindo o antigo glaucoma agudo primário (GAP), quando

não se observa lesões glaucomatosas no nervo óptico antes do ataque, portanto a importância da análise comparativa gonioscópica entre o olho com GAP e o olho contralateral⁶. Serão usados ambos os termos neste estudo. Clinicamente estes pacientes devido à rápida elevação da PIO podem ter uma disfunção temporária das células endoteliais da córnea, resultando em edema de córnea, com diminuição da acuidade visual, halos visuais, dor intensa, injeção conjuntival, fotofobia, lacrimejamento excessivo e edema palpebral. Podem ainda apresentar ansiedade, fadiga e respostas vasovagais como bradicardia e sudorese¹⁻³.

Cada vez mais os médicos são cobrados quanto ao domínio e segurança da prescrição de medicamentos, conhecendo bem seus efeitos adversos para evitar as iatrogenias. O objetivo deste estudo foi rever os principais grupos farmacológicos adrenérgicos, anticolinérgicos, colinérgicos e anticoagulantes. Devido sua fisiopatologia específica optou-se por não incluir o corticosteroide. Este estudo foi baseado em parte nas publicações em estudos científicos oftalmológicos e não oftalmológicos indexadas no banco de dados da Pubmed (Medline) e LILACS. A biblioteca do Centro de Estudos de Oftalmologia pertencente à Universidade Federal de São Paulo (Oftalmologia) foi à fonte de literatura dos livros de Farmacologia e Oftalmologia. Foram abordados os estudos mais recentes (estudos de revisão, relatos de casos, realizados em humanos, sem restrição por sexo ou idade, publicado em português, espanhol, inglês e francês). A pesquisa incluía várias combinações de termos como glaucoma, glaucoma de ângulo fechado, fármacos que induzem glaucoma, toxicidade ocular, olhos, efeitos colaterais, efeitos adversos, medicação e tratamento.

ASPECTOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS NAS IATROGENIAS OCULARES

O rico suprimento sanguíneo e a pequena massa relativa dos olhos, os tornam suscetíveis a fármacos que induzem efeitos adversos, sendo particularmente importante no desencadeamento de crise glaucomatosa. As moléculas dos fármacos de administração sistêmica podem depositar-se seletivamente no tecido ocular como a conjuntiva, córnea, cristalino e retina⁷.

A maioria dos efeitos adversos induzido por medicação sistêmica é reversível, se detectado precocemente, contudo pode progredir e causar lesão ocular irreversível, até mesmo com comprometimento da função visual.

Há diversas formas de administração, incluindo tópica, oral, parenteral, periocular e intraocular (intracameral e vítrea). É essencial que os clínicos ao encaminhar o paciente para o oftalmologista, tentem estabelecer se o qua-

dro ocular coincide com o início da terapia, com a mudança da dose ou do tipo da medicação empregada, além da possibilidade de elevação da PIO ao longo do uso da medicação⁷.

Certos fatores aumentam a probabilidade de reação ocular, tais como: longo período de uso das medicações, dose, idade do paciente, principalmente em adultos e idosos, que podem ter diminuição na eficiência de metabolismo e excreção dos fármacos pelo fígado e rim.

Serão abordados alguns conceitos para facilitar o entendimento do presente estudo. O sistema nervoso autônomo (SNA) é o principal implicado na interação de fármacos com a fisiopatologia ocular do glaucoma. O SNA divide-se em sistema nervoso simpático e parassimpático, que são constituídos basicamente por uma via motora com dois neurônios, sendo um pré-ganglionar (cujo corpo se encontra no sistema nervoso central), e outro pós-ganglionar (cujo corpo se encontra em gânglios autonômicos). As características anatômicas e funcionais das duas divisões devem tornar clara a existência de diferenças entre os sistema nervoso simpático e parassimpático. No sistema simpático, logo depois que o nervo espinhal deixa o canal espinhal, as fibras pré-ganglionares abandonam o nervo e passam para um dos gânglios da cadeia simpática onde fará sinapse com um neurônio pós-ganglionar. No sistema parassimpático, na maioria das vezes, as fibras pré-ganglionares normalmente seguem, sem interrupção, até o órgão que será controlado fazendo então sinapse com os neurônios pós-ganglionares. Normalmente as fibras nervosas dos sistemas simpáticos e parassimpáticos secretam principalmente dois principais neurotransmissores: noradrenalina ou acetilcolina. As fibras que secretam noradrenalina ativam receptores adrenérgicos e as que secretam acetilcolina ativam receptores colinérgicos. Ao contrário do que se pode imaginar, não existe uma regra muito precisa de qual das duas substâncias determinado sistema emprega, no entanto pode-se fazer algumas generalizações para melhor compreensão. Pode-se inferir que todos os neurônios pré-ganglionares, sejam eles simpáticos ou parassimpáticos, são colinérgicos. Consequentemente, ao se aplicar acetilcolina nos gânglios, os neurônios pós-ganglionares de ambos os sistemas serão ativados. Em relação aos neurônios pós-ganglionares do sistema simpático, em sua maioria, liberam noradrenalina que excita algumas células, mas inibe outras⁷.

O olho recebe inervação simpática através das fibras pós-ganglionares do gânglio cervical superior e as fibras parassimpáticas pós-ganglionares são provenientes do gânglio ciliar⁷.

Os receptores adrenérgicos mais importantes são os α -adrenérgicos (α_1 e α_2) e β -adrenérgicos (β_1 , β_2 e β_3). Os α

receptores são excitatórios e os β em geral são inibitórios^{7,8}. O estímulo de receptores α -adrenérgicos levaria a vasoconstrição, facilitaria o escoamento do humor aquoso e midríase. Por sua vez o estímulo de receptores β -adrenérgicos provocaria taquicardia, relaxamento muscular, vasodilatação, bronquiodilatação, inibição de peristalse e redução da produção do humor aquoso².

Os fármacos adrenérgicos podem ser α e/ou β -adrenérgicos. Podem ter um efeito estimulante direto ou indireto. Efeito direto quando estimulam diretamente o receptor (α ou β), os efeitos indiretos quando atuam, ou por inibição da enzima inativadora do mediador, ou por aumento da produção da noradrenalina^{7,8}.

Os fármacos simpaticolíticos são bloqueadores dos receptores α_1 ou β e acarretam predomínio do efeito parassimpático, podendo ser considerados como parassimpaticomiméticos^{7,8}.

Os fármacos simpaticomiméticos geralmente reduzem a pressão intraocular por diminuição da produção do humor aquoso e pelo aumento do seu escoamento, principalmente em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, porém em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, pode aumentar a PIO ao desencadear uma crise de glaucoma agudo, devido ao efeito α -adrenérgico, que provoca midríase pela estimulação do músculo dilatador da pupila^{7,8}.

O mediador químico das fibras pós-ganglionares do SNA parassimpático é a acetilcolina, que é inativada na fenda sináptica pela acetilcolinesterase. Tradicionalmente, é aceito que seu receptor é de efeito muscarínico (o receptor de acetilcolina nas fibras pré-ganglionares, tanto para o sistema nervoso simpático como parassimpático, tem efeito nicotínico). O estímulo do receptor muscarínico ocular produz miose, aumento do escoamento do aquoso e contração do músculo ciliar^{7,8}.

Os fármacos parassimpaticomiméticos podem ter efeito estimulante direto ou indireto nas sinapses pós-ganglionares do sistema parassimpático. As consideradas de efeito direto estimulam o receptor colinérgico e o indireto acentua a ação da acetilcolina pela inibição da acetilcolinesterase^{7,8}.

Os fármacos anticolinérgicos ou parassimpaticolíticos atuam bloqueando o receptor muscarínico para acetilcolina. Bloqueiam a atividade parassimpática periférica, causando paralisia do músculo esfíncter da pupila e do músculo ciliar, levando a midríase e a cicloplegia. Acarretam um predomínio do efeito simpático, podendo ser consideradas simpaticomiméticas. O efeito midriático pode levar a um bloqueio angular em olhos predispostos, isto é, em pacientes com câmara rasa, com olhos pequenos e hipermetrópicos³.

A inervação das estruturas intraoculares e suas respectivas ações estão resumidas no quadro 1.

Quadro 1 - Resposta do olho ao sistema nervoso autônomo (Damasceno e Resende)²

	Inervação Adrenérgica	Inervação Colinérgica	Receptores	Ações
Íris				
Esfíncter pupilar	Ausente	Presente	Muscarínico α_1	Contração
Dilatador pupilar	Ausente	Ausente		Dilatação
Corpo ciliar				
Músculo ciliar	Presente	Presente	β Muscarínico	Relaxamento contração
Humor aquoso				
Produção	Presente	Presente	α	Redução
	Presente	Presente	β	Aumento
Escoamento	Presente	Presente	Muscarínico	Aumento
	Presente	Presente	β	Aumento

α -alfa; β -beta.

AGENTES ADRENÉRGICOS

Os agentes α -adrenérgicos causam midríase que podem precipitar uma crise aguda de glaucoma de ângulo fechado em indivíduos predispostos que apresentam câmara anterior rasa e seio cameral estreito.

Fenilefrina de uso tópico é comumente usada para induzir dilatação pupilar na realização de fundoscopia, resultando em GAP em aproximadamente 0,03% dos pacientes não selecionados⁹. Apraclonidina (Iodipina[®], entre outras) é um α_2 -adrenérgico que tem menor efeito α_1 , causando menor midríase¹⁰.

Casos de crise aguda de ângulo fechado têm sido relatados em pacientes após a administração de efedrina para resfriado, anestesia cirúrgica, ou epinefrina (adrenalina) usado em tratamento de choque anafilático e taquicardia ventricular. O uso de efedrina e nafazolina nasal no tratamento de epistaxe produzem GAP, podendo até ser bilateral¹¹. Acredita-se que o mecanismo envolvido seja por um refluxo através do ducto nasolacrimal ipsilateral do que pela absorção através da mucosa nasal¹².

Alguns fármacos anestésicos, como a succinilcolina (Taqicurim[®], entre outros), cetamina (Ketalar[®], entre outros) e o hidrato de cloral causam aumento da PIO devido à elevação do tônus da musculatura extraocular, também está implicada o estresse psicológico que resulta em produção endógena de catecolaminas e outros hormônios que podem contribuir para dilatação pupilar e precipitar uma CAAF². Os anti-hipertensivos como a clonidina (Catapress[®], entre outros) e α -metildopa (Aldomet[®], entre outros) são fármacos α -adrenérgicos de ação central, pode levar a midríase, sendo necessária prudência no seu uso em pacientes com ângulo estreito⁸.

Inalação com agentes β -adrenérgicos (salbutamol, albuterol, terbutalina) são usados para broncodilatação em pacientes com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Elas podem elevar a PIO e induzir a fechamento angular transitório, que é exacerbado pela dilatação pupilar causada pelo efeito inibitório parassimpaticomimético

do brometo de ipratrópio (usada geralmente associada ao salbutamol). Podem ser absorvidas através da córnea e da conjuntiva depois de escapar da máscara facial, além disso, o salbutamol pode também apresentar absorção sistêmica¹³. O mecanismo de aumento da PIO envolvido neste grupo é por dilatação da pupila que bloqueia a passagem do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior do olho. Conseqüentemente, a periferia da íris é empurrada em direção e contra a malha trabecular, a qual obstrui a drenagem do humor aquoso, este mecanismo é denominado como bloqueio pupilar. Esta forma de GAP é provavelmente a forma mais frequente em pacientes com ângulo estreito/câmara anterior rasa pré-existente; no entanto o salbutamol é ainda capaz de aumentar a produção do humor aquoso, porém o mecanismo envolvido é desconhecido¹³.

AGENTES COLINÉRGICOS

A pilocarpina é um agente colinérgico usado em algumas formas de glaucoma por causar miose e aumentar a drenagem do humor aquoso através do trabeculado, no entanto paradoxalmente pode induzir GAP devido à anteriorização do diafragma iridocristaliniano, resultando em fechamento angular completo¹⁴, sendo capaz ainda de diminuir a drenagem pela via uveoescleral, que pode ser um agravante para pacientes com diminuição pré-existente da drenagem pela via trabecular¹⁰.

Os olhos com fragilidade zonular ou síndrome exfoliativa tem maior propensão de desenvolver fechamento angular induzido por miose¹⁵.

Acetilcolina e carbachol são medicações tópicas usada para constrição pupilar em cirurgia intraocular, principalmente na extração da catarata. Eles podem induzir o bloqueio pupilar em pacientes suscetíveis¹⁴.

AGENTES ANTICOLINÉRGICOS

Estes fármacos atuam bloqueando os receptores muscarínicos do sistema nervoso parassimpático. Nos olhos, seu

principal efeito é provocar midríase e cicloplegia por atuar paralisando a ação do músculo esfíncter da pupila e haver predomínio da ação simpática com relaxamento do músculo ciliar².

Tropicamida é um anticolinérgico de curta ação, comumente usado para produzir dilatação pupilar para exame de fundoscopia. Atropina, homartropina e ciclopentolato são usadas para relaxar o músculo ciliar e dilatar a pupila, têm ação anticolinérgica de longa duração e mais frequentemente induz CAAF¹⁵.

A atropina também é usada no tratamento da bradicardia¹⁶ tendo sido observados casos de CAAF no pós-operatório de pacientes predispostos.

O fosfato de disopirâmida (Dicorantil®, entre outros) é um agente anticolinérgico usado para supressão e prevenção de arritmias cardíacas. Nos olhos predispostos ao glaucoma agudo, por bloqueio pupilar e íris com configuração em *plateau* podem desencadear crise aguda pela midríase induzida, enquanto nos olhos com ângulo aberto, apesar da possibilidade de elevar a PIO, não desencadeiam crise aguda².

O brometo de ipratrópio (Atrovent®, entre outros) é um agente anticolinérgico, geralmente prescrito em DPOC aguda e crise asmática, que induz midríase; seu mecanismo de ação em nível ocular é por deposição sobre a superfície conjuntival e corneana durante a nebulização, frequentemente por uma máscara de inalação mal ajustada. Acredita-se que a absorção sistêmica na árvore traqueobrônquica é desprezível¹⁷. Quinze por cento dos pacientes com ângulo estreito pré-existente que receberam inalação com estes fármacos manifestaram GAP transitório¹⁸. Pacientes com bronquite crônica e ângulo estreito pré-existente que receberam nebulização com salbutamol/ipratrópio tiveram aumento da PIO; 50% deles manifestaram GAP transitório¹⁸. Os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos são conhecidos pelos importantes efeitos anticolinérgicos, resultante em midríase¹⁹. Os tricíclicos mais prescritos são amitriptilina (Tryptanol®, entre outros), imipramina (Tofranil®, Madalen®, entre outros), nortriptilina (Pamelor®, entre outros) e protriptilina (Vivactil®, entre outros). Como principais representantes dos tetracíclicos têm-se: maprotilina (Ludiomil®, entre outros), mianserina (Tolvon®, entre outros), mirtazapina (Remeron®, Zispin®, Avanza®, Norset®, entre outros). Estão frequentemente associados à crise de GAP em olhos predispostos^{16,21}, já os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) têm pouco efeito anticolinérgico ou midriático para precipitar o fechamento angular, quando comparados aos antidepressivos tricíclicos. No entanto, muitos relatos clínicos associado à paroxetina (Aropax®, Oxetine®, entre outros)²⁰, venlafaxina (Venlift®, entre outros)²¹, fluvoxamina (Luvox®, Dumyrox®, entre outros)²², citalopram (Denil®, entre outros)²³ e escitalopram (Lexapro®, entre outros)²⁴ já foram registrados, o que tem

fortalecido a necessidade de avaliação prévia pelo oftalmologista antes do início do tratamento com ISRS. A fraca ação anticolinérgica e adrenérgica junto ao efeito midriático decorrentes da elevação do nível da serotonina são os possíveis mecanismos determinantes no CAAF, bem como a efusão supraciliar²⁴.

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) são antidepressivos com fraca ação anticolinérgica, porém potencializam a ação anticolinérgica de outros fármacos como os fenotiazídicos [Clorpromazina (Amplictil®, Clorpromazina®, entre outros), tioridazina (Merelil®, entre outros)], os antidepressivos tricíclicos descritos, os fármacos antiparkinsonianos [Biperideno (Akineton®, entre outros), benzhexol (Artane®, entre outros)] e os agentes simpaticomiméticos (anfetaminas e efedrinas). Seus principais representantes são sulfato de fenezina (Nardil®, entre outros), hidrocloreto de pargilina (Eutonyl®, entre outros) e sulfato de trianilcipromina (Parnate®, entre outros)^{7,25}.

Os antagonistas dos receptores H₁ são usados no tratamento de doenças alérgicas, tais como bromfeniramina, clorfeniramina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, dimetindena, feniramina, triplolidina, já os antagonistas dos receptores H₂ [ranitidina (Antak®, entre outros), cimetidina (Tagamet®, entre outros)] são prescritos no tratamento de refluxo gastrintestinal e úlcera duodenal. Ambos têm fraca ação anticolinérgica, que pode induzir midríase e causar CAAF em olhos predispostos¹⁴.

FÁRMACOS DERIVADOS DA SULFA

Alguns fármacos derivados da sulfa podem estar associados com GAP como acetazolamina (Diamox®, entre outros)¹⁵, usado na Oftalmologia para reduzir a PIO, hidroclorotiazida (Clorana®, entre outros)²⁶, diurético e agente hipotensor, e cotrimazol (sulfametoxazol-trimeptropin - Bactrin®, entre outros)¹⁵, antibiótico usado no tratamento da infecção do trato urinário. Outras por sua vez, também estão implicadas na miopização aguda, tendo sido relatados casos com tetraciclina (Tetrex®, entre outros), quinina (Quinino®, entre outros), proclorperazina (Compazine®, entre outros), prometazina (Fenergan®, entre outros), hidralazina (Apre-solina®, entre outros) e hexametônio (Vegolysen®, entre outros).

Acredita-se que ocorra uma reação alérgica ao componente sulfa destes fármacos induzindo a edema do corpo ciliar e relaxamento das zônulas do cristalino que resultam no aumento do diâmetro ântero-posterior do cristalino e miopia. O corpo ciliar, cristalino e íris são deslocados anteriormente causando estreitamento da câmara anterior, aumentando a suscetibilidade de GAP. O descolamento de coroide e sua efusão supraciliar são possíveis fatores envolvidos neste mecanismo^{27,28}.

O topiramato (Topamax®, Amato®, entre outros) é um antiepiléptico relativamente novo, monossacarídeo sulfamato substituído, também usado na cefaleia do tipo migrânea, depressão e dor neuropática. Atuam diminuindo a frequência da reativação dos canais de sódio, potencialização da atividade do neurotransmissor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA) e inibição do neurotransmissor excitatório glutamato²⁹. Já foram publicados 114 casos implicando efeitos colaterais ocular, incluindo CAAF, miopia transitória e efusão uveal²⁹. Oitenta e cinco por cento dos casos ocorrem nas três primeiras semanas de tratamento com topiramato²⁹. Embora existam controvérsias a respeito do mecanismo causador do glaucoma agudo e da miopia, acredita-se que a efusão uveal favoreça o relaxamento da zônula, causando deslocamento anterior do diafragma iridocristaliniano. Como consequência, ocorreria miopização e redução da profundidade da câmara anterior^{27,28}. Uma reação de hipersensibilidade tem sido questionada e sugerida que o fármaco induza aumento nos níveis de prostaglandinas, contribuindo para o edema do corpo ciliar. Para o controle da PIO deve-se suspender a medicação (topiramato) e tratar com antiglaucomatosos tópicos, a pressão deve retornar ao normal em horas a dias sem necessitar de iridectomia²⁹.

OUTROS FÁRMACOS/DROGAS

Os narcóticos como dietilamida do ácido lisérgico (LSD), psilocibina, psilocina, dimetiltryptamina, mescalina e feiciclida (“Angel dust”), estimulam o efeito simpático central acarretando midríase que pode provocar bloqueio pupilar e taquicardia².

A cocaína tem efeito estimulante adrenérgico indireto, pois ela não tem atividade simpaticomimética intrínseca. A sua atividade simpaticomimética é devida ao bloqueio da recaptação da noradrenalina pelo axônio terminal na fenda sináptica, podendo desencadear midríase e glaucoma agudo².

Trittibach, Frueh e Goldblum³⁰ registraram um caso de GAP bilateral e recorrente em paciente que consumia metilenedioximetanfetamina (Ecstasy) associado aos derivados da anfetamina sintética e *Cannabis sativa* (Maconha). O *ecstasy* libera os neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e dopamina) e inibe a recaptação da serotonina nos intervalos das sinapses. Isto induziria a midríase e GAP em pessoas predispostas.

Yalvac, Tamcelik e Duman³¹ documentaram dois casos de GAP em usuários de latanoprost (Xalatan®), especula-se que o seu uso tenha induzido um edema no músculo ciliar, empurrando o diafragma iridocristaliniano anterior e iniciando a crise de glaucoma agudo.

A toxina botulínica A (Botox®, Dysport®, entre outros)³² é uma proteína neurotóxica purificada empregada no tratamento temporário de casos específicos de estrabismo, blefaroespasmos essenciais, retrações palpebrais em oftalmopatia tireoidiana e várias outras doenças neuromusculares da cabeça e do pescoço¹. Seu efeito colateral pressórico tem sido descrito com crises glaucomatosas, após infiltração e dilatação pupilar em pacientes suscetíveis e sugere estar relacionado com ação do fármaco sobre o gânglio ciliar. Esta complicação embora rara deva ser considerada em pacientes predispostos que se submeteram à este procedimento.

É raro uma crise aguda de ângulo fechado causada por hemorragia vítrea, coroidal ou sub-retiniana após o uso de anticoagulantes. Os fatores de riscos são: superdose com anticoagulantes, degeneração macular relacionada à idade e nanofthalmo. Tanto a heparina e a heparina de baixo peso molecular (Enoxaparina®, Warfarina®, entre outros)^{4,33} tem sido causadores de GAP, decorrente da efusão uveal. A conduta nestes casos deve ser a descontinuação do fármaco. Geralmente é necessária uma drenagem da efusão coroidal ou hemorragia, uma vez que a iridotomia periférica é ineficaz.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e os antagonistas dos receptores de angiotensina II são amplamente empregados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, podendo causar angioedema³⁴. Hille, Hille e Ruprecht³⁵ registraram angioedema, em paciente usuário de desartan cilexetil (Cilexetil®, entre outros), no nível da coroide que evoluiu para efusão coroidal, estreitamento da câmara anterior precipitando glaucoma maligno. Estes pacientes devem ser submetidos à drenagem da efusão coroidal.

A anfetamina (Benzidina®, Bifetamina®, Anfetaminas puras®, entre outros), dextroanfetamina (Dexedrine®, entre outros) e metilfenidato (Ritalina®, entre outros) ainda são usados no tratamento da obesidade e narcolepsia e disfunção cerebral leve. Estes fármacos possuem efeitos adrenérgicos, devido a inibição da recaptação inativadora das catecolaminas, potencializando assim, seus efeitos sinápticos, levando ao aumento do seu tônus quando utilizados em doses tóxicas⁷. Estas medicações podem ocasionar midríase e induzir aumento transitório da PIO nos pacientes com glaucoma, que podem ser potencializados em adição aos agentes IMAO².

A sibutramina (Meridia®, Reductil®, entre outros) é um moderador de apetite, que eleva a saciedade ao inibir a reabsorção da serotonina, norepinefrina e dopamina, extremamente prescrito na atualidade como coadjuvante no tratamento da obesidade. Pode acarretar midríase, assim recomenda o seu uso com cautela em pacientes portadores de GAP ou história de glaucoma na família³⁶.

Quadro 2 - Classificação dos fármacos que induzem GAAF por via de administração, de acordo com Tripathi, Tripathi e Haggerty¹⁵

Colírio	Midriático	Fenilefrina, tropicamida, atropina, hamoatropina, ciclopentolato.
Fármacos tópicos	Câmara anterior	Acetilcolina, carbacol
	Intranasal	Efedrina, nafazolina, cocaína.
	Periocular	Toxina botulínica
	Aerolizadas	Salbutamol, albuterol, terbutalina, brometo de ipratropium, atropina.
Fármacos sistêmicos	SNA	Efedrina, epinefrina
	SNC	Topiramato, anfetaminas, agentes antidepressivos.
	Diuréticos	Acetazolamina, hidroclorotiazida
	Anticoagulantes	Heparina, warfarina, enoxaparina.
	Outros fármacos	Cotrimazol, Anti-histamínicos H1 e H2.

SNA = sistema nervoso autônomo; SNC = sistema nervoso central.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, o oftalmologista deve procurar não somente tratar a crise de glaucoma, mas também sempre que possível, buscar as suas causas, através de uma cuidadosa anamnese, incluindo o uso recente de medicação. Somente assim será possível estabelecer a estratégia mais adequada para o tratamento de cada paciente, evitando iatrogenias adicionais e atuando eficazmente para a sua mais pronta recuperação. Vários fármacos podem causar GAP em indivíduos suscetíveis (Quadro 2). Geralmente o quadro clínico é reversível se diagnosticado precocemente, uma vez que a elevação aguda da PIO por períodos prolongados, qualquer que seja sua etiologia, pode levar a uma lesão grave e irreversível do disco óptico. De um modo geral a suspensão imediata do fármaco é imprescindível, sendo necessária uma interação com o clínico para que se possam buscar alternativas para o tratamento da doença de base³⁷.

Diferentes mecanismos estão envolvidos, incluindo bloqueio pupilar a qual uma iridotomia periférica pode ser curativa; efusão ciliar ou supracoroidal, ou até mesmo hemorragia vítrea com consequente anteriorização do diafragma iridocristaliniano e redução da câmara anterior, onde nestes casos é necessária intervenção cirúrgica.

Ao prescrever uma medicação o médico, independente da especialidade, precisa estar ciente dos fatores de riscos para glaucoma antes de indicar uma medicação que tenha um potencial para causar, precipitar ou exacerbar doença glaucomatosa, portanto neste pacientes a avaliação do oftalmologista para realização de gonioscopia com intuito de avaliar o seio cameral, diagnosticando potenciais ângulo estreitos, de forma a prevenir maiores complicações, bem como indicar iridotomia profilática nos casos de olhos predispostos e que desenvolveram crise aguda decorrente do uso de alguma das medicações abordadas, principalmente se forem idosos, com redução na eficiência de metabolismo e excreção dos fármacos pelo fígado e rim e que utilizaram a medicação por período longo e naqueles casos em que o

tratamento clínico com a medicação prescrita tem menos risco do que uma intervenção cirúrgica para o tratamento de uma doença específica.

REFERÊNCIAS

- Herzog GN, Pena AS. Iatrogenia ocular, In: Adalmir MD, (editor). Doenças sistêmicas e olho. 1ª ed. Rio de Janeiro: Pirâmide Livro Médico; 1987. p. 285-316.
- Damasceno EF, Resende R. Glaucoma secundário a drogas, In: Almeida HG, Dias JFP, (editores). Glaucoma. 1ª ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000. p. 265-70.
- Mapstone R. Precipitation of angle closure. Br J Ophthalmol 1974;58(1):46-54.
- Caronia RM, Sturm RT, Fastenberg DM, et al. Bilateral secondary angle-closure glaucoma as a complication of anticoagulation in a nanophthalmic patient. Am J Ophthalmol 1998;126(2):307-9.
- Postel EA, Assalian A, Epstein DL. Drug-induced transient myopia and angle-closure glaucoma associated with supraciliary choroidal effusion. Am J Ophthalmol 1996;122(1):110-2.
- European Glaucoma Society. Primitive angle closure. In: Guide for glaucoma, 2ª Ed, Italy. Dogma. 2003.
- Palmer T. Agentes anticolinesterásticos, In: Goodman LS, Gilman A, (editores). As bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 183-96.
- Amendola AC, Milani JAA. Glaucoma e drogas não esteróides, In: Almeida HG, (editor). Glaucomas secundários. 1ª ed. São Paulo: Roca; 1989. p. 191-7.
- Patel KH, Javitt JC, Tielsch JM, et al. Incidence of acute angle-closure glaucoma after pharmacological mydriasis. Am J Ophthalmol 1995;120(6):709-17.
- Pozzi D, Giraud C, Callanquin M. Drugs and closed-angle glaucoma risk. J Fr Ophthalmol 2002;25(1):91-101.
- Zenzen CT, Elliott D, Balok EM, et al. Acute angle-closure glaucoma associated with intranasal phenylephrine to treat epistaxis. Arch Ophthalmol 2004;122(4):655-6.
- Wilcsek GA, Vose MJ, Francis IC, et al. Acute angle closure glaucoma following the use of intranasal cocaine during dacryocystorhinostomy. Br J Ophthalmol 2002;86(11):1312.
- Rho DS. Acute angle-closure glaucoma after albuterol nebu-

- lizer treatment. *Am J Ophthalmol* 2000;130(1):123-4.
14. Ritch R, Lowe RF. Angle closure glaucoma: clinical types. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, (editors). *The glaucomas*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996. p. 1564-8.
 15. Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug Saf* 2003;26(11):749-67.
 16. Lentschener C, Ghimouz A, Bonnichon P, et al. Acute post-operative glaucoma after nonocular surgery remains a diagnostic challenge. *Anesth Analg* 2002;94(4):1034-5.
 17. De Saint Jean M, Bourcier T, Borderie V, et al. Acute closure-angle glaucoma after treatment with ipratropium bromide and salbutamol aerosols. *J Fr Ophthalmol* 2000;23(6):603-5.
 18. Shah P, Dhurjon L, Metcalfe T, et al. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. *BMJ* 1992;304(6818):40-1.
 19. Epstein NE, Goldbloom DS. Oral imipramine and acute angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113(6):698.
 20. Levy J, Tessler Z, Klemperer I, et al. Late bilateral acute angle-closure glaucoma after administration of paroxetine in a patient with plateau iris configuration. *Can J Ophthalmol* 2004;39(7):780-1.
 21. Ng B, Sanbrook GM, Malouf AJ, et al. Venlafaxine and bilateral acute angle closure glaucoma. *Med J Aust* 2002;176(5):241.
 22. Jiménez-Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Zurdo JM. Aggravation of glaucoma with fluvoxamine. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1565-6.
 23. Croos R, Thirumalai S, Hassan S, et al. Citalopram associated with acute angle-closure glaucoma: case report. *BMC Ophthalmol* 2005;5:23.
 24. Zelefsky JR, Fine HF, Rubinstein VJ, et al. Escitalopam-induced uveal effusions and bilateral angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1144-7.
 25. Goldberg LI. Monoamine oxidase inhibitors. Adverse reactions and possible mechanisms. *JAMA* 1964;190:456-62.
 26. Geanon JD, Perkins TW. Bilateral acute angle-closure glaucoma associated with drug sensitivity to hydrochlorothiazide. *Arch Ophthalmol* 1995;113(10):1231-2.
 27. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. *Ophthalmology* 2004;111(7):1275-9.
 28. Krieg PH, Schipper I. Drug-induced ciliary body oedema: a new theory. *Eye*, 1996;10(Pt 1):121-6.
 29. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111(1):109-11.
 30. Trittbach P, Frueh BE, Goldblum D. Bilateral angle-closure after combined consumption of "ecstasy" and marijuana. *Am J Emerg Med* 2005;23(6):813-4.
 31. Yalvac IS, Tamcelik N, Duman S. Acute angle-closure glaucoma associated with latanoprost. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(5):530-1.
 32. Liu M, Lee HC, Hertle RW, et al. Retinal detachment from inadvertent intraocular injection of botulinum toxin A. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):201-2.
 33. Schlote T, Freudenthaler N, Gelisken F. Anticoagulative therapy in patients with exudative age-related macular degeneration; acute angle closure glaucoma after massive intraocular hemorrhage. *Ophthalmologie* 2005;102(11):1090-6.
 34. Sabroe RA, Black AK. Angiotensin-converting enzymes (ACE) inhibitors and angio-oedema. *Br J Dermatol* 1997;136(2):153-8.
 35. Hille K, Hille A, Ruprecht KW. Malignant glaucoma due to drug-related angioedema. *Am J Ophthalmol* 2003;135(2):224-6.
 36. Ballone GJ. Sibutramina. *Psiquweb*. [periódico na internet]. 2005 [citado 2005 Fev 19]; [cerca de 3p.]. Disponível em: www.psiqweb.med.br
 37. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs* 2007;67(1):75-93.