



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**FARMACOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Analine Lins de Medeiros

Camila Kelly Palitot Bandeira

CAMPINA GRANDE - PB

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÉMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS

**FARMACOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

ANALINE LINS DE MEDEIROS

CAMILA KELLY PALITOT BANDEIRA

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado
como requisito para obtenção do grau de
Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Saulo Rios Mariz

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Aganeide Castilho Palitot

Campina Grande-PB

2015

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

M488f

Medeiros, Analine Lins de.

Farmacoterapia em pacientes portadores de glaucoma: uma revisão sistemática / Analine Lins de Medeiros, Camila Kelly Palitot Bandeira. – Campina Grande, 2015.

58 f.; il; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientador: Prof. Saulo Rios Mariz, Dr.

Co-Orientadora: Aganeide Castilho Palitot, Dra.

1.Glaucoma. 2.Farmacoterapia. 3.Reações Adversas. I.Bandeira, Camila Kelly Palitot.
II.Título.

ANALINE LINS DE MEDEIROS

CAMILA KELLY PALITOT BANDEIRA

**FARMACOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado
como requisito para obtenção do grau de
Bacharel em Medicina.

Campina Grande, 17 de Junho de 2015

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Saulo Rios Mariz

Examinadora: Prof^a. Ms. Ana Carolina Borges Loureiro Celino

Examinador: Prof. Dr. Ezymar Gomes Cayana

DEDICATÓRIA

Aos nossos pais, pelo apoio,
dedicação e amor incondicionais. Aos nossos
pacientes, pela confiança e pelos
ensinamentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por ter iluminado esta caminhada.

À UFCG, por nos acolher e proporcionar os meios para a nossa formação profissional.

Ao nosso orientador Dr. Saulo Rios Mariz, pelo suporte no pouco tempo que lhe coube, pelas suas correções e incentivos.

Aos professores, pela dedicação ao ensino.

Aos nossos pais, pela confiança em nós depositada. Somos gratos pela paciência, incentivo, força e, especialmente, pelo carinho.

Aos nossos irmãos, pelo apoio e companheirismo.

Aos nossos amigos, pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas durante a nossa formação.

Aos nossos pacientes, por terem nos ajudado a nos tornar pessoas melhores.

A todos que fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigado.

RESUMO

FARMACOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

O glaucoma é uma doença de etiologia desconhecida caracterizada pela degeneração dos axônios da papila do nervo óptico, podendo levar a cegueira irreversível. Na maioria das vezes, está associado ao aumento da pressão intraocular, sendo este o único fator de risco tratável. O tratamento consiste em manter níveis pressóricos que impeçam o aparecimento ou a progressão de neuropatia óptica. Os hipotensores oculares usados se classificam quanto ao mecanismo de ação, sendo que alguns são mais eficazes e seguros na prática clínica. No entanto, são fármacos que apresentam efeitos adversos locais e/ou sistêmicos consideráveis e de impacto sobre a adesão do paciente ao tratamento. Neste estudo, apresenta-se uma revisão sistemática sobre os fármacos usados no tratamento clínico, com ênfase em seus efeitos adversos locais e/ou sistêmicos.

PALAVRAS-CHAVE: glaucoma, farmacoterapia, reações adversas.

ABSTRACT

PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH GLAUCOMA: A SYSTEMATIC REVIEW

Glaucoma is a disease of unknown etiology characterized by degeneration of axons of the papilla of the optic nerve that can lead to an irreversible blindness. Most often, it is associated to an increased intraocular pressure, being this the only risk factor that is treatable. The treatment consists on maintaining pressure levels that prevent the show up or progression of the optic neuropathy. The ocular hypotensive drugs used are classified due to the action mechanisms, so that some classes of them are more efficient and safe on clinical practice. On the other hand, those drugs display considerable local and/or systemic adverse effects that impacts on patient adherence to the treatment. In this study, we show a systematic review about the drugs used in the clinical therapy, with an emphasis on their local and/or systemic adverse effects.

Keywords: glaucoma, pharmacotherapy, adverse reactions.

LISTA DE TABELAS, QUADRO E GRÁFICO

QUADRO 1 – Artigos selecionados para a revisão.....	32
TABELA 1 – Qualidade dos artigos utilizando os critérios de FIGUEIREDO E NETO modificados (2001).....	32
TABELA 2 – Distribuição dos artigos pelos continentes em que foram realizados os estudos.....	33
TABELA 3 – Distribuição dos artigos segundo o ano em que foram publicados.....	35
TABELA 4 – Distribuição dos artigos de acordo com a especialidade dos periódicos em que foram publicados.....	36
TABELA 5 – Tamanho da amostra dos ensaios clínicos randomizados.....	37
TABELA 6 – Distribuição dos estudos analisados quanto à faixa etária dos pacientes avaliados.....	37
TABELA 7 – Distribuição dos estudos com relação ao seu tempo de realização.....	38
TABELA 8 – Tipos de glaucoma incluídos nos estudos e sua distribuição entre os artigos.....	39
TABELA 9 – Relação dos fármacos segundo suas classes terapêuticas.....	40
TABELA 10 – Apresentação da pressão intraocular média (PIO) no início dos estudos.....	41
TABELA 11 – Distribuição do fármaco segundo grupo farmacológico, pesquisa analisada e redução da PIO alcançada.....	45
FIGURA 1 – Efeitos adversos relatados nos estudos.....	44

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

GPAA = glaucoma primário de ângulo aberto

GPAF = glaucoma primário de ângulo fechado

mmHg = milímetros de mercúrio

OMS = Organização Mundial de Saúde

PG = prostaglandinas

PIO = pressão intraocular

SBG = Sociedade Brasileira de Glaucoma

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1	Fisiopatologia.....	16
3.1.1	Hipertensão Ocular.....	17
3.1.2	Glaucoma Primário de Ângulo Fechado (GPAF).....	17
3.1.3	Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA).....	18
3.1.4	Glaucoma Congênito.....	18
3.1.5	Glaucoma Secundário.....	19
3.2	Diagnóstico.....	20
3.3	Tratamento.....	21
3.3.1	Tratamento Clínico.....	21
3.3.1.1	Bloqueadores beta-adrenérgicos.....	22
3.3.1.2	Agonistas α -2 adrenérgicos.....	23
3.3.1.3	Inibidores da anidrase carbônica.....	24
3.3.1.4	Análogos de prostaglandinas.....	24
3.3.1.5	Parassimpaticomiméticos.....	25
3.3.1.6	Agentes hiperosmóticos (manitol e glicerol).....	25
3.3.2	Tratamento Cirúrgico.....	26

3.3.2.1 Iridotomia periférica, iridectomia e iridoplastia.....	27
3.3.2.2 Trabeculoplastia a laser.....	27
3.3.2.3 Drenagem cirúrgica do glaucoma.....	27
3.3.2.4 Procedimentos ciclodestrutivos.....	27
4 METODOLOGIA.....	28
4.1 Desenho do estudo.....	28
4.2 Objeto do estudo.....	28
4.3 Período do estudo.....	28
4.4 Seleção da amostra.....	28
4.5 Critérios de sistematização para Análise Secundária.....	29
4.6 Estratégia para pesquisa nos bancos de dados.....	29
4.7 Critérios de Sistematização.....	29
4.8 Estratégia para síntese das informações.....	29
4.9 Estratégia para elaboração descritiva das informações.....	30
4.10 Qualidade dos relatos.....	30
4.11 Planejamento Estatístico.....	30
4.12 Conflitos de Interesse.....	30
4.13 Desfecho/Resultados Esperados.....	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
5.1 Caracterização da seleção dos trabalhos.....	31
5.2 Análise dos trabalhos.....	32
5.3 País de origem dos trabalhos.....	33
5.4 Ano de publicação dos trabalhos.....	34

5.5	Especialidade dos periódicos.....	35
5.6	Tamanho da amostra de cada estudo.....	37
5.7	Faixa etária predominante nos estudos.....	37
5.8	Tempo de realização dos estudos selecionados.....	38
5.9	Tipo de glaucoma.....	39
5.10	Fármacos estudados.....	40
5.11	Média da pressão intraocular no início dos estudos.....	41
5.12	Reações adversas aos fármacos avaliados.....	42
5.13	Desfecho clínico.....	45
6	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICE.....	57
	ANEXO.....	58

1. INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma doença que acomete o nervo óptico e as células fotorreceptoras da retina, levando a um dano progressivo desses que culmina com cegueira irreversível se não diagnosticado e tratado precocemente. Pode ser uni ou bilateral e apresenta como principal fator de risco o aumento da pressão intraocular (PIO), que está normal entre 10 e 21 mmHg (SCHOR, 2009). Segundo dados mais recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS), é a segunda causa de cegueira no mundo (12,3%), atrás da catarata, responsável por 47,8% das perdas visuais. Apesar das causas de cegueira no mundo variarem de acordo com as condições socioeconômicas e geográficas de cada população estudada, o glaucoma se mantém como uma de suas principais causas, independente da população avaliada (CONSENSO, 2009).

Dependendo do tipo de glaucoma, a doença pode manifestar sintomas ou ser assintomática. No glaucoma primário agudo de ângulo fechado, ocorre um fechamento anatômico do ângulo da câmara anterior, que resulta em obstáculo à drenagem de humor aquoso. Nesse caso, o paciente apresenta como sintoma mais proeminente a intensa dor nos olhos e pressão ocular elevada. Já no glaucoma primário de ângulo aberto, os sintomas são apresentados mais comumente quando há um grande dano visual (COSTA E NETO, 2006). O diagnóstico baseia-se no aumento da PIO (tonometria), lesão do nervo óptico (fundoscopia) e perda de campo visual (campimetria visual manual ou computadorizada) (JUNIOR, 2004).

O tratamento dependerá do tipo de glaucoma e o principal objetivo é evitar o dano à papila óptica através do controle da PIO. As classes de drogas disponíveis na abordagem terapêutica são: parassimpaticomiméticos, agonistas adrenérgicos, betabloqueadores, inibidores da anidrase carbônica, agentes hiperosmóticos e análogos de prostaglandina. A decisão da droga a ser indicada deve ser feita de acordo com o seu mecanismo de ação, eficácia na diminuição da PIO, custo e efeitos colaterais e/ou adversos, podendo influenciar na adesão do paciente ao tratamento, requerendo rigor ao prescrevê-los (CONSENSO, 2009; COSTA E NETO, 2006).

O glaucoma é uma doença crônica na qual os pacientes precisam de tratamento eficaz por muitos anos com o objetivo de preservar, de forma bem sucedida, a visão. Assim como com qualquer terapia prolongada, é importante que os medicamentos antiglaucomatosos mantenham a segurança e eficácia. Dessa

forma, estudos a longo prazo são essenciais para determinar os efeitos dessa terapia prescrita por um grande período de tempo, fazendo-se necessário, com isso, revisões que abordem esse tema.

Levando-se em consideração o fato de existirem poucos trabalhos em nosso meio que revisem o tratamento farmacológico do glaucoma focando em sua ação e efeitos adversos, destaca-se a importância de realizar uma revisão sistemática acerca do uso dos fármacos antiglaucomatosos na prática clínica.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Elaborar uma revisão sistemática sobre a farmacoterapia do glaucoma no que concerne aos aspectos mais relevantes para a prática clínica de modo a se apresentar uma fonte de informação científica atualizada sobre o tema.

2.2. Objetivos Específicos

a) Identificar as principais drogas utilizadas no tratamento medicamentoso do glaucoma em aspectos clínicos como: indicação terapêutica e efeito sobre a pressão intraocular;

b) Analisar os medicamentos selecionados em aspectos farmacotoxicológicos de modo a catalogar os principais efeitos adversos das drogas antiglaucomatosas, com respectivos mecanismos de ação e possibilidades de interações medicamentosas prejudiciais.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

O glaucoma se caracteriza pela presença de lesões no nervo óptico e nas células fotorreceptoras da retina de forma progressiva. Esse dano é mais sentido na periferia da retina, local onde existem menos células fotorreceptoras da luz, logo menor reserva funcional. Com a morte celular, há o desaparecimento dos axônios, gerando um vazio no nervo óptico representado clinicamente por uma escavação de sua porção central (DELVAL et al., 2013; SCHOR, 2009).

Acredita-se hoje que existam diversos fatores que são importantes para que o glaucoma se instale, tais como idade acima de 40 anos, *diabetes mellitus*, raça negra, nível socioeconômico, diagnóstico de glaucoma na família e altas miopias. É a segunda maior causa de cegueira na população mundial e a mais importante causa de cegueira irreversível no mundo (GONÇALVES et al., 2013; SCHOR, 2009). Em geral, está associado à elevação da pressão intraocular e, na maioria dos casos, não existe doença ocular associada (glaucoma primário) (SALMON, 2011). Essa hipertensão ocular piora a irrigação do nervo óptico, assim como pode dificultar o fluxo axoplasmático. A grande maioria dos pacientes glaucomatosos apresenta pressão ocular acima de 20 mmHg. Pacientes com alterações glaucomatosas típicas e normotensão ocular são classificados como portadores de glaucoma de pressão normal. Já os com pressão elevada sem mudanças oculares típicas do glaucoma são designados como hipertensos oculares (SCHOR, 2009; TAVARES et al., 2014).

Nos Estados Unidos, 2,25 milhões de pessoas maiores de 45 anos têm glaucoma. Segundo dados da OMS, o glaucoma é responsável por 13% da cegueira global e, a cada ano, surgem mais 2,4 milhões de casos novos. A prevalência de cegueira por glaucoma é de 5,2 milhões de pessoas, representando a terceira causa de cegueira no mundo. Acredita-se que em países em desenvolvimento como o Brasil, 80% da cegueira, se detectada e tratada em tempo hábil, poderia ser prevenida ou curada (GONÇALVES et al., 2013, SOUZA et al., 2003). A prevalência de glaucoma varia com a idade e origem étnica, e para caucasianos na faixa etária de aproximadamente por volta dos 45 anos, é entre 2,1% e 3% no glaucoma primário de ângulo aberto e em de 0,3% em glaucoma de ângulo fechado primário. Com a idade de 55 anos, chega a 2,2% e 5% em caucasianos e pode até mesmo elevar-se a 47,8% entre os vietnamitas na mesma faixa etária (PRATA et al., 2014).

Em 2003, o Conselho Brasileiro de Oftalmologia estimava que no Brasil houvesse 900 mil portadores dessa doença e que, provavelmente, 720 mil estavam

assintomáticos, ainda necessitando de diagnóstico (PEREIRA et al., 2014). Nesse país, ainda existe escassez de informações sobre a prevalência de glaucoma. Sakata *et al.* (2007) examinaram 1.636 indivíduos com idade acima de 40 anos. A prevalência de glaucoma neste grupo populacional foi de 3,4% (IC 95% 2,5–4,3), GPAA (Glaucoma Primário de Ângulo Aberto) em 2,4% (IC 95% 1,7–3,2), e de GPAF (Glaucoma Primário de Ângulo Fechado) foi de 0,7% (IC 95% 0,3–1,1) e 12% dos indivíduos apresentaram diagnóstico prévio da doença. Cegueira unilateral devido a glaucoma primário foi observada em sete indivíduos. Negros apresentaram uma taxa maior de cegueira unilateral que brancos (cinco vs. dois casos, respectivamente, $p = 0,014$) (CONSENSO, 2009).

3.1. Fisiopatologia

O principal mecanismo de perda visual no glaucoma é a apoptose de células ganglionares na retina, que leva a afinamento da camada nuclear interna e da camada de fibras nervosas da retina, além da perda de axônios no nervo óptico. O disco óptico torna-se atrófico, com aumento da escavação (SALMON, 2011).

A variação normal da pressão intraocular é de 10 a 21 mmHg, sendo mais elevada nos idosos, com um limite superior de 24 mmHg. A pressão intraocular é determinada pela taxa de produção de humor aquoso e pela resistência ao seu efluxo (fluxo de saída) do olho. O humor aquoso é um líquido transparente que preenche as câmaras anterior e posterior do olho, sua composição é semelhante à do plasma e é produzido pelo corpo ciliar. Ao entrar na câmara posterior, o humor aquoso passa através da pupila para a câmara anterior e, em seguida, para a malha trabecular no ângulo da câmara anterior. Esta é composta por feixes de colágeno e tecido elástico, cobertos por células trabeculares que formam um filtro. A contração do músculo ciliar através de sua inserção no trabeculado aumenta o tamanho dos poros no mesmo e, portanto, a taxa de drenagem do humor aquoso (SALMON, 2011).

O mecanismo da elevação da pressão intraocular é o comprometimento do efluxo de humor aquoso. Quando há uma mínima resistência à saída do aquoso ou em situações em que o olho produz pouco fluido, a pressão é baixa, sendo rara uma PIO elevada decorrente do aumento na produção do aquoso. A resistência à drenagem desse líquido pode ser devido a um bloqueio no sistema pupilar, na malha

trabecular, na esclera ou nos canais de escoamento venoso por onde o aquoso é drenado (VANDER, 2001).

3.1.1. Hipertensão Ocular

Caracteriza-se por elevação da PIO sem anormalidades de disco ou de campo, sendo mais comum que o GPAA. A taxa de desenvolvimento de glaucoma nestes indivíduos é de aproximadamente 1 a 2% ao ano. Os pacientes com hipertensão ocular são considerados suspeitos de terem glaucoma e devem ser submetidos à monitoração regular da PIO, do disco óptico e campo visual. O tratamento consiste na redução da PIO e pode ser realizada através de medicamentos, laser ou cirurgia (TAVARES et al., 2014; SALMON, 2011).

3.1.2. Glaucoma Primário De Ângulo Fechado (GPAF)

Apesar do glaucoma primário de ângulo fechado acometer aproximadamente 1/3 dos pacientes com glaucoma no mundo, esta condição causa a cegueira em um número semelhante ao glaucoma primário de ângulo aberto. Estes números demonstram o grau de agressividade dessa forma da doença, que precisa ser identificada e tratada adequadamente (JUNIOR et al., 2014)

Caracteriza-se por um fechamento anatômico do ângulo da câmara anterior, local onde ocorre a drenagem de humor aquoso. Com isso, a filtração desse torna-se difícil e, por conseguinte, haverá aumento da pressão ocular, sendo essa a única causa do dano. Os sintomas são desencadeados, em geral, com pressões superiores a 40 mmHg e consistem em intensa dor ocular, hiperemia conjuntival, fotofobia e rebaixamento visual por edema de córnea e isquemia retiniana transitória, sintoma que cessa quando a pressão volta aos seus níveis normais. Se não tratado imediatamente, cursa com cegueira em 2 horas de evolução (SCHOR, 2009).

O tratamento primário é clínico e pode consistir em pilocarpina a 2% de 10/10 minutos na primeira hora, seguida de 1 gota de 2/2 horas por 6 horas e, por fim, de 4/4 horas; manitol a 20% (2g/kg de peso, IV, 80 gotas/minuto), ou glicerol a 50% (1,5g/kg de peso via oral) e, depois, 1 comprimido de 6/6 horas; corticosteroide tópico, 1 gota de 4/4 horas; analgésicos, tranquilizantes e antieméticos. O tratamento definitivo é cirúrgico, procedimento realizado apenas após a crise (COSTA E NETO, 2006).

3.1.3. Glaucoma Primário De Ângulo Aberto (GPAA)

É a forma mais comum de glaucoma no Brasil e no mundo. O GPAA é definido pela presença de neuropatia glaucomatosa, ângulo aberto (ausência de alterações estruturais obstrutivas no ângulo de filtração do humor aquoso), ausência de causas secundárias e início da fase adulta. Em geral, o quadro é acompanhado de elevação da pressão intraocular, que piora a irrigação do nervo óptico. A grande maioria dos pacientes glaucomatosos apresenta pressão ocular acima de 20 mmHg, sendo esta um fator de risco para o desenvolvimento da doença (TAVARES et al., 2014).

Neuropatia óptica crônica, progressiva, caracterizada por alterações típicas do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina, com repercussões características no campo visual. Ocorre um processo degenerativo na malha trabecular, que inclui uma deposição de material extracelular dentro da malha, reduzindo a drenagem do humor aquoso, o que aumenta a pressão intraocular. Essa antecede as alterações no disco óptico e no campo visual por meses a anos. Dentre as medicações oculares hipotensoras atualmente disponíveis no tratamento do GPAA, os análogos de prostaglandina são os mais potentes (ALMODIN et al, 2012; CONSENSO, 2009).

3.1.4. Glaucoma Congênito

A doença pode ser subdividida em três tipos: glaucoma congênito primário, condição não hereditária, na qual as anormalidades de segmento são restritas ao ângulo da câmara anterior; anomalias do desenvolvimento do segmento anterior; e uma série de outras condições nas quais as anomalias do desenvolvimento do ângulo estão associadas a outras anormalidades oculares e extraoculares (SALMON, 2011).

É uma condição rara que se manifesta ao nascimento em 50% dos casos. Acredita-se que um em cada mil nascidos vivos apresenta glaucoma congênito. Cerca de 60% dos pacientes são diagnosticados aos 6 meses, 80% a 1 ano de vida, sendo mais frequente no sexo masculino e podendo acometer um ou ambos os olhos. A maioria dos pacientes não o manifestam ao nascimento devido à pequena produção de humor aquoso nos primeiros meses (MARTINEZ e MARTINEZ, 2011).

Na atualidade, não se sabe com certeza o seu mecanismo de surgimento. No feto, o tecido trabecular tem sua origem na crista neural e inicialmente se encontra

atrás da córnea. Durante o desenvolvimento deste tecido, ele se move posteriormente e, ao nascimento, localiza-se no esporão escleral. A migração para trás continua depois do nascimento até o primeiro ano de vida. Em pacientes com glaucoma congênito, essa migração posterior parece estar suprimida (MARTINEZ e MARTINEZ, 2011).

O pediatra suspeita na presença de lacrimejamento, fotofobia, opacidade da córnea e olho de tamanho aumentado. O aumento da pressão intraocular é o sinal cardinal e a escavação do disco óptico é uma alteração relativamente precoce e é a mais importante. É o tipo de glaucoma de pior prognóstico e tratamento mais complexo, onde os casos não tratados evoluem precocemente para cegueira (SALMON, 2011; MAEDA-CHUBACHI, 2011).

O tratamento é sempre cirúrgico e é possível realizar uma goniotomia (corte sobre a rede trabecular), indicada quando não há opalescência significativa da córnea, ou uma trabeculotomia (abertura do canal de Schlemm), procedimento preferido nos casos de opalescência corneana (SALMON, 2011; MARTINEZ E MARTINEZ, 2011).

3.1.5. Glaucoma Secundário

O aumento da PIO que ocorre como manifestação de alguma outra doença ocular é denominado glaucoma secundário. Estas doenças são difíceis de classificar de forma satisfatória. O tratamento envolve o controle da PIO por meios clínicos e cirúrgicos, mas também o controle da doença subjacente, se possível. Existe um grande número de doenças oculares que podem provocar glaucoma, tanto de ângulo aberto como de ângulo fechado. Os principais são (SALMON, 2011 JUNIOR, 2004):

- **Pigmentar:** caracteriza-se por deposição anormal de pigmento na câmara anterior, o que impede o efluxo de humor aquoso. É mais frequente em homens com miopia e entre 25 e 40 anos de idade. Trata-se com miótico ou iridotomia a laser (SALMON, 2011).

- **Pseudoxfoliação:** ocorrem depósitos brancos finos de um material fibrilar na superfície anterior do cristalino, nos processos ciliares, na zônula. Em geral ocorre em pacientes com mais de 65 anos de idade e o tratamento é igual ao do GPAA (CONSENSO, 2014).

- Secundário a alterações no cristalino: por luxação ou intumescência do cristalino. No primeiro, o tratamento pode ser feito através da extração do cristalino ou clínico, como no GPAA, enquanto que o segundo, apenas com a extração (CONSENSO, 2014).

- Secundário a alterações no trato uveal: por uveíte. O tratamento consiste no controle na uveíte e enucleação respectivamente (SALMON, 2011).

Além desses, o glaucoma pode ser secundário a traumatismos, ocorrer após cirurgia ocular, ser induzido por esteroides ou ainda por neovascularização da íris e do ângulo da câmara anterior (SALMON, 2011).

3.2. Diagnóstico

O glaucoma é uma enfermidade que deve ser pesquisada preventivamente em virtude de sua apresentação lenta e silenciosa, com poucos pacientes notando a perda gradativa da visão periférica (SCHOR, 2009).

Quando o paciente percebe que sua visão está comprometida, geralmente há um déficit visual irreversível. Sendo assim, os exames de escolha para o diagnóstico do glaucoma são fundoscopia e campimetria. A análise do nervo óptico é feita através da fundoscopia, exame que permite a visualização da escavação da papila. O campo visual é avaliado através da campimetria que pode ser tanto manual quanto computadorizada. O nervo óptico normal apresenta relação com sua escavação central de até 30% de seu diâmetro, sendo, nesses casos considerada uma escavação fisiológica. Uma escavação a partir de 40% de seu diâmetro total é sugestiva de glaucoma (SCHOR, 2009).

A elevação da PIO não é definidora de doença, apenas fator de risco, uma vez que pode existir glaucoma com PIO normal. No entanto, como se trata de um fator de risco que pode ser controlado, deve-se realizar a tonometria para mensuração da PIO. O aparelho mais usado na prática é o tonômetro de aplanção de Goldmann, considerado padrão-ouro para mensuração da PIO. Ao tocar a córnea do paciente anestesiada previamente, esse equipamento produz semicírculos visualizados pelo examinador com a luz azul, através da lâmpada de fenda. Quando a córnea é aplanada, os semicírculos se unem formando um círculo, momento no qual pode ser lida a PIO (ARGONEZ et al., 2010).

Como é necessário o comprometimento de pelo menos 50% da camada de fibras nervosas da retina para que ocorra o início da repercussão da doença no

campo visual, o paciente que procura o médico somente após instalação dessas alterações pode já ter sério comprometimento visual. Quanto mais cedo o diagnóstico, maior a chance de manter a visão do paciente com o tratamento (GONÇALVES et al., 2013).

3.3. Tratamento

Como a pressão intraocular é o único fator de risco tratável, essa continua sendo o foco para a terapêutica, com fortes evidências de que o controle da PIO pode retardar a progressão em pacientes com glaucoma e a normalização da PIO em pacientes com hipertensão ocular pode atrasar ou mesmo prevenir o desenvolvimento de glaucoma primário de ângulo aberto (SALMON, 2011).

A necessidade de tratamento dos suspeitos de fechamento angular primário é questionável, pois existem dados limitados sobre a história natural da doença, e não existe estudo clínico adequado para verificar a relação eficácia vs. segurança da iridectomia ou outra modalidade terapêutica. Na maioria dos casos de GPAA, a terapêutica inicial baseia-se na utilização de drogas hipotensoras oculares. Recomenda-se iniciar o tratamento com monoterapia tópica, visando alcançar a PIO alvo, que é aquela considerada baixa o suficiente para evitar o estabelecimento ou progressão do dano glaucomatoso (CONSENSO, 2009).

3.3.1. Tratamento Clínico

Sendo assim, as classes de hipotensores oculares usadas são: betabloqueadores, mióticos, agonistas adrenérgicos, prostaglandinas, inibidores da anidrase carbônica e agentes hiperosmóticos. O paciente deve receber inicialmente tratamento farmacológico com medicações tópicas (colírios). A escolha da droga inicial deve ser individualizada, utilizando-se, preferencialmente, os análogos de prostaglandina ou um betabloqueador tópico. Se a PIO ideal não for atingida, deve-se associar outra droga ou trocar a atual. A terapia tópica combinada possui um excelente efeito em pacientes não controlados pela terapia isolada, sendo indicada, portanto, quando a monoterapia não foi efetiva no controle da PIO após duas tentativas consecutivas com drogas distintas, afinal essa forma é mais suscetível ao desenvolvimento de efeitos adversos (CONSENSO, 2009).

No entanto, é mister observar que tais fármacos têm alguma absorção sistêmica, podendo provocar efeitos adversos, já que uma porção variável do

fármaco é absorvida pelo ducto nasolacrimal, ganhando o plexo nasal e a circulação sistêmica (SALMON, 2011; CONSENSO, 2009). Com o objetivo de diminuir a absorção sistêmica dos medicamentos quando de sua instilação, independente da droga de escolha, deve ser recomendada a oclusão mecânica dos pontos lacrimais, com compressão do canto nasal dos olhos, na base do nariz (SCHOR, 2009).

Abaixo, seguem as classes de fármacos, com seus mecanismos de ação e possíveis efeitos adversos:

3.3.1.1. Bloqueadores beta-adrenérgicos

As preparações atualmente disponíveis incluem: maleato de timolol (0,25% e 0,5%), betaxolol (0,25% e 0,5%), levobunolol (0,25% e 0,5%), metipranolol (0,3%) e carteolol (1%) para uso por duas vezes por dia e gel de maleato de timolol (0,1%, 0,25% e 0,5%) para aplicação uma vez ao dia pela manhã (SALMON, 2011).

Esses fármacos têm sido utilizados desde a década de 1970 (KONSTAS et al., 2013). O mais prescrito é o maleato de timolol que foi por muito tempo considerado, em todo o mundo, a droga de primeira escolha para o tratamento de GPAA, conseguindo uma redução da PIO de 25%. Hoje, continua a ser a droga de escolha no mundo para o controle do GPAA pela sua eficácia, menor custo e maior disponibilidade. Pode ser usado tanto de forma isolada, quanto em associação (ARGONEZ et al, 2010; PLAGER et al., 2009).

Essa classe atua inibindo a produção de humor aquoso ao se ligar aos beta-receptores do epitélio ciliar (COSTA E NETO, 2006). Existem dois tipos de betabloqueadores tópicos: os não seletivos e os seletivos. Os agentes não seletivos ligam-se aos receptores β_1 e β_2 , como maleato de timolol e carteolol. O antagonista β_1 seletivo, que é o betaxolol, é menos eficaz que os não seletivos porque os betarreceptores do olho são predominantemente do subtipo β_2 . Entretanto, como os receptores β_1 são encontrados preferencialmente no coração enquanto que os β_2 estão em maior quantidade no pulmão, o betaxolol provoca menos problemas respiratórios. No olho, os tecidos-alvo são o epitélio e os vasos sanguíneos do corpo ciliar, nos quais os receptores β_2 representam 75-90% da população total. Ainda não está claro como o betabloqueio diminui a produção do humor aquoso e reduz a PIO (HENDERER E RAPUANO, 2011).

Estas drogas são contraindicadas na presença de condições respiratórias (exceto betaxolol), como asma e enfisema, e em doentes com doença

cardiovascular isquêmica, já que reduzem a frequência cardíaca, além de hipotensão arterial e dislipidemia (DELVAL et al., 2013). Estudos farmacocinéticos mostraram que o maleato de timolol é ligeiramente absorvido pela circulação sistêmica, o que implica em vários efeitos adversos sistêmicos. No globo ocular pode aparecer visão turva, irritação, alergia, anestesia corneana, ceratite punteada e olho seco (ARGONEZ et al, 2010; CORDOVIL, et al 2007). Além disso, os efeitos adversos do segmento anterior, incluindo sensação de picada, queimação e turvação visual, diferem entre as diferentes formulações de timolol, sendo mais relatados com o uso de solução genérica de maleato de timolol em gel enquanto que com timolol hemi-hidratado a ocorrência desses é menor em virtude dessa apresentação não conter o sal maleato em sua fórmula (SONTY, 2009).

3.3.1.2. Agonistas α 2-adrenérgicos

A apraclonidina apresenta-se na forma de solução oftálmica 0,5% para ser administrada três vezes ao dia e, também, a 1%, apresentação usada antes e após o tratamento a laser. Atua diminuindo a produção de humor aquoso sem efeito sobre o efluxo, sendo útil na prevenção do aumento da PIO após tratamento a laser no seguimento anterior e por curto período nos casos refratários. Seu uso prolongado está relacionado à taquifilaxia e conjuntivite folicular (SALMON, 2011, ARGONEZ et al., 2010). É relativamente seletivo e não atravessa a barreira hematoencefálica. Em crianças, pode ocorrer ainda xerostomia, sonolência, fadiga e depressão respiratória (CONSENSO, 2009).

A brimonidina (solução a 0,2% administrada duas vezes ao dia) provou ser um efetivo e seguro agente para controle em longo prazo do glaucoma e da hipertensão ocular. O mecanismo pelo qual esta droga reduz a PIO é principalmente pela diminuição da produção de humor aquoso e, em menor importância, pelo aumento da drenagem uveoescleral. Sua eficácia quando usada duas vezes ao dia é comparada à do maleato de timolol 0,5%, sendo considerada uma efetiva opção para monoterapia, terapia adjuvante e de substituição. É ainda considerada eficaz na prevenção da elevação da PIO após aplicação de laser na câmara anterior. Alguns efeitos adversos oculares são mais frequentes quando comparados com outras drogas, como xeroftalmia, edema palpebral e sensação de ardor (ABUD et al., 2012).

3.3.1.3. Inibidores da anidrase carbônica

Utilizados em preparações tópicas (brinzolamida e dorzolamida) e sistêmicas (acetazolamida, metazolamida, diclorfenamida e etorzolamida), ao inibirem a enzima presente no corpo ciliar, impedem a secreção de bicarbonato, conseqüentemente reduzindo a produção de humor aquoso (ARGONEZ et al., 2010; COSTA E NETO, 2006). Têm como efeitos adversos ardência ocular, distúrbio do paladar (sabor amargo) transitório, blefaroconjuntivite alérgica, turvação visual, ceratite, fadiga e parestesia (CONSENSO, 2009). No entanto, quando o tratamento tópico é insuficiente e na presença de PIO muito elevada que necessita de controle imediato no glaucoma agudo, usa-se os inibidores sistêmicos como a acetazolamida (COSTA E NETO, 2006).

A utilização sistêmica é preferida por curtos períodos de tempo devido aos efeitos indesejáveis variados: parestesias em extremidades, anorexia, perda de peso, náuseas, desconforto abdominal, diarreia, depressão mental por acidose metabólica e hipocalcemia, perda da libido e cálculos renais (oxalato e fosfato de cálcio) (ARGONEZ et al., 2010; COSTA E NETO, 2006).

3.3.1.4. Análogos de prostaglandina

Os análogos de prostaglandina são agentes de primeira linha ou adjuvantes altamente efetivos e as soluções mais usadas são: latanoprost (0,005%), bimatoprost (0,003%) e travoprost (0,004%), cada uma delas aplicada uma vez ao dia, no período da noite (SALMON, 2011).

As prostaglandinas (PG) são produzidas a partir de ácidos graxos essenciais em resposta a um estímulo neural ou hormonal pela maioria das células, inclusive as do olho. Há secreção pelas células trabeculares de PGE₂, PGF₂ e 6-ceto-PGF₁α. O efeito hipotensor ocular das PG é resultante do aumento do fluxo uveoescleral através do relaxamento do músculo ciliar e do tecido conjuntivo, reduzindo, por sua vez, a resistência da via uveoescleral. Pouco ou nenhum efeito destas substâncias foi detectado sobre a produção do humor aquoso ou sobre a facilidade de escoamento do humor aquoso pela rede trabecular. As PG, em especial as congêneres da PGF₂α, são os agentes oculares tópicos mais potentes e eficazes na redução da PIO em olhos normais e glaucomatosos (SANTOS et al., 2009).

Estes fármacos ganharam popularidade devido à sua eficácia na redução da PIO em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto ou hipertensão ocular,

com menos efeitos adversos sistêmicos se comparado com algumas outras medicações (TRAVERSO et al., 2010; PARMAKSIZ et al., 2006). No entanto, podem provocar hiperemia conjuntival, hiperpigmentação da pele periorbitária, crescimento de cílios e escurecimento permanente da íris, quebra da barreira hematoaquosa, edema macular, além de efeitos sistêmicos como reativação de ceratite herpética, dispneia e asma (CENTOFANTI et al., 2006; CONSENSO, 2009).

3.3.1.5. Parassimpaticomiméticos

Fármacos também designados como mióticos que podem ser de ação direta (agentes colinérgicos como a pilocarpina) ou ação indireta (agentes anticolinesterásicos como a fisostigmina). Esses agentes atuam basicamente diminuindo a resistência da saída do humor aquoso e são muito usados no glaucoma de ângulo estreito em virtude de promoverem abertura do seio ciliar através da miose que provocam. São também úteis no glaucoma de ângulo aberto devido a aumentarem as malhas do trabeculado através da contração do músculo ciliar causada por eles. A pilocarpina, encontrada em soluções de 0,5% a 6% e instilada até quatro vezes ao dia ou em gel a 4% aplicada ao deitar, não é comumente usada desde o advento dos análogos de prostaglandina, mas pode ser útil em alguns pacientes (COSTA E NETO, 2006; SALMON, 2011).

Têm como efeitos indesejáveis a acomodação, induzindo miopia, deslocamento de retina, sinéquias, catarata, cisto de íris, barreira hematoaquosa, cefaleia, salivação, sudorese, diarreia e broncoespasmo (COSTA E NETO, 2006; CONSENSO, 2009).

3.3.1.6. Agentes hiperosmóticos

Seu mecanismo hipotensor baseia-se no aumento da osmolaridade sanguínea e provocam saída de água do compartimento intracelular, que é a forma como o olho se comporta nesse caso (COSTA E NETO, 2006). O efeito dura até a droga hiperosmótica ser eliminada do plasma, no entanto, pode ter como efeitos indesejáveis: insuficiência cardíaca congestiva, dor de cabeça, hemorragia subdural e subaracnóide, retenção urinária e hiperglicemia (ARGONEZ et al., 2010). O uso dessas drogas é limitado no tratamento crônico, afinal, após um tempo de uso, deixará de haver um gradiente osmótico. Seu uso tem indicação imediata no glaucoma agudo, podendo ser usadas antes da cirurgia e são contraindicados em

insuficiência cardíaca, anúria, desidratação e edema pulmonar agudo (COSTA E NETO, 2006).

A glicerina (glicerol) oral sob a forma de uma solução a 50% é agente hiperosmótico mais usado, porém deve ser administrada com cautela em pacientes diabéticos. As alternativas são isossorbida oral e ureia ou manitol intravenosos (SALMON, 2011).

Além dos efeitos citados de todas as classes de drogas, alterações do filme lacrimal e superfície ocular são encontradas com frequência em usuários crônicos de drogas antiglaucomatosas. Tais efeitos podem interferir na adesão ao tratamento e controle em longo prazo da PIO (BAFFA et al., 2008).

Apesar da variedade de classes e fármacos, muitos pacientes não conseguem ser controlados com um único hipotensor ocular tópico; uma medicação adicional deve ser prescrita ou o paciente deve trocar para um diferente agente hipotensor. Quando há necessidade da associação, devem ser utilizadas substâncias com mecanismos de ação diferentes. Existem as seguintes combinações fixas: timolol/dorzolamida, timolol/brimonidina, timolol/latanoprost, timolol/bimatoprost, timolol/travoprost. (CONSENSO, 2009)

Contudo, a administração de múltiplas drogas pode ser inconveniente para os pacientes e ser negativa na adesão ao tratamento. Portanto, a diretriz da Sociedade Europeia de Glaucoma orienta que se a primeira escolha como monoterapia sozinha não é efetiva para a redução da PIO ou não é bem tolerada, é preferível trocar para qualquer outro agente tópico que possa ser iniciado como monoterapia e, só então, optar por uma terapia combinada (FRISTRÖM E UUSITALO, 2010).

3.3.2. Tratamento Cirúrgico

Apesar do desenvolvimento de novas drogas que produzem maior redução da pressão intraocular, em algumas situações o tratamento medicamentoso não é suficiente para estacionar o processo de progressão glaucomatosa. Nessas situações, o tratamento cirúrgico se faz necessário (CONSENSO, 2009).

3.3.2.1. Iridotomia periférica, iridectomia e iridoplastia

São procedimentos úteis no bloqueio pupilar no glaucoma de ângulo fechado já que é superado de forma satisfatória ao formar-se uma comunicação direta entre

as câmaras anterior e posterior, o que elimina a diferença de pressão entre elas (PRATA et al., 2014).

Recorre-se à iridectomia cirúrgica periférica quando a iridotomia a laser é inefetiva, enquanto que a iridoplastia periférica é preferível em alguns casos de fechamento angular agudo, quando não é possível controlar a PIO por meios clínicos ou fazer a iridotomia com laser. Há um risco de 30% de formação de sinéquias anteriores periféricas e elevação crônica da PIO (SALMON, 2011).

3.3.2.2. Trabeculoplastia a laser

Facilita o efluxo de humor aquoso em virtude de seus efeitos sobre a malha trabecular. Pode ser empregada como tratamento inicial do GPAA. Na maioria dos casos, a PIO retorna gradualmente ao nível observado antes do tratamento em 2 a 5 anos. Apresenta efeitos adversos menores que os demais procedimentos cirúrgicos (TAVARES et al., 2014; CONSENSO, 2009).

3.3.2.3. Drenagem cirúrgica do glaucoma

Pode proporcionar uma redução mais acentuada da pressão intraocular. Um exemplo é a trabeculectomia, procedimento mais usado para desviar os canais fisiológicos de drenagem, possibilitando o acesso direto da câmara anterior para os tecidos conjuntivos e orbitários. A principal complicação é a fibrose dos tecidos episclerais, causando o fechamento da nova via de drenagem (SALMON, 2011).

3.3.2.4. Procedimentos ciclodestrutivos

Casos selecionados para esses procedimentos são aqueles com glaucomas refratários e prognóstico visual reservado como glaucoma neovascular, associado à ceratoplastia penetrante, congênito, associado a uveítes, entre outros. As técnicas mais utilizadas atualmente são: ciclocrioterapia, ciclofotocoagulação transescleral com laser de diodo e ciclofotocoagulação endoscópica com laser de diodo (CONSENSO, 2009).

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho do estudo

Essa pesquisa consiste em uma Revisão Sistemática a partir de 16 artigos sobre a farmacoterapia do glaucoma, utilizando-se estudos originais com análise secundária de dados.

4.2. Objeto do estudo

Artigos sobre farmacoterapia do glaucoma e efeitos adversos. A pesquisa foi realizada por meio da busca de artigos científicos nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana do Caribe (LILACS) e Biblioteca Cochrane publicados de janeiro de 2006 a abril 2015.

4.3. Período do estudo

A pesquisa bibliográfica e a seleção dos artigos foram realizadas do período de janeiro a abril de 2015.

4.4. Seleção da amostra

A amostra foi selecionada a partir dos critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

- Estudos publicados no período de Janeiro/2006 a Abril/2015;
- Ensaio clínico;
- Publicações nos idiomas Inglês, Espanhol ou Português;
- Estudos com objetivo principal ou secundário de analisar a farmacoterapia do glaucoma no que concerne ao uso clínico dos medicamentos e efeitos adversos.

Critérios de exclusão:

- Publicações na forma de Relato de Caso, Anais de Congresso e Abstracts, Respostas ou Comentários de Artigos Originais;
- Artigos cujo tema principal fosse o tratamento cirúrgico do glaucoma.

4.5. Critérios de sistematização para Análise Secundária

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados seguirá o modelo preconizado por Figueiredo e Tavares-Neto (2001) adaptado.

4.6. Estratégia para pesquisa nos bancos de dados

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas foi feita inicialmente por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal: ***glaucoma, efeitos adversos, farmacoterapia e interações medicamentosas (Glaucoma, Adverse Events, Pharmacotherapy e Drugs Interactions)***. Porém, em virtude da quantidade escassa de artigos, montante inadequado para uma revisão, restringiu-se os descritores a glaucoma, farmacoterapia e efeitos adversos.

4.7. Critérios de Sistematização

Todos os artigos buscados no MEDLINE (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana do Caribe (LILACS) e Biblioteca Cochrane com os descritores e período determinados, com resumo e texto disponível na íntegra, na língua inglesa, espanhola e portuguesa foram inicialmente incluídos.

Todos os resumos foram lidos, em separado, pelas duas autoras; cada autora selecionou os trabalhos que considerou relevantes para a revisão; os títulos selecionados pelas duas foram incluídos; os títulos não selecionados por nenhuma das duas autoras foram excluídos; os títulos selecionados por apenas uma das autoras foram reavaliados por ambas e foi decidido se entrariam na revisão.

4.8. Estratégia para síntese das informações

Todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelas autoras. Em seguida, foram indexadas ao banco de dados as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados que foram de relevância para a revisão.

O banco de dados sistematiza as informações coletadas dos trabalhos (Apêndice 1).

4.9. Estratégia para elaboração descritiva das informações

As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram analisadas e se criou um corpo de texto.

4.10. Qualidade dos artigos

Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e Tavares-Neto, 2001.

A partir da quantidade de variáveis presentes, utilizando a Ficha de Sistematização de Dados, os artigos receberiam uma das seguintes classificações:

- Classe A (excelente): 100% das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): de 76 a 99% das variáveis;
- Classe C (regular): de 51 a 75% das variáveis;
- Classe D (ruim): 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

4.11. Planejamento Estatístico

Após a coleta e seleção qualitativa dos dados dos artigos, implantou-se os mesmos em uma planilha e foi realizada análise descritiva.

4.12. Conflitos de Interesse

Não houve qualquer conflito de interesses entre os envolvidos no estudo.

4.13. Desfecho/Resultados Esperados

Desfecho Primário

Evidenciar os principais fármacos antiglaucomatosos prescritos na prática clínica.

Espera-se encontrar, como principais medicações, análogos de prostaglandina e betabloqueadores, identificando-se a classe mais eficaz, além do relato de efeitos adversos oriundo dessas drogas e das demais presentes nos estudo.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização da seleção dos trabalhos

Inicialmente foram analisados artigos publicados entre o período de Janeiro de 2006 a abril de 2015, selecionados no período compreendido entre Janeiro de 2015 a Abril de 2015 nos bancos de dados do MEDLINE (PubMed), SciELO, LILACS e Biblioteca Cochrane, que abordassem a farmacoterapia do glaucoma no que concerne ao uso clínico dos medicamentos e efeitos adversos.

Durante a pré-seleção dos artigos, primeiramente decidiu-se introduzir na chave de busca da Biblioteca Virtual em Saúde os descritores glaucoma, efeitos adversos e farmacoterapia e/ou interações medicamentosas, porém não se encontrou artigos suficientes para uma revisão. Então, esses descritores de assunto foram restritos a glaucoma, farmacoterapia e efeitos adversos, em que se encontrou 3.097 artigos. Restringindo quanto ao ano da publicação (2006 a 2015), foram achados 825 artigos, dos quais apenas 2 apresentavam classificação inicial de ensaio clínico randomizado, 15 coortes, 27 caso-controle, 184 relatos de caso e 527 artigos sem classificação. Usando como critérios restritivos o idioma de publicação (inglês, português e espanhol), estudos em humanos e excluindo artigos cujo tema principal abordasse cirurgia, encontraram-se 261 artigos a terem seus resumos lidos de forma cegada por ambas as autoras. Ao final da seleção por ambas autoras e após excluir os artigos que não se encontravam disponíveis na íntegra, bem como os que não se adequavam ao estudo, obteve-se uma amostra de 16 (dezesesseis) artigos.

Dentre os artigos pesquisados por meio dos seguintes descritores, foram selecionados os apresentados no Quadro 1.

Autores	Ano de publicação
<i>MAEDA-CHUBACHI, T. et al</i>	2011
<i>CENTOFANTI, M. et al.</i>	2006
<i>GARCÍA-FEIJOO, J. M. et al.</i>	2006
<i>DELVAL, L. et al.</i>	2013
<i>GUTIERREZ-DIAZ, E. et al.</i>	2014
<i>PARMAKSIZ, S. et al.</i>	2006
<i>KONSTAS, A. G. P. et al.</i>	2013
<i>TRAVERSO, C. E. et al.</i>	2010
<i>KATZ, L. J. et al.</i>	2010
<i>FRISTRÖM, B.; UUSITALO, H.</i>	2010
<i>PLAGER, D. A. et al.</i>	2009
<i>SONTY, S. et al.</i>	2009
<i>DAY, G. D., HOLLANDER, A. D.</i>	2008
<i>CANTOR, B. L. et al.</i>	2008
<i>CHABI, A. et al.</i>	2012
<i>WILLIAMS, R. D. et al.</i>	2008

* Ensaio Clínicos Randomizados

5.2. Análise dos trabalhos

A análise foi feita de acordo com a sistematização apresentada nos artigos segundo critérios de Figueiredo e Neto (2001) modificados. Entre os 16 artigos selecionados, pode-se perceber que não houve predominância de classes, conforme apresentado na Tabela 1 que trata sobre a qualidade dos artigos selecionados.

TABELA 1 – Qualidade dos artigos utilizando os critérios de FIGUEIREDO E NETO modificados (2001)

Análise do trabalho	Nº de artigos	% de artigos
Classe A	08 artigos	50,0%
Classe B	08 artigos	50,0%
Classe C	---	---
Classe D	---	---
Classe E	---	---
Total	16 artigos	100%

Uma vez que os estudos selecionados se encontram com uma classificação satisfatória em relação à sua qualidade de elaboração (Classes A e B), respondendo a grande parte das variáveis propostas, conclui-se, assim, que eles apresentam adequabilidade ao objetivo deste trabalho. A seleção dos estudos foi restrita a ensaios clínicos randomizados, pois esses representam, dentre os estudos individuais, o padrão-ouro para a avaliação de intervenções terapêutico-preventivas.

A randomização permite, quando adequadamente implantada, um método extremamente eficaz para o controle de erros sistemáticos, assegurando que os grupos fiquem balanceados de forma que a única diferença entre esses sejam as intervenções experimentais e o controle. Caso ocorram diferenças no evento desses desfechos ao final do estudo, essas diferenças podem ser atribuídas ao tratamento experimental.

5.3. País de origem dos trabalhos

Dentre os artigos selecionados, observou-se uma distribuição geográfica variada, com a maior parte proporcionalmente tendo sido realizado nos Estados Unidos (8 artigos – 50,0%). Na tabela 2, observa-se a distribuição dos artigos de acordo com o continente em que o estudo foi realizado.

TABELA 2 – Distribuição dos artigos pelos continentes em que foram realizados os estudos

Continente de origem do estudo	Nº de artigos	% de artigos
Europa	07 artigos	43,7%
América		
América do Norte	08 artigos	50,0%
América do Sul	---	---
Ásia	01 artigo	6,3%
África	---	---
Oceania	---	---
Total	16 artigos	100%

A população envolvida nos estudos usados neste trabalho foi de nacionalidades diversas e concentra-se na população norte-americana, sendo o segundo lugar constituído por países europeus. Isso pode ser devido à distribuição de renda diferente, com esses países sendo, em sua maioria, classificados como desenvolvidos, realizando, assim, maiores investimentos em educação e apresentando mais recursos para a realização de pesquisas. Além disso, em grande parte, os laboratórios farmacológicos são situados nesses locais, o que facilita o apoio na realização de estudos.

Outro dado que se percebe é a pequena quantidade de estudos em populações subdesenvolvidas, em que existe um número significativo de pessoas

com perda visual irreversível decorrente do glaucoma. Isso mostra a precariedade no rastreamento, bem como pode indicar a falta de esclarecimento da população. No Brasil, país emergente, faltam dados acerca da doença, que se encontra subnotificada (CONSENSO, 2009). É mister, portanto, campanhas que esclareçam a população acerca da doença e a realização de um rastreamento e notificação para se montar uma base de dados sobre a doença.

Outro aspecto importante a ser comentado é o fato da subnotificação dos eventos adversos. Acredita-se que alguns pacientes não correlacionem a presença desses ao uso do medicamento, o que acontece principalmente com os efeitos sistêmicos, impedindo a notificação adequada. Além disso, outros que conseguem fazer essa relação preferem não retornar ao médico por falta de vontade, por medo do comentário que o profissional possa fazer ou ainda por descrença no tratamento, interrompendo seu uso de forma inapropriada. Outra falha na notificação pode estar ainda no fato dos profissionais que não estão atualizados com relação à farmacoterapia das medicações não perceberem que a queixa do paciente advém do uso do fármaco.

Apesar do conhecimento que a raça negra é um fator de risco para a doença (CONSENSO, 2009; GONÇALVES et al., 2013; SCHOR, 2009), não se pode concluir isso com os estudos, pois as etnias presentes neles não foram especificadas. Logo, não se pode concluir, através desta revisão, se existe alguma influência étnica na eficácia e tolerabilidade das drogas.

5.4. Ano de publicação dos trabalhos

Como critério de seleção dos artigos, restringiu-se o ano de publicação entre 2006 e 2015. Desses, apenas não se encontraram presentes nesta revisão artigos publicados nos anos de 2007 e 2015 em virtude dos publicados nesses anos não se adequarem a todos os critérios de inclusão da pesquisa. Na tabela 3, observa-se a distribuição dos artigos quanto ao ano de publicação.

TABELA 3 – Distribuição dos artigos segundo o ano em que foram publicados

Ano de publicação	Nº de artigos	% de artigos
--------------------------	----------------------	---------------------

2014	01 artigo	6,3%
2013	03 artigos	18,7%
2012	01 artigo	6,3%
2011	01 artigo	6,3%
2010	03 artigos	18,7%
2009	02 artigos	12,5%
2008	02 artigos	12,5%
2006	03 artigos	18,7%
Total	16 artigos	100%

A seleção dos estudos desde 2006 até os dias atuais foi feita visando à análise dos dados mais recentes na literatura acerca da farmacoterapia do glaucoma, tornando o estudo mais acessível e com maior relevância para a prática clínica hodierna.

Dentre os 16 artigos, observou-se que a maioria (10 artigos – 62,5%) foram publicados desde Janeiro de 2006 até Junho de 2010. Nenhuma relação verídica foi extraída desse fato, porém se questionou se isso teria acontecido em virtude de não terem surgido novos fármacos nos últimos anos, o que levaria à redução das pesquisas nessa área. Por outro lado, analisando os anos das publicações com as determinadas classes atribuídas com a análise de Figueiredo e Neto (2001) adaptada, observa-se que, proporcionalmente, os artigos publicados de Julho de 2010 até os dias atuais (6 artigos – 37,5%) apresentam mais Classe A como classificação (3 artigos – 50%) que os demais publicados antes desse período (dos 10 artigos, apenas 4 apresentaram Classe A como classificação – 30,8%), o que mostra uma adequação maior ao objetivo do estudo.

5.5. Especialidade dos periódicos

A especialidade dos periódicos predominante entre os artigos foi a Oftalmologia, com 12 artigos (75,0%) publicados em revistas abordando essa temática. Desses, 1 periódico (6,3%) era restrito à Oftalmologia Pediátrica e outro à Farmacologia Oftalmológica (6,3%). As demais especialidades estão demonstradas na tabela 4 que mostra a quantidade de artigos de acordo com a especialidade do periódico responsável por sua publicação.

TABELA 4 – Distribuição dos artigos de acordo com a especialidade dos periódicos em que foram publicados

Especialidade do periódico	Nº de artigos	% de artigos
Oftalmologia	12 artigos	75,0%
Farmacologia	03 artigos	18,7%
Clínica Médica	01 artigos	6,3%
Total	16 artigos	100%

Através deste trabalho, percebe-se que tal tema é pouco abordado pela Farmacologia/Bioquímica, bem como pela Clínica Médica, uma vez que a maioria dos artigos pertencem a revistas cuja especialidade era a Oftalmologia. Sendo assim, pode-se conjecturar que o fato de não se ter encontrado artigos que abordassem a interação medicamentosa, bem como a descrição da ação dos medicamentos pode advir da escassez de trabalhos cuja especialidade principal fosse a farmacologia como um todo e não aspectos pontuais da farmacoterapia como efeitos adversos. Dessa forma, com mais publicações abordando o mecanismo de ação dos fármacos e suas possíveis interações medicamentosas, haveria uma contribuição mais significativa no momento da prescrição, individualizando o paciente de acordo com sua necessidade e suas condições de saúde, melhorando a adesão ao tratamento e o controle da doença com minimização de efeitos deletérios com o uso do medicamento.

Dentre os periódicos das publicações, apenas 3 apresentaram concordância entre os artigos: o *American Journal of Ophthalmology* que foi o de maior prevalência, responsável pela publicação de 4 artigos (25,0%), o *Current Medical Research and Opinion* que foi o periódico de 3 artigos (18,7%) e *British Journal of Ophthalmology*, que publicou 2 artigos (12,5%). Os demais ensaios clínicos (7 estudos – 43,8%) foram publicados em outros periódicos. A maior prevalência desses pode ser devido ao fato deles apresentarem um webqualis mais elevado quando comparado aos demais, denotando melhor qualidade, com todas as 3 publicações apresentando classificação A2. Os outros periódicos detêm webqualis inferior a B1, com exceção do *Acta Ophthalmologica* que também é classificado como A2. Não se encontrou a classificação de 2 publicações: *Journal of Clinical Ophthalmology* e *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*.

5.6. Tamanho da amostra de cada estudo

Com relação à quantidade de indivíduos estudados, observa-se a sua distribuição na tabela 5.

TABELA 5 – Tamanho da amostra dos ensaios clínicos randomizados

Tamanho da amostra	Nº de artigos	% de artigos
1 a 49 pessoas	05 artigos	31,3%
50 a 99 pessoas	03 artigos	18,7%
≥ 100 pessoas	08 artigos	50,0%
Total	16 artigos	100%

A metade dos estudos (08 artigos) foi realizada com uma amostra superior a 100 pessoas. Isso é um dado que reforça a qualidade dos trabalhos, afinal, quanto maior o n, mais bem representada será a população geral. Porém, entende-se a dificuldade em alcançar n significativo na outra metade dos trabalhos (8 artigos). Muitos indivíduos se recusam a participar de pesquisas devido a uma maior periodicidade e controle mais rígido de seu tratamento, bem como há os critérios de inclusão que restringem muito a amostra. Além disso, as questões éticas, fundamentais em estudo em humanos, contribuem para a redução do n final.

5.7. Faixa etária predominante nos estudos

A faixa etária incluída nas pesquisas não é apresentada de modo exato em cada artigo, mas parecem ter ocorrido dois polos distintos, principalmente em virtude do tipo de glaucoma abordado em cada uma, como se percebe na tabela 6 que representa a distribuição dos indivíduos com relação à faixa etária predominante apresentada nos estudos.

TABELA 6 – Distribuição dos estudos analisados quanto à faixa etária dos pacientes avaliados

Faixa etária predominante	Nº de artigos	% de artigos
Sem referência	05 artigos	31,3%
<18 anos	02 artigos	12,5%
18 – 49 anos	-----	0%
50 – 59 anos	02 artigos	12,5%
≥ 60 anos	07 artigos	43,7%
Total	16 artigos	100%

A maior incidência de glaucoma encontra-se em indivíduos idosos, sendo essa uma doença rara em menores de 50 anos (GONÇALVES et al., 2013; SCHOR, 2009) e cuja prevalência dobra a cada década de vida (CONSENSO, 2009), o que justifica a população dos estudos ser mais velha, com faixa etária predominante superior a 50 anos (9 artigos - 56,2%). O outro extremo de vida foi também representado no estudo, com 2 artigos (12,5%) abordando, como tema principal, o glaucoma congênito. Apesar de poucos artigos abordando essa faixa etária, é extrema a importância do controle dos fatores de risco e progressão nessa população, uma vez que o desenvolvimento visual se completa aos 5 anos de idade (PLAGER, 2009).

5.8. Tempo de realização dos estudos selecionados

Entre os 16 artigos abordados nessa revisão, o período de realização do estudo variou entre 3 dias a 48 meses, com a maior parte (7 ensaios clínicos randomizados – 43,7%) tendo sido realizado durante 12 semanas. Na tabela 7, observa-se a quantidade de artigos para cada tempo de duração dos estudos.

TABELA 7 – Distribuição dos estudos com relação ao seu tempo de realização

Duração do estudo	Nº de artigos	% de artigos
≤ 1 mês	02 artigos	12,5%
1 – 6 meses	10 artigos	62,5%
7 – 12 meses	02 artigos	12,5%
> 1 ano	02 artigos	12,5%
Total	16 artigos	100%

O pico de ação hipotensora desses fármacos é geralmente de 1 a 2h após aplicação, no entanto, o tempo que circulam no organismo pode chegar até 6 semanas de acordo com a classe (CONSENSO, 2009). Sendo assim, para avaliar o efeito do fármaco sobre a PIO, o período utilizado por todos os estudos é considerado válido.

5.9. Tipo de glaucoma

O tipo de glaucoma avaliado em cada estudo foi bastante diverso, com a maioria incluindo na análise mais de um tipo de glaucoma (12 artigos – 75,0%).

O conjunto mais presente nos estudos foi glaucoma primário de ângulo aberto e hipertensão ocular, elementos presentes de forma associada em 7 artigos (43,7%) e associado a outros glaucomas em 3 artigos (18,8%), estando, assim, entre os critérios de inclusão, de forma conjunta, de 10 artigos (62,5%). Na tabela 8, descreve-se a distribuição dos artigos com relação aos diferentes tipos de glaucoma que abordaram.

TABELA 8 – Tipos de glaucoma incluídos nos estudos e sua distribuição entre os artigos

Tipo de glaucoma	Nº de artigos	% dos artigos
Glaucoma primário de ângulo aberto	12 artigos	75,0%
Hipertensão Ocular	11 artigos	68,7%
Glaucoma Pigmentar	03 artigos	18,7%
Glaucoma Exfoliativo	03 artigos	18,7%
Glaucoma Congênito	02 artigos	12,5%
Glaucoma Pseudoexfoliativo	02 artigos	12,5%
Glaucoma primário de ângulo fechado	01 artigo	6,3%

O glaucoma primário de ângulo aberto é uma condição crônica e muitas vezes silenciosa que cursa com perda progressiva e irreversível da visão. A presença maior do GPAA, bem como da hipertensão ocular como critérios de inclusão dos trabalhos selecionados podem decorrer do fato de que esses tipos são os mais frequentes na prática clínica (TAVARES et al., 2014).

Apesar do tratamento do glaucoma congênito ser em sua maioria cirúrgico (SALMON, 2011), os artigos que abordaram esse tipo de enfermidade foram incluídos neste estudo, pois neles houve comparação do tratamento farmacológico entre crianças com essa doença e outras portadoras de glaucoma não-congênito.

Apenas 1 ensaio clínico (6,3%) apresentou em seus critérios o glaucoma de ângulo fechado. Isso pode ser explicado em virtude de, nesse tipo de glaucoma, a conduta mais realizada ser a escolha de procedimento cirúrgico imediato, tema que não foi de interesse para esta revisão. Outros tipos de glaucoma como glaucoma exfoliativo, pseudoexfoliativo e pigmentar também foram incluídos no estudo, porém em menor proporção em virtude de sua maior raridade.

5.10. Fármacos estudados

As soluções oftalmológicas estudadas nos artigos consistiram basicamente de quatro das seis classes de fármacos disponíveis no tratamento do glaucoma: análogos de prostaglandina, betabloqueadores, agonistas alfa-adrenérgicos e inibidores da anidrase carbônica. Os análogos de prostaglandina foram os mais abordados, estando presentes em 12 estudos (75,0%), com o latanoprost, sendo a droga mais avaliada (8 artigos – 50,0%). Na tabela 9, observa-se a proporção com que as classes terapêuticas, bem como os fármacos, foram utilizados nos estudos.

TABELA 9 – Relação dos fármacos segundo suas classes terapêuticas

Classes terapêuticas analisadas	Número de artigos	% de artigos
Análogos de prostaglandina		
• Latanoprost	08 artigos	50,0%
• Bimatoprost	03 artigos	18,7%
• Travoprost	02 artigos	12,5%
• Tafluprost	02 artigos	12,5%
Agonistas alfa-2 adrenérgicos		
• Brimonidina	02 artigos	12,5%
Betabloqueadores adrenérgicos		
• Timolol	06 artigos	37,5%
• Betaxolol	01 artigo	6,3%
Combinações fixas		
• Timolol (<i>β-bloqueador</i>) + dorzolamida (<i>inibidor da anidrase carbônica</i>)	01 artigo	6,3%
• Latanoprost (<i>análogo de prostaglandina</i>) + brinzolamida (<i>inibidor da anidrase carbônica</i>)	01 artigo	6,3%
• Bimatoprost (<i>análogo de prostaglandina</i>) + timolol (<i>β-bloqueador</i>)	02 artigos	12,5%

Das classes terapêuticas usadas no controle da doença, as mais frequentes na prática clínica são os análogos de prostaglandina e os betabloqueadores (CONSENSO, 2009), o que pode explicar o fato de todos os ensaios revisados incluírem pelo menos uma dessas duas classes em sua análise. Esse dado pode refletir a necessidade de um conhecimento mais exacerbado acerca dos medicamentos mais usados, especialmente no tocante aos efeitos adversos advindos de seu uso e do controle da PIO de forma adequada e duradoura, prevenindo, assim, a redução progressiva e irreversível da acuidade visual. Além

disso, nos ensaios clínicos utilizados neste estudo, observou-se que nenhum deles explica o mecanismo de ação da droga que a torne melhor quando comparada à outra medicação em estudo. Esse dado poderia sedimentar conhecimentos nos profissionais de saúde, bem como estimular uma maior adesão ao tratamento, servindo como embasamento teórico pelos oftalmologistas que escolheriam a melhor droga a depender de cada indivíduo.

Apesar de existirem tratamentos orais para o controle da PIO, nenhum dos trabalhos os avaliou. Isso pode ter acontecido em virtude desses serem menos comuns na prática clínica. Além disso, quanto à análise dos efeitos adversos a ser abordada adiante, conjectura-se a possibilidade de, caso eles estivessem presentes, a proporção de efeitos sistêmicos ser maior pelo fato da absorção inicial ser sistêmica enquanto nos tópicos o efeito primordial ser mais local.

5.11. Média da pressão intraocular no início dos estudos

A pressão intraocular (PIO) é o principal fator de risco para o desencadeamento do glaucoma. Portanto, grande parte dos artigos (14 artigos – 87,5%) acrescentaram-na como critério de inclusão em seus estudos. Os 2 artigos (12,5%) que não a acrescentaram tinham como objetivo principal avaliar um efeito adverso específico da droga (efeito do bimatoprost sobre o crescimento dos cílios), enquanto o outro pretendia avaliar se a menor exposição da pele levaria a uma menor quantidade de efeitos adversos locais. Na tabela 11, relata-se a PIO média inicial observada entre os estudos.

TABELA 10 – Apresentação da pressão intraocular média (PIO) no início dos estudos

PIO ao início do estudo	Número de artigos	% de artigos
Sem referência	02 artigos	12,5%
≥ 21 mmHg	08 artigos	50,1%
< 36 mmHg	03 artigos	18,7%
≤ 18 mmHg	01 artigos	18,7%
> 18 mmHg	01 artigos	
≤ 28 mmHg	01 artigos	

Estudando-se os efeitos das drogas antiglaucomatosas, raciocina-se que, no estudo, seriam incluídos pacientes com descontrole da PIO ou aqueles com um

diagnóstico recente da doença e que não faziam tratamento com quaisquer medicações hipotensoras oculares. Sabendo – se que a pressão normal do olho varia entre 10 – 21 mmHg (SALMON, 2011), pode-se concluir que, como critério de inclusão dos estudos, os valores da PIO encontrar-se-iam acima desses. Porém, um estudo (DELVAL, 2013), que analisou timolol sem conservantes e latanoprost, incluiu em sua amostra pacientes com PIO inferior a 18 mmHg. Acredita-se que isso tenha decorrido de uma precaução para evitar a progressão dos danos retinianos no caso de pressões mais elevadas com o possível descontrole da doença com a terapia em estudo.

Nos demais estudos, observou-se que a PIO máxima presente nos participantes dos estudos foi de 36 mmHg, algo que pode ter sido escolhido em virtude de, com valores acima desses, haver a possibilidade de um dano na capacidade visual ou no controle da enfermidade advindo de uma troca de medicação.

5.12. Reações adversas aos fármacos avaliados

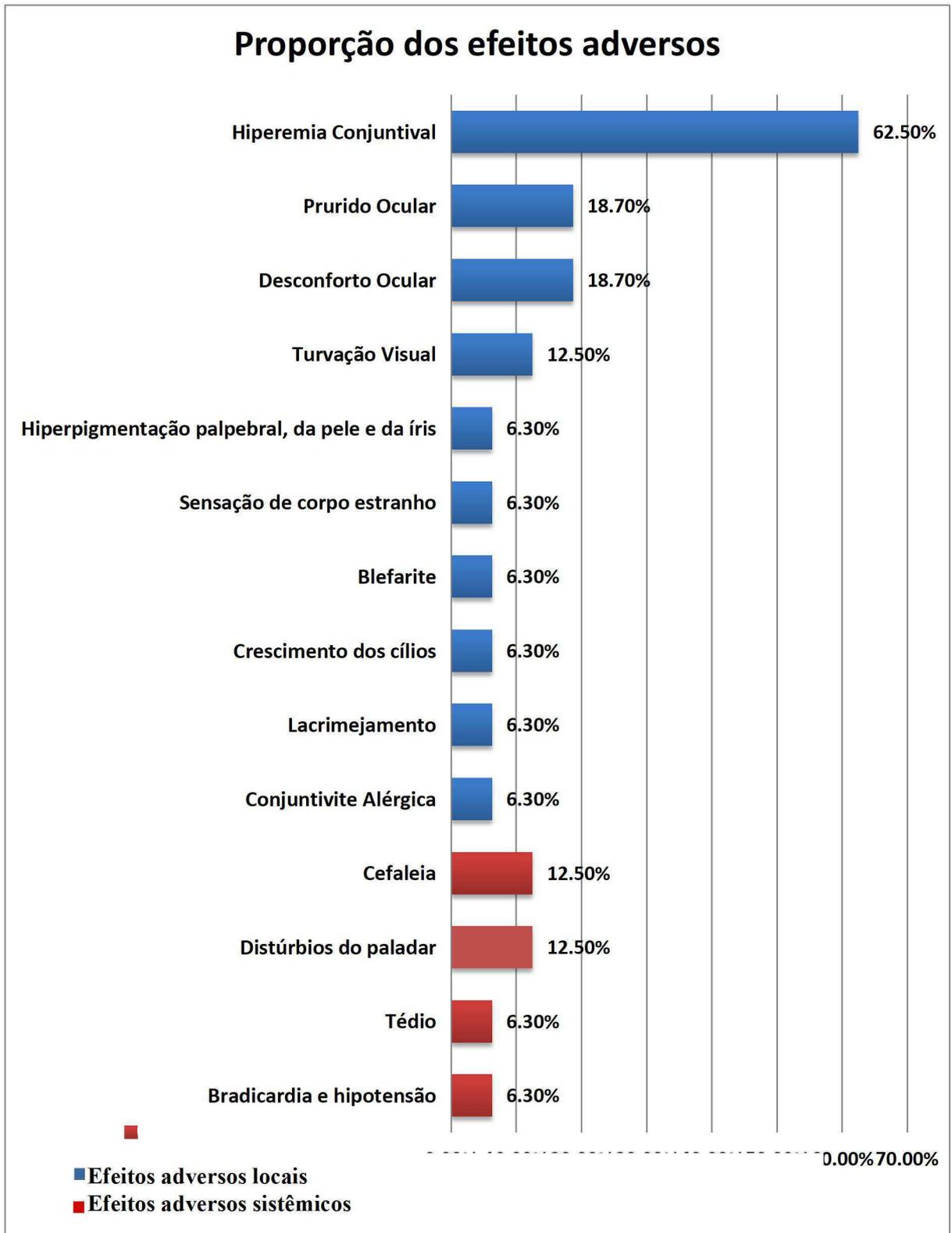
Dentre os 16 ensaios clínicos analisados, 3 (18,7%) não relataram a ocorrência de efeitos adversos e 1 (6,3%) demonstrou a presença deles em pequena intensidade, porém não os especificou de forma pormenorizada. Dos 12 artigos restantes (75,0%), todos apresentaram, pelo menos, um efeito tópico e apenas 3 (18,7%) demonstraram alterações sistêmicas. A maioria dos artigos relatou mais de um efeito adverso tópico e/ou sistêmico, o que mostra o porquê do somatório dos efeitos da figura 1 não corresponder aos 75,0% e 18,7% citados anteriormente, porém um número mais elevado que esses. Dentre os tópicos, os relatados foram hiperemia conjuntival associada a prurido e queimação oculares, crescimento dos cílios, blefarite, conjuntivite alérgica, desconforto à instilação do colírio, hiperemia palpebral, lacrimejamento, turvação visual, sensação de corpo estranho e hiperpigmentação da pele e da íris. Já os sistêmicos consistiram em distúrbios do paladar, cefaleia, tédio, bradicardia e hipotensão. O efeito adverso mais comum foi a hiperemia conjuntival relatada em 10 artigos (62,5%).

Na figura 1, observa-se a proporção dos efeitos adversos apresentados nos artigos.

Por serem drogas de aplicação tópica, entende-se que a maioria dos resultados adversos associados ao tratamento se manifesta localmente (12 artigos –

75,0%). A presença de efeitos sistêmicos (3 artigos – 18,7%) decorre provavelmente da absorção nasal da droga e isso mostra a necessidade de, ao aplicar o colírio, ser recomendado a compressão do canto interno do olho por um período de 2 a 3 minutos. Apesar de uma variedade considerável de efeitos adversos apresentados, houve pouco índice de descontinuação do tratamento, bem como eles não limitaram as atividades diárias.

Sonty e colaboradores (2009) avaliaram as diferentes apresentações do timolol. Em seus estudos, usaram maleato de timolol a 0,5%, timolol hemi-hidratado a 0,5% e solução genérica de maleato de timolol em gel a 0,5% e constataram que o maleato de timolol em sorbato foi mais associado a ardor e queimação, achado consistente com dois ensaios clínicos fase III em que 41,6% e 22,9% dos pacientes relataram ardor na instilação do timolol em sorbato e do maleato de timolol, respectivamente. Além disso, foi observado que com a solução genérica de maleato de timolol em gel a 0,5% houve uma maior turvação visual nos primeiros 5 minutos após a instilação, o que pode ter acontecido por uma interrupção do filme lacrimal pela goma de gelano presente na formulação. Essa informação é fundamental para uma prescrição consciente dos fármacos e, na presença de eventos adversos, haver a troca primeiramente da formulação e não da droga, o que pode facilitar a adesão.



5.13. Desfecho clínico

Os efeitos dos fármacos sobre a redução da PIO podem ser observados na tabela 11.

TABELA 11 – Distribuição dos fármacos segundo grupo farmacológico, pesquisa analisada e redução da PIO alcançada

FÁRMACO	ESTUDO	REDUÇÃO DA PIO
Análogos de Prostaglandina Latanoprost	Traverso et al, 2010	- 8,8 mmHg
	Friström et al, 2010	- 4,9 mmHg
	Konstas et al, 2013	- 9,9 mmHg
	Parmaksis et al, 2006	- 8,2 mmHg
	Maeda Chubachi et al, 2011	- 7,5 mmHg
	García-Feijoo et al, 2006	- 9 mmHg
	Delval et al, 2013	Não alterou
	Gutierrez-Diaz et al, 2014	-11,4 mmHg
Bimatoprost – 0,01%	Katz et al, 2010	- 6,5 mmHg
Bimatoprost – 0,0125%	Katz et al, 2010	- 6,4 mmHg
	Katz et al, 2010	- 6,8 mmHg
Bimatoprost – 0,03%	Williams et al, 2013	- 7 mmHg (1x/dia)
	Centofanti et al, 2006	- 6,6 mmHg (2x/dia)
		Não avaliou PIO
Tafluprost – 0,0015%	Traverso et al, 2010	- 9,7 mmHg
Tafluprost – 0,005%	Chabi et al., 2012	-7,5 mmHg
Travoprost	García-Feijoo et al, 2006	- 10 mmHg
	Parmaksis et al, 2006	-9,3 mmHg
Betabloqueadores		
Timolol hemi-hidratado a 0,5% Maleato de timolol em sorbato a 0,5%	Sonty et al, 2009	- 0,5 mmHg
	Sonty et al, 2009	- 0,2 mmHg
Maleato de timolol em gel a 0,5%	Sonty et al, 2009	- 1,4 mmHg
	Plager et al, 2009	- 3,7 mmHg
	Maeda-Chubachi et al, 2011	- 5,7 mmHg
	Williams et al, 2013	-4,5 mmHg
	Chabi et al., 2012	-7,5 mmHg
Timolol em gel a 0,25% Timolol 0,1% sem conservantes	Plager et al, 2009	- 2,9 mmHg
	Delval et al., 2013	Não alterou
Betaxolol hidroclorado a 0,25%	Plager et al, 2009	- 2,3 mmHg
Combinações fixas Bimatoprost + timolol	Konstas et al, 2013	- 12,2 mmHg
	Gutierrez-Diaz et al, 2014	-13,4 mmHg
Dorzolamida 2% + timolol 0,5%	Parmaksis et al, 2006	-11,5 mmHg

Através do exposto na Tabela 11, constata-se que a presença de drogas combinadas leva a um maior controle da PIO, algo corroborado por 4 estudos (25,0%). Dentre esses, tanto Konstas e colaboradores (2013), quanto Gutierrez-Diaz

e colaboradores (2014), compararam o uso de bimatoprost+timolol (análogo de prostaglandina + betabloqueador) ao latanoprost (análogo de prostaglandina). Parmaksis e colaboradores (2006) fizeram comparação de dorzolamida+timolol (inibidor da anidrase carbônica + betabloqueador) com latanoprost e travoprost (análogos de prostaglandina) e Day e Hollander (2008) ação de brinzolamida+bimatoprost (inibidor da anidrase carbônica+análogo de prostaglandina) e brimonidina (agonista adrenérgico). Foi observada uma maior redução da PIO, bem como um maior controle da PIO média em 24 horas com as drogas combinadas, sendo a mais efetiva a combinação bimatoprost+timolol. Além disso, constatou-se que combinações fixas apresentam melhor resposta quando comparadas às associações de drogas.

A Sociedade Europeia de Glaucoma orienta que a primeira escolha seja a monoterapia e, caso essa não seja eficaz, que a droga inicial seja trocada por outro tratamento isolado para, então, fazer uso de uma combinação de drogas. Acredita-se que isso seja pelo fato de que, apesar de a terapia combinada ser mais eficaz, a exposição a múltiplos fármacos aumenta o risco de eventos adversos, interferindo, assim, na qualidade de vida do paciente, bem como na sua adesão ao tratamento.

Dentre os trabalhos que abordaram o glaucoma congênito (02 artigos – 12,5%), ambos analisaram o timolol 0,5% (betabloqueador), porém em posologias distintas, bem como outras drogas. Maeda-Chubachi e colaboradores (2011) estudaram o efeito sobre a PIO com a aplicação do fármaco 2 vezes ao dia e encontraram, ao fim do estudo, uma redução na PIO igual a 5,7 mmHg. Por outro lado, Plager e colaboradores (2009) observaram uma queda na PIO equivalente a 3,7 mmHg, com a instilação do colírio uma vez ao dia. Os dois estudos foram realizados no mesmo período de tempo (12 semanas) e com tamanhos de amostra semelhante (137 e 105 pessoas, respectivamente), o que exclui esses como fatores que levaram a essa discrepância. Conclui-se, então, que o aumento da posologia cursa com um maior controle da PIO sem se associar a um aumento na quantidade de efeitos adversos.

Além disso, no estudo realizado por Maeda-Chubachi e colaboradores (2011), observou-se que, apesar do latanoprost (análogo de prostaglandina) de aplicação única diária ter apresentado uma redução da PIO maior que o timolol (betabloqueador) aplicado duas vezes ao dia, essa redução não foi estatisticamente significativa, logo eles apresentam eficácia semelhante. Plager e colaboradores

(2009) não observaram diferença significativa quanto à tolerância e eficácia na redução média da PIO com betaxolol administrado duas vezes ao dia ou timolol (0,25% e 0,5%) com aplicação única por dia, ambos betabloqueadores, em pacientes portadores de glaucoma. Assim, no glaucoma congênito, preferir-se-á, de forma cronológica, timolol 0,25%, 0,5% e latanoprost, administrados primeiramente em dose única por dia, objetivando, com isso, controle pressórico com menor risco a efeitos adversos. O uso do betaxolol seria restrito para os pacientes pneumopatas, pois, comparado às outras drogas, apresenta posologia desfavorável sem aumentar o benefício.

Dentre os trabalhos que incluíram os maiores de 18 anos, os análogos de prostaglandina foram os mais estudados e, desses, o latanoprost esteve presente em 06 artigos (37,5%). Todos apresentavam a mesma posologia com aplicação do fármaco uma vez ao dia. A grande maioria foi concordante quanto aos valores de redução da PIO ao fim do estudo (-9,4 +/- 2,0 mmHg), o que mostra a eficácia desse tratamento em um período de, pelo menos, 6 meses. Porém, Fiström e colaboradores (2010) observaram valores de redução da PIO diferentes: queda de 4,9 mmHg. Apesar de esse estudo apresentar classificação B, ele foi o maior realizado com essa droga tanto no tamanho da amostra (326 pessoas), quanto no período de realização (36 meses). Assim, esse dado é importante e indica que, à medida que o tratamento se estende, a eficácia da droga vai diminuindo.

Além do latanoprost, Traverso e colaboradores (2010) avaliaram o tafluprost, outro análogo de prostaglandina que foi usado, no estudo, em dose única diária. Eles observaram que o tafluprost apresenta uma redução discretamente maior na PIO (-0,9 mmHg), porém esse dado não apresentou diferença estatística, logo ambos apresentam eficácia semelhante quanto à extensão, duração e estabilidade na redução da PIO, sendo bem tolerados.

Em uma amostra contendo 62 pessoas (GARCÍA-FEIJOO, 2006), foi evidenciado que o travoprost apresentou maior diminuição na pressão ocular que o latanoprost, porém, no estudo realizado por Parmaksis e colaboradores (2006) com 50 participantes, essas medicações apresentaram eficácia semelhante. Ambos evidenciaram a mesma redução da PIO (-1,0 mmHg), porém aquele considerou essa diminuição um dado estatisticamente significativo, enquanto esse não. Isso pode ter ocorrido em virtude de, nesse ensaio, ter sido feita a inclusão apenas de portadores de glaucoma pseudoexfoliativo, que responde de forma distinta aos variados

tratamentos enquanto no outro foram incluídos portadores de hipertensão ocular e ou GPAA. Além disso, esse foi um estudo mais prolongado, que durou 6 meses, enquanto aquele foi feito somente por 2 semanas, outro fator que pode justificar uma diferença nos resultados.

O bimatoprost foi outro análogo de prostaglandina presente entre os trabalhos (03 artigos – 18,75%). Todos avaliaram o bimatoprost 0,03%, além de outras formulações, posologias e/ou fármacos. Desses, Centofanti e colaboradores (2006) não avaliaram o efeito dos hipotensores sobre a PIO, restringindo-se a análise a um efeito adverso específico (crescimento de cílios). Dentre os trabalhos restantes, evidencia-se uma redução similar na PIO. Katz e colaboradores (2010) realizaram um estudo com 561 pessoas no período de 12 meses e evidenciaram uma média de redução da PIO equivalente a 6,8 mmHg, enquanto Williams e colaboradores (2013) realizaram avaliação de 152 pessoas por 48 meses e mostraram queda na PIO, ao fim do estudo, de 6,6 mmHg. Esse dado mostra que o bimatoprost (0,03%) não perde sua eficácia com o tempo, sendo uma boa opção no tratamento dos pacientes por tempo prolongado. Porém, não se analisou trabalhos avaliando eficácia em curto prazo (tempo inferior a 6 meses). Logo, não se pode analisar o comportamento do bimatoprost (0,03%) nesse período, e, assim, impede a comparação da eficácia imediata, se é igual ou maior, com a de longo prazo (>12 meses).

Katz e colaboradores (2010) avaliaram ainda outras formulações de bimatoprost (0,01% e 0,0125%, além do 0,03%), todas administradas uma vez ao dia, e constataram que as três, ao término do estudo, apresentaram uma redução da PIO semelhante (6,5, 6,35 e 6,8 mmHg). Conclui-se, assim, que a melhor formulação é o bimatoprost 0,01% que apresenta mesma eficácia das outras apresentações, sendo mais bem tolerada. Além disso, visando a uma menor quantidade de efeitos adversos dermatológicos com o uso desse fármaco, esses pesquisadores avaliaram a menor exposição da pele à droga e comprovaram que, reduzindo esse contato, o risco de adversidade é menor. Esse conhecimento é muito importante, pois pode proporcionar uma maior adesão ao tratamento, afinal a sua interrupção decorre muitas vezes dos efeitos deletérios que advêm do uso da medicação, algo que pode ser evitado com diferentes formulações e com a diminuição do contato da pele com a droga.

A análise entre os efeitos de betabloqueadores e prostaglandinas mostrou que o timolol, quando sem conservantes, apresenta uma eficácia semelhante ao do

latanoprost (DELVAL, 2013), enquanto que, quando comparado ao bimatoprost, apresenta uma menor redução da PIO (WILLIAMS, 2013).

6. CONCLUSÃO

Pode-se concluir com esta revisão que no glaucoma de ângulo aberto, as classes mais usadas e mais eficazes na redução da PIO são os betabloqueadores e análogos de prostaglandina. Dentre os fármacos pertencentes a essas classes, os análogos de prostaglandina apresentam maior efeito hipotensor com menor quantidade de efeitos deletérios advindos de seu uso, porém as drogas combinadas induzem a um maior controle pressórico, sendo uma segunda opção terapêutica em virtude da maior probabilidade de efeitos adversos. Dentre os efeitos adversos decorrentes dos antiglaucomatosos, o mais encontrado foi hiperemia conjuntival. Em relação aos tópicos, observou-se ainda prurido e desconforto ocular e turvação visual e, entre os sistêmicos, destacam-se, como representantes de maior percentual, a cefaleia e distúrbios do paladar.

Devido a ser uma doença prevalente, são necessários estudos que analisem a farmacoterapia dessa enfermidade e que abordem diretamente o aparecimento de efeitos adversos, correlacionando-os com o mecanismo de ação das drogas e/ou interações medicamentosas, o que pode proporcionar melhor adesão dos pacientes ao tratamento e aprimorar sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABUD, Tulio Batista et al. Efeito hipotensor de três formulações diferentes do tartarato de brimonidina em olhos normais. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 76, n. 2, p.69-71, mar./abr. 2013. Bimestral. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abo/v76n2/03.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2015.

ALMODIN, Juliana et al. Avaliação da eficácia do bimatoprost 0,03% (Glamigan, Germed, Brasil) na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto e hipertensão ocular. **Revista Brasileira de Oftalmologia**. Rio de Janeiro, v. 71, n. 4, p. 217-220. jul. 2012. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802012000400002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 13 mar. 2015.

ARGONES, Liamet Fernández et al. ¿Hemos avanzado en el tratamiento médico del glaucoma? **Revista Cubana de Oftalmologia**. Havana, v. 23, n. 1, p. 145-155. jun. 2010. Semestral. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762010000100014&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 20 mar. 2015.

BAFFAT, Lina do Prado et al. Tear film and ocular surface alterations in chronic users of antiglaucoma medications. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. São Paulo, v. 71, n. 1, p. 18-21. 21 fev. 2008. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492008000100004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 13 mar. 2015.

CANTOR, Louis Barry et al. Brimonidine-purite 0.1% versus brimonidine-purite 0.15% twice daily in glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. **Current Medical Research & Opinion**. Nova Jersey, v. 24, n. 7, p. 2035-2043. jul. 2008. Mensal. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18534052>. Acesso em: 22 fev. 2015.

CENTOFANTI, Marco et al. Prevention of Dermatologic Side Effects of Bimatoprost 0.03% Topical Therapy. **American Journal Of Ophthalmology**. Roma, v. 142, n. 6, p. 1059-1060. dez. 2006. Mensal. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17157592>. Acesso em: 13 mar. 2015.

CHABI, Almira et al. Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Preservative-free Tafluprost and Timolol in Patients With Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. **American Journal Of Ophthalmology**. Nova York, v. 153, n. 6, p. 1187-1196. jun. 2012. Mensal. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002939411008658>. Acesso em: 22 fev. 2015

CONSENSO BRASILEIRO PARA GLAUCOMA PRIMÁRIO DE ÂNGULO ABERTO, 3., 2009, São Paulo. **Sociedade Brasileira de Glaucoma**. São Paulo: Bestpoint Editora (bg Cultural), 2009. 99 p. Disponível em: <http://www.sbglaucoma.com.br/pdf/consenso03.pdf> Acesso em: 16 de abr. 2015

CONSENSO BRASILEIRO DE GLAUCOMA SECUNDÁRIO DA SBG, 1., 2014, São Paulo. **Sociedade Brasileira de Glaucoma**. São Paulo: Bestpoint Editora (bg Cultural), 2014. 121 p. Disponível em <http://www.sbglaucoma.com.br/pdf/AL86ConsensoLivroInterativo-03.pdf> Acesso em: 16 de abr. 2015

CORDOVIL, Adriana et al. Betabloqueador tópico pode determinar resultados inconclusivos no ecocardiograma sob estresse com dobutamina em pacientes com glaucoma. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, v. 89, n. 4, p. 60-63. jul. 2007. Mensal. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2007001300010&lng=en&tlng=pt. 10.1590/S0066-782X2007001300010. Acesso em: 14 abr. 2015.

COSTA, M. C. B.; NETO, O. C. N. Aspectos Básicos da Farmacoterapia Ocular. In: SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.1190 – 1201.

DAY, Douglas Gregory; HOLLANDER, David Avi. Brimonidine purite 0.1% versus brinzolamide 1% as adjunctive therapy to latanoprost in patients with glaucoma or ocular hypertension. **Current Medical Research & Opinion**. Nova Jersey, v. 24, n. 5, p. 1435-1442. maio 2008. Mensal. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18402717>. Acesso em: 22 fev. 2015.

DELVAL, L. et al. Safety and efficacy of unpreserved timolol 0.1% gel in patients controlled by preserved latanoprost with signs of ocular intolerance. **Journal français d'ophtalmologie**. Paris, v. 36, n. 04, p. 316-323, abr. 2013. Mensal. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfo.2012.04.015>. Acesso em: 10 mar. 2015.

FRISTRÖM, Björn; UUSITALO, Hannu. A randomized , 36-month, post-marketing efficacy and tolerability study in Sweden and Finland of latanoprost versus non-prostaglandin therapy in patients with glaucoma or ocular hypertension. **Acta Ophthalmologica**. Oxford, v. 88, n. 1, p. 37-43. fev. 2010. Bimestral. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2009.01663.x/full>. Acesso em: 04 abr. 2015.

GARCÍA-FEIJOO, Julian et al. Circadian IOP-lowering efficacy of travoprost 0.004% ophthalmic solution compared to latanoprost 0.005%. **Current Medical Research And Opinion**. Madri, v. 22, n. 9, p. 1689-1697. abr. 2006. Mensal. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968572>. Acesso em: 18 abr. 2015.

GONÇALVES, Michelle Rodrigues et al. Análise dos fatores de risco e epidemiologia em campanha de prevenção da cegueira pelo glaucoma em João Pessoa, Paraíba. **Revista Brasileira de Oftalmologia**. Rio de Janeiro, v. 72, n. 6, p. 396-399. dez. 2013. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802013000600008&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 abr. 2015.

GUTIERREZ-DIAZ, Esperanza et al. Bimatoprost/timolol fixed combination versus latanoprost in treatment-naïve glaucoma patients at high risk of progression: a pilot study. **Journal Of Clinical Ophthalmology**. Albany, v. 8, p. 725-732. abr. 2010. Quadrimestral. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3986331/>. Acesso em: 02 mar. 2015.

HENDERER, Jeffrey. Donaldson; RAPUANO, Christopher Joseph. Farmacologia ocular. In: BRUNTON, Laurence L.; LAZO, John S.; PARKER, Keith L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw-Interamericana do Brasil, 2006. p. 1545 – 1560.

JUNIOR, A. P. Aumento da pressão ocular. In: SCHOR, Paulo; CHAMON, Wallace; JUNIOR, Rubens Belfort. **Guia de oftalmologia**. 1.ed. Barueri: Manole, 2004. p. 291 – 302.

GIAMPANI JUNIOR, Jair; SIMÕES, Ricardo; BERNARDO, Wanderley Marques. Angle-closure glaucoma: diagnosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 60, n. 3, p. 192-195. jun. 2014. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000300192&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 mar. 2015.

KATZ, Leslie Jay et al. Twelve-month, randomized, controlled trial of bimatoprost 0,01%, 0,0125% and 0,03% in patients with glaucoma or ocular hypertension. **American Journal Of Ophthalmology**. Nova York, v. 149, n. 4, p. 661-671. abr. 2010. Mensal. Disponível em: http://mwdn-richmondva.cadmus.com/elsevier/1079927_661_Wtrmrk.pdf. Acesso em: 02 mar. 2015.

KONSTAS, Anastasios-Georgios P. et al. 24-hour efficacy of the brimatoprost-timolol fixed combination versus latanoprost as first choice therapy in subjects with high-pressure exfoliation syndrome and glaucoma. **British Journal Of Ophthalmology**. Londres, v. 97, n. 7, p. 857-861. jul. 2013. Mensal. Disponível em: <http://bjo.bmj.com/content/97/7/857>. Acesso em: 10 abr. 2015.

MAEDA-CHUBACHI, Tomoko et al. Comparison of Latanoprost and Timolol in Pediatric Glaucoma: A Phase 3, 12-Week, Randomized, Double-Masked Multicenter Study. **Ophthalmology**. Filadélfia, v. 118, n. 10, p. 2014-2021. out. 2011. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016164201100248X>. Acesso em: 13 mar. 2015.

MARTÍNEZ, Nayarís Gómez; MARTÍNEZ, Nairovys Gómez. Glaucoma congénito: presentación de un caso. **Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río**. Pinar del Río, v. 15, n. 4, p. 245-251. dez. 2011. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400021&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 03 abr. 2015.

PARMAKSIZ, Serpil et al. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma.

European Journal Of Ophthalmology. Milão, v. 16, n. 1, p. 73-80. fev. 2006. Bimestral. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16496249>. Acesso em: 04 abr. 2015.

PEREIRA, Carla Cristina de Lima et al. Conhecimento da população sobre glaucoma e perfil epidemiológico em campanha realizada no Hospital Universitário Lauro Wanderley. **Revista Brasileira de Oftalmologia.** Rio de Janeiro, v. 73, n. 1, p. 33-36. fev. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802014000100033&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 19 abr. 2015.

PLAGER, David Alan et al. Betaxolol hydrochloride ophthalmic suspension 0,25% and timolol gel-forming solution 0,25% and 0,5% in pediatric glaucoma: a randomized clinical trial. **Journal Of American Association For Pediatric Ophthalmology And Strabismus.** Saint Louis, v. 13, n. 4, p. 384-390. abr. 2009. Bimestral. Disponível em: [http://www.jaapos.org/article/S1091-8531\(09\)00203-1/abstract](http://www.jaapos.org/article/S1091-8531(09)00203-1/abstract). Acesso em: 10 abr. 2015.

PRATA, Tiago dos Santos et al. Angle-closure Glaucoma: treatment. **Revista da Associação Médica Brasileira.** São Paulo, v. 60, n. 4, p. 295-297. 2014. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302014000400295&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 mar. 2015.

SANTOS, Hérika Danielle de Miranda et al. Eficácia do latanoprostá x travoprostá avaliada pela curva diária de pressão intraocular. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia.** São Paulo, v. 72, n. 1, p. 13-17. fev. 2009. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492009000100003&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 13 mar. 2015.

SALMON, Joh F. Glaucoma. In: RIORDAN-EVA, Paul., WITCHER, John P. (Org.). **Oftalmologia geral de Vaughan e Asbury.** 17 ed., Porto Alegre: AMGH, 2011, p. 212 – 227.

SCHOR, Paulo. Glaucoma. In: LOPES, Antônio Carlos. **Tratado de Clínica Médica – Volume III.** 2.ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 4953 – 4955

SONTY, Sriram et al. Short-term tolerability of once-daily timolol hemihydrate 0,5%, timolol maleate in sorbate 0,5%, and generic timolol maleate gel-forming solution 0,5% in glaucoma and/or ocular hypertension: a prospective, randomized, double-masked, active-controlled, three-period crossover pilot study. **Clinical Therapeutics**. Filadélfia, v. 31, n. 10, p. 2063-2071. out. 2009. Mensal. Disponível em: [http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(09\)00348-8/abstract](http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(09)00348-8/abstract). Acesso em: 13 mar. 2015.

SOUZA FILHO, João Pessoa de et al. A evolução do mercado farmacêutico brasileiro no tratamento do glaucoma nos últimos 30 anos. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. São Paulo, v. 66, n. 6, p. 811-817. dez. 2003. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492003000700014&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 14 abr. 2015.

TAVARES, Ivan Maynard. Open-angle glaucoma surgery: the current standing. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. São Paulo, v. 77, n. 3, p. 01-02. jun. 2014. Bimestral. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492014000300001&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 13 mar. 2015.

TRAVERSO, Carlo Enrico et al. A Phase II Study on the Duration and Stability of the Intraocular Pressure-Lowering Effect and Tolerability of Tafluprost Compared With Latanoprost. **Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics**. Nova York, v. 26, n. 1, p. 97-104. fev. 2010. Bimestral. Disponível em: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jop.2009.0066>. Acesso em: 10 abr. 2015.

VANDER, James Franklin., GAULT, Janice Ann. **Segredos em oftalmologia**. São Paulo. Artmed, 2001. p. 173-180

WILLIAMS, Robert D. et al. Long-term efficacy and safety of bimatoprost for intraocular pressure lowering in glaucoma and ocular hypertension: year 4. **British Journal Of Ophthalmology**. Londres, v. 92, n. 10, p. 1387-1392. jul. 2008. Disponível em: <http://bjournal.bmj.com/content/92/10/1387.short>. Acesso em: 20 mar. 2015.

APÊNDICE

APÊNDICE 1

Formulário de sistematização dos dados dos artigos – Figueiredo e Tavares-Neto 2001 adaptado

1 Que caracterizam a publicação

- 1.1 – País de origem do artigo
- 1.3 – Ano de publicação
- 1.4 – Periódico de publicação
- 1.5 – Especialidade do periódico

2 Que são de relevância para a análise

- 2.1 – Amostra da população estudada
- 2.2 – Tempo de estudo
- 2.3 – Idade média dos indivíduos
- 2.4 – Tipo de glaucoma
- 2.5 – Tratamento clínico
- 2.6 – PIO no início do estudo
- 2.7 – Relato de efeito adverso ao fármaco

ANEXO

ANEXO 1

Comprovante de submissão do artigo em periódico



REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA
ISSN: 2317-8469
ONLINE

CAPA SOBRE PÁGINA DO USUÁRIO PESQUISA ATUAL ANTERIORES NOTÍCIAS

Capa > Usuário > Autor > Submissões Ativas

SUBMISSÕES ATIVAS

ATIVO ARQUIVO

ID	MM-DD ENVIADO	SEÇÃO	AUTORES	TÍTULO	SITUAÇÃO
230	06-16	ART	Medeiros	FARMACOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE GLAUCOMA: UMA	Aguardando designação

INICIAR NOVA SUBMISSÃO
CLIQUE AQUI para iniciar os cinco passos do processo de submissão.

APONTAMENTOS

TODOS NOVO PUBLICADO IGNORADO

DATA DE INCLUSÃO	HITS	URL	TÍTULO	SITUAÇÃO	AÇÃO
Não há apontamentos.					

OPEN JOURNAL SYSTEMS

Ajuda do sistema

USUÁRIO
Logado como:
analise
Perfil
Sair do sistema

AUTOR
Submissões
Ativo (1)
Arquivo (0)
Nova submissão

NOTIFICAÇÕES
Visualizar
Gerenciar

CONTEÚDO DA REVISTA
Pesquisa
Todos
Pesquisar