

Susana Pina, Cristina Santos, Ana Rita Azevedo, Samuel Alves, Filipe Silva, André Gonçalves, Fernando Vaz, Paulo Kaku, F. Esperancinha

Glaucoma

Superfície ocular

Serviço de Oftalmologia

Secção de Glaucoma

Hospital Prof Doutor Fernando Fonseca

Dir: Dr. António Melo



Objectivos

- Compreender a relação entre a doença da superfície ocular e o glaucoma
- Discutir os efeitos crónicos dos agentes hipotensores tópicos na superfície ocular e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes
- Rever a utilização do cloreto de benzalcónio (BAK) como principal conservante na terapêutica do glaucoma e os seus efeitos na superfície ocular

Terapêutica Hipotensora

Grupos Farmacológicos

1. Beta-Bloqueantes
2. Análogos das prostaglandinas
3. Simpaticomiméticos
4. Inibidores da anidrase carbónica
5. Colinérgicos
6. Agentes osmóticos

1ª linha

TERAPÊUTICA MÉDICA TÓPICA

	Eficácia	Instilação	Tolerabilidade Tópica	Segurança Sistémica						
				Bradi-arritmias/hipotensão	Bronco-constricção	↑ Lípidos séricos	↑ Quedas em idosos	Apneia em crianças	Tonturas / anergia/ Fadiga	Boca seca
Análogos das Prostaglandinas	Até 33%	1x/dia	++ a +++	0	0	0	0	0	0	0
Bloqueadores Beta	Até 27%	1–2x/dia	+++	+	+++	+++	++	0	++	+/-
Agonistas α_2	Até 25%	2–3x/dia	++	0	0	0	0	++	+++	+ a +++
Inibidores da Anidrase Carbónica tópicos	Até 20%	2–3x/dia	+ a +++	0	0	0	0	0	0	0
Agonistas Colinérgicos	Até 25%	3–4x/dia	++ a +++	0	++	0	0	0	0	0

Qual o fármaco ideal?

- Maior eficácia hipotensora
- Eficácia mantida a curto prazo (Sem flutuações)
- Eficácia mantida a longo prazo (Taquifilaxia)
- Menores efeitos secundários sistémicos
- Menores efeitos secundários locais
- Menor número de instilações (compliance)
- Custo aceitável
- Manter a Qualidade de vida

Terapêutica Hipotensora

- PIO - único factor de risco passível de ser controlado
- Terapêutica do Glaucoma/HTO – crónica, prolongada
- Frequentemente associada a **reações oculares adversas**

Princípio activo ou conservante

**Toxicidade directa (90%)
Reacção alérgica**

Diminuição da Compliance – Redução da qualidade de vida

Doença da Superfície Ocular

- Doença da superfície ocular (DSO) é frequente nos doentes com glaucoma.

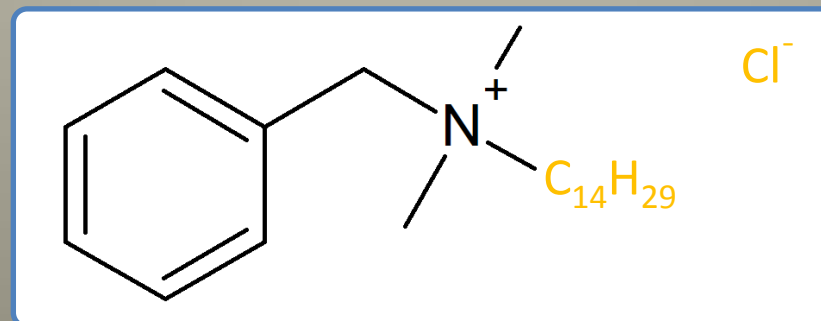
Idade avançada – maior frequência de DSO

Uso crónico colírios hipotensores – induzem / agravam a DSO

O tratamento do glaucoma e DSO deve ser tratado em conjunto

Cloreto de Benzalcônio

- É o conservante mais frequentemente utilizado em soluções oftálmicas (cerca de 70%)
- É uma amónia quaternária com pequenas áreas hidrofóbicas - propriedades detergentes
- Prevenção de contaminação bacteriana
- Utilizado na concentração de 0,004 a 0,02%

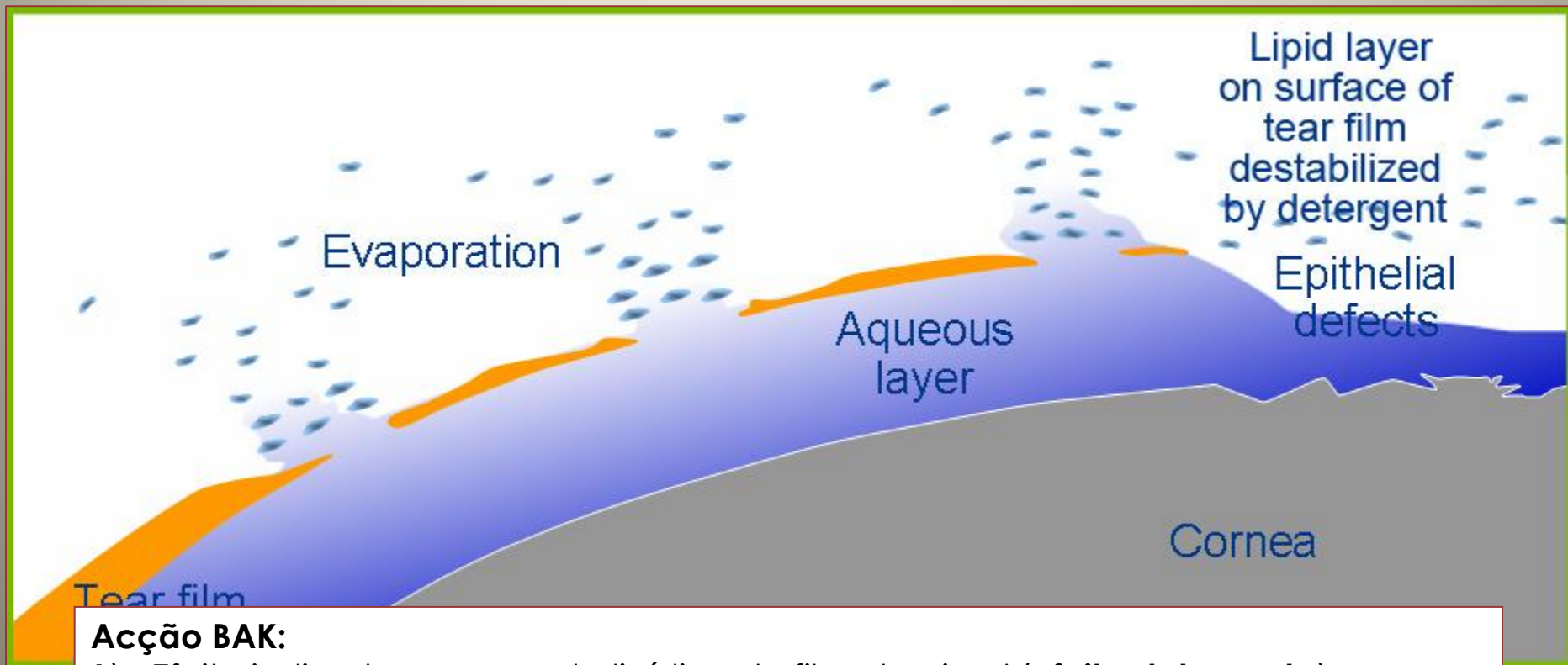


Cloreto de Benzalcónio

- Tempo de semi-vida na córnea e conjuntiva +/- 20 h.
- Potencial cumulativo nos tecidos oculares durante longos períodos
- Numerosos estudos animais, *in vivo* e *in vitro*, têm demonstrado a associação entre o BAK e a existência de reacções adversas oculares.

Alterações córneo-conjuntivais – sinais e sintomas

Cloreto de Benzalcónio



Acção BAK:

- 1) Efeito indirecto na camada lipídica do filme lacrimal (**efeito detergente**) que causa olho seco;
- 2) **Efeito citotóxico directo**
- 3) **Alergia.**

Cloreto de Benzalcónio

mecanismos citotóxicos

- **Efeito detergente** (rotura filme lacrimal, disrupção epitelial córnea)
- **Necrose/ apoptose**
- **Stress oxidativo**
- **Inflamação** (perpetuação de reacção imuno-inflamatória e indução de fibrose sub-conjuntival)

Cloreto de Benzalcónio

efeitos citotóxicos – estruturas afectadas

- Filme lacrimal
- Conjuntiva
- Córnea
- Pálpebra
- Outras estruturas oculares (trabéculo)

Cloreto de Benzalcônio

sinais associados

- ↓ estabilidade do filme lacrimal (Shirmer e BUT ↓)
- Hiperémia e inflamação conjuntival
- Queratite superficial pontuada
- Edema palpebral, blefarite, eczema

Cloreto de Benzalcónio

alterações histológicas

- **Metaplasia epitelial** (diminuição da densidade das células caliciformes e queratinização)
- **Infiltração inflamatória sub-clínica** (↑ densidade linfócitos , macrófagos e fibroblastos, ↑ expressão HLA-DR e outros marcadores inflamatórios)
- **Fibrose subconjuntival**

Sintomatologia Associada colírios hipotensores

- Desconforto após instilação
- Ardor ou picadas
- Sensação de corpo estranho
- Olho seco
- Lacrimejo
- Prurido
- Visão turva

A incidência destes sinais e sintomas parece diminuir significativamente com fármacos sem conservantes ou com conservantes alternativos

A toxicidade parece ser duração, dose e concentração-dependente

Falência Cirúrgica

- A terapêutica antiglaucomatosa tópica, múltipla e a longo prazo, parece estar associada com maior risco de falência pós-trabeculectomia:



infiltração inflamatória subclínica



proliferação fibroblástica pós-operatória

BAK como factor potencial

Tolerabilidade

- Idealmente, a terapêutica eficaz deve promover:
 - adesão
 - continuidade do tratamento
 - sucesso de eventual cirurgia subsequente
- Reacções adversas constituem barreiras à adesão terapêutica

< efeitos adversos, > tolerabilidade, > adesão terapêutica, melhor qualidade vida,
< custos a longo prazo

Alternativas ao BAK

- Monodoses
 - sem conservantes
 - custo
 - Pequenas dimensões recipientes
- Sistema multidoses *Abak*
- Conservantes alternativos
 - ✓ *Polyquad*[®]
 - ✓ *Purite*[®]

Conclusões

- A terapêutica do glaucoma requer tipicamente a utilização diária de colírios de aplicação tópica
- Muitos doentes com glaucoma têm DSO concomitante
- Idealmente, a exposição a longo prazo ao Cloreto de Benzalcónio deveria ser minimizada, em especial em doentes com sinais ou sintomas de DSO
- Fármacos hipotensores sem conservantes ou com um conservante alternativo trariam benefícios clínicos aos doentes com terapêutica crónica para o glaucoma