

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO GLAUCOMA CRÔNICO DE ÂNGULO ABERTO

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF CHRONIC OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Iago C. da Rocha¹

Iara S. Ourofino¹

Ícaro C. Werneque¹

Isaque D. Rodrigues¹

Isis M. Resende¹

Jade A. N. N. Penha¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

João Maria Ferreira²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica que apresenta etiologia multifatorial e progressiva que pode resultar em cegueira se não for tratada de maneira adequada. O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico, ambos visando à diminuição da PIO e conseqüentemente do glaucoma, e desse modo se reduz a incidência de cegueira. A primeira linha terapêutica utilizada atualmente são os medicamentos tópicos, dentre estes os análogos de prostaglandinas.

Objetivo: Levando em consideração a alta prevalência e a gravidade do glaucoma crônico de ângulo aberto, o presente trabalho tem por objetivo central avaliar as terapias farmacológicas disponíveis.

Métodos: Para a construção desta revisão literária foram selecionados descritores: *Glaucoma open-angle, drug therapy e ocular hypertension* na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde.

Resultados: As mais diferentes drogas individualmente ou em conjunto se mostraram efetivas no controle da doença. Cabe também avaliar individualmente os efeitos adversos e a comodidade posológica para garantir uma adesão a terapia.

Conclusões: Após a realização do presente trabalho concluímos que nenhuma droga ou associação demonstrou superioridade absoluta. Portanto, o fundamental para a estabilização da doença é o uso contínuo da medicação independente de qual seja esta. A escolha da droga, da combinação e da posologia varia de acordo com cada paciente. Para que isso ocorra é fundamental o processo de esclarecimento do paciente sobre a gravidade da doença e sua evolução na ausência de uma terapia adequada.

Descritores: Glaucoma de ângulo aberto; tratamento farmacológico; hipertensão ocular

ABSTRACT

Introduction: Glaucoma is a chronic optic neuropathy that has a multifactorial and progressive etiology that can result in blindness if not treated properly. The treatment may be medicated or surgical, both aimed at decreasing IOP and consequently glaucoma, thereby reducing the incidence of blindness. The first line of therapy currently used is topical medications, including prostaglandin analogues.

Objective: Considering the high prevalence and severity of chronic open-angle glaucoma, this study aims to evaluate the available pharmacological therapies.

Methods: To construct this literary review, we selected the following descriptors: Open-angle glaucoma, drug therapy and ocular hypertension in the Virtual Health Library database.

Results: The most different drugs individually or in combination were effective in controlling the disease. Individual adverse effects and dosage convenience should be assessed individually to ensure adherence to therapy.

Conclusions: After completing the present study we conclude that no drug or association showed absolute superiority. Therefore, the key to the stabilization of the disease is the continuous use of the medication regardless of what it is. The choice of drug, combination and dosage varies according to each patient. For this to occur, it is fundamental to clarify the patient about the severity of the disease and its evolution in the absence of adequate therapy.

Keywords: Glaucoma open-angle; drug therapy; ocular hypertension

INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica que apresenta etiologia multifatorial e progressiva que pode resultar em cegueira se não for tratada de maneira adequada.^{1,2} O glaucoma afeta aproximadamente 3,5% da população entre 40 e 80 anos em todo o mundo.^{2,3} Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é caracterizado pela aparência anormal do ângulo iridocorneal. É a forma mais comum, representando 74% do total de casos.⁴

A elevação dos valores de pressão intra ocular (PIO) de maneira constante é o protagonista da patogênese do glaucoma.^{1,5} Esse aumento da pressão pode levar a lesão do nervo óptico e causar perda de campo visual variando desde alteração da acuidade até a cegueira.^{5,6,7} O glaucoma apresenta um tipo característico de dano ao nervo óptico e defeitos no campo visual.⁴ A cabeça do nervo óptico sofre degeneração, sendo caracterizada como “escavação” do disco óptico.³ Isso acentua os axônios das células ganglionares da retina, resultando em uma perda progressiva dos campos visuais.³

O aumento da PIO é o único fator de risco sobre o qual podemos agir para atenuar a evolução dessa patologia.^{1,8} Para prevenir ou evitar a progressão do glaucoma é necessário reduzir a PIO.⁶ Pois a doença se não tratada vai muitas vezes levar a uma perda completa da visão.³ A hipertensão ocular é reconhecida como o principal fator de risco, mas fatores como idade, o estilo de vida, história familiar, etnia, biomecânica da córnea e o sexo devem também serem consideradas.^{3,9}

No mundo, a primeira causa de perda de visão é a catarata, e a segunda o glaucoma.^{6,10} A OMS, em 2010, estimou que aproximadamente 39 milhões de pessoas eram cegas em todo o mundo.¹¹ Mais de 2% da população com idade superior aos 40 anos sofrem com glaucoma crônico de ângulo aberto.¹¹ Projeções mostram um aumento no número de casos para aproximadamente 120 milhões de pessoas em 2040, conseqüente ao envelhecimento da população.^{3,11} Dos portadores de glaucoma cerca de 10% são cegos bilateralmente.³ Menos de 50% dos pacientes em países desenvolvidos tem conhecimento sobre a doença até que apresentem redução dos campos visuais.³ E isso alimenta o risco de um controle ineficaz da PIO por um período prolongado que acelera o processo da perda da visão.¹²

O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico, ambos visando à diminuição da PIO e conseqüentemente do glaucoma, e desse modo se reduz a incidência de cegueira.¹¹ A primeira linha terapêutica utilizada atualmente são os medicamentos tópicos, são estes os análogos de prostaglandinas/prostamidas que apresentam boa eficácia e segurança para o paciente.¹⁰ O tratamento farmacológico a base de colírios é a forma mais utilizada e o seu sucesso depende da adesão do paciente à terapia.¹¹

OBJETIVO

Avaliar os melhores fármacos para o tratamento do glaucoma crônico de ângulo aberto.

MÉTODOS

Para a construção desta revisão literária foram selecionados três descritores no DeCs, são eles: glaucoma open-angle, drug therapy e ocular hypertension. Esses descritores foram utilizados na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com o operador booleano “AND” no dia 08/05/2019. Foram utilizados filtros: espécie humana e artigos a partir de 2014, sendo encontrados 152 artigos e 15 deles selecionados, pois ajudavam na resposta da seguinte questão: Quais as melhores terapias farmacológicas para o glaucoma crônico de ângulo aberto?

DESENVOLVIMENTO

O tratamento inicial do glaucoma de ângulo aberto e da hipertensão ocular é baseado principalmente em hipotensores ópticos tópicos, com o objetivo de retardar ou prevenir a progressão da doença e a perda da visão.⁵ Os fármacos de primeira linha são os análogos de prostaglandinas¹², Brinzolamida 1%/ brimonidina 0,2%, que é a única combinação fixa que não contém betabloqueador e são eficientes para tratar o glaucoma.¹²

A adesão ao tratamento é primordial para a sua eficácia, e pode ser influenciada por variáveis, como idade, raça, estilo de vida, número de comorbidades que acometem os olhos e principalmente a complexidade do tratamento.⁵ Dentre essas, uma das únicas que pode ser mudada é a complexidade do tratamento, com alterações em relação a posologia e quantidade de fármacos.⁵

Muitos pacientes requerem múltiplos agentes redutores de PIO para atingir e manter sua PIO alvo.⁹ A solução para melhorar a adesão pode ser o uso de medicações combinadas, porém com a desvantagem que se o paciente deixar de realizar uma aplicação, estará sem o efeito de ambos os medicamentos.⁵ As terapias combinadas costumam ser eficazes quando administradas conforme prescrito, mas a adesão ao tratamento pode diminuir com o aumento do número de medicamentos individuais.⁹ Medicamentos de combinação fixos permitem a administração concomitante com instilação única, com o potencial da eficácia da redução da PIO aditiva e um regime de dosagem simplificado.⁹

Um estudo realizado na Inglaterra entre os anos de 2008 e 2012 mostra que o número de prescrições de terapias farmacológicas para o glaucoma aumentou consideravelmente devido ao maior número de diagnósticos.⁴ Além disso também foi possível comprovar um aumento da média de idade da população e com isso a maior duração do tratamento.⁴ O que tem grande repercussão financeira pelo aumento do custo total do tratamento médico para essa população.⁴

Há evidências crescentes de que o uso prolongado de drogas antiglaucomatosas pode induzir toxicidade na superfície ocular (principalmente em relação aos conservantes contidos nas fórmulas desses colírios), podendo causar doença na superfície ocular e desconforto ocular, o que desse modo acaba afetando a qualidade de vida do paciente.¹ Com o objetivo de melhorar a adesão e reduzir os desconfortos, novas formulações sem conservantes vem sendo desenvolvidas.¹

Uma classe comumente prescrita para a redução da PIO é a dos análogos de prostaglandinas, que agem no receptor prostanoide F reduzindo a PIO pelo aumento do fluxo de humor aquoso.⁶ O ONO-9045 em associação com EP3 e agonista de prostanoide F potencializa os seus efeitos, o que em macacos, manteve a PIO reduzida por mais tempo e isso se dá pelo aumento do fluxo trabecular e uveoscleral.⁶ É considerado seguro para adultos normotensos e saudáveis.⁶

Esta combinação foi testada em um estudo realizado com pessoas na faixa etária entre 18 e 85 anos, ambos os sexos, com hipertensão intraocular bilateral e glaucoma de ângulo aberto leve a moderado.⁶ Este concluiu que o ONO-9045 foi bem tolerado, manteve a PIO reduzida por mais tempo e atingiu a PIO alvo de maneira mais prática quando comparado com os análogos de prostaglandinas convencionais.⁶

Outro estudo comparou a combinação fixa de Brinzolamida 1%/ brimonidina 0,2% com análogos de prostaglandina.¹² Essa pesquisa foi um estudo randomizado, durando 6 semanas, com pacientes a partir de 18 anos de idade que possuíam glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão intraocular.¹² Esse concluiu que a associação foi mais efetiva para reduzir da PIO quando comparada aos pacientes que receberam análogos de prostaglandinas associados a placebo.¹²

Os efeitos colaterais tiveram maior ocorrência na associação medicamentosa do que no placebo.¹² O evento adverso mais prevalente durante o estudo foi visão embaçada.¹² Outros efeitos adversos comuns são irritação, prurido e hiperemia ocular.¹² E diante desses dados sobre eficácia e efeitos colaterais se concluiu que a associação deve ser usada após tentar uso de análogos de prostaglandinas em monoterapia que não obteve sucesso, ajudando a chegar na PIO alvo ou nos casos de pacientes que não toleram terapia com betabloqueadores.¹²

Este é um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos.¹³ Com objetivo de comparar o poder na redução da PIO de Latanoprostene bunod (LBN 0,024%) um novo análogo de prostaglandina F_{2α} doador de óxido nítrico (NO).¹³ LBN é um fármaco com duas moléculas ativas.² Após sua administração ele é metabolizado em ácido latanoprost e mononitrato de butanodiol que é posteriormente metabolizado em 1,4butanodiol e NO.^{2,8} O ácido latanoprost e NO mostraram que cada um atua de forma intrínseca na redução da PIO. O ácido latanoprost, que é um metabolito ativo, atua reduzindo a PIO pelo aumento do fluxo de saída do humor aquoso pela via uveoscleral através da remodelação da MEC e relaxamento do músculo ciliar.^{2,8} O NO atua no aumento da permeabilidade da malha trabecular e no canal de Schelman e isso ocorrerá através de ativação de vias onde irá culminar no relaxamento do citoesqueleto e aumentando a saída do humor aquoso.² Nesse estudo o LBN 0,024% foi administrado uma vez ao dia à noite, já o maleato de timolol 0,5% administrado duas vezes ao dia.¹³

Um teste em três modelos pré-clínicos de hipertensão ocular (primata não-humano hipertensivo ocular induzida por laser, cão glaucomatoso e coelho hipertensivo ocular transitório), a administração de LBN diminuiu rapidamente a PIO. O modelo de coelho foi insensível a latanoprost equimolar, sugerindo que os efeitos de LBN neste modelo foram mediados exclusivamente pelo NO.¹³ Outro recente estudo de fase 3 com um desenho semelhante descobriu que o LBN à noite foi significativamente melhor do que o

timolol 0,5% no que diz respeito à redução da PIO ao longo do dia.¹³ A percentagem de indivíduos com uma redução da PIO $\geq 25\%$ foi relativamente maior no grupo LBN (31,0%) quando comparado com o grupo timolol (18,5%).¹³

Outro estudo que também visava avaliar a LBN 0,024% foi feito em indivíduos do Japão e teve duração de tratamento de 12 meses e é a pesquisa mais longa relatada para essa droga.¹⁴ A segurança do tratamento foi avaliada durante o estudo, baseada em avaliações clínicas oculares e não oculares.¹⁴ Os eventos adversos mais prevalentes foram cosméticos e típicos de análogos de prostaglandinas como: hiperemia conjuntival, irritação ocular, dor ocular, crescimento dos cílios, e hiperpigmentação da íris.^{2,14} No entanto ficou evidenciado que os indivíduos japoneses tem maiores propensões de eventos adversos do que outras populações avaliadas.²

Um tratamento para ser considerado padrão-ouro para Glaucoma de ângulo aberto tem que reduzir a pressão intraocular e não provocar taquifilaxia (termo usado quando um fármaco perde sua eficácia durante o tratamento e é necessário modificar o agente que reduz pressão intraocular).¹⁴ Por isso é fundamental um estudo longo com o LBN.¹⁴ Durante as primeiras 4 semanas pode se observar uma redução rápida de pressão intraocular em 22% dos pacientes.¹⁴ Ao final de 52 semanas tem-se uma redução sustentada e progressiva da PIO.¹⁴

A pressão intraocular é maior em indivíduos não asiáticos.¹⁴ Embora os achados indiquem um futuro promissor na utilização de LBN, a interpretação desses resultados é limitada pela falta de efeito comparativo com indivíduos não asiáticos.¹⁴ Outros estudos realizados comprovaram que com uma dose administrada ao dia no período da noite gera uma efetiva redução da PIO, com uma redução sustentada durante 1 ano em indivíduos americanos e europeus com glaucoma de ângulo aberto, e os indivíduos japoneses foi relatado uma normotensão na PIO durante o tratamento.²

Um comparativo feito com 420 indivíduos divididos em grupos fazendo uso de LBN 0,024% ou timolol 0,5%.⁸ Após o início do tratamento foi estabelecido 9 momentos para medir PIO, às 8h, 12h e 16h da semana 2, 6 e no terceiro mês.⁸ O estudo levou em consideração dois desfechos para comparar a eficácia dos medicamentos, o desfecho primário foca na PIO e foi observado uma redução de 1 mmHg a menos no grupo fez o uso de LBN 0,024%.⁸ O desfecho secundário avalia a capacidade do medicamento em manter a redução da PIO.⁸ E nesse caso os pacientes que utilizaram o LBN obtiveram melhores resultados.⁸

Um estudo controlado, randomizado, realizado em 2 cidades dos Estados Unidos (Seattle, Washington e Baltimore, Maryland), no período entre 2007 e 2010. Teve como população estudada um público com pelo menos 18 anos e era diagnosticada com glaucoma de ângulo aberto.⁵ O objetivo do estudo era de comparar a adesão, durante 12 meses, a terapia com combinação fixa de travoprost 0.004%/timolol 0,5% (CFTT) e com uso separado do travoprost 0.004% e do timolol 0,5% (TRAV + TIM).⁵

Comparado aos pacientes em uso de TRAV + TIM, os pacientes em uso de CFTT tiveram melhor aderência ao longo dos meses.⁵ Já que a combinação simplifica a administração, aumentando a praticidade e favorecendo a adesão.⁵ A eficácia não foi um foco desse estudo, visto que essa já consta em outras

pesquisas anteriores, porém ambos os tratamentos tiveram eficácia em reduzir a PIO dos pacientes estudados.⁵ E também apresentaram boa tolerabilidade.⁵

Concluiu-se que a adesão à terapêutica tem uma influência multifatorial e a complexidade ao tratamento é uma das poucas modificáveis.⁵ Pacientes com glaucoma ou hipertensão ocular que necessitam de mais de uma medicação para controle, medicamentos combinados podem auxiliar para uma melhor adesão ao tratamento.⁵

Um estudo realizado durante 6 semanas comparou o poder de redução da PIO da combinação BBFC (inibidor da anidrase carbônica brinzolamida 1% e o agonista α_2 -adrenérgico brimonidina 0,2%)+TRAV com aqueles que receberam placebo+TRAV.⁹ Reduções da PIO clinicamente relevantes foram observadas após apenas 2 semanas de tratamento.⁹ A combinação de BBFC+TRAB apresentou resultados superiores.⁹ A hiperemia conjuntival foi a adversidade mais comum observado em ambos os grupos.⁹

O tratamento para o glaucoma depende da administração de colírios hipotensores oculares.¹⁰ Estudos examinaram as várias razões para instilação inadequada de gotas nos olhos, dentre elas fatores de risco como baixa acuidade visual, idade avançada e comorbidades físicas.¹⁰ O estudo analisou através de vídeos feitos diariamente na casa do paciente a colocação do colírio para ver se essa estava sendo correta em relação ao número de gotas (quanta maior a dose maior o risco de efeitos adversos) e se tinha toque com a superfície ocular (aumenta o risco de infecções).¹⁰ O resultado apontou que 75-82,8% instilaram com sucesso a gota na superfície ocular.¹⁰ O erro mais frequente que ocorreu em 29% dos casos foi o toque do frasco na superfície ocular.¹⁰

Levando em consideração que o glaucoma é uma patologia assintomático e requer tratamento e acompanhamento durante a vida toda, o estudo teve o objetivo de analisar a adesão ao tratamento em uma clínica geral no Reino Unido.¹¹

A adesão dos pacientes foi definida como a diferença do número real de prescrições coletadas anualmente em comparação as 12 prescrições exigidas.¹¹ Também se avaliou fatores de risco para a baixa adesão sendo eles idade, diagnóstico, comorbidades, uso de diferentes colírios e sua classe.¹¹ Ao todo 206 foram diagnosticados e possuíam prescrição para o tratamento do glaucoma.¹¹ O resultado foi que a taxa de adesão global foi de 100%, porém isso foi menor na faixa etária entre 20-59 anos, com 62%; e maior na faixa etária entre 90-99 anos de idade, com 111%.¹¹ Em geral mais da metade (51,6%) demonstraram baixa adesão.¹¹ Ou seja, pacientes com até 59 anos coletaram em média 2,3 menos prescrições por ano e aqueles com idade entre 90-99 anos coletaram 1,3 mais prescrições das 12 requeridas anualmente.¹¹

Com isso o estudo demonstrou que a adesão ao tratamento do glaucoma é em geral, ruim.¹¹ Variando significativamente com a idade do paciente.¹¹ A explicação para a não adesão dos jovens não foi comprovada, mas se relacionou com um padrão de vida mais ativo, gerando um esquecimento da colocação do colírio, além do estereótipos de que o glaucoma é uma doença de pessoas mais velhas.¹¹ Já em pacientes

de idade mais avançada o problema estaria relacionado devido a dificuldade de instilar a medicação, sendo que os pacientes ficariam sem a medicação antes do previsto para a próxima prescrição.¹¹

Diante da gravidade da doença, é de extrema importância que os pacientes jovens sejam alvo de intervenções educacionais, para que eles entendam a importância do uso regular do medicamento.¹¹ Já nos idosos, é necessário a intervenção educacional, demonstrando a técnica de colocação do colírio e fornecer ajuda com os dispositivos de adesão.¹¹ Ambas atitudes aplicadas em um ambiente de atenção primária, evitando assim visitas desnecessárias ao serviço oftalmológico hospitalar.¹¹

Os análogos de prostaglandinas são a primeira linha terapêutica para o tratamento da pressão intraocular elevada devido à sua boa eficácia e perfil de segurança positivo.¹ Tafluprost 0,0015% é a primeira formulação livre de conservantes de uma preparação análoga de PGF_{2a} demonstrou ser bem tolerada.¹ Os betabloqueadores não costumam induzir nenhum efeito colateral local, exceto por uma redução na produção de lágrimas relacionada ao bloqueio do receptor beta-adrenérgico nas glândulas lacrimais.¹ Entretanto, uma expressão aumentada de marcadores imunoinflamatórios foi observada no epitélio conjuntival de pacientes com glaucoma tratados com timolol não preservado e muitos efeitos colaterais têm sido demonstrados para betabloqueadores preservados.¹

O objetivo do presente estudo foi avaliar e comparar os sinais de longa duração da doença da superfície ocular, a fim de avaliar a segurança, e sintomas, para avaliar a tolerabilidade, de Tafluprost 0,0015% e de preservativo livre de maleato de timolol 0,1%.¹ Efeitos colaterais sistêmicos também foram registrados para avaliar a segurança geral. Em nosso estudo, a segurança dos medicamentos diz respeito à presença e à quantidade de efeitos colaterais da função corneana e lacrimal, bem como a qualquer evento adverso sistêmico.¹

Neste estudo transversal, observacional os participantes tiveram origem dos atendimentos no serviço de glaucoma da Clínica de Olhos da Universidade de Turim.¹ Os participantes foram divididos em três grupos: o primeiro era formado por quem fez monoterapia com PF Tafluprost 0,0015% por pelo menos 36 meses; o segundo usou timolol com conservantes por pelo menos 36 meses; e o terceiro se trata do grupo controle onde não se fez uso de colírios ou lentes de contato durante o período da pesquisa.¹

Todos os sujeitos foram questionados em busca de sintomas oculares por questionários, então foram submetidos a um exame oftalmológico completo.¹ As melhores imagens foram escolhidas e o valor médio para cada parâmetro estudado foi considerado para análise estatística.¹ Analisou-se os seguintes parâmetros: densidade celular epitelial basal (célula / mm²), refletividade estromal (ativação de queratócitos), número de nervos sub-basais, tortuosidade do nervo sub-basal, refletividade do nervo sub-basal e densidade das células endoteliais.¹

Refletividade estromal, número de nervos sub-basais, tortuosidade do nervo sub-basal e refletividade e densidade de células endoteliais foram considerados para análise estatística.¹

Os resultados mostram que os doentes tratados com Tafluprost ou Timolol não diferem nos sinais e sintomas clínicos.¹ Por outro lado, a comparação com controles revela diferenças significativas em alguns parâmetros da córnea, sugerindo um efeito colateral dos compostos ativos sobre as camadas da córnea após uma terapia de longo prazo.¹ Foram encontradas algumas alterações na córnea em ambos os grupos, de modo que o próprio composto ativo pode levar a um comprometimento da superfície ocular.¹ Tafluprost não afeta a estabilidade da lágrima em contraste com o Timolol; este fato pode ser particularmente benéfico em doentes com doença do olho seco ou com uma superfície ocular já rompida.¹ Conclui-se que é incerto se as alterações da superfície ocular e da córnea observadas em pacientes tratados com colírios sem conservantes se devem ao próprio composto ativo, ou melhor, aos excipientes.¹ Portanto, mais estudos são necessários para investigar esse problema.¹

Os medicamentos atualmente disponíveis e amplamente utilizados por administração tópica direcionam predominantemente o fluxo não convencional e interfere na via convencional por meio de respostas secundárias ou indiretas.³ Drogas que atuam através desse mecanismo são: alfa/betabloqueadores, alfa-bloqueadores, alfa2-agonistas, derivados de prostaglandinas e beta-bloqueadores.³

Os análogos de prostaglandinas são os mais amplamente utilizados algo em torno de 25-50% dos pacientes em seu uso não conseguem atingir o alvo terapêutico de redução de cerca de 20% da PIO.³ Isto vem motivando o desenvolvimento de novos fármacos que atuem diretamente na via convencional e esses o fazem através da matriz extracelular (MEC), para uma melhor eficácia do alvo terapêutico.³

Esses novos fármacos tem como objetivo uma maior modulação da MEC, abrangendo a desestruturação do citoesqueleto, a diminuição da contratilidade e o aumento do turnover da MEC via proteínas dependentes de zinco, que estão associadas uma melhor eficácia no controle da PIO.³ A maior saída de humor aquoso é pela via convencional, consequentemente apresentando melhor resultado em reduzir a PIO.³ Os fármacos inibidores Rho quinase (ROCK) são os que estão mais adiantados na sua pesquisa e sendo aprovados no Japão e fase III nos EUA, outros fármacos desenvolvidos são os macrolídeos marinhos, agonistas dos receptores de adenosina e de prostanóides, juntamente com formulações de siRNA ainda estão sendo avaliados.³ Além desses, tem sido feito estudos de alterações genéticas que atuem na modulação da MEC pela via convencional para uma maior de saída do humor aquoso.³

CONCLUSÃO

Após realização do presente trabalho, pudemos observar que existem diversos estudos avaliando a eficácia terapêutica e os efeitos adversos das diferentes drogas disponíveis no mercado. A principal classe farmacológica envolvida no tratamento do glaucoma crônico de ângulo aberto é a de análogos de prostaglandinas.

A associação de ONO-9045 com análogos de prostaglandinas um menor resultado de redução de PIO com poucos efeitos adversos. A combinação fixa de Brinzolamida 1%/ brimonidina 0,2% com

análogos de prostaglandina gerou um maior número de efeitos colaterais e, portanto essa combinação deverá ser utilizada apenas quando a terapia individual ou outras combinações não tiverem obtido sucesso.

Uma das drogas mais novas o LBN associa o poder análogos de prostaglandinas com a doação de NO. O que permite o uso de uma única dose diária facilitando a adesão ao tratamento pela maior comodidade posológica.

Os autores concluíram que nenhuma droga ou associação demonstrou superioridade absoluta em relação as demais. Portanto, o fundamental para a redução da PIO e a estabilização da doença é o uso contínuo da medicação independente de qual seja esta. A escolha da droga, da combinação e da posologia varia de acordo com cada paciente. Para que isso ocorra é fundamental o processo de esclarecimento do paciente sobre a gravidade da doença e sua evolução na ausência de uma terapia adequada.

REFERÊNCIAS

1. Rolle T, Spinetta R, Nuzzi R. Long term safety and tolerability of Tafluprost 0.0015% vs Timolol 0.1% preservative-free in ocular hypertensive and in primary open-angle glaucoma patients: a cross sectional study. *BMC Ophthalmology* (2017) 17:136 DOI 10.1186/s12886-017-0534-z
2. Kaufman PL. Latanoprostene buno ophthalmic solution 0.024% for IOP lowering in glaucoma and ocular hypertension. *EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY*, 2017 VOL. 18, NO. 4, 433–444 <http://dx.doi.org/10.1080/14656566.2017.1293654>
3. O’Callaghan J, Cassidy PS, Humphries P. Open-angle glaucoma: therapeutically targeting the extracellular matrix of the conventional outflow pathway. *EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS*, 2017 VOL. 21, NO. 11, 1037–1050 <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1386174>
4. Heng JS, Wormald R, Khaw PT. Geographical variation in glaucoma prescribing trends in England 2008–2012: an observational ecological study. *BMJ Open* 2016;6:e010429. doi:10.1136/bmjopen-2015010429
5. Baenebey HS, Robin AL. Adherence to Fixed-Combination Versus Unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol.* 2017 Apr;176:61-69. doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.002. Epub 2016 Dec 18.
6. Ellis EM, Berlin MS, Ward CL, Sharphe JA, Jamil A, Harris A. Ocular hypotensive effect of the novel EP3/FP agonist ONO-9054 versus Xalatan: results of a 28-day, double-masked, randomised study. *British Journal of Ophthalmology* 2017;101:796-800.
7. Hayashi K, Yoshida M, Manabe S, Yoshimura K. Prophylactic Effect of Oral Acatazolamide against Intraocular Pressure Elevation after Cataracts Surgery in Eyes with Glaucoma. 2017 by the AAmerican Academy of Ophthalmology. This is an open Access article under the CC BY-NC-ND license ([HTTP://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)). Published by Elsevier Inc.

8. Weinreb RN, Sforzolini BS, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene Bunod 0.024% versus Timolol Maleate 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension. *Ophthalmology* 2016 May;123(5): 965-973
9. Feldman RM, Katz G, McMenemy M, et al. A randomized trial of fixed-dose combination brinzolamide 1%/brimonidine 0.2% as adjunctive therapy to travoprost 0.004%. *American Journal of Ophthalmology* 2016;165:188–97
10. Chen YY, Wang T, Liu C, Wu K, Chiu S, et al. Tolerability and efficacy of bimatoprost 0.01 % in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension evaluated in the Taiwanese clinical setting: the Asia Pacific Patterns from Early Access of Lumigan 0.01 % (APPEAL Taiwan) study. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:162 DOI 10.1186/s12886-016-0338-6
11. Tse AP, Shah M, Jamal N, Shaikh A. Glaucoma treatment adherence at a United Kingdom general practice. *Eye* (2016) 30, 1118–1122 Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature. All rights reserved 0950-222X/16 www.nature.com/eye
12. Fechtner RD, Myers JS, Hubatsch DA, Budenz DL, DuBiner HB. Ocular hypotensive effect of fixed combination brinzolamide/ brimonidine adjunctive to a prostaglandin analog: a randomized clinical Trial. *Eye* (2016) 30, 1343–1350 Official journal of The Royal College of Ophthalmologists www.nature.com/eye
13. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, et al Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The LUNAR Study. *Am J Ophthalmol.* 2016 Aug;168:250-259. doi: 10.1016/j.ajo.2016.05.012. Epub 2016 May 20.
14. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, Long-term Safety and Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: The JUPITER Study. Received: June 14, 2016/Published online: July 25, 2016 The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com
15. Park MS, Patel MM, Sarezky D, Rojas C, Choo C, Choi M, Liu D, Rademaker AW, Tanna AP. Inter-Rater Agreement in the Assessment of Video Recordings of Eye Drop Instillation by Glaucoma Patients. *PLoS One.* 2016 Jan 5;11(1):e0145764.