

## ANÁLOGOS DA PROSTAGLANDINA NO MANEJO DO GLAUCOMA NO IDOSO

Bruno Wesley Ramalho Cirilo Ferreira<sup>1</sup>

Anaís Bezerra de Gusmão<sup>2</sup>

Elane Cristina Silva Landim<sup>3</sup>

Cibério Landim Macedo<sup>4</sup>

**Resumo:** O glaucoma é uma neuropatia óptica com repercussão característica no campo visual, cujo principal fator de risco está associado ao aumento da Pressão Intraocular (PIO), tendo a cegueira irreversível como complicação principal. O tratamento clínico de primeira linha é tópico, sendo os análogos das prostaglandinas os medicamentos mais utilizados no manejo do glaucoma, devido apresentarem o maior efeito hipotensor entre todas as alternativas utilizadas no tratamento de indivíduos acometidos pela neuropatia. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca dos análogos da prostaglandina atualmente disponíveis para o tratamento do glaucoma no público geriátrico, por meio dos indexadores de artigos Scielo, PubMed e Sciencedirect, expondo suas vantagens e limitações. Os análogos da prostaglandina atualmente disponíveis no tratamento do glaucoma encontram-se na forma de uma solução oftálmica estéril em diversas concentrações, dentre essas tem-se, latanoprost, travoprost, bimatoprost e tafluprost. Esses agentes apresentam elevada eficácia na redução da pressão intraocular, com poucos efeitos colaterais sistêmicos, proporcionando uma melhor qualidade de vida ao paciente por meio do controle da

1 Farmacêutico Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), brun-noramalho@hotmail.com;

2 Farmacêutica Residente da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), anais-gusmao@gmail.com;

3 Farmacêutica Doutora pelo curso de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PPGNSB) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) lanafarma@gmail.com;

4 Tutor da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança (REMUSC), ciberiolandim@hotmail.com.

PIO. Apesar disso, limitações como elevado custo de tratamento e efeitos adversos na superfície ocular são geralmente relatados, o que impacta em uma redução significativa na adesão terapêutica. Assim sendo, uma análise minuciosa do quadro clínico do paciente associado a utilização de uma alternativa terapêutica que apresente melhor efeito de redução da PIO e reduzidos efeitos adversos são necessários.

**Palavras-chave:** Glaucoma, Pressão intraocular, Antiglaucomatosos, Análogos da prostaglandina, Idosos.

## Introdução

O crescente envelhecimento da população mundial tem se tornado uma grande preocupação global, visto que, o avanço da idade está relacionado ao surgimento de doenças que levam a limitações na qualidade de vida, mesmo diante de diversos avanços técnico-científicos. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) nos dias atuais existem 705 milhões de indivíduos com 65 anos ou mais em todo mundo, já no Brasil, 28 milhões de pessoas se encontram nessa faixa etária, correspondendo a 13% da população nacional (RODRÍGUEZ; HERNÁNDEZ; MASÓ, 2016).

A população idosa apresenta uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças degenerativas. Dentre essa, alterações na córnea, no nervo óptico e na coriorretina estão associados ao desenvolvimento de distúrbios oculares como, catarata, alterações na retina, nervo óptico e glaucoma, que são as principais causas de deficiência visual nesse público em todo o mundo (OPAS, 2019).

Tais doenças são problemas oftalmológicos desencadeados por diversos motivos como, fatores genéticos, estilo e hábitos de vida, e quando instalados desenvolvem uma dificuldade visual, ou em casos mais graves a cegueira, acarretando em uma dependência física, bem como desenvolvimento de problemas emocionais (RODRÍGUEZ; HERNÁNDEZ; MASÓ, 2016).

Dentre os distúrbios oculares, o glaucoma é uma das principais doenças oftálmicas que atingem a população, afetando cerca de 60 milhões de indivíduos no mundo. Estudos mostram que a prevalência dessa neuropatia cresce de forma significativa com o aumento da idade, em indivíduos de raça latina e afrodescendente, sujeitos que apresentem doenças cardiovasculares, e que apresentem o histórico de glaucoma na família (GRECO et al., 2016).

O diagnóstico do glaucoma é consideravelmente complicado, uma vez que, em razão da ausência de sintomas no estágio inicial da doença, cerca de 50% de todos os pacientes vivem sem diagnóstico, só procurando atendimento médico em um estágio mais avançado, onde um dano neuronal grave pode já ter ocorrido (NUZZI; TRIDICO, 2017).

A identificação prévia da doença é o sucesso para um tratamento eficaz, apresentando vários métodos disponíveis como, tratamento medicamentos que é tido como a primeira linha no manejo do glaucoma, tratamento a laser e procedimentos cirúrgicos. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi analisar as publicações nacionais e internacionais acerca das alternativas

terapêuticas da classe dos análogos da prostaglandina que são utilizadas no tratamento do glaucoma, apresentando suas vantagens e limitações por meio de uma revisão bibliográfica das obras publicadas na literatura.

## Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura por meio de levantamento bibliográfico durante os meses de setembro e outubro de 2020, buscando publicações indexadas nas bases de dados do Scielo, Pubmed e Sciencedirect, utilizando os descritores: glaucoma, treatment e geriatric patient. Os critérios de inclusão escolhidos para a seleção das publicações foram: artigos na categoria original e revisão de literatura, incluindo revisões sistemáticas e capítulos de livros relacionados ao tema publicados em português, inglês ou espanhol.

As publicações consideradas para o desenvolvimento desse trabalho estão entre os anos de 2015 e 2020, sendo este o intervalo de tempo adotado. Foram excluídas da pesquisa as publicações que não eram relacionadas com o objetivo tema desta revisão bibliográfica, os publicados nos formatos de trabalho de conclusão de curso, dissertação, tese, relato de caso, resenha e resumo de congresso, bem como em idiomas além do português, inglês e do espanhol.

A partir da leitura das publicações, foram excluídas as que não possuíam informações relevantes que complementassem o levantamento bibliográfico ou que apresentassem informações repetidas. A leitura de todos os materiais foi realizada aos pares, seguida de discussão entre os autores, selecionando os estudos pertinentes para o desenvolvimento da pesquisa.

## Resultados e discussão

O olho humano é um dos órgãos mais complexos e sensíveis do corpo, internamente o olho é dividido em duas seções distintas, a porção anterior composta pela câmara anterior e posterior que compreende o espaço da córnea à íris preenchida com humor aquoso, e a camada posterior que compreende o espaço da íris à lente, e devido a sua proximidade com os nervos ópticos, é preenchida com humor vítreo. Continuamente, o humor aquoso flui da câmara posterior para a câmara anterior fornecendo nutrição ao cristalino e à córnea, e por fim é drenado para o canal de Schlemm (YADAV; RAJPUROHIT; SHARMA, 2019).

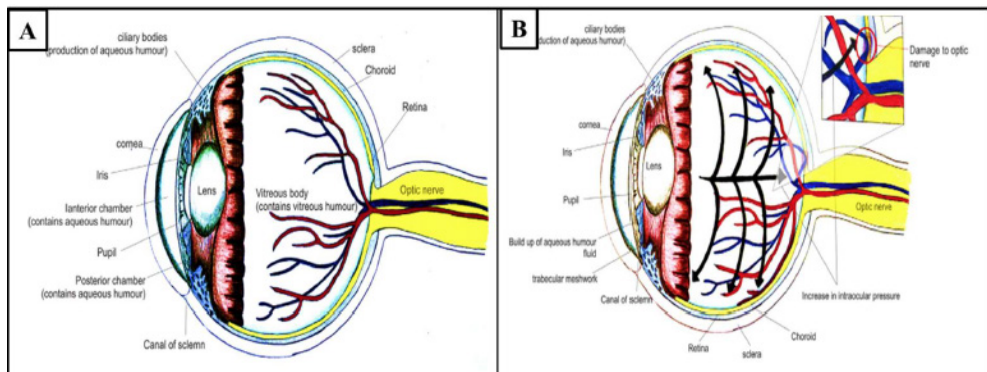
## Fisiopatologia e classificação do glaucoma

Durante o processo de trânsito do humor aquoso por meio do sistema de drenagem constituído por um conjunto venoso intrascleral, episcleral e conjuntival (figura 1A), estiver presente uma obstrução total ou parcial, pode ocorrer um aumento nos valores da pressão interna do olho, favorecendo o desenvolvimento de diversos distúrbios oculares (NUZZI; TRIDICO, 2017).

O aumento da pressão intraocular é o fator mais importante para se desenvolver o glaucoma, no entanto, evidências apontam que fatores vasculares também podem estar envolvidos. A hipótese vascular consiste na suspeita que uma perfusão reduzida provocada pelo aumento da pressão intraocular e a abaixa perfusão ocular levem a uma redução do fluxo sanguíneo nas estruturas pós-laminar e laminar e do fluxo sanguíneo retiniano, propiciando o desenvolvimento de danos glaucomatosos devido à morte da células ganglionares da retina (NUZZI; TRIDICO, 2017).

A pressão intraocular varia, em um olho humano saudável encontra-se entre 10 a 21 mmHg, já no olho doente ocorre um aumento desse intervalo, variando entre 5 a 40 mmHg. A elevação dessa pressão afeta seriamente o nervo óptico e as células ganglionares da retina (figura 1B), desenvolvendo uma perda progressiva da visão se não tratada (YADAV; RAJPUROHIT; SHARMA, 2019).

Figura 1 - Estrutura olho humano.



(YADAV; RAJPUROHIT; SHARMA, 2019).

Das doenças oculares, o glaucoma é a segunda causa mais frequente de cegueira no mundo e a primeira causa de cegueira irreversível na América Latina. Essa doença é considerada uma neuropatia óptica, desenvolvida por

danos progressivos e irreversíveis ao nervo óptico e nas células ganglionares da retina, que acarretam em uma perda irreversível do campo visual central e periférico (BUCOLO et al., 2018).

O glaucoma tem sido considerado como um problema de saúde pública devido à elevada incidência na população idosa. Estima-se que em 2020 cerca de 76 milhões casos de glaucoma surgirão em todo o mundo, levando a perda de habilidades visuais, limitando as tarefas cotidianas e afetando consideravelmente a qualidade de vidas do indivíduo (YADAV; RAJPUROHIT; SHARMA, 2019).

A classificação do glaucoma é realizada de acordo com sua anatomia e fisiopatologia subjacente, sendo dividida em glaucoma congênito, glaucoma de pressão normal, e as formas mais comuns, o glaucoma primário de ângulo aberto e o glaucoma primário de ângulo fechado. Um estudo retrospectivo envolvendo 718 pacientes buscou avaliar perfil clínico-epidemiológico dos pacientes atendidos em um centro de referência em oftalmologia, desses, 43 foram diagnosticados com glaucoma (6%), com maior prevalência do glaucoma primário de ângulo aberto correspondendo a 17 pacientes (2,4%), seguido do glaucoma primário de ângulo fechado, diagnosticado em 7 usuários (1%), e em menor número, o glaucoma secundário e glaucoma congênito 2 e 1 casos respectivamente (LOUREIRO; FELIX, 2020).

O glaucoma primário de ângulo aberto é a forma mais comum de glaucoma e a mais frequentemente diagnosticada. Esse tipo se desenvolve de forma lenta, por meio de uma obstrução de partículas microscópicas nos canais de drenagem dos olhos ao decorrer de meses ou anos, conseqüentemente, observa-se um aumento na pressão intraocular e posterior dano permanente no nervo óptico, levando a uma perda do campo visual. A região periférica é a inicialmente afetada, apresentando pontos cegos e manchas no campo visual, no entanto, como o passar do tempo, essas dificuldades visuais crescem, se fundem, e afetam a visão central, promovendo uma perda gradual da visão (BOYD, 2019).

A segunda forma mais comum é o glaucoma de ângulo fechado, e ocorre quando a drenagem do humor aquoso é fisicamente obstruída por um estreitamento do espaço entre a íris e a córnea, o que leva a um aumento rápido e intenso da pressão intraocular. Essa forma de glaucoma pode ser classificada em crônica quando a pressão ocular aumenta lentamente, ou ainda em aguda que ocorre quando a pressão ocular aumenta rapidamente (LOUREIRO; FELIX, 2020).

Os indivíduos acometidos por um quadro leve ou moderado de glaucoma geralmente não apresentam sintomas. No entanto, quando presente, algumas manifestações como, vermelhidão, arcos irisados ao redor das luzes, dor ocular e perda progressiva da visão central ou periférica podem ser relatados à medida que a doença progride. Nesse sentido, o início dos sintomas bem como sua duração e gravidade devem ser acompanhados por meio de exames como acuidade visual, refração, pupilas, pressão intraocular, estruturas angulares, nervo óptico, fundo do olho e campo visual, permitindo uma avaliação do estado da doença afim de definir a melhor abordagem de tratamento, promovendo um melhor prognóstico ao paciente (BUCOLO et al., 2018).

Por se tratar de uma doença crônica, o desenvolvimento do glaucoma é caracterizado por uma lesão no nervo óptico, o que leva a um acometimento no campo visual do indivíduo. Essa particularidade faz com que o diagnóstico tardio dessa doença, associado aos fatores de risco sejam os principais causadores do elevado índice de pacientes com cegueira irreversível decorrente do glaucoma, sobretudo pelo fato que a regressão da doença necessita de um controle eficaz da pressão intraocular para promover uma manutenção da integridade do nervo óptico (LOUREIRO; FELIX, 2020).

Devido à pressão intraocular influenciar diretamente o desenvolvimento e a progressão do glaucoma, estudos demonstram que a redução dessa pressão é a única terapia atualmente disponível para o tratamento dessa síndrome. Dessa forma, uma avaliação do custo-benefício da terapia escolhida deve ser realizada, de forma que a pressão intraocular alvo seja alcançada (GAUTHIER; LIU, 2016).

## **Tratamento do glaucoma**

O tratamento para o glaucoma depende das causas, fatores de risco, gravidade e tipo de glaucoma, e tem como finalidade promover a conservação da visão e do campo visual por meio de um retardo ou interrupção da progressão da doença, visto que, nenhuma terapia promove a regeneração das fibras atrofiadas do nervo óptico. Dessa forma, quanto mais cedo à doença for diagnosticada, maiores serão as alternativas terapêuticas a serem utilizadas (CONLON; SAHEB; AHMED, 2017).

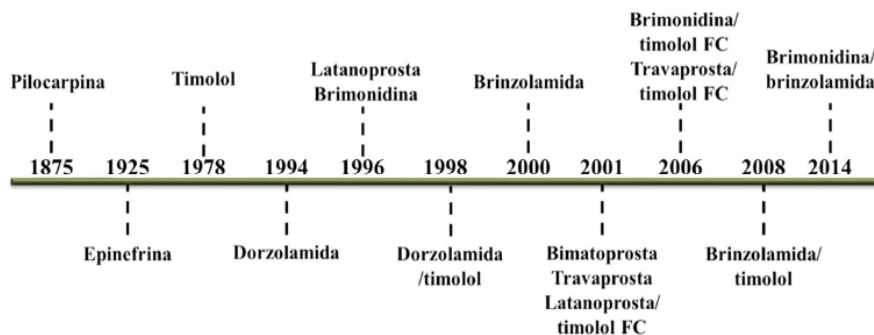
A redução da pressão intraocular é alcançada por várias formas farmacológicas e não-farmacológicas. No entanto, o suporte farmacológico é a primeira linha no tratamento do glaucoma, cujo objetivo está direcionado a

diminuição da pressão intraocular através de uma redução da produção do humor aquoso e/ou aumento da taxa de saída do líquido do olho (NUZZI; TRIDICO, 2017).

A terapia medicamentosa tópica é utilizada por cerca de 49 a 59% dos pacientes acometidos por glaucoma. Essas alternativas terapêuticas são administradas através de gotas na região ocular, promovendo uma redução na pressão intraocular com um melhor controle pressórico, o que implica em uma redução de 17% no risco absoluto de progressão para a forma mais grave da doença (GUPTA; CHEN, 2016; ZHANG et al., 2019).

Durante muitos anos, a farmacoterapia predominantemente utilizada no tratamento do glaucoma era direcionada a administração tópica de fármacos  $\beta$  bloqueadores, no entanto, a chegada de novas alternativas terapêuticas (figura 2) possibilitou uma ampliação das opções farmacológicas a serem utilizadas, incluindo, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica, e os análogos da prostaglandina que são as alternativas terapêuticas mais utilizadas (HARASYMOWYCZ, et al., 2016).

**Figura 2** - Histórico da introdução de medicamentos tópicos para redução da pressão intraocular.



(HARASYMOWYCZ, et al., 2016)

Uma vez que o glaucoma é diagnosticado, a escolha da opção terapêutica que irá ser utilizada deve garantir uma redução sustentada da pressão intraocular, estabelecendo níveis seguros capazes de evitar danos progressivos ao nervo óptico. Dentre as alternativas terapêuticas atualmente empregues no tratamento do glaucoma, encontram-se as drogas pertencentes a classe dos análogos da prostaglandina, que podem ser associados a outras classes de medicamentos, otimizando o controle pressórico no paciente glaucomatoso (DONEGAN; LIEBERMAN, 2017).



## Análogos da prostaglandina no manejo do glaucoma

Os análogos da prostaglandina são os medicamentos mais recentes utilizados no tratamento clínico do glaucoma, representando a primeira linha de escolha para o tratamento com base em sua eficácia na redução da pressão intraocular e poucos efeitos colaterais sistêmicos. As prostaglandinas ocorrem naturalmente no organismo e se ligam a uma variedade de receptores da superfície celular, atuando na mediação da contração e inflamação do músculo liso, e desde a sua descoberta, são amplamente estudados devido aos potenciais terapêuticos em diversas doenças (ZHANG et al., 2019).

Os fármacos da classe dos análogos da prostaglandina são pró-fármacos hidrofóbicos, derivados da prostaglandina F2 alfa, que reproduzem a ação da prostaglandina no organismo. Esses agentes atuam aumentando a atividade das metaloproteinases, o que promove uma modificação na matriz extracelular, promovendo maior escoamento do humor aquoso através da via uveoescleral e relaxamento dos músculos do interior do olho (CONLON; SAHEB; AHMED, 2017).

Estudos apontam que os análogos da prostaglandina apresentam o maior efeito hipotensor entre todas as alternativas utilizadas no tratamento de indivíduos acometidos pelo glaucoma. As principais alternativas atualmente disponíveis encontram-se na forma de uma solução oftálmica estéril em diversas concentrações, dentre essas temos, o latanoprostá (0,005%), o travoprostá (0,004%), o bimatoprostá (0,03%) e o tafluprostá (15 mcg/mL) (TANG, et al., 2019).

A administração dos análogos da prostaglandina é realizada em dose única noturna no olho afetado. Devido esses agentes apresentarem meia-vida curta, excelente efeito de redução da pressão intraocular, necessidade de poucas instilações, bem como as concentrações das doses serem reduzidas, possibilitam uma redução na probabilidade da ocorrência de efeitos adversos sistêmicos (CONLON; SAHEB; AHMED, 2017).

### Latanoprostá

A latanoprostá foi o primeiro representante dos análogos da prostaglandina para tratamento do glaucoma. Esse agente é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico altamente seletivo, amplamente utilizado em pacientes diagnosticados com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular. Sua administração é realizada por meio de solução estéril tópica, onde 1 gota é instilada no olho afetado

a noite, promovendo uma redução média da pressão intraocular em cerca de 30%, por meio do aumento do fluxo uveoescleral e redução da produção do humor aquoso (DAI et al., 2018).

Após sua administração desse análogo da prostaglandina, ocorre uma rápida absorção pela córnea, de modo que o pró-fármaco do éster isopropílico é hidrolisado a forma ácida, tornando-se biologicamente ativo. O latanoprostá apresenta um rápido início de ação, onde observa-se a redução inicial da pressão intraocular em cerca de 3 a 4 horas após a administração, com manutenção dos níveis pressóricos por pelo menos 24 horas (CONLON; SAHEB; AHMED, 2017).

Após a administração tópica, o ácido ativo de latanoprostá alcança a circulação sistêmica e posteriormente é metabolizado pelo fígado, apresentando um rápido tempo de meia vida, em média de 17 minutos. Os produtos obtidos da sua metabolização são eliminados principalmente por via renal, onde cerca de 88% da dose administrada é recuperada na urina após administração tópica (TANG, et al., 2019).

Diversos estudos compararam a eficácia e a tolerância de diferentes análogos da prostaglandina. Desses, um estudo envolvendo 20 pacientes recentemente diagnosticados com glaucoma, cuja pressão intraocular média encontrava-se em torno de  $25,1 \pm 4,6$  mmHg, foram incluídos para analisar o comportamento da pressão intraocular após início do tratamento medicamentoso com latanoprostá. Após 6 semanas do início da farmacoterapia a primeira avaliação foi realizada, e já foi possível observar uma redução dos valores da pressão intraocular para  $19,8 \pm 3,7$  mmHg. Adicionalmente, resultados significativos também foram relatados no período de 3 meses, alcançando uma redução da pressão ainda mais significativa para  $17,9 \pm 2,2$  mmHg (ÖZYOL; ÖZYOL; BALDEMIR, 2016).

Embora a latanoprostá seja bem tolerada e apresente um bom perfil de eficácia e uma boa margem de segurança entre a dose clínica ocular e a toxicidade sistêmica e ausência de interações medicamentosas clinicamente relevantes, efeitos adversos relacionados à região ocular são comumente observados, incluindo hiperemia conjuntival, alongamento e escurecimento dos cílios e aumento gradual do pigmento castanho da íris (DUTCA et al., 2018).

## Travoprostá

A travoprostá é um agonista seletivo do receptor prostanoíde indicado para a redução intraocular em pacientes que apresentam glaucoma de ângulo

aberto ou de ângulo fechado. Sua administração é feita diretamente no olho afetado, por meio de uma gota à noite, não sendo recomendado mais que uma aplicação ao dia, visto que, o uso com maior frequência pode reduzir o seu efeito hipotensor (NAITO et al., 2016).

Após sua administração, o travoprostá absorvido através da córnea e sofre hidrólise pelas esterases na córnea, ocasionando a ativação do ácido livre biologicamente ativo. Como os demais fármacos da classe das prostaglandinas, sua ação está ligada diretamente à um aumento da eliminação do humor aquoso, tanto pela via trabecular quanto pela via uveoescleral, promovendo redução da pressão intraocular (LIM et al., 2019).

Esse agente é rapidamente absorvido, apresentando baixas concentrações plasmáticas do ácido livre e meia-vida plasmática em torno de 45 minutos. A travoprostá promove uma redução sustentada da pressão intraocular por 24 horas ou mais, possibilitando assim uma redução das flutuações da pressão no interior do olho. Sistemicamente, o seu ácido livre é metabolizado para metabólitos inativos e posteriormente excretado, onde 2% da dose tópica ocular de travoprostá é excretada na urina dentro de 4 horas (NAITO et al., 2016).

O travoprostá é amplamente utilizado no manejo do glaucoma devido aos seus efeitos e boa tolerabilidade. Estudos envolvendo de 191 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto procuraram analisar a eficácia desse medicamento a longo prazo. Pôde-se observar que a travoprostá 0,004% em um período de 24 horas reduziu de forma significativa a pressão intraocular desses pacientes, saindo de 23,4 mmHg no início para aproximadamente 16,8 mmHg. Resultados favoráveis também foram observados com sua utilização durante 5 anos, onde foi possível constatar uma redução de aproximadamente 28% da pressão intraocular inicial (LOPES, HUBATSCH, AMARIS, 2015).

Estudos apontam que o travoprostá apresenta eficácia equivalente ou maior em relação latanoprostá e ao timolol, e pode ser considerada como uma alternativa terapêutica para os pacientes que apresentem insucesso no controle pressórico com uso da latanoprostá. Assim como os demais análogos de prostaglandinas, o travoprostá pode levar ao surgimento de efeitos adversos locais, como hiperemia conjuntival, irritação ocular, prurido, dor ocular, ardor, alteração da coloração iriana, hiperpigmentação dérmica palpebral e alterações dos cílios (ALMODIN et al. 2019).

## Bimatoprost

A bimatoprost, outro representante dos análogos da prostaglandina é um agente antiglaucomatosos, caracterizada como um análogo sintético da prostaglandina F<sub>2x</sub> (PGF<sub>2x</sub>), demonstrando elevada atividade hipotensora ocular. Essa alternativa tem sido utilizada nos últimos anos para diminuir a pressão intraocular elevada em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, glaucoma de ângulo fechado em pacientes submetidos previamente a iridotomia (LIU et al, 2020).

Existem evidências experimentais sugerindo que o bimatoprost, diferente dos outros agonistas da prostaglandina latanoprost e travoprost, pode atuar como uma prostamida em seu próprio receptor, promovendo uma redução da pressão intraocular por meio de um aumento no fluxo de saída do humor aquoso através das malhas trabeculares e por um aumento do fluxo de saída uveoescleral (LI et al., 2016).

A administração da bimatoprost 0,03% é realizada por meio de uma gota oftálmica estéril no olho afetado uma vez a noite, não excedendo uma dose única diária, visto que, o esquema terapêutico com administração única diária, à noite reduz de forma efetiva a pressão intraocular durante todo o período de 24 horas, apresentando resultado superior do que quando administrado duas vezes ao dia (ZHANG et al., 2019).

Após instilação, a bimatoprost é absorvida através da córnea e esclera humana, atingindo concentrações plasmáticas de pico em 10 minutos. Esse agente sofre glucoronidação, hidroxilação, n-desetilação e então desamidação para formar uma variedade de metabólitos, que não são farmacologicamente ativos, reduzindo a pressão intraocular em inicia aproximadamente 4 horas, mantendo-a por pelo menos 24 horas. No sangue esse agente permanece principalmente no plasma, onde em média 12% da bimatoprost permanece livre e meia vida de eliminação de aproximadamente 45 minutos (LIU et al, 2020).

Diversos estudos clínicos buscaram avaliar a eficácia da bimatoprost, desses, um ensaio pôde constatar um efeito redutor promovido após a utilização desse agente, onde inicialmente os pacientes com glaucoma de ângulo aberto que apresentavam pressão intraocular em média de 26 mmHg, alcançaram uma redução dos valores pressóricos em média de 7 – 8 mmHg. Além disso, foi observado uma redução melhor sustentada da pressão intraocular estatisticamente superior pela manhã administrado uma vez ao dia como monoterapia (CAMPOS; CID; NETO, 2018).

Além da bimatoprostá apresentar boa segurança e eficácia, não apresentando diferenças significativas entre pacientes idosos e outros pacientes adultos, efeitos adversos relacionados a sua utilização ainda são relatados. Um estudo envolvendo 129 pacientes com glaucoma foi possível observar a ausência de eventos adversos graves, relatando apenas hiperemia e hipertríose conjuntival, dermatite palpebral, coceira, ardência, dor ocular, sensação de corpo estranho, visão turva, dor de cabeça, mudança na cor da íris e pigmentação periocular (MSED, 2016).

## Tafluprosta

A Tafluprosta foi o quarto inibidor da prostaglandina a ser desenvolvido. Esse agente é um análogo da prostaglandina F<sub>2α</sub>, com afinidade para o receptor FP prostanoíde 12 vezes maior do que a latanoprostá, e reduzido potencial de ligação com outros receptores, sendo indicado quando se deseja reduzir a pressão intraocular elevada no glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, em monoterapia ou em terapia adjuvante a colírios betabloqueadores (TUMBOCON; MACASAET, 2019).

Esse agente pode ser utilizado em monoterapia ou em terapia adjuvante, por meio da administração de uma gota no olho afetado uma vez ao dia a noite, a dose não deve ser administrada mais de uma vez ao dia, pois a administração mais frequente pode diminuir o efeito redutor da pressão intraocular. Uma vez administrado sua absorção se dá pela córnea, onde o éster de isopropil é hidrolisado ao metabólito ácido biologicamente ativo. Após a primeira instilação observa-se uma redução da pressão intraocular entre 2 e 4 horas, por meio do aumento da drenagem uveoescleral do humor aquoso, mantendo-se por pelo menos 24 horas (KRUPA et al., 2017).

Esse agente apresenta uma boa segurança e eficácia, estudos envolvendo 329 olhos de 177 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) foram submetidos ao uso da tafluprosta afim de avaliar sua eficácia na redução da pressão intraocular. Inicialmente, a pressão intraocular média encontrada era de 23,44 mmHg, onde 3 meses após a administração do contínuo do medicamento, a pressão intraocular reduziu em média 6,18 mmHg e mantida durante todo o período do estudo de 12 meses (TUMBOCON; MACASAET, 2019).

A tafluprosta apresenta efeitos adversos reduzidos devido uma rápida eliminação. Estudos demonstraram que as concentrações médias do metabólito

do ácido de tafluprosta caíram abaixo do limite de quantificação no plasma (10 pg/mL) 30 minutos após a administração. Estudos envolvendo 724 avaliou as reações adversas mais comuns relacionadas ao uso do medicamento, dessas, a hiperemia ocular foi relatada em 14,2% dos pacientes, o que levou à descontinuação em 2,1% dos pacientes que participaram nestes estudos. Outros efeitos adversos como, prurido ocular, irritação ocular, dor ocular, crescimento dos cílios, ressecamento dos olhos, alteração de cor dos cílios, aumento de lacrimação, eritema da pálpebra, sensação de corpo estranho nos olhos e visão turva forma relatados (LEE et al., 2017).

Durante o processo de escolha do melhor agente hipotensor ocular deve-se levar em consideração fatores relacionados as particularidades de cada paciente como, doenças concomitantes e condição social, como também as características da ação de cada agente antiglaucomatosos e de seus efeitos colaterais. Uma vez que a alternativa terapêutica escolhida proporcione um alcance da pressão intraocular alvo, recomenda-se consultas periódicas de controle. Já nos casos que não se consegue atingir as metas terapêuticas, recomenda-se substituir ou associar outro hipotensor quando ocorrer redução da pressão intraocular inicial maior do que 10%, no entanto, se a redução for inferior a 10%, opta-se por substituir o tratamento inicial (NUZZI; TRIDICO, 2017).

### **Limitações atuais**

O tratamento tópico do glaucoma visa melhorar a qualidade de vida do paciente por meio da manutenção da visão com reduzidos efeitos adversos. No entanto, os pacientes geriátricos portadores de hipertensão ocular e glaucoma que diariamente utilizam colírios para fins terapêuticos apresentam maior risco do desenvolvimento de danos a superfície ocular, com sinais e sintomas variados (CAMPOS; CID; NETO, 2018).

Estudos apontam que os danos e efeitos adversos relatados na superfície ocular podem estar relacionados a presença conservantes nas preparações comerciais disponíveis, o que pode prejudicar a tolerância tópica desses anti-glaucomatosos durante o uso de longo prazo devido aos efeitos tóxicos e pró-inflamatórios relatadas. Tal limitação leva à uma redução significativa na adesão terapêutica, onde até 70% dos pacientes não aderem a seus medicamentos no primeiro ano, levando a complicações oculares como hiperemia,

dor, queimação e desconforto ocular, e situações mais graves como a perda da visão (CONLON; SAHEB; AHMED, 2017).

Outra importante limitação está relacionada com os custos do tratamento para glaucoma, uma vez que os custos em saúde relacionados à síndrome tendem a aumentar com a severidade da doença e quando o diagnóstico é feito em fase tardia da doença. Dessa forma, é de suma importância um planejamento de ações que tenham como finalidade a diminuição do impacto econômico e social provocado pela doença (GUEDES et al., 2016).

## **Conclusão**

A terapia médica de primeira escolha para pacientes geriátricos acometidos por glaucoma continua sendo por meio da administração de colírios antagonistas da prostaglandina, devido apresentarem melhor capacidade de redução da pressão intraocular com excelente perfil de segurança sistêmica. Apesar disso, as opções comerciais disponíveis atualmente estão associadas a vários efeitos adversos oculares que podem ser de particular relevância nos baixos índices de adesão terapêutica.

Nesse sentido, novas formulações sem conservantes, utilizando novos agentes capazes de apresentar o efeito hipotensor com atividade em diferentes tecidos oculares, administrados por meio de sistemas inovadores são necessários, afim de reduzir o desconforto e os efeitos colaterais locais e sistêmicos em longo prazo e consequentemente aumentar a adesão à terapia tópica.

## Referências

- ALMODIN, J. et al. Eficácia do travoprost 0,004% na redução da pressão intraocular em pacientes com glaucoma. **Rev. bras.oftalmol.** Rio de Janeiro, vol.78, p. 27-29, jan/fev. 2019.
- BOYD, K. Who Is Glaucoma? **Health News.** Waltham, v. 6, n. 9, p. 1-13, aug. 2019.
- BUCOLO, C. et al. Novel Therapeutics in Glaucoma Management. **Curr Neuropharmacol.** San Francisco, v. 16, n. 7, p. 978 -992, ago. 2018.
- CONLON, R; SAHEB, H; AHMED, I. I. Glaucoma treatment trends: a review. . Oxford, v. 52, n. 1, p. 114-124, fev. 2017.
- DAI, H. et al. Therapeutic efficacy of latanoprost on primary open angle glaucoma. **Medicine (Baltimore).** Baltimore, v. 97, n. 51, e13833, dez. 2018.
- DONEGAN, R. K; LIEBERMAN, R. L. Discovery of molecular therapeutics for glaucoma: Challenges, successes, and promising directions. **J Med Chem.** Washington Dc, v. 59, n. 3, p. 788-809, ago. 2017.
- DUTCA et al. Effects of sustained daily latanoprost application on anterior chamber anatomy and physiology in mice. **Sci Rep.** London, v.8, n.13088, aug. 2018.
- GAUTHIER, A. C; LIU, J. Neurodegeneration and Neuroprotection in Glaucoma. **Yale J Biol Med.** New Haven, v. 89 n. 1, p. 73-79, mar. 2016.
- GRECO, A. et al. Emerging Concepts in Glaucoma and Review of the Literature. **Am J Med.** New York, v. 129, n. 9, p. 1000.e7-1000.e1, sep. 2019
- GUEDES, R. A. P. et al. Custo-utilidade do tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil. **Rev. bras.oftalmol.** Rio de Janeiro, v.75, n. 1, p. 7-13, jan./fev. 2016.



GUPTA, D; CHEN, P. P. Glaucoma. **Am Fam Physician**. Kansas City, v. 93, n. 8, p. 668-74, apr. 2016.

HARASYMOWYCZ, P. et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. **J Ophthalmol**, 2016:6509809, nov. 2016.

KRUPA, M. et al. A Novel Convergent Synthesis of the Potent Antiglaucoma Agent Tafluprost. **Molecules**. Basel, v. 22, n. 2, p. 217, jan. 2017.

LEE, M. et al. Efficacy and tolerability of preservative-free 0.0015% tafluprost in glaucoma patients: a prospective crossover study. **BMC Ophthalmol**. London, v. 16, n. 61, p. 1 – 8, abr. 2017.

LI, X. et al. Effects of Latanoprost and Bimatoprost on the Expression of Molecules Relevant to Ocular Inflow and Outflow Pathways. **PLoS ONE**. San Francisco, v. 11, n. 3, e0151644, mar. 2016.

LIM, C. W. et al. Effect of 6-week washout period on intraocular pressure following chronic prostaglandin analogue treatment: a randomized controlled trial. **Can. J. Ophthalmol**. New York, v. 55, n. 2, p. 143-151, apr. 2020.

LIU, H. et al. Efficacy of bimatoprost for the treatment of primary open-angle glaucoma. **Medicine (Baltimore)**. Hagerstown, v. 99, n. 23, e20356, jun. 2020.

LOPES, J. F; HUBATSCH, D, A; AMARIS, P. Effect of benzalkonium chloride-free travoprost on intraocular pressure and ocular surface symptoms in patients with glaucoma previously on latanoprost: an open-label study. **BMC Ophthalmol**. London, v. 15, n. 166, p. 2-6, nov. 2015.

LOUREIRO, F. L. B; FELIX, K. A. C. Perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com glaucoma atendidos em um ambulatório no interior da Amazônia. **Rev. bras. oftalmol.**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 1, p. 12-20, jan. 2020.

MSED - Meyler's Side Effects of Drugs. Bimatoprost. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. 16Ed. P. 986-987. 2016.

NAITO, N. et al. Sustainability of Intraocular Pressure Reduction of Travoprost Ophthalmic Solution in Subjects with Normal Tension Glaucoma. **Adv Ther.** Metuchen, v. 33, p. 435– 446, feb. 2016.

NUZZI, R; TRIDICO, F. Glaucoma: Biological Trabecular and Neuroretinal Pathology with Perspectives of Therapy Innovation and Preventive Diagnosis. **Front Neurosci**, Lausanne, v. 11, n.494, p. 1 – 22, sep. 2017.

OPAS, Organização Pan-americana de Saúde. Organização Mundial da Saúde lança primeiro relatório mundial sobre visão. **OPAS Brasil**, 2019.

RODRÍGUEZ, M. M; HERNÁNDEZ, S. M. L; MASÓ, S. R. Low vision and population aging. **Rev Cubana Oftalmol**, Havana City, v.29, n. 3, p. 492-501, jul-set. 2016.

TANG, W. et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in primary open-angle glaucoma or ocular hypertension patients. **Medicine (Baltimore)**, Hagerstown, v. 98, n. 30, e16597, jul. 2019.

TUMBOCON, J. A; MACASAET, A. M. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% – retrospective analysis of real-world data from the Philippines. **Clin Ophthalmol**. Auckland, v. 13, p. 1627–1634, aug. 2017.

TUMBOCON, J. A; MACASAET, A. M. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% – retrospective analysis of real-world data from the Philippines. **Clin Ophthalmol**, v. 13, p. 1627-1634, jul. 2019.

YADAV, K. S; RAJPUROHIT, S; SHARMA, S. Glaucoma: Current treatment and impact of advanced drug delivery systems. **Life Sci**. Oxford, v. 15, n. 221, p. 362-376, feb. 2019.

ZHANG, X. et al. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. **Eye Contact Lens**, Hagerstown, v. 45, n.1, p. 11–18, jan. 2019.