

## MECANISMO DE AÇÃO DAS DROGAS NO GLAUCOMA

JOSÉ CARLOS REYS \*

Atualmente os glaucomatologistas vêm se empenhando cada vez mais em encontrar novos medicamentos e novas técnicas para o tratamento clínico do glaucoma. Tem sido descobertos novos medicamentos e vem sendo empregada a conjugação deles para se conseguir prorrogar a indicação cirúrgica.

Colaborando com esta tese é que resolvemos rever as técnicas e os mecanismos de ação das drogas, a fim de divulgá-los.

Será sempre preferível tentar novas drogas e a conjugação delas, do que passar para o tratamento cirúrgico, porque lembrando Duke-Elder, podemos dizer: "As técnicas cirúrgicas atualmente em uso são todas imperfeitas, posto que todas elas podem prejudicar a função visual e nenhuma pode impedir o retorno da hipertensão, deixando a integridade do olho visivelmente alterada".

Sistematizaremos o assunto dividindo-o do modo seguinte: Mióticos — Simpaticomiméticos — Glucosidos Cardíacos — Inibidores da formação do aquoso — Osmóticos — e outros medicamentos de ação antiglaucomatosa.

### MIÓTICOS

A — Colinérgicos — são estimuladores diretos do parassimpático.

Agem diretamente sobre a placa motora e sobre a fibra muscular, são os do tipo acetilcolina, o principal deles é a Pilocarpina, cujo emprego data de cem anos. Dentre eles temos a Sutilbetametilcolina ou Necolil-a carbaminoilcolina ou Carbacol-a arecolina, etc.

A Pilocarpina é um alcalóide colinominético, sendo uma amina terciária, é de se estranhar ter a mesma ação da acetilcolina, de fato existem dúvidas sobre a ação direta nos receptores terminais que resultaria da estimulação dos nervos colinérgicos post-ganglionares (Leopold — 1968).

B — Estimuladores indiretos do parassimpático

Agem inibindo de modo reversível ou irreversível a colinesterase, liberando a ação da acetilcolina.

Dentre eles temos: a fisostigmina ou eserina, a prostigmina, o brometo de Demecarium, o DFP, o Iodeto de fosfoline, etc.

Os mecanismos de ação destes medicamentos apresentam pontos obscuros, apesar das técnicas atuais de pesquisa.

---

\* Professor Assistente e Chefe do Serviço de Glaucoma da Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

Apesar de seu uso datar de cem anos, frequentemente surgem novas interpretações sobre o seu modo de ação (Leopold — 1968).

Podemos dizer que estes medicamentos, do primeiro e segundo grupo, agem essencialmente aumentando a facilidade de escoamento do humor aquoso.

No glaucoma por fechamento de ângulo, afastam a raiz da íris da trabécula, reabrindo o ângulo irido-corneal. No glaucoma de ângulo aberto, apesar da gonioscopia não mostrar modificações no ângulo que explique a modificação tensional, esta é devida à contração do músculo ciliar que com isto alarga a malha trabecular, assim aumenta a facilidade de escoamento.

Leydecker em 1960 demonstrou que reduzem o volume sanguíneo no corpo ciliar e facilitam o escoamento venoso. De fato, a estimulação do músculo ciliar aumenta o escoamento determinando também miose.

O aumento da facilidade de escoamento causado pela Pilocarpina consta de duas fases: — uma rápida, reversível pela atropina, que é devida ao efeito colinérgicos sobre o músculo ciliar, e outra lenta, não reversível com atropina, que pode ser devida a ação histamino semelhante, direta sobre as células endoteliais ou a um alargamento do canal de Schlemm (Barany — 1962).

É aventada também a hipótese de uma diminuição da resistência devida a ação vaso dilatadora sobre a rede venosa intraescleral, Vias de Bill (Prijet e Wekers — 1952).

Outros sugeriram que seria devido à diminuição da produção de aquoso (Grant, 1951 — Krill e Newel, 1964 e Bergren, 1965).

#### C — Medicamentos inibidores do sistema adrenérgico ou simpático-lítics

Dentre eles temos: dibenamina, guanetidina, ergotamina, hidergina, ioimbina. Esses medicamentos agem inibindo a noradrenalina. Pelas experiências feitas parece que a ação principal é reduzindo a formação do humor aquoso.

Dentre os acima citados o mais usado é a guanetidina. Segundo Bonomi, ele teria dois tempos de ação: o primeiro seria um aumento transitório no valor da facilidade de escoamento, seguido de uma acentuada diminuição na formação do aquoso.

Recentes trabalhos têm demonstrado a valorosa ação do propranolol como um bloqueador alfa instilado localmente. Apresenta um sinergismo de ação com a Pilocarpina, conseguindo níveis tensóricos sobremaneira interessantes em casos onde a normalização da tensão era difícil (Bietti, Bucci, Pecorari-Giraldi, Romani e Virno — 1971).

#### SIMPÁTICO-MIMÉTICOS

Adrenalina ou epinefrina, fenilefrina ou neo-sinefrina, cocaína, procaína, etc.

A ação hipotensiva dos simpático-miméticos, principalmente a epinefrina, que é o mais usado clinicamente, é devida à diminuição de produção

de aquoso, como têm demonstrado estudos tonográficos e testes de fluoresceína (Wekers, Prijot e Gustin — 1954 e Diotallevi — 1962).

O mecanismo de ação é ainda discutível, mas está confirmado que age melhorando a facilidade de escoamento que seu uso prolongado vem a reduzir a formação do aquoso, agindo em somação de efeitos com a acetazolamida.

## GLUCOSIDOS CARDÍACOS

Estrofantina, digitalina, digoxina, etc. O seu emprego no glaucoma foi sugerido devido à descoberta do mecanismo de secreção do aquoso, tipo bomba sódio-potássio.

Segundo Shaw, em 1954, o mecanismo seria causado pelo movimento dos íons sódio e potássio, devido a um portador lipossolúvel específico para os dois íons. Os compostos assim formados poderiam atravessar a membrana celular por difusão, enquanto os compostos livres não têm essa possibilidade. Portanto, seu modo de ação é sobre a produção de humor aquoso sem determinar modificação na facilidade de escoamento, como foi demonstrado por Belloni e Faraldi, em 1962, em estudos tonográficos.

## MEDICAMENTO INIBIDORES DA FORMAÇÃO DO AQUOSO

Lembremos a acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, etc.

A anidrase carbônica catalisa o equilíbrio da reação anidrido carbônico — água e ácido carbônico:  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$ . O ácido carbônico a altura do epitélio ciliar é transferido sob forma de íon carbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) no aquoso e de íon hidrogênio ( $\text{H}^+$ ) no sangue. O íon bicarbonato que está em alta concentração na câmara posterior (Kinsey — 1950) — atrai cátions, principalmente o sódio, produzindo assim uma momentânea hipertonia do aquoso com conseqüente difusão de água na câmara posterior.

A respeito do mecanismo íntimo da anidrase carbônica, persistem dúvidas quanto à intervenção direta do enzima na reação. Outros sustentam um mecanismo indireto sobre as células para manter um pH que permita a função secretória.

A inibição da anidrase carbônica — pelos medicamentos em questão, determina uma redução na secreção do aquoso — revelada por estudos tonográficos (Becker e Constant, 1955; Becker, 1954-1960). Não há alteração na facilidade de escoamento (Prijot e Lavergne, 1957).

Atualmente, diversos autores vêm estudando a ação de diversos agentes acidificantes sanguíneos, tais como: cloreto de cálcio, ácido ascórbico (Vit. C) e os “inibidores da anidrase carbônica”. A hipotonia ocular observada no coma diabético — um estado sempre acompanhado por marcada acidose sanguínea — levou esses autores a investigar a possibilidade de redução do humor aquoso provocando acidose sanguínea (Virno, Pecorari, Giraldi, Bietti, Bucci — 1972).

Como se sabe, a acidose é associada à diminuição do pH sanguíneo, abaixo dos níveis fisiológicos (7,4 — 7,3). Neste caso chamamos de “acidose descompensada”, como esta é uma situação incompatível, o organismo lança

mão das reservas alcalinas (bicarbonatos e bases), a esta situação chamamos "acidose compensada".

Foram feitas experiências com estes medicamentos e verificou-se que a diminuição na formação do aquoso é devida à acidose sangüínea que retirou bicarbonato da reserva alcalina. De fato os inibidores da anidrase carbônica injetados sub-conjuntivamente não abaixam a pressão ocular, mesmo quando inibem em 99% a quantidade do enzima na câmara anterior (Green, Becker), mostra que a inibição do enzima não é responsável pela hipotonia.

## OSMÓTICOS

Atualmente são usados: uréia, sorbitol, manitol, isosorbide, glicerol e propilenoglicol. As soluções hipertônicas de cloreto de cálcio e de glicose, não são mais usadas devido à sua rápida difusibilidade e efeito transitório (Bietti e Bucci, em 1966).

O mecanismo de ação dos osmóticos é diferente do de outros medicamentos antiglaucomatosos, é totalmente um fenômeno osmótico. Os osmóticos não atravessam rapidamente a barreira existente entre o sangue e os líquidos intra-oculares. Esta hipopenetração é atribuída à pequena solubilidade lipóide e alta concentração de nitrogênio. Sendo compostos de moléculas relativamente grandes, são capazes de exercer um forte efeito osmótico através da membrana semipermeável que impede a sua passagem. A diminuição da pressão ocular está diretamente ligada ao maior ou menor aumento da pressão osmótica. Portanto havendo uma maior concentração de moléculas no sangue e menor no humor aquoso, haverá forçosamente saída do líquido intra-ocular e conseqüentemente diminuição da pressão intra-ocular.

A ação hipotensiva destes medicamentos não é devida somente por seus efeitos no humor aquoso, mas também por sua alteração osmótica no humor vítreo, no qual vai haver desidratação e conseqüente queda no seu volume total.

A hiperosmolaridade hemática cria condições biofísicas tais que favorece uma subtração ativa de líquido dos vários conteúdos oculares e logicamente esta subtração será maior naqueles em que o conteúdo hídrico for maior.

A eficácia do medicamento é condicionada ao seu poder osmótico que depende da dimensão molecular ou ao seu poder ionizante, à sua taxa hemática nos intervalos de tempo e à sua difusibilidade, à sua rapidez de excreção e à sua seletividade em atravessar a barreira hemato-oftálmica.

É importante escrever aqui sobre um novo osmótico, o propilenoglicol (Virno — 1968) ou 1-2 propandiol, da classe dos glicosídeos. Por via oral é absorvido ao nível do intestino e é eliminado em parte por via renal (50%) e em parte associado ao ácido láctico e sucessivamente metabolizado como carboidrato. A sua eliminação é quase total ao fim de 48 horas após a ingestão. A dosagem é de 1-1,5 gr/kg de peso em solução de 70%.

Em confronto com o glicerol mostra um efeito hipotensivo de maior duração, sendo seu pico máximo um pouco mais tardio. Sua principal van-

tagem em relação ao glicerol é de não ser hiperglicemisante, pois não tem efeito calórico. Este é portanto o osmótico que tanto nos faltava para o uso em diabéticos.

#### SUMARIO

O autor apresenta um estudo sistematizado das drogas de ação hipotensora ocular, e discute o mecanismo dessa ação em cada caso.

#### SUMMARY

The author presents a study upon ocular hypotensive drugs and discuss their mechanism of action.

#### BIBLIOGRAFIA

- ADLER, F. H. — Physiology of the eye, IV Ed., The C. V. Mosby Co., St. Louis, 1965.
- BECKER, B. — LEY, A. P. — Epinephrine and acetazolamide in the therapy of glaucoma, Arch. of. Opth. 54, 187-1958.
- BECKER, B. — SHAFER, R. N. — Diagnosis and therapy of the glaucomas, C. V. Mosby, St. Louis, 1965.
- BIETTI, G. B. — BUCCI, M. G. — PECORARI-GIRALDI Jr. — ROMANI, E. — VIRNO, M. — Etude sur l'action hypotonisant oculaire du propanolol et du propanolol-pilocarpine par voie orale, Bul et Mem., Soc. Fr. d'Opht., 84, 509-1971.
- BIETTI, G. B. — Recente experimental, clinical, and therapeutical research on the problems of intraocular pressure and Glaucoma, Amer. Journ. of Opth., 73, 475-1972.
- CIUCCI, B. M. — MARINASI, F. — PALOMBI, R. — Effeti sull'aparato cardiocirculatorio del propilenoglicole orale, quale agente osmotico ipotonizzanti oculare, Ball. Ocul. 48, 105-1968.
- DUKE-ELDER, S. — System of Ophthalmology, Vol. VII, The foundations of ophthalmology, H. Kimpton, London, 1962.
- DUKE-ELDER, S. — System of Ophthalmology, Vol. IV, The physiology of the eye and of vision, H. Kimpton, London, 1968.
- FAZANELA, R. M. — Prevention et traitement des complications de la chirurgie oculaire, Manon e C., Paris, 1960.
- GRANT, W. M. — CHANDLER, P. A. — Lectures on glaucome, Lea e Flebiger, Philadelphia, 1965.
- HAVENER, W. H. — Ocular pharmacology — Mosby Co., St. Louis, 1970.
- LEOPOLD, I. H. — Trends in ocular therapy, Am. J. Opth., 65, 297, 1968.
- MISSIROLIA — PECORARI-GIRALDI, Jr. — Modificazione dell'equilibrio acido basico nel coniglio dopo somministrazione orale di acido ascorbico come ipotonizzante oculare, Ball. Ocul., 47, 739-1968.
- VIRNO, M. — CANTORE, G. P. — BIETTI, G. — BUCCI, M. — Oral glycerol in ophthalmology. Avaluable new method for the reduction of intraocular pressure, Am. J. Opth., 55, 1133-1965.
- VIRNO, M. — PECORARI-GIRALDI, JR. — MARINASI, F. — Propileno — glicole come agente osmotico per via orale per ridurre la pressione oculare, Citado por Bietti, Am. J. Opth., 73, 475-1972.