

O ENSINO DA FARMACOLOGIA OFTALMOLÓGICA *

Laonc Ramos ** — São Paulo

Para que se possa avaliar as ações das drogas e seus possíveis mecanismos, o ensino da farmacologia oftalmológica deve ser precedido de considerações anatômicas e fisiológicas. Sob o ponto de vista anatômico, merecem destaque a constituição do globo ocular, sua irrigação e inervação. Quanto às considerações fisiológicas, deve-se chamar a atenção principalmente para a estimulação nervosa das estruturas componentes do aparelho visual além do estudo, mesmo sumário, da pressão intra-ocular (PIO), com seus capítulos de formação do humor aquoso e drenagem dos líquidos oculares, levando-se em conta a composição química do humor aquoso, a barreira aquoso-sangue, o fluxo de escoamento do HA e o processo de formação deste fluido ocular.

As drogas que atuam sobre o globo ocular podem exercer suas ações quando administradas por via geral, instaladas sobre a córnea ou através de injeção subconjuntival.

Em oftalmologia, uma das vias mais utilizadas é a instilação no saco conjuntival seja com finalidades terapêuticas ou diagnósticas, e visando a promoção de vários efeitos quais sejam: midríase, miose, espasmo de acomodação, cicloplegia, irritação dos vasos sanguíneos da região, anestesia do globo ocular, maior ou menor irrigação das estruturas oculares, com finalidade de diminuir a formação ou a drenagem do HA e outros.

Sob os aspectos acima mencionados devem ser estudadas várias drogas, entre as quais midriáticos ativos e passivos, mióticos, cicloplégicos e espasmódicos da acomodação, anestésicos locais, glicosídeos cardioativos, soluções hipertônicas de açúcares, de uréia e outras, bem como os inibidores da anidrase carbônica (Diamox, etc.), inibidores do metabolismo (dinitrofenol, por exemplo), além das drogas sedativas e tranqüilizantes que parecem interferir possivelmente com a regulação nervosa da PIO.

Devem ser abordados outros aspectos da ação de drogas, especialmente aqueles que não são objetivo do oftalmologista e que poderiam ser

* Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Dr. Charles E. Corbett)

** Docente-livre do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

denominados especiais e, alguns mesmo, de indesejáveis. Nesta categoria se incluem a morfina, agentes anestésicos gerais e medicação pré-anestésica, drogas hipotensoras oculares, a estricnina, a vitamina, A, vasodilatadores (como a dionina), gases de guerra (acetofenonas) e outras. É importante mencionar outrossim, substâncias farmacologicamente ativas presentes nos fluidos oculares ou extraídas das estruturas em aprêço, tais como a histamina, a irina, a serotonina e substâncias protéicas com atividade farmacológica. A presença destas substâncias pode ser ou não relacionada com estados patológicos ou, poderiam ser aventadas como possíveis agentes terapêuticos.

As ações tóxicas exercidas por algumas drogas, sobre o globo ocular ou sobre o aparelho visual, devem ser lembradas e principalmente ressaltados os efeitos indesejáveis que podem ser desencadeados com relativa frequência, quando do emprêgo em doses terapêuticas ou não, pela quinina, digitálicos, álcool metílico, anti-helmínticos (feto macho e santonina), nicotina, triparsamida e os anticonvulsivos, usados no tratamento dos diferentes tipos de epilepsias, que causam à miude alterações da visão.

Algumas drogas exercem ações tóxicas principalmente para o lado do cristalino, desencadeando o aparecimento de catarata. Entre elas podem ser citada a galactose, o paranitrofenol, o naftaleno, o Triparanol e outras.

De maneira sucinta, êste será o esquema geral em tórno do qual se desenvolverá o tema do "Estudo da farmacologia oftalmológica".

I — CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS

A — Considerações gerais

O globo ocular é constituído por três camadas ou túnicas que envolvem o sistema de refração. A mais externa, uma túnica fibrosa, de proteção, é constituída pela esclera e córnea, sendo esta última transparente. A túnica média é fundamentalmente vascular, consistindo de coróide, corpo ciliar e íris. A mais interna das túnicas é a retina, contendo os elementos nervosos especiais, responsáveis pela foto-sensibilidade e visão, transformando-se, na parte mais anterior do globo, no epitélio ciliar.

Sendo a túnica interna do globo ocular essencialmente nervosa, pode esta estrutura ser considerada como uma projeção ventral do SNC e, portanto, nada mais natural que suas túnicas reproduzam os envólucros ao referido sistema. Assim é que a túnica vascular corresponde às leptomeninges (pia mater e aracnóide), enquanto que a esclera fibrosa encontra correspondência na dura-mater.

A retina é formada por três tipos de neurônios: o primeiro, das células em cônes e bastonetes, representa as formações periféricas nervosas; o segundo, das células bipolares, que realmente mereceria o nome de nervo

óptico e, o terceiro, das células ganglionares, cujos axônios vão constituir aquilo que se convencionou denominar de nervo óptico, que nada mais é que um trato do sistema nervoso central sem bainhas neurilemais.

O sistema de refração, ou aparelho dióptrico, é constituído por estruturas transparentes — a córnea — ocupando um sexto das superfícies do globo — e o cristalino, sustentado pela zônula a qual está conectada com o corpo ciliar. Os espaços internos do olho são preenchidos por um fluido claro, o humor aquoso e por gel, o humor vítreo. O humor aquoso se encontra nas câmaras anterior e posterior enquanto que o vítreo preenche o enorme espaço localizado posteriormente ao cristalino e corpo ciliar.

A câmara anterior é o espaço delimitado pelas faces posterior da córnea e anterior da íris e do cristalino, enquanto que a câmara posterior é limitada pela face posterior da íris, parte da coroa ciliar, zônula de Zinn e face anterior do cristalino.

A íris funciona como um diafragma, modificando a quantidade de luz que atinge a camada foto-sensível, enquanto que o músculo ciliar, dotado de fibras musculares, segundo seu estado de contração, determina modificações do diâmetro do cristalino, determinando a acomodação visual. A imagem de objetos é formada, através do sistema de refração, na retina em um sítio altamente especializado, que é a mácula.

B — Corpo ciliar e íris

O corpo ciliar, em um corte antero-posterior, aparece como um triângulo que encerra o músculo ciliar e é recoberto pelo epitélio ciliar apresentando numerosas pregas (cêrca de 70), denominadas processos ciliares, as quais se ligam à zônula. Em vista posterior, estas pregas do corpo ciliar aparecem como cristas radiadas, merecendo realmente a denominação de coroa radiada. A íris é constituída por uma camada de células pigmentadas e por duas camadas musculares. Das camadas musculares, a mais externa é constituída por fibras lisas radiadas, cuja contração determina o aumento do diâmetro pupilar, enquanto que a camada interna, constituída por fibras musculares lisas circulares, cuja contração determina a diminuição do diâmetro pupilar, é denominada esfíncter iridiano.

C — Nutrição

Os vasos da túnica vascular nutrem as estruturas internas do globo ocular; no que concerne à nutrição do cristalino, ela se dá por difusão de material dissolvido retirado dos capilares através do humor aquoso e do vítreo. Os elementos nervosos da retina são nutridos por um sistema vascular funcionalmente independente que deriva da artéria central da retina. Esta artéria, ramo da oftálmica penetra no globo ocular juntamente

com o nervo óptico e suas ramificações e, com as veias retinianas, são responsáveis pelo aspecto característico do fundo do olho. O corpo ciliar e íris são irrigados por outro sistema vascular, derivado também da artéria oftálmica que é o denominado sistema de artérias ciliares. A porção anterior da esclerótica é recoberta por uma membrana mucosa — a conjuntiva — que se continua na face posterior das pálpebras, recobrindo-as e desta forma originando o chamado saco conjuntival.

D — Inervação

Impulsos sensitivos são conduzidos pelos nervos ciliares longos e curtos. Os nervos ciliares longos são principalmente constituídos por axônios de células nervosas do gânglio de Gasser (gânglio do trigêmio V par craniano); eles conduzem impulsos provenientes curtos, também possuem axônios do trigêmio, passam através do gânglio ciliar e se continuam no nervo naso-ciliar. Estas fibras conduzem impulsos de todas as porções do olho, mas, principalmente da córnea.

Fibras parassimpáticas para o músculo ciliar e para o constritor da pupila, chegam através do III par craniano, como via motora do gânglio ciliar; fibras pós-ganglionares para esses músculos existem também nos nervos ciliares curtos. Os músculos extra-oculares são inervados pelos III, IV e VI pares cranianos. Fibras simpáticas do gânglio cervical superior chegam à órbita como via simpática de gânglio ciliar e através dos nervos ciliares curtos promovem a inervação vascular do globo ocular e do músculo dilatador da pupila.

Em resumo, o músculo dilatador da pupila (camada externa da íris) é inervado pelo simpático com função motora e o esfíncter iridiano apresenta inervação motora parassimpática e neste músculo a inervação simpática é inibidora. Portanto, a estimulação das fibras parassimpáticas, pela contração do esfíncter iridiano, promove a diminuição do diâmetro pupilar — micse — e pela contração do músculo ciliar — espasmo da acomodação; enquanto que a estimulação das fibras simpáticas determina a contração do músculo dilatador da pupila e relaxamento do esfíncter iridiano, produzindo midríase.

A inervação do músculo ciliar é ainda discutível, sabendo-se que a estimulação parassimpática determina regularmente a contração da estrutura em aprêço causando, portanto, movimentação da zônula e determinando o aumento do diâmetro ântero-posterior do cristalino. Quanto à estimulação adrenérgica, os resultados são inconstantes e irregulares.

II — CONSIDERAÇÕES SÔBRE O HUMOR AQUOSO — (HA)

A — Composição

O humor aquoso normal, em volume que oscila de 125 a 400mm³, tem características importantes. É pobre em células e mais ainda em proteínas,

a taxa destas variando entre 10 e 20 mg%, portanto, muito abaixo dos níveis plasmáticos. É este um dos fatos que caracterizam a existência da barreira hemato-oftálmica. De outra parte, apresenta um excesso de ácidos ascórbico, láctico e hialurônico, em relação ao plasma. Deve ser salientada a presença de uréia, oxigênio, dióxido de carbono, ions de sódio, bem como seu pH levemente alcalino e seu peso específico pouco acima da unidade.

B — Formação e drenagem do aquoso

Diversas foram as teorias para explicar a formação do HA como, por exemplo, a da diálise, a da filtração e outras; mas, atualmente existem muitas razões para aceitar-se ser este liquido provávelmente secretado de modo contínuo pelas células do epitélio ciliar. É, portanto, a teoria secretória que se acha baseada em vários estudos clínicos e laboratoriais. Lançado na câmara posterior, o aquoso encontra caminho através do espaço virtual entre a íris e o cristalino e passando pela pupila, atinge a câmara anterior. Nesta, obedece a correntes de convecção determinadas por diferenças de temperatura entre a face anterior da íris e posterior da córnea, descendo ao longo da primeira e subindo paralelamente à segunda. O HA é drenado inicialmente para o canal de Schlemm, localizado no ângulo iridocorneano, por meio de delicados interstícios do sistema trabecular do ligamento pectinado e, portanto, o estado de contração dos músculos da íris e ciliar participa das variações da luz deste canal. Assim, o relaxamento do músculo ciliar diminui a luz do referido canal, dificultando o escoamento do HA e causando uma tendência à elevação da PIO. A miose e o espasmo do músculo ciliar, evidentemente, promovem efeitos contrários determinando o aumento da luz do canal de Schlemm e conseqüentemente facilitando o escoamento do HA. Depois de coletado no canal de Schlemm, o HA é conduzido pelos coletores ao plexo venoso intrascleral e daí, através das veias laminares, é conduzido aos vasos venosos episclerais. As veias do aquoso são assim denominadas por conterem aquoso e, portanto, serem transparentes e, quando o HA é lançado no vaso sanguíneo propriamente dito, podem ser percebidas claramente duas correntes de colorações diversas — o aquoso incolor e o sangue corado — até que mais adiante se misturem completamente.

Sendo o HA constantemente formado e drenado pode-se esperar que o fluxo de HA possa determinar diferenças de pressões entre os fluidos internos do globo ocular e os demais tecidos oculares.

III — CONSIDERAÇÕES SOBRE A PRESSÃO INTRA-OCULAR (PIO)

A PIO é fundamentalmente a relação entre o volume da parte fluida e elasticidade dos tecidos oculares. É grandemente influenciada pela quantidade de humor aquoso formado e pelo escoamento do mesmo através

da drenagem venosa, ou seja pelo fluxo do aquoso. O fluxo do aquoso pode ser determinado pela diferença de pressão entre o fluido do interior do globo — a pressão intra-ocular (PIO) — e o sangue do sistema venoso episcleral, no qual o HA deverá ser lançado para finalmente chegar à superfície do olho. Portanto, o fluxo do aquoso segue a lei de POUSEILLE e pode ser representado pela fórmula:

$$\text{fluxo} = (\text{PIO} - \text{Pve})/\text{R}$$

onde PIO é a pressão intra-ocular; Pve é a pressão venosa episcleral e R toda a resistência encontrada ao fluxo aquoso.

Se um orifício for feito na espessura da córnea, fluirá aquoso para o meio externo, porque a pressão intra-ocular é maior que a atmosférica e, portanto, a PIO pode ser definida como sendo a pressão necessária para impedir a perda ou a saída do HA da câmara anterior.

Diversas técnicas de manometria — medida direta da PIO através de punção da câmara anterior — surgiram e possibilitaram o conhecimento de dados sobre a questão, mas a impossibilidade de efetuar-se tal tipo de avaliação no homem, motivou o desenvolvimento de métodos e instrumentos ou aparelhos que fornecem a medida indireta da PIO e assim surgiram os tonômetros quer de indentação, quer de aplanação. O tonômetro de Schiötz, amplamente usado em clínica para determinação da PIO, é um tonômetro de indentação que, acrescido de adaptações eletrônicas, é o denominado tonômetro eletrônico. As leituras efetuadas com o tonômetro, devidamente calibrado, são posteriormente convertidas em mmHg, por meio de tabelas corrigidas e standartizadas (tabela de FRIENDWALD, 1955). Os valores normais de PIO obtidos na aplanação ou na indentação variam pouco e são da ordem de 15,6 mmHg mais ou menos 2,4, e 16,3 mmHg, mais ou menos 2,8. Pressões acima de 21 mmHg são raramente obtidas em populações com PIO normal.

A PIO apresenta uma variação discreta mas significativa durante as 24 horas; é a denominada curva nictêmica da PIO, sendo mais elevada pela manhã e mais baixa ao anoitecer. De maneira geral, a variação da PIO durante as 24 horas é da ordem de 2-4 mmHg.

Sob o título de síndromes glaucomatosas acham-se englobadas todas as afecções oculares que apresentam elevação da PIO ou seja hipertensão intra-ocular. Convém salientar a importância da síndrome glaucomatosa de vez que o glaucoma atinge cerca de 2 a 3% de uma população e qualquer tratamento desta afecção deverá ser feito adequadamente e com conhecimento da possível atividade das diversas drogas sobre a pressão intra-ocular.

IV — VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE DROGAS

As drogas que exercem atividade sobre as estruturas oculares podem ser administradas por diversas vias, tais como a sistêmica, injeções subcon-

juntivais e instilação sobre a córnea. A administração de drogas pela instilação sobre a córnea é a mais frequentemente utilizada e, por esta via, as drogas atingem a íris e o músculo ciliar. A absorção das drogas através da córnea é influenciada por diversos fatores que regulam as propriedades e características das preparações destas substâncias que são apresentadas sob forma de colírios líquidos e pomadas.

A — Fatores que influem na absorção de drogas através da córnea:

a) **Tempo de contato da solução com a córnea:** a absorção é proporcional ao tempo de contato.

b) **Solvente:** as soluções água/óleo são mais bem absorvidas que as soluções aquosas.

c) **pH e tonicidade:** soluções com pH e tonicidade próximos às da lágrima (pH = 7,4) são mais facilmente absorvidas e não determinam irritação e lacrimejamento.

d) **Iontoforese:** introdução de eletrólitos nas câmaras oculares por meio de corrente elétrica é comum em oftalmologia e propicia uma absorção cerca de 10 vezes maior das drogas.

e) **Detergentes:** são agentes que aumentam a penetrabilidade de substâncias ativas. Podem ser usados também com finalidade de limpeza das estruturas oculares e como germicidas. São mais utilizados o Aercsol OT, o Tergitol 4 e 7, o Zephiran e outros. O uso repetido destas substâncias pode causar lesão superficial e transitória da córnea.

V — AÇÃO DE DROGAS NO DIÂMETRO PUPILAR

Anteriormente, já foi referido que a estimulação adrenérgica do globo ocular produz midríase através da contração do músculo dilatador da íris, pela função motora do simpático, enquanto que da estimulação colinérgica resulta miose — pela contração do esfíncter iridiano — e espasmo da acomodação — pela contração do músculo ciliar — através da função motora do parassimpático. O bloqueio da atividade colinérgica produz midríase passiva, pela diminuição do tônus do esfíncter iridiano e também do músculo ciliar, determinando o seu relaxamento que é a cicloplegia.

As drogas que atuam no diâmetro pupilar são principalmente drogas autonômicas, adrenérgicas, colinérgicas e anticolinérgicas, respectivamente denominados: midriáticos ativos, mióticos, midriáticos passivos e cicloplégicos.

Convém recordar que o humor aquoso é drenado pelo canal de Schlemm que se encontra no ângulo iridocorneano e que, o estado de contração dos músculos da íris e ciliar participam das variações da luz desse canal. Assim, o relaxamento do músculo ciliar diminui a luz do referido canal, dificultando o escoamento do aquoso e causando uma tendência ao

aumento da PIO. Os midriáticos passivos e cicloplégicos, notadamente os de ação prolongada — como a atropina — são contraindicados no glaucoma de fechamento angular. Os mióticos e espasmódicos da acomodação, promovendo a contração do músculo ciliar, aumentam a luz do canal de Schlemm e, por isso, apresentam tendência à redução da PIO, sendo utilizados no tratamento do glaucoma.

A — Midriáticos ativos

São as drogas que produzem midriase por ação estimulante sobre as fibras radiadas da íris; não produzem alterações na acomodação. Entre elas temos a adrenalina, efedrina, Paredrina, Neo-sinefrina e outras.

a) **Adrenalina.** O cloreto de adrenalina 1:1.000, instilado sobre a córnea, geralmente não produz midriase no homem, em condições normais; quando houver um aumento da excitabilidade simpática (bócio exoftálmico, uso prévio de cocaína, irritação das fibras simpáticas em seu trajeto, etc.) poderá ser observada a midriase causada pela instilação da referida droga. A ação midriática da adrenalina endógena é constante. Em certas espécies animais, coelhos por exemplo, a instilação de ADR determina midriase. A adrenalina, pela via venosa, determina midriase de curta duração e dilata a pupila já dilatada pelos midriáticos passivos (atropina, por exemplo).

b) **Neo-sinefrina.** É a fenilefrina. A instilação local produz midriase máxima em (mais ou menos) 20-30 minutos, com duração de 8 horas. Além de bom midriático ativo é usado para reduzir hemorragias oftálmicas, pois é vasoconstritor, descongestionante e usado também sobre a córnea para rompimentos de sinéquias. É o midriático ativo mais utilizado em oftalmologia.

c) **Efedrina, Paredrina e a cocaína** provocam midriase 30-60 minutos após instilação, com duração variável de 2-8 horas. Seus efeitos são mais intensos quando associados aos midriáticos passivos. A pupila dilatada pela cocaína responde aos estímulos luminosos, aos colinérgicos e, após ação máxima da dilatação da atropina, a cocaína ainda exhibe uma maior dilatação pupilar.

d) Concentrações usuais e duração de ação dos midriáticos ativos (simpatomiméticos).

DROGAS	Concentração da diluição	Midriase máxima recuperação	
Adrenalina	1:1000inconstante	
Efedrina	3-5%	30-60 min. horas	instan-
Benzedrina	1 %	30-60 " 2 "	laça,
Paredrina	1 %	45 " 2 "	no saco
Neo-sinefrina ...	10%	20-30 " 8 "	conjun-
Cocaína	2-10%	45 " 4 "	tiva!.

B — Midriáticos passivos

São as drogas que promovem o relaxamento do esfíncter iridiano e são representadas pelas substâncias que inibem as estruturas colinérgicas: atropina, escopolamina, homatropina, eufatmina e outras.

a) **Atropina.** A midriase se manifesta 15-20 minutos após a instilação, perdurando de 7-10 dias. A cicloplegia se manifesta depois de 30-60 minutos. A íris humana é altamente sensível à ação da atropina, exibindo respostas com concentrações de 1:100.000. A atropina produz o aumento da PIO, sendo, por isso, formalmente contraindicada nos casos de glaucoma de fechamento angular. Depois de instalados, os efeitos da atropina dificilmente são antagonizados pela pilocarpina ou pela fisostigmina, havendo ausência de resposta aos reflexos luminosos e à acomodação. Apesar dos inconvenientes que a atropina apresenta — ação prolongada e aumento da PIO — é largamente utilizada em oftalmologia como midriático para fins diagnósticos (exame do fundo de olho) e terapêuticos (irites e iridociclites) e como cicloplégico com finalidade da medida dos vícios de refração ou no tratamento, por exemplo, de coroidites e iridociclites.

b) Os demais midriáticos passivos (escopolamina, Eumidrina, Midriasina, ciclopentolato, etc.) produzem midriase e cicloplegia, mas exercem ações menos intensas e prolongadas que a atropina.

c) Concentrações usuais e duração de ação dos midríaticos parassim-
patolíticos (passivos)

DROGAS	Conc. solução	Midríase máx. recuper.	Cicloplegia máx. recuper.	
Atropina	1 %	30-40 min. 7-10 dias	2-4 hs. 8-12 dias	
Ciclopentolato	0.5%	30-60 " 24 horas	30-60 min. 24 horas	Insti-
Escopolamina	0.5%	20-30 " 3-5 dias	1-2 hs. 2-4 dias	lação
Homatropina	1-2%	40-60 " 1-2 "	1-2 " 1-2 "	
Eumirina	1 %	40-60 " 2-3 "	1 hora 3-6 "	na
Eucatropina	5-10%	30 " 12 horas	não produz	
Dibutelfina	5 %	60 " 7 "	1 hora 7 horas	córnea

C — Mióticos

A miose é produzida pela contração do esfíncter iridiano e é obtida pela ação das drogas colinérgicas: acetilcolina, carbaminoilcolina, arecolina, muscarina, pilocarpina e outras, bem como pelas drogas de ação anticolinesterásica: prostigmina, eserina, ésteres fosforados, etc. Concomitantemente, as drogas colinérgicas provocam a contração do músculo ciliar determinando o aumento do diâmetro ântero-posterior do cristalmo e consequente alteração da visão à distância. É o espasmo da acomodação.

a) Pilocarpina. É o miótico mais frequentemente usado, produzindo efeitos rapidamente e proporcionando redução da PIO que é benéfica e empregada no tratamento do glaucoma. Esta substância é utilizada também para antagonizar as ações midrática e cicloplégica do grupo da beladona.

b) Esteres fosforados. Os anticolinesterásicos fosforados são mióticos de ação intensa e persistente e produzem o espasmo da acomodação. Modernamente estão sendo ensaiados na terapêutica do glaucoma. É mais comumente utilizado o DFP (diisopropilfluorofosfato). O DFP produz miose e espasmo da acomodação, intensa e prolongadamente, sendo que a instilação de uma gota no saco conjuntival proporciona redução da PIO durante dias. Exercem também ações colaterais principalmente representados por: fotofobia, cefaléia, turvação da visão.

d) Concentrações usuais e duração de ação dos mióticos.

DROGAS	Conc. solução	Miose máx. recuper.		Duração - espas. acomod.	
Acetilcolina	5-20 %	1 min.	minutos	minutos	
Acetil-B-metilcol	1-20 %	10 "	2 horas	—	Insti-
Pilocarpina	1-2 %	10 "	24 "	2 hs. para mais seguin-	lação
Fisostigmina	0,5 %	30 "	+24 "	do-se parecia.	na
Prostigmina	3-5 %	20 "	6 "	" " " " "	
D. F. P.	0,01-0,1%	—		1 - 8 dias	córnea

VI — AÇÃO DE DROGAS SÔBRE A PRESSÃO INTRA-OCULAR (PIO)

Os agentes disponíveis capazes de promover alterações dos níveis tensionais intra-oculares podem ser divididos em mecânicos ou físicos e químicos ou farmacológicos. Exemplo típico de recurso mecânico para obtenção de redução da PIO é representado pela massagem digital do globo ocular (KIRSCH & STEINMAN, 1955) ou pela feitura de estimulações em diversos sítios do sistema nervoso central. Quanto aos agentes químicos, numerosas drogas, administradas local ou sistemicamente, podem determinar alterações da pressão intra-ocular.

Estimulações do SNC foram efetuadas por diversos autores e em diferentes sítios do mesmo. Assim, estimulação do corno periférico do simpático cervical, em coelhos, determina a constrição dos vasos uveais conjuntamente com acentuada redução da PIO. Secção do simpático ou extirpação do gânglio cervical superior causa efeito imediato sôbre a PIO normal (GREAVES & PERKINS, 1952; LANGHAM & TAYLOR, 1960) determinando acentuadas elevações da PIO, com duração de cerca de 30 minutos. ARMALY, em 1959, obteve redução da PIO pela estimulação de via parasimpática do gânglio ciliar por meio de electrodos colocados na órbita. PERKINS, em 1957, demonstrou que a estimulação do trigêmeo (V par craniano) causou elevação da PIO acompanhada de dilatação dos vasos intra-oculares. Em 1961, GLOSTER verificou que a estimulação do nervo facial (VII par) determina a elevação da PIO e que a contração dos músculos extra-oculares não pode ser responsável por este efeito, pois é antagonizado pela galamina.

VRÁBEC & von SALLMANN têm demonstrado que o sistema trabeculado é rico em delicadas fibras nervosas, algumas das quais poderiam ser sensitivas, de vez que potenciais de ação ocorrem nos nervos ciliares em resposta a alterações da PIO. No entanto, PERKINS, em estudos recentes (1961), demonstrou não estar satisfatoriamente evidenciada a presença de fibras sensitivas relacionadas com as alterações da tensão ocular. Portanto, se houver um "centro regulador" da PIO, não existem evidências definitivas de um sistema sensitivo capaz de mantê-lo informado das variações da mesma, em que pesem as observações FRADKIN & LEVINA (1961). Estes autores verificaram que a hipertensão ocular devida à punção direta da câmara anterior do olho contralateral é impedida pela administração venosa de fenobarbital, indicando, se não uma regulação central, pelo menos vias de condução de estímulos sensitivos e evidenciando uma resposta pressora ocular. WISTRAND (1958) também demonstrou que a irritação da íris produz resposta hipertensora ocular, evidenciando um circuito nervoso sensitivo-motor.

Tentativas da localização de um "centro regulador" da PIO tem sido feitas por von SALLMANN & LOEWENSTEIN (1955) e por GLOSTER & GREAVES (1957), pela inserção estereotáxica de electrodos em diferentes

sítios cerebrais e estimulação ulterior. De maneira geral, estímulos efetuados em determinados pontos do hipotálamo provocam variações da PIO, mas, desde que esta região contém vários centros autonômicos, é necessária a distinção entre alterações primárias e secundárias da PIO devidas à estimulação dos referidos centros. É possível, entretanto, que haja um "centro coordenador" no hipotálamo, capaz de influenciar a PIO e submetido a impulsos aferentes conduzidos pelos nervos ciliares.

Quanto aos agentes químicos ou farmacológicos capazes de influenciar a pressão intra-ocular, para facilidade de exposição devido ao grande número existente, serão divididos em drogas que promovem elevação da tensão ocular e drogas que a reduzem.

Entre as substâncias que determinam aumento da PIO, há uma tendência à sua elevação, devem ser considerados principalmente os anticolinérgicos — representados fundamentalmente pela atropina — e os agentes inflamatórios.

Entre as drogas hipotensoras oculares devem ser considerados essencialmente 3 grupos:

- a) mióticos — colinérgicos e anticolinesterásicos;
- b) drogas que causam uma diminuição da formação do aquoso-simpatomiméticos (adrenalina) e os inibidores da anidrase carbônica e.
- c) um grupo de várias outras substâncias que engloba os depressores do sistema nervoso central, as substâncias osmoticamente ativas, os agentes antiinflamatórios, simpatolíticos, etc.

A — Drogas que elevam a pressão intra-ocular.

As drogas que produzem reações inflamatórias muito intensas, podem determinar acentuadas elevações do tono oftálmico. A mustarda nitrogenada, por exemplo, quando aplicada sobre a córnea, produz congestão dos vasos da conjuntiva, da íris e do corpo ciliar e, como resultado, verifica-se uma hipertensão ocular.

No globo ocular com pressão intra-ocular normal, os efeitos da atropina são discretos ou inexistentes, no sentido de elevação da PIO. No entanto, em olhos com hipertensão ocular, nos casos de glaucoma por fechamento angular, o efeito da atropina se manifesta intensamente, elevando ainda mais a PIO já anormalmente elevada. Cumpre recordar aqui, a prolongada duração de ação deste alcalóide, característica que se soma ao efeito nocivo da atropina em olho portador de glaucoma de ângulo fechado. Portanto, a atropina é formalmente contraindicada na vigência desta forma afecção glaucomatosa, se bem que em algumas formas desta doença como, por exemplo, em glaucomas de ângulo aberto, ela possa ser utilizada, com os devidos cuidados.

A administração venosa de salicilato de sódio e de febusina em coelhos, determina elevação da PIO, mais acentuadamente nos primeiros 30 minutos após a injeção dos mesmos (RAMOS e col. 1965b).

B — Drogas hipotensoras oculares.

a) **Mióticos.** Os mióticos, constituídos pelos colinérgicos pilocarpina, Mecolil, Carbacol — e os pelos anticolinesterásicos — fisostigmina, prostigmina, diisopropilfluorfosfato (DFP), brometo de demecário, etc. — são substâncias que exercem pequena ou nenhuma atividade frente às tensões oftálmicas normais propiciando, entretanto, reduções da PIO, quando esta se encontra elevada. E' assim que, a eserina ou a pilocarpina pode manter em níveis tensionais próximos aos normais olhos portadores de glaucoma. O mecanismo de ação hipotensor ocular dos mióticos, permanece ainda não totalmente esclarecido, apesar de sua atividade estar relacionada com a estimulação do músculo ciliar. O uso de mióticos no glaucoma não constitui cura desta afecção; eles apenas melhoram as condições do escoamento do aquoso, promovendo queda da PIO e com isto não permitindo danos ao nervo óptico.

b) **Diminuição da formação do aquoso.** A adrenalina produz redução da PIO através de uma diminuição da formação do aquoso provavelmente pela ação constritora que exerce sobre os vasos sanguíneos oculares. Após a injeção subconjuntival de adrenalina, verifica-se uma acentuada queda da pressão intra-ocular. Provavelmente o menor suprimento sanguíneo ao corpo ciliar causa uma redução de sua função secretória e conseqüentemente pela menor formação de humor aquoso, a PIO tende aos níveis normais.

A acetazolamida (Diamox), inibidor da anidrase carbônica, produz intensa redução da pressão intra-ocular. Admite-se que o mecanismo de ação através do qual esta substância exerce sua atividade seja a inibição do processo de secreção do aquoso. BECKER & CONSTANT (1955) observaram quedas de PIO com redução do fluxo de escoamento, após administração da acetazolamida, que podiam ser avaliadas como conseqüência de uma redução de 66% de produção do aquoso. Acredita-se que outros mecanismos, ainda não esclarecidos, também possam contribuir para o efeito hipotensor da droga em aprêço.

Os glicosídeos cardiotônicos também podem diminuir a produção de humor aquoso. SIMON & BONTING, 1962 estimaram em cerca de 45% a redução da formação do aquoso determinada por estas substâncias.

Estudos experimentais, na espécie humana e animal, têm demonstrado a atividade hipotensora ocular de diversas simpatolíticas que atuam provavelmente por diminuição da formação do aquoso (KRISNA e col., 1962). Muitas substâncias parecem também diminuir a formação do aquoso como a spiro lactona e outras (COLE, 1962; DRANCE, 1963).

c) Depressores do sistema nervoso central. Informações colhidas da literatura, bem como a experiência pessoal do autor realçam a atividade hipotensora ocular de depressores do SNC. Em 1959, KORNBLUETH e col. verificaram em seres humanos a redução da pressão intra-ocular com o uso de éter, do ciclopropano e do tiopental. Em 1961, MAGORA & COLLINS observaram a atividade hipotensora ocular, em anestésias gerais na espécie humana, do halotano, do tricloroetileno, do clorofórmio e do succinato sódico de hidroxidione (Viadril). A referida atividade hipotensora do halotano e do tricloroetileno foi confirmada, em 1963, por van LITH, verificando em coelhos, entretanto, a capacidade de promover uma elevação do tono oftálmico por parte do éter, do ciclopropano e do protóxido de nitrogênio. PRIJOT & STONE, já em 1955, observaram queda da PIO em coelhos submetidos à anestesia geral com pentobarbital sódico ou com o paraldeído, sendo que o efeito do pentobarbital foi confirmado por MAGALHÃES e col., (1963) na mesma espécie animal. Outros anestésicos venosos — Surital, Baytinal e Tionembital — exibiram, também em coelhos, ação hipotensora ocular (RAMOS e col., 1965) e este mesmo tipo de atividade foi comprovado, em coelhos, para o succinato sódico de hidroxidione (RAMOS e col., 1965a).

Em 1954, BIERENT verificou a ação hipotensora da clorpromazina em casos de glaucoma agudo, seguindo-se depois diversas observações a respeito da capacidade deste derivado da fenotiazina em promover redução da pressão intra-ocular. Assim, em 1961, foram confirmadas as observações de BIERENT, por HORODENSKY. O efeito hipotensor ocular da clorpromazina, quando injetada por via retrobulbar, foi constatado por LEVY (1955) e por SANNA (1956 e 1957). A administração, por via venosa, desta mesma substância determinou, em terapêutica glaucomatosa, hipotensão ocular intensa, porém de curta duração, observada por GRAMBERG-DANIELSEN (1955). A atividade hipotensora deste derivado da fenotiazina foi objeto de estudo de vários pesquisadores, geralmente no homem ou em coelhos, podendo ser citados trabalhos de PAUL & LEOPOLD (1956), CONSTANT & BECKER (1956), WISTRAND (1958), ZOLOG & POPESCU (1958), BUNIN & CHERNYAVSKII (1961), KAREL (1961), LIPOVSKAIA (1961) e outros. Em 1964, RAMOS investigou, em coelhos, a atividade de 11 derivados da fenotiazina administrados endovenosamente, concluindo que os fenotiazínicos produziam hipotensão ocular, estatisticamente significativa, sendo particularmente intensos os efeitos da prometazina, levomepromazina, clorpromazina e trifluorpromazina. RAMOS & RAMOS (1965) também verificaram os efeitos do uso simultâneo de clorpromazina e de prometazina, sobre a pressão intra-ocular de coelhos.

Já foi relatada a atividade hipotensora ocular de outros depressores do sistema nervoso central como, por exemplo, o fenobarbital e brometas (LIPOVSKAIA, 1961), a reserpina (KOBOSOVA, 1961) o Haloperidol, uma

butirofenona (LAFARGUE — LEGUERINEL), e alguns hipnagésicos — morfina, codeína, dionina e petidina (CALDEIRA, 1965).

PAUL & LEOPOLD (1956) observaram que a clorpromazina administrada tópicamente foi incapaz de produzir diminuição da PIO. Estes resultados foram confirmados por observações de RAMOS & RAMOS (notas não publicadas) segundo as quais a clorpromazina só provoca, quando instilada sobre a córnea, ou no saco conjuntival, uma discreta redução da pressão intra-ocular se houver concomitante manifestação de efeitos gerais.

Com as verificações relatadas e acrescentando-se as informações contidas em trabalhos de SCHMERL & STEINBERG (1948), de von SALLMANN & LOEWENSTEIN (1955), de GLOSTER & GREAVES (1957) e de von SALLMANN e col. (1958), é lícito admitir-se a existência de um "centro regulador" da PIO localizado no sistema nervoso central.

d) Agentes osmóticos. Os agentes osmóticos podem provocar hipotensão ocular. WEISS e col. (1962) usaram, por via venosa, o manitol, em pacientes glaucomatosos. Soluções hipertônicas de uréia, desde já muito são utilizadas como agentes hipotensores oculares em diversas eventualidades e exercem este tipo de atividade por mecanismo osmótico. Diversos autores, entre eles GALLIN e col. (1959, 1960), ACKERMAN (1961), FINK e col. (1961), MAGALHÃES (1963), constataram a atividade hipotensora ocular da uréia, por via venosa, em homens ou espécies animais, geralmente no coelho. Laboratorialmente verificou-se que a administração venosa de solução de uréia hipertônica, em coelho, altera a concentração de certos íons no humor aquoso e no plasma (CARVALHO e col. 1963), bem como o pH do aquoso (MAGALHÃES, 1963).

VII — EFEITOS ESPECIAIS DE DROGAS SOBRE O GLOBO OCULAR

Principalmente devem ser lembradas as ações da morfina no diâmetro pupilar, as variações da pupila durante a anestesia e a atividade de algumas drogas sobre os vasos da conjuntiva.

A — Morfina

Esta droga determina, no homem, caracteristicamente miose. De modo geral, as espécies animais que são estimuladas pela morfina apresentam midríase como o gato, por exemplo. O mecanismo de ação, através do qual a morfina é miótica, é complexo e não está esclarecido, admitindo-se que esta droga atue por ação central diretamente sobre o centro pupilo-constritor (núcleo de Edinger-Westphal), pois a morfina instilada sobre a córnea não determina miose, mas no seu contato direto com o cérebro de coelhos se origina miose. Além disso, a morfina não determina miose em coelho descerebrado ou com secção do nervo oculomotor; com a secção do simpático, o efeito miótico da morfina permanece. Mesmo em

indivíduos nos quais se desenvolveu tolerância à morfina, o efeito miótico permanece caracteristicamente constituindo um elemento de diagnóstico da toxicomania a esta droga.

B — Reserpina

Promove uma miose intensa, devido a estimulação de centros parasimpáticos hipotalâmicos, que é abolida com o uso prévio de atropina.

C — Pupila na anestesia

A pupila, sem medicação anterior, se encontra dilatada no II período anestésico, passando à miose no 1.º plano do III período, para depois lenta e progressivamente se dilatar novamente até o 4.º plano, pela anóxia do núcleo de Edinger-Westphal. A dilatação pupilar em anestesia, eventualmente pode apresentar dificuldade de interpretação pois ela pode representar um retorno ao II período (onde é necessária a administração de mais anestésico) ou uma aproximação do 4.º plano do III período e, neste caso, deve ser suspensa a administração de agente anestésico; no entanto, outras sinais auxiliam a diferenciação. Globos oculares fixos, sem movimentação, reflexo corneal ausente e ausência de lacrimejamento, assinalam a perigosa anestesia profunda e proximidade do período de paralisia bulbar. Quando na pré-medicação são utilizadas morfina ou atropina (ou escopolamina) predomina os efeitos da morfina.

D — Drogas que atuam nos vasos da conjuntiva

Os vasos conjuntivais respondem com contração ou dilatação, com o uso de agentes vasoconstritores ou dilatadores instilados sobre a córnea; entretanto, algumas substâncias, por irritação local, determinam uma vasodilatação mais intensa como, por exemplo os "gases lacrimogênicos" representados pela acetofenona, ou como a dionina. A dionina (etil morfina), após intenso lacrimejamento e dilatação vascular, promove anestesia local, sendo utilizada para extração de corpos estranhos, remoção de restos cicatriciais, etc.

VIII — DROGAS COM AÇÃO TÓXICA OU LESIVA SOBRE O APARELHO VISUAL

Com o uso de várias drogas, podem se manifestar perturbações visuais devendo ser mencionadas as alterações que possivelmente ocorram com o uso terapêutico de quinina, digitálicos, anti-helmínticos e Triparasamida; ou as alterações decorrentes da intoxicação pela nicotina e pelos álcoois metílico e etílico, bem como não podem ser esquecidos os distúrbios

do globo ocular determinados pela hipovitaminose A. Cumpra: mencionar ainda a existência de drogas com atividade lesiva para o cristalino.

A — Quinina

Durante a terapêutica com a quinina, podem se manifestar vários distúrbios da visão — fotofobia, diplopia, redução do campo visual, visão colorida, hemeralopia e outros. Se estes efeitos, são resultantes de ação direta sobre a retina ou consequentes à vasoconstrição permanente que esta droga determina, está por esclarecer.

B — Digitálicos

Frequentemente, na vigência do tratamento com os digitálicos, se manifestam distúrbios visuais como: visão turva, visão branca (aparecimento de halo branco em torno de objetos escuros), ambliopia transitória, diplopia, escotomas, etc. O mecanismo de ação dos digitálicos, implicado na produção de distúrbios visuais, ainda não foi esclarecido.

C — Anti-helmínticos

Os anti-helmínticos, principalmente os de origem vegetal como, por exemplo, o extrato etéreo de feto macho podem determinar ambliopia, xantopsia e amaurose temporária. A santonina promove xantopsia. A xantopsia tem sido explicada por uma fadiga das células encarregadas da visão violeta, predominando, então, a visão amarela, pois o amarelo é a cor complementar do violeta.

D — Triparasamida

Esta droga, usada na terapêutica da moléstia do sono, é um arsenal pentavalente e, quando no decorrer do tratamento, se manifestar qualquer distúrbio visual, deve haver a suspensão do uso da droga. O mecanismo dessa ação tóxica não está elucidado e o BAI tem efeitos incertos sobre essa intoxicação.

E — Nicotina

A nicotina pode raramente determinar ambliopia, talvez por uma neurite retrobulbar que pode até conduzir a uma atrofia óptica. Recomenda-se a supressão do tabaco e o uso de vasodilatadores. Tem sido aventada também a possibilidade de uma ação direta da nicotina sobre os elementos nervosos retinianos.

F — Álcoois metílico e etílico

Nas intoxicações com o álcool metílico, além de edema cerebral, podem se manifestar lesões do nervo óptico e cegueira. O mecanismo de ação não está totalmente esclarecido, sendo admitido que a formação de ácido fórmico seria responsável pela hipóxia que inibiria sistemas enzimáticos promovendo alterações das células retinianas.

A intoxicação crônica pelo álcool etílico determina uma diminuição da acuidade visual.

G — Vitamina A

Deficiências em vitamina A, hipovitaminoses A, condicionam a manifestação de distúrbios visuais no homem, traduzidos principalmente pela nictalopia (cegueira noturna, pois a vitamina A está relacionada com o ciclo da rodopsina) e pela xerofthalmia (queratinização da córnea). Em animais, nos bovinos, por exemplo, a escassez de vitamina A determina um quadro de anasarca e malformações ósseas encefálicas, mesmo em animais adultos, que podem acarretar comprometimento do nervo óptico havendo, mesmo, perigo de seccioná-lo. Os sintomas carenciais de hipovitaminose A regredem com a administração da substância.

H — Drogas com ação lesiva sobre o cristalino

A ação tóxica de várias drogas se manifesta no cristalino determinando o aparecimento de catarata como, por exemplo, a galactose, o dinitrofenol, o naftaleno e outras. O mecanismo da ação tóxica destas substâncias não foi ainda elucidado. Quanto à galactose, MAGALHÃES (1951) verificou que a administração de pó de tireóide retarda o aparecimento de catarata em ratos. O Triparanol, substância que diminui os índices de colesterol plasmático, também tem sido responsabilizado por produção de catarata (von SALLMANN e col., 1963) mas, este fato não foi totalmente confirmado em ratos por CALDEIRA e col. (1965).

IX — DROGAS FARMACOLÓGICAMENTE ATIVAS PRESENTES NO GLOBO OCULAR.

A presença de mediadores autonômicos no humor aquoso (HA) foi investigada por vários autores. ENGELHART (1931) verificou em HA de olho de cobaie, eserinado e exposto à luz intensa, a presença de uma substância que, ensaiada em coração isolado de sapo, produz os efeitos da acetilcolina. Esta substância vagomimética foi também encontrada no HA após a estimulação direta do parassimpático ocular. Por outro lado, BACQ (1931 e 1933) observou o aparecimento, no HA de coelho, de uma substân-

cia adrenérgica após estímulo da inervação simpática. Em 1938, LUCO & LUSSAK também investigaram a presença de mediadores químicos no HA de coelho, sem chegarem a conclusões precisas mas, em gatos, determinaram o aparecimento de adrenalina após a estimulação simpática, mais nitidamente quando faziam uso prévio de cocaína.

A presença de histamina no HA foi estudada inicialmente por EMMELIN & PALM (1944) e EMMELIN (1945) que observaram contração do íleo isolado de cobaio produzida pelo HA de ratos, cobaios, coelhos, gatos e cães. Entretanto, de acordo com KRAKAU (1949) as contrações produzidas pelo HA no íleo de cobaio são mais lentas que as determinadas pela histamina e não são inibidas pelo Neo-Attergan. No entanto, CORRADO (1951), comparando o HA de coelhos mantidos ou não na obscuridade, verificou que a exposição a ambiente claro condicionava maior teor de histamina, feito o teste pelo método de Barsoum e Gaddum.

BÖCK & HELLAUER (1952) investigaram, em animais de laboratório, a presença de um "tonic factor" no HA, bem como no homem em condições normais ou na vigência de glaucoma agudo. Não conseguiram identificar o referido fator com a histamina, pois observaram diferenças quantitativas das curvas dose-efeito no intestino isolado e verificaram que o princípio ativo do HA, ao contrário da histamina, pode ser precipitado pelo hidróxido de ferro coloidal.

SAMAN (1958) observou que o estímulo do trigêmeo produz um aumento da pressão intra-ocular e contração da íris de coelho, mesmo após atropinização. A referida contração pode ser inibida pela anestesia retrolubar. O aumento da pressão intra-ocular seria devido a "tonogenic substances" que se formariam no HA após a estimulação nervosa e capazes de produzir contração do íleo isolado de cobaio com características diferentes das observadas com a histamina e com a acetilcolina. SAMAN e col. (1960a) verificaram que no glaucoma ocorrem distúrbios do metabolismo da serotonina e que os HA, tanto de olhos normais quanto desprovidos de inervação, exercem ações sobre o estômago isolado de rato que podem ser antagonizadas pela dietilamida do ácido lisérgico, antagonista da serotonina. Posteriormente, o mesmo SAMAN (1961) administrou Deseril, antagonista da serotonina, em pacientes com glaucoma agudo, verificando queda da pressão intra-ocular.

AMBACHE (1955-1957 e 1959) obteve da íris de coelho uma substância, que denominou irina, com atividade farmacológica não inibida pela atropina ou pela dietilamida do ácido lisérgico. A irina foi isolada e purificada, verificando tratar-se de um ácido muito semelhante ao ricinoléico, solúvel em acetona. A irina pode ser diferenciada de inúmeras outras substâncias, tais como: histamina, adrenalina, serotonina e polipeptídeos. Quando submetida à electroforese em papel, migra em direção ao ânodo.

RAMOS (1962) evidenciou a presença, em humor aquoso de bovinos, de material protéico com atividade farmacológica no sentido de promover

relaxamento do ducteno isolado de rato e contração do íleo de cobaia e útero de rata. A mesma atividade farmacológica foi verificada em HA humano e de diversas espécies animais (OEHLING e col., 1964). Pelos seus efeitos e propriedades, o princípio ativo, acima mencionado, do HA distingue-se da acetilcolina, de catecolaminas, da serotonina, da irina, do ácido hialurônico, da adenosina-trifosfato, de compostos adenílicos e de polipeptídeos farmacologicamente ativos. Este princípio ativo do HA é inativado à temperatura ambiente dentro de 48 horas, mas o congelamento e fervura preservam a sua atividade. Ele não é dialisável, sendo inativado pela tripsina e pela quimotripsina. O referido princípio, quando tratado por agentes precipitantes, permanece no precipitado de acetona e no sobrenadante do ácido tricloro acético. O sulfato de amônio o inativa. Tal princípio é de natureza protéica, migrando, na electroforese em papel, juntamente com as alfa-2-globulinas, sendo possível tratar-se de uma glicoproteína.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKERMAN, A. L. 1961 — The action of urea in acute glaucoma. *Am. J. Ophth.* 52: 875.
- AMBACHE, N., 1955 — Irin a smooth muscle contracting substance present in rabbit iris. *J. Physiol.* 129: 65P.
- AMBACHE, N., 1957 — Properties of irin, a physiological constituent of rabbit iris. *J. Physiol.* 135: 114.
- AMBACHE, N., 1959 — Further studies on the preparation, purification and nature of irin. *J. Physiol.* 146: 255.
- ARMALY, M. F., 1959 — Studies on intraocular effect of orbital parasympathetic. *Arch. Ophtal. N.Y.* 62: 117.
- BACQ, Z. M., 1931 — Présence, dans l'humeur aqueuse du lapin, d'une substance sympathicomimétique après stimulation du sympathique cervical. *C. R. Soc. Biol.* 107: 1584.
- BACQ, Z. M., 1933 — Les propriétés biologiques et physico-chimiques de la sympathine comparées à celles de l'adrenaline. *Arch. Int. Physiol.* 36: 167.
- BECKER, B. & CONSTANT, M. A., 1955 — The effect of the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide on aqueous flow. *Arch. Ophthal.* 54: 321.
- BIERENT, M. P., 1954 — La chlorpromazine en ophtalmologie. *Presse Méd.* 62: 1217.
- BÖCK, J. & HELLAUER, H., 1957 — Über das Histaminvorkommen in Kammerwasser. *Docum. Ophtal.* 11: 252. In *Exc. Med. Ophtal.* 1958. — The occurrence of histamine in human aqueous humor. *12: 346*, 1940.

- BUNIN, A. Ya. & CHERNYAVSKIL, G. Ya., 1961 — Data on the mechanism of hypotensive effect of aminazine (chlorpromazine) in glaucoma. From the book: Glaukoma (Uch. Zap. Inst. glaz. Bolez. im Gelmgoltsa Moskva) 6: 251. In Exc. Med. — Ophtal. 16 (445): 100, 1962.
- CALDEIRA, J. A. F., 1965 — Influência de hipnalgésicos na pressão intra-ocular do coelho. Tese de Docência Livre, Fac. Med. Univ. S. P.
- CALDEIRA, J. A. F.; RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Em publicação. Triparanol e catarata, 1965.
- CARVALHO, C. A.; MAGALHÃES, P. B.; RAMOS, L.; RAMOS, A. O.; FRANÇA, A. S. & GIESBRECHT, A. M., 1963 — Alteração dos íons sódio, potássio e cloro no humor aquoso e no plasma de coelho sob a ação de uréia hipertônica na veia. Rev. Bras. Oftalm. 26 (3): 243.
- COLE, D. F., 1962 — Reduction in aqueous humor formation as caused by iodate, spiro lactone and poliphloretin phosphate. Brit. J. Phthal. 46: 29.
- CONSTANT, M. A. & BECKER, B., 1956 — Experimental tonography: II. The effects of vasopressin, chlorpromazine and phentolamine methanesulfonate. Arch. Ophthal. 56: 1925.
- CORRADO, M., 1951 — L'azione della luce sui mediatori chimici endoculare. Ann. Ottalm. Clin. Oculist. 77: 3. In Exc. Med. Ophtal., 1951 — The action of light in intraocular chemical mediators. 5 (1998) p. 535.
- DRANCE, S. M., 1963 — Pharmacology and toxicology. Arch. Ophthal. 70 (2): 265.
- EMMELIN, N., 1945 — On the presence of histamine in plasma in a physiologically active form. Acta Physiol. Scand. (Suppl. 34) 11. 1.
- EMMELIN, N. & PALM, E., 1944 — Presence of histamine on aqueous humor. Acta Ophthal. 72: 117.
- ENGELHART, E., 1931 — Der humorale Wirkungsmechanismus der Oculomotoriusreizung. Pflueger Arch. Ges. Physiol. 227: 220.
- FINCK, A. O.; BINKHORST, R. D. & FUNAHASHI, T., 1961 — Intravenous urea and angle-closure glaucoma. Am. J. Ophthal. 52: 872.
- FRADKIN, M. Ya & LEVINA, F. S., 1961 — Experimental studies on the neuroplegic drugs on the intraocular pressure. From the book Glaukoma (Uch. Zap. Inst. Glaz. Bole. im Gelmgoltsa, Moskva) 6:152. In Exc. Med. — Ophthal., 1962. 16 (453): 102.
- GALLIN, M. A.; AIZAWA, F. & Mc LEAN, J. M., 1959 — Oral urea as an osmotic ocular hypotensive agent. Arch. Ophthal. 62: 1099.
- ; —— & ——, 1960 — Intravenous urea in the treatment of acute angle closure glaucoma. Am. J. Ophthal. 50: 379.
- GLOSTER, J., 1961 — Influence of facial nerve on intraocular pressure. Brit. J. Ophthal. 45: 259.

- GLOSTER, J. & GREAVES, D. P., 1957 — Effect of diencephalic stimulation upon intraocular pressure. *Brit. J. Ophthalm.* 41: 513.
- GRAMBERG-DANIELSEN, B., 1955 — Treatment of glaucoma with megapphen. *Ophthalmologica (Basel)* 130 (6): 403.
- GREAVES, D. P. & PERKINS, E. S., 1952 — Influence of the sympathetic nervous system on the intraocular pressure and vascular circulation of the eye. *Brit. J. Ophthalm.* 36: 258.
- HORODENSKY, S., 1961 — Effect of a lytic mixture on intraocular pressure in acute attack of glaucoma. *Klin. Oczna* 31:365.
- KARBEL, I., 1961 — Chlorpromazine in the treatment of acute glaucoma. *CSL Oftal.* 17 (6): 473. In *Exc. Med. — Ophthalm.* 1962 15 (726): 170.
- KIRSCH, R. & STEINMAN, W., 1955 — Digital pressure, an important safeguard in cataract surgery. *Arch. Ophthalm.* 54: 697.
- KOBOSEVA, O. I., 1961 — The state of intraocular pressure and pressure in the central retine artery in patients with hypertensive disease and glaucoma following reserpine administration. *Oftalm. Zh.* 3: 139. In *Exc. Med. — Ophthalm.* 1962, 16 (465): 106.
- KORNBLUETH, W.; ALADJENOFF, L.; MAGORA, F. & GABBAY, A., 1959 — Influence of general anesthesia on intraocular pressure in man. The effect of diethyl ether, cyclopropane, vinyl ether and thiopental sodium. *Arch. Ophthalm.* 61: 84.
- KRAKAU, C. E. T., 1949 — On the aqueous humor and histamine. *Acta Ophthalm.* 27: 259.
- KRISHNA, N.; FAJARDO, R. V. & LEOPOLD, I. H., 1962 — Sympatholytic agente SKF n.o 6.890. Effects on rabbit, normal human and glaucomatous eyes. *Arch. Ophthalm.* 67: 600.
- LAFFARGUE-LEGUERINEL, R. — Prémédication par le R1525 dans les anesthésies locales en ophtalmologie. Thèse. Faculté de Médecine de Paris, Paris.
- LANGHAM, M. E. & TAYLOR, C. B., 1960 — The influence of superior cervical ganglionectomy on the intraocular pressure. *J. Physiol.* 152: 447.
- LEVY, J. P., 1955 — Le largactil en injection retrobulbaire. *Bull. Soc. Ophthalm.*, France 5: 299.
- LIPOVSKAYA, A. I., 1961 — Effect of ganglion-blocking and neuroplegic agents upon the ophthalmotonus of the eye. From the book: *Materialy 2 - i. Vsesoyusnoi Konferentsii oftalmologov (Tbilisi)*: 31. In *Exc. Med. — Ophthalm.*, 1963, 17 (210): 53.
- LUCO, J. V. & LISSAK, K., 1938 — Chemical mediators in the aqueous humor. *Amer. J. Physiol.* 124: 271.

- MAGALHÃES, P. B., 1951 — Contribuição para o estudo da catarata por galactose em ratos: influência da administração de tireóide e do tiuracil em sua evolução. Tese de Docência Livre, Fac. Med. Univ. S. Paulo, São Paulo.
- MAGALHÃES, P. B., 1963 — Contribuição para o estudo do efeito hipotensor ocular da uréia em solução hipertônica — investigação experimental em coelhos. Tese Cátedra de Oftalmologia, Fac. Med. Univ. São Paulo, São Paulo.
- MAGALHÃES, P. B. ; CARVALHO, C. A. ; RAMOS, L. & RAMOS, A. O., 1963 — O efeito hipotensor ocular do pentobarbital sódico em coelhos. Rev. Bras. Oftalmol. 22 (3): 27.
- MAGORA, F. & COLLINS, V. J., 1961 — The influence of general anesthetic agents on intraocular pressure in man. Arch. Ophthal. 66: 806.
- OEHLING, R. ; CORBETT, C. E. ; RAMOS, L. & RAMOS, A. O., 1964 — Atividade farmacológica do humor aquoso humano e de diversas espécies animais. Dev. Fac. Farm. Bioquím. S. Paulo 2 (1): 9.
- PAUL, S. D. & LEOPOLD, H. I., 1956 — The effect of chlorpromazine (Thorazine) on intraocular pressure in experimental animals. Amer. J. Ophthal. 42.
- PERKINS, E. S., 1957 — Influence of the fifth cranial nerve on the intraocular pressure in the rabbit eye. Brit. J. Ophthal. 41:257.
- PERKINS, E. S., 1961 — Sensory mechanisms and intraocular pressure. Exp. Eye Res. 1: 160.
- PRIJOT, S. L. & STONE, H. H., 1955 — The effect of a barbiturate and paraldehyde on aqueous humor dynamics in rabbits. Arch. Ophthal. 54: 834.
- RAMOS, L., 1962 — Atividade farmacológica do material protéico no humor aquoso. Tese de Doutorado, Fac. Med. Univ. S. Paulo, S.P.
- RAMOS, L., 1964 — Hipotensão ocular produzida em coelho por derivados da fenotiazina. Tese de Docência Livre, Fac. Med. Univ. São Paulo, São Paulo.
- RAMOS, L. ; RAMOS, A. O. ; CALDEIRA, J. A. F. & MARQUES, R. M., 1965 — Influência de barbitúricos de ação rápida na pressão intraocular de coelho. Rev. Paul. Med. 67: 143.
- RAMOS, L. ; RAMOS, A. O. ; CALDEIRA, J. A. F. & MARQUES, R. M., 1965a — Influência do Viadril na pressão intra-ocular de coelhos. Rev. Paul. Med. 67: 142. Em publicação in; Ophthalmologica (Basel).
- RAMOS, L. & RAMOS, A. O., 1965 — Efeito de fenotiazínicos na pressão intra-ocular. II Congresso Latino-Americano de Farmacologia. México.
- RAMOS, L. ; RAMOS, A. O. & CALDEIRA, J. A. F., 1965b — Efeitos produzidos por antitérmicos-analgésicos na pressão intra-ocular de coelhos. II Congresso Latino-Americano de Farmacologia, México.

- SAMAN, K.**, 1958 — O vzniku Aon'suji látky v Komrové vode kralicho oka po podražnje trigeminu m. *CSL. Oftal.* 14: 356. In *Exc. Med. — Ophthal.* 1959 — Occurrence of a tonogenic substance in the aqueous of the rabbit's eye after stimulation of the trigeminum nerve 13 (1499): 346.
- SAMAN, K.; CERHOVÁ, M. & SIDLOVÁ, T.**, 1960 — Serotonin u nemocnych glaukoven. *CSL. Oftal.* 16: 191. In *Exc. Med. — Ophthal.* 1961. Serotonin in patients suffering from glaucoma. 15 (1014): 242.
- SAMAN, K.** 1961 — O vlivu serotoninoviho antagonisty desirily na nitrocini tlack u nemonych glaukoven. *CSL. Oftal.* 17: 214. In *Exc. Med. — Ophthal.* 1961 — The effect of Deseril, a serotonin antagonist, on the intraocular pressure of glaucoma patients: preliminary report. 15 (1955): 467.
- SANNA, M.**, 1956 — Retrobulbar injection of chlorpromazine in acute glaucoma. La retrobulbare de largactil nel glaucoma acutto. *Atti. Soc. Ottal. Lombarda* 1: 19. In *Exc. Med. Ophthal.* 1958, 12 (484): 116.
- SANNA, M.**, 1957 — Sull'azione della clorpromazine (4560 RP) per via retrobulbare in ottalmologia. II. Lemodificazione del ciliomotorio. *Ann. Ottal.* 83 (10): 545.
- SCHMERL, E. & STEINBERG, B.**, 1948 — Role diencephalon in regulating ocular tension. *Am. J. Ophthal.* 31 (2): 155.
- SIMON, K. A. & BONTING, S. L.**, 1962 — Possible usefulness of cardiac glycosides in treatment of glaucoma. *Arch. Ophthal.* 68: 227.
- Van LITH, G. H. M.**, 1963 — The influence of inhalation narcotics on the course of the intra-ocular pressure in rabbits. Thesis, Utrecht. In *Exc. Med. — Ophthal.* 1964, 18 (3): 3.
- Von SALLMANN, L.; GRIMES, P. & COLLINS, E.**, 1963 — Triparanol induced cataract in rats. *Arch. Ophthal.* 70: 522.
- Von SALLMANN, L. & LÖWENSTEIN, O.**, 1955 — Response of intraocular pressure, blood pressure and cutaneous vessels to electric stimulation of the diencephalon. *Amer. J. Ophthal.* 39: 11 (pt. II).
- Von SALLMANN, L.; FUORTES, M. G. F.; MACRI, F. J. & GRIMES, P.**, 1958 — Study of afferent electric impulses induced by intraocular pressure changes. *Amer. J. Ophthal.* 45: 211 (pt. II).
- VRABEC, F.**, 1954 — Le innervation du système trabeculaire de l'angle irien. *Ophthalmologica (Basel)* 128: 350.
- WEISS, D. I.; SHAFFER, R. N. & WISE, B. L.** 1962 — Mavtol infusion to reduce intraocular pressure. *Arch. Ophthal.* 68: 341.
- WISTRAND, P.**, 1958 — The failure of promethazine and chlorpromazine to prevent the eye-pressure response to local irritation of the iris. *Acta Ophthal.* 36 (1): 26.

ZOLOG, N. & POPESCU, E., 1958 — The inhibitory effect of chlorpromazine on ocular hypertension produced in man by subconjunctival injections of 5% NaCl. XVIII Congresso Internacional de Oftalmologia, Bruxelas, set. 1958. In *Exc. Med. — Ophthal.* 1958, 9: p. C. 38.

LIVROS CONSULTADOS

- CORBETT, C. E. — Elementos de Farmacodinâmica São Paulo, Procienc, 1964.
- DAVSON, H. — The physiology of the eye London, J. & A. Churchill, 1963.
- DUKE-ELDER, Sir Stewart — System of ophthalmology. Vol. VII — The foundation of ophthalmology. London, Henry Kimpton, 62.