Pilocarpina e Glaucoma

Luis A. Osorio **

A benevolência dos meus colegas paranaenses fizeram com que eu me tornasse o responsável por esta conferência dirigida em homenagem aos participantes do 3.º Simpósio da Associação Paranaense de Oftalmologia que este ano dedica-se ao tema glaucoma.

Nada fiz de maior para merecer tanta honraria, somente tenho seguido os bons exemplos de meus saudosos e queridos Pais no decorrer de minha já longa carreira profissional possuindo muita fé, coragem, e executando um trabalho persistente e profícuo que me tem dado enorme satisfação íntima.

Longe de mim, permitir que me fosse feito perfil comparativo com as outras 2 figuras exponenciais da oftalmologia brasileira, meus queridos amigos HILTON ROCHA e JOVIANO REZENDE FILHO, homenageados que me precederam nos Simpósios anteriores.

Pela alta distinção e por este significativo carinho, agradeço de todo coração, profundamente emocionado e desvanecido, compartilhando com minha querida esposa, toda essa prova de amizade que os colegas paranaenses me dispensam, representada na figura amiga e simpática de seu dinâmico presidente ARISTIDES ATHAYDE NETO.

O tema escolhido para esta conferência ainda que pareça ser antigo, talvez muitos dos presentes nos seus íntimos, estejam pensando o que se poderá acrescentar ao estudo de um medicamento tradicional como é a pilocarpina na terapêutica do glaucoma.

Creio que a pilocarpina na verddae poderia ser chamada de "uma velha novidade" e é o que pretendo provar no decorrer desta exposição.

Poucos são os autores na literatura oftalmológica mundial que se dedicam ao estudo completo da pilocarpina no glaucoma, a maioria geralmente orienta suas atenções para o tratamento cirúrgico. Aqui no Brasil faço uma exceção muito justa para DANTAS COUTINHO.

A pilocarpina deve ser empregada no glaucoma com muita consciência e bom senso, pesando-se suas indicações, contra-indicações e efeitos paradoxais.

Infelizmente ela ainda é empregada por muitos sem uma análise perfeita do seu mecanismo de ação, de forma empírica, razão do interesse que sempre me despertou.

BREVE HISTÓRICO

A pilocarpina, Senhores, ela é brasileira!

Foi apresentada ao mundo científico por SINFRONIO COUTINHO formado pela Faculdade de Medicina da Bahia em 1853.

Viajando pelo centro de sua província natal Pernambuco, ouviu falar de uma planta chamada NHAGUARANDI ou IAGUARANDI de efeito sudorífico e anestésico.

Era usada como goma de mascar para aliviar dores de dente.

O médico pernambucano forneceu ao Professor Baillon, botânico e presidente da Sociedade Lineana de Paris o qual depois de classificá-la apresentou um trabalho original intitulado: Note sur un nouveau medicament diaforetic et sialogogue — Le jaborandi du Brésil, publicado no Journal de Thérapeutique de 10 de Março de 1874.

O Brasil é assim o único produtor e exportador de pilocarpina. Suas folhas são industrializadas pelo laboratório Merck, proprietário de 2 usinas, uma no Estado do Piauí e outra no Estado do Maranhão.

GERRARD e HARDY isolaram a pilocarpina em 1875 e WEBER a introduziu no glaucoma em 1877. As plantas que dão origem à pilocarpina são o PILOCARPUS JABORANDI e o PILOCARPUS MICROPHYLLUS sendo empregados os sais Nitrato e o cloridrato.

LUIZ EURICO FERREIRA [26] no ano de 1960 utilizou o PIROFOSFATO dotado segundo o autor de maior atividade terapêutica.

As plantas contêm além da pilocarpina, outros alcalóides com estruturas semelhantes. JABORIN constitue a substância que contamina as preparações comerciais. Ela constitue uma substância proveniente da mistura de vários glicoalcalóides chamados de isopilocarpina.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, ACUIDADE VISUAL

É bem conhecida pelos oftalmologistas a acuidade visual dos pacientes glaucomatosos que usam pilocarpina, mas ficam eles preocupados com a expressão do olhar bastante característica, que no sexo feminino repercute sob o ponto de vista estético. A pupila adquire um aspecto puntiforme observado quando eles se olham ao espelho.

---

* Conferência promovida no Simpósio de Glaucoma da Associação Paranaense de Oftalmologia. Curitiba, Abril de 1978.

** Professor Titular de Oftalmologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Devido a forte contratura do músculo ciliar nos pacientes jovens em particular queixam-se eles de dificuldade em fazer a barba, em maquilar-se, colocar baton nos lábios, pintar os olhos, colocar pó de arroz no rosto.

Descer escadas mesmo em dias claros e maior dificuldade a noite.

Outro problema que eles também se queixam é de terem de dirigir automóveis, em particular a noite, porque a luz dos faróis ofuscam seus olhos.

A leitura habitual torna-se bastante incômoda, mesmo sendo de pouca duração.

Jogos esportivos como o tênis torna-se às vezes impossível devido ao rápido movimento dos olhos em direção à bola e o mesmo acontece com o golf pela dificuldade de acompanhar a trajetória da bola.

Nos pacientes mais sensíveis os sintomas são completamente insuportáveis devido ao espasmo do músculo ciliar nos jovens glaucomatosos e então eles repelem o uso da pilocarpina e somos obrigados muitas vezes, recorrer à cirurgia para restituir novamente os antigos hábitos de descer escadas com maior facilidade, vêr as cores mais claras e lêr durante um espaço de tempo mais razoável.

Antes de apelar para a cirurgia é aconselhável utilizar as lentes de contato terapêuticas impregnadas com pilocarpina (sistema Ocusert) com liberação mais suave do medicamento, em lugar das gotas clássicas.

Manchas ou moscas volantes são também observadas com freqüência.

TOXIDEX DA PILOCARPINA NO GLAUCOMA

Nas crises agudas de glaucoma de ângulo fechado abusa-se da pilocarpina em doses concentradas e instiladas de forma completamente desordenada que obriga muitas vezes em ultrapassar o limiar tóxico com aparecimento de sintomas, felizmente raros, que simulam àqueles observados da muscarina: salivação e lacrimejamento abundantes, náuseas, vômitos, tenesmo, diarréa, respiração dificultada pelo angioespasmo brônquico, edema pulmonar por excessiva secreção, pulso lento ou rápido com queda de pressão, fraqueza muscular, tremor, confusão e depressão marcadas.

Raros os casos observados de alergia à pilocarpina tornando-se difícil os efeitos tóxicos sobre o epitélio corneano.

Sobre o endotélio a pilocarpina mostra-se de grande interesse no glaucoma. COLES [16] estudou estas alterações do endotélio em coelhos e verificou que as modificações celulares ocorrem 20 à 40 minutos do início de um maior espessamento corneano. Sua espessura aumenta em relação com a concentração de pilocarpina.

A pilocarpina atinge por ordem de freqüência as estruturas celulares, primeiro o núcleo e depois como sinal mais constante as vacuolizações.

A pilocarpina atinge por ordem de freqüência as estruturas celulares, primeiro o núcleo e depois como sinal mais constante as vacuolizações.

Em certas ocasiões ela agrava as alterações do endotélio encontradas nos traumatismos oculares, glaucomas agudos, inflamações da córnea em pacientes idosos, distrofias de Fuchs, cujos efeitos tóxicos são ainda desconhecidos.

Difícil avaliar clinicamente a toxicidade da pilocarpina no gênero humano sobre a célula endotelial. Pelos efeitos tóxicos que determina sobre as paredes capilares a longo prazo é considerada como um verdadeiro tóxico capilar.

PILOCARPINA, PH, GLAUCOMA

O ph do colírio de pilocarpina deve guardar relação de sua estabilidade e atividade, sendo menos irritante aquele que possuir um ph mais alcalino mas com o grande inconveniente de ser mais instável e se deteriorar com maior facilidade. O vidro comum utilizado pelos fabricantes constituído de material excessivamente alcalino interferia no ph do colírio.

As soluções de pilocarpina com ph 6.5 possuem maior poder hipotensivo no glaucoma do que aquelas com ph 4. As soluções mais ácidas provocam lacrimejamento e há maior diluição do alcalóide.

Para evitar efeito irritante nos colírios com ph 5.I adiciona-se ácido bórico a 2.2%.

O ph sofre muitas variações e com isto vai influenciar o conforto dos pacientes, pois o que mais os preocupa "não é propriamente a doença, mas o efeito do medicamento que estão usando", frase de ETIENNE [25].

É impraticável estabelecer uma faixa padronizada de ph para cada colírio de pilocarpina.

PENETRAÇÃO DA PILOCARPINA E GLAUCOMA

HARRIS [68] admite que somente 2% da pilocarpina tópica consegue penetrar no olho, enquanto que MÜLLER, citado pelo próprio HARRIS, admite 20%.

Esta penetração revela uma diminuição de mais de 50% com concentrações de 1%, 4%, 8% aplicadas após um tempo de 30 minutos de tratamento.

Variando o volume aplicado mas observando a mesma concentração vamos obter na prática os mesmos resultados. O valor da fixação da pilocarpina nos tecidos oculares é algo que ainda permanece desconhecido.

O prolongamento da concentração no aquoso é conseguido manter, através de repetidas instilações de gotas afim de nos protegermos da constante diluição do medicamento pelas lágrimas e das alterações da permeabilidade corneana durante o decorrer do dia. A eliminação da pilocarpina, parte é destruída pelo organismo.

ADMINISTRAÇÃO DE PILOCARPINA E GLAUCOMA

A forma de administração mais freqüente é a instilação de gotas de pilocarpina nos glaucomatosos.

No glaucoma agudo, instilamos cada 5 minutos duas ou mais gotas durante meia hora e depois de 15 minutos por hora e meia com uma concentração de 4%. Outra maneira é utilizar a irrigação contínua, método realmente efetivo, mas insatisfatório, porque o excesso de líquido cai sobre a face do paciente, dando-lhe verdadeiro banho de pilocarpina e exigindo incômoda imobilidade e dispêndio de grande quantidade do medicamento. A pilocarpina administrada desta forma ao fundo de saco conjuntival reduz em muito a sua penetração no aquoso devido a secreção lacrimal.

A pomada colocada a noite nos olhos de pacientes glaucomatosos não se mistura com a lágrima procurando agir como se fôra verdadeiro corpo estranho, sendo eliminada e sua ação que imaginamos ser prolongada torna-se puramente ilusória.

PILOCARPINA, PIGMENTAÇÃO OCULAR, GLAUCOMA

Com a pilocarpina a íris de côr azul contrái a pupila mais facilmente do que a íris marron escura e esta oferece maior dificuldade devido a sua pigmentação muito carregada.

A explicação deste fato clínico consiste que a pilocarpina para atuar, necessita penetrar densa camada pigmentar nos olhos escuros, impedindo assim seu efeito hipotensor.

Quanto aos olhos azuis, olhos claros, a resposta hipotensora da pilocarpina a 1% faz-se rapidamente em poucos minutos. Nos olhos marrons escuros é necessário recorrer a uma solução mais concentrada de 4% para obter a mesma ação terapêutica. Para os olhos fortemente pigmentados, olhos negros o efeito é fraco mesmo com qualquer concentração. O pigmento ocular impede que ela atinja os receptores da íris e do corpo ciliar.

Seu uso prolongado provoca em casos raros com concentrações altas o aparecimento de nódulos e cistos provenientes da camada pigmentar da íris ao nível do bordo pupilar.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, PROFUNDIDADE CÂMARA ANTERIOR

A profundidade da câmara anterior está correlacionada com a redução do volume do aquoso dentro da câmara e com o raio de curvatura do cristalino. Para medí-la utiliza-se o Pachometro de Haig-Streit.

Outros métodos ópticos existem, porém são menos práticos.

Doses concentradas produzem grande redução na profundidade da câmara anterior e na espessura do cristalino com grande perigo de crises hipertensivas de glaucoma agudo.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, CAMPO VISUAL

A pilocarpina melhora o campo visual dos glaucomatosos repercutindo sua ação sobre os vasos da retina e também da coróide. Esta melhora é atribuída ao mais fácil escoamento do sangue venoso.

Ela produz uma miopia artificial com espasmo acomodativo nos glaucomatosos, não presbitas, influindo no tamanho dos defeitos do campo visual.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, VEIAS AQUOSAS

DUKE ELDER, citado por ASCHER [2] verificou que o fenômeno do influxo aquoso não é encontrado nos olhos glaucomatosos durante a fase de elevação tensional, mas sim durante a fase descendente quando se instila pilocarpina. Podemos admitir como conclusão que na fase de elevação tensional do glaucoma o fenômeno de influxo do aquoso está ausente e na fase descendente ele encontra-se presente. A pilocarpina a 2% consegue modificar este teste de compressão do influxo do aquoso.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, PRESSÃO INTRA-OCULAR

A pilocarpina reduz a pressão elevada no glaucoma, melhorando sua facilidade de escoamento. Uma das suas principais ações seria obter mióse com a finalidade de estender a porção periférica da íris, afastando-a da trabécula.

O aumento do corpo ciliar exerce também um efeito direto sobre a rede trabecular demonstrado clinicamente pelo edema dos processos ciliares quando são empregadas concentrações altas do medicamento.

A dilatação dos vasos capilares do olho contribue também para provocar aumento da permeabilidade auxiliada pelo rompimento da barreira hemato-ocular dando como resultado uma diminuição da pressão intra-ocular.

A elevação da pressão intra-ocular determina inclusive aumento da curvatura da córnea e nos casos de hipotonia redução de sua curvatura.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, RESISTÊNCIA AO ESCOAMENTO

A pilocarpina não modifica o débito do aquoso nem sua pressão episcleral, mas diminue a resistência ao escoamento dando maior abertura ao trabéculo córneo-escleral e contraindo o músculo ciliar.

Três teorias existem para explicar o modo de ação da pilocarpina na resistência ao escoamento:

1.ª Teoria: a pressão intra-ocular diminue a resistência ao escoamento dilatando os vasos episclerais e esclerais.

2.ª Teoria: haveria tração sobre o músculo ciliar ao nível do esporão escleral e trabécula alargando os espaços de Fontana, abrindo o canal de Schlemm e diminuindo a resistência ao escoamento.

3.ª Teoria: haveria ação constritora sobre as fibras do músculo ciliar contraindo as artérias ciliares longas posteriores e assim reduzindo a resistência ao escoamento.

A pilocarpina no glaucoma não normaliza as condições de escoamento do aquoso senão em 59% dos glaucomas tonométricos e em 54% dos glaucomas campimétricos. Esta apreciação pode ser julgada através das medidas tonográficas e tonométricas.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, CRISTALINO

Verifica-se após instilações de pilocarpina estreitamento da câmara anterior e maior espessamento axial do cristalino. O efeito das soluções a 1 e 2% desaparecem 2 horas depois das instilações.

A rádio freqüência do scan A confirma este espessamento axial do cristalino. Ele avança para a frente e isto pode ser documentado através da ultrasonografia.

Será que o uso prolongado da pilocarpina pode agravar a catarata glaucomatosa? Creio que não!

MÜLLER e colaboradores [68] observaram no entretanto uma redução de 50% in vitro da respiração do cristalino com o uso de pilocarpina.

PILOCARPINA, GLAUCOMA, DESCOLAMENTO DA RETINA

A pilocarpina em alta concentração pode ocasionar aparecimento de rápido edema retiniano com rutura e descolamento, principalmente nos glaucomas congestivos.

PILOCARPINA, GENÉTICA OCULAR, GLAUCOMA

O estudo farmacogenético tem grande importância com a terapêutica da pilocarpina no glaucoma, pois a genética influencia sua ação acumulada no olho não existindo 2 pacientes que respondam com as mesmas reações a uma mesma dose de pilocarpina.

ASSOCIAÇÃO DA PILOCARPINA COM OUTROS COLÍRIOS

O objetivo desta associação é aumentar o efeito do poder da pilocarpina e seu tempo de duração.

Néosinefrina + Pilocarpina: quando associados permitem obter isocoria, diminuição da mióse e redução do tônus ocular.

Adrenalina + Pilocarpina: provoca maior redução do débito sangüíneo ocular.

Efedrina + Pilocarpina: provoca interferência na ação do fenômeno pupilar de forma que um medicamento cede o seu efeito em benefício do outro.

EFEITO PARADOXAL DA PILOCARPINA NO GLAUCOMA

Paradoxalmente ela agrava algumas formas de glaucoma, vejamos assim:

Glaucoma maligno: provoca contração violenta do músculo ciliar, relaxamento da zonula com avanço exagerado do cristalino.

Bloqueio pós-operatório precoce do afacico: produz aderência pupilar-vítreo câmara anterior estreita e de profundidade desigual.

Hipertonia das subluxações: produz glaucoma de ângulo fechado.

Glaucoma de ângulo estreito: favorece fechamento do ângulo.

Uveíte hipertensiva: determina aumento da estase inflamatória e permeabilidade capilar com aparecimento de novas sinéquias.

Glaucoma dos velhos: reduz a visão naqueles pacientes com opacidades do cristalino.

Glaucoma absoluto: pilocarpina não atua mais sobre o músculo ciliar totalmente inerte (cicloplegia paradoxal).

PILOCARPINA, GLAUCOMA, OCUSERT

Ocusert é um sistema de membranas sintéticas (polímeros artificiais) que se coloca no fundo do saco conjuntival para liberar a pilocarpina em ritmo uniforme e lento no olho glaucomatoso.

Apresenta as seguintes vantagens sob o ponto de vista prático:

1.º — é colocado somente uma vez por semana

2.º — o paciente liberta-se daquele horário das gotas

3.º — evita-se a miopização nos jovens glaucomatosos

4.º — não produz mióse forte

5.º — regula a pressão intra-ocular por 7 dias

6.º — reduz a dose terapêutica evitando o limiar de toxidez

Apresenta os seguintes inconvenientes:

1.º — possibilidade de perda do Ocusert pelo paciente

2.º — reviramento do Ocusert no fundo de saco conjuntival

3.º — franca intolerância, conjuntivite rebelde

4.º — perfuração do Ocusert com total liberação da pilocarpina

A dificuldade do uso rotineiro do Ocusert no glaucoma, ainda se encontra na fase do seu elevado custo econômico, talvez para um futuro bem próximo possamos contar com este progresso da terapêutica da pilocarpina para os nossos glaucomatosos.

Recentemente MAICHUK [76] do Instituto Oftalmológico Helmholtz de Moscou (Rússia) lançou sua nova descoberta, os implantes terapêuticos solúveis (I.T.S.) que podem se dissolver sem dificuldade no fundo de saco conjuntival com o auxílio da lágrima e não precisam ser retirados como acontece no caso do Ocusert. Os implantes terapêuticos solúveis são prescritos à razão de um por dia.

CONCLUSÕES

1.º — O sistema Ocusert que controla a libertação de pilocarpina veio abrir nova era na terapêutica do glaucoma.

2.º — O sistema Ocusert não prejudica a acuidade dos pacientes glaucomatosos jovens, ao contrário das gotas clássicas.

3.º — Não existem 2 pacientes que reajam da mesma forma com uma mesma dose de pilocarpina.

4.º — A farmacogenética assume aqui seu valor quando utilizamos a pilocarpina na terapêutica do glaucoma.

5.º — A pilocarpina quando utilizada em exagero e em altas concentrações precisa ser considerada como tendo um poder tóxico em potencial para os capilares do olho glaucomatoso.

6.º — O sistema Ocusert favorece uma melhor penetração de pilocarpina dentro do olho.

7.º — A pilocarpina, já centenária, constitue o miótico mais preferido ainda atualmente para o glaucoma no século XX.

8.º — A mais recente aquisição dos implantes terapêuticos solúveis na terapêutica do glaucoma vem ser muito promissora.

RESUMO

O tema pilocarpina e glaucoma é abordado pelo autor descrevendo primeiro breve histórico aonde afirma que a pilocarpina é brasileira e em seguida descreve os seguintes tópicos: Pilocarpina, glaucoma, acuidade visual; toxidez da pilocarpina no glaucoma: pilocarpina, ph e glaucoma; penetração da pilocarpina e glaucoma; administração de pilocarpina e glaucoma; pilocarpina, pigmentação ocular glaucoma; pilocarpina, glaucoma, profundidade da câmara anterior; pilocarpina, glaucoma, campo visual; pilocarpina, glaucoma veias aquosas; pilocarpina, glaucoma, pressão intraocular; pilocarpina, glaucoma, resistência ao escoamento, pilocarpina, glaucoma, cristalino; pilocarpina, glaucoma, descolamento da retina; pilocarpina, genética ocular, glaucoma; associação pilocarpina com outros colírios; efeito paradoxal da pilocarpina no glaucoma; pilocarpina, Ocusert, glaucoma.

SUMMARY

The theme pilocarpine and glaucoma is aborded by the author first telling a short history where he says that the pilocarpine is from Brasil and describe the topics: pilocarpine, glaucoma and visual acuity; toxical of pilocarpine and glaucoma; pilocarpine, Ph and glaucoma; penetration of pilocarpine and glaucoma; administration of pilocarpine and glaucoma; pilocarpine, ocular pigmentation and glaucoma; pilocarpine glaucoma and depth of the anterior chamber; pilocarpine, glaucoma and intra ocular tension; pilocarpine, glaucoma and aqueous veins; pilocarpine, glaucoma and outflow facility; pilocarpine, glaucoma, crystalline lens; pilocarpine, glaucoma and detachment of retina; pilocarpine, ocular genetic and glaucoma: association of pilocarpine with another's drops; paradoxical effects of pilocarpine and glaucoma; pilocarpina, glaucoma, Ocusert.

BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN, L.; BURIAN, H. C. — The value action of the trabecular meshwork AM. J. OPHT. vol. 59: 382-389, 1965.
2. ASCHER, K. W. — Aqueous veins and their significance for pathogenesis of glaucoma ARCH. OPHT. vol. 42: 66 July, 1949.
3. ABRAMSON, D. H.; COLEMAN, D. J.; FORBES. M.; FRANZEN, L. A. — Pilocarpine effect on the anterior chamber and lens thickness ARCH. OPHT. vol. 87: 615-619, 1972.
4. ABRAMSON, D. H.; FRANZEN, L A.; COLEMAN, D. J. — Pilocarpine in the presbyope. Demonstration of the effect on the anterior chamber and lens thickness ARCH. OPHT. vol. 89: 100-102, 1973.
5. ABRAMSON, D. H.; CHANG, S.; COLEMAN, J., SMITH, M. E. — Pilocarpine induced lens changes. Arch. Opht. vol. 92: 464-469, Dec. 1974.
6. AXELSSON, W.; HOLMBERG, A. — The frequency of cataract after miotic therapy Acta Opht. vol. 44: 421, 1966.
7. ARMALY, M. F.; RAO, K. R. — The effect of pilocarpine Ocusert in ocular pressure. Symposium on ocular therapy, I. H. Leopold (Editor). The C. V. Mosby Cº, vol. 6: 80-94, Saint Louis, 1973.
8. ANDERSON, R. A.; COWLE, J. B. — Influence of Ph on the effect of pilocarpine on aqueous dynamics Brit. J. Opht. vol. 52: 607-611, 1968.
9. BROWN, H. S.; MELTZER, G.; MERILL, R. C.; FISCHER, M.; FERRÉ, C.; PLACE, V. A. — Visual effects of pilocarpine in glaucoma. Comparative study of administration by eye drops or by ocular therapeutic system Arch. Opht. vol. 94: 1716-1719, Oct. 1976.
10. BARANY, E. H. — Le mode d'action de la pilocarpine sur la existente intraoculaire à l'ecoulement liquide, chez un primate (Cercopitheque d'Ethiopie) Invest. Opht. vol. I, nº 6: 712-727, 1962.
11. BLEEKER G. M. — Evaluation of three methods of recording the anterior chamber depth of the eye Arch. Opht. vol. 65: 369-374, 1961.
12. BREGEAT, P.; HAMARD, H; BLANCK — Les contra-indications absolues et relatives

des myotiques Arch. D'Opht. nº 4, tome 28: 405-410, 1968.

13. BECKER, B.; SHAFFER, R. V. — Diagnosis and therapy of the glaucomas. Chapter 12. Primary angle-closure glaucoma, 136-146 The C. V. Mosby Cº, Saint Louis, 1961.

14. COUTINHO, D. — Efeitos colaterais dos mióticos Rev. Br. Oft. vol. XXX, vol. 65: 297- Março, 1971.

15. COUTINHO, D. — Tratamento médico do glaucoma primário de ângulo fechado Rev. Br. Oft. vol. 24: 257- 1965.

16. COLES, W. H. — Pilocarpine toxicity Effects on the rabbits endothelium Arch. Opht. vol. 93: 36-41, Jan. 1975.

17. CHRISTENSEN, L.; SWAN, K. C.; HUGGINS, H. D. — The histopathology of iris pigment changes induced by miotics Arch. Opht. vol. 55: 666-671, 1956.

18. CRISTINI, G. — The vascular action of pilocarpine, eserine, adrenaline atropine and their influence in primary chronico glaucoma Brit. J. Opht. vol. 33: 228-242, 1949.

19. DRANCE, S. M., NASH, P. A. — The dose response of human intraocular pressure to pilocarpine Canad. J. Opht. vol. 6: 9-13, 1971.

20. DRANCE, S. M.; BERNSTED, M.; SCHULZER, M. — Pilocarpine and intraocular pressure Arch. Opht. vol. 91: 104-106, 1974.

21. DRANCE, M. D.; MITCHELL, H. D.; SCHULZER, M. — The effects of Ocusert pilocarpine on anterior chamber depth, visual acuity and intraocular pressure in man Canad. J. Opht. vol. 12, nº 1: 24-23, Jan. 1977.

22. DUBOIS POULSEN, A. — Le champ visuel. Topographie normal et pathologique des ses sensibilites, 724-726, Masson & Cie Edit. Paris, 1952.

23. DEMAILLY, Ph.; KÉRISEL, J. B. — L'association pilocarpine 2% néosynephrine dans de traitement du glaucome chronique et de l'aphaque Arch. D'Opht. nº 7, tome 27: 683-696, 1967.

24. EPSTEIN, E.; KAUFMAN, I. — Systemic pilocarpine toxicity from overdosage in treatment of an attack of angle closure glaucoma Am. J. Opht. vol. 59: 109-110, 1965.

25. ETIENNE DE GÓSZ, KEDVESSY, G. — Considérations sur la standardisation du collyre de pilocarpine Arch. D'Opht. nº 2, tome 11: 155-159, 1951.

26. FERREIRA, L. E. — Sobre um novo miótico Rev. Br. Oft. Vol. XIX, nº 2, Junho, 1960.

27. FENTON, R. H.; SCHWARTZ, B. — The effects of 2% pilocarpine on the normal and glaucomatous eye Invest. Opht. vol. 2: 289, 1963.

28. FRIEDENWALD, J. S.; HUGHES, W. F.; HERRMAN, H. — Acid base tolerance of the cornea Arch. Opht. vol. 31: 279-283, 1943.

29. FISHER, R.; SMITH, R.; WHEELER, C. — Comparison between the tonographic effects of pilocarpine and echo thioptaliiodide in glaucoma simplex Brit. J. Opht. vol. 49: 369-373, July, 1965.

30. GOLDMANN, H. — Écoulement de l'humeur aqueuse chez l'homme Ann. D'Ocul. vol. 180: 114, 1947.

31. HILLMAN, J. S. — Management of acute glaucoma with pilocarpine-soaked hydrophilic lens Brit. J. Opht. vol. 58: 674-679, 1974.

32. HARRIS, L. S.; GALIN, M. A. — Effect of ocular pigmentation on hypotensive response to pilocarpine Am. J. Opht. vol. 72: 923-925, 1971.

33. KRIL, A. E.; NEWELL, F. W. — Effects of pilocarpine on ocular tension dynamics Am. J. Opht. vol. 57: 34-41, 1964.

34. LEOPOLD, I. H. — Trends in ocular therapy Am. J. Opht. vol. 65, nº 3: 303-305, 1965.

35. LEOPOLD, I. H. — New dimensions in ocular pharmacology. XXII Edward Jackson Memorial Lecture Am. J. Opht. vol. 62: 396-1966.

36. LEOPOLD, I. C. — Trendes in ocular therapy Am. J. Opht. vol. 65: 297, 1968.

37. LERMAN, S.; REININGER, B. — Simulated sustained release pilocarpine therapy and aqueous humor dynamics Canad. J. Opht. vol. 6: 14-23, 1973.

38. MONTALDI, M.; FRANGELLI, R. — La durée et l'action et l'efficacité de la pilocarpine sur la tension intraocular dans le glaucome simple Boll. D'Ocul. Nov. 819-931 , 1960. Resumo Arch. D'Opht. tome 22: 416, 1962.

39. MELIKIAN, H. E.; LIEBERMAN, T. W.; LEOPOLD, I. H. — Ocular pigmentation and pressure and outflow response to pilocarpine and epinephrine Am. J. Opht. vol. 72: 70-73, 1971.

40. Mc CLELLAND DAY, R.; SCHEIE, H. G. — Simulated progression of visual field defects of glaucoma Arch. Opht. vol. 50: 418-433, 1953.

41. MACOUL, K. L.; PAVAN-LANGSTON, D. — Pilocarpine Ocusert system for sustained control of ocular hypertension Arch. Opht. vol. 93: 587-590, 1975.

42. MORRISON, H. W. — Stability of aqueous solutions commonly employed in the treatment of primary glaucoma Am. J. Opht. vol. 37: 557,568.

43. MERRIT, J. C. — Malignant glaucoma induced by miotics post-operatively in open angle glaucoma Arch. Opht. vol. 95: 1988-1989, 1977.

44. MAC DONALD, R. J.; KELLER, K. F.; BLATT, M. M.; COX, H. B. — Sterility and concentration of pilocarpine solutions Am. J. Opht. vol. 68: 1099-1102, Dec. 1969.

45. NECTOUX, R.; PARIZOT, H. — L'action antiglaucomateuse de la néosynephrine en association avec la pilocarpine, travail presenté à la Soc. d'Opht. de Paris, séance du 21 mars 1964, publié Arch. d'Opht. vol. 24: 701, 1964.

46. NEWSORNE, D. A.; LOWENFELD, I. E. — Pilocarpine re-examined an old puzzle Survey of Opht. nº 6, vol. 18: 399-424, 1974.

47. POINOOSAWNY, D.; ROTH, J. A. — Variations in visual acuity, refraction and corneal curvature with changes in applanation tension Brit. J. Opht. vol. 58: 523-588, 1974.

48. PRIJOT, E.; WEEKERS, R. — Mesure de la resistance a l'ecoulement de l'humeur aqueuse au moyen du tonometre electronique 4e. partre: mode d'action de la pilocarpine dans le glaucome chronique non inflammatoire Ophthalmologica, vol. 124: 1305, nº 1, 1952.

49. POINOOSAWNY, P.; NAGASULRAMANIAN, S.; BROWN, N. A. P. — Effect of pilocarpine on visual acuity an the dimensions of the cornea and anterior chamber Brit. J. Opht. vol. 60: 670-676, 1976.

50. QUIGLEY, H. A.; POLLACK, I. P.; HARBIN, T. S. — Pilocarpine Ocuserts. Long-term clinicals and selected pharmacodynamics Arch. Opht. vol. 93: 771-775, 1975.

51. ROVEDA, J. M. — Venas acuosas Arch. Opht. Buenos Aires, vol. 33: 9, Jan. 1958.

52. RICHARDSON, K. T. — Membrane controlled drug, delivery, in Symposium on glaucoma Trans. New Orleans, Acad. Opht., 50-67, D. R. Anderson, Editor, C. V. Mosby Cº, Saint Louis, 1975.

53. RICHARDSON, K. T. — Ocular microtherapy. Membrane-controlled drug delivery Arch. Opht. vol. 93: 74-96, Jan. 1975.

54. SCHOENBERG, S. S.; ELLIS, P. P. — Pilokarpine inactivation Arch. Opht. vol. 82: 351-355, 1969.

55. STEPANIK, J. — Measuring velocity of flow in aqueous veins Am. J. Opht. vol. 37: 918, June, 1954.

56. SWAN, K. G. — Iris pigment nodules complicating miotic therapy Am. J. Opht. vol. 35: 886-889, 1954.

57. SEDAN, J. — Glaucome, pilocarpine et decollment Ann. d'Ocul. vol. 197, 384-388, 1964.

58. SHAFFER, R. N. — Symposium on glaucoma Trans. New Orleans Acad. Opht. 129, The C. V. Mosby Cº, Saint Louis, 1967.

59. SAMPAOLESI, R. — Ocusert. Una nueva forma de administracion de pilocarpine en el glaucoma Arch. Oft. Buenos Aires 3 e 4, Vol. 51: 82-88, Marzo-Abril, 1976.

60. SWAN, K. C.; GEHRSITZ, L. — Competitive action on miotics on the iris sphincter Arch. Opht. vol. 46: 477-481, 1951.

61. SENDELBEICK, C.; MOORE, D.; URGUHART, J. — Comparative distribution of pilocarpine in ocular tissues of the rabbit during administration of eye drop Am. J. Opht. vol. 80: 274-283, 1975.

62. THOMASSEN, T. L.; PERKINS, E. S.; DOBREE, J. M. — Aqueous veins in glaucomatous eyes Brit. J. Opht. vol. 34: 221-227, 1950.

63. VALENTE, A. — Problemas atuais do tratamento médico do glaucoma Rev. Br. Oft. vol. XIII nº 4: 217-266, Dez, 1954.

64. WILKIE, J.; DRANCE, S. M.; SCHULZER, M. — The effects of miotics on anterior chamber depth Am. J. Opht. vol. 68: 78-83, 1969. Outras obras consultadas.

65. ASSEFF, C. F.; WEISMAN, R. L.; PODOS S. M.; BECKER, B. — Ocular penetration of pilocarpina in primats Am. J. Opht. vol. 75: 212-215, 1973.

66. FLOCKS, M.; ZWENG, H. C. — Studies on the mode of action of pilocarpine on aqueous outflow Am. J. Opht. part II, nº 5, vol. 44: 380-388, Nov. 1957.

67. BIRMINGHAM, A. T.; GALLOWAY, N. R.; SPENCER, S. A. — A comparison of the pupillo-constrictor effect of pilocarpine solution administered to the conjuntival sac as a single drop or as a continuos infusion in normal subjects Brit. J. Opht. vol. 60: 568-572, 1976.

68. HARRIS, L. S.; GALIN M. A. — Dose response analyses of pilocarpine induced ocular hypotension Arch. Opht. vol. 84: 605-608, 1970.

69. LOWENSTEIN, O.; LOEWEMFELD, I. — Effect of physostigmine and pilocarpine on iris sfincter of normal man Arch. Opht. vol. 50: 311-318, 1953.

70. ABRAMSON, D. H.; ABRAMSON CHANG S. COLEMAN, D. J. — Pilocarpine therapy on glaucoma Arch. Opht. vol. 94: 914-918. 1976.

71. KOVACIK, L.; MRAZOWA, E.; JESEK, L. — Acetylcholine in the bovine retina and the parasympathomimetic effect of pilocarpine Arch. Opht. vol. 36, nº 8: 615-618, 1976.

72. PODOS, S. M.; BECKER, B.; ASSEF, C.; HARTSTEIN, J. — Pilocarpine therapy with soft contact lenses Am. J. Opht. vol. 73: 336-341, 1972.

73. VERHOEFF, F. H. in discussion on ASCHER K. W. — Aqueous veins II. Local pharmacologic effects on aqueous veins. III. Glaucoma and aqueous veins Am. J. Opht. vol. 25: 1301, Nov. 1942.

74. WEEKERS, R.; DEMAILLY, P. H.; COLLIGNON-BRACK — Considerations sur la valeur du traitement par la pilocarpine dans le glaucome à angle ouvert Arch. d'Opht. nº 4, tome 28: 399-404, 1968.

75. LEVENE R. — A new concept of malignant glaucoma Arch. Opht. vol. 87: 497-506, 1972.

76. MAICHUK, Y. F. — Implants thérapeutiques solubles (I.T.S.) en ophthalmologie Arch. Opht. Paris, nº 8-9, tome 37, 545-550, 1977.

77. McCLELAND DAY R.; SCHEIE, H. G. — Simulated progression of visual field defects of glaucoma Arch. Of Opht. vol. 50: 418-433, 1953.

78. CARVALHO, C. A.; BETINJANE, A. J. — Efeitos do sistema Ocusert pilocarpina (P-20 e P-40) na curva diária de pressão em pacientes portadores de glaucoma crônico simples Rev. Br. Oft. vol. XXXIII, nº 4: 43-51, 1974.

79. VOLPINI, G.; van BIJSTERVELD O. P.; HOHNE, W. — Sinfronio Coutinho, pilocarpina e jaborandi Arq. Br. Oft. vol. 41, nº 1: 16-19, 1978.

80. SILVA JARDIM, A.; GOMES FERREIRA, L.; MENDES, H.; COUTINHO, D. — A pilocarpina em oftalmologia. Estudo médico-farmacêutico Rev. Br. Oft. vol. XXXIII, nº 3: 439-479, Set. 1974.