

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 1.279, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2013

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições, Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre o glaucoma no Brasil e de se estabelecerem diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença; Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública no 10/SAS/MS, de 29 de maio de 2013; e Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS), do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção à Saúde (DAET/SAS/MS) e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Glaucoma. Parágrafo único. O Protocolo, objeto desta Portaria, que contém o conceito geral do glaucoma, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento do glaucoma.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogado o Anexo IV - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Atenção ao Portador de Glaucoma, da Portaria no 288/SAS/MS, de 19 de maio de 2008, publicada no Diário Oficial da União no 95, de 20 de maio de 2008, seção 1, página 73.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

ANEXO

Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
Glaucoma

1 Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura

Foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed/Medline e Cochrane, consultadas em 28/06/2012.

Na base de dados Pubmed/Medline, utilizando-se os termos ("Glaucoma"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh] e restringindo-se a estudos com humanos, a meta-análises e a revisões sistemáticas em inglês, espanhol e português, foram encontradas 23 meta-análises e 104 revisões sistemáticas, tendo sido selecionados 12 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'glaucoma'/exp AND 'therapy'/exp e restringindo-se a meta-análises e a revisões sistemáticas em inglês, espanhol e português, foram encontradas 127 meta-análises e 207 revisões sistemáticas, tendo sido selecionados 25 estudos. Desses, 5 já haviam sido selecionados na busca pelo Pubmed/Medline.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a palavra-chave "glaucoma", foram encontradas 38 revisões sistemáticas completas, tendo sido selecionados 6 estudos. Desses, 1 já havia sido selecionado na busca pelo Embase.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram meta-análises ou revisões sistemáticas sobre o tratamento medicamentoso tópico do glaucoma que avaliaram os efeitos do tratamento sobre desfechos importantes (controle pressórico, progressão do dano glaucomatoso) e efeitos adversos dos medicamentos.

Foram incluídos também ensaios clínicos citados nas meta-análises e revisões sistemáticas quando tais ensaios embasavam uma recomendação técnica do Protocolo, além de diretrizes de sociedades de especialistas, livros-texto de medicina e outros artigos de referência no conhecimento da doença, os quais não estavam contemplados na busca anterior.

2 Introdução

O glaucoma é uma neuropatia óptica com repercussão característica no campo visual, cujo principal fator de risco é aumento da pressão intraocular (PIO) e cujo desfecho principal é cegueira irreversível. O fator de risco mais relevante e estudado para o desenvolvimento da doença é elevação da PIO (1). Os valores normais situam-se entre 10-21 mmHg. Quando a PIO está aumentada, mas não há dano evidente do nervo óptico nem alteração no campo visual, o paciente é caracterizado como portador de glaucoma suspeito por hipertensão ocular (HO). Quando a PIO está normal e o paciente apresenta dano no nervo óptico ou alteração no campo visual, ele é classificado como portador de glaucoma de pressão normal (GPN).

Exceto no glaucoma de início súbito, chamado glaucoma agudo, a evolução é lenta e principalmente assintomática. Essa doença afeta mais de 67 milhões de pessoas no mundo, das quais 10% são cegas (acuidade visual corrigida no melhor olho de 0,05 ou campo visual com menos de 10 graus no melhor olho com a melhor correção óptica) (2). Após a catarata, o glaucoma é a segunda causa de cegueira, sendo, porém, a principal causa de cegueira irreversível (3). No Brasil, há escassez de informações quanto à prevalência do glaucoma. A maior parte dos estudos mostra prevalência de 2%-3% na população acima de 40 anos (4-6).

Vários fatores de risco, além da PIO aumentada, já foram identificados: idade acima de 40 anos, escavação do nervo óptico aumentada, etnia (negra para o de ângulo aberto e amarela para o de fechamento angular), história familiar, ametropia (miopia para o de ângulo aberto e hipermetropia para o de fechamento angular) e pressão de perfusão ocular diminuída (7).

O glaucoma pode ser classificado da seguinte forma (7-9):

glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), glaucoma de pressão normal (GPN), glaucoma primário de ângulo fechado, glaucoma congênito e glaucoma secundário.

O GPAA, forma mais comum de glaucoma, é diagnosticado por PIO superior a 21 mmHg, associado a dano no nervo óptico ou a defeito no campo visual compatível com glaucoma e ausência de anormalidades na câmara anterior e de anormalidades sistêmicas ou oculares que possam aumentar a PIO.

O GPN é a forma em que há dano no nervo óptico ou no campo visual na ausência da PIO elevada e de anormalidades oculares ou sistêmicas que possam aumentar a PIO.

O glaucoma primário de ângulo fechado, segunda forma mais comum de glaucoma, associa-se a dano no nervo óptico ou a repercussão no campo visual secundários ao fechamento angular primário;

O glaucoma congênito é a forma em que ocorre obstrução da drenagem do humor aquoso causada por uma anormalidade do desenvolvimento ocular.

O glaucoma secundário é a forma em que há aumento da PIO e dano no nervo óptico ou no campo visual secundários a doenças oculares predisponentes, a trauma ou ao uso de medicamentos.

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do glaucoma são os seguintes: PIO, idade, história familiar, etnia, paquimetria, pressão de perfusão ocular diminuída, diabetes mérito tipo 2, ametropias, fatores genéticos e outros fatores especificados.

Segundo diversos estudos populacionais, a prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto aumenta à medida que a PIO se eleva. Ademais, pesquisas demonstraram que a redução pressórica retarda a progressão do dano glaucomatoso. Diferentes trabalhos evidenciaram que apenas uma proporção de pacientes com PIO acima de 21 mmHg tem glaucoma, sugerindo a arbitrariedade de tal valor (10-29).

Inúmeros trabalhos mostraram que a prevalência do glaucoma se eleva significativamente com o aumento da idade, particularmente em latinos e afrodescendentes (10,13-15,30-32).

Em relação à história familiar, estudos revelaram que basta um caso familiar de glaucoma para aumentar significativamente a chance de o indivíduo desenvolver a doença. Segundo o Rotterdam Eye Study, a chance de um indivíduo com irmão doente de glaucoma desenvolver a doença é 9,2 vezes maior do que a população geral (10,33-35).

A prevalência é três vezes maior e a chance de cegueira pela doença é seis vezes maior em indivíduos latinos e afrodescendentes em relação aos caucasianos. A prevalência de glaucoma primário de ângulo fechado é maior em indivíduos da etnia amarela, variando entre 3%-5% na população acima de 40 anos (10,14,15,31,36-39).

Córneas com espessura mais fina (igual ou inferior a 555 micrômetros) subestimam a PIO, ao passo que córneas espessas superestimam essa medida. Os estudos são controversos sobre se a medida da paquimetria é um fator de risco independente da PIO ou se a medida da córnea mais fina subestima uma PIO aumentada que causa um dano glaucomatoso (10,21,40-54).

Pressão de perfusão ocular diminuída é a diferença entre a pressão arterial e a PIO. Há estudos que sugeriram que uma baixa pressão sistólica (igual ou inferior a 125 mmHg) ou uma baixa pressão diastólica (inferior a 50 mmHg) estão relacionadas a uma maior prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto (10,15,28,55-57).

Há evidências crescentes de que o dano microvascular no nervo óptico causado pelo diabetes mérito tipo 2 aumenta significativamente a prevalência de glaucoma em diabéticos (10,58-67).

O glaucoma primário de ângulo fechado ocorre mais frequentemente em indivíduos hipermetrópes. Ademais, especula-se que pacientes com miopia axial possam ter um menor suporte escleral no nervo óptico, o que os tornaria mais vulneráveis ao dano glaucomatoso (10,68-76)

A maioria dos casos não está vinculada a fatores relacionados aos genes, sugerindo que o dano glaucomatoso é multifatorial (10,77-80). Enxaqueca e vasoespasmos periféricos foram consistentemente relacionados como fatores de risco, ao passo que outras doenças vasculares (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica) não tiveram associação confirmada (10,56,58,68,69,81-88).

A triagem populacional para glaucoma não se mostrou custo-efetiva nos Estados Unidos da América. Ela parece ser mais útil quando focada em populações de risco, como idosos, pacientes com familiares glaucomatosos e indivíduos latinos e afrodescendentes. No Brasil, há carência de estudos de custo-efetividade da triagem para glaucoma (10,33,35,89-93).

O tratamento clínico é tópico e semelhante nas diferentes formas de glaucoma. Entretanto, há particularidades inerentes a cada uma delas que exigem tratamento individualizado, como os procedimentos cirúrgicos e a laser. Como resposta ao tratamento medicamentoso, devem ser considerados a PIO-alvo, pressão na qual não há progressão documentada do glaucoma, ou seja, não há aumento nem da escavação do nervo óptico nem de dano no campo visual;

falha primária, redução da PIO inferior a 10% com o uso do hipotensor ocular após 4 semanas do início do tratamento; e falha terapêutica, redução da PIO superior a 10% com impossibilidade de atingir a PIO-alvo com o uso do hipotensor ocular após 4 semanas do início do tratamento ou progressão documentada mesmo atingindo a PIO-alvo inicial.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10):

- H 40.1 Glaucoma primário de ângulo aberto;
- H 40.2 Glaucoma primário de ângulo fechado;
- H 40.3 Glaucoma secundário a traumatismo ocular;
- H 40.4 Glaucoma secundário a inflamação ocular;
- H 40.5 Glaucoma secundário a outros transtornos do olho;
- H 40.6 Glaucoma secundário a drogas;
- H 40.8 Outro glaucoma;
- Q15.0 Glaucoma congênito.

4 Diagnóstico

A avaliação oftalmológica do paciente deve ser binocular e abordar os seguintes itens para o diagnóstico do glaucoma e para a determinação da sua gravidade (7-10,94-96):

- anamnese;
- medida da acuidade visual (AV) com melhor correção;
- exame pupilar para avaliação de reatividade à luz e procura de defeito pupilar aferente relativo;
- biomicroscopia de segmento anterior para avaliação da profundidade da câmara anterior, de doenças corneanas ou de causas secundárias para aumento da PIO;
- aferição da PIO, idealmente medida com tonometria de aplanção de Goldmann, em diferentes dias e horários, para reconhecimento da flutuação diária; e
- avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas (CFN) para o fornecimento de informações estruturais sobre o dano glaucomatoso. O nervo óptico deve ser avaliado com biomicroscopia de fundo e fundoscopia sob midríase e ser documentado, idealmente, com retinografia colorida binocular. As seguintes características devem ser avaliadas no exame do nervo óptico:

a) formato e tamanho do disco óptico: a forma usual do disco óptico é oval, com grande variação de tamanho na população.

Ambos os fatores influenciam outros parâmetros importantes para o diagnóstico, como a relação escavação/disco e avaliação do anel neural;

b) tamanho e forma da escavação do disco óptico: a escavação normal costuma ser central e arredondada ou ovalada. Uma escavação maior na vertical é fortemente indicativa de glaucoma, uma vez que menos de 7% dos olhos normais apresentam uma relação maior entre escavação e disco (E/D) no eixo vertical. Identifica-se a escavação pela deflexão dos vasos sanguíneos e pela visibilidade da lâmina cribiforme, sendo geralmente quantificada como uma fração decimal e idealmente avaliada nos sentidos vertical e horizontal. Na maior parte da população, a relação E/D é igual ou inferior a 0,4. Entretanto, em indivíduos normais, é possível encontrar-se relação E/D de até 0,8. Discos ópticos com maior diâmetro comportam uma escavação fisiológica maior. Portanto, deve-se sempre considerar o tamanho do disco para a aferição

correta da escavação. A presença de assimetria de escavação é mais importante do que o tamanho da escavação, uma vez que menos de 0,5% dos indivíduos normais apresenta assimetria acima de 0,2 (94,97,98);

c) área e configuração do anel neural: o anel neural é a porção do disco óptico formada pelos axônios das células ganglionares retinianas, tecido glial e vasos sanguíneos, delimitado pela deflexão dos vasos e pela distância da lâmina cribiforme. As rimas superiores e inferiores do anel neural recebem mais axônios, sendo, portanto, maiores. A rima temporal recebe axônios exclusivamente da região macular, sendo, assim, menor. Diversos estudos mostraram que, independentemente do tamanho do disco óptico, os indivíduos saudáveis apresentam a rima inferior mais espessa, seguida da superior, nasal e temporal, originando, assim, a regra ISNT. A lesão glaucomatosa manifesta-se como afinamento do anel neural, que pode ser generalizado ou localizado. A perda generalizada pode ocorrer em até 44% dos olhos glaucomatosos sem prejuízo da regra ISNT, levando à dificuldade no diagnóstico. A perda localizada aparece com a mesma frequência da generalizada, iniciando nas regiões temporal superior e temporal inferior, com o aumento da escavação vertical. A perda localizada pode-se estender, comprometendo inteiramente o tecido neural até o anel escleral, com exposição da lâmina cribiforme.

Esse tipo de perda localizada ou em chanfradura, também conhecido como notch, está fortemente associado ao glaucoma, mas não é patognômico desta doença. Outros achados, como palidez do disco óptico, também podem ser vistos, devendo ser realizado o diagnóstico diferencial com neuropatias ópticas não glaucomatosas (94,97,99-101);

d) configuração da lâmina cribiforme: a visibilidade dessa estrutura é maior quando há perda do tecido neural que a recobre, como no glaucoma, ou quando o disco óptico é grande. A perda glaucomatosa é maior nos polos superior e inferior do disco, estando associada a poros com diâmetros maiores nessas regiões, onde haveria menos tecido conjuntivo para sustentação. Outro achado que deve ser buscado é a fosseta de nervo óptico. A fosseta adquirida representa uma ectasia da lâmina cribiforme, devendo ser diferenciada da fosseta congênita, que é uma depressão localizada do disco óptico, geralmente presente na região temporal ou temporal superior do disco. A fosseta adquirida se relacionaria a dano mais grave do nervo óptico e estaria mais presente em olhos com progressão do glaucoma (94,102,103);

e) região peripapilar: as atrofia retinianas peripapilares podem ocorrer em indivíduos normais, porém estão associadas ao glaucoma.

A atrofia na zona beta corresponde a uma área adjacente ao disco óptico onde são visualizados os vasos coroideanos e a esclera, correspondendo a perda quase total do epitélio pigmentado da retina e dos fotorreceptores. A atrofia na zona alfa circunda a zona beta, sendo visualizada como hipo- e hiperpigmentações que correspondem a variações na quantidade de melanina no epitélio pigmentado da retina. A zona beta é mais comum e extensa em olhos com glaucoma do que em olhos normais. Alguns estudos sugerem que, em olhos pequenos e com discos ópticos pequenos, a neuropatia óptica glaucomatosa pode ser detectada de maneira mais fácil pela atrofia peripapilar do que pela relação E/D (94,104-113);

f) configuração dos vasos sanguíneos do disco óptico: as alterações vasculares são aquelas relacionadas à posição dos vasos no disco óptico, tais como desnudamento do vaso circunlinear, vaso em passarela, a distância de saída do tronco vascular da retina, vaso em baioneta, vasos colaterais, além do estreitamento arteriolar difuso ou localizado. Hemorragias do nervo óptico podem ser encontradas no glaucoma, porém sua presença não é patognômica. As hemorragias podem ser encontradas dentro do disco óptico, sobre a lâmina cribiforme, sobre o anel neural, ou na borda do disco óptico. São mais frequentes nas regiões temporal inferior ou temporal superior do disco óptico e nas regiões onde há maior perda neural, tendo sido relacionadas a defeitos de campo visual e à progressão do glaucoma.

Há evidências de que as hemorragias do disco óptico são mais frequentes em pacientes com glaucoma de pressão normal do que nos com glaucoma primário de ângulo aberto. Apesar de as hemorragias do nervo óptico estarem presentes em outras condições, como hipertensão arterial, diabetes mérito ou descolamento posterior do vítreo, em estudos clínicos randomizados a presença de hemorragias do nervo óptico foi um dos fatores de risco mais importantes para a progressão do glaucoma (94,114-121).

Se houver suspeita de glaucoma, exames devem ser realizados como forma de complementar a investigação diagnóstica (nos casos de glaucoma estabelecido, visam a auxiliar na definição etiológica e de gravidade).

A gonioscopia avalia o ângulo iridocorneano, identificando a amplitude do ângulo da câmara anterior, o grau de pigmentação, a altura da inserção iriana e a configuração da íris. O diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto requer uma gonioscopia para excluir o fechamento angular e outras causas de aumento da PIO, tais como recesso angular, dispersão pigmentar, sinéquias anteriores periféricas, neovascularização de ângulo e precipitados inflamatórios (94).

A paquimetria ultrassônica avalia a espessura corneana central e influencia na estimativa da PIO. Há controvérsia se a córnea fina é um fator de risco não influenciado pela PIO ou se está relacionado à medida da mesma. A espessura média corneana central varia conforme a etnia, estando situada entre 534-556 micrômetros.

Portanto, córneas com espessura menor tendem a subestimar a PIO, ao passo que as de espessura maior superestimam a medida (10).

A campimetria visual (campimetria computadorizada estática acromática) é o exame padrão-ouro para detectar o dano funcional do glaucoma e para monitorizar sua progressão. Programas que analisam os 24-30 graus centrais são utilizados de rotina na avaliação de danos glaucomatosos iniciais e moderados. Glaucomas com danos avançados necessitam de uma avaliação mais detalhada dos 10 graus centrais. Apesar de poder estar associado à perda difusa de sensibilidade,

o glaucoma tipicamente provoca defeitos localizados de campo visual, como escotoma paracentral (superior ou inferior), aumento da mancha cega, degraú nasal (superior ou inferior) e escotoma arqueado (superior ou inferior). Vários critérios podem ser utilizados para realizar o diagnóstico de defeito de campo visual no glaucoma, não havendo consenso a respeito do melhor critério a ser adotado.

Recomenda-se correlacionar as alterações anatômicas visíveis do nervo óptico e da camada de fibras nervosas com os resultados obtidos no exame do campo visual. A identificação da progressão dos defeitos perimétricos pode ser feita pela observação de um dos seguintes eventos: surgimento de um novo defeito, aumento em extensão de área já alterada e aumento em profundidade de um defeito já estabelecido. Para avaliar a progressão, é fundamental escolher dois ou mais exames estáveis e confiáveis que serão considerados para compor um exame basal. Deve-se evitar a inclusão do primeiro exame devido à inconsistência de seus resultados. Não há indicação de outros exames como perimetria azul-amarelo para avaliação de progressão de dano glaucomatoso já estabelecido. Todo defeito no campo visual deve ser compatível com a doença glaucomatosa e reprodutível (20,23,94,122-142).

Deve ser realizada documentação do nervo óptico e análise da camada de fibras nervosas (CFN), conforme já referido, principalmente nos casos suspeitos ou confirmados de glaucoma. A retinografia colorida estereoscópica é superior à simples por permitir uma melhor quantificação do anel neural. O uso do filtro aneritra contribui para uma melhor análise qualitativa da camada de fibras nervosas. Entretanto, a retinografia simples pode ser suficiente para o seguimento (94,143-152).

5 Critérios de Inclusão (10,94-96)

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de glaucoma que apresentem pelo menos dois dos seguintes itens:

- PIO média sem tratamento acima de 21 mmHg;
- dano típico ao nervo óptico com perda da rima neuroretiniana identificado por biomicroscopia de fundo (escavação igual ou acima de 0,5); ou
- campo visual compatível com o dano ao nervo óptico.

Serão tratados, segundo este Protocolo, pacientes com diagnóstico de glaucoma, observando os critérios de gravidade maiores ou menores.

Critérios de gravidade menores (10,94-96):

- PIO de 21-26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;
- Alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico entre 0,5-0,8; e
- Alteração no campo visual compatível com glaucoma sem comprometimento dos 10 graus centrais em nenhum dos olhos.

Critérios de gravidade maiores (10,94-96):

- PIO acima de 26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;
- Cegueira por dano glaucomatoso em um olho;
- Alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico acima de 0,8;
- Comprometimento em 3 ou mais quadrantes ou dano nos 10 graus centrais em um dos olhos; e
- Progressão documentada do dano glaucomatoso em campimetria visual ou retinografia colorida a despeito do tratamento hipotensor.

Serão tratados, conforme este Protocolo, os pacientes que apresentarem uma das seguintes situações a seguir indicadas: Para monoterapia com timolol:

- Pacientes com dois ou mais critérios de gravidade menores ou
- Pacientes com um critério de gravidade menor e um critério de gravidade maior.

Para monoterapia com ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina (medicamentos de segunda linha):

- Falha primária ou contraindicação ou reação adversa ao timolol.

Para monoterapia com prostaglandina (ou latanoprost ou bimatoprost ou travoprost):

- Falha primária ou terapêutica da associação de timolol e um medicamento de segunda linha (ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina); ou
- Falha primária ou terapêutica de medicamento de segunda linha (ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina); ou
- Dois ou mais critérios de gravidade maiores ou um maior e dois ou mais menores.

Para uso da associação de timolol e medicamento de segunda linha (ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina):

- Falha terapêutica com timolol.

Para uso da associação de timolol e prostaglandina (ou latanoprost ou bimatoprost ou travoprost):

- Falha terapêutica à monoterapia com prostaglandina.

Para uso da associação de medicamentos de segunda linha e prostaglandina:

- Falha terapêutica com monoterapia medicamentosa de segunda linha.

Deve ser evitada a associação de dois medicamentos de segunda linha, independentemente do tipo de falha, substituindo-se a associação por monoterapia com prostaglandina. Caso o paciente tenha contraindicação ou falha primária com o uso de prostaglandina, deve-se tentar timolol com um ou mais medicamentos de segunda linha, desde que de classes diferentes. Se não for atingida a PIO-alvo, deve-se considerar a intervenção cirúrgica.

Pacientes com PIO elevada que aguardam a realização de aplicação de laser ou intervenção cirúrgica podem utilizar medicamentos adjuvantes, pela via oral, como acetazolamida, associada aos esquemas acima preconizados. O agente hiperosmótico manitol poderá ser utilizado, em âmbito hospitalar, em pacientes com PIO elevada (por exemplo, glaucoma de fechamento angular), pois é muito efetivo e reduz rapidamente a PIO. Por apresentar incidência elevada de efeitos adversos, a pilocarpina fica reservada, da mesma forma que a acetazolamida, para pacientes com PIO elevada que aguardam a realização de procedimentos.

Nos casos em que houver falha terapêutica com os medicamentos disponíveis, deve ser discutida a possibilidade de intervenção cirúrgica.

6 Critérios de Exclusão

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou contraindicação aos medicamentos preconizados.

7 Casos Especiais

Glaucoma congênito

O glaucoma congênito é de tratamento primariamente cirúrgico

(7). Nos casos em que, após a cirurgia, a PIO permanece elevada, o tratamento clínico preconizado neste Protocolo pode ser instituído de acordo com os critérios estabelecidos.

Glaucoma primário de ângulo fechado

Neste tipo de glaucoma, há um fechamento parcial ou completo do ângulo da câmara anterior, decorrente de condições anatômicas que propiciam a aposição ou a adesão da periferia da íris à sua parede externa (goniossinéquias), com frequente elevação da PIO de forma aguda, subaguda ou crônica. O fechamento angular primário pode levar, em alguns casos, ao desenvolvimento de neuropatia óptica glaucomatosa. Quando não for possível identificar sem manobras de indentação o trabeculado pigmentado em 180 graus ou mais à gonioscopia, e não houver vestígios de toque iridotrabecular prévio, de goniossinéquias ou de neuropatia óptica glaucomatosa e a PIO encontrar-se normal, o paciente será classificado como suspeito de fechamento angular primário. Caso se evidencie toque iridotrabecular ou goniossinéquias ou aumento da PIO, sem evidência de neuropatia glaucomatosa, o paciente será classificado como tendo fechamento angular primário. Caso haja neuropatia glaucomatosa, há glaucoma primário de ângulo fechado (153).

Há quatro tipos básicos de mecanismos de fechamento angular primário: bloqueio pupilar, íris em platô, fechamento angular induzido pelo cristalino e associação de mecanismos (153).

O tratamento básico, quando há bloqueio pupilar, baseia-se na criação de um pertuito que possibilite a comunicação do humor aquoso entre as câmaras anterior e posterior do olho, geralmente por meio de iridotomia a laser ou cirurgia fistulizante (7). Após o procedimento, é necessário avaliar a necessidade de medicamento tópico de uso contínuo, podendo o paciente ser incluído neste Protocolo (153).

A íris em platô ocorre devido a uma maior espessura de sua periferia, sua inserção mais anterior ou posicionamento mais anterior dos processos ciliares. Nessa condição, o ângulo é fechado pela periferia da íris, mesmo na presença de uma iridotomia patente (síndrome da íris em platô). Geralmente, esses olhos apresentam câmara anterior de profundidade normal na região central em contraposição à câmara rasa na periferia e ângulo estreito. A gonioscopia de indentação pode revelar uma dupla corcova, mecanismo que pode estar associado ao bloqueio pupilar. A síndrome de íris em platô é incomum.

O diagnóstico definitivo é feito quando ocorre aumento da PIO provocado pelo fechamento angular agudo em um olho com iridotomia patente. O tratamento pode requerer iridoplastia periférica a laser, uso contínuo de mióticos (pilocarpina) e, caso persista o aumento pressórico, cirurgia fistulizante (trabeculectomia) (153). O fechamento angular induzido pelo cristalino pode requerer facectomia associada ou não a cirurgia fistulizante, podendo o paciente necessitar de medicamentos hipotensores tópicos, de uso contínuo, conforme os critérios estabelecidos neste Protocolo (153).

Glaucoma secundário

Nos pacientes com glaucoma secundário, deve ser tratada a causa básica de aumento da PIO e, caso seja necessário, iniciado o tratamento clínico visando a reduzir a PIO de acordo com os critérios terapêuticos estabelecidos neste Protocolo. Removida a causa básica, deve ser reavaliada a necessidade de se manter o tratamento contínuo.

Hipertensão ocular (HO)

A HO é definida como uma PIO aumentada (acima de 21 mmHg) na ausência de perda de campo visual ou de dano glaucomatoso no nervo óptico. Para seu diagnóstico, são necessários todos seguintes os critérios:

- a) PIO média sem tratamento acima de 21 mmHg;
- b) ângulo aberto à gonioscopia;
- c) ausência de dano ao nervo óptico típico com perda da rima neuroretiniana;
- d) ausência de defeitos de campo visual; e
- e) ausência de causa secundária para elevação da PIO.

A HO tem uma prevalência estimada de 3%-5%, sendo considerada um fator de risco para conversão para glaucoma primário de ângulo aberto. Há evidência de que a redução da PIO em pacientes com HO diminui a progressão para a doença glaucomatosa, existindo, porém, controvérsia, na Europa e nos Estados Unidos da América, no que tange ao custo-efetividade do tratamento. Os principais fatores associados à conversão para glaucoma primário de ângulo aberto

são idade, etnia negra, PIO aumentada, exfoliação em pacientes com mais de 65 anos de idade, miopia, diabetes mérito, história familiar de glaucoma e espessura corneana diminuída.

O Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) (40) foi um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, delineado para determinar a eficácia da terapia tópica ocular em prevenir ou retardar o aparecimento de glaucoma em pacientes hipertensos oculares. Os pacientes tinham PIO de 24-32 mmHg em um dos olhos e de 21-32 mmHg no outro, com o restante do exame normal. Foram recrutados 1.636 pacientes entre 40-80 anos. O objetivo do tratamento era a redução da PIO para abaixo de 24 mmHg e ao menos 20% menor que a medida basal. O desfecho primário era o desenvolvimento de glaucoma primário de ângulo aberto, definido como alteração campimétrica ou no nervo óptico. Em relação aos resultados, o grupo tratado obteve redução média de 22,5%, enquanto o grupo controle obteve redução de 4%. A probabilidade cumulativa de desenvolver glaucoma 60 meses após o início do estudo foi de 4,4% nos tratados e de 9% nos controles: uma redução de 50%. Assim, mais de 90% dos hipertensos oculares não desenvolveram glaucoma. Os fatores preditivos para o desenvolvimento de glaucoma foram idade aumentada, maior relação E/D, maior pattern standart deviation (PSD) à campimetria visual, PIO aumentada, hemorragia de disco e espessura corneana diminuída, que foi a principal associação com o desenvolvimento da doença glaucomatosa (10,40,94-96,154). Este Protocolo não recomenda o tratamento de hipertensos oculares. Caso o paciente com hipertensão ocular apresente dano em campo visual ou escavação de nervo óptico compatível com os critérios de inclusão deste Protocolo, ele deverá ser tratado.

Glaucoma de pressão normal

É definido como a presença de dano glaucomatoso associado a uma PIO normal. Para seu diagnóstico, são necessários todos os seguintes critérios:

- a) PIO média sem tratamento igual ou inferior a 21 mm-Hg;
- b) ângulo aberto à gonioscopia sem achados patológicos;
- c) dano ao nervo óptico típico com perda da rima neuroretiniana;
- d) campo visual compatível com o dano ao nervo óptico; e
- e) ausência de causa secundária para elevação da PIO.

O Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (19,20) randomizou 140 pacientes portadores de glaucoma de pressão normal em um grupo de tratamento e em um grupo controle. O desfecho primário era a progressão da doença glaucomatosa. Os pacientes elegíveis ao estudo tinham dano glaucomatoso no disco óptico e defeitos de campo visual. A idade variou entre 20-90 anos. O objetivo do tratamento era reduzir a PIO em 30% pelo menos, com medicamentos tópicos, trabeculoplastia e trabeculectomia. Quanto aos resultados, uma redução de 30% em relação aos valores basais foi alcançada por 50% do grupo medicamento, trabeculoplastia a laser ou ambos. A progressão ocorreu em 12% dos olhos tratados e em 35% dos controles. Na análise por intenção de tratar, não foi observado benefício no tratamento. O efeito benéfico da diminuição da PIO somente apareceu após ser corrigido o dano em campo visual secundário à formação de catarata. A progressão do dano no grupo tratado pode ser explicada pelo avanço da doença independentemente da PIO e pela impossibilidade de ter sido atingida a PIO-alvo (10,19,94-96).

Este Protocolo recomenda o tratamento de pacientes com glaucoma de pressão normal, desde que preenchidos os critérios de inclusão.

8 Tratamento

O objetivo primário do tratamento de glaucoma é a redução da PIO. Nos últimos anos, inúmeros estudos evidenciaram a eficácia dessa conduta na redução das taxas de progressão da doença.

Antes do início do tratamento, deve ser realizado exame oftalmológico completo com a documentação do nervo óptico com retinografia binocular colorida, campimetria visual, paquimetria, avaliação do fundo de olho e medição da PIO basal, sendo recomendadas as aferições em dias diferentes e considerada a de maior valor. Os pacientes devem repetir a medição da PIO quatro semanas após o início ou a modificação do tratamento. Nesse mesmo período, é necessária a escolha da PIO-alvo para o paciente, definida como uma PIO na qual não há progressão documentada da doença. Seu valor inicial geralmente é 25%-30% inferior ao da PIO basal, porém, dependendo de alguns fatores, pode ser diferente:

- PIO basal: quanto menor a PIO pré-tratamento, menor a PIO-alvo;
- gravidade da doença: quanto maior o dano glaucomatoso pré-tratamento, menor a PIO-alvo;
- taxa de progressão: quanto maior a progressão, menor a PIO-alvo;
- idade e expectativa de vida: quanto mais jovem o paciente, menor a PIO-alvo;
- presença de outros fatores agravantes (exfoliação, hemorragias de disco): quanto maior o número de fatores que pioram o prognóstico da doença, menor a PIO-alvo (10,94-96).

O efeito hipotensor ocular e o possível efeito adverso do fármaco escolhido devem ser avaliados em curto prazo, em média quatro semanas após início do uso (10,94-96).

Na maior parte dos estudos, a intervenção não se restringe aos medicamentos tópicos, tendo sido empregados procedimentos cirúrgicos e a laser. Entretanto, este Protocolo restringe-se a estabelecer as condutas medicamentosas. O Early Manifest Glaucoma Treatment Study (EMGT) foi um ensaio clínico randomizado que comparou tratamento versus não tratamento para avaliar a eficácia da redução da PIO em GPAA inicial. Os objetivos secundários foram buscar fatores associados à progressão da doença e sua história natural. Foram selecionados 255 pacientes, totalizando 316 olhos. Os pacientes tratados foram submetidos a trabeculoplastia a laser associada ao uso de betaxolol tópico.

O desfecho primário foi a progressão da doença em campimetria visual ou em nervo óptico. Em relação aos resultados, uma diminuição de 25% da PIO basal (média pré-tratamento de 20,6 mmHg) reduziu o risco de progressão em 50%. O risco de progressão diminuiu em 10% a cada 1 mmHg reduzido dos valores pré-tratamento.

A maioria das progressões ocorreu em campimetria visual. A progressão da doença variou de forma significativa entre os pacientes, havendo muitos que não tiveram avanço da doença mesmo sem tratamento.

O risco da progressão foi menor com uma PIO pré-tratamento mais baixa e com uma menor diminuição inicial da PIO no início do tratamento. Os pacientes tratados tiveram uma incidência significativamente maior de catarata do que os pacientes-controle. A síndrome pseudoexfoliativa foi um fator independente fortemente associado à piora do dano glaucomatoso. Análises posteriores mostraram que a córnea de espessura fina foi um fator de risco para a progressão da doença e que uma pressão arterial baixa foi fator de risco para glaucoma de pressão normal. A flutuação da PIO não foi associada à progressão. Portanto, o estudo mostrou que a redução da PIO foi efetiva em pacientes com GPAA, GPN e síndrome pseudoexfoliativa, além de sugerir que, em pacientes com glaucomas leves e de baixo risco de progressão, é possível apenas a observação, sem dar início ao tratamento, desde que garantido um acompanhamento regular (22,23,28,95,129,155).

O European Glaucoma Prevention Study (EGPS) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetivou definir a eficácia do uso de dorzolamida em comparação a placebo em prevenir ou retardar o GPAA em pacientes com HO. Os pacientes tinham de 30 a 80 anos, PIO de 22 a 29 mmHg em pelo menos um olho, campos visuais normais e discos ópticos normais. Foram excluídos os com AV inferior a 20/40 em um dos olhos, cirurgia intraocular prévia ou qualquer outra doença que pudesse causar perda de campo visual ou dano ao nervo óptico. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: dorzolamida e placebo.

Os desfechos primários foram mudança na campimetria visual e no nervo óptico. Foram alocados 1.081 pacientes com um acompanhamento médio de 55 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo, tanto no efeito hipotensor quanto nas taxas de progressão da doença (95,155,156).

O Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) selecionou 607 pacientes com diagnóstico recente de GPAA, comparando tratamento tópico com trabeculectomia. Os desfechos primários foram perda em campo visual e escores de qualidade de vida.

Os desfechos secundários foram AV, PIO e formação de catarata. Em relação aos resultados, a diminuição da PIO com medicamentos (35%) foi tão efetiva quanto a cirurgia (48%) para inibir a progressão em campo visual, apesar de a redução com o tratamento tópico (média de 17-18 mmHg) ter sido inferior à obtida pela cirurgia (14-15 mmHg). Os escores de qualidade de vida foram melhores no grupo do tratamento tópico, e a incidência de catarata aumentou no grupo dos medicamentos (6%) e no grupo da cirurgia (17%) (95,157).

O Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS) foi um ensaio clínico randomizado que avaliou pacientes com glaucoma avançado sem controle da doença com a terapia tópica máxima.

Foram selecionados 591 pacientes entre 35 e 80 anos, totalizando 789 olhos. A randomização dividiu-os em dois grupos sequenciais de tratamento: grupo 1 trabeculoplastia a laser com argônio – trabeculectomia - trabeculectomia (ATT, em inglês) e grupo 2 trabeculectomia - trabeculoplastia a laser com argônio – trabeculectomia (TAT, em inglês). A segunda e a terceira intervenções somente eram realizadas caso as primeiras tivessem falhado. Os olhos selecionados eram fáticos, com PIO igual ou superior a 18 mmHg, dano glaucomatoso em campo visual e AV mínima de 20/80. Pacientes com escore mean deviation (MD) abaixo de 16 dB em campo visual foram excluídos. O acompanhamento variou de 4 a 10 anos. Em relação aos resultados, olhos com PIO média acima de 17,5 mmHg nos primeiros 18 meses do estudo mostraram piora significativa em campo visual comparados a olhos com PIO abaixo de 14 mmHg; ademais, essa piora foi intensificada com o passar do tempo. Olhos com todas medidas de PIO abaixo de 18 mmHg no acompanhamento de 6 anos não mostraram aumento do dano campimétrico inicial. Olhos que não obtiveram PIO abaixo de 18 mmHg em todas as visitas tiveram uma perda campimétrica adicional, sugerindo que PIO baixa e pequena flutuação da PIO estão associadas a menor risco de progressão do glaucoma. No acompanhamento de 7 anos, os olhos do grupo TAT obtiveram maior redução da PIO, e a probabilidade de falha da primeira intervenção foi maior no grupo ATT. Os resultados variaram conforme a etnia: pacientes afro-americanos tiveram menos perda visual e campimétrica no grupo ATT, com uma redução pressórica de 30%, ao passo que pacientes caucasianos inicialmente responderam melhor à ATT, porém, a partir dos 4 anos de acompanhamento, passaram a ter melhor resultado com TAT, com redução de 48% da PIO. Após trabeculectomia, a probabilidade cumulativa em 5 anos de formação de catarata chegou a 78%. Essa intervenção retardou a progressão mais efetivamente em caucasianos do que em afrodescendentes.

Muitos pacientes continuaram a progredir a despeito de uma PIO baixa, enquanto outros mantiveram uma PIO alta, apesar de fazerem uso de todo tratamento disponível. Idade jovem e PIO préintervenção aumentada foram associadas a maior índice de falha da trabeculoplastia e da trabeculectomia. A falha da trabeculectomia foi também associada a diabetes mellito e a complicações operatórias, como PIO aumentada e inflamação relevante. No grupo que obteve a redução pressórica maior (47%), houve efeito positivo em impedir a piora do dano glaucomatoso, mostrando que a redução pressórica diminui o avanço da doença (24,85,95).

Em suma, após análise dos diferentes trabalhos, conclui-se que a redução pressórica é benéfica tanto em pacientes hipertensos oculares como em portadores de GPAA; PIO baixa é protetora contra a perda visual significativa; muitos pacientes não obtêm benefício do tratamento hipotensor e, para alguns, uma maior redução na PIO não significa maior proteção; a grande maioria dos hipertensos oculares não progride para GPAA; redução de 20% da PIO pode não ser

suficiente para prevenir a progressão de HO para GPAA; a paquimetria ultrassônica é imprescindível para o controle da HO; existe uma grande variação individual na relação entre redução da PIO e progressão da doença; redução pressórica maior (40%-50%) é necessária no glaucoma estabelecido e, principalmente, no glaucoma avançado; todas as formas de tratamento aumentam a incidência de catarata, especialmente após intervenções cirúrgicas; a taxa de progressão aumenta com o tempo; redução pressórica maior no início do tratamento tem efeito favorável na progressão a longo prazo; o objetivo do tratamento não precisa ser necessariamente ausência de progressão da doença, mas um nível reduzido que garanta ao paciente a qualidade visual necessária relacionada a sua expectativa de vida; e é importante diferenciar entre risco de progressão, que pode ou não necessitar de tratamento, e progressão, que pode ou não necessitar de tratamento dependendo da possibilidade de piora na qualidade de vida e na qualidade visual (10,19,22-24,28,85,94-96,154-157).

Os fármacos mais usados na redução da PIO são, em sua maioria, tópicos, na forma de colírio, e podem ser classificados em cinco categorias principais: betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas.

Betabloqueadores

Os betabloqueadores tópicos são uns dos principais medicamentos no tratamento do glaucoma. Seu mecanismo de ação baseia-se na redução da produção do humor aquoso por meio da atuação nos processos ciliares, na perfusão capilar e na inibição da produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) estimulada pelas catecolaminas (7).

Os betabloqueadores não seletivos (timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol, pindolol) reduzem a PIO em média em 25%, ao passo que os beta-1 seletivos (betaxolol, metoprolol) possuem ação hipotensora reduzida (162,163). Os betabloqueadores não seletivos são preferíveis, pois são mais efetivos. O timolol é o mais estudado, apresentando mais forte evidência da eficácia hipotensora entre os betabloqueadores não seletivos. Os levobunolol e metipranolol estão disponíveis comercialmente, porém são de custo mais elevado e evidência de eficácia hipotensora mais restrita. Os carteolol e pindolol não estão disponíveis no Brasil (94).

O maleato de timolol, um antagonista beta-1 e beta-2 adrenérgico, é a primeira escolha de tratamento em diversos países. Inúmeros estudos confirmaram a eficácia da monoterapia nos pacientes glaucomatosos. Segundo recente revisão sistemática da Cochrane, os betabloqueadores foram os únicos entre todos os medicamentos tópicos disponíveis que tiveram eficácia comprovada em prevenir a deterioração em campo visual em hipertensos oculares, evitando o surgimento da neuropatia glaucomatosa. Porém, como 90% dos pacientes com HO não desenvolvem glaucoma (17,20,23,40-154), este Protocolo não recomenda o uso com essa finalidade. Com o tratamento contínuo, a resposta ao medicamento, em muitos pacientes pode decrescer, por meio de dois fenômenos distintos. O escape a curto prazo ocorre em pacientes que obtiveram diminuição importante da PIO após início do medicamento. Transcorridos alguns dias de uso, há elevação da PIO, que se mantém em platô. Desta forma, convém aguardar um mês para determinar se o paciente é respondedor ao medicamento. O escape em longo prazo ocorre entre três meses e um ano após a introdução de timolol. A interrupção temporária e a reintrodução do medicamento podem, em alguns casos, fazer retomar a eficácia hipotensora (7,158-164).

O maleato de timolol é comumente agregado a outras classes de medicamentos a fim de retardar a progressão do glaucoma. Em associação aos inibidores da anidrase carbônica, aos agonistas alfaadrenérgicos e às prostaglandinas e prostamidas, o maleato de timolol tem efeito aditivo hipotensor, podendo ser associado a qualquer classe de medicamentos, com eficácia comprovada em diferentes estudos (7,165-176).

Os efeitos adversos são divididos em oculares e sistêmicos.

A toxicidade ocular manifesta-se por ceratopatia punctata, hipoestesia corneana, reações alérgicas e erosões corneanas recorrentes. A toxicidade sistêmica é mais frequente que a ocular. Em relação ao sistema cardiovascular, já foram descritos episódios de bradicardia, arritmia, infarto e síncope, todos relacionados à diminuição da contratilidade miocárdica pelo bloqueio dos receptores beta-1. Os efeitos respiratórios, como espasmos brônquicos e obstrução das vias respiratórias, estão relacionados à inibição dos receptores beta-2 que ocasiona contração da musculatura brônquica lisa. Os efeitos no sistema nervoso central também podem ocorrer, tendo sido citadas depressão, ansiedade, alucinações e sonolência. Efeitos diversos, como alterações dermatológicas (alopecia e erupções maculopapulares) e gastrointestinais (náusea e vômitos) também são relatados (7).

As contra-indicações ao uso dos betabloqueadores são hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos, história de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva grave, além de bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro grau, choque cardiogênico e propensão a insuficiência cardíaca (7).

Parassimpaticomiméticos

Os parassimpaticomiméticos, também chamados de mióticos ou colinérgicos, foram os primeiros a ser utilizados no tratamento do glaucoma. O principal representante da classe é pilocarpina. Seu mecanismo de ação hipotensora baseia-se no aumento do escoamento do humor aquoso por contração da musculatura ciliar e deslocamento do esporão escleral, aumentando os espaços de drenagem intertrabeculares.

A pilocarpina reduz o escoamento uveoescleral, podendo aumentar a PIO em olhos dependentes dessa via para drenagem do humor aquoso. Após instilação, a concentração máxima no humor aquoso é atingida em 20 minutos, com redução média de 20% na PIO. A pilocarpina apresenta efeito hipotensor; entretanto, o alto índice de efeitos adversos limita sua indicação (7,177). Os efeitos adversos oculares com o uso de pilocarpina são comuns e podem interferir na qualidade de vida do paciente e na adesão ao tratamento.

Espasmo no músculo ciliar pode ocasionar cefaleia frontal, que usualmente é autolimitada. Miose é um dos efeitos mais marcantes, podendo levar à formação de sinéquias posteriores e, raramente, à oclusão pupilar. A miopia é induzida pela acomodação por deslocamento anterior do cristalino, geralmente em jovens fáticos. Foi relatado um efeito cataratogênico com o uso desse medicamento, além de descolamento de retina causado por tração vitreoretiniana. Cistos pigmentados de íris, buraco macular e toxicidade corneana também são efeitos adversos descritos. As reações adversas sistêmicas são raras, representadas pelo efeito muscarínico do fármaco em diferentes sistemas (7,177).

A pilocarpina é contraindicada para pacientes hipersensíveis ou intolerantes a ela e para pacientes com uveítes anteriores ativas, rubeosis iridis, bloqueio pupilar, glaucoma congênito e doença pulmonar avançada (7,177).

Agonistas alfa-adrenérgicos

Os agonistas alfa-adrenérgicos são utilizados no tratamento do glaucoma há várias décadas. A brimonidina, que apresenta seletividade para os receptores alfa-2, praticamente substituiu os fármacos não seletivos. Essa seletividade proporciona menor quantidade de efeitos colaterais relacionados com os medicamentos mais antigos.

O estímulo dos receptores alfa-adrenérgicos está associado com menor produção do humor aquoso por vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo do corpo ciliar. Os alfa-agonistas reduzem a PIO tanto pela diminuição da produção de humor aquoso quanto pelo aumento da drenagem pela via uveoescleral (7,177,178).

A brimonidina é um agente efetivo no tratamento crônico do glaucoma. Para a obtenção do máximo efeito hipotensor ocular, recomenda-se sua utilização três vezes ao dia. Quando comparada aos demais medicamentos utilizados no tratamento do glaucoma, apresenta efeito hipotensor médio inferior às prostaglandinas, ao maleato de timolol e aos inibidores da anidrase carbônica. Seu uso está principalmente indicado após procedimentos em que há aumento súbito da PIO, como a iridotomia a laser. Pode ser associada a qualquer classe de medicamentos tópicos, com efeito aditivo hipotensor, desde que esteja de acordo com a orientação de tratamento deste Protocolo (158,167,170-175,179-187). Além da redução da PIO, a brimonidina apresenta possível efeito neuroprotetor por meio da redução de perda das células ganglionares.

Entretanto, ainda não há evidências que justifiquem seu uso com esse propósito (188).

Os efeitos adversos mais comuns são alergia ocular, folículos conjuntivais e edema palpebral, os quais podem se manifestar até 18 meses após início da terapia. Casos de uveíte anterior granulomatosa também foram descritos na literatura. Os efeitos sistêmicos incluem xerostomia, fadiga, sedação, sonolência e cefaleia, mais comuns nos extremos de idade. Por atravessar a barreira hematoencefálica e poder causar depressão pronunciada do sistema nervoso central, a brimonidina deve ser evitada em crianças com menos de 12 anos (7,178).

Está contraindicada para pacientes com hipersensibilidade ou intolerância ao tartarato de brimonidina ou a qualquer um dos componentes da fórmula, bem como para pacientes em tratamento com fármacos inibidores da monoamino oxidase (MAO) (7,178).

Inibidores da anidrase carbônica

Os inibidores da anidrase carbônica são utilizados para o tratamento de glaucoma desde os anos de 1950, com o advento da acetazolamida. Posteriormente, foram pesquisadas formas tópicas do medicamento, lançadas no mercado mundial na década de 1990. A produção ativa de humor aquoso depende, em parte, da ação de enzimas que causam hidratação de dióxido de carbono resultando em bicarbonato. Esse processo é dependente da enzima anidrase carbônica, presente nas células não pigmentadas do epitélio ciliar, o qual participa na formação do humor aquoso. Sua inibição está associada à redução da produção do humor aquoso e conseqüente diminuição da PIO (7).

Os inibidores da anidrase carbônica são divididos em sistêmicos e tópicos.

A acetazolamida, medicamento de administração sistêmica, foi lançada como hipotensora ocular em 1954. Seu papel principal reside nas situações de emergência, quando a PIO está demasiadamente aumentada, tendo efeito mais rápido e efetivo (7).

Os inibidores da anidrase carbônica tópicos disponíveis no mercado são as dorzolamida e brinzolamida.

A dorzolamida a 2% é recomendada na posologia de três vezes ao dia. A fim de aumentar a adesão ao tratamento, costuma ser prescrita na dose de duas vezes diárias. Reduz a PIO entre 14,7%-27% após 2 horas e entre 12,9%-17,5% após 8 horas. Nas 24 horas, há redução média de 18%-22%. Apresenta eficácia semelhante à do maleato de timolol a 0,5%, inferior à das prostaglandinas e superior à dos alfa-agonistas. Estudos mostraram que, quando administrada duas vezes ao dia, apresenta efeito aditivo na redução da PIO em pacientes usuários de timolol. A combinação fixa de timolol a 0,5% e dorzolamida a 2% está disponível comercialmente, com vários estudos demonstrando equivalência ao uso isolado dos fármacos e efeito hipotensor semelhante ao da monoterapia com prostaglandina (7,165-170,175,179-181).

A brinzolamida a 1% apresenta eficácia semelhante à da dorzolamida. Em estudo comparativo entre os dois medicamentos, administrados três vezes ao dia, a média de redução da PIO foi de 20,1% para ambos (7,189).

Os inibidores da anidrase carbônica tópicos costumam causar poucas reações adversas oculares, sendo a principal a blefarconjuntivite alérgica. Sensação de gosto amargo, visão turva, dermatite periorbitária e reações de hipersensibilidade também foram descritas.

Em pacientes com glaucoma primário ou hipertensão ocular, a espessura média corneana aumentou após uso de dorzolamida, porém sem significância clínica. Em pacientes com córnea gutata, o uso de dorzolamida por pequeno período de tempo foi associado a um aumento estatisticamente significativo na espessura central corneana.

Portanto, os inibidores da anidrase carbônica tópicos devem ser utilizados com cautela em pacientes com disfunção endotelial corneana (7,178).

Esses medicamentos estão contraindicados para pacientes com hipersensibilidade ou intolerância a eles. Não é recomendado o uso concomitante de inibidores da anidrase carbônica tópicos com a administração por via oral.

Análogos das prostaglandinas e prostamidas

Os análogos das prostaglandinas e, posteriormente, as prostamidas, são os medicamentos mais recentes para o tratamento clínico do glaucoma. São derivados da prostaglandina F₂alfa. Atuam aumentando a atividade das metaloproteinases, o que leva a alterações na matriz extracelular, permitindo, assim, maior escoamento do humor aquoso através da via uveoescleral (7).

Os três principais representantes dessa classe são a latanoprostá e a travoprostá, análogos das prostaglandinas, e a bimatoprostá, representante das prostamidas.

Essa classe de medicamentos é a de maior efeito hipotensor no tratamento dos doentes de glaucoma. É utilizada em dose única noturna, pois a maioria dos estudos demonstra superioridade em relação à dose única matinal. Quando associados a maleato de timolol, são utilizadas igualmente em dose única noturna, com efeito semelhante ao do uso isolado de ambos os medicamentos. Podem ser associados a qualquer classe de medicamentos, otimizando o controle pressórico no paciente glaucomatoso dada sua significativa eficácia.

A latanoprostá a 0,005% foi a primeira prostaglandina de uso clínico para tratamento do glaucoma. É utilizada em dose única noturna, diminuindo a PIO média em torno de 30%. Paralelamente à sua eficácia no tratamento de hipertensos oculares e de glaucomatosos, foi também analisada em pacientes pediátricos e em doentes de glaucomas primários de ângulo fechado, com resultados positivos em ambos os grupos. Apresenta eficácia hipotensora semelhante à da combinação de dorzolamida e timolol.

A travoprostá a 0,004% é similar a latanoprostá, com alguns estudos sugerindo maior eficácia da primeira na redução da PIO em indivíduos de pele preta, quando comparados com os de pele branca.

A bimatoprostá a 0,03% é similar a latanoprostá, causando maior hiperemia conjuntival e menor incidência de cefaleia e pigmentação iriana (165,166,168, 169,176, 179-181, 186, 190-203).

Os principais efeitos relatados do uso dessa classe de medicamentos estão relacionados a efeitos locais (oculares e perioculares).

Hiperemia ocular é a manifestação mais comum, sendo sua prevalência semelhante entre os análogos das prostaglandinas. É mais frequente nas prostamidas, possivelmente devido à afinidade aumentada aos receptores EP1 (hiperemia inflamatória), assim como pela maior concentração em relação aos demais medicamentos. Outros efeitos relatados são aumento da pigmentação iriana e periocular e do crescimento dos cílios. O estímulo da melanogênese é mais frequente com alguns dos medicamentos da classe e resulta mais em problemas estéticos do que desconfortáveis ou incapacitantes. Embora o aumento da pigmentação iriana seja permanente, o da pigmentação periocular e o crescimento dos cílios revertem após a suspensão do medicamento. A principal preocupação quanto à toxicidade corneana, em olhos tratados com análogos de prostaglandina, relaciona-se aos em pacientes com história de ceratite por herpes simples. Há relatos de casos em que houve reativação após uso de latanoprostá e bimatoprostá. Portanto, é aconselhável iniciar tratamento hipotensor de outra classe nesses pacientes. Epiteliopatia dendrítica e erosões do epitélio corneano, sinais de toxicidade, também foram descritas. Os efeitos inflamatórios intraoculares também foram referidos: raros casos de uveíte anterior, responsivos à terapia esteroide, além de edema macular cistoide. Portanto, recomenda-se precaução para os pacientes com glaucoma uveítico e para os com fatores de risco para a doença inflamatória retiniana. Os efeitos adversos sistêmicos são praticamente inexistentes. Apesar disso, os medicamentos devem ser evitados em mulheres férteis que não usam contraceptivos ou em gestantes, pois não se sabe seu efeito na musculatura lisa uterina. Embora as concentrações plasmáticas sejam baixas, a possibilidade teórica de aborto não pode ser descartada. Esses medicamentos estão contraindicados para pacientes que apresentem hipersensibilidade, contraindicação ou intolerância aos componentes da fórmula (7,177,178).

9.1 Fármacos

- Timolol: solução oftálmica a 0,5%.
- Dorzolamida: solução oftálmica a 2%.
- Brinzolamida: suspensão oftálmica a 1%.
- Brimonidina: solução oftálmica a 0,2%.
- Latanoprostá: solução oftálmica a 0,005%.
- Travoprostá: solução oftálmica a 0,004%.
- Bimatoprostá: solução oftálmica a 0,03%.
- Pilocarpina: solução oftálmica a 2%.
- Acetazolamida: comprimido de 250 mg.
- Manitol: solução intravenosa a 20%.

Esquemas de administração

- Timolol: 1 gota no olho, 2 vezes ao dia.
- Dorzolamida: 1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia.
- Brinzolamida: 1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia.
- Brimonidina a 0,2%: 1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia.
- Latanoprostá: 1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite).

- Travoprostina: 1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite).
- Bimatoprostina a 0,03%: 1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite).
- Pilocarpina: 1 gota no olho de 6 em 6 horas.
- Acetazolamida: 1 comprimido VO de até 6 em 6 horas.
- Manitol: 1,5-2 g/kg de peso por via intravenosa de 8/8 horas.

9.3 Tempo de tratamento

Como o glaucoma é uma doença incurável, o tratamento é contínuo, sem duração pré-determinada, daí os doentes necessitarem de adequado acompanhamento oftalmológico. Quando o tratamento clínico é ineficaz, intolerável ou não conta com a adesão do paciente, a cirurgia antiglaucomatosa deve ser considerada para fins de controle da doença. Pode ser retirado algum hipotensor, caso seja obtido controle pressórico e estabelecida a ausência de progressão da doença, ou seja, quando o dano ao nervo óptico consegue ser mantido e o campo visual permanece; porém, constatada progressão da doença, o tratamento medicamentoso deve ser retomado (10,31,94-96).

9.4 Benefícios esperados

Espera-se que, com o início da terapia hipotensora, os pacientes obtenham diminuição da PIO até atingirem a PIO-alvo.

10 Monitorização

A monitorização do paciente é fundamental para controle da doença. Sendo o glaucoma uma afecção crônica, assintomática e com necessidade de uso de múltiplos medicamentos, a relação médicopaciente tem uma importância fundamental (10,94-96).

Recomendam-se os seguintes critérios para o acompanhamento (10):

PIO-alvo atingida	Progressão do dano	Duração do controle (em meses)	Acompanhamento (em meses)
Sim	Não	Igual ou inferior a 6.	6
Sim	Não	Acima de 6.	12
Sim	Sim	NA	1-2
Não	Sim	NA	1-2
Não	Não	NA	3-6

NA = não se aplica

Duração do controle = tempo no qual o paciente teve a doença controlada, ou seja, sem progressão.

Acompanhamento = intervalo de tempo máximo entre as avaliações.

A avaliação consta do exame do paciente, da documentação do nervo óptico (preferencialmente com retinografia binocular colorida) e da campimetria visual. Pacientes com glaucoma avançado podem necessitar de avaliações mais frequentes. Os intervalos propostos para o acompanhamento correspondem ao tempo máximo recomendado entre as consultas oftalmológicas (10,94).

11 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. O diagnóstico, a indicação terapêutica, a prescrição de medicamento(s) e o acompanhamento devem ser realizados exclusivamente por médicos oftalmologistas.

Atentar para mudança da legislação vigente sobre o fornecimento dos medicamentos para uso tópico ocular, que são, na data da publicação deste Protocolo, fornecidos pelos estabelecimentos de saúde e ressarcidos por APAC, como procedimentos, mas que estão previstos para migrar e integrar o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no SUS e passarão a ser fornecidos pelas secretarias estaduais de saúde.

12 Termo de esclarecimento e responsabilidade – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 Referências Bibliográficas

1. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1992;113:447-52.
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol. 1996;80:389-93.
3. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bull World Health Organ. 1995;73:115-21.
4. Ghanem C. Levantamento de casos de glaucoma em Joinville - Santa Catarina, 1984. Arq bras oftalmol. 1989;52:40-3.
5. Medina NH, Barros Omd, Muñoz EdH, Magdaleno RL, Barros AJDd, Ramos LR. Morbidade ocular em idosos da cidade de São Paulo-SP, Brasil. Arq bras oftalmol. 1993;56:276-83.

6. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South Brazilian population: Projeto Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:4974-9.
7. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi SE, Rhee DJ, Shields B. *Shields Textbook of Glaucoma.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Lau W. Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. *Br J Ophthalmol.* 1990;74:196-200.
9. Caprioli J. The treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:578-81.
10. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel [Internet]. Preferred Practice Pattern Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma, 2010. Available from: <http://one.aaopt.org/preferred-practice-pattern/primary-openangle-glaucoma-ppp--october-2010>
11. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology.* 1994;101:1851-5.
12. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:1090-5.
13. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996;103:1661-9.
14. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:821-9.
15. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1819-26.
16. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980;24:335-610.
17. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1992;99:1499-504.
18. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology.* 2001;108:1966-72.
19. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:487-97.
20. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:498-505.
21. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
22. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48-56.
23. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1268-79.
24. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:429-40.
25. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004;111:1627-35.
26. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000;9:134-42
27. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology.* 2008;115:1123-9 e3.
28. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology.* 2007;114:1965-72.
29. Nouri-Mahdavi K, Medeiros FA, Weinreb RN. Fluctuation of intraocular pressure as a predictor of visual field progression. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1168-9; author reply 9-70.
30. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology.* 1998;105:733-9.
31. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA.* 1991;266:369-74.
32. Friedman DS, Jampel HD, Munoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1625-30.
33. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1640-5.

34. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115:639-47 e2.
35. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:69-73.
36. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med*. 1991;325:1412-7.
37. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111:1439-48.
38. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:471-8.
39. Rotchford AP, Kirwan JF, Muller MA, Johnson GJ, Roux P. Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology*. 2003;110:376-82.
40. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108:1779-88.
41. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology*. 1999;106:2154-60.
42. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:592-6.
43. Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry]. *Ophthalmologica*. 1957;134:221-42.
44. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1975;53:34-43.
45. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76:319-24.
46. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and metaanalysis approach. *Surv Ophthalmol*. 2000;44:367-408.
47. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:805-13.
48. Hahn S, Azen S, Ying-Lai M, Varma R. Central corneal thickness in Latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1508-12.
49. Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, Mostafavi R. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:603-13.
50. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol*. 1999;61:551-72.
51. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2007;114:1779-87.
52. Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP. Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:741-6.
53. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:146-55.
54. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:868-75.
55. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:216-21.
56. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107:1287-93.
57. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:2872-7.
58. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology*. 1997;104:712-8.
59. Chopra V, Varma R, Francis BA, Wu J, Torres M, Azen SP. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2008;115:227-32 e1.
60. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21:609-14.
61. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1996;103:1271-5.
62. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3783-9.
63. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology*. 2006;113:1081-6.

64. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witterman JC, Hofman A, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1827-31.
65. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1994;101:1173-7.
66. Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica*. 2005;219:1-10.
67. Vijaya L, George R, Paul PG, Baskaran M, Arvind H, Raju P, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a rural south Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4461-7.
68. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:918-24.
69. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1999;106:2010-5.
70. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:560-6.
71. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114:216-20.
72. Wong TY, Klein BE, Klein R, Knudtson M, Lee KE. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology*. 2003;110:211-7.
73. Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, Thulasiraj RD, Tielsch JM, Katz J, et al. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology*. 2003;110:1484-90.
74. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1613-7.
75. Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Glaucoma and myopia. *Ophthalmology*. 2000;107:1026-7.
76. Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, Torres M, Azen SP. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2010;117:1713-9.
77. Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. *Hum Mol Genet*. 1999;8:899-905.
78. Gong G, Kosoko-Lasaki O, Haynatzki GR, Wilson MR. Genetic dissection of myocilin glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2004;13 Spec No 1:R91-102.
79. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med*. 2009;360:1113-24.
80. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:30-7.
81. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:1714-9.
82. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:862-70.
83. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:102-4.
84. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, Becker B, Hetherington J, Jr., Kolker AE, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol*. 1980;98:2163-71.
85. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 3. Baseline characteristics of black and white patients. *Ophthalmology*. 1998;105:1137-45.
86. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102:54-60.
87. Mitchell P, Lee AJ, Rohtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J Glaucoma*. 2004;13:319-26.
88. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:954-9.
89. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:532-8.
90. Hernandez RA, Burr JM, Vale LD. Economic evaluation of screening for open-angle glaucoma. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24:203-11.
91. Klein BE, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:59-62.
92. Duggal P, Klein AP, Lee KE, Iyengar SK, Klein R, Bailey-Wilson JE, et al. A genetic contribution to intraocular pressure: the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:555-60.
93. Mitchell P, Rohtchina E, Lee AJ, Wang JJ. Bias in self-reported family history and relationship to glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002;9:333-45.
94. Sociedade Brasileira de Glaucoma [Internet]. III Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, 2009. Available from: www.sbglaucoma.com.br/pdf/consenso03.pdf
95. European Glaucoma Society [Internet]. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Available from: www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp

96. NICE clinical guidelines [Internet]. CG85 Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension, 2013. Available from: <http://publications.nice.org.uk/glaucoma-cg85>
97. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29:1151-8.
98. Kahn HA, Milton RC. Alternative definitions of openangle glaucoma. Effect on prevalence and associations in the Framingham eye study. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:2172-7.
99. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disk size and glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2007;52:32-49.
100. Budde WM, Jonas JB, Martus P, Grundler AE. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. *J Glaucoma.* 2000;9:357-62.
101. Sihota R, Srinivasan G, Dada T, Gupta V, Ghate D, Sharma A. Is the ISNT rule violated in early primary open-angle glaucoma--a scanning laser tomography study. *Eye (Lond).* 2008;22:819-24.
102. Miller KM, Quigley HA. The clinical appearance of the lamina cribrosa as a function of the extent of glaucomatous optic nerve damage. *Ophthalmology.* 1988;95:135-8.
103. Susanna R Jr. The lamina cribrosa and visual field defects in open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol.* 1983;18:124-6.
104. Kubota T, Jonas JB, Naumann GO. Direct clinico-histological correlation of parapapillary chorioretinal atrophy. *Br J Ophthalmol.* 1993;77:103-6.
105. Primrose J. Peripapillary changes in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1977;83:930-1.
106. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. *Ophthalmology.* 1990;97:1211-5.
107. Tezel G, Kolker AE, Wax MB, Kass MA, Gordon M, Siegmund KD. Parapapillary chorioretinal atrophy in patients with ocular hypertension. II. An evaluation of progressive changes. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1509-14.
108. Tezel G, Kolker AE, Kass MA, Wax MB, Gordon M, Siegmund KD. Parapapillary chorioretinal atrophy in patients with ocular hypertension. I. An evaluation as a predictive factor for the development of glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:1503-8.
109. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:919-26.
110. Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:908-18.
111. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:699-708.
112. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16:84-8.
113. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Wax MB. Comparative optic disc analysis in normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 1996;103:2105-13.
114. Sutton GE, Motolko MA, Phelps CD. Baring of a circumlinear vessel in glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1983;101:739-44.
115. Osher RH, Herschler J. The significance of baring of the circumlinear vessel. A prospective study. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:817-8.
116. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. [Qualitative morphologic characteristics of normal and glaucomatous optic papillae]. *Klin Monatsbl Augenheilkid.* 1988;193:481-8.
117. Hitchings RA, Spaeth GL. Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1976;60:694-9.
118. Susanna R, Drance SM, Douglas GR. The visual prognosis of the fellow eye in unocular chronic open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1978;62:327-9.
119. Jonas JB, Nguyen XN, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989;30:1599-603.
120. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology.* 1996;103:1014-24.
121. Jonas JB, Xu L. Optic disc hemorrhages in glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:1-8.
122. Heijl A. Studies on computerized perimetry. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1977;132:1-42.
123. Anderson DR, Patella VM. *Automated Static Perimetry.* 2nd ed. St Louis: Mosby; 1999.
124. Lynn JR, Feltman RL, Starita RJ. Principles of perimetry. In: Rich R, Shields MB, Krupin T. *The Glaucomas.* St. Louis, Mosby; 1996.
125. Susanna R Jr, Medeiros FA. *Perimetria computadorizada: interpretação e discussão de casos.* Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001.
126. Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. *Ophthalmology* 1994;101:1445-1455.
127. Schimiti RB, Costa VP. *Perimetria computadorizada - um guia básico de interpretação.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000, p. 77-92.
128. Anderson DR, Patella VM. Automated static perimetry. St Louis: Mosby; 1992. p. 76-161.
129. Caprioli J, Sears M. Patterns of early visual field loss in open angle glaucoma. In: Greve EL, Heijl A, editors. *Seventh International Visual Field Symposium - Documenta Ophthalmologica Proceedings Series 49.* Springer Netherlands; 1987. p. 307-315.

130. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1684-9.
131. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:569-73.
132. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. 1999;106:653-62.
133. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:645-50.
134. Sample PA, Taylor JD, Martinez GA, Lusky M, Weinreb RN. Short-wavelength color visual fields in glaucoma suspects at risk. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:225-33.
135. Landers JA, Goldberg I, Graham SL. Detection of early visual field loss in glaucoma using frequency-doubling perimetry and short-wavelength automated perimetry. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1705-10.
136. Quigley HA. Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:819-29.
137. Maddess T, Goldberg I, Dobinson J, Wine S, Welsh AH, James AC. Testing for glaucoma with the spatial frequency doubling illusion. *Vision Res*. 1999;39:4258-73.
138. Johnson CA, Samuels SJ. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:413-25.
139. Giuffrè I. Frequency Doubling Technology vs Standard Automated Perimetry in Ocular Hypertensive Patients. *Open Ophthalmol J*. 2009;3:6-9.
140. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:863-71.
141. Iwase A, Tomidokoro A, Araie M, Shirato S, Shimizu H, Kitazawa Y. Performance of frequency-doubling technology perimetry in a population-based prevalence survey of glaucoma: the Tajimi study. *Ophthalmology*. 2007;114:27-32.
142. Mansberger SL, Edmunds B, Johnson CA, Kent KJ, Cioffi GA. Community visual field screening: prevalence of followup and factors associated with follow-up of participants with abnormal frequency doubling perimetry technology results. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14:134-40.
143. Morgan JE, Sheen NJ, North RV, Choong Y, Ansari E. Digital imaging of the optic nerve head: monoscopic and stereoscopic analysis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:879-84.
144. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkel S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1766-71.
145. Zelefsky JR, Harizman N, Mora R, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, et al. Assessment of a race-specific normative HRT-III database to differentiate glaucomatous from normal eyes. *J Glaucoma*. 2006;15:548-51.
146. Toth M, Hollo G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarisation pattern. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1139-42.
147. Medeiros FA. Comparação dos métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico de glaucoma. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
148. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:140-5.
149. Deleon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G, Jr., Xie A, Monheit BE, Girkin CA. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3374-80.
150. Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:724-32.
151. Vessani RM, Moritz R, Batis L, Zagui RB, Bernardoni S, Susanna R. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. *J Glaucoma*. 2009;18:253-61.
152. Reus NJ, de Graaf M, Lemij HG. Accuracy of GDx VCC, HRT I, and clinical assessment of stereoscopic optic nerve head photographs for diagnosing glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:313-8.
153. Sociedade Brasileira de Glaucoma [Internet]. II Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Fechado, 2012. Available from: <http://www.sbglaucoma.com.br/pdf/consenso04.pdf>
154. Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller JP, Gordon MO. Management of ocular hypertension: a cost-effectiveness approach from the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:997-1008.
155. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I. Intercurrent factors associated with the development of openangle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:266-75.
156. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2005;112:366-75.
157. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology*. 2001;108:1943-53.

158. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD003167.
159. Krieglstein GK. [A follow-up study on the intraocular pressure response of timolol eye drops (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1979;175:627-33.
160. Merte HJ, Merkle W. [Results of long-term treatment of glaucoma with timolol ophthalmic solution (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1980;177:562-71.
161. Steinert RF, Thomas JV, Boger WP, 3rd. Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy. *Arch Ophthalmol.* 1981;99:100-3.
162. Airaksinen PJ, Valle O, Takki KK, Klemetti A. Timolol treatment of chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 2.5-year multicenter study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1982;219:68-71.
163. Blika S, Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1982;60:967-76.
164. Maclure GM. Chronic open angle glaucoma treated with Timolol. A four year study. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1983;103:78-83.
165. Bron AM, Emmerich KH. Latanoprost versus combined timolol and dorzolamide. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:S148-54.
166. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, Cai JP, Li Y. Efficacy and tolerability of latanoprost compared to dorzolamide combined with timolol in the treatment of patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:55-64.
167. Tanna AP, Rademaker AW, Stewart WC, Feldman RM. Meta-analysis of the efficacy and safety of alpha2-adrenergic agonists, beta-adrenergic antagonists, and topical carbonic anhydrase inhibitors with prostaglandin analogs. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:825-33.
168. Webers CA, van der Valk R, Schouten JS, Zeegers MP, Prins MH, Hendrikse F. Intraocular pressure-lowering effect of adding dorzolamide or latanoprost to timolol: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2007;114:40-6.
169. Cox JA, Mollan SP, Bankart J, Robinson R. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:729-34.
170. Dakin HA, Welton NJ, Ades AE, Collins S, Orme M, Kelly S. Mixed treatment comparison of repeated measurements of a continuous endpoint: an example using topical treatments for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Stat Med.* 2011;30:2511-35.
171. Fung AT, Reid SE, Jones MP, Healey PR, McCluskey PJ, Craig JC. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:62-8.
172. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, Schiffman R. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005;21:337-48.
173. Spaeth GL, Bernstein P, Caprioli J, Schiffman RM. Control of intraocular pressure and fluctuation with fixed-combination brimonidine-timolol versus brimonidine or timolol monotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:93-9 e4.
174. Loon SC, Liew G, Fung A, Reid SE, Craig JC. Metaanalysis of randomized controlled trials comparing timolol with brimonidine in the treatment of glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2008;36:281-9.
175. Cheng JW, Li Y, Wei RL. Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost. *Ophthalmic Res.* 2009;42:99-105.
176. Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, Nuijts RM, Hendrikse F, Schouten JS. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical beta-blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2010;117:2067-74 e1-6.
177. Mello PAdA, de Almeida GV, de Almeida HG. *Glaucoma primário de ângulo aberto.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
178. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical Ophthalmology: a systematic approach.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 382-4.
179. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology.* 2005;112:1177-85.
180. van der Valk R, Webers CA, Lumley T, Hendrikse F, Prins MH, Schouten JS. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1279-83.
181. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruff B. Metaanalysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology.* 2008;115:1117-22 e1.
182. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2009;116:1243-9.
183. Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, et al. The efficacy and harm of prostaglandin analogues for IOP reduction in glaucoma patients compared to dorzolamide and brimonidine: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:7-12.

184. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005;21:475-82.
185. Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. *MedGenMed.* 2001;3:6.
186. Einarson TR, Kulin NA, Tingey D, Iskedjian M. Metaanalysis of the effect of latanoprost and brimonidine on intraocular pressure in the treatment of glaucoma. *Clin Ther.* 2000;22:1502-15.
187. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:643-62.
188. Sena DF, Ramchand K, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD006539.
189. Rouland JF, Le Pen C, Gouveia Pinto C, Berto P, Berdeaux G. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary openangle glaucoma: in four European countries. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:201-13.
190. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Glaucoma.* 2008;17:667-73.
191. Cheng J-W, Xi G-L, Wei R-L, Cai J-P, Li Y. Effects of travoprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res.* 2009;70:335-50.
192. Guedes RAP, Guedes VMP, Chaoubah A. Custo-efetividade dos análogos de prostaglandinas no Brasil. *Rev bras oftalmol.* 2008;67:281-6.
193. Guedes RAP, Guedes VMP, Borges JL, Chaoubah A. Avaliação econômica das associações fixas de prostaglandina/prostamida e timolol no tratamento do glaucoma e da hipertensão ocular. *Rev bras oftalmol.* 2010;69:236-40.
194. Luu KT, Raber SR, Nickens DJ, Vicini P. A modelbased meta-analysis of the effect of latanoprost chronotherapy on the circadian intraocular pressure of patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:421-5.
195. Orme M, Collins S, Dakin H, Kelly S, Loftus J. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:511-28.
196. Li N, Chen XM, Zhou Y, Wei ML, Yao X. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006;34:755-64.
197. Goldberg LD, Walt J. Cost considerations in the medical management of glaucoma in the US: estimated yearly costs and cost effectiveness of bimatoprost compared with other medications. *Pharmacoeconomics.* 2006;24:251-64.
198. Hedman K, Alm A. A pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol.* 2000;10:95-104.
199. Zhang WY, Po AL, Dua HS, Azuara-Blanco A. Metaanalysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:983-90.
200. Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW, Sultan MB. Assessing the efficacy of latanoprost vs timolol using an alternate efficacy parameter: the intervisit intraocular pressure range. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:221-6.
201. Honrubia F, Garcia-Sanchez J, Polo V, de la Casa JM, Soto J. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:316-21.
202. Eyawo O, Nacheha J, Lefebvre P, Meyer D, Rachlis B, Lee CW, et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:447-56.
203. Eisenberg DL, Toris CB, Camras CB. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:S105-15.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

TIMOLOL, PILOCARPINA, ACETAZOLAMIDA, BRIMONIDINA, BRINZOLAMIDA, DORZOLAMIDA, BIMATOPROSTA, LATANOPROSTA E TRAVOPROSTA.

Eu, (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de timolol, pilocarpina, acetazolamida, brimonidina, brinzolamida, dorzolamida, bimatoprost, latanoprost e travoprost, indicados para o tratamento de glaucoma.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- redução da pressão intraocular ou
- preservação da visão.

Fui também informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- timolol, pilocarpina, acetazolamida, brimonidina, brinzolamida, dorzolamida, latanoprost, bimatoprost e travoprost são classificados na gestação como categoria C, ou seja, as pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos;

- efeitos adversos do timolol: irritação no olho, vermelhidão, lacrimejamento, sangramento no olho, dor ocular, erosões na córnea, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, sensação de corpo estranho, olho seco, sensibilidade a luz (fotofobia), dor de cabeça, depressão, desmaio, ansiedade, insônia, tontura, enjoos, vômitos, gosto amargo e secura na boca, coriza, pressão alta, dor, diminuição dos batimentos cardíacos (bradicardia), batimentos cardíacos descompassados (arritmia), infarto, desmaio (síncope), falta de ar (espasmos e obstrução das vias respiratórias), perda de cabelos (alopecia) e manchas pelo corpo (erupções maculopapulares);

- efeitos adversos da pilocarpina: irritação no olho, vermelhidão, lacrimejamento, sangramento no olho, dor ocular, erosões na córnea, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, sensação de corpo estranho, olho seco, sensibilidade a luz (fotofobia), dor de cabeça, pupila fechada (miose), turvamento da visão para longe (miopia), catarata, descolamento de retina e cistos oculares;

- efeitos adversos da acetazolamida: sensação de tremores (parestésias), dificuldade para ouvir (disfunção auditiva ou zumbido), perda da fome, alterações para sentir o sabor dos alimentos, enjoo, vômito e diarreia, urina em excesso (poliúria), sonolência e confusão, baixa de visão (miopia), alergia de pele (urticária), sangramento nas fezes e na urina, dificuldade na movimentação (paralisia flácida), sensibilidade à luz (fotosensibilidade) e convulsões; havendo também correlação com síndrome de Stevens-Johnson (formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas), falta de funcionamento do fígado (insuficiência e necrose hepáticas) e diminuição das células do sangue (discrasia sangüínea);

- efeitos adversos da brimonidina: irritação no olho, vermelhidão, lacrimejamento, sangramento no olho, dor ocular, erosões na córnea, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, sensação de corpo estranho, olho seco, sensibilidade à luz (fotofobia), dor de cabeça, depressão, desmaio, ansiedade, insônia, tontura, enjoo, vômitos, gosto amargo e secura na boca, coriza, pressão alta, dor e fraqueza muscular;

- efeitos adversos da dorzolamida: síndrome de Stevens-Johnson (formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas), inflamação no olho, irritação ocular, vermelhidão, lacrimejamento, dor ocular, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, olho seco, sensibilidade à luz (fotofobia), dor de cabeça, tontura, necrose hepática fulminante, anemia ou outras alterações nas células sanguíneas, gosto amargo na boca e cansaço;

- efeitos adversos da brinzolamida: síndrome de Stevens-Johnson (formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas), dermatites, urticária, queda de cabelo (alopecia), sensação de corpo estranho no olho, vermelhidão, ceratite (vermelhidão, irritação e dor), lacrimejamento, dor ocular, reações alérgicas oculares (coceira, vermelhidão, inchaço), conjuntivite, visão dupla ou borrada, olho seco, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, dor de cabeça, tontura, anemia ou outras alterações nas células sanguíneas, rinite, gosto amargo ou azedo na boca, dor nos rins, faringite, dor no peito e falta de ar;

- efeitos adversos da latanoprost: aumento na pigmentação da íris e dos cílios, aumento do comprimento, da espessura e do número de cílios, visão dupla ou borrada, inflamação e inchaço no olho, olho seco, vermelhidão, dor e desconforto ocular, coceira, queimação, lacrimejamento, sensibilidade à luz (fotofobia), reações alérgicas, sensação de corpo estranho no olho, dor no peito, tosse, chiado no peito, dificuldade respiratória, infecções respiratórias, resfriado ou gripe, dor muscular, dor nas articulações e dor nas costas;

- efeitos adversos da travoprost: cegueira, dor e desconforto ocular, sensação de corpo estranho no olho, olho seco, coceira e vermelhidão, lacrimejamento, aumento da sensibilidade à luz (fotofobia), palpitações, dor no peito, tosse, dor de garganta, coriza, dor muscular, dor nas articulações, dor nas costas, indigestão, azia, sangue na urina, confusão, nervosismo, desmaios, febre, alterações de humor, dor para urinar, cansaço;

- efeitos adversos da bimatoprost: cegueira, visão borrada, diminuição da visão, diminuição das cores da visão, aumento na pigmentação da íris e da pele ao redor dos olhos, dificuldade de visão noturna, vermelhidão, dor e edema dos olhos e das pálpebras, coceira nos olhos, lacrimejamento, sensibilidade à luz (fotofobia) e sensação de corpo estranho no olho, febre, perda de força muscular, aumento do crescimento dos cabelos; e

- todos medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso não queira ou não possa utilizá-lo(s) ou se o tratamento for interrompido.

Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o(s) medicamento(s).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- acetazolamida
- bimatoprost
- brimonidina
- brinzolamida
- dorzolamida
- latanoprost
- pilocarpina
- timolol
- travoprost

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.