

NÚMERO: 042/2011
DATA: 23/12/2011
ATUALIZAÇÃO 28/10/2014

ASSUNTO: Abordagem Terapêutica Farmacológica do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto/
Hipertensão Ocular

PALAVRAS-CHAVE: Glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), hipertensão ocular (HTO)

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dgs@dgs.pt)

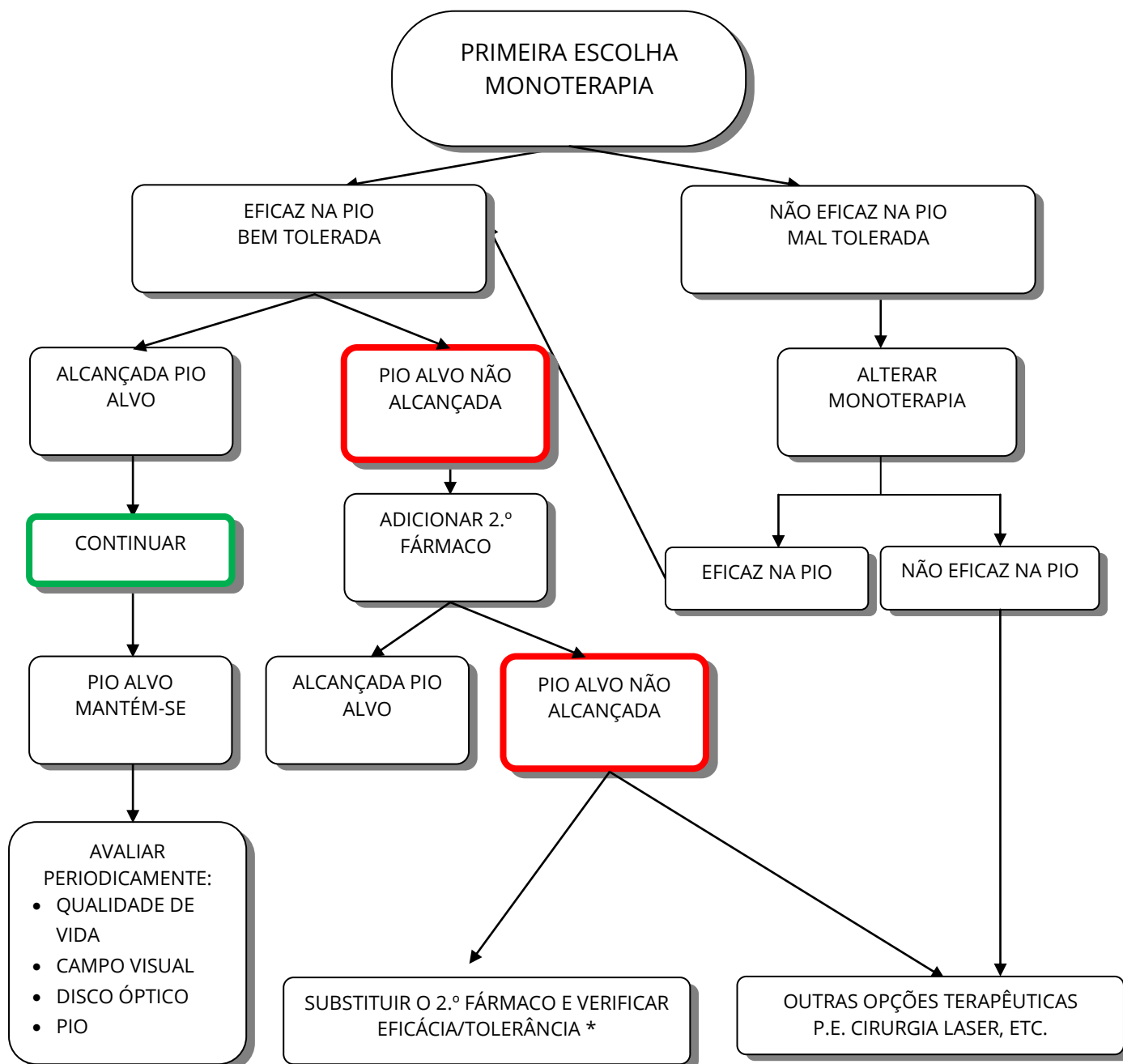
Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

NORMA

1. No diagnóstico e tratamento farmacológico do glaucoma primário de ângulo aberto cada olho é considerado individualmente.
2. O diagnóstico diferencial entre glaucoma e hipertensão ocular é efetuado antes de se iniciar o tratamento (Grau de Recomendação I)⁸.
3. O valor da pressão intraocular alvo é ajustado em cada observação oftalmológica e registado no processo clínico (Grau de Recomendação II)⁸.
4. O tratamento farmacológico não é iniciado antes de recolhidos os parâmetros de base, exceto nos casos clínicos de hipertensão ocular muito elevada ou de glaucoma avançado (Grau de Recomendação I)⁸.
5. São parâmetros de base a avaliar antes do tratamento farmacológico:
 - a) Avaliação da pressão intraocular tendo em conta a variação ao longo do dia;
 - b) Avaliação do nervo ótico e da camada das fibras nervosas por fundoscopia e/ou métodos de análise de imagem;
 - c) Avaliação dos campos visuais por perimetria estática computadorizada.
6. A decisão de tratamento do glaucoma é tomada de acordo com cada caso clínico e ponderada pela (Grau de Recomendação I)⁸:
 - a) Idade do utente;
 - b) Presença de comorbilidades;
 - c) Presença de fatores de risco de progressão associados.

7. É mandatária a obtenção de consentimento informado verbal do utente ou do seu representante legal, com registo no processo clínico, após ser informado e esclarecido dos benefícios e riscos da terapêutica a instituir (Grau de Recomendação I)⁸.
8. O tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto inicia-se com um fármaco anti-hipertensor tópico (Grau de Recomendação I), exceto nos casos de glaucoma avançado ou HTO muito elevada (Grau de Recomendação II)⁸.
9. O tratamento farmacológico do glaucoma é iniciado utilizando-se apenas um princípio ativo (Grau de Recomendação I)⁸ seja um análogo das prostaglandinas/prostamidas, um bloqueador beta, um agonista adrenergico ou inibidor da anidrase carbónica.
10. No caso do tratamento iniciado com um anti-hipertensor se revelar ineficaz ou haver intolerância, o mesmo é alterado para outro anti-hipertensor (Grau de Recomendação II)⁸.
11. Quando o fármaco utilizado como primeira linha se revela eficaz mas a pressão intraocular alvo não está atingida, é associada a prescrição de um fármaco da outra classe terapêutica (Grau de Recomendação II)⁸.
12. Nos casos clínicos com indicação de associação terapêutica, as combinações fixas (timolol/latanoprost, timolol/travoprost, timolol/bimatoprost, timolol/brimonidina, timolol/dorzolamida, timolol/brinzolamida) devem ser privilegiadas pois facilitam a adesão terapêutica e, no caso dos colírios com conservantes, diminuem a quantidade de conservante instilado e, conseqüentemente, os seus efeitos tóxicos (Grau de recomendação I)⁸.
13. Devem, também, ser privilegiada a prescrição de colírios sem conservantes ou com conservantes menos agressivos (Grau de Recomendação II)⁸.
14. Na seleção do princípio ativo é mandatário ponderar a eficácia, tolerabilidade, perfil de segurança, número de administrações diárias e custo, devendo privilegiar-se a opção terapêutica de menor custo para igual eficácia.
15. A avaliação da eficácia hipotensora de um fármaco inclui:
 - a) A redução da pressão intraocular média;
 - b) Análise da flutuação da pressão intraocular;
 - c) A adesão ao tratamento.
16. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

17.O algoritmo clínico



*** SE MÁ RESPOSTA A VÁRIAS FÁRMACOS, CONSIDERAR INCUMPRIMENTO TERAPÊUTICO**

18.O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica da Norma "Abordagem Terapêutica e Farmacológica do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto/Hipertensão Ocular"				
Unidade:				
Data: __/__/__		Equipa Auditora:		
1: Consentimento Informado				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência da obtenção de consentimento informado verbal do utente ou do seu representante legal, com registo no processo clínico				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
1: Avaliação inicial				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que no diagnóstico e tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto, cada olho é considerado individualmente				
Existe evidência de que o diagnóstico diferencial entre glaucoma e hipertensão ocular é efetuado antes de se iniciar o tratamento				
Existe evidência de que o valor da pressão intraocular alvo é ajustado em cada observação oftalmológica e registado no processo clínico				
Existe evidência de que antes do tratamento farmacológico é realizada a avaliação da pressão intraocular tendo em conta a variação ao longo do dia, do nervo ótico e da camada das fibras nervosas por fundoscopia e/ou métodos de análise de imagem e dos campos visuais por perimetria estática computadorizada				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
2: Tratamento				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que o tratamento farmacológico não é iniciado antes de recolhidos os parâmetros de base, exceto nos casos clínicos de hipertensão ocular muito elevada ou de glaucoma avançado				
Existe evidência de que a decisão de tratamento do glaucoma é tomada de acordo com cada caso clínico e ponderada pela: idade do utente, presença de comorbilidades, presença de fatores de risco de progressão associados.				
Existe evidência de que o tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto de primeira linha é um fármaco anti-hipertensor tópico, exceto nos casos de glaucoma avançado ou HTO muito elevada				
Existe evidência de que o tratamento farmacológico do glaucoma é iniciado com a prescrição de apenas um princípio ativo: um análogo das prostaglandinas/prostamidas, um bloqueador beta, um agonista adrenergico ou inibidor da anidrase carbónica				
Existe evidência de que é prescrito outro anti-hipertensor quando o anti-hipertensor iniciado se revela ineficaz ou no caso de intolerância				
Existe evidência de que é associada a prescrição de um fármaco da outra classe terapêutica quando o fármaco utilizado como primeira linha se revela eficaz mas a pressão intraocular alvo não está atingida				
Existe evidência de que no utente com indicação de associação terapêutica, as combinações fixas (timolol/latanoprost, timolol/travoprost, timolol/bimatoprost, timolol/brimonidina, timolol/dorzolamida, timolol/brinzolamida) são prescritas (facilitam a adesão terapêutica e, no caso dos colírios com conservantes, diminuem a quantidade de conservante instilado e, conseqüentemente, os seus efeitos tóxicos)				
Existem evidência de que é privilegiada a prescrição de colírios sem conservantes ou com conservantes menos agressivos				
Existe evidência de que na seleção do princípio ativo é ponderada a eficácia, tolerabilidade, perfil de segurança, número de administrações diárias e custo, devendo privilegiar-se a opção terapêutica de menor custo para igual eficácia				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
2: Avaliação do Tratamento				
CRITÉRIOS	SIM	NÃO	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência da avaliação da redução da pressão intraocular média				
Existe evidência da avaliação da flutuação da pressão intraocular				
Existe evidência da avaliação da adesão ao tratamento				
Sub-Total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	0%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

19.A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 23/12/2011 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

20.O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

- A. A presente Norma é baseada nas recomendações da Sociedade Europeia de Glaucoma (EGS).
- B. A tabela de evidência é a adotada pela Sociedade Europeia de Glaucoma (EGS) (anexo I).
- C. O tipo de glaucoma mais frequente em Portugal é o glaucoma primário de ângulo aberto.
- D. O objetivo do tratamento do glaucoma é atrasar a progressão da atrofia ótica e a consequente perda de visão, promovendo a manutenção da qualidade de vida do doente a um custo sustentável, para o próprio e para a sociedade ^{4,8}.
- E. Hipertensão ocular define-se como um valor superior a 21 mmHg. Considera-se que a paquimetria é um importante fator de erro/risco e deve ser integrada na avaliação da hipertensão ocular.
- F. A definição de glaucoma exige a presença de uma neuropatia ótica diagnosticada por métodos funcionais ou estruturais. Considera-se que a paquimetria é um importante fator de erro/risco e deve ser integrada na avaliação da hipertensão ocular.
- G. O glaucoma primário de ângulo aberto pode cursar com ou sem hipertensão ocular (Nível de evidência A) ⁵.
- H. O objetivo é tratar o utente com a mínima e adequada intervenção terapêutica possível e, conseqüentemente, reduzir os inconvenientes, custos e efeitos secundários associados (Grau de Recomendação II) ⁸.
- I. No glaucoma primário de ângulo aberto o valor da pressão intraocular deve ser regularmente corrigido e aferido, baseado no estágio da doença, fatores de risco e esperança de vida.
- J. A obtenção de diversas medições permite calcular a pressão intraocular média a curto ou médio prazo.
- K. O valor da pressão intraocular alvo, passível de variação ao longo do tempo, é definido individualmente na perspetiva de se evitar a perda de qualidade de vida, assegurando a não progressão da neuropatia do nervo ótico ou a deterioração dos campos visuais.
- L. Uma flutuação aumentada da pressão intraocular poderá, eventualmente, favorecer o desenvolvimento e progressão da doença.
- M. Para fins terapêuticos deve ser considerada a pressão intraocular de maior valor, tendo-se em atenção que parte significativa dos picos tensionais ocorre fora do período habitual de avaliação clínica.
- N. Nos casos clínicos que necessitam de três ou mais fármacos para atingir a pressão intraocular alvo, outras formas de tratamento não farmacológico são de ponderar, sendo necessário reavaliar toda a estratégia terapêutica integrada no contexto clínico da pressão intraocular e dos fatores de risco (Grau de Recomendação I) ⁸.

O. A trabeculoplastia laser assim como a cirurgia, também podem ser realizadas de início em casos de glaucoma avançado, ou em casos de HTO muito elevada em que não é expectável que pressão desça o suficiente com o tratamento farmacológico, ou ainda em casos em que se preveja uma má adesão terapêutica no cumprimento do tratamento tópico. (Grau de Recomendação I)⁸.

Fundamentação

A. Apesar de em Portugal não existirem estudos que nos permitam estimar o número de doentes com glaucoma, é sabido que esta doença constitui a segunda principal causa de cegueira irreversível nos países desenvolvidos. Estima-se, também, que cerca de metade dos casos de glaucoma não estejam diagnosticados. A perda progressiva de visão provocada pelo glaucoma pode, no entanto, ser evitada se este for detetado a tempo e tratado eficazmente.

B. Os agentes hipotensores oculares dividem-se em diversos grupos com base na estrutura química e no mecanismo de ação^{1,2,7} :

- 1) Análogos das prostaglandinas (incluindo prostamidas e docosanóides);
- 2) Bloqueadores adrenérgicos β (não selectivos ou seletivos β_1);
- 3) Agonistas adrenérgicos (não selectivos ou seletivos α_2);
- 4) Agentes parassimpaticomiméticos (mióticos, de acção directa ou indirecta);
- 5) Inibidores da anidrase carbónica (tópicos e orais);
- 6) agentes hiperosmóticos (sistémicos).

C. Análogos das prostaglandinas: a prostaglandina PGF₂ α diminui a pressão intra-ocular (PIO) mas tem efeitos laterais intoleráveis. A modificação da estrutura química da PGF₂ α permitiu obter compostos igualmente eficazes e com melhor perfil de tolerabilidade. Estão disponíveis o latanoprost, o travoprost, o bimatoprost e o tafluprost⁹:

- 1) Em primatas e humanos, os análogos da PGF₂ α parecem reduzir a PIO através da facilitação da drenagem do humor aquoso pela via uveo-escleral ou acessória. O mecanismo responsável por este efeito não se encontra totalmente caracterizado:
 - a) A PGF₂ α e os seus análogos (pro-fármacos que são hidrolisados em PGF₂ α) ligam-se a receptores FP acoplados à proteína Gq11, com activação da via de transdução do sinal envolvendo a fosfolipase C (PLC) - trifosfato de inositol (IP3) - mobilização de cálcio. Esta via encontra-se caracterizada nas células do músculo ciliar humano. Outras células no olho poderão também exprimir receptores FP.
- 2) As teorias sobre o modo como a PGF₂ α poderá reduzir a PIO incluem alterações na tensão do músculo ciliar e efeitos nas células da malha trabecular com consequente libertação de metaloproteinases da matriz extracelular:

- a) Observações em células musculares ciliares do macaco demonstraram menores níveis da proteína miocilina após tratamento com PGF₂ α . Todos os efeitos supracitados facilitam a drenagem do humor aquoso podendo diminuir a PIO.
- D. Bloqueadores adrenérgicos β : do ponto de vista farmacodinâmico, existem 2 classes de bloqueadores beta. Os ditos não selectivos ligam-se aos receptores beta1 e beta 2, incluindo-se nestes o timolol, o levobunolol, o metipranolol e o carteolol. Existe um bloqueador seletivo β 1 disponível para uso oftálmico, o betaxolol, mas é menos eficaz que os fármacos não seletivos devido ao facto de os recetores beta oculares serem na sua maioria do subtipo β 2. Todavia, pelo facto de este ser também o subtipo preferencial no músculo liso brônquico, o betaxolol é menos propenso a provocar dificuldades respiratórias e a precipitar broncospasmo em utentes com hiperreatividade brônquica (ex. asma).
- E. No globo ocular, os tecidos-alvo dos bloqueadores beta são o epitélio do corpo ciliar e os vasos sanguíneos, em que os receptores beta correspondem a 75-90% da população total. É incerto o mecanismo pelo qual o antagonismo dos receptores beta leva a diminuição da formação de humor aquoso e conseqüente redução da PIO. A produção de humor aquoso parece ser ativada por uma via metabólica associada ao AMP cíclico e dependente de receptores beta. Nesse sentido, o bloqueio destes receptores impedirá a estimulação pelas catecolaminas endógenas, resultando numa diminuição da concentração intracelular de AMP cíclico. Outra hipótese é a de que os bloqueadores beta reduzem o fluxo sanguíneo ocular, diminuindo desta forma o processo de ultrafiltração responsável pela produção do humor aquoso.
- F. Agonistas adrenérgicos: os agonistas adrenérgicos em uso atualmente resultam de uma melhoria do perfil farmacológico do agente simpaticomimético não seletivo adrenalina e do seu derivado dipivefrina. A adrenalina ativa os recetores alfa e beta. Este fármaco parece reduzir a PIO quer através da via trabecular convencional (mediada por receptores β 2), quer através do fluxo uveo-escleral (possivelmente através da produção de prostaglandinas). Apesar de eficaz, a adrenalina é mal tolerada, sobretudo devido a irritação e hiperemia locais. A dipivefrina é um pró-fármaco convertido em adrenalina pela acção de esterases da córnea. É melhor tolerada mas mantém um perfil de efeitos adversos semelhante ao da adrenalina.
- 1) O agonista adrenérgico clonidina é eficaz na redução da PIO mas atravessa com facilidade a barreira hemato-encefálica e provoca efeitos laterais como hipotensão sistémica, pelo que perdeu o interesse no tratamento do glaucoma;
 - 2) Em contraste, a apraclonidina é um derivado com seletividade relativa para os receptores α 2 que sofre ionização importante ao pH fisiológico, pelo que atravessa mal a barreira hemato-encefálica;
 - a) A brimonidina é também um agonista adrenérgico seletivo α 2 com lipofilia intermediária entre os dois compostos anteriores e penetração fácil na córnea ⁶.
 - 3) Quer a apraclonidina, usada habitualmente por períodos de tratamento curtos dado o elevado índice de efeitos adversos locais, quer a brimonidina reduzem a produção de humor aquoso e

podem aumentar a drenagem uveo-escleral, tendo ambas a capacidade de ligação a recetores α_2 pré- e pós-sinápticos:

- a) A ligação a recetores pré-sinápticos ativa um mecanismo de feedback negativo pelo qual se diminui a quantidade de neurotransmissor (catecolamina) libertado aquando da estimulação dos nervos simpáticos, reduzindo conseqüentemente a PIO;
 - b) A ligação a recetores pós-sinápticos ativa a proteína Gi com conseqüente redução dos níveis intracelulares de AMP cíclico e da síntese de humor aquoso.
- G. Agentes parassimpaticomiméticos: os fármacos mióticos tópicos têm uma importância histórica no tratamento do glaucoma, sendo hoje raramente utilizados. Os mióticos reduzem a PIO ativando os recetores muscarínicos responsáveis pela contração do músculo ciliar, a qual facilita a drenagem do humor aquoso, sem todavia afetarem a sua produção. A ligação aos recetores muscarínicos M3, o subtipo mais comum no músculo liso ciliar, promove a ativação da proteína Gq com mobilização de cálcio via PLC e formação de IP3. Múltiplos mióticos foram desenvolvidos:
- 1) A pilocarpina e o carbachol são agentes parassimpaticomiméticos de ação direta, dado serem agonistas dos recetores muscarínicos;
 - 2) O ecotiofato é um organofosforado inibidor da acetilcolinesterase, tendo ação parassimpaticomimética indireta na medida em que potencia a ação da acetilcolina endógena;
 - 3) A utilidade destes fármacos é suplantada pelos numerosos efeitos laterais e pela inconveniência da posologia com 3 a 4 administrações diárias.
- H. Inibidores da anidrase carbónica: a dorzolamida e a brinzolamida atuam ambas por inibição da isoenzima II da anidrase carbónica, a forma presente no epitélio ciliar. A inibição desta enzima limita a produção de iões bicarbonato essenciais ao transporte de fluídos, reduzindo desta forma a secreção de humor aquoso e a PIO. A acetazolamida pode também ser utilizada por via sistémica (oral) nas formas refratárias de hipertensão ocular, mas habitualmente por períodos de tratamento curtos dada a toxicidade sistémica.

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:

- 1) Percentagem (%) de utentes inscritos com diagnóstico de glaucoma;
- 2) Percentagem (%) de utentes inscritos com diagnóstico de glaucoma, com prescrição exclusiva de bloqueadores adrenérgicos beta;
- 3) Percentagem de utentes (%) de inscritos com diagnóstico de glaucoma, com prescrição exclusiva de análogos das prostaglandinas;
- 4) Percentagem (%) do custo da terapêutica prescrita para glaucoma no total da terapêutica oftalmológica prescrita.

Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma foi efetuada por Falcão dos Reis e Florindo Esperancinha (coordenação científica), António Castanheira-Dinis, António Figueiredo, Joaquim Murta e Manuela Carvalho.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação Executiva

Na elaboração da presente Norma a coordenação executiva foi assegurada por Mário Carreira e Cristina Martins d'Arrábida, do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas Clínicas emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos

Siglas/Acrónimos	Designação
HTO	Hipertensão ocular
PO	Pressão ocular

Referências Bibliográficas

1. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. McGraw-Hill, 2011.
2. Kaufman PL, Gabelt B, Tian B, Liu X. *Advances in glaucoma diagnosis and therapy for the next millennium: new drugs for trabecular and uveoscleral outflow*. *SeminOphthalmol*. 1999 Sep; 14(3):130-43.
3. Nice clinical guideline 85: *Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension*, April 2009.
4. Preferred Practice Pattern. *Primary Open-angle Glaucoma*. American Academy of Ophthalmology, 2005.
5. Quigley HA. *Glaucoma*. *Lancet*. 2011 Apr 16; 377(9774):1367-77. Epub 2011 Mar 30.
6. Rahman MQ, Ramaesh K, Montgomery DM. *Brimonidine for glaucoma*. *Expert Opin Drug Saf*. 2010 May; 9(3):483-91.
7. Sakanaka K, Kawazu K, et al. *Ocular pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for multiple anti-glaucoma drugs*. *Biol Pharm Bull*. 2008 Aug; 31(8):1590-5.
8. European Glaucoma Society. *Terminology and Guidelines for Glaucoma*. 3rd Edition. European Glaucoma Society, 2008.
9. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. *Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction*. *SurvOphthalmol*. 2008 Nov; 53 Suppl1:S107-20.