

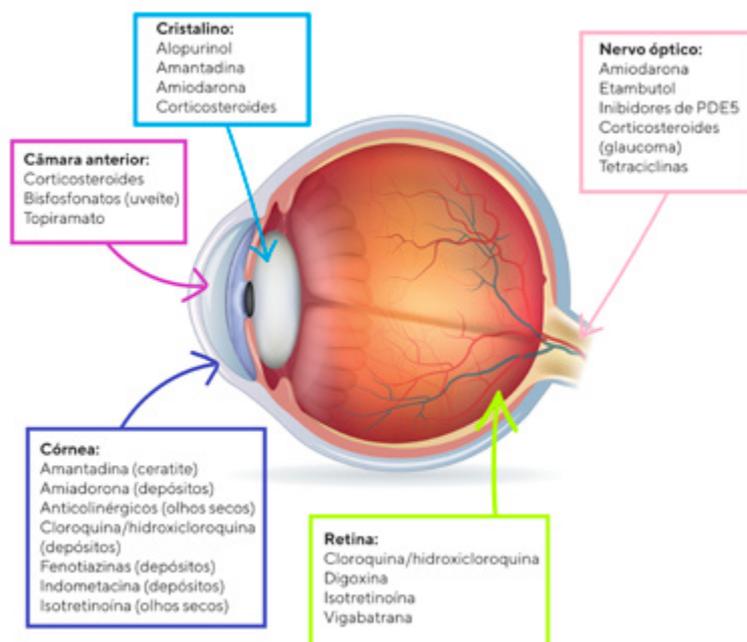
### EFEITOS ADVERSOS OFTÁLMICOS DE FÁRMACOS ADMINISTRADOS VIA ORAL

Rafaela Grobe

Os fármacos que são administrados via oral são absorvidos sistemicamente, com potencial de afetar todas as partes do corpo, incluindo os olhos. Seu rico suprimento sanguíneo e sua massa relativamente pequena aumentam a sua suscetibilidade para eventos adversos causados por fármacos.<sup>(1)</sup> Esses eventos adversos podem estar relacionados à farmacocinética ou farmacodinâmica do fármaco, talvez até servindo como marcador de toxicidade,<sup>(2)</sup> e podem variar de leves e inconsequentes a graves e comprometedores da visão.<sup>(3)</sup>

Muitas partes do olho podem ser afetadas por fármacos orais (figura 1).<sup>(1)</sup>

**Figura 1.** Exemplos de fármacos que afetam diferentes partes do olho.<sup>(1)</sup>



### Anatomia e fisiologia dos olhos

A parte externa do olho é composta da esclera, conjuntiva e córnea. A esclera é a camada branca, densa e fibrosa que reveste o olho. A conjuntiva é a membrana mucosa que cobre a parte anterior do olho e reveste as pálpebras. A **córnea** é o tecido transparente e avascular que funciona como uma membrana janelar refrativa e protetiva através da qual a luz passa em direção à retina. O epitélio e endotélio da córnea são lipofílicos, enquanto o estroma localizado centralmente é hidrofílico. Essas três camadas são particularmente importantes porque afetam a penetração dos fármacos através da córnea.<sup>(4)</sup>

A **câmara anterior** é delimitada pela córnea e pela íris. A íris, a coroide e o corpo ciliar são conhecidos coletivamente como trato uveal. A íris é a membrana circular e colorida suspensa entre a córnea e a lente do cristalino que controla a quantidade de luz que entra no olho. A coroide, localizada entre a esclera e a retina, é composta de vasos sanguíneos que nutrem a retina. O corpo ciliar fica aderido à esclera e contém os músculos ciliares e os processos ciliares. O músculo ciliar contrai e relaxa as fibras zonulares, que seguram a lente do cristalino no lugar. Os processos ciliares são responsáveis pela secreção do humor aquoso, que preenche a câmara anterior,<sup>(4)</sup> com cerca de 250 µL,<sup>(3)</sup> e posterior,<sup>(4)</sup> com aproximadamente 50 µL.<sup>(3)</sup>

A câmara posterior fica entre a íris e o cristalino. A lente do cristalino, o humor aquoso e o humor vítreo auxiliam a córnea com a refração da luz. O **cristalino**, localizado atrás da íris, funciona para focar a luz na retina, alterando sua forma para acomodar a visão de perto ou longe. O humor aquoso é um fluido aquoso fino que proporciona nutrição para a córnea e o cristalino e mantém a pressão intraocular. O humor vítreo é a substância gelatinosa entre o cristalino e a retina, cuja função primária é manter a forma do olho e permitir a transmissão da luz à retina.<sup>(4)</sup> Aproximadamente 80% do volume do olho é o humor vítreo.<sup>(3)</sup>

O segmento interno do olho contém a **retina** e o nervo óptico. A retina, que é o tecido sensível à luz na parte de trás do olho, contém to-

dos os receptores sensoriais para transmissão da luz.<sup>(4)</sup> É uma estrutura fina, transparente e altamente organizada composta por neurônios, células gliais e vasos sanguíneos.<sup>(3)</sup> A mácula é a parte central da retina e responsável pelo foco da visão. O **nervo óptico**, um feixe de mais de um milhão de fibras nervosas, transmite os impulsos visuais da retina até o cérebro.<sup>(4)</sup>

O olho é innervado tanto pelo sistema nervoso simpático quanto pelo sistema nervoso parassimpático. As fibras parassimpáticas, que se originam do nervo oculomotor no cérebro, innervam os músculos ciliares e do esfíncter da pupila (responsável pela sua contração). A secreção de lágrimas pelas glândulas lacrimais também é função parassimpática. As fibras simpáticas do gânglio cervical superior na medula espinhal innervam o músculo dilatador da pupila, os vasos sanguíneos dos corpos ciliares, parte da esclera e os músculos extraoculares.<sup>(4)</sup>

### Sintomas de doenças oculares que podem ser causados por fármacos

Os fármacos podem causar sintomas característicos de doenças oculares específicas, conforme apresentado no Quadro 1.<sup>(1)</sup>

**Quadro 1.** Sintomas específicos de doenças oculares que podem ser causados por fármacos.

**AMBLIOPIA:** é uma diminuição da claridade visual de início gradual, que corresponde a uma redução funcional na acuidade visual de um olho. Pacientes podem descrever seus sintomas como “visão borrada” ou “névoa”.<sup>(5,6)</sup>

**CATARATA:** é uma opacidade degenerativa da lente do cristalino. O principal sintoma é visão borrada gradual e sem dor. Essa opacidade pode se desenvolver em muitas localizações:<sup>(7)</sup>

- **Catarata nuclear:** no núcleo central do cristalino;<sup>(7)</sup>
- **Catarata subcapsular posterior:** abaixo da cápsula posterior do cristalino;<sup>(7)</sup>
- **Catarata cortical:** na lateral do cristalino, o que geralmente não interfere com a visão central.<sup>(7)</sup>

**CICLOPLEGIA:** São distúrbios na acomodação na visão de objetos.<sup>(8)</sup>

**DIPLOPIA:** é a percepção de duas imagens de um único objeto. Pode ser monocular, presente quando um único olho está aberto, ou binocular, que desaparece quando qualquer um dos olhos é fechado.<sup>(9)</sup>

**GLAUCOMA:** é a principal causa de cegueira irreversível no mundo. É um termo não específico utilizado para um grupo de doenças que podem danificar irreversivelmente o nervo óptico, por conta de aumentos relativos da pressão intraocular, resultando em perda do campo visual. Pode ser categorizado como de ângulo aberto ou fechado. O termo “ângulo” se refere ao ângulo formado pela junção da íris e córnea na periferia da câmara anterior, por onde mais de 98% do humor aquoso escoou do olho.<sup>(4,10)</sup>

- **Glaucoma de ângulo fechado:** é o tipo de glaucoma associado ao ângulo da câmara anterior fisicamente obstruído. Sintomas agudos são dor ocular severa e vermelhidão, diminuição da visão, halos coloridos ao redor de luzes, cefaleia, náuseas e vômitos. A pressão intraocular é elevada quando uma distorção física da íris periférica bloqueia o escoamento do humor aquoso.<sup>(10,11)</sup>

- **Glaucoma de ângulo aberto:** é o tipo de glaucoma no qual há danos no nervo óptico, mas o ângulo da câmara anterior permanece aberto. A pressão intraocular pode estar elevada ou dentro da variação normal. Geralmente, o paciente percebe a perda de campo visual somente quando a atrofia no nervo óptico já está avançada, pois as deficiências nos olhos são tipicamente assimétricas, o que contribui para um atraso na identificação do problema.<sup>(10, 12)</sup>

**MIDRIÁSE:** é a dilatação da pupila, mediada por ação parassimpatorolítica.<sup>(4)</sup>

**MIOSE:** é a contração da pupila, mediada por ação parassimpatorolítica.<sup>(4)</sup>

**NEURITE ÓPTICA:** é a inflamação do nervo óptico. Sintomas são geralmente unilaterais, com dor ocular e perda parcial ou completa da visão. Se o disco óptico está inchado, chama-se papilite. Se o disco óptico parece normal, chama-se neurite retrobulbar.<sup>(13)</sup>

**NEUROPATIA ÓPTICA:** consiste em acuidade visual reduzida, causada por alguma reação no nervo óptico. Geralmente, é bilateral e simétrica. O sintoma principal é a perda indolor da visão, de forma gradual e parcial.<sup>(14)</sup>

**NISTAGMO:** é um movimento rítmico dos olhos que pode ter várias causas.<sup>(15)</sup>

**PAPIEDEMA:** é o inchaço do disco óptico devido à pressão intraocular elevada. Geralmente, não há sintomas visuais iniciais, apesar de a visão poder ser alterada por alguns segundos.<sup>(16)</sup>

**PRESSÃO INTRAOCULAR (PIO) ELEVADA:** é o fator de risco mais comum para o desenvolvimento do glaucoma. A PIO é determinada pelo balanço entre a produção e o escoamento do humor aquoso. Os aumentos na PIO são causados pela diminuição do escoamento, não por aumento da produção.<sup>(4,8,10)</sup>

**PSEUDOTUMOR CEREBRAL:** também chamado de hipertensão intracraniana idiopática. É um aumento da pressão intracraniana sem massas ou hidrocefalia. A causa é desconhecida, mas provavelmente envolve a obstrução da drenagem venosa cerebral.<sup>(17)</sup>

### Fármacos orais com potencial de causar efeitos adversos oftálmicos

Os pacientes que apresentarem sintomas oculares inexplicados devem ser questionados quanto aos fármacos que fazem uso,<sup>(1)</sup> devendo ser cada caso avaliado individualmente.<sup>(4)</sup> Os farmacêuticos devem conhecer os eventos adversos mais comuns e também aqueles graves, como os descritos a seguir.<sup>(2)</sup>

#### ALOPURINOL:

**Catarata:** Tem sido relatada em menos de 1% dos pacientes que utilizam alopurinol.<sup>(8)</sup> Apesar de ser citado que ainda não foi provada uma relação de causa e efeito,<sup>(4)</sup> pois uma pesquisa oftalmológica detalhada envolvendo 51 pacientes fazendo uso de alopurinol não confirmou o desenvolvimento de catarata, um estudo de caso e controle amplo e retrospectivo em idosos concluiu que o tratamento com alopurinol em doses altas ou em longo prazo aumentou o risco de extração de catarata.<sup>(18)</sup> As mudanças induzidas pelo alopurinol no cristalino têm sido relatadas em pacientes fazendo uso de 100 a 400 mg/dia por tempo prolongado. Os idosos podem ter risco aumentado se tiverem utilizado alopurinol por mais de três anos ou em uma dose cumulativa.

va de mais de 400 g, o que seria correspondente a 3,5 anos de tratamento com 300 mg diários.<sup>(8)</sup>

**Manejo:** Caso o paciente apresente sintomas, deve ser encaminhado ao oftalmologista.<sup>(1)</sup>

### **ANTIARRÍTMICOS:**

#### **AMIODARONA:**

**Alteração na visão das cores:** Pode acontecer em casos de ceratopatia induzida pela amiodarona, principalmente em pacientes com muitos microdepósitos na córnea causados por tratamento em longo prazo com o fármaco (16 a 72 meses).<sup>(8)</sup>

**Catarata:** Previamente relatada como insignificante, a opacidade do cristalino subcapsular anterior tem sido associada com amiodarona. Raramente, tais opacidades podem progredir, aumentando em densidade e, por fim, cobrindo uma área mais larga do que a abertura das pupilas não dilatadas. O mecanismo para esse efeito ainda não está claro; porém, acredita-se que seja por causa de ser um agente fotossensibilizante. A exposição à luz pode resultar nessas mudanças no cristalino, uma vez que estas são limitadas em grande parte pela abertura das pupilas.<sup>(4)</sup>

**Ceratopatia ou depósitos na córnea:** A ceratopatia é relacionada à dose e duração do uso da amiodarona<sup>(4,19)</sup> e lembra aquela causada por cloroquina.<sup>(4)</sup> Um dos depósitos de fármacos mais comuns encontrados na córnea é proveniente da amiodarona,<sup>(3)</sup> ocorrendo com a maioria dos pacientes<sup>(8,19)</sup> que fazem uso por mais de seis meses.<sup>(19)</sup> Os pacientes que utilizam 100-200 mg/dia têm somente depósitos mínimos, mas quase 100% dos pacientes que recebem 400 mg/dia apresentam depósitos na córnea.<sup>(4)</sup> A amiodarona se deposita na córnea inferior e central e tem um padrão parecido com uma espinha semelhante à da *cornea verticillata* (figura 2), parecendo como brilho fino ou pigmento marrom no epitélio,<sup>(3)</sup> sendo mais denso com doses maiores.<sup>(18)</sup> Os depósitos na córnea são bilaterais,<sup>(4,19)</sup> simétricos,<sup>(19)</sup> reversíveis<sup>(4,19)</sup> e, geralmente, sem associação com sintomas visuais.<sup>(4)</sup> Entretanto, distúrbios visuais subjetivos, que incluem visão de um halo (particularmente à noite e/ou enquanto olha para objetos brilhantes), ambliopia e olhos se-

cos, podem ocorrer em até 10% dos pacientes.<sup>(19)</sup>

**Neuropatia óptica:** Um amplo espectro de neuropatias ópticas, que podem levar à deficiência visual, incluindo cegueira permanente, é relatado com o uso de amiodarona, com aproximadamente 2% dos pacientes.<sup>(4,8)</sup> Apesar de poder ocorrer a qualquer tempo, a maioria dos casos revistos ocorreu em menos de 12 meses de uso, com início gradual ou repentino. Lembra a neuropatia óptica isquêmica não arterítica e é caracterizada pela diminuição da acuidade visual e deficiências no campo visual, progressão lenta, perda bilateral da visão, palidez dos discos ópticos e edema prolongado do disco; este último tende a se estabilizar dentro de vários meses após a interrupção da administração do fármaco. Ainda, pode ocorrer neuropatia óptica retrobulbar sem evidência de edema de disco. Também foi observado o envolvimento ocular unilateral.<sup>(8)</sup>

**Manejo:** Os depósitos na córnea raramente afetam a visão<sup>(3)</sup> e são reversíveis,<sup>(8,19)</sup> lentamente<sup>(8)</sup> (em torno de três meses),<sup>(19)</sup> com a interrupção da medicação; embora, quando assintomáticos, não sejam uma causa isolada para reduzir a dose ou interromper o uso do fármaco.<sup>(8)</sup> O monitoramento oftalmológico de rotina não é considerado necessário em pacientes sem sintomas oculares; porém, os fabricantes recomendam realizar exames oftalmológicos anuais.<sup>(18)</sup> Se houver sintomas de deficiência visual (como alterações na acuidade visual ou diminuição na visão periférica), deve-se considerar interromper o tratamento e prontamente encaminhar para avaliação oftalmológica. As alterações na acuidade visual e do campo visual tendem a estabilizar após a interrupção do uso; entretanto, o edema no nervo óptico e hemorragias na camada de fibras nervosas peripapilares tendem a persistir por vários meses.<sup>(8)</sup>

#### **DIGOXINA E GLICOSÍDEOS DIGITÁLICOS:**

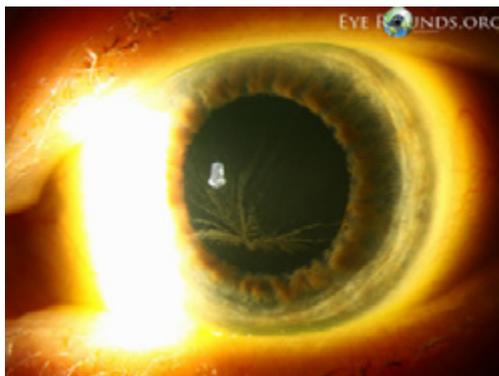
**Alteração na visão das cores:** Pode ocorrer,<sup>(4,18)</sup> com os objetos parecendo amarelos ou, menos frequentemente, verdes, vermelhos, marrons, azuis ou brancos.<sup>(18,19)</sup> Segundo um relato publicado em 1982, a diferenciação das cores foi prejudicada em 17 de 28 pacientes com concentrações plasmáticas terapêuticas de digoxina (menos de

2 ng/mL ou 2,6 nmol/L) e em todos os cinco pacientes com níveis plasmáticos tóxicos. Por outro lado, nenhum dos pacientes que receberam digitoxina apresentou deficiência na visão das cores e somente sete dos 13 apresentaram essa deficiência em níveis tóxicos. Os autores desse relato sugeriram que a digoxina é distribuída em quantidades maiores para a retina devido à menor ligação às proteínas plasmáticas do que a digitoxina.<sup>(8)</sup>

**Ambliopia:** Visão borrada, luzes cintilantes, diminuição na acuidade visual e nos campos visuais podem ser observados com níveis plasmáticos terapêuticos de digoxina.<sup>(8)</sup> Quando em níveis tóxicos, os glicosídeos cardíacos podem causar visão borrada,<sup>(8,18)</sup> visão de halos ao redor de objetos e diminuição da acuidade visual associadas com paralisia dos músculos oculares, alterações no tamanho das pupilas, neurite retrobulbar ou escotomas (manchas que prejudicam o campo visual) centrais.<sup>(8)</sup> Uma aparência enevoada nos objetos e um fenômeno de clarão têm sido associados primeiramente com intoxicação digitálica, sendo que, em um pequeno número de casos, também foi notada redução reversível da acuidade visual ou mudanças nos campos visuais.<sup>(4)</sup>

**Manejo:** Os eventos adversos oculares são particularmente proeminentes, com incidência relatada de até 95%, em pacientes com toxicidade digitálica. Ainda assim, são raramente permanentes e geralmente desaparecem com a interrupção da administração do fármaco.<sup>(8)</sup> Deve-se encaminhar o paciente sintomático ao oftalmologista.<sup>(1)</sup>

Figura 2. *Cornea verticillata*.<sup>(20)</sup>



## ANTICOLINÉRGICOS:

### *ANTI-ESPAASMÓDICOS, ANTIPSICÓTICOS E ANTI-HISTAMÍNICOS SEDATIVOS:*

O padrão observado de eventos adversos oculares dos anticolinérgicos pode ser principalmente relacionado às suas ações farmacológicas nos receptores muscarínicos e, em doses altas, nos receptores nicotínicos. Esses efeitos são relacionados à dose e, geralmente, reversíveis quando o tratamento é interrompido.<sup>(18)</sup>

**Ambliopia:** É um dos eventos adversos mais comuns relatados. A visão borrada também pode ocorrer como resultado da dilatação temporária das pupilas, se o fármaco entrar em contato com os olhos.<sup>(8)</sup> Devem-se lavar as mãos imediatamente após entrar em contato com a solução oral ou comprimidos partidos.<sup>(8,18)</sup>

**Cicloplegia, fotofobia e midríase:** Podem ser causados em doses terapêuticas, como consequência de seus efeitos inibitórios sobre os receptores muscarínicos dentro do sistema nervoso autônomo.<sup>(18)</sup>

**Glaucoma de ângulo fechado:** O efeito midriático pode aumentar a PIO, resultando em glaucoma de ângulo fechado. Isso pode levar a dor ou desconforto ocular, ambliopia, visão de halos ou imagens coloridas, em associação com eritema ocular e edema na córnea.<sup>(8)</sup>

**Olhos secos:** Há relatos de olhos secos com o uso de anticolinérgicos,<sup>(8)</sup> pela sua ação farmacológica,<sup>(18)</sup> reduzindo a produção de lágrimas.<sup>(1)</sup>

**Manejo:** Caso o paciente tenha glaucoma de ângulo aberto, a PIO deve ser monitorada e o tratamento de glaucoma deve ser ajustado durante o uso do anticolinérgico.<sup>(8)</sup> Se ocorrerem sintomas de glaucoma de ângulo fechado, o paciente deve ser aconselhado a, imediatamente, interromper o uso e procurar um oftalmologista.<sup>(1,8)</sup> Se não for o caso, deve-se encaminhar o paciente para consulta oftalmológica de rotina se os sintomas oculares persistirem após a interrupção do uso do anticolinérgico.<sup>(1)</sup>

## ANTICONVULSIVANTES:

### **CARBAMAZEPINA:**

**Ambliopia:** É um dos eventos adversos mais comumente relatados, com incidência de 5% a 6%. Geralmente, não é séria, é reversível e pode melhorar sem redução da dose;<sup>(8)</sup> apesar de ser mais comum com doses altas<sup>(4,8)</sup> (acima de 1-2 g/dia)<sup>(4)</sup> e tipicamente responder à diminuição das doses.<sup>(4,8)</sup>

**Aumento da PIO:** Há relatos desse efeito, no período de pós-comercialização, com o uso de carbamazepina,<sup>(8)</sup> pois esta demonstra ter atividade anticolinérgica leve.<sup>(19)</sup>

**Diplopia:** Tem incidência de 17%, quando carbamazepina é administrada via oral<sup>(8)</sup> em doses acima de 1-2 g/dia. Desaparece quando a dose é reduzida.<sup>(4)</sup>

**Nistagmo:** Foi relatado em pacientes recebendo tratamento com carbamazepina e considerado um evento adverso menor, não interferindo com as funções diárias dos pacientes e não sendo necessária a interrupção da administração do fármaco em nenhum paciente. Em alguns casos, é transitório. Também pode ocorrer com sobredosagens ou reações tóxicas agudas.<sup>(8)</sup>

**Retinotoxicidade:** Houve um relato, publicado em 1986, de dois pacientes que sofreram retinotoxicidade com o uso em longo prazo de carbamazepina. Mesmo sem apresentar sinais de toxicidade sistêmica, ambos os pacientes desenvolveram diminuição na acuidade visual e distúrbios visuais. Exames revelaram lesões no epitélio pigmentar retiniano. Após a interrupção do uso, houve melhora da função visual e das mudanças morfológicas na retina.<sup>(8,18)</sup>

**Manejo:** São recomendados exames oftalmológicos iniciais e periódicos. Pacientes com histórico de PIO aumentada devem ser monitorados sobre essa condição periodicamente durante o tratamento.<sup>(19)</sup>

### **FENITOÍNA:**

**Alteração na visão das cores:** Deficiência na visão das cores azul e amarelo tem sido relatada em pacientes com sinais de neurotoxicidade induzida por fenitoína, sem correlação às concentrações

séricas do fármaco.<sup>(8)</sup>

**Catarata:** Pode ocorrer raramente com o tratamento prolongado com fenitoína.<sup>(4)</sup>

**Diplopia:** Notadamente, é uma manifestação de toxicidade por fenitoína,<sup>(18)</sup> provavelmente ocorrendo com concentrações séricas de 25 µg/mL; porém, pode ocorrer com concentrações mais baixas, especialmente em pacientes idosos ou com hipoalbuminemia.<sup>(19)</sup>

**Nistagmo:** Pode ocorrer em pacientes com níveis sanguíneos altos (acima de 20 µg/mL),<sup>(4)</sup> caracterizando toxicidade do fármaco.<sup>(18)</sup> Raramente ocorre com outras hidantoínas.<sup>(4)</sup>

**Manejo:** Para pacientes sintomáticos, deve ser recomendada consulta imediata com um oftalmologista.<sup>(1)</sup> Se houver qualquer sinal de neurotoxicidade, a concentração sérica da fenitoína deve ser confirmada e, se for o caso, a dose deve ser ajustada.<sup>(19)</sup>

### **GABAPENTINA:**

**Ambliopia:** Ocorre menos frequentemente,<sup>(18)</sup> com incidência de 2,7% a 4,2% em estudos clínicos. Há um caso relatado em 2006 de uma mulher de 52 anos que sofreu com episódios de visão borrada, com duração entre cinco e 10 minutos, e tonturas, com o uso de gabapentina por nove meses. O tratamento foi iniciado com 400 mg duas vezes ao dia e, depois, aumentado para 800 mg três vezes ao dia. Exames oftalmológicos detectaram constrição no campo visual, o que levou à redução da dose para 400 mg três vezes ao dia. Quatro meses mais tarde, a visão piorou e o tratamento, conseqüentemente, foi interrompido. Ocorreu melhora nos nove meses seguintes; um exame de seguimento após dois anos confirmou melhora significativa e a resolução completa da ambliopia foi notada no exame de seguimento após cinco anos.<sup>(8)</sup>

**Diplopia:** Ocorre menos frequentemente,<sup>(18)</sup> com incidência de 1,2% a 5,9% em estudos clínicos.<sup>(8)</sup>

**Nistagmo:** Pode ocorrer; porém, está entre os eventos adversos oftálmicos menos frequentes.<sup>(18)</sup>

**Manejo:** A incidência desses eventos adversos é baixa e, portanto, não são amplamente

recomendados exames oftalmológicos de rotina. No entanto, é recomendado encaminhamento oftalmológico imediato para pacientes sintomáticos.<sup>(1)</sup>

#### **TOPIRAMATO:**

**Glaucoma de ângulo fechado:** Topiramato pode causar derrames coroidais, que levam ao desenvolvimento de glaucoma de ângulo fechado,<sup>(3)</sup> com sintomas incluindo dor ocular, cefaleia, náusea, vômito, hiperemia, deficiência no campo visual e cegueira. Esse processo é geralmente bilateral.<sup>(4)</sup> Uma revisão, publicada em 2004, de 115 relatos de eventos adversos oculares associados com topiramato descreveu 83 casos de glaucoma de ângulo fechado agudo bilateral e três casos de unilateral. Sete destes pacientes sofreram perda permanente da visão. O início do glaucoma foi entre um e 49 dias após o começo do tratamento, com 85% dos casos ocorrendo dentro das primeiras duas semanas.<sup>(18)</sup>

**Miopia aguda:** Há relatos de uma síndrome consistindo de miopia aguda associada a glaucoma de ângulo fechado secundário com o uso de topiramato tanto por adultos quanto por crianças,<sup>(8,18,19)</sup> podendo levar a sequelas sérias, incluindo perda permanente da visão.<sup>(8,18)</sup> Os sintomas incluem início agudo da diminuição da acuidade visual e/ou dor ocular, dentro de um mês do começo do tratamento. Exames podem revelar miopia, midríase (que pode ou não estar presente), câmara anterior mais rasa do que o normal, hiperemia ocular, descolamentos da coroide, descolamentos do epitélio pigmentar da retina, estrias maculares e PIO aumentada.<sup>(8,18,19)</sup>

**Manejo:** Assim que os sintomas (distúrbios visuais, visão borrada ou dor periorbital) forem identificados, o tratamento deve ser interrompido o mais rápido possível e o paciente deve procurar imediatamente ajuda médica.<sup>(4,8,18,19)</sup> Tais eventos geralmente são resolvidos após a interrupção do tratamento.<sup>(19)</sup>

#### **VIGABATRINA:**

**Alterações no campo visual:** Vigabatrina causa constrição bilateral progressiva e permanente do campo visual concêntrico em uma por-

centagem elevada de pacientes<sup>(3)</sup> (até 30%),<sup>(4,8,18,19)</sup> o que pode levar à perda irreversível da visão.<sup>(8,19)</sup> A maioria dos pacientes é assintomática,<sup>(4)</sup> ou os pacientes e os cuidadores tendem a não reconhecer os sintomas até que a perda de visão seja grave. Pode ser leve a severa, incluindo visão em túnel. A diminuição da acuidade visual pode ocorrer devido a danos centrais<sup>(8,19)</sup> ou atrofia periférica na retina, em vez de danos no nervo óptico.<sup>(18)</sup> O início é imprevisível<sup>(19)</sup> e pode acontecer desde poucas semanas até vários anos após o começo do tratamento.<sup>(8,18,19)</sup> O risco é aumentado com doses maiores e exposição cumulativa ao fármaco<sup>(8,19)</sup> (maior duração do tratamento),<sup>(8)</sup> assim como para pacientes com idade avançada<sup>(8,19)</sup> e sexo masculino.<sup>(8,18,19)</sup> Os estudos muitas vezes relatam não haver piora<sup>(8,18)</sup> nem melhora por muito tempo de seguimento após a interrupção do uso, embora já tenha havido raros relatos de reversão ou melhora no quadro.<sup>(8)</sup> Na maioria dos casos, a deficiência nos campos visuais persistiu<sup>(18,19)</sup> e a perda de visão pode potencialmente piorar, mesmo após a interrupção da administração.<sup>(8,19)</sup>

**Manejo:** A visão deve ser avaliada antes ou no máximo até quatro semanas a partir do começo do uso do fármaco, pelo menos a cada três meses durante o tratamento e de três a seis meses após o seu término.<sup>(8,19)</sup> Deve ser utilizada a dose mais baixa necessária, pelo menor período de tempo necessário, para atingir os objetivos clínicos.<sup>(8)</sup> O tratamento deve ser interrompido após três meses (para convulsões parciais) ou duas a quatro semanas (espasmos infantis) se não houver benefício substancial, ou antes, caso a falha do tratamento seja evidente. Não deve ser utilizado em pacientes com risco alto de perda irreversível da visão ou em combinação com outras medicações que possam causar eventos adversos oftálmicos sérios (como glaucoma, retinopatia), a menos que os benefícios superem os riscos. Caso seja observada perda da visão, deve-se considerar a interrupção do tratamento.<sup>(8,19)</sup>

## ANTIDIABÉTICOS:

### *TIAZOLIDINODIONAS (PIOGLITAZONA):*

**Edema macular diabético:** Há relatos de início ou piora de edema macular durante o uso de pioglitazona.<sup>(8,18)</sup> Análises de estudos revelaram que as tiazolidinodionas podem causar o edema macular mais frequentemente. Os sintomas apresentados são visão borrada ou diminuição da acuidade visual. Entretanto, para alguns pacientes, o edema macular era assintomático e detectado em exames de rotina. Foi observada melhora clínica em alguns pacientes após a interrupção do uso,<sup>(8)</sup> ainda que lentamente.<sup>(18)</sup>

**Manejo:** Deve-se avaliar se o paciente não possui retinopatia diabética antes de iniciar o tratamento, devendo-se considerar uma alternativa em caso afirmativo.<sup>(1)</sup> Indicam-se a interrupção do tratamento<sup>(18)</sup> e o encaminhamento oftalmológico imediato para pacientes sintomáticos,<sup>(1,18)</sup> assim como o exame oftalmológico regular para todos os pacientes.<sup>(8)</sup>

## ANTIDEPRESSIVOS:

### *ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS:*

Muitos eventos adversos dos antidepressivos tricíclicos são causados por suas ações anticolinérgicas.<sup>(18,19)</sup> Os efeitos anticolinérgicos são relativamente comuns e ocorrem antes de ser obtido um efeito antidepressivo.<sup>(18)</sup>

**Ambliopia:** Pode ocorrer visão borrada com antidepressivos tricíclicos, provavelmente devido às suas propriedades anticolinérgicas.<sup>(8,18,19)</sup>

**Cicloplegia:** Pode ocorrer com antidepressivos tricíclicos, provavelmente devido às suas propriedades anticolinérgicas.<sup>(8,18,19)</sup> É rara.<sup>(4)</sup>

**Glaucoma de ângulo fechado:** Há relatos de precipitação de glaucoma de ângulo fechado,<sup>(4)</sup> por aumento da PIO, causado pelas propriedades anticolinérgicas dessa classe,<sup>(8,18,19)</sup> até mesmo em doses terapêuticas médias.<sup>(8)</sup>

**Midríase:** É o evento adverso ocular mais comum dessa classe,<sup>(4)</sup> por suas ações anticolinérgicas.<sup>(18)</sup>

**Manejo:** Pacientes que apresentam sintomas de glaucoma de ângulo fechado não devem receber antidepressivos tricíclicos até que a causa desses sintomas seja determinada. O glaucoma deve ser corrigido antes do início do tratamento.<sup>(19)</sup> Pacientes cujos glaucomas estejam adequadamente controlados devem ser monitorados atentamente durante o uso desses fármacos.<sup>(8,19)</sup> A tolerância é, muitas vezes, adquirida se o tratamento for continuado. Os eventos adversos podem ser menos perturbadores se o tratamento for iniciado com doses pequenas, aumentadas gradualmente, ainda que isso possa atrasar a resposta clínica.<sup>(18)</sup>

### *INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS):*

**Ambliopia:** Distúrbios visuais, especialmente visão borrada, têm sido descritos em pacientes em uso de ISRS<sup>(8,18)</sup> e precisaram da interrupção do tratamento para serem resolvidos.<sup>(8)</sup>

**Catarata:** Apesar de haver relatos de catarata no período de farmacovigilância pós-comercialização, ainda não foi estabelecida uma relação causal com essa classe de fármacos.<sup>(19)</sup> Segundo um estudo de caso e controle, publicado em 2017, envolvendo 14.288 pacientes, o uso anterior e contínuo de ISRS tem um aumento significativo de 18% e 26%, respectivamente, no risco de desenvolvimento de catarata.<sup>(8)</sup>

**Glaucoma de ângulo fechado:** Há relatos de precipitação de glaucoma de ângulo fechado, durante a farmacovigilância pós-comercialização,<sup>(8,19)</sup> em pacientes utilizando fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina ou sertralina. Os sintomas foram resolvidos dentro de dois dias após a interrupção do uso. Em alguns casos, o ISRS pode ter agravado o glaucoma preexistente.<sup>(18)</sup> A midríase (que tem incidência de 0,1% a 1%) causada por ISRS pode precipitar um ataque de fechamento de ângulo, particularmente em pacientes com ângulos anatomicamente estreitos.<sup>(8,19)</sup>

**Tiques oculares:** A administração de fluoxetina 20-40 mg/dia tem sido associada com contrações paroxísticas dos músculos na lateral do olho. Esse efeito ocorreu de três a quatro semanas após o início do uso e foi resolvido dentro de duas

semanas após a interrupção da administração.<sup>(4)</sup>

**Manejo:** A interrupção da administração do ISRS parece resolver os casos de ambliopia ou de tiques oculares.<sup>(4,8)</sup> Os pacientes devem ser avisados que os ISRS podem causar dilatação pupilar leve, o que pode levar a episódios de glaucoma de ângulo fechado em indivíduos suscetíveis.<sup>(19)</sup> Uma revisão, publicada em 2004, de relatos de casos concluiu que as mudanças na PIO associadas a ISRS são de difícil previsão;<sup>(18)</sup> por isso, foi recomendado que aqueles com fatores de risco para glaucoma, como idosos ou pessoas com histórico familiar, devam ser avaliados por um oftalmologista antes de iniciar o tratamento e regularmente durante o período de uso.<sup>(18,19)</sup>

## **ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINEs):**

Eventos oculares mais sérios associados com AINEs parecem ser raros.<sup>(18)</sup>

**Ambliopia:** Ocorre raramente,<sup>(18)</sup> sendo relatada como visão borrada, piora da visão e incapacidade de distinguir cores, especialmente azul e verde.<sup>(8,19)</sup> É o evento adverso ocular mais comum com fenilbutazona; também há relatos de visão borrada em pacientes ingerindo ibuprofeno em doses de quatro comprimidos de 200 mg por semana a seis comprimidos de 200 mg por dia.<sup>(4)</sup>

**Depósitos na córnea:** Depósitos na córnea, incluindo na mácula, foram relatados em menos de 1% dos pacientes recebendo tratamento prolongado com indometacina.<sup>(8,19)</sup> A indometacina se deposita na córnea inferior e central em um padrão parecido com uma espinha semelhante à da cornea verticillata (figura 2), aparecendo como brilho fino ou pigmento marrom no epitélio. Os depósitos raramente afetam a visão e raramente constituem uma causa para interromper a medicação, mas, caso seja interrompida a administração, os depósitos desaparecem lentamente.<sup>(3)</sup>

**Neurite retrobulbar:** Em 1994, nos Estados Unidos, houve uma avaliação de 144 relatos de possíveis eventos adversos no nervo óptico associa-

dos com o uso de AINEs. Quase dois terços dos 120 casos de neurite óptica ou retrobulbar foram associados com derivados do ácido propiônico, sendo 43 casos relatados com ibuprofeno, 17 com naproxeno e um com cetoprofeno, além de nove casos com indometacina, oito casos cada com fenilbutazona e piroxicam. Outros 34 casos foram relatados com fármacos sem medicamentos com registro ativo no Brasil.<sup>(18,21)</sup>

**Papiledema com ou sem pseudotumor cerebral:** Na mesma avaliação, de 24 casos de papiledema com ou sem pseudotumor cerebral, mais da metade foi associada com derivados de ácido propiônico, mas foi considerado que a maioria dos AINEs possa causar, raramente, esse efeito. Foram relatados sete casos com ibuprofeno, cinco casos cada com indometacina e naproxeno e um caso com cetoprofeno. Outros seis casos são de fármacos sem medicamentos registrados no Brasil.<sup>(18,21)</sup>

**Manejo:** A administração deve ser interrompida e o paciente deve ser encaminhado para avaliação por um oftalmologista caso sinta qualquer distúrbio visual durante o tratamento.<sup>(19)</sup> Se for necessário o tratamento em longo prazo com indometacina, deve ser feita avaliação de rotina com um oftalmologista, uma vez que alguns pacientes não apresentarão nenhum sintoma.<sup>(8,19)</sup> A visão geralmente melhora gradualmente quando a administração do AINE é interrompida.<sup>(19)</sup>

## **ANTIMICROBIANOS:**

### **ETAMBUTOL:**

**Neurite óptica:** É o evento adverso mais importante, com redução da acuidade visual (unilateral ou bilateral),<sup>(8,19)</sup> constrição nos campos visuais, escotomas centrais e periféricos e perda da diferenciação entre as cores vermelho e verde,<sup>(19)</sup> que é a primeira manifestação apresentada.<sup>(8)</sup> Em doses de 15 mg/kg/dia, virtualmente não há eventos adversos oculares; enquanto que tais efeitos são raros em doses de 25 mg/kg/dia com duração de poucos meses.<sup>(4)</sup> De acordo com uma revisão de toxicidade ocular, publicada em 2006, quando etambutol é

administrado por mais de dois meses, a incidência de neurite retrobulbar é menos de 1% com doses diárias de 15 mg/kg, aumentando para 5 a 6% com doses diárias de 25 mg/kg e chegando a cerca de 18% em pacientes recebendo doses diárias de mais de 35 mg/kg.<sup>(18)</sup> Assim, a neurite óptica pode estar relacionada à dose e à duração do tratamento.<sup>(8,19)</sup> Há um risco aumentado em pacientes com diabetes, insuficiência renal crônica, tuberculose renal, outras deficiências oculares, neuropatia periférica induzida pelo etambutol, e em crianças e idosos.<sup>(8)</sup>

**Manejo:** Deve-se considerar utilizar fármacos alternativos em pacientes com patologias oculares ou naqueles incapazes de se queixar sobre uma diminuição na visão (como idosos ou aqueles com demência).<sup>(8)</sup> Pacientes tratados por períodos prolongados devem passar por exames visuais de rotina,<sup>(1,4,19)</sup> a cada três meses se o tratamento for com doses baixas ou mensalmente se a dose for acima de 15 mg/kg/dia,<sup>(1)</sup> para detectar uma possível toxicidade ainda em níveis subclínicos.<sup>(8)</sup> O tratamento deve ser interrompido e o paciente deve ser encaminhado para um oftalmologista se ocorrerem sintomas visuais, incluindo qualquer sinal de perda da acuidade visual, perda de visão das cores ou qualquer deficiência nos campos visuais.<sup>(8,19)</sup> A maioria dos efeitos é reversível após a interrupção da administração do fármaco;<sup>(4,19)</sup> no entanto, a neurite óptica pode progredir por um a dois meses após sua descontinuação.<sup>(4)</sup> Raramente, dependendo do grau do comprometimento, a recuperação pode levar até um ano ou mais, ou o efeito pode ser irreversível,<sup>(19)</sup> como já houve relato de perda de visão.<sup>(8,18)</sup> Alguns pacientes se recuperaram e conseguiram utilizar etambutol novamente sem recorrência desses eventos adversos oculares.<sup>(8)</sup>

### **ISONIAZIDA:**

**Neurite óptica:** Há relatos de neurite óptica, sendo notada em exposições crônicas à isoniazida; porém, a ocorrência é incomum com as doses recomendadas.<sup>(8)</sup> A prevalência não está bem definida, mas parece ser significativamente menor do que a neurite periférica,<sup>(4)</sup> que é um dos eventos adversos mais comuns do fármaco.<sup>(18)</sup> Doenças

oculares preexistentes não parecem ser um fator predisponente.<sup>(4)</sup>

**Manejo:** Exames oftalmológicos periódicos devem ser realizados em pacientes que apresentam sintomas visuais durante o tratamento. Os fabricantes recomendam que esses exames sejam feitos antes do início, assim como periodicamente durante o tratamento, mesmo sem a ocorrência de quaisquer sintomas visuais; no entanto, alguns especialistas questionam a necessidade dessa precaução.<sup>(19)</sup>

### **TETRACICLINAS:**

**Alteração da coloração da conjuntiva ou da esclera:** As tetraciclina podem causar uma coloração amarelada da conjuntiva exposta à luz. A minociclina sistêmica pode induzir uma pigmentação azul acinzentada na esclera, mais proeminente na zona interpalpebral.<sup>(3)</sup>

**Miopia:** Parece ser aguda, transitória e rara.<sup>(4)</sup>

**Pseudotumor cerebral:** A sua incidência é rara.<sup>(8,19)</sup> A tetraciclina é a mais comumente relacionada com esse evento adverso, geralmente em pacientes tratados para acne, mas também há relatos de casos com doxiciclina e minociclina.<sup>(18)</sup> Ocorre mais frequentemente em adolescentes com doses variando de 1 a 2 g/dia.<sup>(8)</sup> As principais queixas são tonturas, cefaleias severas, náuseas, vômitos, pressão intracraniana elevada, diplopia e papiledema. Os sintomas apareceram de 14 dias a seis meses após o início do tratamento e, na maioria dos casos, desapareceram com a interrupção da medicação.<sup>(8,18)</sup> Apesar de essa condição e sintomas relacionados geralmente resolverem após a interrupção da administração do fármaco, a possibilidade de sequelas permanentes existe.<sup>(19)</sup> Podem ser necessários incisão, drenagem ou outros procedimentos cirúrgicos,<sup>(8)</sup> além de tratamento sintomático com diuréticos e/ou corticosteroides. Ainda assim, há relatos de diminuição permanente da acuidade visual e deficiências irreversíveis no campo visual.<sup>(18)</sup>

**Manejo:** Caso o paciente apresente sintomas de pseudotumor cerebral, deve-se encaminhar urgentemente para o oftalmologista.<sup>(1)</sup>

## **ANTIPARKINSONIANOS:**

### **AMANTADINA:**

**Ambliopia:** Em estudos clínicos realizados, houve relato de visão borrada em 4% dos pacientes recebendo amantadina em liberação prolongada, contra 1% dos pacientes recebendo placebo. Levou à interrupção do tratamento em 3% dos pacientes. Também há incidência de redução da acuidade visual em 0,1% a 1% dos pacientes fazendo uso de amantadina, em estudos clínicos controlados, com melhora lenta e progressiva após a interrupção da administração do fármaco.<sup>(8)</sup>

**Catarata:** Em estudos clínicos realizados, houve relato de catarata em 3% dos pacientes recebendo amantadina em liberação prolongada, contra 1% dos pacientes recebendo placebo. Ocorreu mais comumente em mulheres (7%).<sup>(8)</sup>

**Cicloplegia:** Sintomas anticolinérgicos, como a perda de acomodação visual, geralmente para objetos perto, podem ser vistos até mesmo com a administração de amantadina em níveis terapêuticos.<sup>(8)</sup> Esses sintomas são relacionados à dose e, em geral, reversíveis com a interrupção da administração do fármaco.<sup>(18)</sup>

**Edema na córnea:** Uma revisão retrospectiva de prontuários originados de estudos clínicos identificou uma série de casos de três pacientes que tiveram edema corneano difuso bilateral enquanto faziam tratamento sistêmico com amantadina 100 mg duas vezes ao dia por períodos que variaram de dois meses a seis anos. O edema foi resolvido completamente em ambos os olhos dentro de duas semanas a um mês após a interrupção do tratamento em dois pacientes. O edema no terceiro paciente respondeu temporariamente a colírio de acetato de prednisolona 1% e a uma dose endovenosa de metilprednisolona, mas houve recorrência após seis semanas. Foi necessário realizar ceratoplastia no olho direito, para ceratopatia bolhosa; porém, houve recorrência do edema seis meses após o enxerto e não foi observada evidência clínica de rejeição. Foi interrompida a administração de amantadina e ambas as córneas clarearam durante o mês seguinte. A córnea esquerda desenvolveu um edema de piora progressiva, o que necessitou de ceratoplastia. Dois

e três anos após o transplante de córnea em ambos os olhos e cirurgias de catarata bilateral, ambas as córneas continuaram claras e compactas.<sup>(8)</sup>

**Lesões na córnea:** Há relatos de opacidades brancas e difusas na córnea subepitelial, ocasionalmente associadas com ceratite pontilhada superficial. O início tem sido de uma a duas semanas após o começo do tratamento com doses de 200-400 mg/dia. São resolvidas com a interrupção da administração,<sup>(4)</sup> mas podem voltar a ocorrer com a readministração do fármaco.<sup>(18)</sup>

**Midríase:** Há relatos de pupilas ligeiramente dilatadas com o uso de amantadina, sendo um sintoma anticolinérgico esperado.<sup>(4,8)</sup> A midríase pode levar à fotofobia e precipitar glaucoma de ângulo fechado.<sup>(4)</sup>

**Olhos secos:** Em estudos clínicos realizados, houve relato de olhos secos em 3% dos pacientes recebendo amantadina em liberação prolongada, contra 0% dos pacientes recebendo placebo.<sup>(8)</sup>

**Manejo:** Uma vez que a amantadina pode causar eventos adversos oculares, os pacientes devem ser orientados que o fármaco pode prejudicar suas habilidades de realizar atividades perigosas, que requerem visão perfeita. Como também pode causar midríase, não deve ser utilizada em pacientes com glaucoma de ângulo fechado sem tratamento.<sup>(19)</sup> Podem ser recomendados exames de rotina com oftalmologista e, em casos de lesões ou edema na córnea, o tratamento deve ser interrompido.

### **TRIXIFENIDIL:**

Triexifenidil é um fármaco anticolinérgico; assim, deve-se verificar também os eventos adversos relacionados a essa classe, como aumento da pressão intraocular ou midríase.<sup>(8)</sup>

**Ambliopia:** Visão borrada é um evento adverso comum com o uso de triexifenidil, aparecendo em 30% a 50% dos pacientes. Tende a melhorar ou resolver completamente com a continuação do tratamento. Para ajudar a controlar esse evento adverso, pode-se ajustar cuidadosamente a dose ou o intervalo posológico.<sup>(8)</sup>

**Glaucoma de ângulo fechado:** O tratamento em longo prazo com triexifenidil pode levar ao desenvolvimento de glaucoma de ângulo

fechado.<sup>(8)</sup>

**Manejo:** A incidência e gravidade desses eventos adversos são geralmente relacionados à dose e eles podem, assim, ser diminuídos com uma redução da dose. Se ocorrer um evento grave, o tratamento deve ser interrompido por alguns dias e, após, retomado em uma dose mais baixa. Durante o tratamento prolongado, a PIO deve ser monitorada em intervalos regulares. Alguns fabricantes declaram que o fármaco é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado.<sup>(19)</sup>

### **ANTIPSIÓTICOS:**

#### **FENOTIAZINAS (CLORPROMAZINA, TIORIDAZINA):**

**Catarata:** A formação de catarata, principalmente no polo anterior, tem sido vista raramente, especialmente em pacientes utilizando clorpromazina. Não parece ser relacionada à dose.<sup>(18)</sup>

**Depósitos na córnea:** Podem ocorrer depósitos de material fino particulado no cristalino e córnea<sup>(8)</sup> com o uso de doses altas de fenotiazinas por períodos prolongados.<sup>(19)</sup> Em casos mais avançados, podem ser observadas opacidades em forma de estrela na porção anterior do cristalino, e um pequeno número de pacientes pode ter sua visão prejudicada,<sup>(8,19)</sup> embora, geralmente, os depósitos não afetem apreciavelmente a visão.<sup>(4)</sup> Esses depósitos são considerados irreversíveis; entretanto, as lesões podem regredir após a interrupção da administração do fármaco.<sup>(8)</sup>

**Pigmentação:** As fenotiazinas podem formar depósitos de pigmentos marrons na córnea, na conjuntiva e nas pálpebras,<sup>(3,8)</sup> especialmente com o tratamento em longo prazo,<sup>(8,19)</sup> não afetando, geralmente, a visão.<sup>(3)</sup> Essa pigmentação é relacionada à dose,<sup>(18)</sup> sendo rara quando a dose total é menor que 500 mg e visível após uma dose total de 1.000 mg na maioria dos casos. A incidência pode aumentar para 90% com o uso de doses acima de 2.500 mg. A córnea e a conjuntiva podem ser afetadas após o cristalino demonstrar mudanças na pigmentação.<sup>(4)</sup> Esses depósitos oculares geralmente persistem após a interrupção da administração do medicamento,<sup>(3)</sup> ou seja, são irreversíveis,<sup>(8)</sup> e poderão até mesmo

piorar,<sup>(3,18)</sup> mas não são sempre associados à deterioração da função visual. Ainda assim, alguns casos resultaram em coriorretinopatia progressiva.<sup>(18)</sup>

**Retinite pigmentosa:** As fenotiazinas podem induzir uma retinopatia pigmentosa que é dependente tanto da dose quanto da duração do tratamento.<sup>(8,18,19)</sup> Aquelas fenotiazinas com cadeias laterais piperidínicas, como tioridazina, têm um risco maior de induzir toxicidade na retina do que as outras, com relativamente menos casos relatados para aquelas com cadeias laterais alifáticas, como clorpromazina, ainda que o grupo piperazina não pareça ter toxicidade ocular direta. A retinopatia pode se apresentar tanto de forma aguda (perda repentina da visão associada com edema na retina e hiperemia do disco óptico) quanto crônica (uma fina dispersão de pigmentos aparecendo na área central do fundo do olho, estendendo-se periféricamente, sem atingir a mácula). Também podem aparecer escotomas pericentraes ou paracentraes crônicos.<sup>(18)</sup> A retinopatia pigmentosa é associada com doses diárias máximas acima de 1.000 mg de tioridazina,<sup>(4)</sup> sendo 800 mg diários o limite de dose tóxica ocular. Mesmo assim, há relato de retinopatia pigmentar em um paciente que recebeu tioridazina em longo prazo com doses diárias não excedendo 400 mg, em dose total de 752 g.<sup>(18)</sup> Doses diárias de até 600 mg são relativamente seguras,<sup>(4)</sup> recomendando-se, assim, que essa dose diária não deva ser excedida, de forma geral.<sup>(18)</sup>

**Manejo:** Se forem necessárias doses moderadas a altas (acima de 800 mg diários) em tratamento em longo prazo, é recomendável fazer avaliações oftalmológicas periódicas para evitar problemas antes de comprometer a acuidade visual.<sup>(4,8)</sup> Pacientes sintomáticos devem ser imediatamente encaminhados ao oftalmologista.<sup>(1)</sup> Se ocorrerem mudanças na visão, deve ser determinado se os benefícios em potencial de continuar o tratamento justificam os possíveis riscos, e se o tratamento deve ser continuado, interrompido ou tendo sua dosagem reduzida.<sup>(19)</sup> As lesões oculares podem regredir após a interrupção da administração do fármaco.<sup>(8,19)</sup>

**BISFOSFONATOS:**

**ALENDRONATO, ETIDRONATO, PAMIDRONATO, RISEDRONATO:**

**Ambliopia, conjuntivite, dor ocular, esclerite, fotofobia, olhos secos, uveíte:** Há associação entre bisfosfonatos e eventos adversos oculares, que incluem uveíte anterior, uveíte posterior, episclerite unilateral ou esclerite, diplopia com edema da conjuntiva e edema palpebral.<sup>(18)</sup> São eventos adversos mais comuns com pamidronato, sendo esclerite e uveíte aqueles de maior preocupação.<sup>(4)</sup> De 37 relatos de eventos oculares sérios relacionados a bisfosfonatos até abril de 2004, 18 casos cada foram associados com pamidronato ou alendronato e um caso com risedronato. A maioria dos casos era de reações inflamatórias, como uveíte, irite, esclerite, episclerite ou neurite óptica, e ocorreu em média de três semanas após o início do tratamento. Em um caso, irite bilateral foi associada com risedronato e, subsequentemente, pamidronato em um paciente que anteriormente havia recebido etidronato sem qualquer evento adverso. Conjuntivite não especificada e ambliopia têm ocorrido com a maioria dos bisfosfonatos. Olhos secos ou doloridos e conjuntivite são os eventos adversos oftálmicos mais frequentemente relatados como relacionados ao tratamento com risedronato, em um estudo inglês.<sup>(18)</sup> O mecanismo exato para essa inflamação ocular ainda é desconhecido.<sup>(1)</sup>

**Degeneração macular exsudativa relacionada à idade:** Dados observacionais de três estudos sugerem um risco aumentado com o uso de bisfosfonatos, sendo que o sistema de relatos de eventos adversos da agência *Food and Drug Administration* (FDA) e dados de série de casos, publicada em 2016, sugerem que há uma tendência de risco aumentado com a duração mais longa do tratamento.<sup>(8)</sup>

**Manejo:** Caso o paciente apresente dor ocular ou perda da visão durante o uso de um bisfosfonato, o tratamento deve ser interrompido e o paciente deve ser encaminhado a um oftalmologista.<sup>(4,18)</sup> O tratamento ocular com AINES pode oferecer um benefício sintomático.<sup>(4)</sup>

**CLOROQUINA/  
HIDROXICLOROQUINA:**

**Depósitos na córnea:** Um dos principais eventos adversos oculares de cloroquina e hidroxicloroquina é a ceratopatia, caracterizada por depósitos na córnea.<sup>(18)</sup> Esses depósitos são visíveis com o uso de um biomicroscópio<sup>(4)</sup> e possuem um padrão parecido com uma espinha semelhante à da *cornea verticillata* (figura 2), aparecendo como um brilho fino ou pigmento marrom no epitélio da córnea inferior.<sup>(3)</sup> Podem começar dentro de poucas semanas do início do tratamento<sup>(4,18)</sup> com doses comuns;<sup>(4)</sup> porém, a maioria dos pacientes é assintomática, sendo que menos de 50% dos pacientes afetados reclamam de sintomas visuais, como fotofobia, visão de halos ao redor de luzes ou visão borrada.<sup>(18)</sup>

**Retinopatia (degeneração macular):** Cloroquina e hidroxicloroquina podem causar toxicidade central da retina<sup>(3)</sup> irreversível<sup>(18,19)</sup> por um mecanismo desconhecido,<sup>(3)</sup> relacionada à dose cumulativa e à duração do tratamento.<sup>(18,19)</sup> A prevalência geral é de 7,5% em pacientes que utilizaram hidroxicloroquina por mais de cinco anos, o que aumenta para cerca de 20% após 20 anos de uso com doses de 4 a 5 mg/kg/dia e mais de 50% para pacientes utilizando doses de mais de 5 mg/kg/dia.<sup>(8)</sup> A retinopatia se manifesta como dano nos fotorreceptores e degeneração subsequente do epitélio pigmentar da retina, o que leva à maculopatia em olho de boi (mudanças na pigmentação da retina que levam a essa aparência) e perda permanente da visão.<sup>(18)</sup> A perda da visão pode ser periférica, com progressão para perda da visão central e distúrbios na visão das cores,<sup>(4)</sup> com os pacientes apresentando dificuldade em ler, com as palavras tendendo a desaparecer, visão de objetos pela metade, visão enevoada.<sup>(8)</sup> Raramente, efeitos como visão borrada são vistos mais cedo, quando doses maiores (500-700 mg/dia) são usadas. A retinopatia é séria quando a dose total é acima de 100 g e, em geral, desenvolve-se após um a três anos do início do tratamento, podendo ocorrer após seis meses.<sup>(4)</sup> Os fatores de risco para danos na re-

tina incluem doses diárias de 5 mg/kg ou mais (ou doses diárias acima de 2,3 mg/kg de peso corporal real), duração do tratamento maior que cinco anos, insuficiência renal, uso concomitante de outros fármacos com eventos adversos oculares (como tamoxifeno) e doença macular concomitante.<sup>(8,18,19)</sup>

**Manejo:** Por raramente afetar a visão, os depósitos na córnea não constituem uma causa para interromper o tratamento, mas são completamente reversíveis quando a medicação é interrompida.<sup>(3,18)</sup> Se houver suspeita de toxicidade ocular, o tratamento deve ser interrompido,<sup>(8,18,19)</sup> pois pode evitar maiores danos, mesmo sem reverter o dano causado.<sup>(3,18,19)</sup> Após a interrupção, as mudanças maculares ainda podem progredir, gerando mais danos.<sup>(4,18)</sup> Todos os pacientes que passarão por um tratamento em longo prazo devem ser avaliados por um oftalmologista periodicamente. Para aqueles que receberam cloroquina por um ano ou hidroxicloquina por cinco anos (ou antes, caso tenham outros fatores de risco), deve-se realizar, anualmente, triagem por sinais de retinopatia.<sup>(18,19)</sup> Embora não haja relatos de retinopatia em crianças e não haja evidência para rastrear as crianças por toxicidade pelo fármaco, diretrizes sugerem a triagem também em crianças com tratamento em longo prazo.<sup>(18)</sup> Os pacientes devem ser instruídos a prontamente procurar ajuda médica se sentirem uma diminuição na visão ou uma diminuição na adaptação da visão no escuro.<sup>(19)</sup>

### **CORTICOSTEROIDES:**

**Catarata:** O uso sistêmico de corticosteroides tem sido associado com o desenvolvimento de catarata.<sup>(3,4,8,18,19)</sup> A incidência de catarata varia amplamente dependendo do estudo citado, mas está entre 2,5% e 60%.<sup>(8)</sup> Cerca de 23% dos pacientes tratados com doses de 10 a 16 mg/dia de prednisona (ou equivalente) via oral por períodos de um ano ou mais desenvolveram catarata subcapsular posterior. A ocorrência estimada desse tipo de catarata em pacientes tratados com doses de mais de 16 mg/dia de prednisona por mais de um ano aumentou para mais de 70% durante o mesmo

período. Por outro lado, é improvável que pacientes que recebem doses de menos de 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente) desenvolvam catarata, assim como aqueles que fazem uso de corticosteroides em dias alternados têm menor risco.<sup>(4)</sup> Assim, os fatores de risco incluem doses maiores que 10 mg/dia de prednisona (ou equivalente), uso contínuo entre um e quatro anos e, possivelmente, a susceptibilidade individual. Esses fatores de risco são semelhantes para crianças e adultos e independentes da doença sendo tratada.<sup>(8)</sup>

**Coriorretinopatia serosa central:** Há relatos de coriorretinopatia serosa central (acúmulo de líquido debaixo da mácula) com o uso de corticosteroides orais. O uso em longo prazo de corticosteroides sistêmicos, até mesmo em doses baixas (equivalentes a 5 a 10 mg de prednisolona), pode causar coriorretinopatia, especialmente em pacientes acima de 50 anos.<sup>(8)</sup>

**Glaucoma:** Corticosteroides sistêmicos podem levar ao aumento da PIO e ao glaucoma,<sup>(3,8,19)</sup> embora seja menos comum do que com a administração tópica dessa classe.<sup>(4,18)</sup> Ainda assim, um estudo, publicado em 1997, demonstrou que o risco do aumento da PIO ou glaucoma de ângulo aberto aumentou com a dose e a duração do uso oral de corticosteroides em idosos.<sup>(18)</sup> Os efeitos dos corticosteroides sistêmicos sobre o glaucoma de ângulo aberto preexistente são geralmente leves,<sup>(4,8)</sup> sendo mais provável a ocorrência após um ano ou mais da administração sistêmica. O glaucoma é associado mais frequentemente com betametasona e dexametasona, menos frequentemente com prednisona e, com a menor frequência, com hidrocortisona e cortisona.<sup>(8)</sup>

**Papiledema e pseudotumor cerebral:** Já foi bem documentada a ocorrência de hipertensão intracraniana ou pseudotumor cerebral com papiledema a partir de corticosteroides sistêmicos,<sup>(4,8)</sup> principalmente com tratamento crônico.<sup>(4)</sup> O uso em longo prazo causou pseudotumor cerebral em menos de 2% de todos os casos induzidos por fármacos. Muitos corticosteroides têm sido envolvidos nesses casos, mas prednisona é o mais associado com essa condição.<sup>(8)</sup> A maioria dos casos relatados é com crianças.<sup>(4,8)</sup> Os pacientes geralmente apre-

sentam cefaleias e distúrbios visuais, como ambliopia ou diplopia. Em geral, os sintomas ocorrem após uma diminuição rápida na dose ou com a mudança para um corticosteroide diferente.<sup>(8)</sup>

**Manejo:** Qualquer paciente que precise fazer uso em longo prazo de corticosteroides deve ser acompanhado rotineiramente por um oftalmologista.<sup>(4,19)</sup> Se o paciente já tiver glaucoma, deve ser monitorado rotineiramente se receber corticosteroides sistêmicos.<sup>(4)</sup> As elevações na PIO são, muitas vezes, reversíveis após a interrupção da administração do corticosteroide; no entanto, nem sempre é o caso.<sup>(8)</sup> Se não for possível interromper o tratamento com corticosteroides, pode ser necessário tratamento para glaucoma com medicações ou mesmo cirurgia filtrante.<sup>(3,8)</sup> Em casos de pseudotumor cerebral, o tratamento empírico consiste no aumento da dose do corticosteroide e, a seguir, na redução gradual da dose durante um período prolongado de tempo.<sup>(8)</sup>

## **INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE (PDE5):**

### **SILDENAFILA, TADALAFILA, VARDENAFILA:**

**Alteração da visão das cores, alteração da percepção de luz, ambliopia, hiperemia conjuntival, dor ocular, fotofobia:** Coloração azul/esverdeada na visão, aumento do brilho nas imagens vistas, sensibilidade à luz e ambliopia são alterações visuais relacionadas à dose e têm sido relatadas por homens com disfunção erétil fazendo uso de sildenafil, ocorrendo somente ocasionalmente (3%) com doses de 25-50 mg, mais frequentemente (11%) com doses de 100 mg e em 40% ou mais com doses de 200 mg. Também são relatadas com doses acima das recomendadas (ou seja, acima de 200 mg três vezes ao dia) de sildenafil no tratamento de hipertensão pulmonar. São leves a moderadas,<sup>(4,8,19)</sup> raramente resultando em interrupção do uso do fármaco.<sup>(18,19)</sup> A visão borrada não interfere na acuidade visual.<sup>(4)</sup> Tais alterações provavelmente resultam da atividade farmacológica nos fotorreceptores secundária à inibição da 6-fosfodiesterase (PD6),<sup>(18,19)</sup> que controla os níveis de monofosfato cíclico de

guanosina (GMP cíclico) na retina,<sup>(3)</sup> gerando a visão borrada azulada ou uma sensibilidade aumentada à luz.<sup>(3,8)</sup> Enquanto a sildenafil é menos seletiva do que os outros inibidores de PDE5,<sup>(19)</sup> sendo dez vezes menos potente para PDE5 quando comparada com PDE6,<sup>(8)</sup> os dados de estudos clínicos controlados indicam que esses eventos adversos oculares ocorrem com todos os fármacos do grupo,<sup>(19)</sup> embora a frequência com os outros possa ser menor.<sup>(18)</sup> A incidência não está relacionada à idade,<sup>(4)</sup> mas com a concentração sanguínea. O pico dos eventos oculares geralmente ocorre dentro de 60 minutos e estes geralmente diminuem dentro de quatro horas após a ingestão da dose.<sup>(4,18)</sup>

**Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NOIAN):** Há muitos relatos de visão borrada persistente e perda visual causadas por NOIAN (uma neuropatia causada por insuficiência vascular e isquemia no nervo óptico) associadas com o uso de sildenafil,<sup>(8,18,19)</sup> assim como um pequeno número de casos associados à tadalafila e vardenafila.<sup>(18,19)</sup> Geralmente, as deficiências na visão se desenvolvem somente em um olho, dentro de 24 horas da ingestão do fármaco.<sup>(18)</sup> A maioria dos homens, embora não todos, possuíam fatores de risco anatômicos ou vasculares subjacentes, incluindo (mas não sendo limitado a) idade acima de 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e fumo.<sup>(8,18,19)</sup> Os dados disponíveis sugerem que a incidência anual de NOIAN na população geral de homens a partir de 50 anos é 2,5 a 11,8 casos por 100.000. Esse risco é aproximadamente dobrado com o uso recente (dentro de cinco tempos de meia-vida) de inibidores de PDE5.<sup>(8,19)</sup>

**Manejo:** Devem-se utilizar esses fármacos com cuidado em pacientes com retinite pigmentosa, pois uma pequena porcentagem desses pacientes pode ter distúrbios genéticos nas fosfodiesterases na retina e a segurança e eficácia não estão estabelecidas nessa população.<sup>(8,18)</sup> Os eventos adversos oculares causados pelos inibidores de PDE5 são totalmente reversíveis, até o momento.<sup>(4)</sup> Se houver algum sintoma visual persistente, deve-se encaminhar o paciente para consulta de rotina com oftalmologista;<sup>(1)</sup> porém, se ocorrer perda súbita da

visão ou diminuição da visão em um ou ambos os olhos, o paciente deve interromper o uso e contactar um médico imediatamente.<sup>(8,19)</sup> Também deve ser informado sobre o risco aumentado de NOIAN em indivíduos que já sofreram esse evento em um olho e os efeitos potenciais no desenvolvimento de NOIAN no segundo olho.<sup>(19)</sup> Deve-se informar o paciente sobre esses eventos em potencial quando dispensar o medicamento.<sup>(1)</sup>

### **ISOTRETINOÍNA:**

**Blefarconjuntivite:** Pode ter uma certa associação entre sua ocorrência e o uso do fármaco.<sup>(18)</sup> Tem sido relatada em 20% a 43% dos pacientes fazendo uso de isotretinoína (1 a 2 mg/kg).<sup>(8)</sup> Esse evento adverso pode ser relacionado à dose,<sup>(8,19)</sup> uma vez que pacientes utilizando 0,1 mg/kg não relataram qualquer evento adverso ocular.<sup>(8)</sup>

**Distúrbios visuais:** Há relatos de redução da acuidade visual ou visão borrada, visão em túnel, perda temporária da visão, visão dupla, fotofobia e distúrbio na visão de cores.<sup>(19)</sup> A alteração da adaptação à visão no escuro é um dos responsáveis pela maioria dos relatos de eventos adversos certamente associados com isotretinoína.<sup>(18)</sup> Além disso, há provável associação da isotretinoína com perda permanente da adaptação ao escuro,<sup>(18,19)</sup> que ocorreu raramente,<sup>(19)</sup> e diminuição reversível da visão das cores.<sup>(18)</sup>

**Olhos secos:** A ocorrência de olhos secos é um dos responsáveis pela maioria dos relatos certamente associados com isotretinoína.<sup>(18)</sup> Olhos secos ou irritados são relatados em cerca de um terço dos pacientes, tanto em estudos clínicos quanto em farmacovigilância pós-comercialização.<sup>(8)</sup> A isotretinoína está associada à disfunção grave da glândula meibomiana (responsável pela produção de lipídios que reduzem a evaporação das lágrimas) e exerce um efeito de desidratação das mucosas, o que gera olhos secos.<sup>(3)</sup> Ainda, pode ocorrer uma redução na tolerância a lentes de contato durante e após o tratamento.<sup>(8)</sup>

**Opacidade da córnea:** São consideradas como tendo certa associação ao uso de isotreti-

noína,<sup>(18)</sup> pois há relatos da sua ocorrência com o tratamento, sendo mais frequente em pacientes que receberam doses altas e com distúrbios de queratinização.<sup>(8)</sup> As opacidades são depósitos subepiteliais difusos, finos, de coloração branca a cinza, que podem ocorrer em vários padrões envolvendo as partes centrais e periféricas da córnea. Podem variar de centenas a milhares de depósitos. O risco de sequelas em longo prazo não é conhecido;<sup>(19)</sup> mesmo assim, após a interrupção do tratamento, a resolução completa costuma acontecer em seis a sete semanas.<sup>(8,19)</sup>

**Manejo:** Qualquer problema visual que se desenvolva durante o tratamento deve ser monitorado cuidadosamente. Os eventos adversos costumam desaparecer com uma redução na dose e geralmente são reversíveis após a interrupção do tratamento.<sup>(19)</sup>

### **Conclusão:**

Fármacos orais comumente utilizados podem afetar diversas partes do olho, como retina, córnea, cristalino e nervo óptico, levando a eventos adversos que podem variar de leves e passageiros até graves e comprometedores da visão. Se o paciente apresentar qualquer sintoma ocular sem explicação, devem-se considerar os fármacos em uso como causa possível, recomendando-se a consulta com um oftalmologista.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ  
CIM FORMANDO - Edição nº 01 - Ano XX - 2023

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.  
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200  
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311  
Karin Juliana Bitencourt Zarus - CRF-PR 15.619  
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan  
Twitter: [twitter.com/cimcrfpr](https://twitter.com/cimcrfpr)

## REFERÊNCIAS

1. AHMAD, R.; MEHTA, H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Aust Prescr*, v.44, n.4, p.129-136, ago. 2021. Disponível em: <<https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/the-ocular-adverse-effects-of-oral-drugs>>. Acesso em 03 nov. 2022.
2. DELLABELLA, A.; ANDRES, J. Ophthalmic toxicities of systemic drug therapy. *US Pharm.*, v.40, n.6, p.HS19-HS24, 2015. Disponível em: <<https://www.uspharmacist.com/article/ophthalmic-toxicities-of-systemic-drug-therapy>>. Acesso em 03 nov. 2022.
3. BAINS, U.K. et al. Ocular pharmacology. In: BRUNTON, L.L.; KNOLLMAN, B. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 14. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p.1453-1473.
4. ABEL, S.R.; SORENSEN, S.J. Eye disorders. In: ZEIND, C.S.; CARVALHO, M.G. *Applied therapeutics*. The clinical use of drugs. 19. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. p.1148-1169.
5. KHAZAENI, L.M. Amblyopia. Sep.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/eye-defects-and-conditions-in-children/amblyopia>>. Acesso em 10 nov. 2022.
6. BRADY, C.J. Blurred vision. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/symptoms-of-ophthalmologic-disorders/blurred-vision>>. Acesso em 10 nov. 2022.
7. KHAZAENI, L.M. Cataract. Sep.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/cataract/cataract>>. Acesso em 10 nov. 2022.
8. MERATIVE. *Merative™ Micromedex® Drugdex®*. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 12 dez. 2022.
9. BRADY, C.J. Diplopia (double vision). Sep.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/symptoms-of-ophthalmologic-disorders/diplopia>>. Acesso em 10 nov. 2022.
10. RHEE, D.J. Overview of glaucoma. Sep.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/glaucoma/overview-of-glaucoma>>. Acesso em 10 nov. 2022.
11. RHEE, D.J. Angle-closure glaucoma (closed-angle glaucoma). Sep.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/glaucoma/angle-closure-glaucoma>>. Acesso em 10 nov. 2022.
12. RHEE, D.J. Primary open-angle glaucoma. Sep.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/glaucoma/primary-open-angle-glaucoma>>. Acesso em 21 dez. 2022.
13. CHEN, J.J. Optic neuritis. Oct.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/optic-nerve-disorders/optic-neuritis>>. Acesso em 22 dez. 2022.
14. CHEN, J.J. Toxic and nutritional optic neuropathies. Oct. 2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/professional/eye-disorders/optic-nerve-disorders/toxic-and-nutritional-optic-neuropathies>>. Acesso em 24 jan. 2023.
15. LUSTIG, L.R. Nystagmus. Sep.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/inner-ear-disorders/nystagmus>>. Acesso em 10 nov. 2022.
16. CHEN, J.J. Papilledema. Oct.2022. In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/optic-nerve-disorders/papilledema>>. Acesso em 22 dez. 2022.
17. SILBERSTEIN, S.D. Idiopathic intracranial hypertension (benign intracranial hypertension; intracranial venous hypertension; pseudotumor cerebri). In: PORTER, R.S. (Ed). *Merck Manual*. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/headache/idiopathic-intracranial-hypertension>>. Acesso em 22 dez. 2022.
18. SWEETMAN, S.C. (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 12 dez. 2022.
19. COBAUGH, D.J. (Ed). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2022.
20. VISLISEL, J. Cornea verticillata. In: UNIVERSITY OF IOWA. *EyeRounds*. Iowa City: University of Iowa, 2022. Disponível em: <<https://webeye.ophth.uiowa.edu/eyeforum/atlas/pages/Verticillata/index.htm>>. Acesso em 15 fev. 2023.
21. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Consultas Medicamentos*. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em 16 fev. 2023.