

## Artigo original

# Alterações oculares após nebulização com brometo de ipratrópio.

Ocular alterations after nebulized ipratropium bromide.

Ricardo Gomes Valente<sup>1</sup>, Denise Duprat Neves<sup>2</sup>.

## RESUMO

**Introdução:** O brometo de ipratrópio, medicamento derivado da atropina, é bastante utilizado na prática médica, com a finalidade de reduzir o broncoespasmo. Poucos são seus efeitos colaterais, mas pode levar ao desenvolvimento do glaucoma e, conseqüentemente, ao risco de cegueira. O objetivo foi verificar se existe alteração da pressão intra-ocular (PIO), ou da acuidade visual, após nebulização com brometo de ipratrópio, em adultos jovens, sem alteração ocular prévia. **Metodologia:** Estudo experimental utilizando voluntários saudáveis (alunos do curso de Medicina) que aceitassem participar da pesquisa. Foram excluídos aqueles com alterações oculares previamente identificadas, especialmente hipertensão ocular no exame basal, e cardiopatia grave. Os indivíduos foram submetidos à avaliação da acuidade visual e à medida da PIO, com tonômetro Carl Zeiss AT 020, antes e trinta minutos após a nebulização de uma solução contendo 1 mL de brometo de ipratrópio em 5 mL de soro fisiológico. As medidas da pressão ocular, antes e após a nebulização, foram comparadas. **Resultados:** Foram avaliados 60 indivíduos, sendo 51,7% do sexo feminino, com idade variando entre 21 e 33 anos. Excluímos um indivíduo por apresentar PIO inicial elevada. Não houve relato de borramento da visão, xerofthalmia ou alteração da medida da acuidade visual. Todos apresentaram uma PIO dentro da normalidade no exame pós NBZ, não havendo diferença significativa entre as medidas. **Conclusão:** O uso de brometo de ipratrópio, por meio de nebulização, não apresenta alterações oculares significativas em pacientes jovens sem lesão diagnosticada previamente.

**Descritores:** hipertensão ocular; ipratrópio; nebulizadores e vaporizadores.

## ABSTRACT

**Introduction:** Ipratropium bromide, is an anticholinergic drug, derived from atropine, very common used to decrease bronchospasm in clinical practice. Few adverse effects have been described such as: blurred vision; dry mouth and increased intra ocular pressure (IOP) that can lead to precipitation or worsening the narrow angle glaucoma and finally blindness. The objective was to verify variations in the intraocular pressure or visual acuity after inhaled ipratropium bromide in healthy young adult. **Methodology:** An experimental study was performed with voluntary medical students during the year of 2005. All subject signed a consent permission to participate in the study. Previous visual dysfunction and severe cardiac disease were excluding factor. All were submitted to visual acuity and intra ocular pressure (IOP) measurement, using a Carl Zeiss AT 020 tonometer, before and 30 minutes after inhaled ipratropium bromide in a saline solution. **Results:** Sixty students from 21 to 33 years old, were included in the study, 51.7% were female. We just excluded one person for having a high IOP. We did not observe blurred vision, dry mouth or variation in visual acuity. They all have a normal IOP after inhaled ipratropium bromide without a significant intra ocular pressure difference. **Conclusion:** There are non adverse effects in intraocular pressure after inhaling ipratropium bromide, when considering the use in young adult healthy person.

**Keywords:** ocular hypertension; ipratropium; nebulizers and vaporizers.

1. Médico formado pela Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

2. Prof. Adjunto da Disciplina Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO.

Trabalho realizado no Serviço de Pneumologia e Oftalmologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO. Monografia apresentada à Escola de Medicina e Cirurgia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisição parcial para conclusão do curso de Graduação em Medicina do primeiro autor. Não existe conflito de interesses nem fomento à pesquisa.

**Endereço para correspondência:** Ricardo Gomes Valente. Rua Mariz e Barros, 775 (9º Enfermaria), Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP: 20270-901. Tels: 55 21 2264 5015, e-mail: rgvalente@uol.com.br

Recebido em 19/09/2007 e aceito em 07/12/2007, após revisão.

## INTRODUÇÃO

Os fármacos podem alcançar os pulmões pelas vias inalatória, oral ou parenteral. Com frequência prefere-se a via inalatória porque o medicamento é levado diretamente para o tecido-alvo, as vias aéreas, e torna-se efetivo em doses que não causam efeitos adversos sistêmicos significativos. A forma de administração de medicamentos por esta via pode ser realizada por meio de diversos mecanismos, como a nebulização, sob a forma de *spray* ou pela aspiração de pó seco (utilizando diferentes dispositivos de liberação).

O sistema nervoso simpático e o parassimpático estão intimamente relacionados ao controle do tônus brônquico. Medicamentos que interferem nestes mecanismos são amplamente utilizados na terapêutica médica. Os anticolinérgicos, que bloqueiam a ação do parassimpático, são indicados com a finalidade de reduzir o broncoespasmo, manifestação bastante freqüente na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).<sup>1,2</sup>

Atualmente dois medicamentos se destacam, dentre os anticolinérgicos, no tratamento de doenças pulmonares, ambos de uso inalatório. Destacamos o brometo de ipratrópio, medicamento derivado da atropina, de uso já consagrado, e o brometo de tiotrópio, mais novo, com ação mais prolongada.<sup>3,4</sup> Poucos são os seus efeitos colaterais, dentre eles as palpitações, alterações visuais, xeroftalmia, alterações da motilidade gastrointestinal, retenção urinária, boca seca, náuseas e vômitos. Também foi descrito aumento da pressão intra-ocular (PIO) e glaucoma, além de outras alterações oculares.<sup>2,3,5</sup>

A hipertensão ocular é definida como um aumento na PIO acima de 21mmHg, em duas ocasiões consecutivas, na ausência de lesão granulomatosa detectável.<sup>6</sup> O grande problema envolvendo o aumento da pressão intra-ocular é o perigo de desenvolvimento do glaucoma e, conseqüentemente, o risco maior em evoluir para a cegueira.<sup>6,7</sup>

Apesar das alterações oculares serem raramente descritas, habitualmente como relato de caso, podem ser uma grave complicação do uso do brometo de ipratrópio, especialmente quando administrado por nebulização, devido ao efeito sistêmico ou direto do material inalado sobre o olho.<sup>8,9</sup>

O objetivo deste estudo foi verificar se existe alteração da acuidade visual e da pressão ocular após nebulização com brometo de ipratrópio em indivíduos jovens e saudáveis.

## METODOLOGIA

Foi realizado um estudo experimental utilizando voluntários saudáveis. O estudo foi desenvolvido no ambulatório dos serviços de Pneumologia e de Oftalmologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), no período de maio a novembro de 2005.

O projeto que originou a pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG, após receber, analisar e emitir parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa.

Foram convidados a participar do estudo todos os alunos cursando o internato (alunos do 10º, 11º e 12º períodos) em Medicina da UNIRIO durante o ano de 2005, que aceitaram participar da pesquisa, assinando um termo de consentimento livre e esclarecido. Como critérios de exclusão, utilizamos a presença de hipertensão ocular previamente identificada ou cardiopatia grave.

A nebulização foi feita com oxigênio, utilizando-se máscara plástica I-205/06 com uma solução contendo 1mL de brometo de ipratrópio diluído em 5mL de soro fisiológico.

Os indivíduos foram submetidos à medida da pressão intra-ocular, com tonômetro Carl Zeiss AT 020 para lâmpada de fenda - SL 120, usando colírios anestésicos (cloridrato de proximetacaína 0,5% - 1 gota em cada olho) e corantes em bastão (fluoresceína sódica 1%), antes e trinta minutos após a nebulização. A acuidade visual estática foi avaliada, por meio da tabela de optótipos com letras (Snellen), antes e trinta minutos após a nebulização.

Foram calculadas a freqüência das variáveis nominais, as medidas centrais e de dispersão e a amplitude das variáveis contínuas, para a apresentação das características da amostra e das variáveis estudadas. As medidas da pressão ocular, antes e após a nebulização, foram comparadas pelo teste de Wilcoxon. Foi fixado em 0,05 o valor de "p" (=0,05) para a rejeição da hipótese de nulidade, em teste bilateral.

## RESULTADOS

Foram avaliados 60 alunos do curso de Medicina: metade deles estava no 12º período, 31,7% no 11º período e o restante (18,3%) no 10º período. Os alunos estavam freqüentando diferentes serviços: 23 (38,3%) em Cirurgia, 20 (33,3%) em Clínica Médica, 9 (15%) em Pediatria e 8 (13,3%) em Gineco-obstetria.

Exluímos apenas um indivíduo por apresentar PIO inicial elevada, de 21mmHg. Somente 5% tinham alterações cardíacas leve, que não os impediu de seguir no protocolo, caracterizadas por prolapso da válvula mitral (n=3), associado, em um deles, a hipertensão arterial sistêmica controlada. Dois outros alunos declararam ter asma brônquica.

Trinta e uma pessoas (51,7%) eram do sexo feminino e a idade variou entre 21 e 33 anos. A média e mediana de idade foram de 24 anos.

Sessenta e cinco por cento dos estudantes tinham alguma alteração da acuidade visual, sendo 26 portadores de astigmatismo e/ou miopia, não obrigatoriamente associadas, apesar dessa associação ser comum, e 4 estudantes apresentavam hipermetropia associada à miopia ou astigmatismo (tabela 1).

Tabela 1 – Número e percentual de alunos com alterações visuais.

Tipo de alteração visual n= 39	Número de alunos	Percentual de alunos
Astigmatismo	10	25,6
Astigmatismo + hipermetropia	3	7,7
Astigmatismo + miopia	13	33,3
Miopia	12	30,8
Miopia + hipermetropia	1	2,6

Com relação à acuidade visual, todos apresentavam visão normal (20/20), antes e após a nebulização, alguns com uso de lentes corretoras. Não houve relato de alteração visual, como borramento da visão, ou qualquer outra queixa.

A tabela 2 mostra as medidas centrais e de dispersão da pressão intra-ocular, antes e após a nebulização com o brometo de ipratrópio, respectivamente, no olho direito (OD) e esquerdo (OE).

Tabela 2 – Medidas centrais e amplitude da pressão intra-ocular antes e após a nebulização com brometo de ipratrópio.

	PIO antes nebulização (mmHg)		PIO após nebulização (mmHg)	
	MÉDIA ± DP	Min – Max	MÉDIA ± DP	Min – Max
	Mediana	percentil 25-75	Mediana	percentil 25-75
Olho Direito (OD)	13,14 ± 2,04	ago/19	12,69 ± 2,42	ago/20
<i>p</i> =0,0402	13	dez/14	13	nov/14
Olho Esquerdo (OE)	13,25 ± 2,01	set/18	12,88 ± 2,27	ago/20
<i>p</i> =0,0959	13	dez/14	13	dez/14

Todos os alunos tinham PIO dentro da normalidade após a nebulização com o brometo de ipratrópio. Não ocorreu aumento significativo da PIO após a nebulização, havendo até uma redução da pressão intra-ocular, significativa, no OD (*p*= 0,04).

## DISCUSSÃO

O brometo de ipratrópio é um agente anticolinérgico amônio quaternário derivado da atropina, com propriedades anticolinérgicas e com alta bronco-seletividade. Quando utilizado pela via inalatória, é tão efetivo quanto a atropina, mas com ação mais prolongada e com menos efeitos colaterais. Em pacientes asmáticos estáveis, tem ação broncodilatadora tão potente quanto os agentes beta 2 adrenérgicos e, na DPOC, é mais potente do que estes.<sup>10</sup> Seu uso associado ao beta 2 adrenérgico tem sido recomendado, pois aumenta o nível e a duração da broncodilatação. Tem papel de destaque, ainda, no tratamento do broncoespasmo causado por estímulo específico, como ar frio e exercício, sendo o indicado para o uso inadvertido de beta-bloqueador adrenérgico.<sup>1,10</sup>

A administração por via inalatória garante um efeito restrito à estrutura brônquica, sendo pouco absorvido; contudo, mesmo assim, ainda é possível observar efeitos anticolinérgicos sistêmicos, devendo ser utilizado com cuidado em pacientes com glaucoma, hipertrofia prostática, retenção urinária e oclusão intestinal.<sup>1,6,10</sup> Chamamos a atenção para o fato do uso de medicamentos por via inalatória, especialmente por

nebulização, poder atingir o olho. Os efeitos adversos para os olhos parecem ser mais significativos quando o ipratrópio é associado a um beta 2 adrenérgico,<sup>8,11</sup> o que é bastante comum na prática clínica, devido ao efeito sinérgico entre estas substâncias para o tratamento da obstrução brônquica.<sup>2,3</sup> Apesar da existência de diversos mecanismos de liberação de medicamentos por via inalatória, o uso de nebulizadores ainda é bastante utilizado em nosso meio.

Com relação às manifestações oculares, já foram descritos casos isolados de midríase, aumento da pressão intra-ocular, glaucoma de ângulo estreito, dor ocular, xeroftalmia, visão “enevoada”, dilatação da pupila, halos visuais ou imagens coloridas em associação a eritema ocular. Estes relatos geralmente são apresentados como casos isolados,<sup>7-9,12-14</sup> não sendo comuns os estudos de investigação que avaliam esta possibilidade de modo rotineiro.

Não encontramos diferença significativa entre a acuidade visual nem entre os valores da PIO, antes e após a nebulização com ipratrópio, cabendo destacar que a PIO no olho direito foi até, em média, menor (*p*=0,04) no exame após a nebulização. Todos os valores encontrados estavam dentro da faixa de normalidade.

Assim como em nosso estudo, Kalra e cols<sup>11</sup> (estudando adultos) e Watson e cols<sup>15</sup> (avaliando crianças entre 6 e 17 anos), não pu-

deram demonstrar aumento da pressão ocular após o uso do brometo de ipratrópio, apesar do primeiro estudo ter obtido resultado positivo em pacientes com glaucoma do ângulo estreito (mas não naqueles com ângulo aberto e no grupo controle) quando o anticolinérgico foi associado ao beta 2 agonista. Nestes estudos, a nebulização foi realizada com máscara facial, utilizando brometo de ipratrópio, com ou sem adição de sulfato de albuterol, ou solução salina, de modo duplo cego e randomizado. Nas crianças, não foi observada alteração da pressão intra-ocular, de tamanho ou resposta da pupila, 30 minutos após a nebulização.

A detecção das alterações oculares pode ser diagnosticada em tempos variados após a nebulização; no entanto, em estudos específicos para detectar o aumento da PIO, esta já é notada após 30 minutos.<sup>11,15</sup> Devido a este fato, escolhemos este intervalo de tempo para as nossas avaliações, por ser o menor tempo necessário para detectar possível alteração. Em alguns, testados novamente após 60 minutos, também não foi detectada alteração significativa (dados não mostrados).

Visando diminuir o surgimento destas complicações, em especial o aumento da PIO, tem sido sugerido que todos devem evitar direcionar o vapor para os olhos e mantê-los fechados durante a nebulização. É importante orientar sobre o uso correto da máscara (bem ajustada) ou do “cachimbo” (*hand-held nebulizer*), evitando-se a deposição direta nos olhos, o que parece ser mais importante do que a ação produzida por efei-

to sistêmico. Em pacientes com possíveis problemas conhecidos, recomenda-se o uso de óculos protetores (tipo os utilizados para natação) ou o uso dos medicamentos por meio de *spray* com espaçador. Naqueles sabidamente portadores de glaucoma, o tratamento deste deve ser continuado e/ou utilizado, preventivamente, antes do procedimento. O uso em separado dos fármacos também pode ser útil para evitar os efeitos indesejáveis.<sup>8,11</sup>

É importante também conhecermos os indivíduos com maior risco de desenvolver a doença. No momento da alta, os pacientes devem ser orientados sobre os sintomas do glaucoma, como visão borrada, halos, vermelhidão dos olhos, especialmente se associados a cefaléia unilateral e náuseas.<sup>6,7</sup>

O risco de desenvolver glaucoma aumenta à medida que aumenta a PIO, chegando a 25% de prevalência quando a pressão é maior do que 30mmHg. O aumento da pressão intra-ocular danifica diretamente as fibras nervosas em sua passagem através da lâmina cribrosa, porção perfurada da esclera por onde passam os axônios das células ganglionares da retina.<sup>6,7,16</sup>

O glaucoma caracteriza-se por ser uma doença bilateral, porém não simétrica, acometendo principalmente indivíduos adultos, sendo que uma em cada 100 pessoas acima dos 40 anos poderá desenvolver a doença. Ocorre lesão no disco óptico e perda de campo visual, associada ou não a aumento da pressão intra-ocular (16% podem não apresentar PIO elevada). Assim sendo, para o seu diagnóstico são necessários outros exames além da tonometria, como a campimetria e a oftalmoscopia.<sup>6,16</sup>

A tonometria é o método de escolha, em estudos populacionais, na avaliação da pressão intra-ocular. É

baseado na força necessária para aplainar a córnea ou no grau de indentação produzido por uma determinada força. A faixa de normalidade da pressão intra-ocular situa-se entre 11 e 21mmHg, sendo mais elevada em idosos.<sup>6</sup>

A apresentação mais freqüente é o glaucoma primário de ângulo aberto. Os principais fatores de risco são: idade avançada, raça negra, sexo feminino, história familiar da doença, uso de esteróides, miopia, alterações do globo ocular (como a espessura da lente) e oclusão da veia central da retina.<sup>8,17,18</sup>

Apesar de não fazer parte do escopo deste estudo, cabe comentar a observação de que mais de 60% dos estudantes tinham alguma alteração da acuidade visual, sendo 23 portadores de astigmatismo e/ou miopia. Alguns trabalhos realizados com estudantes universitários demonstram que o tempo gasto com estudo pode levar à progressão da miopia.<sup>19-22</sup> Outro fator envolvido na progressão da miopia em adultos jovens foi descrito por Lin e cols,<sup>23</sup> que demonstraram, em estudo longitudinal com estudantes de Medicina, que a miopia reduz sua progressão após a infância, mas que o alongamento do globo ocular passa a ser o principal responsável pelo aumento deste erro de refração. Ambos os fatores podem ser os responsáveis pela elevada prevalência destas alterações na população estudada.

Podemos concluir que o uso do brometo de ipratrópio isolado, por meio de nebulização, não acarreta aumento da pressão ocular em pessoas jovens sem doença ocular prévia. No entanto, a possibilidade de doença ocular (especialmente o glaucoma) aumenta nos extremos da idade e estudos em crianças e nos idosos são necessários para melhor quantificar este problema.

## REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998;53:137-47.
2. Gross NJ, Skorodin MS. Anticholinergic, Antimuscarinic Bronchodilators. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:856-70.
3. Pakes GE, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Ipratropium bromide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma and chronic bronchitis. *Drugs*. 1980;20:237-66.
4. Summers QA, Tarala RA. Nebulized ipratropium in the treatment of acute asthma. *Chest*. 1990;97:425-9.
5. Tashkin DP, Bleecker E, Braun S, Campbell S, DeGraff AC Jr., Hudgel DW, et al. Results of a multicenter study of nebulized inhalant bronchodilator solutions. *Am J Med*. 1996;100(1A):62S-9S.
6. Kanski JJ. Glaucoma In: Kanski JJ, editor. *Oftalmologia Clinica*. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004. p. 217-8.
7. Maier PC, Funk J, Schwarzer G, Antes G, Falck-Ytter YT. Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J*. 2005;331(7509):120-1.
8. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department *Ann Emerg Med*. 1994;23(4):884-7.
9. De Saint JM, Bourcier J, Borderie V, Moldovan M, Touzeau O, Laroche L. Acute closure-angle glaucoma after treatment with ipratropium bromide and salbutamol aerosols. *J Fr Ophtalmol*. 2000;23(6):603-5.
10. Gross NJ. Safety and side effects of anticholinergic bronchodilators. . In: Gross NJ, editor. *Anticholinergic therapy of airways disease*: N. Gross; 1993. p. 116-27.
11. Kalra L, Boné MF. The effect of nebulized bronchodilator therapy on intraocular pressures in patients with glaucoma. *Chest* 1988;93(4):739-41.
12. Lellouche N, Guglielminotti J, de Saint-Jean M, Alzieu M, Maury E, Offenstadt G. [Acute glaucoma in the course of treatment with aerosols of ipratropium bromide and salbutamol]. *Presse Med*. 1999;28(9):1017.
13. Humphreys DM. Acute angle closure glaucoma associated with nebulised ipratropium bromide and salbutamol. *Br Med J*. 1992;304(6822):320.
14. Papalkar D, Sharma NS, Ooi JL, Sharma S, Francis IC. Pupil blown by a puffer. *Lancet*. 2004;364(9432):415.
15. Watson WTA, Shuckett P, Becker AB, Simons ER. Effect of nebulized Ipratropium Bromide on ocular pressure in children. *Chest* 1994;105(5):1439-41.
16. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group, Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, Zeyen T, Cunha-Vaz J, et al. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. . *Ophthalmology*. 2007;114(1):3-9.
17. Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma:

- classification and application. *J Glaucoma*. 2007;16(4):406-18.
18. Loyo-Berrios NI, Blustein JN. Primary-open glaucoma and myopia: a narrative review. *WMJ*. 2007;106(2):85-9.
  19. Kinge B, Midelfart A, Jacobsen G, Rystad J. The influence of near-work on development of myopia among university students. A three-year longitudinal study among engineering students in Norway. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(1):26-9.
  20. Loman J, Quinn GE, Kamoun L, Ying GS, Maguire MG, Hudesman D, et al. Darkness and near work: myopia and its progression in third-year law students. *Ophthalmology*. 2002;109(5):1032-8.
  21. Jiang BC, Schatz S, Seger K. Myopic progression and dark focus variation in optometric students during the first academic year. *Clin Exp Optom*. 2005;88(3):153-9.
  22. Hepsen IF, Evereklioglu C, Bayramlar H. The effect of reading and near-work on the development of myopia in emmetropic boys: a prospective, controlled, three-year follow-up study. *Vision Res*. 2001;41(19):2511-20.
  23. Lin LL, Shih YF, Lee YC, Hung PT, Hou PK. Changes in ocular refraction and its components among medical students—a 5-year longitudinal study. *Optom Vis Sci*. 1996;73(7):495-8.