

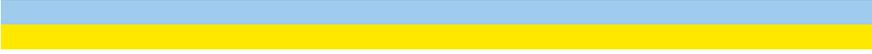
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Glaucoma agudo iatrogénico

Catarina Isabel Alves Costa

M





GLAUCOMA AGUDO IATROGÉNICO

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Catarina Isabel Alves Costa

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: catarina.icosta97@gmail.com

Orientador: Professor Doutor João Nuno Melo Beirão

Assistente Hospitalar Graduado de Oftalmologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto - Hospital de Santo António

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Porto, maio de 2021

Carolina Costa

Assinatura do Estudante

João Nuno Rebelo Bizarro

Assinatura do Orientador

Porto, 29 de Maio 2021

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o Prof. Dr. João Nuno Melo Beirão, por toda a dedicação, disponibilidade e exigência, essenciais para a realização desta dissertação.

RESUMO

Introdução: O glaucoma é uma neuropatia ótica multifatorial provocada por perda de fibras nervosas óticas, sendo a principal causa mundial de cegueira irreversível. Geralmente, mas não obrigatoriamente, está associado a um aumento da pressão intraocular e pode ser classificado, entre outras formas, segundo a identificação de uma causa em primário ou secundário, segundo a anatomia do ângulo iridocorneano em glaucoma de ângulo fechado ou de ângulo aberto e segundo o tempo de desenvolvimento em agudo ou em crônico.

Objetivos: Realizar uma revisão bibliográfica sobre as causas iatrogênicas de glaucoma agudo.

Desenvolvimento: O glaucoma agudo iatrogênico é, geralmente, mas não em exclusivo, um glaucoma agudo de ângulo fechado que se manifesta com sintomatologia mais marcada, como dor ocular súbita, olho vermelho, visão turva e cefaleias, em que o diagnóstico e o tratamento imediato são imperativos para que não ocorra perda permanente da visão. A iatrogenia do glaucoma agudo pode surgir como consequência da administração sistêmica ou tópica de determinados fármacos, de procedimentos médicos ou cirúrgicos. Os principais mecanismos subjacentes são o bloqueio pupilar ou o deslocamento anterior do diafragma íris-cristalino.

Conclusão: Considerando a possível irreversibilidade do quadro clínico em caso de glaucoma agudo iatrogênico, o reconhecimento da sintomatologia e o pedido de colaboração atempado a um médico oftalmologista, é de extrema importância. A identificação da etiologia é essencial, uma vez que o tratamento é definido de acordo com o mecanismo subjacente, sendo que, na maioria das vezes, inclui a remoção do agente causador.

Palavras-chave: *Glaucoma agudo, Iatrogenia farmacológica, Glaucoma induzido por fármacos, Glaucoma induzido por esteroides, Glaucoma iatrogênico não farmacológico.*

ABSTRACT

Introduction: Glaucoma is a multifactorial optic neuropathy, caused by the loss of optical nerve fibers, and is the most common cause of irreversible blindness. It is usually, but not mandatorily, associated to an increase in the intraocular pressure, and it can be classified, among others, accordingly to the cause as primary or secondary, accordingly to the iridocorneal angle as closed angle glaucoma and open angle glaucoma, and accordingly to the development time as acute or chronic glaucoma.

Objectives: To perform a literature review on the iatrogenic causes of acute glaucoma.

Development: Acute iatrogenic glaucoma is usually a closed angle glaucoma which presents itself with pronounced symptoms such as sudden ocular pain, red eye, blurred vision and headache; the diagnosis and immediate treatment are urgent to avoid permanent loss of vision. It can arise as a consequence of the systemic or topic administration of drugs or due to medical or surgical procedures. The main underlying mechanisms are pupillary block and anterior displacement of the lens-iris diaphragm.

Conclusion: Due to the possible irreversibility of the clinical condition of iatrogenic acute glaucoma, the recognition of the symptoms and requesting collaboration to an ophthalmologist promptly is extremely important. It is essential to identify the cause, since the treatment will be defined accordingly to the underlying mechanism, that will, usually, include the removal of the responsible agent.

Keywords: *acute glaucoma, iatrogenic, drug-induced glaucoma, steroid induced glaucoma, non drug-induced glaucoma.*

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatório Não Esteroide

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

GAAF – Glaucoma Agudo de Ângulo Fechado

GPAA – Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

HTA – Hipertensão Arterial

ISRS – Inibidor seletivo da recaptção da serotonina

LASER - *Light amplification by stimulated emission of radiation*

PIO – Pressão intraocular

Índice

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO.....	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE ABREVIATURAS	iv
LISTA DE FIGURAS	vi
MATERIAL E MÉTODOS	vii
INTRODUÇÃO.....	1
Glaucoma	1
Glaucoma de Ângulo Aberto	1
Glaucoma de Ângulo Fechado.....	3
Diagnóstico de glaucoma	4
GLAUCOMA AGUDO IATROGÉNICO.....	5
IATROGENIA FARMACOLÓGICA	5
1. Esteroides	5
2. Antibióticos.....	8
3. Fármacos oculares	9
4. Fármacos do Sistema Nervoso Central	12
6. Fármacos do Sistema Cardiovascular	16
7. Fármacos do Sistema Gastrointestinal	17
8. Fármacos do Sistema Urinário.....	17
9. Fármacos do Sistema Hematopoiético	18
10. Fármacos do Sistema Imunitário	19
11. Fármacos associados à anestesia geral.....	19
12. Suplementos alimentares	20
13. Outros	20
IATROGENIA NÃO FARMACOLÓGICA	22
1. Posicional	22
2. Processos radiológicos.....	22
3. Hemodiálise	23
4. Outros	23
CONCLUSÃO.....	24
BIBLIOGRAFIA	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Drenagem do humor aquoso em olho com glaucoma primário de ângulo aberto.

Figura 2: Drenagem do humor aquoso em olho com glaucoma primário de ângulo fechado.

Figura 3: Disco ótico de um olho normal (a) e de um olho com glaucoma (b) – ambos olhos direitos. Em (b), há um aumento da espessura principalmente no lado temporal, com escavação marcada.

Figura 4: Mecanismo de fecho do ângulo iridocorneano e de miopia induzido por fármacos derivados de sulfanamidas.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração deste artigo de revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa de artigos científicos sobre glaucoma agudo iatrogénico na base de dados bibliográfica *PubMed*, limitada a publicações escritas em inglês, sem limite temporal de publicação. Para tal, foi utilizada uma lista de palavras-chave em inglês, nomeadamente *glaucoma*, *angle closure*, *iatrogenic glaucoma*, *drug-induced glaucoma* e *ocular adverse effects*. Foram, ainda, analisadas publicações referenciadas nos artigos selecionados na pesquisa original. Foram excluídos artigos relativos à idade pediátrica ou relacionados com outros tipos de glaucoma.

INTRODUÇÃO

Glaucoma

Glaucoma define-se como um conjunto de neuropatias óticas caracterizadas por uma degeneração progressiva das células ganglionares da retina, cuja fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida. Atualmente, é a causa mais comum de cegueira irreversível a nível mundial, sendo a segunda causa a nível europeu. Estima-se que, na Europa, a prevalência de glaucoma é de 2,93% em indivíduos entre os 40 e 80 anos, atingindo os 10% em doentes com idade superior a 90 anos. No entanto, por ser uma doença muitas vezes assintomática, estes números possam ser subestimados.^{1,2}

O glaucoma pode ser classificado, de acordo com a fisiopatologia, em duas grandes categorias: o glaucoma de ângulo aberto e o glaucoma de ângulo fechado. Ambos podem ser doenças primárias, se não houver identificação de uma causa, ou secundárias a trauma, tumores, inflamação, iatrogenia como fármacos, entre outros.³

Glaucoma de Ângulo Aberto

O glaucoma de ângulo aberto é frequentemente crónico e é a forma mais comum de glaucoma. Apesar da fisiopatologia não ser completamente clara, sabe-se que o nível de pressão intraocular (PIO) está relacionado com a morte das células ganglionares da retina. Os valores da PIO são considerados normais quando oscilam entre 10 e 21 mmHg e estes são determinados pelo balanço entre a produção de humor aquoso pelo corpo ciliar e a sua drenagem, que pode ser feita por duas vias: a via da malha trabecular e a via uveoescleral. Tipicamente, no glaucoma de ângulo aberto há um aumento da resistência da drenagem pela malha trabecular, que é uma estrutura localizada no ângulo iridocorneano do olho, isto é, entre a superfície anterior da íris e a superfície interna da córnea periférica.⁴ O aumento da pressão intraocular pode causar *stress* e tensão nas estruturas posteriores do olho, especialmente na lâmina crivosa da esclera, a zona onde as fibras do nervo ótico saem do olho, que é a zona mais frágil, causando compressão, deformação e remodelação, com consequente lesão mecânica e do transporte axonal. No entanto, pode ocorrer glaucoma sem elevação da PIO; pensa-se que nestes doentes poderá haver anormalidade da pressão do líquido cefalorraquidiano do espaço subaracnoideu do nervo ótico, levando a um alto gradiente de pressão na lâmina crivosa, ou ainda alterações da microcirculação, *stress* oxidativo, entre outros.¹

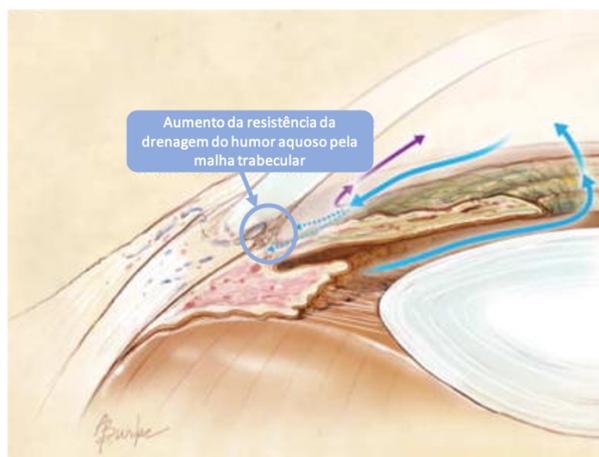


Fig. 1: Drenagem do humor aquoso em olho com glaucoma primário de ângulo aberto. Adaptado de Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma A Review. JAMA. 2014;(311(18)):1901–11.

Clinicamente, esta doença manifesta-se por deterioração progressiva dos campos visuais, que geralmente se inicia na periferia e evolui centriptamente.¹

O único tratamento atualmente existente tem como objetivo a diminuição da pressão intraocular.¹ A primeira abordagem consiste, normalmente, no recurso a fármacos tópicos sob a forma de gotas. Como primeira linha, em monoterapia, são utilizados os análogos de prostaglandinas, que atuam reduzindo a resistência à drenagem do humor aquoso pela via uveoescleral, ou os beta bloqueadores, que atuam ao reduzir a produção de humor aquoso; se não forem eficazes, podem ser substituídos ou adicionados mutuamente ao esquema terapêutico. Outras classes de fármacos passíveis de serem utilizados são os inibidores da anidrase carbônica, os agonistas colinérgicos (mióticos) e os alfa agonistas. Atualmente, os análogos das prostaglandinas são os mais utilizados por serem mais eficazes na redução da pressão intraocular, farmacocinética mais favorável e por apresentarem menos efeitos laterais.^{2,4} Recentemente, surgiu uma nova classe de fármacos, os inibidores da quinase rho, que atuam diretamente na contratilidade da malha trabecular e permitem uma diminuição da resistência à drenagem do humor aquoso.⁵

Quando o tratamento farmacológico não é suficiente, os efeitos secundários são significativos ou a *compliance* é reduzida, pode-se recorrer às terapias com LASER (*light amplification by stimulated emission of radiation*) ou à cirurgia incisional. A trabeculectomia é a cirurgia incisional mais frequentemente realizada, na qual é removida uma parte da malha trabecular ou do tecido esclerocorneano que cria uma via de drenagem do humor aquoso; o uso associado de fármacos como a mitomicina C permite menores complicações pós-cirúrgicas a longo prazo por diminuir a resposta fibroproliferativa tornando a

cirurgia mais efetiva a longo prazo. Outras técnicas incluem os implantes de drenagem, a cirurgia filtrante não penetrante (nomeadamente a esclerectomia profunda, a viscocanalostomia e a canaloplastia) ou a cirurgia microinvasiva, mais recentemente implementada, mas com menor eficácia na redução da PIO.¹ Em relação à cirurgia a LASER, incluem-se nesta categoria a trabeculoplastia seletiva a LASER, a trabeculoplastia micropulsada, uma forma cirúrgica mais recentemente desenvolvida que tem mostrado bons resultados, e ainda a ciclotocoagulação com LASER transescleral micropulsada ou endoscópica, esta última tipicamente utilizada em combinação com a cirurgia às cataratas ou vitrectomia.⁴

Glaucoma de Ângulo Fechado

O glaucoma agudo de ângulo fechado (GAAF), a forma mais comum de glaucoma de ângulo fechado, é uma emergência oftalmológica. O mecanismo fisiopatológico mais comum nesta forma de glaucoma é o bloqueio pupilar, causado pelo contacto entre a íris e o cristalino, impedindo a passagem do humor aquoso para a câmara anterior do olho, que se acumula a montante; consequentemente, a sua na câmara posterior irá arquear a íris para a frente, que passará a estar em contacto com a malha trabecular, impedindo a sua drenagem por essa via. O bloqueio pupilar geralmente ocorre quando a pupila está dilatada moderadamente. Outros mecanismos fisiopatológicos passíveis de explicar o glaucoma de ângulo fechado são a neovascularização e condições que exercem pressão posterior da íris, como a efusão coroideia ou o deslocamento anterior do cristalino e consequente bloqueio da drenagem pela malha trabecular por contacto com a mesma.^{6,7}

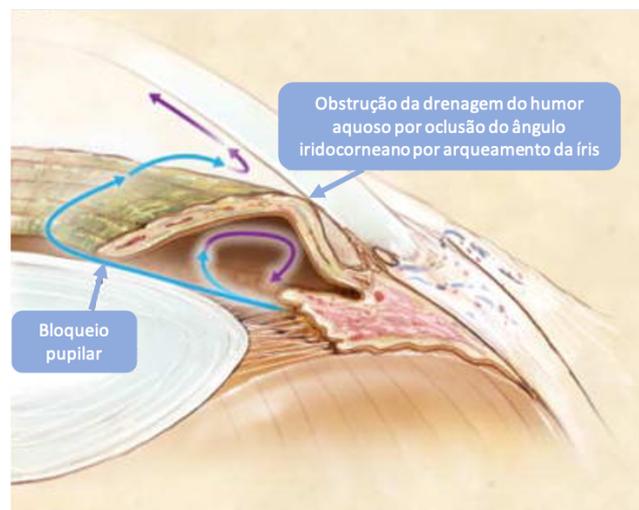


Fig. 2: Drenagem do humor aquoso em olho com glaucoma primário de ângulo fechado. Adaptado de Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma A Review. JAMA. 2014;(311(18)):1901–11.

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento do glaucoma de ângulo fechado, entre eles o género feminino, a idade avançada, a história familiar em 1º grau de glaucoma, a etnia asiática, a diabetes *mellitus* tipo 2 e a predisposição anatómica do olho, como câmara anterior do olho pequena, pequeno comprimento axial, pequeno diâmetro corneano, hipermetropia e aumento da espessura do cristalino relacionado com a idade.^{6,7}

Tipicamente, manifesta-se por alterações unilaterais, geralmente abruptas, nomeadamente por olho vermelho associado a dor ocular, retrobulbar ou periocular, visão turva, com halos à volta das luzes e pupila fixa em midríase média; adicionalmente, o doente pode apresentar náuseas e vómitos. Por se desenvolver de forma aguda, a pressão intraocular é elevada e pode levar a lesão irreversível do nervo ótico em horas.⁶

O tratamento inicial foca-se na redução rápida da pressão intraocular, nomeadamente com manitol intravenoso, analgesia e antieméticos. Adicionalmente, é importante manter o doente na posição supina. Idealmente, após a PIO ter diminuído, os doentes com bloqueio pupilar são submetidos a iridotomia periférica a LASER, tipicamente bilateral pela predisposição anatómica de ambos os olhos para o desenvolvimento de glaucoma agudo; este procedimento cirúrgico consiste na realização de um pequeno orifício na íris, permitindo o fluxo do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior. Outra opção cirúrgica, usada como profilaxia, é a extração do cristalino (cirurgia de facoemulsificação com introdução de lente intraocular) em doentes mesmo sem cataratas evoluídas.⁶

Diagnóstico de glaucoma

Para o diagnóstico de glaucoma agudo, é importante fazer uma colheita da história clínica detalhada, nomeadamente sobre a presença de sintomas – que nem sempre estão todos presentes – e de fatores de risco como história familiar de glaucoma, de hipermetropia, ou história de introdução recente de novos fármacos. De seguida, deve ser avaliada a acuidade visual, geralmente diminuída em casos avançados ou no GAAF. A realização do exame ocular é essencial, sendo utilizados uma lâmpada de fenda para avaliação de alterações do segmento anterior do olho, e também o oftalmoscópio, para avaliação do disco ótico, que poderá apresentar um aumento da sua escavação e do seu tamanho ou um aumento da cabeça do nervo ótico, e que poderá ser fotografada para avaliação de progressão futura. A pesquisa do oftalmotónus também é muito informativo, que estará aumentado principalmente se a PIO for superior a 30 mmHg. Adicionalmente, faz-se a medição da PIO usando um tonómetro de aplanção de Goldmann e deve ser avaliado o ângulo iridocorneano com o gonioscópio.^{3,8}

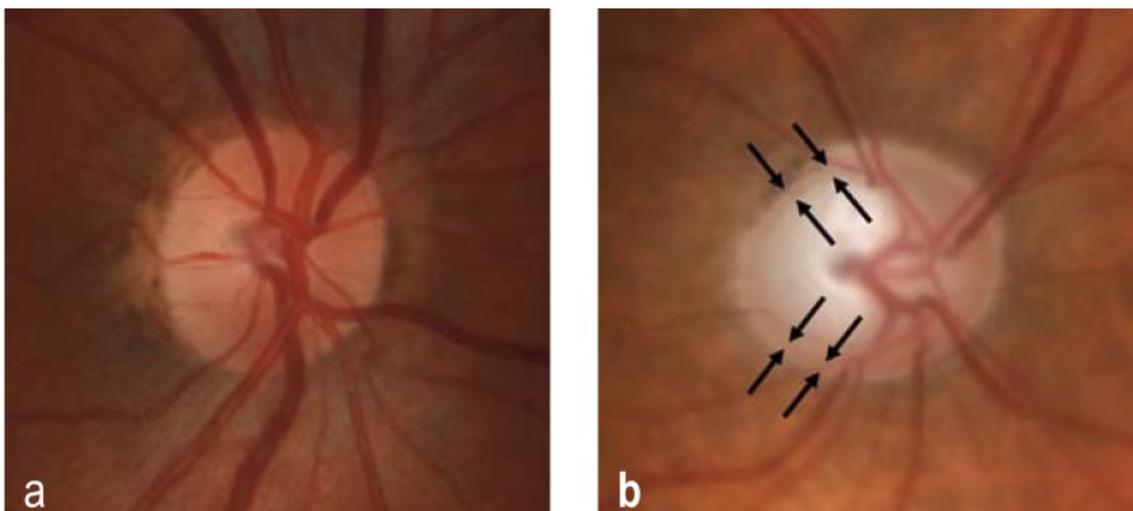


Fig.3: Disco ótico de um olho normal (a) e de um olho com glaucoma (b) – ambos olhos direitos. Em (b), há um aumento da espessura principalmente no lado temporal, com escavação marcada. Retirado de: Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. *The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. Dtsch. Aerzteblatt Online.* 2020; 117(13): 225–234.

GLAUCOMA AGUDO IATROGÉNICO

IATROGENIA FARMACOLÓGICA

Há numerosos fármacos que podem induzir o desenvolvimento de glaucoma, principalmente em indivíduos suscetíveis, sendo que os mais comuns são os corticosteroides. A maioria dos casos reportados de glaucoma iatrogénico por fármacos não esteroides é de glaucoma agudo de ângulo fechado. No entanto, alguns tipos de fármacos podem levar a glaucoma agudo de ângulo aberto. Geralmente, o glaucoma agudo desenvolve-se unilateralmente, mas também existem casos reportados de glaucoma bilateral, nomeadamente com sulfanamidas.⁸

Os fármacos podem induzir glaucoma em doentes predispostos (isto é, com ângulo iridocorneano pequeno) quer por estimulação simpática, cujos efeitos adrenérgicos causam dilatação pupilar, quer por inibição parassimpática, em que os efeitos anticolinérgicos no músculo liso da íris resultam na dilatação pupilar. Os outros mecanismos possíveis já foram discutidos acima.⁹

1. Esteroides

Os esteroides são fármacos largamente utilizados em doenças autoimunes e inflamatórias. Um dos seus efeitos laterais é o aumento da pressão intraocular, que pode culminar no

desenvolvimento de glaucoma. O risco de desenvolver glaucoma depende da sua forma de administração, do tempo de tratamento, do tipo de esteroide, da história prévia de glaucoma, entre outros fatores. Existem doentes com maior propensão a desenvolver glaucoma com o uso destes fármacos, os chamados “respondedores aos esteroides”.^{10,11} O mecanismo pelo qual ocorre ainda não é bem conhecido, mas parece haver um aumento da resistência à drenagem do humor aquoso pela malha trabecular, dando origem a um glaucoma agudo de ângulo aberto (GAAA). Tal pode resultar de um aumento da síntese de matriz extracelular, nomeadamente pelo aumento da síntese de glicosaminoglicanos e de proteínas como elastina, fibronectina, laminina e colagénio tipo IV, ou de uma diminuição da degradação proteica pelas metaloproteinases, ou ainda da combinação dos dois. Estudos têm demonstrado que os esteroides também induzem alterações na adesão celular e nas funções celulares. Adicionalmente, foi demonstrado que a dexametasona diminui a proliferação, migração e fagocitose das células da malha trabecular, o que culmina na acumulação de detritos nos canais de drenagem.¹²

Os esteroides têm diferentes modalidades de administração – tópica, sistémica, intranasal, injeção intravítrea e implantes intravítreos -, sendo que o uso tópico é, segundo Sihota, R. *et al.*, o modo de administração que mais frequentemente causa glaucoma.¹¹ Ainda assim, o uso de esteroides tópicos sob a forma de gotas é largamente utilizado, sendo prescritos para o tratamento de patologias comuns como o olho vermelho, o desconforto ocular associado ao uso de lentes de contacto e o pós-operatório de cirurgia oftalmológica. Sabendo que há absorção sistémica, mesmo que o tratamento seja apenas de um olho, ambos os olhos poderão sofrer aumento da pressão intraocular.¹³ O seu uso tópico dermatológico, principalmente na face e no pescoço, foi, igualmente, associado ao desenvolvimento de glaucoma.^{14,15} São vários os estudos que abordam as outras modalidades de administração. Dois estudos demonstraram que o uso sistémico de corticoides ou de implantes também leva ao aumento da PIO.^{16,17} Em relação ao uso de esteroides intranasais, também parece estar associado ao aumento da PIO, ainda que os estudos não sejam concordantes.¹⁸⁻²⁰ Vários estudos mostraram que o uso de injeções intravítreas de triamcinolona acetonida leva frequentemente ao aumento da pressão intraocular.²¹⁻²⁵

No que diz respeito ao quadro clínico, de um modo geral, os doentes apresentam poucos sintomas, uma vez que mais frequentemente se apresentam de forma semelhante ao GPAA e não de uma forma aguda, como visão turva ou alterações do campo visuais, podendo não apresentar qualquer sintoma e ser diagnosticado acidentalmente numa consulta de oftalmologia. Doentes idosos com história de uso prévio de esteroides podem apresentar-se

com glaucoma iatrogénico assintomático com pressão intraocular normal. Assim, percebe-se que, tipicamente, as manifestações são semelhantes ao do glaucoma de ângulo aberto, mas podem também decorrer de um ataque agudo de ângulo fechado com rápido aumento da pressão intraocular.¹³

Preferencialmente, todos os doentes devem medir a pressão intraocular de base antes de iniciar o tratamento com esteroides. Após o início do seu uso, principalmente quando tópico, os doentes devem ser monitorizados regularmente para prevenir lesões glaucomatosas no nervo ótico.¹⁰

A descontinuação do seu uso é, geralmente, suficiente para reverter a patologia, principalmente se o seu uso for por um período inferior a um ano, com normalização da pressão intraocular em 2 a 4 semanas. Se não for possível descontinuar o seu uso, deve-se ponderar a substituição por um esteroide com menor potência ou por um anti-inflamatório não esteroide no caso de uso sistémico. Adicionalmente, pode-se recorrer a estratégias médicas ou cirúrgicas, que são semelhantes às adotadas no caso de GPAA. Por norma são utilizados fármacos antiglaucomatosos adjuvantes para controlar a pressão intraocular, que suprimem a produção de humor aquoso, como beta-bloqueadores em primeira linha, alfa-agonistas (como a brimonidina) ou inibidores da anidrase carbónica tópicos (como a brinzolamida).¹³ Um estudo com 8 doentes, recentemente diagnosticados com glaucoma induzido por esteroides sistémicos tratados com latanoprost 0,005%, demonstrou que houve uma diminuição de 28% da pressão intraocular. Estes fármacos têm particular interesse enquanto agentes adjuvantes aos previamente mencionados.^{13,26} Outra opção terapêutica é a trabeculoplastia a LASER. Um estudo com 7 doentes com glaucoma induzido por esteroides e cujo tratamento médico antiglaucomatoso não foi eficaz, que foram submetidos a este procedimento, demonstrou uma diminuição da PIO em 5 olhos dos 7 doentes num período de 3 semanas a 6 meses.²⁷ Raramente, quando as estratégias médicas não são suficientes, é necessário recorrer à cirurgia. Num estudo multicêntrico retrospectivo com 1252 utentes que tinham recebido injeção subconjuntival de triamcinolona, dos 328 olhos (14,7%) que tiveram um aumento da pressão intraocular superior a 6 mmHg, 106 precisaram de terapia médica e apenas 2 precisaram de terapia cirúrgica.²⁵ Um dos procedimentos cirúrgicos mais utilizados é a trabeculectomia, contudo, também se pode recorrer à colocação de dispositivos de drenagem e procedimentos ciclodestrutivos (onde se realiza a ablação do corpo ciliar, reduzindo a produção de humor aquoso).^{10,13}

2. Antibióticos

Vários antibióticos já foram associados ao desenvolvimento de GAAF, a maioria dos quais são derivados das sulfanamidas. As sulfanamidas tipicamente causam GAAF bilateral por mecanismos que não bloqueio pupilar, isto é, o estado inflamatório uveal causado por estes fármacos leva a efusão ciliocoroideia, com consequente rotação anterior do corpo ciliar e movimentação anterior do diafragma cristalino-iris. Esta alteração induz uma diminuição do ângulo iridocorneano que pode levar ao fecho total deste ângulo e acumulação do humor aquoso, com consequente desenvolvimento de glaucoma.^{8,28} O mecanismo fisiopatológico do GAAF induzido por este tipo de fármacos encontra-se esquematizada no seguinte esquema:

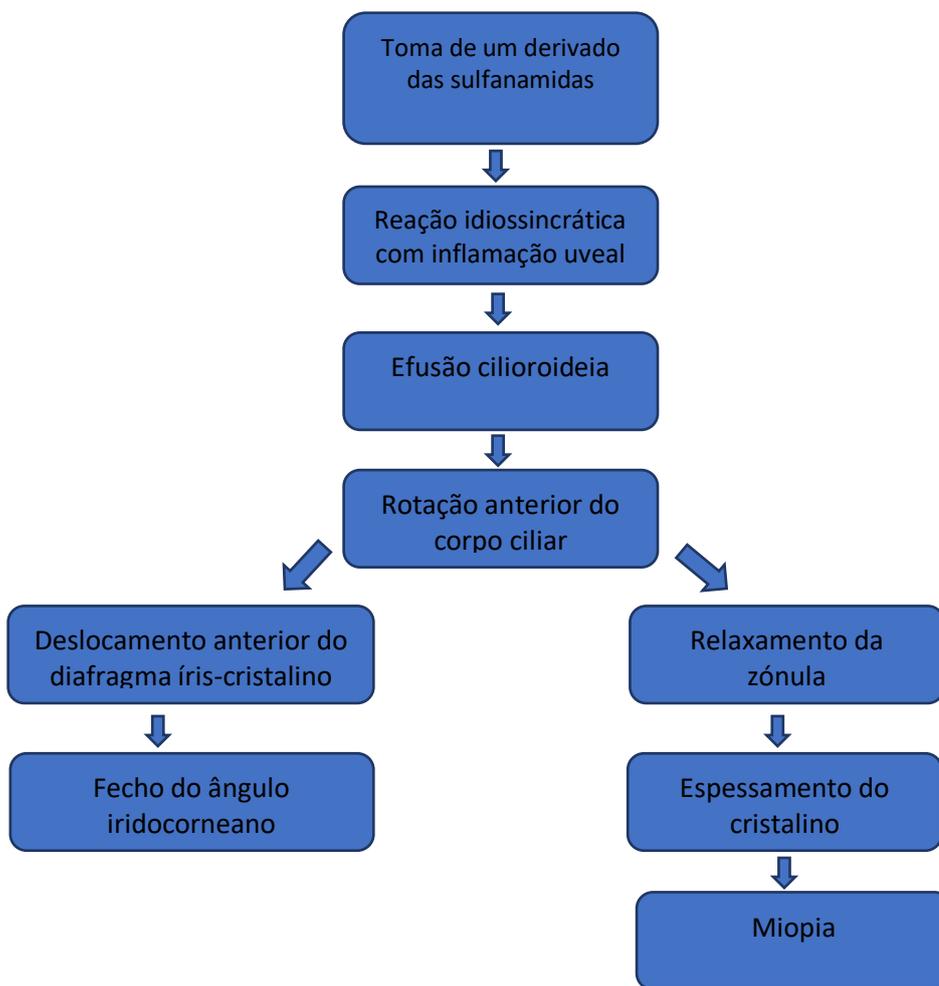


Fig. 4: Mecanismo de fecho do ângulo iridocorneano e de miopia induzido por fármacos derivados de sulfanamidas. Adaptado de: Weiler DL. Zonisamide-Induced Angle Closure and Myopic Shift: *Optom Vis Sci*. Fevereiro de 2015;92(2):46–51.

As manifestações típicas consistem em alterações da acuidade visual, não só pelo deslocamento anterior do diafragma íris-cristalino e consequente fecho do ângulo

iridocorneano, como também por aumento da espessura do cristalino, que leva ao desenvolvimento de miopia; tipicamente, ocorre após pelo menos duas tomas do fármaco, considerando que a sensibilização ao fármaco ocorre na primeira toma.⁸

Já foram reportados casos de GAAF causados por tetraciclina, assim como por trimetopim + sulfametoxazol (cotrimoxazol).⁸

Para o tratamento de glaucoma induzido por fármacos derivados das sulfanamidas, é imperativa a sua remoção e introdução de fármacos antihipertensores. Devem ser evitados os inibidores da anidrase carbónica, tópicos ou sistémicos, pelo risco de reatividade cruzada, ainda que este seja baixo, assim como de fármacos mióticos tópicos, pelo risco de bloqueio pupilar relativo causado pelo espasmo ciliar, e de análogos das prostaglandinas, uma vez que estas estão provavelmente associadas à inflamação observada.^{8,28} Um estudo demonstrou um possível efeito benéfico de tratamento com manitol e metilprednisolona intravenosa.²⁹

A cefixima é uma cefalosporina de 3ª geração largamente utilizada no tratamento de infeções do trato genitourinário, de faringites, de amigdalites, de otites médias agudas e ainda de exacerbações agudas de bronquites crónicas. Este fármaco foi implicado num caso de GAAF bilateral após a sua toma durante um tratamento de faringite aguda, num doente sem fatores de risco. O mecanismo pelo qual ocorreu parece ter sido efusão ciliocoroideia e rotação anterior do corpo ciliar, com posterior movimento anterior do diafragma íris-cristalino e com bloqueio da drenagem pela malha trabecular.³⁰ De forma semelhante, a flucloxacilina, uma penicilina semissintética, foi também identificada como agente etiológico de um caso de GAAF bilateral, por si só ou em associação com a carbamazepina, um agente antiepilético.³¹

3. Fármacos oculares

FÁRMACOS ANTIGLAUCOMATOSOS

Paradoxalmente, alguns fármacos usados no tratamento do glaucoma como agentes anticolinérgicos, isto é, parassimpaticolíticos, como a pilocarpina, a acetilcolina intraocular e o carbachol, podem causar GAAF por induzirem movimento anterior do diafragma íris-cristalino ou ainda por desvio do humor aquoso, causando glaucoma “maligno”.⁸

O latanoprost, um análogo das prostaglandinas, foi implicado na agudização de um GAAF primário num doente que, recentemente, tinha iniciado tratamento com este fármaco, possivelmente por levar ao aumento do fluxo nos músculos ciliares, com edema do corpo ciliar e consequente deslocamento anterior do diafragma íris-cristalino.³²

Diversos casos foram descritos de GAAF bilateral causado pelo uso de acetazolamida, um inibidor sistémico da anidrase carbónica, que antigamente era utilizado no período pré e/ou pós-operatório da cirurgia de cataratas no sentido de limitar o aumento da PIO

provocado pela agressão cirúrgica.³³⁻³⁶ Um outro inibidor da anidrase carbónica, a metazolamida, foi também implicada em um caso de GAAF bilateral, usada no tratamento de um doente com glaucoma. Estes fármacos são derivados das sulfanamidas e causam GAAF por efusão coroideia e rotação anterior do corpo ciliar, como já previamente descrito.³⁷

FÁRMACOS MIDRIÁTICOS

Os fármacos que induzem midríase são comumente utilizados para dilatação pupilar para exame do fundo ocular, assim como na cirurgia ocular, na refração, no tratamento de ambliopia e na prevenção de adesões da íris ao cristalino na uveíte, e é sabido que podem causar glaucoma. Alguns destes fármacos são anticolinérgicos tópicos, como a tropicamida, a homatropina, a atropina e o ciclopentolato – que também são cicloplégicos - ou simpaticomiméticos, como a fenilefrina. O mecanismo pelo qual os fármacos tópicos cicloplégicos podem causar GAAF não é exatamente conhecido, mas poderá ser explicado pela diminuição da drenagem do humor aquoso como resultado da paralisia do músculo ciliar e consequente diminuição do escoamento através da malha trabecular. Pela sua ação midriática, também pode ocorrer o encerramento do ângulo iridocorneano com justaposição da íris à malha trabecular. Adicionalmente, o aumento da PIO por estes fármacos também pode ocorrer por um aumento da produção de humor aquoso e pela libertação de pigmento da íris que bloqueia a malha trabecular. Foi demonstrado que 1 a 2% de indivíduos aparentemente normais e 32% dos indivíduos com GPAA tiveram um aumento da PIO após uso destes fármacos, pelo que deve ser medida a PIO após o seu uso nos doentes com glaucoma e avaliação prévia da anatomia do ângulo iridocorneano em todos os doentes.^{8,9,38} Mais recentemente, Atalay, E. *et al.* observaram um menor aumento da PIO em doentes com glaucoma prévio, de apenas 16,7%, provavelmente pela maior eficácia do tratamento anti-glaucomatoso recente.³⁸ No entanto, um estudo com 4870 participantes demonstrou que apenas 0,03% desenvolveu glaucoma após o uso combinado de tropicamida 1% e fenilefrina 2%.³⁹

FÁRMACOS ANTI-VEGF

Injeções intravítreas de anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) são comumente utilizadas no tratamento da degenerescência macular exsudativa relacionada com a idade e também no tratamento do edema macular secundário à diabetes *mellitus* ou a oclusões venosas retinianas. Quanto aos efeitos a longo prazo, já foram realizados vários estudos para avaliação dos efeitos adversos após injeções repetidas, que demonstraram um

risco de hipertensão crónica ocular maior em doentes com diagnóstico prévio de glaucoma e que será tanto maior quanto maior o número e frequência das injeções.⁴⁰

Após cada injeção há um aumento imediato da pressão intraocular que retorna aos valores basais normais em até 1 hora, mas tal pode não se verificar, conforme verificado em diversos casos de glaucoma induzidos pela injeção de bevacizumab. Ocorreu um caso de GAAA num doente com hipertensão ocular⁴¹ e dois casos de GAAF em doentes com fatores de risco para glaucoma⁴² ou com a zónula frágil⁴³; por esta razão, poderá ser aconselhado que estes doentes façam profilaxia, uma vez que estão mais suscetíveis a lesões do nervo ótico causadas pelo aumento da PIO. O mecanismo fisiopatológico pelo qual acontece não está bem compreendido, no entanto, foram propostas 3 hipóteses: os picos de aumento da PIO observados imediatamente após as injeções podem levar a alterações da malha trabecular que afetam a drenagem do humor aquoso; poderá haver o desenvolvimento de anticorpos ou microgotas de silicone provenientes das seringas utilizadas que levam à congestão da malha trabecular; e, por fim, poderá desenvolver-se uma trabeculite crónica ou uma reação autoimune trabecular. Kim, I.K. *et al.* defenderam que o encerramento do ângulo iridocorneano ocorre por deslocamento anterior do diafragma íris-cristalino. Adicionalmente, parece haver um maior risco associado ao uso de bevacizumab em comparação como o ranibizumab, mas os resultados não são consistentes entre os diferentes estudos.^{40,44}

ÓLEO DE SILICONE

O óleo de silicone é um adjuvante frequentemente utilizado na cirurgia vítrea e da retina, particularmente nos casos de descolamentos da retina complicados; também podem usados em caso de traumatismo ocular, retinopatia diabética avançada, retinite vírica, entre outros. Os dados da revisão bibliográfica não são consistentes, com incidências muito variadas de glaucoma secundário ao uso de óleo de silicone. O aumento da PIO pode surgir numa fase precoce do período pós-operatório ou numa fase mais tardia, dando origem a glaucoma, sendo que os mecanismos pelo qual se desenvolve podem ser variados, os mais comuns envolvendo o bloqueio pupilar pela migração do óleo para a câmara anterior do olho, sobretudo quando ocorre emulsificação do mesmo, ou pela infiltração da malha trabecular associada a uma forte componente inflamatória. Nos casos de aumento agudo da PIO, a abordagem inicial inclui o tratamento farmacológico e postural, em que o decúbito ventral pode melhorar a recirculação do humor aquoso para a câmara anterior ao induzir o deslocamento posterior do óleo de silicone. No entanto, estas medidas são frequentemente insuficientes, pelo que é preciso remover o óleo e/ou recorrer à iridotomia cirúrgica ou a

LASER. A evolução da cirurgia oftalmológica minimamente invasiva permitiu uma redução da incidência desta complicação.^{45,46}

TOXINA BOTULÍNICA

Há apenas um caso descrito de GAAF provocado pelo uso de toxina botulínica, que ocorreu numa mulher com ângulo iridocorneano muito estreito bilateralmente detetado por gonioscopia, que recebeu múltiplas injeções de toxina botulínica para o tratamento de blefarospasmo.⁴⁷ Pensa-se que terá ocorrido difusão do local da injeção (músculos periorbitarios) para os neurónios ganglionares ciliares, tendo um efeito anticolinérgico e, portanto, inibindo o músculo esfíncter da pupila e consequente midríase.⁴⁸

4. Fármacos do Sistema Nervoso Central

ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são fármacos utilizados no tratamento da ansiedade e de estados depressivos, dois problemas comuns, o que torna o seu uso e prescrição rotineira e extremamente frequente.

Os antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos são conhecidos pelos seus efeitos laterais comuns, sendo que estão frequentemente associados a casos de GAAF em indivíduos com predisposição. Esta complicação surge pela sua ação anticolinérgica que induz midríase e cicloplegia. O agente mais comumente documentado a causar GAAF é a amitriptilina, contudo, também já foram reportados casos de GAAF associados ao uso de mianserina⁸, de maprotilina⁴⁹, de clomipramina⁵⁰ e de imipramina.⁵¹ Um outro caso reportado de GAAF ocorreu numa doente que estava a tomar escitalopram e que adicionou mirtazapina como fármaco adjuvante, sendo resolvido com a retirada do último, o que sugere que a mirtazapina poderá ter potenciado os efeitos serotoninérgicos do escitalopram e induzido midríase, ou que poderá ter provocado GAAF por outro mecanismo que não o aumento dos níveis de serotonina.⁵² Recentemente, foi também reportado um caso de GAAF bilateral causado pela mirtazapina, provavelmente por efusão coroideia, mas que se desenvolveu ao longo de 6 meses.⁵³

Atualmente, os antidepressivos tricíclicos foram substituídos pelos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), que se tornaram fármacos de 1ª linha no tratamento da depressão e que apresentam menos efeitos laterais. Ainda assim, já foram reportados vários casos de GAAF com diferentes ISRS, cujo mecanismo fisiopatológico não está totalmente compreendido, mas julga-se que os seus efeitos anticolinérgicos e os níveis aumentados de serotonina causem midríase; adicionalmente, admite-se haver um aumento da produção de humor aquoso secundário a um aumento do fluxo sanguíneo no corpo ciliar, que contribuirá

para o aumento da PIO.⁸ A paroxetina é o ISRS mais comumente documentado como agente etiológico de GAAF⁵⁴⁻⁵⁶, mas também existem casos relatados com citalopram⁵⁷, fluoxetina⁵⁸, escitalopram⁵⁹, fluvoxamina⁶⁰ e sertralina.⁶¹

A venlafaxina, um inibidor da recaptação da serotonina e da noradrenalina, também já foi implicada em diversos casos de GAAF bilateral, assim como num caso de aumento da PIO em doente com glaucoma prévio.⁶²⁻⁶⁵

O bupropion, um inibidor da recaptação da dopamina, também já foi reportado como agente causador de GAAF bilateral por efusão coroideia, provavelmente causada pelos níveis aumentados de dopamina e consequente dilatação coroideia.⁶⁶

Também foi reportado um caso de agravamento agudo de doente com glaucoma de ângulo fechado causado pela administração de trazodona, um antidepressivo atípico, provavelmente provocado pelo aumento dos níveis de serotonina e pelo efeito anti-histamínico.⁶⁷

Os inibidores da monoamina oxidase, como a tranilcipromina e a fenelzina, apesar de terem poucos efeitos anticolinérgicos, também já foram reportados por causarem GAAF quando em combinação com outros fármacos anticolinérgicos.⁶⁸

ANTIPSICÓTICOS

Os fármacos antipsicóticos têm mais fraca ação anticolinérgica do que os antidepressivos tricíclicos, logo, têm menor probabilidade de desenvolver GAAF. Teoricamente, os antipsicóticos típicos do grupo das fenotiazinas em altas doses poderão levar a GAAF pela sua ação anticolinérgica e adrenérgica, sendo que já foram descritos casos com perfenazina, trifluperazina e flufenazina.⁸

Achiron, A. *et al.* descreveram um caso de GAAF provocado pelo uso de olanzapina, um antipsicótico atípico que, apesar de fraca ação anticolinérgica, é capaz de levar a bloqueio pupilar em doentes predispostos, como no caso apresentado.⁶⁹ Adicionalmente, Shen, E. *et al.* também descreveram um caso de GAAF causado pelo aripiprazol, potencialmente provocado pela sua alta afinidade por recetores da serotonina que induz midríase ou por efusão supraciliar com consequente movimento anterior do diafragma iris-cristalino. Como a doente estava cronicamente medicada com duloxetina e apresentava uma configuração da íris em *plateu*, é levantada a hipótese de a duloxetina ter induzido a alteração da configuração da íris por efusão supraciliar que não era clinicamente significativa, mas em combinação com o aripiprazol ter resultado em GAAF.⁷⁰

BENZODIAZEPINAS

Teoricamente, as benzodiazepinas, pela sua ação dilatadora da pupila e por apresentarem efeito anticolinérgico moderado, são capazes de provocar GAAF. No entanto, ainda que alguns fármacos como o diazepam, o clonazepam e o alprazolam tenham sido suspeitos de causar GAAF, não foi confirmado nenhum caso.^{8,68}

ANTICONVULSIVANTES

O topiramato é um fármaco utilizado não só como anticonvulsivante, mas também no tratamento da enxaqueca, da depressão, da dor neuropática e *off-label* na redução de peso. Já foram descritos múltiplos casos de GAAF causados pelo uso de topiramato, geralmente bilateral, e que ocorreram em média após 7 dias do início da sua utilização. Por ser um fármaco derivado das sulfanamidas, o mecanismo pelo qual o GAAF ocorreu é semelhante ao já previamente descrito. É importante salientar que, uma vez que o mecanismo pelo qual ocorre o GAAF não é por bloqueio pupilar, a iridotomia cirúrgica ou a LASER não são eficazes, pelo que o tratamento deve passar pela remoção imediata do fármaco e controlo da PIO com cicloplicativos, corticosteroides ou manitol; o uso de fármacos colinérgicos pode até piorar o glaucoma ao induzir ainda mais o movimento anterior do diafragma iris-cristalino.^{8,68,71}

Weiler, D. L. descreveram um caso de GAAF bilateral causada pela zonisamida, também um fármaco derivado das sulfanamidas utilizado como adjuvante no tratamento da epilepsia e *off-label* no tratamento da enxaqueca.²⁸

ANTI-ENXAQUECA

Já foram descritos dois casos de GAAF bilateral causado por fármacos triptanos, utilizados no tratamento da enxaqueca ou de outros tipos de cefaleias, nomeadamente com zolmitriptano e sumatriptano. Estes fármacos são agonistas dos recetores da serotonina, levando a vasoconstrição na dura-máter e alívio dos sintomas das cefaleias, sendo que podemos encontrar este tipo de recetores no complexo corpo ciliar-iris. No entanto, o mecanismo pelo qual o glaucoma se desenvolveu ainda não foi compreendido.^{72,73}

ANTI-PARKINSONIANOS

Apenas foi documentado um caso de GAAF induzido por orfenadrina, um fármaco anticolinérgico utilizado no tratamento da doença de Parkinson.⁸

ECSTASY

A metilendioximetanfetamina, mais conhecida como ecstasy, é utilizada como droga recreativa e cuja popularidade aumentou significativamente nos últimos anos. É um derivado sintético de anfetaminas e atua por estimulação da libertação de neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e dopamina) e por diminuição da recaptação da serotonina. Foi reportado um caso de GAAF bilateral associada a miopia transitória 2 semanas após o seu consumo. O mecanismo pelo qual ocorreu parece ser não só por efusão coroideia, mas também pelo aumento dos níveis de serotonina e pela sua ação anticolinérgica que terão causado midríase.⁷⁴ Adicionalmente, foi reportado um caso de GAAF recorrente bilateral associado ao consumo de ecstasy e de marijuana, no entanto, o mecanismo não foi totalmente atribuído ao consumo de ecstasy.⁷⁵

5. Fármacos do Sistema Respiratório

Os agonistas beta 2 adrenérgicos são usualmente utilizados usados como broncodilatadores no tratamento da asma e DPOC, geralmente sob a forma nebulizada ou em aerossóis. Já foi reportado um caso de GAAF envolvendo esta classe de fármacos na sua forma nebulizada, com albuterol, causado pela estimulação dos recetores beta 2 que não só induz midríase por relaxamento do músculo ciliar como também aumenta a produção de humor aquoso.^{76,77} O brometo de ipatrópio é um fármaco anticolinérgico que, associado com agonistas beta 2 adrenérgicos (como o salbutamol e o albuterol), é usado frequentemente no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crónica e de asma, pois a sua ação anticolinérgica permite o relaxamento do músculo liso da árvore traqueobrônquica. Esta combinação de fármacos, quando administrados na forma nebulizada, também foi responsável por diversos casos de GAAF. As fugas à volta da máscara utilizada para a administração destes fármacos, quando não corretamente colocada, permite a sua entrada direta nos olhos e pode, potencialmente, causar GAAF.⁷⁸⁻⁸² Foi também descrito um caso de GAAF unilateral por brometo de tiotrópio tópico, um broncodilatador com menor incidência de efeitos laterais pela sua ação anticolinérgica, num doente que, após contacto direto com os ingredientes do fármaco, tocou num dos olhos e desenvolveu GAAF nesse mesmo olho. Assim, surge a recomendação para os doentes usarem os inaladores mantendo a sua integridade.⁸³

O oseltimivir, usado no tratamento da gripe causada pelos vírus influenza A e B, foi responsável por dois casos de GAAF bilateral causado por efusão coroideia, sendo os mecanismos propostos uma alteração do potencial de membrana induzido pelo aumento dos níveis de dopamina após a introdução do fármaco ou uma reação idiossincrática.^{84,85}

Relativamente a fármacos de venda livre usados no alívio sintomático da gripe, estes já foram associados a vários casos de GAAF, dado que geralmente contêm diversos agentes que incluem agonistas adrenérgicos, anti-histamínicos e anticolinérgicos, causando midríase. Curiosamente, um dos casos relatados desenvolveu-se por um mecanismo semelhante aos fármacos derivados das sulfanamidas, com efusão coroideia, não sendo reconhecido qual o agente etiológico. Neste sentido, surge a uma recomendação que este efeito adverso venha escrito na bula para alertar os doentes e os médicos que a recomendam.⁸⁶⁻⁸⁸

A fenilefrina intranasal usada no tratamento da epistáxis também foi implicada num caso de GAAF ipsilateral à narina sangrante pela sua ação simpaticomimética.⁸⁹

6. Fármacos do Sistema Cardiovascular

ANTIARRÍTMICOS

A disopiramida é um antiarrítmico que, pela sua atividade anticolinérgica, já foi implicada em dois casos de GAAF após 1 e 3 semanas do início da sua toma.^{90,91}

ANTI-HIPERTENSORES

Vários bloqueadores dos canais de cálcio usados, por exemplo, no tratamento da hipertensão arterial (HTA), mostraram aumentar a PIO em coelhos; no entanto, em experiências em humanos, apenas o verapamil tópico demonstrou este efeito.⁹²

Vários diuréticos derivados das sulfanamidas, utilizados no tratamento da HTA ou da insuficiência cardíaca, foram associados ao desenvolvimento de GAAF pelo mecanismo já previamente explicado, nomeadamente a indapamida e a clortalidona.^{33,93,94} De igual forma, a hidroclorotiazida foi responsável por vários casos de GAAF bilateral, sendo que num caso reportado é levantada a hipótese de este fármaco também poder causar GAAF por hiponatremia secundária.^{95,96} Boundaoui, O.N. *et al.* descreveram, ainda, um caso de GAAF bilateral numa doente grávida a tomar furosemida, em que se presumiu que houve um sinergismo entre a gravidez em si e o fármaco recentemente introduzido.⁹⁷

ANTIDIABÉTICOS

Uma associação entre fármacos hipoglicemiantes orais e o aumento da PIO na população geral não está bem estabelecida. Os resultados do *Norfolk Eye Study* não demonstraram alterações significativas na PIO com o uso de fármacos hipoglicemiantes de várias classes. Em contraste, mais recentemente, Ho, H. *et al.* realizaram um estudo numa população asiática (cuja etnia é um fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma) tendo obtido resultados que sugerem uma associação entre o uso de sulfonilureias e o aumento da

PIO em doentes previamente saudáveis. As sulfonilureias, por serem fármacos derivados das sulfanamidas, poderão induzir aumento da PIO pelo mecanismo já previamente elucidado. No entanto, alguns fatores confundidores não foram tidos em consideração, nomeadamente a duração da diabetes *mellitus*, uma doença que, por si só, pode contribuir para o desenvolvimento de glaucoma.⁹⁸ Não foi, contudo, reportado qualquer caso de glaucoma induzido por nenhum fármaco das diferentes classes de antidiabéticos.

7. Fármacos do Sistema Gastrointestinal

Os antiespasmódicos são fármacos anticolinérgicos usados no tratamento de espasticidades do trato gastrointestinal ou de úlceras pépticas. Ainda que não haja nenhum caso de glaucoma induzido por esta classe de fármacos reportada na literatura, já foi reportado que a diciclomina e o brometo de propantelina podem levar ao aumento da PIO em doentes com glaucoma primário de ângulo aberto, mas cujo mecanismo é ainda desconhecido.^{8,99}

Apesar de dois estudos terem demonstrado que a cimetidina não alterou a PIO em doentes saudáveis e em doentes com glaucoma crónico, tanto a cimetidina como a rinitidina, dois fármacos antagonistas dos recetores H₂, foram implicados no desenvolvimento de uma exacerbação aguda de glaucoma num mesmo doente que apresentava glaucoma crónico e que estava a ser tratado por uma úlcera duodenal, cujo mecanismo não foi compreendido.¹⁰⁰⁻¹⁰²

A escopolamina é usada, por exemplo, no tratamento das náuseas associadas ao movimento e, por ser um fármaco anticolinérgico, teoricamente tem capacidade de causar GAAF por bloqueio pupilar. Apesar de já ter havido um caso de GAAF numa doente 4 dias após colocação de um penso transdérmico com escopolamina, um estudo randomizado com controlo com placebo com 40 doentes que apresentavam GAAA não demonstrou diferenças estatisticamente significativas na PIO entre os dois grupos.^{103,104}

8. Fármacos do Sistema Urinário

A oxibutinina e a tolterodina são fármacos anticolinérgicos utilizados no tratamento da bexiga hiperativa e da incontinência urinária, dado que são inibidores dos recetores muscarínicos M₃ presentes no músculo detrusor, inibindo a sua contração.⁷¹ Apesar de Altan-Yaycioglu, *et al.* não terem observado um aumento da PIO em doentes a utilizar tanto oxibutinina como tolterodina durante 4 semanas¹⁰⁵, já foram reportados diversos casos de GAAF causados pela oxibutinina, tanto uni como bilateral.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Um outro fármaco antimuscarínico usado no mesmo contexto, o flovaxato, também foi implicado num caso de GAAF bilateral.¹⁰⁹

Mais recentemente, foram feitos outros estudos para avaliar o efeito na PIO de outros fármacos utilizados no tratamento da bexiga hiperativa, não sendo reportado qualquer efeito na PIO com a utilização de cloreto de tróspio¹¹⁰ e de propiverina¹¹¹; contudo, com a utilização de solifenacina observou-se uma redução da PIO às 12 semanas de tratamento.¹¹¹

9. Fármacos do Sistema Hematopoiético

ANTICOAGULANTES

Uma complicação rara do uso de anticoagulantes é a hemorragia espontânea coroideia, vítrea ou subretiniana que poderá resultar no descolamento da retina ou da coroide e consequente movimento anterior do diafragma íris-cristalino, o que resultará em GAAF, principalmente em indivíduos idosos. Os principais fatores de risco são a sobredosagem, a degenerescência macular exsudativa relacionada com a idade e nanofthalmos.^{8,112} Foram já relatados casos com o uso de heparina¹¹³, heparina de baixo peso molecular¹¹⁴ e varfarina⁸. Para o tratamento, o fármaco deve ser descontinuado, se a condição médica o permitir, e ser substituído por uma alternativa. Adicionalmente, poderá ser necessária cirurgia para a drenagem da hemorragia.⁸

ANTINEOPLÁSICOS

O docetaxel foi implicado num caso de aparecimento de glaucoma agudo de ângulo aberto (GAAA) numa doente com cancro da mama metastizado, que recorreu com a utilização de paclitaxel; apesar destes fármacos serem tomados concomitantemente com fármacos esteroides, o facto de não ter havido recorrência após a remoção de cada um dos anticancerígenos e manutenção da utilização de corticosteroides sistémicos torna a hipótese de GAAA induzida por taxanos mais provável. O mecanismo pelo qual ocorreu não é claro, mas é levantada a hipótese de ser consequência de retenção de líquidos, um efeito secundário comum destes fármacos.¹¹⁵ De Giorgi, U. *et al.* refutaram a associação entre o uso de paclitaxel e o desenvolvimento de GAAA, argumentando que vários estudos demonstraram que, ao contrário do docetaxel, o paclitaxel não induz edema generalizado e efusão visceral e justificando o caso anterior de glaucoma como tendo sido induzido pelo uso de esteroides.¹¹⁶

Recentemente, foi reportado um caso de GAAF bilateral causado pela infusão de daratumumab, um anticorpo monoclonal anti-CD38 aprovado para o tratamento de mieloma múltiplo e em investigação para o seu uso na amiloidose de cadeias leves. O mecanismo não foi totalmente elucidado, mas foi proposto tratar-se de um mecanismo semelhante ao observado com os fármacos derivados das sulfanamidas, uma vez que se observou a indução de miopia e efusão coroideia.¹¹⁷

O tamoxifeno também foi implicado num caso de GAAF, cujo mecanismo proposto foi uma oclusão de pequenas vénulas com consequente efusão coroideia e desenvolvimento de glaucoma.¹¹⁸

10. Fármacos do Sistema Imunitário

ANTI-HISTAMÍNICOS

Os fármacos anti-histamínicos são capazes de induzir GAAF pela sua ação anticolinérgica. Foi demonstrado que a prometazina, um bloqueador dos recetores H1, pode causar aumento da espessura do cristalino, que poderá originar um bloqueio pupilar.¹¹⁹

ANTI-INFLAMATÓRIOS

Há um caso documentado de GAAF causado pelo ácido mefenâmico, um anti-inflamatório não esteroide (AINE), associado a miopia com deslocamento da coroide – semelhante ao que acontece com fármacos derivados das sulfanamidas, provavelmente causado por efusão coroideia e movimento anterior do diafragma íris-cristalino.¹²⁰

11. Fármacos associados à anestesia geral

O GAAF é uma complicação rara da anestesia geral, mas já existem diversos casos reportados. A sua fisiopatologia ainda não está totalmente compreendida, uma vez que existem múltiplos fatores associados à anestesia geral que podem alterar a PIO e, portanto, serem fatores confundidores. A maioria dos fármacos anestésicos levam a uma diminuição da PIO. Porém, a intubação endotraqueal e a extubação, a hipoxia, a hipertensão aguda, a pronação e as transfusões em excesso podem levar a aumento da PIO. Adicionalmente, a anestesia profunda por concentrações de anestésicos superiores à de uso clínico, um período pós-operatório em sala escura e o *stress* fisiológico podem causar midríase e, consequentemente, aumento da PIO.¹²¹

Existem diversos fármacos que já foram implicados no desenvolvimento de GAAF após anestesia geral, nomeadamente fármacos parassimpaticolíticos, como a atropina e a escopolamina, e o uso de fármacos simpaticomiméticos como a felinefrina e efedrina.¹²¹⁻¹²⁶

Foi ainda, reportado um caso de GAAF bilateral provocado pelo uso de glicopirrolato, um fármaco anticolinérgico com efeito midriático que foi usado para reversão do relaxamento muscular induzido pela anestesia geral, que, novamente, tem como efeito confundidor o facto de a doente ter estado em posição de decúbito ventral.¹²⁷

Relativamente à cirurgia oftálmica, já foram vários os casos reportados de GAAF, geralmente associados à presença de epinefrina na infiltração anestésica local no olho, devido à sua ação adrenérgica com efeito midriático.²⁷⁻¹³⁰

12. Suplementos alimentares

Diversos suplementos alimentares já foram sugeridos no tratamento de glaucoma por diminuírem a PIO ou por melhorarem o fluxo sanguíneo ocular.⁷¹

O metilsulfonilmetano é um suplemento nutricional muito utilizado em dietas desintoxicantes (conhecidas como dietas detox) com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-histamínicas; já foi implicado num caso de GAAF bilateral por um mecanismo semelhante aos derivados das sulfanamidas.¹³²

Num outro estudo foi sugerido que possa haver um limite de consumo diário a partir do qual a suplementação de cálcio ou de ferro aumenta o risco de desenvolver glaucoma, sendo que este era ainda maior com o consumo simultâneo dos dois. Apesar da fisiopatologia ainda não estar esclarecida¹³³, a semelhança da fisiopatologia do glaucoma com outras doenças neurodegenerativas, em que se observa uma desregulação da homeostase do cálcio com aumento do influxo do cálcio extracelular, sugere que um alto consumo diário de cálcio poderá aumentar a sua acumulação intracelular, sendo este um *trigger* importante para a morte neuronal.¹³⁴

13. Outros

Os óleos de sementes de *Argemone mexicana* são utilizados, maioritariamente nos países orientais, como medicina alternativa no tratamento de múltiplas patologias; já foi demonstrado que o seu uso pode levar ao desenvolvimento de GAAA, presumivelmente pelo aumento da produção de humor aquoso.¹³⁵

A cocaína também foi associada ao desenvolvimento de GAAF unilateral, pelo seu efeito midriático. Já foram reportados vários casos de GAAF após o uso tópico de cocaína intranasal em contexto de cirurgia de otorrinolaringologia^{136,137}, assim como um caso após consumo abusivo de cocaína intranasal.¹³⁸

Dentro dos fármacos analgésicos, o tramadol e o nefopam já foram associados ao desenvolvimento de GAAF. O tramadol, um opióide, foi implicado num caso após administração de 2 doses de tramadol subcutâneo; este fármaco tanto pode causar miose, pela estimulação dos recetores opioides, como midríase, pela estimulação de recetores

adrenérgicos. Assim, a resposta ao tramadol depende do indivíduo em questão – os indivíduos que têm pouca metabolização do tramadol têm maior probabilidade de desenvolver midríase e, conseqüentemente, glaucoma.¹³⁹ O nefopam foi associado a vários casos de doentes em período pós-operatório, ainda que a associação tenha sido incerta, fundamentada pela semelhança estrutural a fármacos anti-histamínicos anti-H1, que leva a midríase pela ação anticolinérgica.¹⁴⁰

A cabergolina foi implicada no desenvolvimento de um caso de GAAF bilateral após uma única toma, que tinha sido prescrita para o tratamento de um prolactinoma. Este fármaco é um potente agonista dos recetores D2 da dopamina, mas o mecanismo pelo qual provocou GAAF não foi determinado.¹⁴¹

A isotretinonina, utilizada no tratamento da acne severa ou resistente, também foi implicada num caso de aumento da PIO por bloqueio não pupilar semelhante ao observado com os fármacos derivados de sulfanamidas.¹⁴²

A dexfenfluramina, utilizada como supressora do apetite, é um fármaco serotoninérgico que foi responsável por um caso de GAAF num doente com predisposição, cujo mecanismo é incerto, mas presumivelmente por ação parassimpática ou por aumento dos níveis de serotonina.¹⁴³

A *Ephedra*, ou *Ma-huang*, é uma erva que contém efedrina e pseudoefedrina, que são simpaticomiméticos, usada com efeitos medicinais para a perda de peso e, neste contexto, foi responsável por um caso de GAAF bilateral. Apesar dos seus ingredientes ativos serem capazes de induzir bloqueio pupilar por dilatação pupilar, o GAAF ocorreu por efusão coroideia, contudo o seu mecanismo não foi elucidado.¹⁴⁴

Ramasamy, B. *et al.* reportou um caso GAAF unilateral num doente após atividade sexual com recurso ao sildenafil, um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 com inibição fraca da fosfodiesterase tipo 6. O mecanismo pelo qual ocorreu parece ter sido pelo sinergismo entre a estimulação simpática durante a relação sexual que pode induzir midríase e um aumento do fluxo sanguíneo coroideu induzido pelo sildenafil, num doente predisposto ao desenvolvimento de glaucoma.¹⁴⁵

IATROGENIA NÃO FARMACOLÓGICA

1. Posicional

Já foram reportados vários casos de GAAF em doentes suscetíveis no período pós-operatório, após estarem em posição de decúbito ventral durante a cirurgia, nomeadamente em cirurgias à coluna. Por ser uma complicação já conhecida, é recomendada uma avaliação oftalmológica pré-operatória em doentes com fatores de risco para GAAF.^{123,146,147} A suportar estes achados, um estudo com 20 doentes com anestesia geral e decúbito ventral na cirurgia mostrou um aumento significativo da PIO, apesar de uma diminuição após a indução anestésica, que era tanto maior quanto mais tempo os doentes se encontravam naquela posição.¹⁴⁸

2. Processos radiológicos

Já foram reportados variados casos de GAAF associados a intervenções radiológicas. Dois casos ocorreram horas após tratamento de fístulas carotídeo-cavernosas (FCC) com embolização das mesmas, provavelmente por aumento da pressão na veia retiniana após embolização, com consequente efusão coroideia, movimento anterior do diafragma iris-cristalino e bloqueio da drenagem do humor aquoso. Um outro caso surgiu 2 semanas após tratamento de embolização de uma FCC e supõe-se que o GAAF tenha surgido como consequência de uma oftalmoplegia oculomotora que se terá desenvolvido após embolização. Adicionalmente, outro caso de glaucoma surgiu após uma tentativa falhada de embolização em que apenas foi realizada angiografia e canulação endovascular, mas que foi resolvido com embolização bem-sucedida. No entanto, foram levantados alguns potenciais efeitos confundidores, nomeadamente a presença da FCC em si e o uso de dorzolamida, um fármaco derivado de sulfaminas, que poderão ter contribuído para o desenvolvimento do glaucoma.¹⁴⁹

Ainda a respeito de GAAF associado a intervenções radiológicas, Sorimachi, T. *et al.* descreveram um caso unilateral associado a uma angiografia superseletiva da artéria oftálmica direita, no qual o agente etiológico foi o material de contraste iónico utilizado que não só tem efeitos tóxicos diretos, assim como uma osmolalidade elevada, que terão levado a uma disrupção da barreira hemato-aquosa (uma das barreiras hemato-oculares). Assim, surge a recomendação de que os contrastes iónicos deverão ser evitados na angiografia oftálmica, com preferência pelos não-iónicos.¹⁵⁰

3. Hemodiálise

Olawoye, O. *et al.* descreveram um caso de uma jovem com diagnóstico de GAAF bilateral após uma sessão de hemodiálise por insuficiência renal crónica descompensada, concordante com um estudo realizado que demonstrou um aumento do risco de GAAF em doentes dialisados. A diminuição da osmolalidade plasmática resultante da hemodiálise que leva a um gradiente osmótico entre o plasma e os fluídos intraoculares, resultando num aumento do volume de humor aquoso, parece ser o mecanismo fisiopatológico neste caso de glaucoma. Consequentemente, pode haver deslocamento anterior do diafragma iris-cristalino, diminuição da sua drenagem e aumento da PIO, principalmente em doentes com predisposição para glaucoma. Assim, é realçada a importância do conhecimento desta possível complicação, principalmente na área de nefrologia.^{151,152}

4. Outros

Foi reportado um caso de GAAF unilateral no período pós-operatório em que não foi usado nenhum fármaco potencialmente causador de glaucoma, mas com fatores de risco por se tratar de uma mulher e pela idade avançada, pelo que se pensa que o stress da cirurgia e a dor terão sido os *triggers* para o desenvolvimento de GAAF.¹⁵³

Uma doente que foi diagnosticada com estado hiperglicémico hiperosmolar, após tratamento adequado, baixou a glicemia rápida e abruptamente e, nessa altura, desenvolveu um quadro de GAAF bilateral. Em estados de hiperglicemia, há um aumento dos níveis de glicose no humor aquoso e, consequentemente, pelo facto do cristalino ser permeável à glicose, há igualmente um aumento dos níveis de glicose dentro do cristalino; aqui, a glicose irá ser convertida em sorbitol, aumentando a tonicidade do cristalino, o que levará à entrada de água e edema do cristalino. Quando se torna à euglicemia, as alterações osmóticas dentro do cristalino não retornam ao normal de imediato, pelo que há ainda um aumento da entrada de água para dentro do cristalino por um aumento da diferença osmótica entre o cristalino e o humor aquoso, com agravamento do edema que pode ser suficiente para obstruir a drenagem do humor aquoso pelo canal de Schlemm e aumento da PIO. Assim, surge um alerta para a possibilidade de desenvolver GAAF se houver uma correção rápida da hiperglicemia.¹⁵⁴

CONCLUSÃO

O glaucoma é uma neuropatia ótica multifatorial sendo, atualmente, a causa mais comum de cegueira irreversível. Ainda que a sua fisiopatologia não seja totalmente compreendida, sabe-se que o aumento da pressão intraocular está relacionando com a morte das células ganglionares do nervo ótico. Pode ser classificado em glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado, através da avaliação do ângulo iridocorneano através de gonioscopia, sendo esta distinção de grande importância por serem patologias com tratamentos distintos. Adicionalmente, pela importância na sua abordagem, devem ser distinguidos os casos de glaucoma primário dos casos de glaucoma secundário.

Relativamente ao glaucoma agudo iatrogénico, um tipo de glaucoma secundário, há numerosos casos reportados causados por iatrogenia farmacológica ou não farmacológica. O mais correntemente conhecido é o glaucoma induzido por esteroides, mas, até à data, numerosos fármacos foram implicados no seu desenvolvimento. No entanto, à exceção do glaucoma induzido por esteroides, são poucos os ensaios clínicos realizados para avaliar o impacto de determinado agente iatrogénico na pressão intraocular ou para conhecimento do mecanismo fisiopatológico associado.

O glaucoma agudo iatrogénico é, predominantemente, um glaucoma de ângulo fechado. Neste sentido, entende-se que é uma patologia prevenível, se forem reconhecidos os doentes com maior risco de desenvolver glaucoma (nomeadamente doentes com história familiar de glaucoma, com hipermetropia, do sexo feminino, idade avançada e de etnia asiática); estes doentes deveriam ter uma avaliação oftalmológica antes de iniciar tratamento sistémico ou tópico de fármacos que podem induzir glaucoma. Igualmente, o conhecimento dos fármacos ou procedimentos médico-cirúrgicos que possam induzir glaucoma é essencial não só para permitir uma avaliação oftalmológica e identificação dos doentes predispostos, como também para o reconhecimento precoce da patologia e tratamento atempado, para prevenir a cegueira irreversível.

Assim, a presente revisão bibliográfica serve para dar a conhecer e sistematizar as diferentes potenciais etiologias do glaucoma iatrogénico. De forma a otimizar o recurso a estas terapêuticas, são necessários mais ensaios clínicos que permitam estabelecer relações de causa-efeito e a abordagem mais adequada em cada caso.

BIBLIOGRAFIA

1. Weinreb, R. N., Aung, T. & Medeiros, F. A. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma A Review. *JAMA* 1901–1911 (2014).
2. Schuster, A. K., Erb, C., Hoffmann, E. M., Dietlein, T. & Pfeiffer, N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch. Aerzteblatt Online* (2020) doi:10.3238/arztebl.2020.0225.
3. Cassidy, L. & Olver, J. Ophthalmology at a Glance. in vol. 1 80–81 (Blackwell Science Ltd).
4. Conlon, R., Saheb, H. & Ahmed, I. I. K. Glaucoma treatment trends: a review. *CAN J OPHTHALMOL* **52**, 114–124 (2017).
5. Pattabiraman¹, P. P., Rao, P. V., Lin, C.-W. & Kopczynski³, C. Effects of Rho kinase inhibitor AR-13324 on the actin cytoskeleton and on TGF β 2- and CTGF-induced fibrogenic activity in Human Trabecular Meshwork Cells. *Exp. Eye Res.* **158**, 23–32 (2017).
6. Flores-Sánchez, B. C. & Tatham, A. J. Acute angle closure glaucoma. *Br. J. Hosp. Med.* **80**, C174–C179 (2019).
7. Wright, C., Tawfik, M. A., Waisbourd, M. & Katz, L. J. Primary angle-closure glaucoma: an update. *Acta Ophthalmol. (Copenh.)* **94**, 217–225 (2016).
8. Razeghinejad, M. R., Pro, M. J. & Katz, L. J. Non-steroidal drug-induced glaucoma. *Eye* **25**, 971–980 (2011).
9. Lai, J. S. M. & Gangwani, R. A. Medication-induced acute angle closure attack. *Hong Kong Med. J. Xianggang Yi Xue Za Zhi* **18**, 139–145 (2012).
10. Kiddee, W. *et al.* Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Surv. Ophthalmol.* **58**, 291–310 (2013).
11. Sihota, R., Konkak, V. L., Dada, T., Agarwal, H. C. & Singh, R. Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. *Eye* **22**, 26–30 (2008).
12. Wordinger, R. J. & Clark, A. F. Effects of glucocorticoids on the trabecular meshwork: towards a better understanding of glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* **18**, 629–667 (1999).
13. Razeghinejad, M. R. & Katz, L. J. Steroid-Induced Iatrogenic Glaucoma. *Ophthalmic Res.* **47**, 66–80 (2012).
14. Fat, C. L. & Leslie, T. Irreversible visual loss secondary to excessive topical steroid use in eczema. *Br. J. Gen. Pract.* **61**, 583–584 (2011).
15. Sahni, D., Darley, C. R. & Hawk, J. L. M. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use - a rare complication. *Clin. Exp. Dermatol.* **29**, 617–619 (2004).
16. Rajesh, B. *et al.* Safety of 6000 intravitreal dexamethasone implants. *Br. J. Ophthalmol.* **104**, 39–46 (2020).
17. Quality of Life and Risks Associated with Systemic Anti-inflammatory Therapy versus Fluocinolone Acetonide Intraocular Implant for Intermediate Uveitis, Posterior Uveitis, or Panuveitis. *Ophthalmology* **122**, 1976–1986 (2015).
18. Valenzuela, C. V. *et al.* Intranasal Corticosteroids Do Not Lead to Ocular Changes: A Systematic Review and Meta-analysis: Nasal Steroids Do Not Lead to Ocular Changes. *The Laryngoscope* **129**, 6–12 (2019).
19. Shroff, S., Thomas, R. K., D'Souza, G. & Nithyanandan, S. The effect of inhaled steroids on the intraocular pressure. *Digit. J. Ophthalmol. DJO* **24**, 6–9 (2018).
20. Mohd Zain, A. *et al.* The Relationship Between Long-term Use of Intranasal Corticosteroid and Intraocular Pressure. *J. Glaucoma* **28**, 321–324 (2019).
21. Jonas, J., Degenring, R., Kreissig, I., Akkoyun, I. & Kamppeper, B. Intraocular Pressure Elevation After Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection. *Ophthalmology* **112**, 593–598 (2005).
22. Roth, D. B. *et al.* Long-Term Incidence and Timing of Intraocular Hypertension after

- Intravitreal Triamcinolone Acetonide Injection. *Ophthalmology* **116**, 455–460 (2009).
23. Vasconcelos-Santos, D. V., Nehemy, P. G., Schachat, A. P. & Nehemy, M. B. SECONDARY OCULAR HYPERTENSION AFTER INTRAVITREAL INJECTION OF 4 MG OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE: Incidence and Risk Factors. *Retina* **28**, 573–580 (2008).
 24. Jonas, J. B. Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases: Acta ophthalmologica scandinavica 2005. *Acta Ophthalmol. Scand.* **83**, 645–663 (2005).
 25. Yuki, M. *et al.* Intraocular pressure elevation after subtenon triamcinolone acetonide injection; Multicentre retrospective cohort study in Japan. *PLoS One* (2019).
 26. Scherer, W. J. & Hauber, F. A. Effect of Latanoprost on Intraocular Pressure in Steroid-induced Glaucoma: *J. Glaucoma* **9**, 179–182 (2000).
 27. Rubin, B., Taglienti, A., Rothman, R. F., Marcus, C. H. & Serle, J. B. The Effect of Selective Laser Trabeculoplasty on Intraocular Pressure in Patients With Intravitreal Steroid-induced Elevated Intraocular Pressure: *J. Glaucoma* **17**, 287–292 (2008).
 28. Weiler, D. L. Zonisamide-Induced Angle Closure and Myopic Shift: *Optom. Vis. Sci.* **92**, e46–e51 (2015).
 29. Rhee, D. J., Ramos-Esteban, J. C. & Nipper, K. S. Rapid Resolution of Topiramate-induced Angle-closure Glaucoma With Methylprednisolone and Mannitol. *Am. J. Ophthalmol.* **141**, 1133–1134 (2006).
 30. Mirshahi, R., Sardarina, M. & Nilforushan, N. Cefixime-induced angle closure and transient myopic shift in a healthy individual; A case report. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* **20**, 100903 (2020).
 31. Chan, K. C. Y., Sachdev, N. & Wells, A. P. Bilateral acute angle closure secondary to uveal effusions associated with flucloxacillin and carbamazepine. *Br. J. Ophthalmol.* **92**, 428–430 (2008).
 32. Yalvac, I. Acute angle-closure glaucoma associated with latanoprost. *Jpn. J. Ophthalmol.* **47**, 530–531 (2003).
 33. Senthil, S., Garudadri, C., Rao, Harsha B. L. & Maheshwari, R. Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives: A case series. *Indian J. Ophthalmol.* **58**, 248 (2010).
 34. Fan, J. T., Johnson, D. H. & Burk, R. R. Transient Myopia, Angle-closure Glaucoma, and Choroidal Detachment After Oral Acetazolamide. *Am. J. Ophthalmol.* **115**, 813–814 (1993).
 35. Man, X., Costa, R., Ayres, B. M. & Moroi, S. E. Acetazolamide-induced bilateral ciliochoroidal effusion syndrome in plateau iris configuration. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* **3**, 14–17 (2016).
 36. Mancino, R., Varesi, C., Cerulli, A., Aiello, F. & Nucci, C. Acute bilateral angle-closure glaucoma and choroidal effusion associated with acetazolamide administration after cataract surgery: *J. Cataract Refract. Surg.* **37**, 415–417 (2011).
 37. Aref, A., Sayyad, Ayres & Lee, R. Acute bilateral angle closure glaucoma induced by methazolamide. *Clin. Ophthalmol.* 279 (2013) doi:10.2147/OPHTH.S41540.
 38. Atalay, E., Tamçelik, N., Arici, C., Özkök, A. & Dastan, M. The change in intraocular pressure after pupillary dilation in eyes with pseudoexfoliation glaucoma, primary open angle glaucoma, and eyes of normal subjects. *Int. Ophthalmol.* **35**, 215–219 (2015).
 39. Patel, K. H. *et al.* Incidence of Acute Angle-closure Glaucoma After Pharmacologic Mydriasis. *Am. J. Ophthalmol.* **120**, 709–717 (1995).
 40. Agard, E. *et al.* Repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections can induce iatrogenic ocular hypertension, especially in patients with open-angle glaucoma. *Can. J. Ophthalmol.* **50**, 127–131 (2015).
 41. Jalil, A., Fenerty, C. & Charles, S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) causing acute glaucoma: an unreported complication. *Eye* **21**, 1541–1541 (2007).
 42. Jeong, S., Sagong, M. & Chang, W. Acute angle closure attack after an intravitreal bevacizumab injection for branch retinal vein occlusion: a case report. *BMC Ophthalmol.* **17**, 25

(2017).

43. Kim, I. K. & Baek, J. A Case of Refractory Acute Angle Closure Glaucoma after an Intravitreal Bevacizumab Injection. *Korean J. Ophthalmol.* **34**, 493–494 (2020).
44. Bracha, P., Moore, N. A., Ciulla, T. A., WuDunn, D. & Cantor, L. B. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: A review. *Surv. Ophthalmol.* **63**, 281–295 (2018).
45. Branisteanu, D. *et al.* Intraocular pressure changes during and after silicone oil endotamponade (Review). *Exp. Ther. Med.* **20**, 1–1 (2020).
46. Nicolai, M. *et al.* Intraocular Pressure Rise Linked to Silicone Oil in Retinal Surgery: A Review. *Vision* **4**, 36 (2020).
47. Corridan, P., Nightingale, S., Mashoudi, N. & Williams, A. C. Acute angle-closure glaucoma following botulinum toxin injection for blepharospasm. *Br. J. Ophthalmol.* **74**, 309–310 (1990).
48. Zheng, L. & Azar, D. Angle-closure glaucoma following periorbital botulinum toxin injection. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **42**, 690–693 (2014).
49. Kadoi, C. *et al.* Bilateral Angle Closure Glaucoma and Visual Loss Precipitated by Antidepressant and Antianxiety Agents in a Patient with Depression. *Ophthalmologica* **214**, 360–361 (2000).
50. Schlingemann, R. O., Smit, A. A. J., Verduyn Lunel, H. F. E. & Hijdra, A. Amaurosis fugax on standing and angle-closure glaucoma with clomipramine. *The Lancet* **347**, 465 (1996).
51. Ritch, R. Oral Imipramine and Acute Angle Closure Glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **112**, 67 (1994).
52. Kahraman, N., Durmaz, O. & Durna, M. M. Mirtazapine-induced acute angle closure. *Indian J. Ophthalmol.* **63**, 539–540 (2015).
53. Raj, S. *et al.* Mirtazapine-induced bilateral secondary angle closure in a female. *GMS Ophthalmol. Cases* **10Doc29** (2020) doi:10.3205/OC000156.
54. Browning, A. C., Reck, A. C., Chisholm, L. H. & Nischal, K. K. Acute angle closure glaucoma presenting in a young patient after administration of paroxetine. *Eye* **14**, 406–408 (2000).
55. Kirwan, J. F., Subak-Sharpe, I. & Teimory, M. Bilateral acute angle closure glaucoma after administration of paroxetine. *Br. J. Ophthalmol.* **81**, 252–252 (1997).
56. Eke, T., Bates, A. K. & Carr, S. Drug points: Acute angle closure glaucoma associated with paroxetine. *BMJ* **314**, 1387–1387 (1997).
57. Croos, R., Thirumalai, S., Hassan, S. & Davis, J. D. R. Citalopram associated with acute angle-closure glaucoma: case report. *BMC Ophthalmol.* **5**, 23 (2005).
58. Ahmad, S. Fluoxetine and Glaucoma. *DICP* **25**, 436–436 (1991).
59. Zelefsky, J. R., Fine, H. F., Rubinstein, V. J., Hsu, I. S. & Finger, P. T. Escitalopram-Induced Uveal Effusions and Bilateral Angle Closure Glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **141**, 1144–1147 (2006).
60. Jiménez-Jiménez, F. J., Ortí-Pareja, M. & Zurdo, J. M. Aggravation of Glaucoma with Fluvoxamine. *Ann. Pharmacother.* **35**, 1565–1566 (2001).
61. Ho, H. Y., Kam, K.-W. A., Young, A. L., Chan, L. K. & Yu, E. C.-S. Acute angle closure glaucoma after sertraline. *Gen. Hosp. Psychiatry* **35**, 575.e1-575.e2 (2013).
62. Ezra, D. G., Storoni, M. & Whitefield, L. A. Simultaneous bilateral acute angle closure glaucoma following venlafaxine treatment. *Eye* **20**, 128–129 (2006).
63. Botha, V. E., Bhikoo, R. & Merriman, M. Venlafaxine-induced intraocular pressure rise in a patient with open angle glaucoma: Venlafaxine induced intraocular pressure rise. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* **44**, 734–735 (2016).
64. Zhou, N., Zhao, J.-X., Zhu, Y.-N., Zhang, P. & Zuo, Y. Acute Angle-Closure Glaucoma Caused by Venlafaxine: *Chin. Med. J. (Engl.)* **131**, 1502–1503 (2018).
65. Ng, B., Sanbrook, G. M. C., Malouf, A. J. & Agarwal, S. A. Venlafaxine and bilateral acute angle closure glaucoma. *Med. J. Aust.* **176**, 241–241 (2002).

66. Takusagawa, H. L. Bilateral Uveal Effusion and Angle-Closure Glaucoma Associated With Bupropion Use. *Arch. Ophthalmol.* **130**, 120 (2012).
67. Pae, C.-U., Lee, C.-U., Lee, S.-J., Lee, C. & Paik, I.-H. Association of low dose trazodone treatment with aggravated angle-closure glaucoma. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **57**, 127–128 (2003).
68. Richa, S. & Yazbek, J.-C. Ocular Adverse Effects of Common Psychotropic Agents: A Review. *CNS Drugs* **24**, 501–526 (2010).
69. Achiron, A., Aviv, U., Mendel, L. & Burgansky-Eliash, Z. Acute angle closure glaucoma precipitated by olanzapine. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **30**, 1101–1102 (2015).
70. Shen, E., Farukhi, S., Schmutz, M. & Mosaed, S. Acute Angle-closure Glaucoma Associated With Aripiprazole in the Setting of Plateau Iris Configuration: *J. Glaucoma* **27**, e40–e43 (2018).
71. Yang, M. C. & Lin, K. Y. Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. *J. Curr. Glaucoma Pract.* **13**, 104–109 (2019).
72. Lee, J. T. L., Skalicky, S. E. & Lin, M.-L. Drug-induced Myopia and Bilateral Angle Closure Secondary to Zolmitriptan: *J. Glaucoma* **26**, 954–956 (2017).
73. Hsu, C.-R., Chen, Y.-H., Tai, M.-C. & Lu, D.-W. Sumatriptan-induced angle-closure glaucoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* **96**, e6953 (2017).
74. Kumar, R. S., Grigg, J. & Farinelli, A. C. Ecstasy induced acute bilateral angle closure and transient myopia. *Br. J. Ophthalmol.* **91**, 693–695 (2007).
75. Trittbach, P., Frueh, B. E. & Goldblum, D. Bilateral angle-closure glaucoma after combined consumption of “ecstasy” and marijuana. *Am. J. Emerg. Med.* **23**, 813–814 (2005).
76. Rho, D. S. Acute angle-closure glaucoma after albuterol nebulizer treatment. *Am. J. Ophthalmol.* **130**, 123–124 (2000).
77. Volfson, D. & Barnett, B. Bilateral acute angle-closure glaucoma after bronchodilator therapy. *Am. J. Emerg. Med.* **27**, 257.e5–257.e6 (2009).
78. Mulpeter, K. M., Walsh, J. B., O’Connor, M., O’Connell, F. & Burke, C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad. Med. J.* **68**, 132–133 (1992).
79. Packe, G. NEBULISED IPRATROPIUM BROMIDE AND SALBUTAMOL CAUSING CLOSED-ANGLE GLAUCOMA. *The Lancet* **324**, 691 (1984).
80. Reuser, T., Flanagan, D. W., Borland, C. & Bannerjee, D. K. Acute angle closure glaucoma occurring after nebulized bronchodilator treatment with ipratropium bromide and salbutamol. *J. R. Soc. Med.* **85**, 499–500 (1992).
81. Fernández-Barrientos, Y., Jiménez-Santos, M., Martínez-de-la-Casa, J. M., Méndez-Hernández, C. & García-Feijóo, J. [Acute angle-closure glaucoma resulting from treatment with nebulised bronchodilators]. *Arch. Soc. Espanola Oftalmol.* **81**, 657–660 (2006).
82. Singh, J., O’Brien, C. & Wright, M. Nebulized bronchodilator therapy causes acute angle closure glaucoma in predisposed individuals. *Respir. Med.* **87**, 559–561 (1993).
83. Oksuz, H., Tamer, C., Akoglu, S. & Duru, M. Acute angle-closure glaucoma precipitated by local tiotropium absorption. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **20**, 627–628 (2007).
84. Lee, J., Lee, J., Choi, H. & Lee, J. Oseltamivir (Tamiflu)-induced bilateral acute angle closure glaucoma and transient myopia. *Indian J. Ophthalmol.* **62**, 1165 (2014).
85. Yazdani, S., Esfandiari, H., Safi, S. & Fatemi, A. Oseltamivir (Tamiflu)-induced bilateral ciliochoroidal effusion and angle closure glaucoma: What type of idiosyncratic reaction? *J. Ophthalmic Vis. Res.* **12**, 434 (2017).
86. Nicoară, S. D. & Damian, I. Bilateral simultaneous acute angle closure attack triggered by an over-the-counter flu medication. *Int. Ophthalmol.* **38**, 1775–1778 (2018).
87. Rudkin, A. K., Gray, T. L., Awadalla, M. & Craig, J. E. Bilateral simultaneous acute angle closure glaucoma precipitated by non-prescription cold and flu medication: Drug-induced angle closure glaucoma. *Emerg. Med. Australas.* **22**, 477–479 (2010).
88. Zeng, R. *et al.* Non-prescription cold and flu medication-induced transient myopia with uveal effusion: case report. *BMC Ophthalmol.* **19**, 136 (2019).

89. Zenzen, C. T. Acute Angle-Closure Glaucoma Associated With Intranasal Phenylephrine to Treat Epistaxis. *Arch. Ophthalmol.* **122**, 655 (2004).
90. Ahmad, S. Disopyramide: Pulmonary Complications and Glaucoma. *Mayo Clin. Proc.* **65**, 1030–1031 (1990).
91. Trope, G. E. & Hind, V. M. D. CLOSED-ANGLE GLAUCOMA IN PATIENT ON DISOPYRAMIDE. *The Lancet* **311**, 329 (1978).
92. Beatty, J. F., Krupin, T., Nichols, P. F. & Becker, B. Elevation of Intraocular Pressure by Calcium Channel Blockers. *Arch. Ophthalmol.* **102**, 1072–1076 (1984).
93. Pedrosa, A. C. *et al.* Bilateral Angle Narrowing and Acute Myopia Induced by Indapamide: A Case Report. *Case Rep. Ophthalmol. Med.* **2018**, 1–4 (2018).
94. Singer, J. R., Pearce, Z. D., Westhouse, S. J. & Siebert, K. J. Uveal Effusion as a Mechanism of Bilateral Angle-Closure Glaucoma Induced by Chlorthalidone: *J. Glaucoma* **24**, 84–86 (2015).
95. Geanon, J. D. Bilateral Acute Angle-closure Glaucoma Associated With Drug Sensitivity to Hydrochlorothiazide. *Arch. Ophthalmol.* **113**, 1231 (1995).
96. Chen, S. H., Karanjia, R., Chevrier, R. L. & Marshall, D. H. Bilateral acute angle closure glaucoma associated with hydrochlorothiazide-induced hyponatraemia. *Case Rep.* **2014**, bcr2014206690–bcr2014206690 (2014).
97. Boundaoui, O. N. & Woodruff, T. E. Presumed Furosemide-associated Bilateral Angle-Closure Glaucoma: *J. Glaucoma* **25**, e748–e750 (2016).
98. Ho, H. *et al.* Association of Systemic Medication Use With Intraocular Pressure in a Multiethnic Asian Population: The Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. *JAMA Ophthalmol.* **135**, 196 (2017).
99. Razeghinejad, M. R., Myers, J. S. & Katz, L. J. Iatrogenic Glaucoma Secondary to Medications. *Am. J. Med.* **124**, 20–25 (2011).
100. Cohen, M. M., Feldman, F., Clark, L. & Hudy, D. Effect of cimetidine on intraocular pressure in patients with glaucoma. *Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophthalmol.* **19**, 212–214 (1984).
101. Dobrilla, G., Felder, M., Chilovi, F. & de Pretis, G. Exacerbation of glaucoma associated with both cimetidine and ranitidine. *Lancet Lond. Engl.* **1**, 1078 (1982).
102. Feldman, F. & Cohen, M. M. Effect of histamine-2 receptor blockade by cimetidine on intraocular pressure in humans. *Am. J. Ophthalmol.* **93**, 351–355 (1982).
103. Hamill, M. B., Suelflow, J. A. & Smith, J. A. Transdermal scopolamine delivery system (TRANSDERM-V) and acute angle-closure glaucoma. *Ann. Ophthalmol.* **15**, 1011–1012 (1983).
104. Maus, T. L., Larsson, L.-I. & Brubaker, R. F. Ocular Effects of Scopolamine Dermal Patch in Open-Angle Glaucoma: *J. Glaucoma* **3**, 190 (1994).
105. Altan-Yaycioglu, R., Yaycioglu, O., Aydin Akova, Y., Guvel, S. & Ozkardes, H. Ocular side-effects of tolterodine and oxybutynin, a single-blind prospective randomized trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **59**, 588–592 (2005).
106. Sung & Corridan. Acute-angle closure glaucoma as a side-effect of oxybutynin. *BJU Int.* **81**, 634–635 (1998).
107. Dhua, A., Ravisankar, V., Chellam, L., Joshi, M. & Jain, D. Acute angle closure glaucoma after hypospadias surgery: A vision-threatening complication of oxybutynin. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* **20**, 161 (2015).
108. Haddad, A., Arwani, M. & Sabbagh, O. A Novel Association between Oxybutynin Use and Bilateral Acute Angle Closure Glaucoma: A Case Report and Literature Review. *Cureus* **10**, e2732 (2018).
109. Mohammed, Z. S., Simi, Z.-R., Mohd Tariq, S. & Ali, K. R. Bilateral acute angle closure glaucoma in a 50 year old female after oral administration of flavoxate. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2008) doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03254.x.
110. Turkoglu, A. R. *et al.* Effect of tropsium chloride therapy on intraocular pressure and tear secretion in overactive bladder patients. *Cutan. Ocul. Toxicol.* **36**, 331–335 (2017).
111. Ölçücü, M. T. *et al.* Comparison effects of solifenacin, darifenacin, propiverine on

- ocular parameters in eyes: A prospective study. *Int. Braz. J. Urol.* **46**, 185–193 (2020).
112. Ah-kee, E. Y., Egong, E., Shafi, A., Lim, L. T. & Yim, J. L. A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. *Qatar Med. J.* **2015**, 6 (2015).
 113. Schlote, T., Freudenthaler, N. & Gelisken, F. Akutes Winkelblockglaukom nach massiver intraokularer Blutung bei exsudativer altersbedingter Makuladegeneration unter gerinnungshemmender Therapie. *Ophthalmol.* **102**, 1090–1096 (2005).
 114. Neudorfer, M., Leibovitch, I., Goldstein, M. & Loewenstein, A. Massive choroidal hemorrhage associated with low molecular weight heparin therapy: *Blood Coagul. Fibrinolysis* **13**, 257–259 (2002).
 115. Fabre-Guillevin, E., Tchen, N., Anibali-Charpiat, M.-F., Calluau, L. & Ravaud, A. Taxane-induced glaucoma. *The Lancet* **354**, 1181–1182 (1999).
 116. De Giorgi, U., Acciarri, R., Fiorentini, G., Rosti, G. & Marangolo, M. Glaucoma and paclitaxel. *The Lancet* **355**, 231 (2000).
 117. Edwards, R. G., Vanderhoof, S., Palestine, A. & Seibold, L. K. Bilateral Secondary Angle Closure During Daratumumab Infusion: A Case Report and Review of the Literature. *J. Glaucoma* **29**, e83–e86 (2020).
 118. Sekhar, G. C. & Nagarajan, R. Ocular toxicity of tamoxifen. *Indian J. Ophthalmol.* **43**, 23–26 (1995).
 119. Bard, L. A. TRANSIENT MYOPIA ASSOCIATED WITH PROMETHAZINE (PHENEGAN) THERAPY: REPORT OF A CASE. *Am. J. Ophthalmol.* **58**, 682–686 (1964).
 120. Raman, G., Sathyan, P. & Vishwakarma, P. Mefenamic acid-induced bilateral transient myopia, secondary angle closure glaucoma and choroidal detachment. *Indian J. Ophthalmol.* **57**, 398 (2009).
 121. Nitta, Y., Kamekura, N., Takuma, S. & Fujisawa, T. Acute Angle-Closure Glaucoma After General Anesthesia for Bone Grafting. *Anesth. Prog.* **61**, 162–164 (2014).
 122. Gayat, E., Gabison, E. & Devys, J.-M. Bilateral Angle Closure Glaucoma After General Anesthesia: *Anesth. Analg.* **112**, 126–128 (2011).
 123. Storey, C. *et al.* Unilateral Acute Closed-Angle Glaucoma After Elective Lumbar Surgery Reveals Multiple Intracranial Aneurysms. A Case Report and Discussion on Workup of Differential Diagnoses. *World Neurosurg.* **84**, 1493.e15–1493.e18 (2015).
 124. Lentschener, C., Ghimouz, A., Bonnichon, P., Parc, C. & Ozier, Y. Acute Postoperative Glaucoma After Nonocular Surgery Remains a Diagnostic Challenge: *Anesth. Analg.* **94**, 1034–1035 (2002).
 125. Ates, H., Kayıkçioğlu, Ö. & Andaç, K. Bilateral angle closure glaucoma following general anesthesia. *Int. Ophthalmol.* **23**, 129–130 (1999).
 126. Reddy, Pa. S., Kumar, V. & Raj, Km. Bilateral angle closure glaucoma following general anaesthesia. *J. Pharm. Bioallied Sci.* **7**, 72 (2015).
 127. El Mollayess, G., Jaroudi, M., Fadi, M. & Farah, F. Glycopyrrolate induced bilateral angle closure glaucoma after cervical spine surgery. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* **20**, 182 (2013).
 128. Bleyen, I., Rademaker, R., Wolfs, R. C. W. & van Rij, G. Acute Angle Closure Glaucoma After Oculoplastic Surgery. *Orbit* **27**, 49–50 (2008).
 129. Wride, N. K. & Sanders, R. Blindness From Acute Angle-Closure Glaucoma After Blepharoplasty: *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* **20**, 476–478 (2004).
 130. Kappen, I. F. P. M., Nguyen, D. T., Vos, A. & van Tits, H. W. H. J. Primary angle-closure glaucoma, a rare but severe complication after blepharoplasty: Case report and review of the literature. *Arch. Plast. Surg.* **45**, 384–387 (2018).
 131. Haverals, K., Augustinus, A. & Hondeghem, K. Bilateral acute angle-closure glaucoma after blepharoplasty. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol.* 59–61 (2010).
 132. Hwang, J. C., Khine, K. T., Lee, J. C., Boyer, D. S. & Francis, B. A. Methyl-Sulfonyl-Methane (MSM)-Induced Acute Angle Closure: *J. Glaucoma* **24**, e28–e30 (2015).
 133. Wang, S. Y., Singh, K. & Lin, S. C. The Association between Glaucoma Prevalence and

Supplementation with the Oxidants Calcium and Iron. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* **53**, 725 (2012).

134. Crish, S. D. & Calkins, D. J. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience* **176**, 1–11 (2011).
135. Sachdev, M. S., Sood, N. N., Verma, L. K., Gupta, S. K. & Jaffery, N. F. Pathogenesis of Epidemic Dropsy Glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **106**, 1221–1223 (1988).
136. Hari, C. K., Roblin, D. G., Clayton, M. I. & Nair, R. G. Acute angle closure glaucoma precipitated by intranasal application of cocaine. *J. Laryngol. Otol.* **113**, 250–251 (1999).
137. Wilcsek, G. A., Vose, M. J., Francis, I. C., Sharma, S. & Coroneo, M. T. Acute angle closure glaucoma following the use of intranasal cocaine during dacryocystorhinostomy. *Br. J. Ophthalmol.* **86**, 1312–1312 (2002).
138. Mitchell, J. D. & Schwartz, A. L. Acute Angle-closure Glaucoma Associated With Intranasal Cocaine Abuse. *Am. J. Ophthalmol.* **122**, 425–426 (1996).
139. Mahmoud, A. *et al.* Bilateral acute angle-closure glaucoma following tramadol subcutaneous administration. *BMC Ophthalmol.* **18**, 50 (2018).
140. Corbonnois, G., Iohom, G., Lazarescu, C., Hubert, I. & Bouaziz, H. Unilateral permanent loss of vision after nefopam administration. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* **32**, e113–115 (2013).
141. Razmjoo, H., Rezaei, L., Dehghani, A., Peyman, A. & Akhlaghi, M. Bilateral Angle-Closure Glaucoma in a Young Female Receiving Cabergoline: A Case Report. *Case Rep. Ophthalmol.* **2**, 30–33 (2011).
142. Park, Y. & Lee, T.-E. Isotretinoin-induced Angle Closure and Myopic Shift: *J. Glaucoma* **26**, e252–e254 (2017).
143. Denis, P., Charpentier, D., Berros, P. & Touameur, S. Bilateral Acute Angle-Closure Glaucoma after Dexfenfluramine Treatment. *Ophthalmologica* **209**, 223–224 (1995).
144. Ryu, S. J., Shin, Y. U., Kang, M. H., Cho, H. Y. & Seong, M. Bilateral acute myopia and angle closure glaucoma induced by Ma-huang (Ephedra): A case report. *Medicine (Baltimore)* **96**, e9257 (2017).
145. Ramasamy, B., Rowe, F., Nayak, H., Peckar, C. & Noonan, C. Acute angle-closure glaucoma following sildenafil citrate-aided sexual intercourse. *Acta Ophthalmol. Scand.* **85**, 229–230 (2006).
146. Stewart, R. J., Landy, D. C. & Lee, M. J. Unilateral Acute Angle-Closure Glaucoma After Lumbar Spine Surgery: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *SPINE* **41**, E297–E299 (2016).
147. Singer, M. S. & Salim, S. Bilateral acute angle-closure glaucoma as a complication of facedown spine surgery. *Spine J.* **10**, e7–e9 (2010).
148. Cheng, M. A. *et al.* The Effect of Prone Positioning on Intraocular Pressure in Anesthetized Patients. *Anesthesiology* **95**, 1351–1355 (2001).
149. Talajic, J. C., Assalian, A., Roy, D. & Harasymowycz, P. J. Angle Closure Glaucoma After Angiography of Carotid-Cavernous Fistula—A Case Report: *J. Glaucoma* **19**, 73–74 (2010).
150. Sorimachi, T., Maruya, J., Mizusawa, Y., Ito, Y. & Takeuchi, S. Glaucoma as a complication of superselective ophthalmic angiography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **24**, 1552–1553 (2003).
151. Olawoye, O. O., Ogunleye, T., Sarimiye, T. F. & Bello, T. O. Acute angle closure following hemodialysis in a 34-year-old Nigerian female. *Niger. J. Clin. Pract.* **21**, 942–944 (2018).
152. Lim, C.-C. *et al.* Risk of Glaucoma in Patients Receiving Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **17**, (2020).
153. Roor, T. L., Kooijman, J. A., van der Ploeg, J. M. & de Boer, H. D. Postoperative Acute Angle-Closure Glaucoma: A Rare but Serious Complication: A Case Report. *AA Pract.* **12**, 385–387 (2019).
154. Blake, D. R. & Nathan, D. M. Acute Angle Closure Glaucoma Following Rapid Correction

of Hyperglycemia. *Diabetes Care* **26**, 3197–3198 (2003).