

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESPECIALIZAÇÃO EM SEGMENTO ANTERIOR E GLAUCOMA

NAYARA TEIXEIRA FLÜGEL

DEPÓSITO OCULAR BILATERAL DE CLORPROMAZINA

Curitiba (PR), 2022

NAYARA TEIXEIRA FLÜGEL

DEPÓSITO OCULAR BILATERAL DE CLORPROMAZINA

Relato de caso apresentado como requisito para a obtenção do certificado de Especialização em Segmento Anterior e Glaucoma, Setor de Ciências da Saúde na Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Orientador: Dr. Daniel Wasilewski

Curitiba (PR), 2022

SUMÁRIO

1.RESUMO E DESCRITORES	04
2.INTRODUÇÃO.....	05
3.RELATO DE CASO.....	06
4.FIGURAS.....	07
5.DISSCUSSÃO.....	09
6.REFERÊNCIAS.....	11

RESUMO: A clorpromazina é uma medicação muito empregada na psiquiatria para tratamento de psicoses, especialmente a esquizofrenia. Desde 1964 existem artigos publicados que correlacionam o uso desta medicação com o aparecimento de alterações oculares. Neste trabalho relatamos o caso de um paciente de 65 anos com efeitos oculares devido à terapia de longo prazo com clorpromazina. A biomicroscopia de ambos os olhos apresentou depósitos granulares difusos e de cor marrom, mais proeminente ao nível do estroma profundo e endotélio da córnea; e depósitos castanhos subcapsulares anteriores centrais em um padrão estrelado no cristalino. Considerando a dose diária de clorpromazina de 300mg por 10 anos pelo paciente, a quantidade total ultrapassa 2.000g (dose considerada significativa para as alterações oculares descritas). Após avaliação oftalmológica completa e descartado outras causas desses depósitos oculares, foi diagnosticado depósito corneano e catarata secundários ao uso de clorpromazina. O caso apresentado reforça a importância do acompanhamento oftalmológico periódico de usuários de clorpromazina para o rastreio de alterações oculares, atentando-se ao tempo de exposição à droga e a posologia da mesma.

Descritores: Córnea; Depósitos na Córnea; Cristalino; Doenças do Cristalino; Catarata; Clorpromazina; Antipsicóticos.

INTRODUÇÃO

A clorpromazina foi sintetizada na França em 1950 por Charpentier e após 2 anos teve a sua introdução na prática clínica por Delay e Deniker, muito empregada na psiquiatria para tratamento de psicoses, especialmente a esquizofrenia^{1,2,3}.

Os anti-psicóticos, como qualquer outra droga, são capazes de produzir efeitos prejudiciais ao organismo, paralelos àqueles efeitos benéficos que buscamos quando instituímos a medicação¹.

Em 1958, efeitos oculares adversos foram notados em pacientes que faziam uso de clorpromazina¹, porém só foram descritos por Greiner e Berry em 1964^{2,3}. A partir de então, vários têm sido os relatos que correlacionam o uso desta medicação com o aparecimento de opacidades do cristalino e da córnea^{1,2,3,4,5}.

Neste trabalho relatamos o caso de um paciente com efeitos adversos oculares devido à terapia de longo prazo com clorpromazina.

RELATO DE CASO

Um homem caucasiano de 65 anos compareceu ao ambulatório do setor de oftalmologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), em Curitiba-PR-Brasil, com queixa de baixa acuidade visual progressiva em olho esquerdo. Fazia tratamento para psicose maníaco-depressiva com clorpromazina 300mg/dia há 10 anos. Além disso, estava em uso de carbamazepina 400mg/dia e diazepam 10mg/dia. Não apresentava antecedentes oftalmológicos patológicos e cirúrgicos.

Ao exame oftalmológico:

- Acuidade visual sem correção (AVSC) pela Tabela de Snellen: 20/25 em olho direito (OD) e 20/40 em olho esquerdo (OE).
- Acuidade visual com correção (AVCC) pela Tabela de Snellen: 20/25 em OD (refração +0,25 -0,25 105º) e 20/25 em OE (refração +0,50 -1,00 110º).
- Biomicroscopia de ambos os olhos (AO): depósitos granulares difusos e de cor marrom, mais proeminente ao nível do estroma profundo e endotélio da córnea (figuras 1B, 2A e 2B) e depósitos castanhos subcapsulares anteriores centrais em um padrão estrelado no cristalino (imagens 1A e 2B); edema corneano discreto; câmara anterior formada e ampla; sem reação de câmara anterior; pupila reagente; íris trófica.
- Pressão intraocular (PIO) medida pelo tonômetro de Goldmann em OD igual a 14mmHg e em OE igual a 12mmHg.
- Gonioscopia de AO com lente de 4 espelhos: ângulo aberto até faixa do corpo ciliar em todos os quadrantes, com pigmentação 2+/4+, mas sem característica de glaucoma pigmentar.
- Fundoscopia indireta de AO: retina aplicada, nervo óptico e mácula sem alterações, vítreo transparente. Escavação no OD 0,3x0,3 e no OE 0,45x0,45.
- Microscopia especular da córnea em OD 2.183 céls/mm² e em OE 2.167 céls/mm².
- Paquimetria corneana em OD 592micra e em OE 578micra.

Foram solicitados exames laboratoriais para descartar causas metabólicas, hereditárias e infecciosas. Destes exames, apenas citomegalovírus IgG e toxoplasmose IgG resultaram positivos.

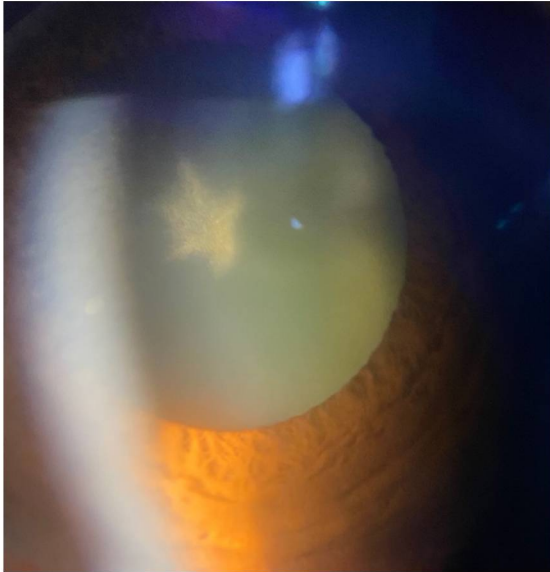
Considerando a dose diária de clorpromazina de 300mg por 10 anos pelo paciente, a quantidade total ultrapassa 2.000g (dose considerada significativa para as alterações oculares descritas). Foi então diagnosticado depósito corneano e catarata secundários ao uso de clorpromazina. O paciente foi orientado quanto à alteração apresentada e fora realizado relatório para o psiquiatra sobre os achados de exame.

Contra-indicado tratamento cirúrgico no momento, devido à melhora da acuidade visual com óculos. Foram prescritos óculos multifocais para melhora da visão. O paciente está em acompanhamento a cada 6 meses no ambulatório de segmento anterior do setor de oftalmologia do HC-UFPR.

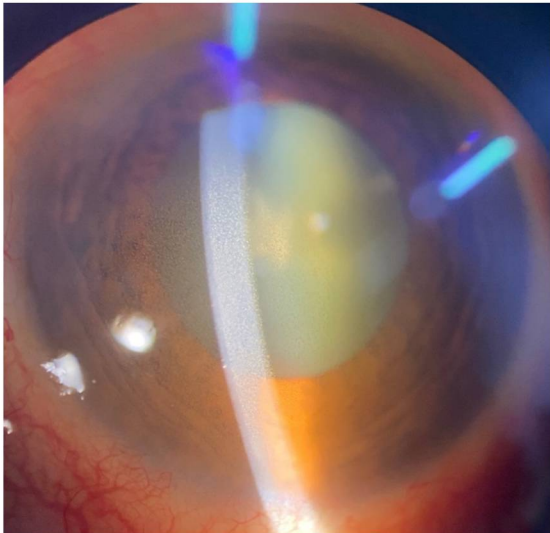
FIGURAS

Figuras 1. Olho Direito: fotografia com lâmpada de fenda, (A) mostra catarata estrelar e (B) mostra múltiplos depósitos finos na córnea.

1A

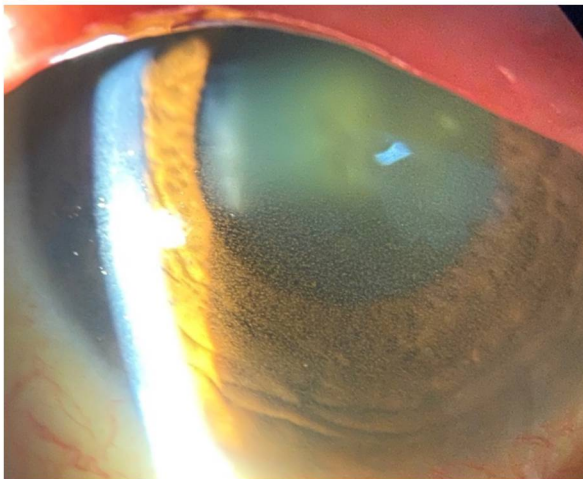


1B

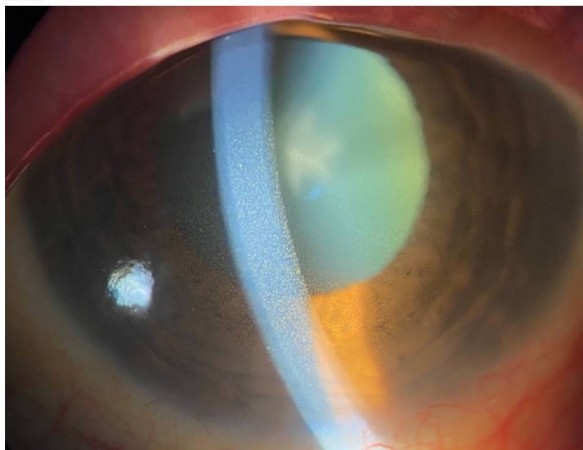


Figuras 2. Olho Esquerdo: fotografia com lâmpada de fenda, (A) mostra múltiplos depósitos finos na córnea e (B) mostra, além da alteração corneana, a catarata estrelar.

2A



2B



DISCUSSÃO

A clorpromazina é um derivado da fenotiazina usado no tratamento de transtornos psiquiátricos. Pode causar pigmentação cutânea e ocular em altas doses por um longo período de tempo. As estruturas oculares mais afetadas são as áreas expostas ao sol, como cristalino, córnea, conjuntiva e pálpebras. Estas alterações são dependentes da dose e são irreversíveis mesmo com a descontinuação da medicação^{2,3,4,6-14}.

Mudanças no segmento anterior começam a ocorrer após uma dosagem cumulativa de 500 gramas, com envolvimento lenticular precedendo a pigmentação da córnea². Alexander e colaboradores descobriram que 67% de um grupo de pacientes que utilizavam essa medicação tinham alteração do cristalino, enquanto 45% apresentaram alteração corneana. No entanto, ambas as condições raramente reduzem a acuidade visual, e os pacientes podem ocasionalmente relatar ofuscamento e halos ao redor das luzes^{3,4,5}.

Thaler e colaboradores descreveram a pigmentação lenticular como ocorrendo em 5 estágios, que variam de manchas isoladas, acastanhadas, semelhantes a poeira na superfície anterior do cristalino até cataratas estreladas que podem prejudicar a acuidade visual. O padrão estrelado, que caracteriza as alterações lenticulares de grau IV, tem uma área central densa com ramos radiantes⁴, como visto em nosso paciente.

A zona germinativa das células epiteliais do cristalino está localizada na periferia da cápsula anterior do cristalino. Considerando a forma de estrela central dos depósitos, acredita-se que quando as células epiteliais se movem em direção ao centro da cápsula anterior, reúnem os depósitos em seu citoplasma e, eventualmente, os acumulam no centro da cápsula, onde finalmente morrem. Este movimento centrípeto das células epiteliais do cristalino, bem como a convecção aquosa, podem ser mecanismos possíveis para a deposição em forma de estrela do fármaco na cápsula anterior do cristalino. A clorpromazina acelera o processo normal de envelhecimento lenticular, o que pode contribuir também para o glaucoma de ângulo fechado^{3,8,9,11}.

A pigmentação do cristalino raramente é evidente quando a dosagem cumulativa total é inferior a 500g, e a prevalência de alterações pigmentares aumenta com a dosagem total entre 1000 e 2000g. Uma vez que algumas condições psiquiátricas podem exigir dosagens diárias superiores a 800mg, a pigmentação lenticular pode aparecer logo em 14 a 20 meses de terapia. Doses consistindo de 2.000mg por dia causaram alterações lenticulares já em 6 meses de tratamento³.

Quanto aos depósitos corneanos, são geralmente descritos como ocorrendo no estroma posterior, membrana de Descemet e endotélio, como em nosso paciente; sugerindo distribuição da droga a partir do humor aquoso. Acredita-se que a clorpromazina desnatura as proteínas quando exposta à luz e estas desnaturadas tornam-se opacificadas e depositam-se no tecido. O papel de receptores também é crucial para explicar a localização dos depósitos na córnea. Foi postulado que os depósitos endoteliais podem ser atribuídos à ligação da clorpromazina aos receptores D2 da dopamina no endotélio corneano^{3,5,6,8,9,13,14}.

Um estudo experimental mostrou que as células endoteliais da córnea são sensíveis a reações fototóxicas da solução de clorpromazina pré-irradiada por 30 minutos com a luz ultravioleta. Como a córnea está constantemente exposta

à luz e permite a penetração de ultravioleta de longo comprimento de onda, é uma preocupação potencial que os pacientes que recebem clorpromazina possam estar em risco de danos às células endoteliais da córnea induzidos por reações fototóxicas deste medicamento ou seus subprodutos, depositados profundamente no estroma ou nas células endoteliais^{3,5,6,8,9,13,14}.

Alterações retinianas podem ocorrer após o uso de clorpromazina, mas são raras. Em nosso caso, não havia sinais de depósito do medicamento no segmento posterior^{2,3,8,10}.

O uso de lentes de óculos, presumivelmente para reduzir a quantidade de luz ultravioleta que entra no olho, não teve sucesso em reduzir a prevalência de toxicidade ocular. O uso de d-penicilamina também não teve sucesso em reverter as alterações pigmentares³.

Se ocorrerem alterações da córnea e do cristalino, mas a acuidade visual não for afetada de forma significativa e o paciente for assintomático, a dosagem do medicamento pode ser continuada sem modificação. Se o paciente se tornar sintomático, a dosagem deve ser reduzida ou a terapia deve ser alterada para um medicamento diferente⁴. É muito importante o tratamento em conjunto entre o médico psiquiatra e o oftalmologista.

O caso apresentado reforça a importância do acompanhamento oftalmológico periódico de usuários de clorpromazina para o rastreamento de alterações oculares, atentando-se ao tempo de exposição à droga e à posologia da mesma.

REFERÊNCIAS

- 1) Vaccaro F, Freda R, Marcon IM, Seminotti N. Efeitos oculares associados ao padrão de uso e à dose de clorpromazina. *ARQ. BRAS. OFTAL.* 1994;57(2).
- 2) Rasmussen K, Faurbye K, Faurbye A. Deposits in the lens and cornea of the eye during long-term chlorpromazine medication. *Acta psychiat.* 1976;53, 1-6.
- 3) Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Amini N. *In vivo* observations of chlorpromazine ocular deposits in a patient on long-term chlorpromazine therapy. *Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2008;36:560–563.
- 4) Subashini K. Chlorpromazine-induced cataract and corneal pigmentation. *Indian J Pharmacol.* 2004;36(5):323-324.
- 5) Raizman MB, Hamrah P, Holland EJ, Kim T, Mah FS, Rapuano CJ, Ulrich RG. Drug-induced corneal epithelial changes. *Survey of Ophthalmology.* 2017;62(3):286-301.
- 6) Cahane M, Varda C, Isaac A. Persistent Chlorpromazine Deposits in Donor Corneal Tissue After Corneal Transplantation. *Cornea.* 1997;16(5):588-589.
- 7) Norouzi H, Rabei HM, Lashgari A. Anterior Segment Eye Deposits following Long-term Chlorpromazine Therapy. *Bina J Ophthalmol.* 2013;19(1):72-76.
- 8) Sönmez I, Aykan U. Psychotropic Drugs and Ocular Side Effects. *TJO.* 2014;44(2).
- 9) Huff L, Prado R, Pederson JF, Dunnick CA, Lucas LM. Chlorpromazine-Induced Skin Pigmentation With Corneal and Lens Opacities. *Cutis.* 2014;93:247-250.
- 10) Oshika T. Ocular Adverse Effects of Neuropsychiatric Agents. *Drug-Safety.* 1995;12:256-263.
- 11) Srinivasan K, Gopalakrishna M. Chlorpromazine-induced lenticular opacity. *Indian J Pharmacol.* 2020;52:339-340.
- 12) Deluise VP, Flynn JT. Asymmetric anterior segment changes induced by Chlorpromazine. *Ann Ophthalmol.* 1981;13:953-5.
- 13) Yip VCH, Sanjay S. Corneal manifestations of chronic systemic drug therapy. *J Clin Experiment Ophthalmol.* 2011;2:128.
- 14) Webber SK, Dominiz Y, Sutton GL, Rogers CM, Lawiess MA. Corneal deposition after high dose chlorpromazine therapy. *Cornea.* 2001;20:217-9.