

# Efeitos oculares associados ao padrão de uso e à dose de clorpromazina<sup>+</sup>

## *Ocular effects related to the pattern and dose of use chlorpromazine*

Fábio Vaccaro <sup>(1)</sup>  
Roberto Freda <sup>(1)</sup>  
Ítalo Mundialino Marcon <sup>(2)</sup>  
Norberto Seminotti <sup>(2)</sup>

### RESUMO

Os autores avaliam a influência da dose da clorpromazina no desenvolvimento de alterações oculares características em 38 pacientes psiquiátricos internados no Hospital Psiquiátrico São Pedro (Porto Alegre, RS) em uso crônico desta droga.

Vinte e dois pacientes (58%) apresentaram efeitos oculares adversos, manifestados por opacificação bilateral do cristalino e, em casos severos, opacificação concomitante do endotélio corneano. Os pacientes foram classificados em graus crescentes de 0 a IV, de acordo com as alterações cristalíneas. O grau zero representou ausência de alterações e o grau IV pigmentação bilateral acentuada da cápsula anterior do cristalino em forma de estrela. A frequência das alterações é analisada em relação faixa etária, padrão de uso e doses utilizadas.

Os autores sugerem a possibilidade de uma suscetibilidade maior em indivíduos idosos, e concluem ser a dose total de clorpromazina o fator mais importante na gênese das alterações oculares.

**Palavras-chave:** Clorpromazina; Opacidade lenticular; Catarata estelar.

### INTRODUÇÃO

A introdução na prática clínica da clorpromazina, em 1952, por Delay e Deniker, pode ser considerada como um marco da psicofarmacologia moderna. Esta droga, sintetizada 2 anos antes, na França, por Charpentier, passou então a integrar a lista das drogas mais comumente utilizadas na clínica médica. É muito empregada em Psiquiatria no tratamento de psicoses, tendo especial valor em pacientes com esquizofrenia.

Farmacologicamente, a clorpromazina é uma fenotiazina que faz parte do grupo dos anti-psicóticos, sendo também, não raramente, como droga neu-

roléptica. Este termo, entretanto, refere-se aos efeitos neurológicos adversos da droga, praticamente indissociáveis dos efeitos terapêuticos desejados, quando referimo-nos aos anti-psicóticos mais antigos, incluída a clorpromazina. Estes efeitos neurológicos adversos incluem síndromes extra-piramidais, como reações distônicas agudas, parkinsonismo, acatisia, catatonia e discinesia tardia. Drogas mais novas, como a clozapina, são efetivas como anti-psicóticos mas não apresentam os efeitos neurológicos adversos anteriormente citados e, de acordo com a tendência atual, não devem ser chamadas de neurolépticas, mas preferencialmente, de drogas anti-psicóticas, apenas.

<sup>+</sup> Trabalho realizado no Hospital Banco de Olhos de Porto Alegre, RS.

<sup>(1)</sup> Doutorandos da FFFCMPA, Bolsistas da Fundação de Amparo à Pesquisa do RS

<sup>(2)</sup> Médico do Hospital Banco de Olhos de Porto Alegre; Membro do CBO

<sup>(3)</sup> Médico do Hospital Banco Olhos de Porto Alegre, Professor adjunto da disciplina de Oftalmologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre; Coordenador do Departamento de Ensino e Residência do HBOPA

Endereço para correspondência: Dr. Ítalo Mundialino Marcon - Rua Pedro Ivo, 654/ap 201 - CEP 90450-210. Porto Alegre-RS.

Os esquemas terapêuticos empregados no uso destas drogas envolvem, comumente, terapia a longo prazo, devido à doença psiquiátrica subjacente, normalmente de difícil controle através do tratamento clínico ou psicoterápico, obrigando o uso da medicação por períodos prolongados, muitas vezes de forma permanente ao longo da vida.

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

Já em 1958, efeitos oculares adversos foram notados em pacientes que faziam uso de clorpromazina<sup>12</sup>. A partir de então, vários têm sido os relatos que correlacionam o uso de clorpromazina com o aparecimento de opacidades do cristalino e da córnea. Tais opacidades, consistem em depósitos granulares, localizados preferencialmente na porção anterior do cristalino, onde frequentemente assumem aspecto de catarata estelar, e porção posterior da córnea.

No presente trabalho, estudamos as alterações oculares encontradas em 38 pacientes psiquiátricos crônicos internados no Hospital Psiquiátrico São Pedro de Porto Alegre (HPSP), correlacionando-as com o uso de clorpromazina.

#### CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período de dezembro de 1991 a dezembro de 1992, foram examinados 38 pacientes psiquiátricos crônicos internados no Hospital Psiquiátrico São Pedro, que faziam uso de clorpromazina. Todos os pacientes eram do sexo feminino, devido às dificuldades operacionais que encontramos para examinarmos os pacientes das unidades masculinas. A idade das pacientes variou entre 25 e 72 anos, com média de 50,7 anos. Das 38 pacientes 21 (55,3%) eram brancas, 17 (44,7%) pretas.

As pacientes foram submetidas a exame oftalmológico especializado, no

Hospital Banco de Olhos de Porto Alegre, o qual consistia na medida da acuidade visual, retinoscopia biomicroscopia e fundoscopia.

A fim de avaliarmos as alterações do cristalino, estabelecemos uma classificação, em graus crescentes, conforme a sua gravidade, na seguinte ordem:

**GRAU 0:** sem alterações oculares.

**GRAU I:** pigmentação bilateral discreta da cápsula anterior do cristalino, na área pupilar, de aspecto disciforme.

**GRAU II:** pigmentação bilateral discreta da cápsula anterior do cristalino, porém já delimitando o formato de estrela.

**GRAU III:** Pigmentação bilateral moderada da cápsula anterior do cristalino em forma de estrela.

**GRAU IV:** pigmentação bilateral acentuada da cápsula anterior do cristalino em forma de estrela.

Após a fase de exames, procedeu-se à revisão dos prontuários das pacientes, colhendo-se dados dos últimos 10 anos a respeito do padrão de uso e da dose de clorpromazina.

#### RESULTADOS

Entre as 38 pacientes examinadas, 22 (57,9%) delas apresentavam alguma alteração ocular.

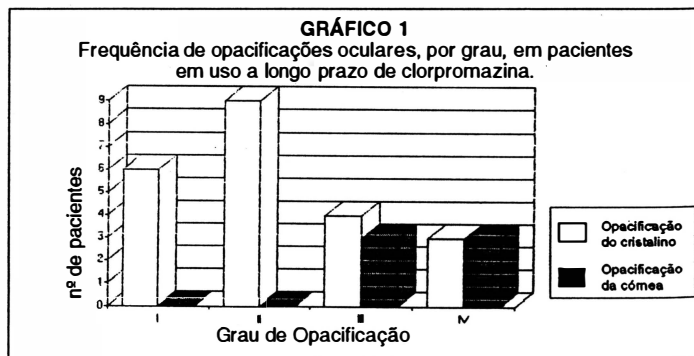
Na distribuição conforme o grau de impregnação do cristalino, observamos que 3 pacientes, o que corresponde a 13,6% dos pacientes com alguma alteração ocular, apresentaram grau IV. Destas, todas apresentaram impregnação do endotélio corneano, sendo que uma paciente apresentou, associada à pigmentação lenticular e endotelial, pigmentação do terço posterior do estroma. Quatro pacientes (18,2%)

foram classificadas como grau III, e 3 delas apresentaram impregnação do endotélio corneano. Nove pacientes (40,9%) apresentaram grau II, sendo que nenhuma delas apresentou alterações corneanas. Finalmente, 6 pacientes (27,3%) apresentaram grau I, e nenhuma destas apresentou qualquer alteração que comprometesse a córnea. Portanto, todas as pacientes que tiveram comprometimento ocular, apresentaram, no mínimo, opacificação bilateral do cristalino. Os dados obtidos são mostrados no gráfico 1.

O exame do fundo-de-olho mostrou-se alterado em 6 pacientes. Destas três apresentavam escavação glaucomatosa da papila, uma apresentava alterações hipertensivas na vascularização retiniana compatível com o grau 2 da classificação de Keith e Wagener (KW2), outra mostrava drusas no pólo posterior e a última apresentava hialose asteroide. Nenhuma destas alterações foi atribuída ao uso da clorpromazina (CPZ).

Apesar das dificuldades encontradas na obtenção de informações, a acuidade visual não se mostrou alterada pelas opacificações oculares secundárias ao uso de altas doses de clorpromazina. As variações do normal foram atribuídas a erros de refração e a presença de catarata em sua grande maioria de origem senil.

Ao analisarmos, retrospectivamente, de acordo com a dose total de clorpromazina utilizada pelos pacientes nos últimos 10 anos, observamos uma inci-



QUADRO 1

Frequência de opacificação Oculares em relação a dose total de clorpromazina, em gramas.

| Dose em gramas | Pacientes com opacificação ocular |     | Pacientes sem opacificação Ocular |    | Total |     |
|----------------|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|----|-------|-----|
|                | Nº                                | %   | Nº                                | %  | Nº    | %   |
| Acima 1000     | 4                                 | 100 | 0                                 | 0  | 4     | 11  |
| 500-999        | 5                                 | 50  | 5                                 | 50 | 10    | 26  |
| 200-499        | 8                                 | 62  | 5                                 | 38 | 13    | 34  |
| -200           | 5                                 | 45  | 6                                 | 55 | 11    | 29  |
| Total          | 22                                |     | 16                                |    | 38    | 100 |

dência maior de alterações pigmentares nos pacientes submetidos a doses elevadas, conforme mostra o quadro 1.

Se fracionarmos os pacientes com opacificação ocular nos 4 grupos que fizemos referência anteriormente e, compararmos com a dose total de clorpromazina utilizada, em gramas, é possível percebermos, novamente, que altas doses totais determinam alterações oculares mais intensas, conforme constata-se no quadro 2.

Corroborando a afirmação acima, podemos calcular a dose total média utilizada em cada grupo, através da simples soma da dose total de todos os pacientes de um determinado grupo, e posterior divisão pelo número total de pacientes por grupo. Ao compararmos, então, a média das doses totais de clorpromazina a cada diferente grau de alterações oculares, obtemos o seguinte gráfico (Gráfico 2);

Analisando-se a incidência por faixa etária, observamos uma tendência aumentada entre 4ª e 6ª décadas, com um declínio a partir da 7ª década, conforme mostra o quadro 3. Entretanto, salientamos que dos 5 pacientes com idade superior a 60 anos que não apresentaram alterações oculares, 3 receberam dose total de clorpromazina inferior a 70 gramas nos últimos 10 anos (o que corresponde a uma dose total baixa). Por outro lado, ao confrontarmos a incidência por faixa etária com a dose total média de clorpromazina, observaremos que nos pacientes de idade mais avan-

çada, a dose total necessária para provocar opacificações oculares é comparativamente menor que nos pacientes mais jovens.

Analisando o quadro acima, observa-se que a dose total média nos pacientes com opacificação ocular e idade superior a 60 anos foi de 261 gramas, bem menor que nos outros grupos etários. Isto pode sugerir uma maior suscetibilidade nos pacientes com idade mais avançada.

A incidência de alterações oculares nos 21 pacientes de cor branca que faziam uso de clorpromazina foi de 57%, enquanto que nos negros foi de 59%.

Com relação à regressão das opacificações do cristalino e da córnea, 3 pacientes foram acompanhadas, através de fotodocumentação, por um período de aproximadamente 1 ano após a interrupção do uso de clorpromazina. Observou-se um decréscimo no grau da opacificação, ainda que tenha havido a persistência desta anormalidade.

Observamos 6 pacientes que haviam interrompido o uso de clorpromazina há mais de 3 anos. Dentre estas pacientes, 4 apresentavam alterações de grau variando entre I e II e 2 pacientes não apresentavam alterações. Outras 2 pacientes também haviam cessado o tratamento, mas há menos de 3 anos, e ambas apresentavam opacificações oculares, uma com grau II e a outra com grau IV.

## DISCUSSÃO

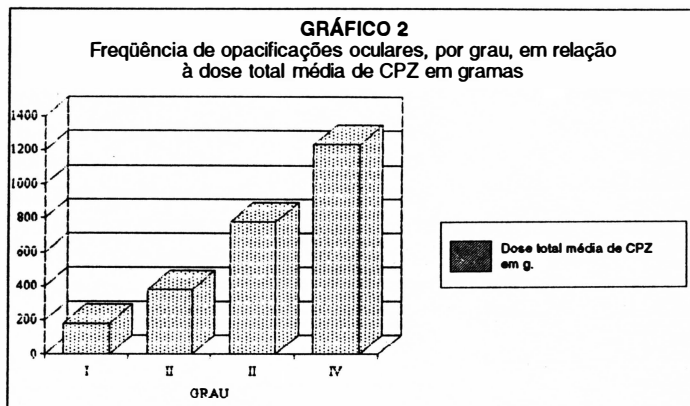
Os dados que obtivemos mostram que de um total de 38 pacientes que faziam uso de clorpromazina, 22 pacientes (57,9%) apresentaram efeitos oculares adversos, manifestados por opacificação do cristalino ou da córnea. Todas as 22 pacientes apresentaram pigmentação bilateral do cristalino, sendo que 6 delas (15,8%) apresentaram pigmentação corneana concomitante (gráfico 1).

Na nossa série, as alterações do cristalino foram as manifestações oculares mais frequentemente encontradas e o envolvimento da córnea sempre esteve associado a graus elevados (III e IV). Estes dados corroboram a impressão da literatura mundial<sup>2, 4, 5, 8, 11, 12</sup>. As alterações cristalineanas consistiram em depósitos granulares de pigmentos na cápsula anterior, cujo formato e intensidade mostraram-se dependentes da dose total de clorpromazina. Inicialmente, estas alterações apresentam-se como um depósito

QUADRO 2

Frequência de opacificações oculares, por grau, em relação a dose total de clorpromazina, em gramas:

| Dose em gramas | Grau IV |    | Grau III |    | Grau II |    | Grau I |    | Grau 0 |    | Total |     |
|----------------|---------|----|----------|----|---------|----|--------|----|--------|----|-------|-----|
|                | Nº      | %  | Nº       | %  | Nº      | %  | Nº     | %  | Nº     | %  | Nº    | %   |
| Acima 1000     | 3       | 75 | 1        | 25 | 0       | 0  | 0      | 0  | 0      | 0  | 4     | 11  |
| 500-999        | 0       | 0  | 3        | 30 | 2       | 20 | 0      | 0  | 5      | 50 | 10    | 26  |
| 200-499        | 0       | 0  | 0        | 0  | 6       | 46 | 2      | 15 | 5      | 39 | 13    | 34  |
| -200           | 0       | 0  | 0        | 0  | 1       | 9  | 4      | 36 | 6      | 55 | 11    | 29  |
| Total          | 3       |    | 4        |    | 9       |    | 6      |    | 16     |    | 38    | 100 |



pigmentar de distribuição disciforme na área pupilar da cápsula anterior. Progressivamente vão ocupando as linhas de sutura do cristalino, assumindo um formato de estrela, que é chamado de catarata estelar. Nos casos mais leves de opacificação, observamos depósitos granulares difusos na cápsula anterior. Já nos casos de opacificação mais intensa, o que pudemos notar foi uma tendência à formação estelar. Na grande maioria das vezes, os grânulos tinham coloração esbranquiçada. Estes dados também são semelhantes aos descritos por outros autores<sup>5, 11, 12</sup>. Classificamos as alterações do cristalino em 4 grupos, desde a distribuição disciforme inicial até uma acentuada catarata estelar.

A observação de nossos achados mostra uma nítida correlação entre as pacientes submetidas a doses elevadas de clorpromazina e a intensidade das alterações oculares. Vários trabalhos têm sugerido idéia semelhante<sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>,

utilizaram doses totais inferiores a 500 gramas, a maioria tendo utilizado uma dose total inferior a 200 gramas. Por outro lado, a totalidade das pacientes com acentuada catarata estelar (grau IV), utilizaram dose total de clorpromazina superior a 1000 gramas. Com relação às alterações corneanas, observou-se que as mesmas sempre se apresentaram numa distribuição disciforme no endotélio corneano, sendo raro o comprometimento estromal da córnea. No nosso estudo, apenas uma paciente mostrou comprometimento estromal, sendo que esta foi a paciente que utilizou a maior quantidade de clorpromazina (1376 gramas). As opacidades corneanas nunca apareceram isoladas, embora isto esteja descrito na literatura<sup>6</sup>. Estas alterações mostraram-se dependentes da intensidade das alterações do cristalino, sendo encontradas em 75% das pacientes com grau III e em 100% das pacientes com grau IV, não aparecendo nas pacientes

<sup>11, 12, 13</sup>. Paranhos<sup>9</sup>, contudo, sugere ser o tempo o fator de maior importância, embora este autor não tenha feito uma correlação com a dose total.

Todas as pacientes com distribuição disciforme dos pigmentos (grau I),

com graus I e II. A grande maioria dos autores também têm observado um maior comprometimento do endotélio corneano do que do estroma. Johnson<sup>6</sup>, entretanto, observou a ocorrência de ceratopatia epitelial, semelhante àquela induzida pela cloroquina, em pacientes usuários crônicos de clorpromazina. Na nossa série, nenhuma paciente teve comprometimento epitelial.

A natureza das alterações corneanas e lenticulares não é conhecida<sup>1, 5, 8, 12</sup>. A localização histológica dos depósitos granulares encontrados em nossos pacientes (cápsula anterior do cristalino e porção posterior da córnea), corroboram a sugestão de Barsa<sup>1</sup>, que propõe que as alterações oculares sejam secundárias a alterações químicas do humor aquoso, o que é contrário aos achados de Johnson<sup>6</sup>, que propôs serem as alterações oculares depositadas através das lágrimas. Muitos autores chamam a atenção para o fato das opacidades serem mais frequentes nas áreas expostas à luz solar<sup>5, 8, 12, 13</sup>.

As opacificações em formato estelar, até pouco tempo atrás, eram patognômicas do uso de altas doses de clorpromazina<sup>5</sup>. Todavia, estudos recentes mostraram catarata estelar em pacientes ambulatoriais não usuários de clorpromazina<sup>10</sup>.

A suscetibilidade às alterações corneanas e lenticulares parece aumentar com a idade, de acordo com os nossos resultados (nos idosos a dose total necessária para o aparecimento das opacificações parece ser menor do que nos indivíduos mais jovens). Não foram encontradas alterações do fundo de olho secundárias à clorpromazina, e a acuidade visual não se mostrou alterada pelas opacificações oculares, o que também é consoante com a maioria dos autores<sup>1, 7, 8, 11</sup>. É interessante salientar a presença de relatos na literatura de perda da função visual devido às opacidades do cristalino e da córnea<sup>12</sup> e, mais raramente, a uma degeneração pigmentar retiniana irreversível produzida

QUADRO 3

Frequência de opacificações oculares em relação à faixa etária e a dose total média de clorpromazina.

| Faixa Etária | Pacientes com opacificação ocular |      |                      | Pacientes sem opacificação ocular |     |                      |
|--------------|-----------------------------------|------|----------------------|-----------------------------------|-----|----------------------|
|              | Nº                                | %    | Média dose total (g) | Nº                                | %   | Média dose total (g) |
| 20-29        | 1                                 | 25%  | 1.259                | 3                                 | 75% | 531                  |
| 30-39        | 6                                 | 100% | 520                  | 0                                 | 0%  | 0                    |
| 40-49        | 4                                 | 67%  | 751                  | 2                                 | 33% | 355                  |
| 50-59        | 8                                 | 57%  | 396                  | 6                                 | 43% | 295                  |
| 60 ou +      | 3                                 | 37%  | 261                  | 5                                 | 63% | 171                  |

pelos anti-psicóticos, especialmente a tioridazina<sup>5, 8, 13</sup>.

Nas pacientes que haviam suspenso o uso de clorpromazina e que tiveram a oportunidade de acompanhar por um período de aproximadamente 1 ano, observamos regressão apenas parcial das alterações oculares.

#### CONCLUSÃO

Nosso trabalho demonstrou de forma irrefutável a relação crescente entre a dose total de clorpromazina e o desenvolvimento das alterações lenticulares e corneanas. Outro aspecto que nos parece bastante relevante é a possibilidade de haver uma maior susceptibilidade dos indivíduos mais velhos, uma vez que a dose total necessária para provocar pigmentações oculares foi comparativamente menor que nos pacientes mais jovens. A acuidade visual não foi prejudicada em nenhuma das pacientes examinadas.

Do grupo das 38 pacientes que faziam uso de clorpromazina, 22 delas, aproximadamente 60%, apresentaram algum tipo de alteração ocular, sendo que o grau II foi o mais freqüente. O envolvimento da córnea sempre esteve associado com os graus III e IV. Nas pacientes que tiveram interrupção da droga e foram acompanhadas, observou-se regressão parcial das opacificações.

#### SUMMARY

*The authors assess the influence of the chlorpromazine dose on the development of specific ophthalmologic disturbances, in 38 psychiatric inpatients kept in the São Pedro Psychiatric Hospital on chronic use of this drug.*

*Twenty-two patients (58%) had adverse ocular effects, manifested by bilateral opacities of the lens and, in severe cases, corneal endothelial impregnation. The patients were classified in increasing grades according to the lens alterations. Zero grade stands for no alterations while grade IV stands for marked bilateral lens opacities of anterior lens capsule in stellate pattern. The frequency of the eye changes is analyzed considering with age, pattern use and dose.*

*The authors suggest the possibility of a higher susceptibility in elderly patients and conclude to be the total dose chlorpromazine the most important factor in the genesis of the ocular changes.*

#### AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), pelo apoio ao desenvolvimento deste trabalho.

Ao Hospital Banco de Olhos de Por-

to Alegre em especial ao Dr. Wilson Oliveira Leite Filho pela documentação fotográfica.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 BALDESSARINI, R. J. - Drugs and the treatment of psychiatric disorders. in: GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7ª edição. Nova Iorque, MacMillan, 1985, Cap. 19, pp 387-445.
- 2 BARSA, J. A.; NEWTON, J. C.; SAUDERTS, J. C. - Lenticular and corneal opacities during phenothiazine therapy. *JAMA*, 193: 10-12, 1965.
- 3 BUFFALO, W. J.; JOHNSON, A. W.; SANDIFER, M. G. - Total Dosage of Chlorpromazine and Ocular Opacities. *Amer. J. Psychiat*, 124: 2, 1967.
- 4 CAMERON, M. E. - Ocular melanosis with special reference to chlorpromazine. *Br. J. Ophthalm*, 51: 295-305, 1967.
- 5 DELONG, S. L. et alii. - Ocular changes associated with long-term chlorpromazine therapy. *Arch. Ophthalm*, 73: 611-617, 1965.
- 6 JOHNSON, A. W. & BUFFALO, W. J. - Chlorpromazine epithelial keratopathy. *Arch Ophthalm*, 76: 664-667, 1967.
- 7 MARGOLIS, L. G.; GOBLE, J. L. - Lenticular opacities with prolonged phenothiazine therapy. *JAMA*, 193: 95-97, 1965.
- 8 McCLANAHAN et alii. - Ocular manifestations of chronic phenothiazine derivative administration. *Arch Ophthalm*, 75: 319-325, 1966.
- 9 PARANHOS, F. R. L. - Estudo da incidência de catarata estelar em pacientes em uso de clorpromazina. *Arq. Bras. Oftal*, 54 (2): 63-68, 1991.
- 10 PARANHOS, F. R. L. & PARANHOS Jr, A. - Catarata Estelar em Pacientes não usuários de fenotiazínicos. *Rev. Bras. Oftal*, 51 (5): 1992.
- 11 PRIEN, R. F. et alii. - Ocular Changes Occurring with prolonged high dose Chlorpromazine Therapy. *Arch. Gen. Psychiat*, 23: 464-468, 1970.
- 12 SIDDALL, J. R. - The ocular toxic findings with prolonged and high dosage chlorpromazine intake. *Arch Ophthalm*, 74: 460-464, 1965.