

DOI: 10.35621/23587490.v13.n1.p1226-1236

GLAUCOMA DE ÂNGULO FECHADO INDUZIDO POR USO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

DRUG-INDUCED ANGLE-CLOSURE GLAUCOMA: A LITERATURE REVIEW

Letícia Azevedo Salgueiro¹

Vaniely Oliveira Ferreira²

Marcela Curvello Beltrão³

Lucas Gabriel Soares Coelho⁴

Wesley Sandro Gomes de Carvalho⁵

Rodolfo de Abreu Carolino⁶

Resumo: Introdução: O Glaucoma de ângulo fechado secundário ao uso de medicamentos é emergência oftalmológica resultante de uma saída obstruída do humor aquoso entre as câmaras anterior e posterior do olho, levando a um aumento repentino na pressão intraocular e neuropatia óptica secundária se não for tratada rápida e adequadamente. Inúmeros estudos buscam associação entre classes medicamentosas distintas e a ocorrência do problema. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi discutir a ocorrência do glaucoma de ângulo fechado associado ao uso de medicamentos. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão da Literatura, na qual foram utilizados mecanismos de busca, usando os termos *mesh*: “Angle closure-glaucoma”, “adverse effects”, “drugs”, “intraocular pressure” (em inglês), aplicando o conector booleano AND, fazendo múltiplas associações dos termos e buscando por artigos publicados no período compreendido entre 2019 a 2024. **Resultados:** Os estudos demonstram associação com fármacos de administração ocular e via oral. As classes de medicamentos mais associadas foram os antidepressivos, ansiolíticos, anticolinérgicos e os corticosteroides. Fatores de risco podem fortalecer esta associação. **Conclusão:** Há uma considerável associação e, embora seja considerada uma situação emergencial, que pode se tornar uma condição grave, geralmente o glaucoma de ângulo fechado secundário ao uso de medicamentos apresenta recuperação após um tratamento rápido e adequado.

¹ Médica graduara pelo Centro Médico de Maceió (CESMAC). Leticia.as6@hotmail.com.

² Discente do curso de medicina do Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM). 20212056015@fsmead.com.br.

³ Médica graduara pelo Centro Universitário de Maceió - UNIMA - Afya. Marcela-beltrao@hotmail.com.

⁴ Discente do curso de medicina do Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM). Igsoares@gmail.com.

⁵ Médico graduado pelo Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM). Wes_sandro@hotmail.com.

⁶ Docente do Centro Universitário Santa Maria (UNIFSM). rodolfoorg@yahoo.com.br.

Palavras-chave: Efeitos adversos; glaucoma de ângulo fechado; medicamentos.

Abstract: Introduction: Angle-closure glaucoma secondary to medication use is an ophthalmological emergency resulting from obstructed outflow of aqueous humor between the anterior and posterior chambers of the eye, leading to a sudden increase in intraocular pressure and secondary optic neuropathy if not treated quickly and appropriately. Numerous studies seek to associate different drug classes with the occurrence of this problem. **Objective:** The objective of this study was to discuss the occurrence of angle-closure glaucoma associated with medication use. **Methodology:** This is a literature review, in which search mechanisms were used, employing the mesh terms: “Angle closure-glaucoma”, “adverse effects”, “drugs”, “intraocular pressure” (in English), applying the Boolean operator AND, making multiple associations of the terms and searching for articles published between 2019 and 2024. **Results:** The studies demonstrate an association with ocular and oral medications. The most associated drug classes were antidepressants, anxiolytics, anticholinergics, and corticosteroids. Risk factors may strengthen this association. **Conclusion:** There is a considerable association, and although it is considered an emergency situation that can become a serious condition, angle-closure glaucoma secondary to medication use generally recovers after prompt and appropriate treatment.

Keywords: Adverse effects; closed-angle glaucoma; medications.

INTRODUÇÃO

O glaucoma de ângulo fechado constitui uma emergência oftalmológica caracterizada pela obstrução do escoamento do humor aquoso no ângulo iridocorneano, resultando em elevação súbita da pressão intraocular e potencial desenvolvimento de neuropatia óptica irreversível, caso não haja intervenção imediata. O diagnóstico diferencial do fechamento angular deve ser considerado em pacientes com início súbito de hiperemia ocular, midríase, dor ocular intensa e cefaleia (Flores-Sánchez; Tatham, 2023).

Determinados fármacos podem desencadear glaucoma de ângulo fechado secundário, mecanismo pelo qual a íris promove o bloqueio do ângulo de drenagem, culminando no aumento da pressão intraocular. Nesses casos, a apresentação clínica pode mimetizar o glaucoma de ângulo fechado agudo primário (Mathys *et al.*, 2007).

O encaminhamento imediato ao oftalmologista é imprescindível para definição do manejo terapêutico definitivo. A avaliação inicial deve compreender o exame do segmento anterior, com mensuração da pressão intraocular, bem como exame neurológico completo. Na presença de forte suspeita clínica de fechamento angular agudo, o tratamento deve ser instituído prontamente, com terapia hipotensiva ocular sistêmica, objetivando a preservação da função do nervo óptico e a prevenção da perda visual (Flores-Sánchez; Tatham, 2023).

A análise do Banco de Dados Japonês de Eventos Adversos a Medicamentos (Japanese Adverse Drug Event Report - JADER), que compila notificações desde 2004, permitiu identificar classes farmacológicas associadas ao desenvolvimento do glaucoma, destacando-se corticosteroides, antidepressivos, imunossupressores e agentes antineoplásicos. Observou-se maior incidência de glaucoma induzido por medicamentos em indivíduos com idade superior a 60 anos, com predominância de 86% dos casos de glaucoma de ângulo fechado no sexo feminino (Kozaru *et al.*, 2023).

As análises de farmacovigilância demonstraram forte associação entre o uso do topiramato e a ocorrência de glaucoma de ângulo fechado, evidenciando um sinal

de segurança relevante. Ademais, outras sulfonamidas avaliadas também apresentaram associação positiva com o desfecho, sugerindo um possível efeito de classe farmacológica, e reforçando a necessidade de vigilância clínica durante o uso desses medicamentos (Aftab; Khan; Khouri, 2024).

Embora frequentemente descrito como um evento agudo, há relatos de apresentações subagudas ou crônicas associadas ao uso prolongado do topiramato. Em alguns casos, pacientes utilizaram o medicamento por aproximadamente um mês antes do surgimento dos sintomas, sendo inicialmente afastada a hipótese de glaucoma de ângulo fechado agudo primário. Posteriormente, confirmou-se o diagnóstico de fechamento angular secundário induzido por fármaco, ressaltando a importância da anamnese farmacológica detalhada (Mathys *et al.*, 2007).

Diante do impacto clínico e do potencial risco de sequelas visuais permanentes, evidencia-se a necessidade de ampliação dos estudos sobre o glaucoma de ângulo fechado associado ao uso de medicamentos. Nesse contexto, justifica-se a realização da presente revisão, considerando a rapidez de progressão do quadro e o risco significativo de morbidade ocular. Assim, o objetivo deste estudo é discutir a ocorrência do glaucoma de ângulo fechado relacionado ao uso de fármacos.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de revisão da literatura. Os dados se deram focando em informações atualizadas sobre o tema proposto, diante da pergunta norteadora: qual a relação entre *glaucoma de ângulo fechado* e o uso de *algumas classes de medicamentos*? Para tal, foram selecionados estudos que estivessem em consonância com este estudo, desde o título e/ou resumo.

Foram utilizados mecanismos de busca, utilizando os termos *mesh*: “Angle closure-glaucoma”, “adverse effects”, “drugs”, “intraocular pressure” (em inglês), aplicando o conector booleano AND, fazendo múltiplas associações dos termos e buscando por artigos publicados no período de compreendido entre 2019 a 2024. As plataformas de busca de artigos que foram utilizadas foram o SciELO e o PubMed.

Dentre os critérios de inclusão, foram selecionados estudos que envolvessem seres humanos, com maior força na pirâmide de evidência, e estudos relacionados ao tema que demonstrassem associações ou fatores de risco para a problemática. Os resultados foram avaliados de forma qualitativa, e os dados foram agrupados de forma sistematizada para serem expostos na forma de texto corrido.

Foram excluídos projetos em andamento, estudos com conflitos de interesse e estudos piloto, estudos laboratoriais e estudos com cobaias (animais), e documentos acadêmicos que apresentassem no resumo distanciamento do tema pesquisado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Medicamentos administrados por vias oculares ou sistêmicas podem se tornar causas iatrogênicas importantes para glaucoma agudo de ângulo fechado (GAAF). O GAAF secundário decorrente da oclusão repentina da malha trabecular pela íris agrega alguns grupos de risco como idosos, indivíduos de ascendência asiática e hispânica, e mulheres. Características biométricas do olho, como menor comprimento axial, lente maior, câmaras anteriores rasas e ângulos estreitos, também são fatores de risco importantes para serem considerados (Thieu *et al.*, 2020).

Para explicar mais o tema, um importante estudo buscou relatar os efeitos colaterais do topiramato oral em dois pacientes jovens que apresentaram turvação ocular bilateral e desconforto, causando desenvolvimento único de fechamento agudo do ângulo secundário (FAAS) após a descontinuação do topiramato oral.

Ambos os pacientes faziam uso de topiramato oral para controlar quadros de enxaqueca e convulsão. O interessante é que os pacientes apresentaram FAAS secundário e alta pressão intraocular, após a descontinuação do topiramato (Alzendi *et al.*, 2021).

Os casos foram abordados com medicamentos tópicos, e passaram por imagens multimodais iniciais e subsequentes para rastrear sua resposta ao tratamento. Os efeitos colaterais oculares, mesmo após a descontinuação do fármaco,

melhoraram a detecção precoce do AAC secundário. O tratamento tópico junto com imagens multimodais de tais casos pode dar resultados ótimos (Alzendi *et al.*, 2021).

O estudo de Aftab, Khan e Khouri (2024) concluiu que a associação do glaucoma induzido por medicamentos incluiu tanto medicamentos bem conhecidos, como o topiramato, quanto medicamentos menos conhecidos, como olanzapina, fentermina e ranibizumabe. Este estudo se deu por meio de análise retrospectiva de banco de dados de ordem nacional, abordando um total de 11.737.133 relatos de eventos adversos do banco de dados do Sistema Federal de Relatórios de Eventos Adversos (FAERS) da FDA de 2004 ao terceiro trimestre de 2023, incluindo 1.629 relatos de glaucoma de ângulo fechado.

Os autores identificam 1.629 notificações de eventos adversos relacionadas a 611 medicamentos suspeitos ao longo de 20 anos (3º trimestre de 2004 a 3º trimestre de 2023). Os medicamentos frequentemente relatados incluíram topiramato (520 notificações) e citalopram (69 notificações), e, ao final, dezoito medicamentos apresentaram sinal positivo, incluindo medicamentos menos relatados como olanzapina, fentermina e ranibizumabe. Tropicamida apresentou a significância estatística mais robusta, enquanto a acetazolamida foi a segunda associação mais forte dentre os tais.

Neste sentido, o estudo sugeriu que o pleno conhecimento clínico desses achados e o uso de tais informações podem ajudar a identificar e quantificar medicamentos que causam glaucoma de ângulo fechado por meio do Sistema de Notificação de Eventos Adversos (FAERS) da FDA (Aftab, Khan e Khouri, 2024).

Já outros estudos, como o de Lan *et al.* (2018), relataram dois casos de glaucoma AAC bilateral durante o uso de topiramato por um período de 3 semanas. Politerapias também apresentam risco. Grewal *et al.* (2015) descreveram um de glaucoma de ângulo fechado bilateral após o uso de um agente combinado contendo topiramato para perda de peso por 1 semana de duração, com recuperação completa após o tratamento adequado.

Embora bastante preocupante e bastante estudada, autores consideram que a incidência de GAAF secundário ao uso de topiramato é uma condição rara (Quagliato *et al.*, 2013).

Em um estudo japonês com uso de banco de dados, a classe de medicamentos com maior incidência de glaucoma na pesquisa utilizando o JADER foi a dos corticosteroides. Foram registrados 61 casos associados à prednisolona, 17 à betametasona sódica, 14 à triancinolona acetonida e 12 à fluormetolona. A via de administração teve um impacto direto na severidade do efeito adverso, com colírios contendo fluormetolona exibindo uma das maiores taxas de razão de chances de notificação (ROR: 231,1; IC95%: 127,7-418,2), seguidos por colírios de triancinolona acetonida (ROR: 212,4; IC95%: 120,4-374,8). Ademais, a administração intravenosa de foscarnet sódico também demonstrou associação relevante com o glaucoma (ROR: 46,6; IC95%: 24,8-87,8). (Kozaru *et al.*, 2023).

Além disso, os dados colhidos revelam uma também forte correlação com a utilização de fármacos antidepressivos, ansiolíticos e anticolinérgicos. Seis casos foram associados ao uso de bromazepam, seis com fluvoxamina, quatro com brotizolam e quatro com milnaciprano, todos com altos níveis de ROR.

A pesquisa que fez uso do JADER também identificou outros medicamentos que têm um impacto considerável na pressão intraocular. Dentre os agentes imunossupressores e antineoplásicos, o tacrolimo, empregado em procedimentos de transplantes, mostrou uma ligação significativa com o surgimento de glaucoma. Igualmente, o crizotinibe, um inibidor da tirosina quinase utilizado no tratamento de câncer de pulmão, mostrou um significativo sinal de risco, mesmo que seu mecanismo exato nesse cenário ainda não esteja completamente elucidado (Kozaru *et al.*, 2023).

No supracitado estudo realizado por Aftab, Khan e Khouri (2024), realizado para identificar fármacos associados a essa condição, foram analisados 11.737.133 relatos de eventos adversos. Esses casos envolveram 611 medicamentos suspeitos, destacando-se o topiramato com 520 relatos, seguido por citalopram (69 relatos). Os resultados do estudo indicaram que a tropicamida, um agente midriático amplamente utilizado na prática oftalmológica, apresentou a associação estatisticamente mais forte com o glaucoma de ângulo fechado.

O segundo medicamento mais associado foi a acetazolamida, com 51 relatos e índices também elevados (PRR: 113.088; ROR: 114.782; EBGM: 109.506; IC: 6.775) (Aftab; Khan; Khouri, 2024). O Topiramato, utilizado no tratamento de epilepsia

e enxaquecas, foi o medicamento mais frequentemente relacionado ao glaucoma de ângulo fechado no estudo, com 520 relatos.

Esse fármaco é conhecido por induzir efusão coroidal e deslocamento anterior do diafragma íris-lente, resultando em um fechamento agudo do ângulo. Os resultados apresentaram valores de desproporcionalidade expressivos. O estudo ressaltou que, com exceção de Sertralina e paroxetina, todos os outros agentes serotoninérgicos analisados apresentaram associação significativa com glaucoma de ângulo fechado. (Aftab; Khan; Khouri, 2024).

Outros casos de glaucoma de ângulo fechado bilateral induzido por topiramato após a descontinuação da medicação, descrevem sintomas entre 7 e 4 dias após a interrupção do tratamento com uso de topiramato. Todos estes estudos mostram que o problema pode ocorrer durante e após o uso do fármaco, que vale a pena acompanhar o paciente quando este faz a descontinuação do topiramato (Mazumdar *et al.*, 2019; Tambe *et al.*, 2020).

Um gama de medicamentos psicotrópicos tem sido relatado como fator de risco para glaucoma primário de ângulo fechado (GAAF). Alguns estudos investigaram a vertente genética como fato de risco ou fator predisponente a esta condição. O estudo de Sekimitsu *et al.* (2022) demonstrou a utilidade de um escore de risco poligênico (PRS) genômico na identificação e estratificação de risco de indivíduos com GAAF (polygenic risk score-cálculo que estima o risco genético de uma pessoa desenvolver glaucoma primário de ângulo fechado), e observou a associação entre a carga genética do glaucoma e a exposição a medicamentos psicotrópicos na prevalência da doença.

Entre os 441.054 participantes, 959 (0,22%) foram identificados como casos de PACG. Indivíduos com PACG apresentaram maior PRS em comparação àqueles sem PACG ($0,24 \pm 1,03$ DP vs. $0,00 \pm 1,00$ DP, $p < 0,001$), e a prevalência de PACG aumentou com cada decil de PRS mais alto.

Dentre os indivíduos que usavam medicação psicotrópica, aqueles com PACG apresentaram maior PRS média ($0,31 \pm 1,00$ DP vs. $0,00 \pm 1,00$ DP, $p < 0,001$), e eram mais propensos a ter um PRS em decis superiores de risco poligênico ($p = 0,04$). Em cada decil de PRS, o uso de medicação psicotrópica foi associado ao aumento do risco de PACG, ou seja, estes achados reforçam a utilidade de um PRS para identificar

indivíduos com maior risco de PACG, uma vez que o estudo mostrou que há associação entre o uso de medicamentos psicotrópicos e o diagnóstico de PACG, e esta proporção varia em todo o espectro de risco poligênico (Sekimitsu *et al.*, 2022).

De forma geral, os medicamentos psicotrópicos foram relatados como desencadeadores do fechamento do ângulo e glaucoma de ângulo fechado (Seitz *et al.*, 2012; Sekimitsu *et al.*, 2022). Além das influências genéticas, fatores ambientais como agonistas adrenérgicos, anticolinérgicos e medicamentos serotoninérgicos estiveram muito relacionados no desencadeamento do fechamento do ângulo através do bloqueio pupilar ou rotação anterior do complexo lente/corpo ciliar (Yang, Lin, 2019).

O topiramato, amplamente empregado no tratamento da epilepsia e da enxaqueca, destacou-se como o fármaco mais frequentemente associado ao desenvolvimento de glaucoma de ângulo fechado, segundo os dados analisados. O mecanismo fisiopatológico envolvido relaciona-se à indução de efusão coroidal bilateral, com consequente deslocamento anterior do complexo íris-cristalino, o que resulta em redução da profundidade da câmara anterior e fechamento do ângulo iridocorneano (Aftab; Khan; Khouri, 2024).

A classe de serotoninérgicos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), antidepressivos tricíclicos (ATCs) estimulam os receptores de 5-hidroxitriptamina, causando relaxamento dos músculos do esfíncter da íris, midríase e aumento da produção de humor aquoso. Todos esses fenômenos sustentam que suscetibilidade aos efeitos desses medicamentos pode ser parcialmente mediada geneticamente (Wiciński *et al.*, 2018; Yang, Lin, 2019).

CONCLUSÃO

Uma investigação cuidadosa dos medicamentos atuais e passados é crítica na avaliação do glaucoma de ângulo fechado. A maioria dos casos de glaucoma de ângulo fechado se apresenta nas primeiras semanas após o início da terapia com

aquele fármaco em questão, mas algumas reações já foram detectadas nas primeiras horas após o uso.

O GAAF é considerado uma emergência oftálmica que pode se tornar uma condição grave, mas, na maioria dos casos, apresenta recuperação após um tratamento rápido e adequado. Os pacientes de risco incluem idosos, indivíduos de ascendência asiática e hispânica, e mulheres, e a gonioscopia é recomendada para todos os pacientes em risco, mas pode não ser viável em alguns cenários clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFTAB, O. M.; KHAN, H.; KHOURI, A. S. Unveiling drug-induced angle-closure glaucoma through a national analysis. *Ophthalmology Glaucoma*, v. 7, n. 5, p. 485-490, 2024.

ALZENDI, N. A.; BADAWI, A. H.; ALHAZZAA, B. *et al.* Topiramate-induced angle closure glaucoma: two unique case reports. *Saudi Journal of Ophthalmology*, v. 27, n. 3, p. 202-204, 2021. DOI: 10.4103/SJOPT.SJOPT_9_20.

FLORES-SÁNCHEZ, B. C.; TATHAM, A. J. Acute angle closure glaucoma. *British Journal of Hospital Medicine*, v. 80, n. 12, p. C174-C179, 2019. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.12.C174.

FRIEDMAN, D. S.; FOSTER, P. J.; AUNG, T. *et al.* Angle closure and angle-closure glaucoma: what we are doing now and what we will be doing in the future: who gets angle-closure, and how important is it? *Clinical & Experimental Ophthalmology*, v. 40, n. 4, p. 381-387, 2012. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02774.x.

GREWAL, D. S.; GOLDSTEIN, D. A.; KHATANA, A. K. *et al.* Bilateral angle closure following use of a weight loss combination agent containing topiramate. *Journal of Glaucoma*, v. 24, p. e132-e136, 2015. DOI: 10.1097/IJG.000000000000157.

KAVITHA, S.; ZEBARDAST, N.; PALANISWAMY, K. *et al.* Family history is a strong risk factor for prevalent angle closure in a South Indian population. *Ophthalmology*, v. 121, n. 11, p. 2091-2097, 2014. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.001.

KOZARU, M.; IIDA, T.; HOSOHATA, K. A pharmacovigilance study of drug-induced glaucoma utilizing the Japanese Adverse Event Reporting System. *Clinical Ophthalmology*, v. 17, p. 3645-3653, 2023.

LAN, Y. W.; HSIEH, J. W. Bilateral acute angle closure glaucoma and myopic shift by topiramate-induced ciliochoroidal effusion: case report and literature review. *International Ophthalmology*, v. 38, p. 2639-2648, 2018. DOI: 10.1007/s10792-017-0740-y.

MATHYS, K. C.; OETTING, T. A. Sudden, painful vision loss in a young, healthy woman. *EyeNet Magazine*, v. 11, p. 73-75, 2007.

MAZUMDAR, S.; TRIPATHY, K.; SARMA, B. *et al.* Acquired myopia followed by acquired hyperopia due to serous neurosensory retinal detachment following topiramate intake. *European Journal of Ophthalmology*, v. 29, p. NP21-NP24, 2019. DOI: 10.1177/1120672118797286.

QUAGLIATO, L. B.; BARELLA, K.; ABREU NETO, J. M. *et al.* Topiramate-associated acute, bilateral, angle-closure glaucoma: case report. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 76, p. 48-49, 2013. DOI: 10.1590/S0004-27492013000100014.

SEITZ, D. P.; CAMPBELL, R. J.; BELL, C. M. *et al.* Short-term exposure to antidepressant drugs and risk of acute angle-closure glaucoma among older adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 32, p. 403-407, 2012. DOI: 10.1097/JCP.0b013e31825420a1.

SEKIMITSU, S.; WANG, J.; ELZE, T.; SEGRÈ, A. V. *et al.* Interaction of background genetic risk, psychotropic medications, and primary angle closure glaucoma in the UK Biobank. *PLoS ONE*, v. 17, n. 6, e0270530, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0270530.

SENTHIL, S.; GARUDADRI, C.; RAO, H. B.; MAHESHWARI, R. Bilateral simultaneous acute angle closure caused by sulphonamide derivatives: a case series. *Indian Journal of Ophthalmology*, v. 58, p. 248-252, 2010. DOI: 10.4103/0301-4738.62657.

TAMBE, V.; GOODMAN, A.; TAMBE, A.; HESS, M. Topiramate-associated acute angle closure glaucoma with myopic shift. *American Journal of Therapeutics*, v. 27, p. e537-e538, 2020. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001004.

THIEU, T. *et al.* Medication-induced acute angle-closure glaucoma. *Ophthalmic Pearls*, v. 20, n. 1, p. 36-39, 2020.

WICIŃSKI, M.; KAŁUŻNY, B. J.; LIBERSKI, S. *et al.* Association between serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and acute angle closure: what is known? *Survey of Ophthalmology*, v. 64, n. 1, p. 185-194, 2019. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.09.006.

YANG, M. C.; LIN, K. Y. Drug-induced acute angle-closure glaucoma: a review. *Journal of Current Glaucoma Practice*, v. 13, p. 104-109, 2019. DOI: 10.5005/jp-journals-10078-1261.

ZHANG, N.; WANG, J.; CHEN, B. *et al.* Prevalence of primary angle closure glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Frontiers in Medicine*, v. 7, p. 624179, 2020. DOI: 10.3389/fmed.2020.624179.