

Efeitos maleato de timolol 0.5% do cloridrato de dorzolamida 2%, e da associação de ambas na pressão intra-ocular

[*Efficacy of timolol maleate 0.5% dorzolamide hydrochloride 2%, and the combination of both drugs on intraocular pressure*]

A.G. Borges¹, C.V.S. Brandão^{2*}, J.J.T. Ranzani², J.C. Adalberto³

¹Aluno de pós-graduação – FMVZ-UNESP – Botucatu, SP

²Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP
Distrito de Rubião Júnior, s/n
18618-000 – Botucatu, SP

³Instituto de Biociências - UNESP – Botucatu, SP

RESUMO

Avaliaram-se efeitos da dorzolamida do timolol e da combinação de ambos sobre pressão intra-ocular (PIO) de cães normais, além de alterações no olho contralateral, não-tratado. Foram utilizados 60 cães saudáveis, distribuídos em três grupos (G) de 20 animais. No primeiro grupo (GT), foi avaliada a ação do maleato de timolol 0,5% na PIO; no segundo (GD), a ação do cloridrato de dorzolamida 2%; e, no terceiro (GTD), o efeito da associação fixa timolol/dorzolamida. A PIO foi aferida utilizando-se tonômetro de aplanção (Tonopen®), uma hora antes e uma, duas, quatro, seis e oito horas após a instilação do colírio em análise no olho esquerdo. O efeito da associação timolol/dorzolamida foi mais intenso (27%) que os efeitos do timolol (21,9%) e da dorzolamida (22,4%) na redução da PIO. No olho contralateral, verificou-se redução de 7% no GT, 13,8% no GD e 13,6% no GTD, após quatro e duas horas da administração.

Palavras-chave: cão, pressão intra-ocular, glaucoma, dorzolamida, timolol

ABSTRACT

The efficacy of timolol maleate, dorzolamide hydrochloride and the association of both drugs on intraocular pressure (IOP) of healthy dogs was evaluated. Sixty adult dogs were randomly and equally assigned to three groups (n= 20 per group). Each group received topical treatment in the left eye with timolol maleate 0.5%, dorzolamide hydrochloride 2% or the association of both drugs. IOP measurements were made using aplanation tonometry (Tono-pen®) and they were performed one hour before (baseline) and at one, two, four, six and eight hours after treatment. Similar measurements were also performed in the right eye. In the treated eye, there was a higher reduction in IOP in animals that received the drugs association, 27% of maximum decrease from baseline as compared to timolol (decrease of 21.9%) and dorzolamide (decrease of 22.4%). In the non-treated eye, IOP decreased over time, with a maximum decrease from baseline of 7.0%, 13.8% and 13.6% in the timolol, dorzolamide e timolol/dorzolamide treatments, respectively.

Keywords: dog, intraocular pressure, glaucoma, dorzolamide, timolol

INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva, geralmente associada ao aumento da pressão intra-ocular (PIO) (Gelatt, 1998; Wheeler e Woldemussie, 2001). É uma afecção de difícil conduta terapêutica e causadora de cegueira em

cães (Gelatt, 1998). A PIO é determinada pelo equilíbrio entre as taxas de produção e de drenagem do humor aquoso; no cão, os níveis pressóricos normais descritos variam de 12 a 25mmHg (Gwin, 1980; Slatter, 1992). Alterações bioquímicas e ultra-estruturais no ângulo iridocorneano estão associadas a deficiências na

Recebido em 20 de junho de 2005

Aceito em 27 de fevereiro de 2007

*Autor para correspondência (*corresponding author*)

E-mail: valeriasb@fmvz.unesp.br

drenagem do humor aquoso e a elevações da PIO (Gelatt, 1998).

O aumento da PIO é um importante fator de risco para o desenvolvimento da neuropatia glaucomatosa canina que, geralmente, é ameaçadora à visão (Bedford, 1975; Wyman e Ketring, 1976; Gelatt, 1998). Sinais patognômicos como buftalmia, estrias corneanas, hiper-reflexia retiniana e escavamento do nervo óptico podem ser observados no glaucoma crônico. Em função dos sinais clínicos precoces serem de difícil identificação, a detecção dos níveis pressóricos intra-oculares é importante enquanto não se estabelece prejuízo visual definitivo (Gelatt, 1998). A tonometria de aplanção é a técnica mais recomendada na oftalmologia veterinária (Gelatt, 1998).

A medicação tem como objetivos prevenir a lesão do nervo óptico, preservar a função visual e diminuir a sensibilidade dolorosa. O manejo clínico do glaucoma canino recebe grande destaque, pois os procedimentos cirúrgicos apresentam somente 30 a 50% de sucesso na redução da PIO (Willis et al., 2002). Os fármacos utilizados no tratamento clínico do glaucoma objetivam diminuir a produção do humor aquoso ou aumentar sua drenagem (Gelatt, 1998).

O maleato de timolol destaca-se na terapia médica antiglaucomatosa por apresentar baixo custo e fácil disponibilidade. Reduz a produção do humor aquoso, porém suas propriedades farmacocinética e farmacodinâmica ainda não estão completamente estabelecidas (Shields, 1998). Na medicina veterinária, resultados divergentes na queda da PIO são descritos em cães (Wilkie e Latimer, 1991), e diferentes opiniões ainda existem em relação à eficácia desse fármaco em cães glaucomatosos (Gelatt, 1998; Gum et al., 1991; Wilkie e Latimer, 1991).

O inibidor da anidrase carbônica (IAC) tópico, cloridrato de dorzolamida, é amplamente utilizado e recomendado como monoterapia e terapia aditiva (Laibovitz et al., 1996). Alguns autores relatam sua eficácia na redução da PIO em cães (King et al., 1991; Gelatt, 1998; Gallo, 2003).

O uso concomitante do timolol e dorzolamida resulta em maior efeito redutor da PIO do que quando administrado como monoterapia

(Strohmaier et al., 1998). Em humanos, a combinação fixa dorzolamida 2% e timolol 0,5%, administrada duas vezes ao dia, apresentou efeito hipotensor comparável à dorzolamida 2%, três vezes ao dia, adicionada ao timolol 0,5%, duas vezes ao dia (Strohmaier et al., 1998).

As deficiências nas terapias medicamentosas disponíveis para o tratamento do glaucoma em cães, em termos de eficácia e tolerabilidade, estimulam novas pesquisas que apontam para o uso associado de fármacos no controle do glaucoma a longo prazo (Gelatt, 1998).

O presente trabalho teve por objetivos avaliar o efeito do maleato de timolol 0,5%, cloridrato de dorzolamida a 2,0% e da associação de ambos, durante o período de oito horas, na pressão intra-ocular de cães normais.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 60 cães, sem raça definida, com idade entre dois e seis anos e peso variando de 10 a 15kg, distribuídos em três grupos (G) aleatórios de 20 animais. No primeiro grupo (GT) foi estudada a ação do maleato de timolol 0,5%¹ na PIO dos cães; no segundo grupo (GD), a ação do cloridrato de dorzolamida 2%², e no terceiro grupo (GTD), o efeito da associação³ fixa de ambas as drogas. Foram escolhidos animais sadios por meio de avaliação clínica e exame oftálmico, fundamentado no teste de produção de lágrima pelo método de Schirmer⁴, biomicroscopia em lâmpada de fenda⁵, teste de fluoresceína⁶, tonometria de aplanção⁷ e oftalmoscopia monocular direta⁸. Os cães foram identificados e mantidos em canis individuais, durante todo o experimento, com água potável e ração comercial⁹ à vontade. As pressões foram aferidas sob as mesmas condições de luminosidade (400-500 Lux¹⁰) e temperatura

¹ Timolol- Allergan-Frumtost.

² Trusopt - Merk - Sharp & Dohme.

³ Cosopt- Merck - Sharp & Dohme.

⁴ Teste de Schirmer, Ophthalmos.

⁵ SL-450, Nidek Co., Japan.

⁶ Fluoresceína, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, Guarulhos, SP, Brasil.

⁷ Tonopen XL, Mentor Inc., Norwell, Mass., USA.

⁸ 71000-C, Welch Allyn, Ontário, Canadá.

⁹ Socil Guyomarc'H Ind. Com. Ltda. - Descalvado - SP

¹⁰ Luxímetro Lutron - LX 102

entre 22-28°C¹¹, necessárias para o adequado funcionamento do tonômetro. Antes de cada aferição, os animais foram mantidos na sala durante cerca de 10 minutos com o objetivo de adaptação às condições ambientais.

A aferição da PIO foi realizada em ambos os olhos, após instilação prévia do colírio de cloridrato de proximetacaína 0,5%¹², utilizando o tonômetro de aplanção. Denominaram-se subgrupo esquerdo (e) para os olhos tratados com fármacos e subgrupo direito (d) para os olhos não tratados. A PIO foi aferida uma hora antes (M0) e uma (M1), duas (M2), quatro (M4), seis (M6) e oito horas (M8) após a instilação de uma gota do fármaco.

Foram realizadas três avaliações sequenciais da PIO em cada momento; a média aritmética dos três resultados obtidos foi considerada como o valor da PIO. A comparação entre os momentos foi realizada pela análise de medidas repetidas em cada grupo, no nível de 5% de significância; a análise de variância, foi utilizada para comparação, em média, da variação relativa da PIO entre grupos em cada momento (Zar, 1996). Para comparação da redução entre olho direito e esquerdo, foi aplicado o teste t de Student (5%), para amostras pareadas, em cada momento.

A variação da pressão pelos três tipos de fármacos, nos diferentes momentos após instilação, foi comparada, utilizando-se a variável Xi, correspondente à redução relativa da PIO em cada momento (Mi) definida por:

$$Xi = \frac{Mi - M0}{M0}, \text{ em que}$$

M0= PIO no momento antes

Mi= PIO no momento i (i=1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas e 8 horas após a instilação do colírio teste).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A variação da pressão intra-ocular é apresentada, comparando-se a ação dos diferentes fármacos utilizados para cada grupo nos diferentes momentos, além da comparação entre o olho esquerdo e direito.

Segundo Cawrse et al. (2001), Gallo (2003), Gelatt e Mackay (2001), a dorzolamida 2% foi responsável por variação de 20 a 30%, entre quatro a oito horas, em cães glaucomatosos, semelhante à redução de 22,4% observada neste estudo (Tab. 1). Em humanos, foi relatada uma variação de 17% a 28% da PIO (Lippa et al., 1992; Hutzelmann et al., 1998; Schmitz et al., 1999). Quando esses valores são comparados aos valores verificados no presente estudo, observa-se boa correlação dos resultados, indicando que a dorzolamida a 2% parece ter efeito similar nas duas espécies (Lippa et al., 1992; Gelatt e Mackay, 2001).

Tabela 1. Redução (%) da pressão intra-ocular no olho esquerdo* de cães, segundo o tratamento e momento (M) de avaliação

Grupos	M1	M2	M4	M6	M8
GT	14,3a	20,2a	21,9a	11,2a	11,2a
GD	20,0	18,5a	22,4a	18,4b	10,0a
GTD	21,3b	27,0	23,7a	19,9b	18,2a

*Olho esquerdo: tratado.

GT: grupo timolol; GD: grupo dorzolamida; GTD: grupo timolol/dorzolamida, M1, M2, M4, M6 e M8: aferições no olho tratado 1, 2, 4, 6 e 8 horas após a instilação do fármaco.

Valores seguidos por letras distintas na coluna diferem entre si (P<0,05).

Nos três grupos, no olho esquerdo, houve redução significativa da PIO nos diferentes momentos de avaliação em relação ao M0 (Tab. 1). No GT, a redução máxima da PIO foi de 21,9% após quatro horas, diferentemente do descrito por Gum et al. (1991), os quais não observaram redução da PIO em cães normais após a administração do maleato de timolol 0,5%. Esses mesmos autores descreveram redução de 4 a 5mmHg na PIO de Beagles glaucomatosos, quando em concentrações elevadas (2, 4 e 6%), e redução de 8 a 14mmHg entre duas a seis horas da PIO de Beagles glaucomatosos. Wilkie e Latimer (1991) relataram redução de 16,1% em cães normais, após quatro horas e Heijl et al. (1997) observaram redução máxima de 28% a 32%, entre duas a quatro horas, apontando para maior eficácia do timolol (0,5%) em humanos. A redução máxima no GD foi de 22,4%, também no M4 e de 27% no GTD, no M2. Este último resultado é semelhante ao descrito por Wayman et al. (1997) e Hutzelmann et al. (1998), ao combinarem as duas drogas em humanos. Nos grupos dorzolamida e timolol/dorzolamida,

¹¹ Hygroterm Thermo/Hygrometer by TFA/Germany

¹² Anestalcon - Alcon

Efeitos maleato de timolol...

houve maior redução da PIO no olho esquerdo em todos os momentos avaliados, quando comparado com olho direito, Strohmaier et al. (1998) que relataram maior redução da PIO com a combinação das drogas que com o uso da dorzolamida ou timolol separadamente.

No olho direito, em M2, o percentual de redução no GD e GTD foi aproximadamente o dobro da redução observada no GT (Tab. 2). Isso foi também observado entre GT e GD em M4. A queda da PIO no olho contralateral dos animais tratados, embora com menor intensidade, demonstra a provável ação sistêmica dos fármacos (Everitt e Avorn, 1990). Isto ocorre, principalmente, por drenagem para ductos lacrimais, absorção pela mucosa nasal e drenagem direta para as veias do olho e da face. Essa limitada absorção sistêmica resulta na ausência de efeitos sistêmicos, tais como acidose metabólica e hipocalcemia (Centonfanti et al., 1997). Como observado neste estudo, Gallo (2003) e Wilkie e Latimer (1991) também relataram queda da PIO no olho contralateral, indicando a ação sistêmica dos fármacos.

Tabela 2. Redução (%) da pressão intra-ocular do olho direito* de cães segundo o tratamento e o momento (M) de avaliação

Subgrupos	M1	M2	M4	M6	M8
GT	4,5a	6,5a	6,6a	6,6a	7,0a
GD	10,3b	12,5a	13,8a	10,9a	3,65a
GTD	12,0b	13,6a	8,6a	5,5a	5,4a

*Olho direito (contraletal) não tratado.

GT: grupo timolol; GD: grupo dorzolamida; GTD: grupo timolol/dorzolamida. M1, M2, M4, M6 e M8: aferições no olho não tratado 1, 2, 4, 6 e 8 horas após a instilação do fármaco no olho esquerdo.

Valores seguidos por letras distintas na linha diferem entre si ($P < 0,05$).

No GD, a queda máxima da PIO foi de 13,8% após quatro horas, o que confirma os resultados de King et al. (1991), que relataram redução da PIO no olho contralateral de cães glaucomatosos. No GT, a redução da PIO foi menos intensa e variou de 4,5 a 7,0%, não muito diferente da redução de 9% descrita por Wilkie e Latimer (1991). No GTD, a redução máxima foi de 13,6% em duas horas. O uso de dois fármacos não potencializou a redução no olho contralateral em relação ao uso do GD. Assim, os resultados deste experimento também apontam para a possível absorção sistêmica dos fármacos e

indicam que essa ação não é elevada o suficiente para produzir outras alterações colaterais.

Quanto à comparação entre grupos, os resultados sugerem que, apesar de a ação da dorzolamida ter sido semelhante à do timolol, nos cães normotensos, ela ocorreu mais cedo e foi mais prolongada. O mesmo pode ser dito para a ação do timolol/dorzolamida, sugerindo que o principal responsável por esse efeito na combinação das duas drogas seja a dorzolamida. Segundo Heijl et al. (1997) e Wayman et al. (1997), em humanos, o maleato de timolol a 0,5% é mais efetivo que o cloridrato de dorzolamida a 2%, ao contrário do observado neste experimento. Essas observações foram feitas por Gelatt (1998) e Gum et al. (1991), que discutiram a eficácia do maleato de timolol.

Strahlman et al. (1995; 1996) relataram efeito redutor mais eficaz com o uso concomitante desses agentes do que com o uso deles isolados. Isso se confirma neste estudo, ou seja, a associação fixa dos fármacos testados potencializa a ação de cada um deles e é indicada para o tratamento do glaucoma não responsivo à monoterapia.

Cawrse et al. (2001) descreveram queda da PIO de até 11 horas após a instilação da dorzolamida, e King et al. (1991) observaram que o tratamento contínuo com essa medicação diminuiu progressivamente a PIO em um período de cinco dias, o que resultou na sua queda significativa em Beagles normotensos e glaucomatosos. Portanto, a avaliação da redução da PIO depende do período de avaliação e do número de instilações dos fármacos. Neste estudo, fatores limitantes foram o emprego de uma única instilação e o curto período, de oito horas, de avaliação.

Sabe-se que a eficácia do tratamento depende do proprietário e que a probabilidade de atingir esse objetivo é maior quando a medicação se faz de modo criterioso, aumentando a eficácia terapêutica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEDFORD, P.G.C. The aetiology of the primary glaucoma in the dog. *J. Small Anim. Pract.*, v.16, p.217, 1975.

- CAWRSE, M.A.; WARD, D.A.; HENDRIX, D.V. Effects of topical application of a 2% solution of dorzolamida on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.62, p.859-863, 2001.
- CENTONFANTI, M.; MANNI, G.L.; NAPOLI, D. et al. Comparative effects of intraocular pressure between systemic and topical carbonic anhydrase inhibitors: a clinical masked, cross-over study. *Pharmacol. Res.*, v.35, p.481-485, 1997.
- EVERITT, D.E.; AVORN, J. Sistemic effects of medication used to treat glaucoma. *Ann. Intern. Med.*, v.112, p.120-125, 1990.
- GALLO, R.N. *Efeito do cloridrato de dorzolamida a 2% na pressão intra-ocular de cães machos e fêmeas*. 2003. 47f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP.
- GELATT, K.N. The canine glaucoma. In: GELATT, K.N. (Ed). *Veterinary ophthalmology*. Pennsylvania: Lea & Fabizer, 1998. p.701-754.
- GELATT, K.N.; MACKAY, E.O. Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamida and oral methazolamide in glaucomatous dogs. *Vet. Ophthalmol.*, v.4, p.61-67, 2001.
- GUM, G.G.; LARocca, R.D.; GELATT, K.N. et al. The effects of topical timolol maleato on intraocular pressure in normal beagles and beagles with inherited glaucoma. *Progr. Vet. Comp. Ophthalmol.*, v.1, p.141-149, 1991.
- GWIN, R.M. Current concepts in small animal glaucoma: recognition and treatment. *Vet. Clin. N. Am.: Small Anim. Pract.*, v.10, p.357-375, 1980.
- HEIJL, A.; STRAHLMAN, E.; SVERRISSON, T. et al. A comparison of dorzolamida and timolol in patients with pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*, v.104, p.137-143, 1997.
- HUTZELMANN, J.; OWENS, S.; SHEDDEN, A. et al. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamida/timolol and the concomitant administration of dorzolamida and timolol: a clinical equivalence study. *Br. J. Ophthalmol.*, v.82, p.1249-1253, 1998.
- KING, T.C.; GUM, G.G.; GELLAT, K.N. Evaluation of a topical carbonic anhydrase inhibitor (MK-927) in normotensive and glaucomatous beagles. *Am. J. Vet. Res.* v.52, p.2067-2070, 1991.
- LAIBOVITZ, R.; BOYLE, J.; SYNDER, E. Dorzolamide versus pilocarpine as adjunctive therapies to timolol: a comparison of patient preference and impact daily life. *Clin. Ther.*, v.18, p.821-832, 1996.
- LIPPA, E.A.; CARLSON, L.E.; EHINGER, L.O. Dose response and duration of action of dorzolamida, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch. Ophthalmol.*, v.110, p.495-499, 1992.
- SCHMITZ, K.; BANDITT, P.; MOTSCHMANN, M. Population pharmacokinetics of 2% topical dorzolamida in the aqueous humor of humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, v.40, p.1621-1624, 1999.
- SHIELDS, M.B. *Textbook of glaucoma*. 41 ed. Baltimore: Willians & Wilkins, 1998.
- SLATTER, D. Glaucoma. In: SLATTER, D. *Fundamentos de oftalmologia veterinária*. Buenos Aires: Inter-Médica, 1992. p.397-428.
- STRAHLMAN, E.; TIPPING, R.; VOGEL, R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (trusopt), timolol, and betaxolol. *Arch. Ophthalmol.*, v.113, p.1009-1016, 1995.
- STRAHLMAN, E.; TIPPING, R.; VOGEL, R. A six-week, dose-response study of the ocular hipotensive effect of dorzolamide with a one-year extension. Dorzolamide dose-response study group. *Am. J. Ophthalmol.*, v.122, p.183-194, 1996.
- STROHMAIER, K.; SNYDER, E.; DUBINER, H. et al. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology*, v.105, p.1936-1944, 1998.
- WAYMAN, L.; LARSSON, L.I.; MAUS, T. et al. Comparison of dorzolamida and timolol as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch. Ophthalmol.*, v.115, p.1368-1370, 1997.
- WHEELER, L.A.; WOLDEMUSSE, E. Alpha-2 adrenergic receptor agonists are neuroprotective in experimental models of glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.*, v.11, p.30-35, 2001.
- WILKIE, D.A.; LATIMER, C.A. Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, v.52, p.432-435, 1991.
- WILLIS, A.; DIEHL, K.A.; ROBBIN, T.E. Advances in topical glaucoma therapy. *Vet. Ophthalmol.*, v.5, p.9-17, 2002.
- WYMAN, M.; KETRING, K. Congenital glaucoma in the Basset Hound: a biologic model. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.*, v.81, p.645-652, 1976.
- ZAR, J.H. *Biostatistical analysis*. New Jersey: Prentice-Hall, 1996. 718p.