

# Efeito da dorzolamida em glaucoma crônico simples

## *Dorzolamide in chronic glaucoma*

Arieta, C. E. L.<sup>(1)</sup>  
Serpa, J. F.<sup>(2)</sup>  
Marchi Jr, W. A.<sup>(2)</sup>  
Kara José, N.<sup>(3)</sup>

### RESUMO

Foram avaliados os resultados do uso de dorzolamida 2% tópica, um inibidor da anidrase carbônica, sobre a pressão ocular, acuidade visual corrigida e perimetria visual, assim como seus efeitos colaterais em córnea, conjuntiva, câmara anterior, cristalino, fundo de olho e exames laboratoriais (hemograma, Na/K, plaquetas) e clínico geral em 22 olhos (11 pacientes) portadores de glaucoma crônico simples.

Os resultados obtidos revelam uma diminuição de 26,8% da PO após 30 dias de uso de dorzolamida 2%, a qual se mantém com 6 meses e 1 ano do uso da medicação.

Não houve variação significativa na acuidade visual média durante o tratamento. Houve piora do campo visual em 6 pacientes, sendo que em 3 desses a piora foi inespecífica.

Efeitos colaterais oculares leves foram observados em 12 olhos, mas não se mantiveram em consultas subseqüentes. Não houve alteração laboratorial adversa em nenhum paciente.

**Palavras-chave:** Dorzolamida; Glaucoma crônico simples; Inibidor da anidrase carbônica.

### INTRODUÇÃO

O tratamento do glaucoma tem sido baseado na redução da pressão ocular (PO) e, para se conseguir este efeito, várias drogas tem sido utilizadas. A maioria dessas drogas tem ação no sistema nervoso autônomo e são formuladas para uso tópico, a fim de atingir maior concentração no olho e diminuir efeitos colaterais sistêmicos.

Os inibidores da anidrase carbônica são a única classe de drogas sistêmicas usadas cronicamente no tratamento do glaucoma. A enzima anidrase carbônica, e principalmente a isoenzima II, que catalisa a reação reversível de hidratação do CO<sub>2</sub> e sua transformação em ácido carbônico, é bloqueada pela

acetazolamida e seus derivados. A diminuição de íons bicarbonato leva a diminuição da formação de humor aquoso e, conseqüentemente, da PO. Pela alta freqüência de efeitos colaterais como fadiga, formigamento e formação de cálculos renais, a acetazolamida sistêmica tem uso limitado, e o seu uso tópico tem sido objeto de várias pesquisas<sup>1-7</sup>.

A solução oftálmica de dorzolamida, um potente inibidor de isoenzima anidrase carbônica II, é um medicamento que vem sendo pesquisado para o tratamento do glaucoma e que causa abaixamento da PO em olhos normais ou portadores de glaucoma<sup>6</sup>. Os resultados destas pesquisas têm demonstrado que a solução oftálmica da dorzolamida causa abaixamento da PO de 16 a 24%

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP  
<sup>(1)</sup> Professor Assistente do Departamento de Oftalmologia - UNICAMP

<sup>(2)</sup> Médico(a) Voluntário(a) do Departamento de Oftalmologia - UNICAMP

<sup>(3)</sup> Professor Titular do Departamento de Oftalmologia - UNICAMP

Endereço para correspondência: Carlos Eduardo L. Arieta - Rua Joaquim Floriano, 72, conj 81 - CEP 04534-000 - Itaim - São Paulo - SP

e não se encontrou efeitos colaterais sistêmicos importantes (clínicas e laboratoriais) <sup>2, 3, 6-8</sup>.

Este estudo tem por objetivo demonstrar os resultados clínicos do uso de dorzolamida tópica em um grupo de pacientes com seguimento de um ano.

---

## MATERIAL E MÉTODOS

---

Foram observados os resultados do uso de dorzolamida 2% tópica em um grupo de pacientes tratados de glaucoma crônico simples no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC - UNICAMP).

Os pacientes faziam parte de um estudo clínico controlado, duplo mascarado, comparando o resultado da eficácia e segurança do uso de Dorzolamida 2%, com Timolol 0,5% e Betoxolol 0,5%, multicêntrico e realizado em 20 países, patrocinado pelo laboratório Merck Sharp Dhome. O protocolo deste estudo foi aprovado pela Comissão de "Ética do HC, e os pacientes receberam informações sobre o medicamento e assinaram consentimento.

Os pacientes eram portadores de Glaucoma Crônico Simples (GCS) e preenchiam os seguintes critérios de inclusão:

- aumento da escavação de papila maior do que 0,4 e/ou alteração de perimetria em um dos olhos.
- pressão ocular maior ou igual a 24 mm de Hg às 8:30 horas em um dos olhos, ou maior ou igual a 22 nos dois olhos às 10:30 horas, após 2 semanas de interrupção do uso de colírios hipotensores ou 3 semanas após acetazolamida sistêmica. A PO foi tomada sempre com o mesmo tonômetro de aplanção de Goldman, pelo mesmo médico;
- possibilidade de dilatar a pupila
- gonioscopia mostrando ângulo da câmara anterior aberto
- possibilidade de ficar 2 ou 3 semanas sem uso de medicação hipotensora;
- acuidade visual maior ou igual a 20/80 nos 2 olhos;

- ausência de cirurgia intra-ocular prévia

Foram considerados critérios de exclusão:

- uso de outras medicações oculares, ou hipotensoras;
- impossibilidade de dilatação da pupila;
- impossibilidade de examinar a papila (nervo óptico);
- doenças inflamatórias oculares associadas;
- hipersensibilidade à sulfonamidas;
- impossibilidade de completar 12 meses de seguimento

Foram observados os seguintes dados: tonometria 2, 5 e 8 horas após instilação da droga, acuidade visual com correção óptica, perimetria com campímetro automático (Humphrey, programa 24-2). Esses e outros dados foram obtidos em visitas até 21 dias anteriores ao início do tratamento (dia 0) e 30 dias, 6 e 12 meses após início do tratamento. Também foram observados exames de biomicroscopia de córnea e conjuntiva, câmara anterior, cristalino, fundo de olho direto sob midríase. Foram realizados exames laboratoriais de hemograma, Na e K, plaquetas, Urina I, e clínico geral, antes e após 12 meses de uso do medicamento. Os pacientes que não tinham campo visual realizado com perímetro automático dentro de um ano fizeram um exame de treinamento antes do 1º dia de uso da medicação.

Foram utilizados os testes estatísticos de Duncan, Tuckey, Bonfemoni e Scheffé, para comparação dos resultados de acuidade visual e pressão intra-ocular inicial e após o tratamento.

---

## RESULTADOS

---

Os resultados estão abaixo relacionados e também dispostos sob a forma de gráficos e quadro.

Completaram o tratamento durante os 12 meses, 22 olhos de 11 pacientes com idade variando de 32 a 78 anos, com média de 56,81 anos (+/- 15,92), sendo 6 do sexo masculino, 10 da raça branca e um da raça negra.

A acuidade visual variou de 0,4 a 1,0 com média de 0,79 (+/- 0,23), no início do tratamento e média de 0,78 (+/- 0,21) com 6 meses e 0,79 (+/- 0,22) com 12 meses. Não houve diferença significativa da média de acuidade visual do início do tratamento até os 12 meses.

Houve piora do campo visual em 6 olhos e, em 3 desses, a piora foi inespecífica e observou-se piora de opacidade de cristalino. Em 2 olhos observou-se piora da relação escavação/disco óptico de 2 décimos. A avaliação do nervo óptico através da oftalmoscopia direta pode trazer dúvidas quanto essa piora uma vez que é um método subjetivo, porém foi realizada sempre pelo mesmo examinador antes e depois do tratamento seguindo a mesma técnica amenizando os vícios nos resultados. Outros métodos de avaliação da relação disco escavação poderiam ser utilizados como fotografia estereoscópica, uso de lentes de contato, ou ainda análise computadorizada da papila, no entanto esses métodos também podem ter sido passíveis de crítica.

Observaram-se as seguintes alterações adversas ou sintomas: ardor ocular ou instilar colírio em 6 olhos, dor ocular em 1 olho, gosto amargo da medicação em 3 pacientes, visão borrada 2 olhos e ceratite superficial 3 olhos. Em todos esses casos as alterações não se mantiveram nas visitas subsequentes e nenhum paciente necessitou interromper a medicação. Não se observou alteração laboratorial adversa em nenhum paciente e em nenhum caso encontraram-se reações clínicas sistêmicas adversas que pudessem ser relacionadas à medicações.

Houve diferença significativa da medida da PO nos três horários medidos quando se compara o tempo 0 e os dias 30, 180 e 365 ( $p < 0,0001$ ) (gráfico 1). Não houve diferença significativa entre as medidas nos 3 horários nos dias 30, 180 e 365 (quadro 1).

Obs: Não estão apresentados os resultados de 5 e 8 horas, pois não há

Efeito da dorzolamida em glaucoma crônico simples

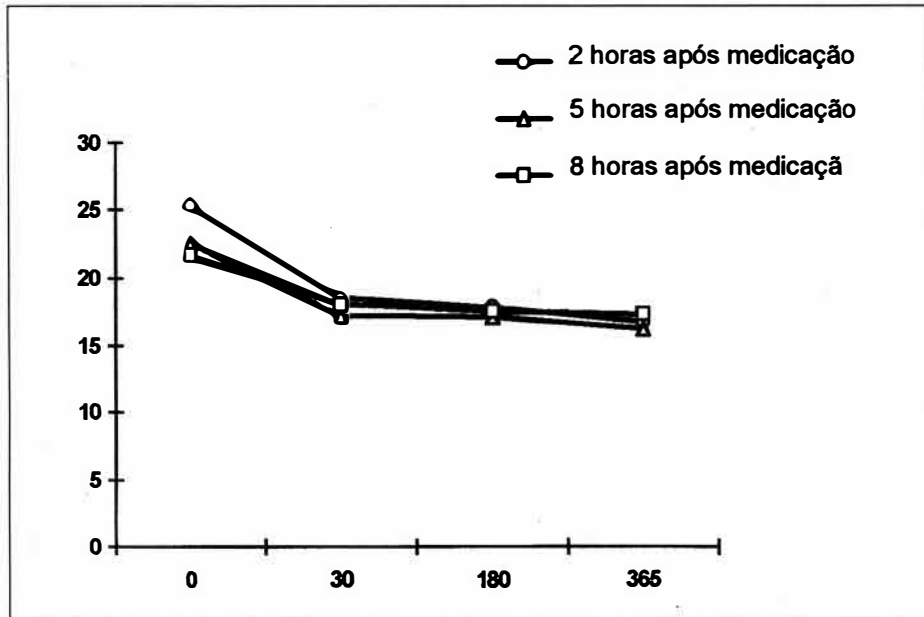


Gráfico 1 - Média de pressão intra-ocular (22 olhos) antes do tratamento, 30, 180 e 365 dias após o tratamento.

QUADRO 1

Valor da pressão intra-ocular de 22 olhos, antes do tratamento (medida às 8:30 horas), 30, 180 e 365 dias após o início do tratamento (2 horas após o uso da medicação)

dia	0	30	180	365
01	34	17	20	20
02	24	16	19	17
03	32	45*	22	27
04	22	20	21	17
05	24	17	16	13
06	23	17	17	14
07	22	13	19	14
08	25	13	18	15
09	22	17	18	18
10	30	19	18	18
11	24	14	18	16
12	23	16	18	17
13	18	11	12	13
14	20	11	12	12
15	34	34	22	21
16	36	31	22	20
17	25	14	16	16
18	24	18	16	16
19	20	16	14	15
20	20	17	13	16
21	28	16	20	17
22	28	15	21	17

\* O paciente 03 apresentou 45 mmHg de PO na primeira medida. Após 5 e 8 horas as medidas foram 28 e 34 mmHg, respectivamente, sendo caracterizado como medida isolada.

diferença estatística com os observados 2 horas após a instilação da droga.

A média de abaixamento de pressão 2 horas após a instilação do colírio foi de 26,8% aos 30 dias, de 29,7% aos 180 dias, e de 33,9% com um ano. O abaixamento de 33,9%, observado na medida de 2 horas após a instilação do colírio no dia 365, foi o maior durante todo o estudo (gráfico 2).

DISCUSSÃO

Os resultados de redução de PO observados neste estudo são pouco maiores que outros trabalhos publicados, que variam de 16 a 24%<sup>3,6</sup>. Em 22 olhos de 11 pacientes observou-se diminuição de 26,8% da PO com o uso de dorzolamida 2% após 30 dias de uso. Este resultado maior pode ser atribuído, em parte, à metodologia usada para análise dos resultados, que em outros estudos tomava sempre a medida do pior olho em relação a PO e nesse não foi utilizada. Redução semelhante foi observada 2, 5 e 8 horas após a instilação do colírio com 30 dias, 6 meses e

1 ano de uso da medicação, demonstrando também a manutenção desta queda, e portanto a eficácia desta droga para tratamento de glaucoma crônico simples. Os resultados de outros estudos sugerem que a diminuição da PO com uso da Dorzolamina é semelhante, e pouco menor que o Timolol e sem diferença em relação a outros betabloqueadores<sup>6-8</sup>. A diminuição média da PO 2 horas após o uso da droga, que se manteve semelhante durante 1 ano de tratamento, é próxima ao observado com uso de betaxolol 0,5%<sup>6,10</sup>.

Os resultados observados de alterações adversas, com aparecimento de poucos casos de ardor ocular ao instilar o colírio, ceratite superficial de baixa intensidade, e que não levaram à interrupção do seu uso revelam ser um medicamento com baixa taxa de efeitos colaterais e alta tolerabilidade sugerindo a possibilidade de uso crônico no glaucoma. Os exames clínico geral e laboratoriais também não mostraram alterações significativas demonstrando ausência de efeitos colaterais sistêmicos. Esses dados são semelhantes a estudos clínicos controlados anteriormente publicados, e demonstram a diferença do uso de inibidores de anidrase carbônica sob a forma de colírios quando comparado ao uso sistêmico, que têm indicação limitada pela alta taxa de efeitos adversos observados em exames de laboratório e clínico<sup>1-3, 6-8</sup>.

Os resultados de campimetria e escavação do disco óptico, com poucas alte-

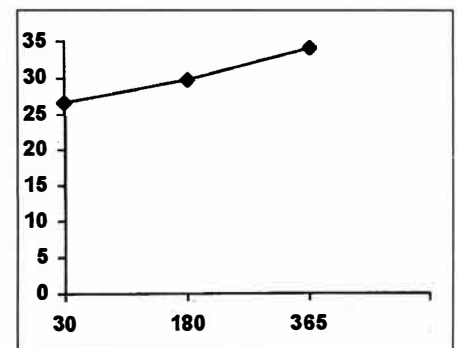


Gráfico 2 - Redução percentual da PO após duas horas da medicação da manhã, com 30, 180 e 365 dias de tratamento.

rações que pudessem ser atribuídas a piora do glaucoma, e os resultados de diminuição da PO e manutenção dessa queda, sugerem que a dorzolamida deve ser mais uma alternativa terapêutica no tratamento do GCS.

A associação de betabloqueadores tópicos e inibidores de anidrase carbônica é utilizada pelo efeito adicional satisfatório que se consegue. No entanto, seu uso é limitado pelos efeitos colaterais<sup>6,8</sup>. Outros estudos são necessários para se avaliar a eficácia e tolerabilidade da associação de colírio de Dorzolamida com outras drogas, necessidade comum no tratamento do glaucoma. Alguns desses estudos já se iniciaram e deve-se esperar, para breve, os seus resultados.

---

#### SUMMARY

---

*The effects of the use of 2% topic Dorzolamide, a carbonic anhydrase inhibitor, were observed in 22 eyes (11 patients), with emphasis on the IOP, corrected visual acuity and perimetry, and its side effects on the cornea, conjunctiva, anterior chamber, lens, fundus and clinical and*

*laboratorial exams (blood count, sodium and potassium). There was a decrease of 26,8% in IOP after 30 days of treatment, with persistence of this effect during a period of one year. Six patients had an deterioration of the perimetry, and in three of them it was inespecific. There was no significant variation on the mean visual acuity during treatment. Mild side effects were observed in a few patients, but they were not found in subsequent examination. There was no laboratorial changes in the patients studied.*

---

#### AGRADECIMENTOS

---

Os autores agradecem ao estatístico Eduardo L. Hoene pela elaboração dos cálculos utilizados neste estudo, e ao Laboratório Merck Sharp Dhome pelos medicamentos e fichas clínicas utilizados.

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. BRANDT, J. D. - Carbonic anhydrase inhibitors. *CLAO J.*, 17(2): 136-138, 1991.
2. HIGGINBOTHAM, E. J. - Topical carbonic anhydrase inhibitors. *Ophthalmic Clin. North Am.*, 2(1): 113-130, 1989.
3. WILKERSON, M. et al. - Four week safety and efficacy study of dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch. Ophthalm.*, 111: 1343-1349, 1993.
4. LIPPA, E. A.; VON DENFFER, H. A.; HOFMANN, H. M.; BRUNNER-FERBES, F. L. - Local tolerance and activity of MK-927, a novel topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch. Ophthalm.*, 106: 1694-1696, 1988.
5. HIGGINBOTHAM, E. J. et al - MK-927, a topical carbonic anhydrase inhibitor: dose response and duration of action. *Arch. Ophthalm.*, 108: 65-68, 1990.
6. STRAHLMAN, E.; TIPPING, R.; VOGEL, R. - and the International Dorzolamide Study Group. A double masked, randomized 1-year study comparing Dorzolamide (Trusopt), timolol, and betaxolol. *Arch. Ophthalm.*, 113: 1009-1016, 1995.
7. LIPPA, E. A.; CLINESCHMIDT, C. M.; TIPPING, R. W.; STROHMAIER, K. M. - and the Dorzolamide Dose-Response Study Group. Dorzolamide Hydrochloride: six-week, dose response, study of an active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Invest. Ophthalm. Visual Sci.*, 34: 913, 1993.
8. MAREN, T. H. - A comparison between topical and oral sulfonamides in treatment of elevated ocular pressure in man. *Invest. Ophthalm. Visual Sci.*, 33(4): 1246, 1992.
9. BERSON, F. G.; EPSTEIN, D. I. - Separate and combined effects of timolol maleate and acetazolamide in open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalm.* 92: 788-791, 1981.
10. COHEN, R.; MANDIA Jr, C.; ALMEIDA, G. V. - Betaxolol a 0,25% suspensão iônica x betaxolol a 0,25%: estudo comparativo. *Arq. Bras. Oftalm.*, 58(6): 417-420, 1995.