

# Estudo da variação do conteúdo protéico do humor aquoso após instilação de colírio de pilocarpina, timolol e betaxolol avaliado pela laser flare fotometria

*Human aqueous humor flare variation after instillation of pilocarpine, timolol and betaxolol by laser flare photometry*

Mirian Skaf <sup>(1)</sup>  
Paulo Augusto de Arruda Mello <sup>(2)</sup>  
José Carlos Reys <sup>(3)</sup>  
Cristina Muccioli <sup>(4)</sup>  
Rubens Belfort Jr. <sup>(5)</sup>

## RESUMO

A variação do flare foi estudada antes e 2 horas após a instilação de 1 gota de timolol 0,5%, pilocarpina 2% e betaxolol 0,5% em 26 voluntários, pela laser flare fotometria. Pilocarpina e timolol aumentaram as medidas do flare em média 143,7% e 81,6% acima dos valores iniciais, respectivamente para o primeiro grupo estudado (6 voluntários, 12 olhos). A diferença foi estatisticamente significativa ( $P < 0,05$ ).

Timolol e betaxolol aumentaram o flare respectivamente em 78,2% e 33,2% acima das leituras iniciais em média, para o segundo grupo estudado (20 voluntários, 40 olhos).

Betaxolol induziu um aumento significativamente menor do flare quando comparado a pilocarpina e ao timolol ( $P < 0,01$ ).

**Palavras-chave:** Humor aquoso; flare; laser flare fotometria; Timolol; Betaxolol; Pilocarpina

## INTRODUÇÃO

Vários estudos tem sido realizados na intenção de comprovar e quantificar a variação da concentração protéica do humor aquoso após a administração de terapêutica anti-hipertensiva ocular. Oshika e Araie (1990) relataram o aumento do flare em 2 a 10 horas após a administração de 500 mg de acetazolamida oral em estudo realizado pela laser flare fotometria <sup>1</sup>.

Outros estudos tem demonstrado que o maleato de timolol também está relacionado a um aumento do flare. Stur e col. (1986) observaram aumento da concentração protéica total do humor aquoso após a administração tópica de maleato de timolol, em estudo cromatográfico <sup>2</sup>. Beardsley e Shields (1983) relataram também um aumento da concentração protéica do aquoso de pacientes submetidos a uma curta tera-

pia com timolol 0.25%, em comparação ao grupo tratado apenas com o veículo do timolol <sup>3</sup>. Mori e Araie (1991) demonstraram aumento do flare em 1 a 10 horas após instilação de colírio de timolol em estudo com o Laser Flare-Cell Meter (FC-1000, Kowa) <sup>4</sup>.

Mori e col. (1992) demonstraram através da laser flare fotometria que a pilocarpina pode aumentar a concentração de proteínas na câmara anterior pelo aumento da permeabilidade da barreira hemato-aquosa às proteínas plasmáticas em uma relação dose dependente <sup>5</sup>.

Como não há um trabalho comparando drogas anti-glaucomasas em relação à variação do conteúdo protéico do humor aquoso, este estudo visa determinar essa variação para diferentes medicações (maleato de timolol, cloridrato de betaxolol e cloridrato de pilocarpina) pela diferença na intensidade do flare avaliado pela laser flare fotometria.

Trabalho realizado no setor de glaucoma da Escola Paulista de Medicina

<sup>(1)</sup> Pós-graduanda do Setor de Glaucoma da Escola Paulista de Medicina.

<sup>(2)</sup> Professor Doutor Chefe do Setor de Glaucoma da Escola Paulista de Medicina.

<sup>(3)</sup> Professor Adjunto Chefe da Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

<sup>(4)</sup> Pós-Graduanda do Setor de Úvea da Escola Paulista de Medicina.

<sup>(5)</sup> Professor Titular da Disciplina de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Av. Divino Salvador, 301 - ap. 21 - CEP 04078-011 - Moema - São Paulo - SP

## PACIENTES E MÉTODOS

### Instrumento

O Laser Flare Cell-Meter (FC-1000, Kowa) é um instrumento desenvolvido para determinar quantitativamente o conteúdo protéico do humor aquoso de olhos humanos de maneira não-invasiva. O instrumento é composto de uma lâmpada de fenda com um sistema He-Ne laser, um "photomultiplier" acoplado a um microscópio binocular e um micro-computador. O raio laser, com uma potência de 25  $\mu$ W e diâmetro de 20  $\mu$ m, é projetado na câmara anterior

fazendo uma varredura vertical. A dispersão luminosa é detectada pelo "photomultiplier" quando o raio atravessa uma janela óptica (0.3 x 0.5 mm) projetada na câmara anterior. Também são efetuadas medidas quando o raio passa acima e abaixo dessa janela óptica para avaliar os ruídos de fundo ("background signal")<sup>6,7</sup>.

Os valores do flare são expressos em "photon counts" por milissegundos pelo instrumento, que nos fornece o valor final de cada medida após subtrair do valor detectado na janela óptica a média das duas medidas de "background" obtidas (BG1 e BG2).

As sete primeiras medidas com diferença entre BG1 e BG2 menor de 15% foram armazenadas, a maior e a menor medida foram excluídas e então a média e desvio padrão calculados para cada olho, como sugerido pelo Conselho Consultivo Internacional para o uso do Laser Flare-Cell Meter.

### Pacientes

Vinte e seis voluntários normais (52 olhos) que apresentavam apenas de pequena a moderada ametropia (menor que 4 dioptrias) e exame oftalmológico normal (avaliação da A. V., motricidade ocular, biomicroscopia, tonometria e fundoscopia) foram estudados. A faixa etária variou entre 9 a 70 anos (média de 34,7 anos), com uma predominância do sexo feminino (5 homens e 21 mulheres).

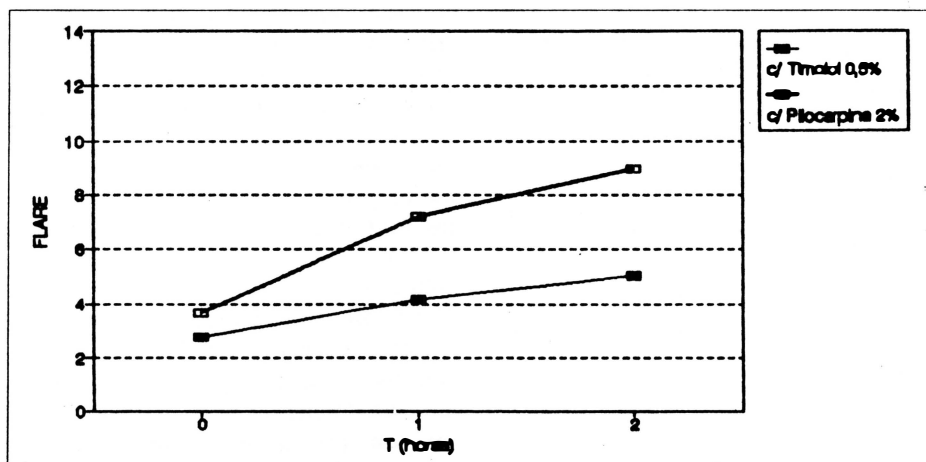
Os primeiros seis pacientes (12 olhos) foram estudados instilando-se 1 gota de colírio de timolol 0.5% no olho direito e 1 gota de colírio de pilocarpina 2% no olho esquerdo. As medições no FC-1000 eram efetuadas imediatamente antes, 1 e 2 horas após a instilação dos colírios.

Outros vinte pacientes (40 olhos) foram estudados comparando-se o aumento do flare e a variação pressórica após a instilação de 1 gota de colírio de timolol 0,5% no olho direito e 1 gota de colírio de betaxolol 0,5% no olho esquerdo. Tanto o flare quanto a pressão ocular (utilizando-se tonometria de aplanção de Goldman eram determinados imediatamente antes e duas horas após a instilação.

TABELA 1  
Variação do flare antes e após instilação de colírio de timolol e pilocarpina

Nº Pac.	s/medicação				1h após med.				2h após med.			
	O.D.		O.E.		O.D.*		O.E.**		O.D.*		O.E.**	
	MD	DP	MD	DP	MD	DP	MD	DP	MD	DP	MD	DP
1	2,9	0,7	2,7	0,6	4,0	0,5	13,1	6,0	5,3	0,6	6,0	3,0
2	3,4	0,4	3,3	0,3	3,3	0,2	5,5	0,7	3,8	0,4	7,1	2,5
3	4,2	0,7	6,1	1,8	4,5	0,4	7,3	1,2	5,1	1,7	13,5	4,8
4	2,3	0,7	3,5	0,8	3,2	0,5	6,5	2,1	3,7	1,1	5,9	1,9
5	2,6	0,8	3,7	0,9	4,6	0,7	4,2	1,0	5,0	1,3	6,6	3,3
6	1,3	0,8	2,8	0,2	5,5	0,8	6,7	3,1	7,4	2,8	14,7	5,2
Média	2,78		3,68		4,18		7,22		5,05		8,97	
D.P.	0,99		1,25		0,87		3,08		1,34		4,02	
%aum.					50,36%		96,20%		81,65%		143,75%	

\* - Após instilação de 1 gota de colírio de Timolol 0,5%  
\*\* - Após instilação de 1 gota de colírio de Pilocarpina 2%



Gráf. 1 - Variação da média do flare após instilação de Timolol e Pilocarpina

## RESULTADOS

Os resultados relativos aos 6 primeiros pacientes encontram-se na tabela e gráfico 1.

A média do flare em olho direito de 2,78 ( $\pm$  0,99) elevou-se a 4,18 ( $\pm$  0,87) em 1 hora e 5,05 ( $\pm$  1,34) em 2 horas após instilação de 1 gota de colírio de timolol 0,5%; em olho esquerdo a média de 3,68 ( $\pm$  1,25) aumentou para

*Estudo da variação do conteúdo protéico do humor aquoso após instilação de colírio de pilocarpina, timolol e betaxolol avaliado pela laser flare fotometria*

7,22 ( $\pm$  3,08) em 1 hora e 8,97 ( $\pm$  4,02) em 2 horas após instilação de colírio de Pilocarpina 2%.

O percentual de aumento do flare com o timolol 0,5% foi de 50,36% em 1 hora e 81,65% em 2 horas e de 96,20% em 1 hora e 143,75% em 2 horas com pilocarpina 2%

Os resultados do segundo grupo encontram-se na tabela e gráfico 2.

A média do flare do olho direito antes da medicação de 3,17 ( $\pm$  1,71) elevou-se a 5,65 ( $\pm$  2,67) 2 horas após instilação de colírio de timolol 0,5%, o que representou um aumento percentual de 78,2%. A média do flare do olho esquerdo aumentou de 3,70 ( $\pm$  1,29) para 4,93 ( $\pm$  1,67) em 2 horas após instilação de colírio de betaxolol 0,5%, o que significou um aumento percentual de 33,2%. A variação da pressão foi de -4,1 mmHg para o olho direito (timolol) e de -3,6 mmHg para o olho esquerdo (betaxolol).

### DISCUSSÃO

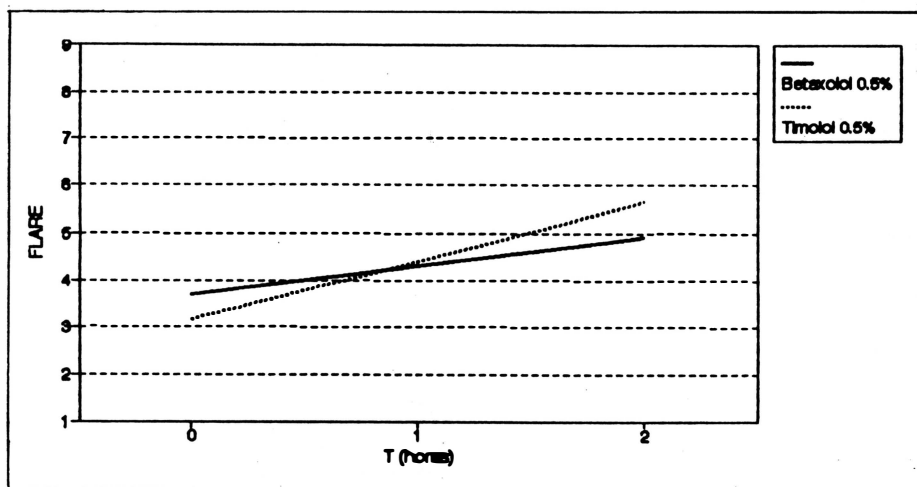
Bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos e pilocarpina são comumente utilizados na terapêutica de pacientes glaucomatosos. Foram estudados 26 voluntários normais na tentativa de determinar a intensidade do aumento da concentração

protéica do humor aquoso para cada medicação (pilocarpina, timolol e betaxolol) e avaliar se esse aumento é resultado do efeito terapêutico do medica-

mento ou trata-se de um efeito colateral indesejável (timolol x betaxolol).

Pudemos através da análise do primeiro grupo de 6 pacientes, verificar um aumento estatisticamente significativo do flare 2 horas após instilação tanto de colírio de timolol como de pilocarpina pela análise de variância de Friedman. Não houve diferença significativa entre flare de ambos os olhos antes da medicação, mas o aumento do flare é significativamente maior, tanto em 1 como em 2 horas, no grupo em uso de pilocarpina (olho esquerdo) do que no grupo em uso de timolol (olho direito) pelo teste de Mann-Whitney ( $p < 0.05$ ).

A análise da variação do flare para as três medicações estudadas demonstrou que o aumento do flare é significativamente menor com betaxolol do que com pilocarpina e timolol em 2 horas (análise de variância por postos



Gráf. 2 - Variação da média do flare após instilação de Timolol e Betaxolol

**TABELA 2**  
Variação do flare e da pressão Intra-ocular antes e após instilação de colírio de timolol e betaxolol

Nº Pac	Sem Medicação						2 horas após medicação						V. Pr.	
	Olho Dir.			Olho Esq.			Olho Dir. *			Olho Esq.**				
	MD	DP	PO	MD	DP	PO	MD	DP	PO	MD	DP	PO	OD	OE
1	1,4	0,5	10	2,1	0,3	10	8,1	0,5	6	3,3	0,8	6	-4	-4
2	6,0	0,2	16	2,8	0,6	14	7,6	0,6	8	3,1	0,6	10	-8	-4
3	2,1	0,6	8	3,4	0,4	8	3,9	0,9	5	5,0	1,5	6	-3	-2
4	1,6	0,1	15	4,1	0,7	14	3,0	0,6	10	5,0	1,0	11	-5	-3
5	1,2	0,4	12	3,8	0,4	12	2,0	0,5	8	4,5	0,4	8	-4	-4
6	4,9	0,7	14	3,0	0,6	16	4,7	0,4	11	3,2	0,3	12	-3	-4
7	4,3	0,6	16	5,0	1,5	15	6,1	1,0	11	6,8	0,4	10	-5	-5
8	1,0	0,4	12	2,6	0,3	13	12,4	4,0	9	5,5	2,6	9	-3	-4
9	0,7	0,2	19	3,7	1,0	21	3,5	0,9	11	8,1	0,6	12	-8	-9
10	2,3	0,6	12	6,7	2,6	11	5,5	2,0	8	8,4	0,5	7	-4	-4
11	4,5	0,5	11	3,1	0,2	10	4,9	0,8	9	3,6	0,3	8	-2	-2
12	5,4	0,8	14	3,3	0,5	12	6,0	0,3	9	4,5	0,6	9	-5	-3
13	1,6	0,3	11	2,3	0,4	10	5,5	1,2	6	3,2	1,2	8	-5	-2
14	4,0	1,5	15	2,8	0,5	14	5,1	2,0	10	3,4	0,6	9	-5	-5
15	1,3	0,5	12	3,1	0,8	10	2,2	0,6	10	3,6	0,4	9	-2	-1
16	5,1	0,5	10	6,6	2,8	10	11,4	2,6	8	7,1	0,6	8	-2	-2
17	4,5	0,7	10	3,8	0,4	11	4,8	0,7	7	4,1	1,0	8	-3	-3
18	4,6	1,2	12	4,5	0,3	13	5,8	0,9	8	5,8	0,5	9	-4	-4
19	3,7	0,8	10	4,9	0,9	10	6,5	1,5	6	6,3	0,9	6	-4	-4
20	3,2	0,7	16	2,4	0,6	14	3,9	1,0	13	4,0	0,6	10	-3	-4
MD	3,17		12,8	3,70		12,4	5,65		8,6	4,93		8,8		
DP	1,71		2,8	1,29		2,9	2,67		2,1	1,67		1,8		
%aum							78,2%			33,2%				
V. Pr													-4,1	-3,6

\* - Após instilação de 1 gota de colírio de Timolol 0,5%  
\*\* - Após instilação de 1 gota de colírio de Betaxolol 0,5%

*Estudo da variação do conteúdo protéico do humor aquoso após instilação de colírio de pilocarpina, timolol e betaxolol avaliado pela laser flare fotometria*

de Kruskal-Wallis,  $P < 0,01$ ). Comparativamente ao maleato de timolol a redução dos níveis pressóricos com cloridrato de betaxolol é um pouco menor, o que já tem sido demonstrado por diversos estudos. Entretanto não se pode observar uma correlação entre o aumento do flare e uma maior redução da PO nos casos estudados. Isso parece sugerir que o aumento da concentração protéica acontece realmente por alteração da barreira hemato-aquosa com conseqüente aumento da entrada de proteínas na câmara anterior ao invés da outra teoria proposta que sugere ser este aumento ocasionado apenas por redução da produção de humor aquoso e conseqüente concentração das proteínas aquosas (uma vez que o coeficiente de entrada de proteínas na câmara anterior está relacionado a diferentes fatores não apenas ao fluxo aquoso<sup>8,9</sup>).

O conhecimento de que o cloridrato de betaxolol causa uma menor elevação dos níveis protéicos do humor aquoso em relação ao maleato de timolol e este por sua vez menor em relação à pilocarpina pode ser de bom uso clínico para os glaucomatosos em geral e particularmente no pós-operatório de cirurgias fistulizantes para pacientes que ainda necessitem de medicação hipotensora ocular (para os quais não dese-

jamos um aumento do conteúdo protéico na câmara anterior).

Este novo método, não invasivo, para mensuração quantitativa do flare, proporciona uma maneira eficaz, fácil e confiável de auxiliar a avaliação da eficácia e efeitos secundários das medicações<sup>10</sup>.

#### SUMMARY

*The flare variation was studied before and 2 hours after the instillation of 1 drop of 0.5% timolol, 2% pilocarpine or 0.5% betaxolol in 26 normal volunteers by laser flare photometry. Pilocarpine and timolol increased the flare measurements in the average of 143.7% and 81.6% above the baseline readings respectively for the first group studied (6 patients, 12 eyes). The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ).*

*Timolol increased the flare in 78.2% and betaxolol increased it in 33.2% above the baseline, in average, for the second group studied (20 subjects, 40 eyes).*

*betaxolol induced a significant smaller increase of the flare measurements when compared to timolol and pilocarpine ( $P < 0.01$ ).*

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OSHIKA T. AND ARAIE M.: Time Course of Changes in Aqueous Protein Concentration and Flow Rate After Oral Acetazolamide. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31:527-534, 1990.
2. STUR M., GRABNER G., HUBER-SPITZY V., SCHREINER J., HADDAD R.: Effect of Timolol on Aqueous Humor Protein Concentration in the Human eye. *Arch Ophthalmol*, 104:899-900, 1986.
3. BEARDSLEY T. L. AND SHIELDS B.: Effect of Timolol on Aqueous Humor Protein Concentration in Humans. *Am. J. Ophthalmol*, 95:448-450, 1983.
4. MORI M., ARAIE M.: A Simple Method of Determining the Time Course of Timolol's Effects on Aqueous Flow in Humans. *Arch Ophthalmol*, 109:1099-1103, 1991.
5. MORI M., ARAIE M., SAKURAI M., OSHIKA T.: Effects of Pilocarpine and Tropicamide on Blood-Aqueous Barrier Permeability in Man. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33:416-23, 1992.
6. SAWA M., TSURIMAKI Y., TSURO T. & SHIMIZU H.: New Quantitative Method to Determine Protein Concentration and Cell Number in Aqueous in Vivo. *Jpn J Ophthalmol*, 32:132-142, 1988.
7. OSHIKA T., NISHI M., MOCHIZUKI M., NAKAMURA M., KAWASHIMA H., IWASE K. AND SAWA M.: Quantitative Assessment of Aqueous Flare and Cells in Uveitis. *Jpn J. Ophthalmol*, 33: 279-287, 1989.
8. OSHIKA T., Araie M.: Une nouvelle approche de l'étude de la dynamique de l'humeur aqueuse par la mesure de l'intensité de l'effet Tyndall. *J Fr Optalmol*, 13: 471-80, 1990.
9. McLAREN J. W., TROCME S. D., RELF S., AND BRUBAKER R. F.: Rate of Flow of Aqueous Humor Determined from Measurements of Aqueous Flare. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31:339-46, 1990.
10. SAWA M.: Clinical Application of Laser Flare-Cell Meter. *Jpn J. Ophthalmol*, 34:346-363, 1990.

## XI CONGRESSO BRASILEIRO DE PREVENÇÃO DA CEGUEIRA

3 - 6 de Setembro/94 - Brasília

**TEMA OFICIAL: CATARATA**

**PREPARE SEU VÍDEO E TEMA LIVRE**