

Efeito de drogas utilizadas no tratamento de hipertensão arterial sistêmica sobre a pressão intra-ocular: estudo experimental no cão

Effect of drugs used in the treatment of arterial hypertension on intraocular pressure: experimental study in dogs

Mitsuo Hashimoto¹
Maria Rosa Bet de Moraes Silva²
Francisco José Teixeira Neto³

RESUMO

Objetivo: Estudar os efeitos de duas drogas utilizadas no tratamento de hipertensão arterial sistêmica (captopril e propranolol) sobre a pressão intra-ocular (PIO) e pressão de perfusão (PP) em cães anestesiados. **Métodos:** Foram estudados 24 cães, divididos em 3 grupos de 8. No primeiro grupo (GI), foi administrado captopril (um inibidor da enzima conversora de angiotensina) na dose de 1,5 mg/kg por via endovenosa. No segundo grupo (GII), foi administrado propranolol (um beta-bloqueador) na dose de 1,5 mg/kg por via endovenosa. O terceiro grupo (GIII) foi o grupo controle. A PIO e a pressão arterial média (PAm) foram medidas por manometria. A pressão de perfusão (PP) foi calculada pela diferença entre a PAm e a PIO. A frequência cardíaca (FC) foi monitorada com oxímetro de pulso. Os parâmetros foram estudados em 6 momentos (0, 10, 30, 60, 90 e 120 minutos). **Resultados:** Houve redução estatisticamente significativa da PIO ($p < 0,05$) nos grupos em que foram administrados captopril e propranolol, sem diferença entre as drogas. Com captopril, houve redução da PAm e da PP aos 10 e 30 minutos. Com propranolol, não houve redução da PAm ou da PP. **Conclusão:** Houve redução da PIO com uso do captopril e também do propranolol. Entretanto, a redução acentuada da PAm e da PP causadas pelo captopril, podem ser indesejáveis para a irrigação do nervo óptico.

Descritores: Glaucoma; Pressão intra-ocular/efeito de drogas; Captopril/uso terapêutico; Propranolol/uso terapêutico; Hipertensão/quimioterapia; Cães

INTRODUÇÃO

O glaucoma é considerado uma neuropatia óptica anterior, acompanhada geralmente de pressão intra-ocular elevada, caracterizada por alterações campimétricas, escavação e atrofia da papila⁽¹⁾. A pressão intra-ocular (PIO) ainda é considerada o principal fator de risco para a doença. Segundo Sommer⁽²⁾ há uma relação de “dose-resposta” entre o fator de risco (PIO) e a doença, ou seja, quanto maior o nível da pressão, maior o risco de ocorrer glaucoma. Entretanto, os mecanismos que levam à atrofia do nervo óptico permanecem desconhecidos⁽³⁾. Além da PIO, vários autores consideram que fatores circulatórios estejam envolvidos nos mecanismos de lesão do nervo óptico. Trabalhos com doppler colorido demonstraram diminuição do fluxo sanguíneo e aumento da resistência vascular na artéria oftálmica em pacientes com glaucoma em relação a indivíduos normais⁽⁴⁻⁶⁾. Assim, a pressão arterial (PA) poderia ter um papel importante no mecanismo de lesão, pois

¹ Médico oftalmologista, mestre em Cirurgia pela Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista.

² Prof^a Assist. Dr^a do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia – Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista.

³ Prof. Assist. do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária de Botucatu – Universidade Estadual Paulista.

Endereço para correspondência: Faculdade de Medicina de Botucatu, Depto de Oftalmologia e Otorrinolaringologia - Botucatu (SP) CEP 18600-000.

Recebido para publicação em 28.05.2001

Aceito para publicação em 01.10.2001

dela depende em parte a perfusão do nervo óptico. Para vários autores, existe uma relação entre o nível da PIO e o nível da PA: para um aumento de 10 mmHg da PA corresponde um aumento de cerca de 0,2 mmHg da PIO⁽⁷⁻⁹⁾. Essa correlação, entretanto, não tem maior importância do ponto de vista clínico. O importante da relação entre a PA e a PIO seria a chamada pressão de perfusão (PAm-PIO). Uma redução da pressão de perfusão, tanto por um aumento da PIO como por uma queda da PA, poderia causar dano ao nervo óptico⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Apesar da correlação existente entre PIO e PA, a relação entre a hipertensão arterial e o glaucoma é controversa, tendo sido observada por alguns autores e contestada por outros. Segundo Tielsch et al.⁽⁹⁾, a hipertensão arterial em sua fase inicial poderia exercer um papel de proteção do nervo óptico por um aumento de perfusão sanguínea. Entretanto, com o comprometimento vascular pela hipertensão crônica, haveria uma diminuição da irrigação do nervo óptico.

De grande importância clínica é o uso de anti-hipertensivos sistêmicos pelos pacientes com glaucoma, pois alguns desses medicamentos podem causar redução da PIO, mascarando o quadro de glaucoma e dificultando seu diagnóstico⁽¹¹⁾. Os beta-bloqueadores, como propranolol, nadolol, metoprolol e atenolol, são exemplos desse efeito⁽¹²⁻¹⁴⁾. Além disso, em estudos de medida de PA de 24 horas, houve associação entre uso de medicação anti-hipertensiva, hipotensão noturna e piora de campo visual em pacientes com glaucoma⁽¹⁵⁾.

Em relação ao captopril, que é amplamente utilizado no tratamento de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca⁽¹⁶⁾, existem poucos estudos sobre seu efeito sobre a PIO.

Este estudo foi elaborado com o objetivo de avaliar o efeito do captopril e do propranolol, administrados por via endovenosa, ambos na dose de 1,5 mg/kg de peso corporal, sobre a pressão intra-ocular (PIO), pressão arterial média (PAm), pressão de perfusão (PP) e frequência cardíaca (FC) de cães saudáveis.

MÉTODOS

Foram estudados 24 cães, pesando de 10 a 12 kg, de ambos os sexos, de raça e idade indefinidas, excluindo-se do experimento aqueles que não apresentavam aspecto jovem e sadio.

Os animais foram divididos em três grupos:

GI: 8 cães que receberam 1,5 mg/kg de captopril por via EV

GII: 8 cães que receberam 1,5 mg/kg de propranolol por via EV

GIII: 8 cães que não receberam nenhuma droga (grupo controle)

Os atributos (PIO, PAm, PP e FC) foram estudados em 6 momentos: 0, 10, 30, 60, 90 e 120 minutos, denominados M1, M2, M3, M4, M5 e M6, respectivamente.

A anestesia foi realizada com pentobarbital sódico (Nembutal-Laboratório Cristália) na dose de 30 mg/kg e pancurônio (Pavulon-Akzo Técnica) 0,06 mg/kg, ambos por via EV. Em seguida, foi instalada uma bomba de infusão para administra-

ção de fentanil (Fentanil-Laboratório Cristália) por via EV contínua, na dose de 6 µg/kg/hora, para se evitar a necessidade de dose complementar de pentobarbital sódico no decorrer do experimento. O cão foi intubado e colocado em ventilação mecânica.

A PAm foi avaliada por manometria. A artéria femoral (direita ou esquerda) foi cateterizada com cateter descartável Jelco 20G e foi utilizado um amplificador de pressão FUNBEC MP 100. A PAm, fornecida pelo aparelho, corresponde ao resultado da fórmula $PAm = PAD + [(PAS - PAD) \div 3]$, em que PAS e PAD significam PA sistólica e PA diastólica, respectivamente.

A PIO também foi medida por manometria. As pálpebras foram afastadas com blefarostatos de Barraquer e as câmaras anteriores de ambos os olhos foram puncionadas com butterfly 25G B-D, na posição de 10 h em OD e 2 h em OE. Foi utilizado um outro amplificador de pressão FUNBEC MP 100 para registro da PIO.

A PP foi calculada pela diferença entre a PAm e a PIO (PAm-PIO).

Durante todo o experimento, procurou-se manter estáveis os valores de pressão parcial de gás carbônico expirado (EtCO₂) entre 33 e 36 mmHg, saturação de oxigênio arterial (SaO₂) acima de 90% e frequência respiratória entre 15 e 20 movimentos por minuto. Foi utilizado um oxímetro de pulso e capnógrafo de gás carbônico expirado Dixtal DX 7100 para observação desses parâmetros.

Para a apresentação dos resultados, foram calculados média e desvio-padrão dos atributos, para cada um dos grupos e em cada momento experimental. Para análise dos resultados, utilizou-se a análise de medidas repetidas, considerando os perfis médios dos grupos avaliados nos seis momentos experimentais⁽¹⁷⁾ (Análise de perfil). Foram considerados valores significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Houve queda da PIO nos 3 grupos ao longo do tempo, que foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) nos grupos em que foi administrado captopril e propranolol, sem diferença entre estes (Tabela 1 e Figura 1).

Houve queda estatisticamente significativa ($p < 0,01$) em M2 (10') e M3 (30') no grupo em que foi administrado captopril (GI), com retorno ao valor inicial a partir de M4 (60'). No grupo em que foi administrado propranolol (GII), não houve variação da PAm no decorrer do experimento. No grupo controle (GIII), houve um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,01$) da PAm a partir de M4 (60'). Esses dados podem ser observados na Tabela 2 e na Figura 2.

Houve queda estatisticamente significativa ($p < 0,01$) da PP no grupo em que foi administrado captopril (GI) em M2 (10') e M3 (30'), com retorno ao valor inicial a partir de M4 (60'). No grupo em que foi administrado propranolol (GII) e no grupo controle (GIII), não houve queda da PP (Tabela 3).

Tabela 1. Média (\bar{X}) e desvio-padrão (S) da pressão intra-ocular (PIO) em mmHg, nos três grupos experimentais, nos diferentes momentos

		M1 (0')	M2 (10')	M3 (30')	M4 (60')	M5 (90')	M6 (120')	Valor de P*
GI	ξ	15,57	13,62	13,05	13,38	13,35	12,77	p<0,01
(Captopril)	s	$\pm 1,60$	$\pm 2,41$	$\pm 2,79$	$\pm 3,00$	$\pm 3,03$	$\pm 2,83$	
GII	ξ	15,31	13,63	13,47	13,95	14,12	13,22	p<0,01
(Propranolol)	s	$\pm 2,02$	$\pm 2,48$	$\pm 2,95$	$\pm 2,25$	$\pm 1,99$	$\pm 2,29$	
GIII	ξ	15,38	14,88	14,18	14,30	14,40	14,27	0,05<p<0,10
(Controle)	s	$\pm 3,02$	$\pm 2,97$	$\pm 2,94$	$\pm 2,82$	$\pm 2,82$	$\pm 2,90$	

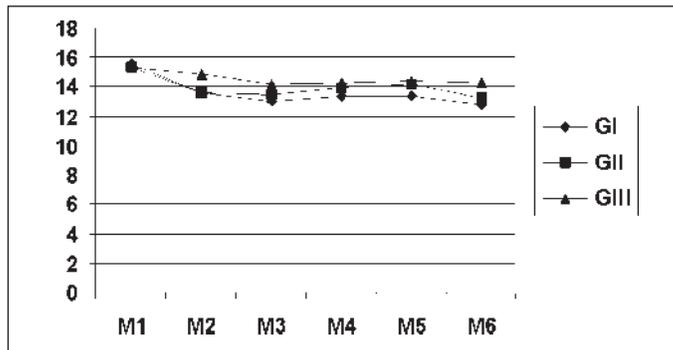


Figura 1 - Valores de média da PIO (mmHg) nos 3 grupos nos diferentes momentos

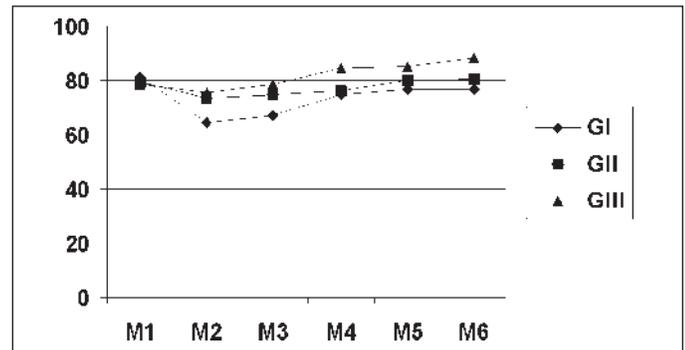


Figura 2 - Valores de média da PAm (mmHg) nos 3 grupos nos diferentes momentos

Houve queda estatisticamente significativa ($p<0,01$) da FC nos três grupos no decorrer do experimento, sem diferença na comparação entre os grupos (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O captopril foi o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA) efetivo por via oral⁽¹⁸⁾ e é utilizado no tratamento de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca⁽¹⁶⁾. Um aspecto interessante do sistema renina-angiotensina é que seus componentes estão presentes em órgão periféricos, inclusive no olho. Entretanto, a função desse sistema renina-angiotensina "local" é desconhecida. A presença de ECA no epitélio não-pigmentado do corpo ciliar sugere, para alguns autores, a sua participação na produção do humor aquoso⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Neste trabalho, o captopril administrado na dose de 1,5 mg/kg por via endovenosa levou à queda de 2,80 mmHg da PIO, correspondente a 17,1%, comparando-se o momento inicial (0 min) e aos 120 min, quando a PIO atingiu seu nível mais baixo. No grupo II (propranolol) houve queda de 2,09 mmHg, correspondente a 13,6%, comparando-se os momentos inicial e aos 120 min, quando a PIO atingiu seu nível mais baixo. Essa queda foi estatisticamente significativa em ambos os grupos. No grupo controle (GIII) também houve queda da PIO de 7,2%, mas que não foi estatisticamente significativa.

Existem poucos trabalhos na literatura sobre o efeito do captopril na PIO. Em humanos, Al-Sereiti & Turner⁽²¹⁾ não encontraram alteração significativa da PIO após administração

de dose única de captopril 50mg por via oral em indivíduos normotensos. Por outro lado, Costagliola et al.⁽²²⁾ observaram diminuição da PIO após administração de captopril 25mg por via oral, tanto em indivíduos com PIO normal como naqueles com glaucoma primário de ângulo aberto. Chiselita et al.⁽²³⁾ observaram redução da PIO com a utilização de solução tópica de captopril 2,5% em indivíduos normais e com glaucoma primário de ângulo aberto. Uma das hipóteses sugeridas por esses autores para a queda da PIO foi a estimulação da atividade da prostaglandina, com aumento da drenagem úveo-escleral. O inibidor da ECA impede a degradação da bradicinina, que está envolvida em reações inflamatórias e na estimulação da síntese de prostaglandinas. Em coelhos, Vogh, Godman⁽²⁴⁾ encontraram diminuição de 32% na PIO com administração de captopril 25mg/kg por via EV e 39% por via tópica na concentração de 2%. Em estudos com outros inibidores da ECA, também foi observada redução da PIO: Abrams et al.⁽²⁵⁾ utilizaram o SCH33861 (Schering Corp.) por via tópica em cães e Lotti, Pawlowski⁽²⁶⁾ o MK-422 (enalaprilat) em macacos, também por via tópica.

O propranolol foi utilizado neste trabalho para servir de comparação aos efeitos do captopril, já que os beta-bloqueadores são reconhecidamente redutores da PIO, sendo atualmente uma das drogas mais utilizadas no tratamento do glaucoma. O propranolol, administrado por via endovenosa, foi o primeiro beta-bloqueador estudado como hipotensor ocular⁽²⁷⁾. Desde então, vários beta-bloqueadores foram estudados, tanto por via sistêmica, como o atenolol⁽¹²⁾, o metoprolol⁽¹³⁾ e o nadolol⁽¹⁴⁾, como por via tópica, como o levobunolo

Tabela 2. Média (\bar{X}) e desvio-padrão (S) da pressão arterial média (PAM) em mmHg, nos 3 grupos experimentais, nos diferentes momentos

		M1 (0')	M2 (10')	M3 (30')	M4 (60')	M5 (90')	M6 (120')	Valor de P*
GI	ξ	81,5	64,8	67,1	74,7	76,8	76,8	p<0,01
(Captopril)	s	$\pm 7,32$	$\pm 12,41$	$\pm 10,30$	$\pm 11,99$	$\pm 13,55$	$\pm 14,50$	
GII	ξ	79,3	73,7	74,8	76,3	80,0	80,8	p<0,05
(Propranolol)	s	$\pm 6,86$	$\pm 6,98$	$\pm 9,73$	$\pm 9,53$	$\pm 10,02$	$\pm 11,21$	
GIII	ξ	78,7	75,8	78,5	84,8	85,2	88,7	p<0,01
(Controle)	s	$\pm 11,41$	$\pm 8,37$	$\pm 9,28$	$\pm 8,44$	$\pm 9,34$	$\pm 9,80$	

Tabela 3. Média (\bar{X}) e desvio-padrão (S) da pressão de perfusão (PP), em mmHg, nos 3 grupos experimentais, nos diferentes momentos

		M1 (0')	M2 (10')	M3 (30')	M4 (60')	M5 (90')	M6 (120')	Valor de P*
GI	ξ	65,92	51,25	54,07	61,36	63,52	64,10	p<0,01
(Captopril)	s	$\pm 7,49$	$\pm 11,41$	$\pm 9,49$	$\pm 10,88$	$\pm 12,16$	$\pm 13,30$	
GII	ξ	64,06	60,11	61,40	62,45	65,87	67,65	p<0,05
(Propranolol)	s	$\pm 7,37$	$\pm 7,56$	$\pm 9,94$	$\pm 9,99$	$\pm 10,06$	$\pm 11,24$	
GIII	ξ	63,36	60,98	64,27	70,57	70,85	74,47	p<0,01
(Controle)	s	$\pm 11,65$	$\pm 8,87$	$\pm 9,36$	$\pm 8,68$	$\pm 9,01$	$\pm 9,51$	

Tabela 4. Média (\bar{X}) e desvio-padrão (S) da frequência cardíaca (FC), em batimentos por minuto, nos 3 grupos experimentais, nos diferentes momentos

		M1 (0')	M2 (10')	M3 (30')	M4 (60')	M5 (90')	M6 (120')	Valor de P*
GI	ξ	90,6	94,1	82,1	75,1	68,6	70,1	p<0,01
(Captopril)	s	$\pm 17,75$	$\pm 20,60$	$\pm 15,07$	$\pm 17,95$	$\pm 12,78$	$\pm 20,66$	
GII	ξ	103,5	88,6	77,3	75,1	65,1	61,6	p<0,01
(Propranolol)	s	$\pm 24,04$	$\pm 15,09$	$\pm 11,16$	$\pm 11,45$	$\pm 11,63$	$\pm 12,86$	
GIII	ξ	94,3	84,1	74,3	73,8	67,8	67,6	p<0,01
(Controle)	s	$\pm 18,14$	$\pm 13,22$	$\pm 10,14$	$\pm 12,68$	$\pm 10,97$	$\pm 7,20$	

lol⁽²⁸⁾, o carteolol⁽²⁹⁾ e o betaxolol⁽³⁰⁾, todos, com efeito, hipotensor ocular. Neste trabalho, houve redução estatisticamente significativa da PIO com a administração do propranolol, e também do captopril, sem diferença estatisticamente significativa entre as duas drogas.

Com relação à PAM, observou-se redução estatisticamente significativa com captopril aos 10 e 30 minutos, com retorno aos valores iniciais a partir de 60 minutos. Com propranolol, não houve queda estatisticamente significativa da PAM. Mesmo assim, os resultados sugerem um efeito hipotensor do propranolol, uma vez que no grupo controle houve um aumento estatisticamente significativo da PAM a partir de 60 minutos.

Como consequência da queda da PAM, houve redução da PP com captopril aos 10 e 30 minutos. Com propranolol, não houve redução da PP.

Com captopril, a queda da PIO foi acompanhada aos 10 e 30 minutos por uma queda de PA e PP. A queda da PIO pode ter sido, portanto, decorrente da hipotensão arterial. Entretanto, enquanto a PIO se manteve em queda até o final do experimento, a PA retornou aos níveis iniciais a partir de 60 minutos, sugerindo que outro mecanismo possa estar envolvido na queda da PIO.

A FC sofreu queda nos três grupos, sem diferença estatis-

ticamente significativa entre eles. Essa queda pode ter ocorrido por um efeito vagal do fentanil utilizado no experimento⁽³¹⁾.

CONCLUSÕES

- 1) o captopril e o propranolol por via endovenosa reduziram a PIO,
- 2) a hipotensão arterial causada pelo captopril (com conseqüente redução da PP), sugere que possa ocorrer diminuição da irrigação do nervo óptico apesar da redução da PIO e
- 3) deve-se sempre lembrar do efeito de drogas anti-hipertensivas sistêmicas em pacientes glaucomatosas e considerá-las na anamnese destes pacientes.

ABSTRACT

Purpose: To study the effects of two drugs (captopril and propranolol) used in the treatment of systemic hypertension, on the intraocular pressure (IOP) of anesthetized dogs. **Methods:** 24 dogs, divided into 3 groups of 8 each. In the first group, 1.5 mg/kg IV of captopril (an angiotensin converting enzyme inhi-

bitor) was administered. In the second group, 1.5 mg/kg IV of propranolol (a beta-blocker) was administered. The third group was the control. IOP and blood pressure (BP) were measured by manometry. The perfusion pressure was calculated by the difference between BP and IOP (BP-IOP). The parameters were studied at 6 moments (0, 10, 30, 60, 90 and 120 minutes). **Results:** There was significant reduction of IOP ($p < 0.05$) with captopril and propranolol, without difference between the drugs. With captopril the BP and PP decreased markedly at 10 and 30 minutes. With propranolol there was no reduction of BP or PP. **Conclusions:** Captopril and propranolol reduced IOP. However, the marked reduction of BP, and consequently of PP caused by captopril may be undesirable for irrigation of the optic nerve.

Keywords: Glaucoma; Intraocular pressure/drug effects; Captopril/therapeutic use; Propranolol/therapeutic use; Hypertension/drug therapy; Dogs

REFERÊNCIAS

- Sellem E. Glaucoma primitif à angle ouvert. In: Encyclopedie médico chirurgicale: ophtalmologie. Paris: Editions Techniques; 1990. 29p.
- Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:186-8.
- Moroi EM, Lichter PR. Ocular pharmacology. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9.ed. Minneapolis: McGraw Hill; 1996. p.1619-45.
- Rojanapongpun P, Drance SM, Morrison BJ. Ophthalmic artery flow velocity in glaucomatous and normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1993;77:25-9.
- Harris A, Sergott RC, Spaeth GL, Katz JL, Shoemaker JA, Martin BJ. Color doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1994;118:642-9.
- Butt Z, McKillop G, O'Brien C, Allan P, Aspinall P. Measurement of ocular blood velocity using colour Doppler imaging in low-tension glaucoma. *Eye* 1995;9:29-33.
- Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975;59:717-20.
- Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure and systemic blood pressure in the general elderly population. *Ophthalmology* 1995;102:54-60.
- Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
- Alm A. Negative consequences of blood pressure reduction. Systemic blood pressure and the eye. *Acta Med Scand Suppl* 1979;628:81-3.
- Geyer O, Loewenstein A, Lazar M. Glaucoma masked by systemic medications. *Arch Intern Med* 1991;151:1236.
- Macdonald MJ, Cullen PM, Phillips CI. Atenolol versus propranolol. A comparison of ocular hypotensive effect of an oral dose. *Br J Ophthalmol* 1976;60:789-91.
- Marén N, Alvan G, Calissendorff BM, Haglund K, Seideman P. Additive intraocular pressure reducing effect of topical timolol during systemic beta-blockade. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982;60:16-23.
- Williamson J, Atta HR, Kennedy PA, Muir JG. Effect of orally administered nandolol on the intraocular pressure in normal volunteers. *Br J Ophthalmol* 1985;69:38-40.
- Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WLM. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-24.
- Jackson EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9.ed. Minneapolis: McGraw Hill; 1996. p.733-58.
- Wichern DW, Johnson RA. Applied multivariate statistical analysis. 3.ed. New Jersey: Prentice Hall; 1992.
- Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. *Biochemistry* 1977;16:5484-91.
- Laliberte MF, Laliberte F, Alhenc-Gelas F, Chevillard C. Immunohistochemistry of angiotensin-I-converting enzyme in rat eye structures involved in aqueous humor regulation. *Lab Invest* 1988;59:263-70.
- Strittmatter SM, Braas KM, Snyder SH. Localization of angiotensin converting enzyme in the ciliary epithelium of the rat eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30:2209-14.
- Al-Sereiti MR, Turner P. Effect of captopril (an angiotensin-converting enzyme inhibitor) on intraocular pressure in healthy human volunteers. *J Ocul Pharmacol* 1989;5:1-5.
- Costagliola C, Di Benedetto R, De Caprio L, Verde R, Mastropasqua L. Effect of oral captopril (SQ 14225) on intraocular pressure in man. *Eur J Ophthalmol* 1995;5:19-25.
- Chiselita D, Vancea PP, Haulica I. Efectuel hipotonizant ocular indus de un inhibitor al enzimiei de conversie a angiotensinei (Captopril). *Oftalmologia* 1996;40:18-25.
- Vogh BP, Godman DR. Effects of inhibition of angiotensin converting enzyme and carbonic anhydrase on fluid production by ciliary process, choroid plexus, and pancreas. *J Ocular Pharmacol* 1989;5:303-11.
- Abrams KL, Brooks DE, Laratta LJ, Barnhill MA, Frazier D. Angiotensin converting enzyme system in the normal canine eye: pharmacological and physiological aspects. *J Ocular Pharmacol* 1991;7:41-51.
- Lotti VJ, Pawlowski N. Prostaglandins mediate the ocular hypotensive action of the angiotensin converting enzyme inhibitor MK-422 (enalaprilat) in African green monkeys. *J Ocular Pharmacol* 1990;6:1-7.
- Phillips CI, Howitt G, Rowlands DJ. Propranolol as ocular hypotensive agent. *Br J Ophthalmol* 1967;51:222-6.
- Geyer O, Lazar M, Novack GD, Lue JC, Duzman E. Levobunolol compared with timolol for the control of elevated intraocular pressure. *Ann Ophthalmol* 1986;18:289-90.
- Cohen R, Almeida GV, Rehder JR. Eficácia e segurança do carteolol a 2% no tratamento da hipertensão ocular crônica. *Arq Bras Oftalmol* 1991;54:251-61.
- Cronemberger S, Calixto N, Soares J. Estudo comparativo do efeito do timolol, do betaxolol e do levobunolol sobre a curva diária de pressão intra-ocular de pacientes glaucomatosos. *Arq Bras Oftalmol* 1992;55:233-7.
- Leitão FBP. Anestésicos gerais. In: Zanini AC, Oga S. Farmacologia aplicada. 3.ed. São Paulo: Atheneu; 1985. p.289-303.

ABO ELETRÔNICO

Novo site

Acesso: <http://www.abonet.com.br>