

Estudo comparativo do efeito do timolol, do betaxolol e do levobunolol sobre a curva diária de pressão intra-ocular de pacientes glaucomatosos

Comparative study of timolol, betaxolol and levobunolol by the diurnal curve pressure in glaucomatous patients

Sebastião Cronemberger ⁽¹⁾

Nassim Calixto ⁽¹⁾

José Francisco Soares ⁽²⁾

RESUMO

Estudou-se nos mesmos pacientes glaucomatosos sem dano do nervo óptico, comparativamente pela CDPo, a ação hipotensora ocular de três drogas: maleato de timolol, betaxolol e levobunolol. O estudo foi precedido de uma CDPo sem medicação. A análise estatística comparativa entre os três fármacos não mostrou diferenças significativas em relação à hipotensão ocular que cada droga produziu. Não havendo contra-indicação, a escolha de um deles deve ser feita baseada no senso clínico.

Palavras-chave: timolol, betaxolol, levobunolol, curva diária de pressão intra-ocular, glaucoma.

INTRODUÇÃO

O uso ocular dos beta-bloqueadores, introduzido por Phillips et al. (1967), alterou consideravelmente o tratamento do glaucoma. Atualmente, estas drogas são as mais frequentemente usadas e seu número tende a se expandir. No nosso meio, dispomos de três beta-bloqueadores: timolol, betaxolol e levobunolol. Com o conhecimento atual, o oftalmologista, diante de paciente sem contra-indicações, pode prescrever qualquer um deles. A questão a ser analisada neste artigo é a identidade de efeito entre os três beta-bloqueadores acima. No glaucoma, o parâmetro mais comumente usado para determinar a eficácia clínica de um agente beta-bloqueador é a redução da pressão intra-ocular (Po) induzida pela droga. Como a curva diária de pressão intra-ocular (CDPo) é o melhor método de avaliação da Po no nictêmero, o presente

estudo usa a CDPo para comparar o efeito do timolol, do betaxolol e do levobunolol.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A grande maioria dos trabalhos da literatura sobre beta-bloqueadores tópicos tem por escopo o estudo da redução da Po através de tonometrias isoladas, do mecanismo de ação e dos efeitos colaterais desses fármacos. Entretanto, raros são os relatos sobre a realização de CDPo em pacientes glaucomatosos em uso dessas drogas. Sampaolesi & Caruso (1982) estudaram a ação do maleato de timolol na Po de 31 olhos glaucomatosos, através da avaliação da média aritmética (pressão média) e do desvio padrão (variabilidade) de sete medidas da Po, realizadas às 6, 9, 12, 15, 18, 21 e 24 horas, sempre com o tonômetro de aplanção de Goldmann. A medida das 6 horas foi realizada com um tonô-

Trabalho realizado no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo - UFMG.

(1) Professor Titular de Oftalmologia - FM/UFMG
(2) Professor Titular do Departamento de Estatística/UFMG

Endereço para correspondência:
Rua Maranhão, 339/1406 - Santa Efigênia
30150 - Belo Horizonte - MG.

metro de aplanção portátil, estando o paciente deitado em quarto escuro. Os autores relataram que a pressão média (Pm) e a variabilidade (V) diminuíram em 26 olhos, sendo que o efeito mais marcante do maleato de timolol com apenas uma gota a cada 12 horas ocorreu na redução da variabilidade (V). Em cinco olhos, a Pm diminuiu enquanto a V aumentou. Estes mesmos autores verificaram ainda que a clássica solução de pilocarpina a 2% não registrou a mesmo tipo de resposta do timolol: a Pm diminuiu e a V aumentou em 10 de 19 olhos estudados. Kitazawa et al. (1984) estudaram o efeito do maleato de timolol em 21 pacientes: 11 deles com hipertensão ocular e 10 com glaucoma primário de ângulo aberto. A primeira curva de pré-tratamento foi determinada após o período de uma semana sem medicação antiglaucomatosa. A Po foi medida com um tonômetro de aplanção de hora em hora das 10 às 16 horas e às 10 horas do dia seguinte. Uma semana depois, a Po inicial foi determinada às 10 horas e 18 pacientes receberam 50 µl de maleato de timolol a 0,25% em um olho e a mesma quantidade de placebo no olho controle. A escolha do olho tratado foi aleatória. As medidas de Po foram repetidas como na curva de pré-tratamento. Houve um segundo período de uma semana sem medicação e a segunda curva de pré-tratamento foi determinada da mesma maneira que a primeira. Uma semana depois, após a determinação da Po inicial, 50 µl de maleato de timolol a 0,5% foram administrados em um dos olhos de 15 pacientes e o olho contralateral recebeu placebo. A Po foi medida de hora em hora durante 6 horas e 24 horas depois. Os autores concluíram que as pressões médias às 10 horas foram virtualmente idênticas nos indivíduos que receberam maleato de timolol a 0,25%, maleato de timolol a 0,5% e placebo. As pressões médias dos olhos tratados com maleato de timolol foram significativamente mais baixas do que as das curvas de pré-tratamento no tempo de

avaliação correspondente. Em contraste, as pressões médias dos olhos que receberam placebo não foram significativamente diferentes daquelas das curvas de pré-tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Dez pacientes portadores de glaucoma simples sem dano do nervo óptico (Po igual ou acima de 22 mmHg e/ou CDPo com Pm igual ou acima de 21 mmHg e/ou V igual ou acima de 3,0, sem medicação antiglaucomatosa; escavação papilar menor que 0,7 e campos visuais normais), um do sexo masculino e nove do sexo feminino, com idade entre 28 e 59 anos, foram submetidos a quatro CDPo(s).

Todos os pacientes foram previamente esclarecidos sobre o objetivo do estudo, tendo consentido em dele participar. As tonometrias foram realizadas nos horários de 9, 12, 15, 18, 21 e 24 horas e às 6 horas do dia seguinte, sempre com o tonômetro de aplanção de Goldmann, à exceção da medida das 6 horas que foi realizada com o tonômetro de aplanção de Perkins, em quarto escuro, antes do paciente levantar-se do leito. Cada paciente foi inicialmente submetido a uma CDPo sem medicação antiglaucomatosa.

A seguir, submeteu-se cada um deles, em épocas diferentes, a mais três CDPo(s): uma sob timolol a 0,5%, outra betaxolol a 0,5% e outra sob levobunolol a 0,5%. Antes de cada CDPo sob medicação, o paciente vinha fazendo uso da mesma em ambos os olhos, uma gota às 7 e às 19 horas, por um período mínimo de 15 dias. Após a obtenção da CDPo com uma medicação, esta era suspensa por um intervalo mínimo de três semanas antes de se iniciar o uso da medicação seguinte. Nenhum paciente apresentava contra-indicação ao uso de qualquer um dos três beta-bloqueadores. Concluído o estudo, os pacientes foram orientados a usarem o agente beta-bloqueador que nos pareceu mais eficaz para a regulação da sua Po. Para

a análise estatística dos dados, empregamos, além de técnicas descritivas, a Análise de Variância para medidas repetidas (Winer, 1971).

RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as CDPo(s) dos dez pacientes incluídos no estudo, sem medicação e para cada um dos beta-bloqueadores considerados. O comportamento dos olhos direito e esquerdo, independentemente das horas, das drogas e dos pacientes não variou, como verificamos através do teste t-Student para dados emparelhados. Assim sendo, podemos, sem perda de informação, descrever com detalhes apenas o comportamento do olho direito, sabendo que resultados análogos serão obtidos se os dados relativos ao olho esquerdo forem usados.

O gráfico 1 mostra a média, entre os pacientes, da CDPo para o olho direito. Indica que os três beta-bloqueadores têm um efeito hipotensor evidente, mas não se distinguem entre si.

A Tabela 2 mostra os valores das diferenças entre a CDPo sem medicação e a CDPo obtida com o paciente em uso de cada um dos três beta-bloqueadores. Pelo Gráfico 1 e pela Tabela 2, vê-se que a medicação hipotensora tem efeito claro, sendo mais acentuado nos horários em que a Po é mais elevada. Isto está de acordo com os resultados obtidos pelo uso de beta-bloqueadores em olhos normais (Katz et al. 1976). Noutras palavras, o uso do beta-bloqueador aproxima a CDPo à do paciente normal. Os resultados da análise descritiva apresentados acima foram obtidos inferencialmente pela técnica de Análise de Variância com medidas repetidas, conforme descrita por Winer (1971) e implementada no programa SYSTAT. Tais testes confirmam o comentado acima. Nenhuma diferença entre as drogas é significativa nos níveis de certeza usuais: 1% ou 5%.

Segundo Sampaolesi (1961), é usu-

*Estudo comparativo do efeito do timolol,
do betaxolol e do levobunolol sobre a curva
diária de pressão intra-ocular de pacientes glaucomatosos*

TABELA 1
CDPo em pacientes glaucomatosos sem uso de medicação e sob uso de TIMOLOL, BETAXOLOL e LEVOBUNOLOL

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Medicação	Horário																	
				6		9		12		15		18		21		24		Po		V	
				OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1. I.C.	F	37	S.M.	18	18	23	22	23	23	22	24	20	20	20	18	18	20	20,6	20,7	2,1	2,4
" "	" "	" "	TIMOLOL	22	22	22	22	20	19	18	17	18	17	18	16	16	18	19,1	18,7	2,3	2,4
" "	" "	" "	BETAXOLOL	20	20	20	18	18	18	17	15	17	17	16	16	16	15	17,7	17,0	1,7	1,8
2. T.P.S.	F	45	S.M.	25	25	19	20	19	19	18	19	18	19	19	19	17	17	19,3	19,7	2,6	2,5
" "	" "	" "	TIMOLOL	20	20	13	13	13	13	14	14	11	11	12	12	13	12	13,7	13,6	2,9	3,0
" "	" "	" "	BETAXOLOL	20	20	17	17	17	15	13	13	12	12	10	10	12	14	14,4	14,4	3,6	3,3
3. M.L.M	F	28	S.M.	23	23	18	18	17	14	16	16	15	15	12	14	17	16	16,9	16,6	3,3	3,2
" "	" "	" "	TIMOLOL	20	20	20	20	15	15	14	14	11	11	14	14	15	15	15,6	15,6	3,3	3,3
" "	" "	" "	BETAXOLOL	25	24	17	16	15	13	15	16	15	14	16	14	16	15	17,0	16,0	3,6	3,7
4. E.F.M.	F	59	S.M.	18	20	22	26	22	24	19	19	19	18	18	18	18	19,4	20,4	1,8	3,3	
" "	" "	" "	TIMOLOL	17	17	17	14	16	16	14	14	14	15	15	16	16	15,6	15,1	1,3	1,2	
" "	" "	" "	BETAXOLOL	18	18	18	18	16	17	12	12	14	15	16	16	13	13	15,3	15,6	2,4	2,4
5. M.C.S.A.	F	63	S.M.	24	24	22	22	20	20	19	20	19	19	15	16	17	15	19,4	19,6	3,0	2,9
" "	" "	" "	TIMOLOL	16	16	20	20	20	20	21	19	21	21	20	20	20	18	19,7	19,1	1,7	1,7
" "	" "	" "	BETAXOLOL	22	22	19	17	18	19	16	16	15	15	14	14	17	17	17,3	17,1	2,7	2,7
6. S.B.	F	33	S.M.	24	24	21	18	19	18	17	16	18	15	18	16	16	14	19,0	17,3	2,7	3,3
" "	" "	" "	TIMOLOL	20	20	16	16	14	13	14	14	14	14	15	14	14	15	15,3	15,1	2,2	2,3
" "	" "	" "	BETAXOLOL	20	20	16	16	16	12	18	13	16	14	16	15	17	16	17,0	15,1	1,5	2,6
7. A.A.S.	M	54	S.M.	17	26	22	25	20	20	20	19	14	13	17	17	14	13	17,7	19,0	3,1	5,2
" "	" "	" "	TIMOLOL	20	20	15	19	17	19	19	20	16	20	15	16	13	16	16,4	18,6	2,4	1,8
" "	" "	" "	BETAXOLOL	17	25	20	25	20	20	17	18	17	20	14	16	14	19	17,3	20,3	3,4	3,2
8. H.M.B.	F	50	S.M.	23	23	30	28	28	21	18	14	22	20	22	20	22	23,6	20,9	4,1	4,2	
" "	" "	" "	TIMOLOL	20	20	24	22	20	18	15	15	17	16	16	14	20	20	18,9	17,9	3,1	3,0
" "	" "	" "	BETAXOLOL	22	20	25	22	24	21	15	15	17	15	22	18	17	17	21,3	18,3	3,9	2,8
9. C.L.S.	F	52	S.M.	22	22	21	18	20	18	19	16	14	14	14	12	16	15	18,0	16,4	3,3	3,3
" "	" "	" "	TIMOLOL	20	20	14	16	15	16	12	12	12	12	12	13	12	13	13,9	14,6	3,0	2,9
" "	" "	" "	BETAXOLOL	20	20	18	18	19	13	17	11	17	13	16	16	16	14	17,6	15,0	1,5	3,2
10. O.D.J.	F	38	S.M.	23	23	22	20	17	16	15	15	15	16	12	12	13	12	16,7	16,3	4,3	4,0
" "	" "	" "	TIMOLOL	24	20	18	19	17	18	15	15	15	16	14	14	12	12	15,4	16,3	3,9	2,9
" "	" "	" "	BETAXOLOL	22	19	14	14	15	14	16	13	17	16	14	13	12	12	15,7	14,4	3,2	2,4

S.M. = Sem Medicação

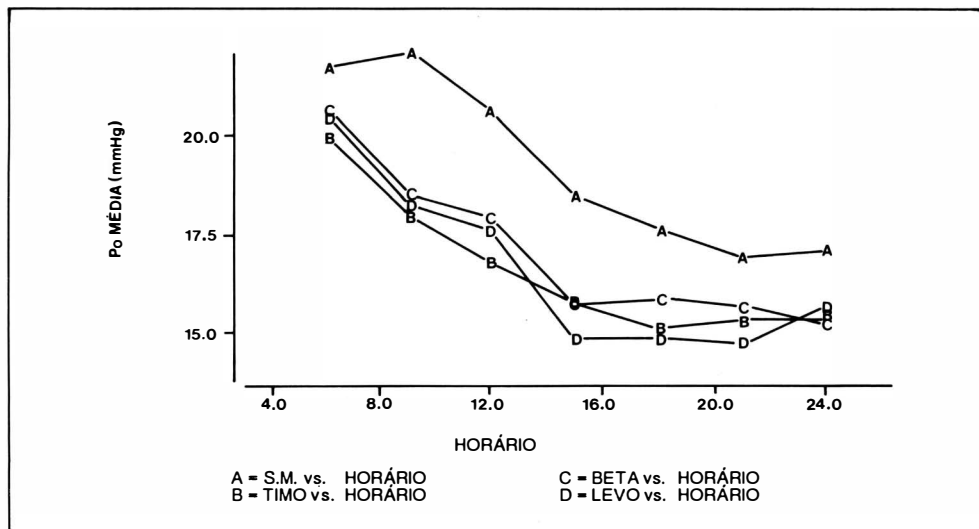


Gráfico 1 – Médias da Po do olho direito dos dez pacientes, sem uso de medicação (A), sob timolol (B), betaxolol (C) e levobunolol (D) nos sete horários da CDPo.

TABELA 2
Médias das diferenças entre a Po dos dez pacientes sem medicação e sob uso de cada beta-bloqueador nos sete horários da CDPo

Drogas	Horário						
	6	9	12	15	18	21	24
Timolol	1,8	4,1	3,8	2,7	2,5	1,6	1,7
Betaxolol	1,4	3,6	3,2	2,9	2,1	1,9	2,0
Levobunolol	1,3	3,8	3,0	3,6	2,7	2,2	1,4

TABELA 3
Pressão média (Pm) da CDPo de cada paciente, sem medicação e para cada uma das drogas

Drogas	Pacientes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem medicação	20,6	19,3	16,9	19,4	19,4	19,0	17,7	23,6	18,0	16,7
Timolol	19,1	13,7	15,6	15,6	19,7	15,3	16,4	18,9	13,9	16,4
Betaxolol	17,7	14,4	17,0	15,3	17,3	17,0	17,0	20,3	17,6	15,7
Levobunolol	17,1	14,9	16,0	15,6	19,4	16,6	18,0	18,4	14,4	14,4

TABELA 4
Variabilidade (V) da CDPo de cada paciente, sem medicação e para cada uma das drogas

Drogas	Pacientes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sem medicação	2,1	2,6	3,3	1,8	3,0	2,7	3,1	4,1	3,3	4,2
Timolol	2,3	2,9	3,3	1,3	1,7	2,2	2,4	3,1	2,9	3,9
Betaxolol	1,7	3,6	3,6	2,4	2,7	1,5	2,4	3,9	1,5	3,2
Levobunolol	3,3	4,8	2,7	3,0	1,0	2,9	2,3	2,9	2,6	1,4

al analisar as sete medidas da CDPo para efeito de diagnóstico, com dois parâmetros: a média, geralmente representada por Pm e o desvio-padrão, representado por V. As Tabelas 3 e 4 apresentam os valores de Pm e V dos dez pacientes envolvidos no estudo, sem medicação e para os três beta-bloqueadores. Novamente, empregando-se a técnica estatística adequada, isto é, Análise de Variância com medidas repetidas, não se observa diferença significativa entre as três drogas.

DISCUSSÃO

Por não existir uma droga ideal para o tratamento do glaucoma (Ca-

lixto & Cronemberger, 1990) é natural que freqüentemente surjam novas tentativas farmacológicas, seja no sentido de se tentar chegar à droga ideal, seja no sentido de se estabelecerem associações entre as já existentes ou diminuir os seus efeitos colaterais. Não é rara a comercialização de drogas em geral e, especificamente, anti-glaucomatosas, que embora sabidamente tenham ou deveriam ter a mesma ação terapêutica, possa suscitar dúvidas ao médico, quando comparadas em relação à sua eficácia. O presente estudo mostra que entre os três beta-bloqueadores existentes no nosso meio (timolol, betaxolol e levobunolol), não há diferença significativa quanto à eficácia: os três reduziram a

Po dos dez pacientes submetidos à CDPo em épocas diferentes. Embora o tamanho da amostra utilizada não permita comparações com alto poder estatístico, ela nos oferece a oportunidade de indicar ou pelo menos sugerir o seguinte:

1. Uma vez que não se constatou diferença entre os três beta-bloqueadores, a escolha de um deles para um dado paciente dependerá essencialmente do senso clínico do médico: pode ocorrer que uma droga seja melhor para determinado paciente, a despeito de não haver contra-indicação ao uso de qualquer uma delas.
2. O médico deverá estar atento aos eventuais efeitos colaterais que cada droga poderá desencadear, local ou sistemicamente, no paciente.
3. O médico deverá, enfim, considerar todos os critérios de conveniência da prescrição da droga.

Na literatura compulsada, não encontramos nenhum estudo comparativo sobre a eficácia de três beta-bloqueadores da forma como o realizamos, isto é, usando a CDPo com sete medidas (Sampaolesi, 1961) e cada uma das drogas, em épocas diferentes, nos mesmos pacientes. É importante registrar que, em relação à eficácia do timolol, os achados do presente estudo foram similares aos relatados por Sampaolesi & Caruso (1982).

SUMMARY

By daily diurnal curve, we studied in the same patients with glaucoma without damage of the optic disc three ocular hypotensive drugs: maleate of timolol, betaxolol and levobunolol. Previously we performed a DCPo without treatment in the same patients for comparison. The statistical analysis between the three drugs did not show significant differences. The choice of the drug to be prescribed for the glaucomatous patient should be based on clinical sense.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CALIXTO, N. & CRONEMBERGER, S. *Objetivo terapéutico: el anti-glaucomatoso ideal*. Alcon Laboratórios Argentina. S.A.: 1990 p. 10- 17.
2. KATZ, I. et al. Intra-ocular pressure decrease in normal volunteer following timolol ophthalmic solution. *Invest. ophthalmol.*, v. 15, p. 489 - 492, 1976.
3. KITAZAWA, Y. et al. Diagnosis and management of early glaucoma; practical concepts and future trends. *Chibret International J. Ophthalmol.*, p. 89 - 98, Dec., 1984.
4. PHILLIPS, C. I. et al. Propanolol as ocular hypotensive agent. *Br J. Ophthalmol*, v. 51, p. 222-226, 1967.
5. SAMPAOLESI, R. Semiologia del glaucoma: tonometria, curvas tensionales diarias. In: CONGRESO ARGENTINO DE OFTALMOLOGIA. 1961, Rosário , Relato Oficial, v. 1, p. 289 - 294
6. SAMPAOLESI, R. & CARUSO, R. C. O efeito do timolol na variação diurna da pressão intra-ocular. In: ENCONTRO NACIONAL DE OFTALMOLOGIA, 1982. Salvador: Merck Sharp Dohme e Unipress: p. 1 - 11, junho, (separata).
7. WINER, B. J. *Statistical principales in experimental design*. New York: Mc Graw-Hill Book Company: 1971. p. 261 - 273.