

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO MALEATO DE TIMOLOL, DO LEVOBUNOLOL E DA
APRACLONIDINA SOBRE A PRESSÃO INTRA-OCULAR, O DIÂMETRO
PUPILAR, A FREQUÊNCIA CARDÍACA E A PRESSÃO SANGUÍNEA
EM CÃES DA RAÇA BEAGLE.**

Ivan Ricardo Martinez Padua
Medico Veterinário

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
Dezembro de 2010

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

**EFEITOS DO MALEATO DE TIMOLOL, DO LEVOBUNOLOL E DA
APRACLONIDINA SOBRE A PRESSÃO INTRA-OCULAR, O DIÂMETRO
PUPILAR, A FREQUÊNCIA CARDÍACA E A PRESSÃO SANGUÍNEA
EM CÃES DA RAÇA BEAGLE.**

Ivan Ricardo Martinez Padua

Orientador: Prof. Dr. Jose Luiz Laus

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária (Área de Concentração em Cirurgia Veterinária)

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
Dezembro de 2010

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Ivan Ricardo Martinez Padua- nascido em 13 de fevereiro de 1983. Graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidad de la Salle (Bogota-Colombia) em fevereiro de 2007. Foi residente (área de Cirurgia Veterinária de pequenos animais) da Universidad de la Salle no período de julho de 2006 à junho de 2007. Posteriormente, realizou uma residência curta no laboratório clínico veterinário da Universidad de la Salle de julho de 2007 a dezembro de 2007. Atuou também como medico veterinário e Diretor do laboratório clínico veterinário da Clínica Protectora de Animales (Bogota-Colombia) até abril de 2008. Em agosto de 2008 ingressou no curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária na Faculdade de ciências Agrárias e Veterinárias da Unesp de Jaboticabal, SP/Brasil.

AGRADECIMENTOS

A Deus por que acredito profundamente nele, por estar sempre presente em minha vida, acompanhando o meu caminho, me dando saúde e me colocando dentro de uma grande família.

A minha mãe por toda sua dedicação e cuidados, que com muito amor e caráter, me tem guiado e sempre está ao meu lado.

Ao meu pai por todo o apoio e dedicação e que com sua experiência e sua força me tem dado os melhores conselhos, orientações e exemplos.

A os meus irmãos pelo carinho e pela presença constante, pela paciência, pela união e pela presença em minha vida.

A os meus avós, que eu admiro e respeito tanto, agradeço por toda sua confiança e incentivo. A os meus tios e primos pela tristeza da minha partida e pela alegria do retorno.

Ao professor Camacho por me apoiar, o qual considero um grande amigo, por me apoiar, apresentar e ajudar a abrir os caminhos do meu mestrado, e também acompanhar em todo o meu processo.

Ao professor Laus, pela orientação, pelos conhecimentos oferecidos, pela amizade sincera e a presença constante como um pai.

Ao professor Aulus, pela oportunidade de utilizar os cães beagles do laboratório de pesquisa em nutrição clínica.

Ao CNpq pela bolsa de estudos.

Aos Colaboradores, quem são também os colegas do serviço de oftalmologia (presentes e as que por lá passaram), em especial ao Alexandre (dedo) por estar sempre nos ensinando, e ao professor Alexandre que com a sua experiência me guiou também no meu projeto.

A doutora Kristina Narfström que mesmo sem conhecê-la percebo a pessoa grandiosa que é, muito obrigado pelos colírios gentilmente enviados para a realização de parte da minha pesquisa.

E por último, mas não menos importantes, ao contrario, não vou esquecer-me deles, os cães beagles, que sempre batiam a cauda quando participavam dos procedimentos deste experimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	ii
LISTA DE FIGURAS.....	iii
LISTA DE TABELAS.....	v
RESUMO	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	8
3.1. Aspectos éticos.....	8
3.2. Pacientes	8
3.3. Protocolos da Experimentação	9
3.4. Análise estatística.....	11
4. RESULTADOS.....	12
4.1. pressão intra-ocular.....	12
4.2. Diâmetro pupilar.....	14
4.3. Pressão sanguínea.....	17
4.4. Frequência cardíaca.....	18
4.5. Eletrocardiografia.....	19
4.6. Correlação intervalo QT, frequência cardíaca e pressão sanguínea	21
5. DISCUSSÃO.....	23
6. CONCLUSÕES.....	28
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

CGR	Células ganglionares da retina
cm	Centímetro
DP	Diâmetro pupilar
FC	Frequência cardíaca
Kg	Kilograma
mm	milímetro
MmHg	milímetros de mercúrio
mV	milivolts
PIO	Pressão intraocular
Pms	Duração da onda P
PmV	Amplitude da onda P
PS	Pressão sanguínea
QRS	Duração do complexo QRS
QT	Duração do intervalo QT
RmV	Amplitude da onda R

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Valores médios da PIO após o uso do timolol 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao valor basal.....	13
Figura 2. Valores médios da PIO, após o uso do levobunolol 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal.....	13
Figura 3. Valores médios da PIO, após o uso da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal.....	14
Figura 4. Valores médios do DP, após o uso do timolol 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal, # significativo ($p<0,05$) comparando olhos tratados com olhos controle.....	15
Figura 5- valores médios do DP, após o uso do levobunolol 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, as 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da	

raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal, # significativo ($p<0,05$) comparando olhos tratados com olhos controle..... 16

Figura 6. Valores médios do DP, após o uso da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal. #significativo ($p<0,05$) comparando olhos tratados com olhos controle..... 17

Figura 7. Valores médios da PS, após o uso do timolol 0.5%, do levobunolol 0.5% e da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal, ^osignificativo ($p<0,05$) comparando timolol com apraclonidina, #significativo ($p<0,05$) comparando levobunolol com apraclonidina, & significativo ($p<0,05$) comparando timolol com levobunolol..... 18

Figura 8. Valores médios da FC, após o uso do timolol 0.5%, do levobunolol 0.5% e da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal, ^osignificativo ($p<0,05$) comparando timolol com apraclonidina, #significativo ($p<0,05$) comparando levobunolol com apraclonidina, & significativo ($p<0,05$) comparando timolol com levobunolol..... 19

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Valores médios e desvios-padrão para as variáveis eletrocardiográficas (Pms, PmV, PR, QRS, RmV, QT) referentes ao timolol 0,5%, entre os períodos de 6h, 14h e 20h do 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.....	20
Tabela 2. Valores médios e desvios-padrão para as variáveis eletrocardiográficas (Pms, PmV, PR, QRS, RmV, QT) referentes ao levobunolol 0,5%, entre os períodos de 6h, 14h e 20h do 3º, 6º, 9º, 12º, e 15º dias, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.....	20
Tabela 3. Valores médios e desvios-padrão para as variáveis eletrocardiográficas (Pms, PmV, PR, QRS, RmV, QT) com a apraclonidina 0,5%, entre os períodos de 6h, 14h e 20h do 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.....	21

Tabela 4. Resultados da regressão linear entre o intervalo Qt e a frequência cardíaca (FC) e o intervalo QT e a pressão sanguínea (PS), após tratamento com o timolol, levobunolol e a apraclonidina, em cães machos adultos da raça beagle, Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.

22

**EFEITOS DO MALEATO DE TIMOLOL, DO LEVOBUNOLOL E DA
APRACLONIDINA SOBRE A PRESSÃO INTRA-OCULAR, O DIÂMETRO
PUPILAR, A FREQUÊNCIA CARDÍACA E A PRESSÃO SANGUÍNEA EM CÃES
DA RAÇA BEAGLE.**

RESUMO

Considerando-se que o glaucoma é a principal causa de perda da visão no homem e nos animais, e que o seu manejo clínico é a forma mais empregada para se controlar a síndrome, estudos comparativos que avaliem a eficácia de agentes hipotensores oculares constituem tema atual. Assim, foram avaliados os efeitos do timolol 0,5%, do levobunolol 0,5% e da apraclonidina 0,5% sobre a pressão intraocular (PIO), o diâmetro pupilar (DP), a frequência cardíaca (FC) e a pressão arterial sanguínea sistólica (PS) em cães clinicamente normais. Para tanto, 10 cães machos foram previamente condicionados aos procedimentos a que seriam submetidos, durante três dias. No dia zero, a PIO, o DP, a FC e a PS foram avaliados em três momentos (manhã, tarde e noite), para a avaliação dos valores basais. Os fármacos foram testados separadamente, a intervalos de sete dias, para que os efeitos de um não interferissem com os dos demais. Durante 15 dias consecutivos, um olho de cada animal recebia uma gota de timolol 0,5% ou de levobunolol 0,5% ou de apraclonidina 0,5% a intervalos de 12 horas (7 e 19 horas). Os parâmetros foram mensurados às 8, 13 e às 20 horas, ao 3º, 6º, 9º, 12º

e 15º dias. Os dados foram comparados estatisticamente, empregando-se o Teste de Bonferroni, após Análise de Variância para Medidas Repetidas ($p < 0,05$). Alterações da PIO não foram observadas após o uso dos fármacos testados. Por sua vez, com o uso do timolol, não foram observadas alterações significativas no DP nos momentos avaliados. Entretanto, foi observada redução significativa do DP na quase totalidade dos animais que receberam levobunolol. Em relação ao período basal, observou-se elevação do DP apenas ao 3º dia de avaliação, após o uso de apraclonidina. Quanto à PS, apenas a apraclonidina interferiu com o parâmetro, reduzido-o de maneira significativa em todos os períodos avaliados em cães. Concluiu-se que, à exceção do levobunolol, os fármacos não alteraram o DP de forma significativa. Apenas a apraclonidina foi capaz de produzir hipotensão sistêmica significativa. Nenhum dos fármacos produziu alteração na FC. O timolol foi o único a ensejar correlação negativa entre o intervalo QT e a FC.

1. INTRODUÇÃO

Considerando-se que o glaucoma permanece entre as principais causas de perda da percepção visual no homem e em cães (WILLIS, 2004) e que o manejo clínico é quem empreita os melhores resultados no controle da enfermidade (RIBEIRO et al., 2007), avaliarem-se e compararem-se os efeitos de agentes hipotensores oculares, sob diferentes indicadores de eficiência, e respectivos efeitos colaterais, locais e sistêmicos, constituem, ainda, necessidades factuais.

Com esse propósito, admite-se que a comparação entre dois agentes β -bloqueadores como o timolol e o levobunolol e, um agonista de receptores α_2 (apraclonidina), todos utilizados como adjuvantes no manejo do glaucoma (WHEELER & WOLDEMUSSIE, 2001; WILLIS, 2004), poderia esclarecer qual o mais eficaz em reduzir a pressão intra-ocular (PIO). Ademais, estabeleceria qual dos fármacos ensejaria menos efeitos cardiovasculares sistêmicos indesejáveis, como bradicardia e hipotensão, além dos oculares.

Em seres humanos e em felinos, a eficácia do levobunolol em reduzir a PIO assemelha-se à do timolol. Todavia, os efeitos cardiovasculares do levobunolol parecem ser mais acentuados (DERRICK et al., 1992; HALPER et al., 2002; RIBEIRO et al., 2007).

Admite-se que a inflamação intra-ocular é uma das principais causas do glaucoma secundário no cão (GELATT & MACKAY, 2004; JOHNSON, et al., 2006). Apesar do controle da PIO, em glaucomas secundários, o tratamento da causa de

base, aliado ao controle da uveíte, são imperativos (WILLIS, 2004). Hayasaka et al. (2002) demonstram que, experimentalmente, a apraclonidina foi capaz de inibir a quebra da barreira hemato-aquosa, após a instilação de prostaglandina E_2 em coelhos. Por esse motivo, aliado ao fato de que no estudo de Miller & Rhaesa (1996) apenas alguns indivíduos foram acometidos por bradicardia após a instilação de apraclonidina, decidiu-se por se estudarem os seus efeitos, comparando-os a outros dois agentes (timolol e levobunolol) no manejo do glaucoma.

Com este trabalho, objetivou-se comparar os efeitos do timolol 0,5%, do levobunolol 0,5% e da apraclonidina 0,5%, sobre a pressão intra-ocular, o diâmetro pupilar, a frequência cardíaca e a pressão sanguínea, empregando-se a tonometria de aplanção, a paquimetria, a eletrocardiografia e o monitoramento oscilométrico, em cães beagles clinicamente normais.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Considera-se glaucoma como a via final comum a um grupo de condições que ensejam perda progressiva da sensibilidade e função, seguidas da morte das células ganglionares da retina (CGR), perda de axônios do nervo óptico, escavação da cabeça do disco óptico, redução progressiva dos campos visuais e da percepção visual. O glaucoma, ainda que frequentemente associado ao aumento da pressão intra-ocular (PIO), não o é obrigatoriamente. No entanto, a elevação da PIO, é uma intercorrência comum e de risco para o desenvolvimento da neuropatia óptica (BROOKS et al., 1997; GELATT & BROOKS, 1999; ABRAMS, 2001; WHITEMAN et al., 2002; MARTINS et al., 2006).

A PIO é estabelecida pelo equilíbrio entre as taxas de produção e de drenagem do humor aquoso. No cão, os níveis pressóricos normais variam de 12 a 25mmHg (GWIN, 1980; SLATTER, 1992).

A classificação do glaucoma em cães fundamenta-se na sua causa, na aparência do ângulo irido-corneal à gonioscopia e na duração ou estágio de evolução da doença (agudo ou crônico). De consoante com a sua causa, o glaucoma pode ser classificado em primário, secundário ou congênito (BEDFORD, 1980; GELATT & BROOKS, 1999; MARTINS et al., 2006).

Sinais clínicos como buftalmia, roturas na membrana de Descemet, hiperreflexia da área tapetal e escavação do disco óptico podem ser observados no glaucoma crônico. Uma vez que os sinais clínicos da síndrome são, em animais,

difícilmente identificados precocemente, a aferição contínua da PIO é de importância (GELATT, 1998).

No glaucoma primário, tem-se a obstrução da drenagem do humor aquoso por displasia dos ligamentos pectíneos e, na ausência de outras afecções intra-oculares pré-existentes (JEGOU, 1989, KATO, et al., 2006).

No glaucoma secundário, a elevação da PIO deve-se à doença intra-ocular pré-existente ou concorrente, que enseja obstrução física da drenagem do humor aquoso (TINSLEY & BETTS, 1993; GELATT & BROOKS, 1999). As causas mais freqüentes incluem luxações ou subluxações da lente, uveítes, neoplasias intra-oculares, traumas ou complicações de cirurgia intra-oculares (GELATT & BROOKS, 1999).

Relativamente ao glaucoma congênito, a afecção, que é rara nos animais domésticos, está presente já ao nascimento ou imediatamente a ele (SLATTER, 1990). Trata-se de uma condição em que há elevação anormal da pressão intra-ocular associada à goniodisgenesia (GELATT & BROOKS, 1999).

Sob o ponto de vista da sua patogenia, os danos causados no disco óptico, com lesão mecânica sobre os neurônios, decorrem do aumento da pressão intra-ocular. Teorias mais recentes apontam para as vias vasculares, citotóxicas e neurais como as mais repercutivas (WHITEMAN et al., 2002). Com a identificação de pacientes humanos apresentando perda da visão em olhos caracteristicamente glaucomatosos, mas cursando com PIO normal, novas teorias alusivas à sua patogênese têm sido propostas (ABRAMS, 2001; WHITEMAN et al., 2002; MARTINS et al., 2006).

A identificação dos sinais clínicos constitui a primeira das etapas diagnósticas. Em cães, os métodos mais eficazes são a tonometria, a gonioscopia e a oftalmoscopia (GELATT & BROOKS, 1999).

No manejo do glaucoma, incluem-se procedimentos clínicos e em cirurgia. Os cirúrgicos (ciclofotocoagulação e gonioimplantes) possibilitam de 30 a 50% de sucesso na redução da PIO (WILLIS et al., 2002). Os fármacos utilizados na abordagem clínica agem diminuindo a produção do humor aquoso ou aumentando a sua drenagem (GELATT, 1998). Os objetivos são a prevenção de lesões ao nervo óptico, a manutenção da percepção visual e a diminuição da dor (WILLIS et al., 2002).

Fármacos empregados para tal finalidade são classificados, segundo o seu mecanismo de ação, em agentes capazes de reduzir a produção do humor aquoso (agonistas adrenérgicos e inibidores da anidrase carbônica). Em agentes que aumentam a drenagem do humor aquoso, sem reduzir a sua produção (agentes colinérgicos e análogos das prostaglandinas) e os que atuam sobre ambas as condições da dinâmica do fluido, denominados antagonistas adrenérgicos (WILLIS, 2004; RIBEIRO et al., 2007).

Análogos das prostaglandinas e inibidores da anidrase carbônica são os mais eficazes para uso em cães e em seres humanos (WILLIS, 2004). A adição de agentes hipotensores, como os β -bloqueadores, potencializa os resultados terapêuticos obtidos com os análogos das prostaglandinas, bem como os inibidores da anidrase carbônica (WILLIS, 2004; PLUMER et al., 2006; AREND & RABER, 2008; KABACK et al., 2008).

Os β -bloqueadores induzem ao decréscimo da PIO por bloquearem receptores β presentes no corpo ciliar, diminuindo a gênese do humor aquoso (WILLIS, 2004). Destacam-se o maleato de timolol e o levobunolol. Ambos são bloqueadores não-seletivos de receptores beta-1 e beta-2. Os efeitos do maleato de timolol decorrem não só da inibição de receptores β , mas da ativação de receptores α -adrenérgicos no músculo esfíncter da íris, produzindo miose. Sua ação máxima manifesta-se decorridas de duas a seis horas e o máximo decréscimo (da ordem de 27%) ao sétimo dia de tratamento (WILKIE & LATIMER, 1991; RIBEIRO et al., 2007).

O maleato de timolol é apresentado nas concentrações de 0,25 e 0,5%, devendo ser administrado a intervalos regulares de oito ou 12 horas. Efeitos colaterais reportados em cães apontam, entre outros, para o decréscimo na frequência cardíaca e na pressão sanguínea (MAEHARA et al., 2004, NIEMINEN et al., 2005). Tais intercorrências decorrem do bloqueio sistêmico de receptores β . Arritmias e bloqueios cardíacos são associados com bloqueio β_1 . Intercorrências pulmonares, como broncoespasmo e obstrução das vias aéreas, decorrem do bloqueio de receptores β_2 (WILLIS, 2004).

O levobunolol diminui a PIO em até 3,2 mmHg em seres humanos acometidos por glaucoma de pressão normal (INOUE et al., 2005) e, em até 7,0 mmHg, em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto (AKAFO et al., 1995). O agente é potencialmente capaz de induzir à bradicardia. Em gatos e em seres humanos, ele o faz mais intensamente que o maleato de timolol (DERRICK et al., 1992; HALPER et al., 2002; RIBEIRO et al., 2007).

O hidrocloreto de apraclonidina é um agonista seletivo para receptores α_2 no epitélio não pigmentado do corpo ciliar. Ele é capaz de inibir a atividade da adenilato-ciclase, impedindo a conversão do trifosfato de adenosina em monofosfato de adenosina, diminuindo a produção de humor aquoso (WILLIS, 2004). Em olhos de cães saudáveis, o fármaco, na concentração a 0,5%, reduziu a PIO em 16%, e induziu à ocorrência de midríase decorridas oito horas da sua instilação. Em cães, os principais efeitos colaterais são o blefaroespasma e mucosa conjuntival hipocorada (MILLER et al., 1996).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - UNESP – Câmpus de Jaboticabal, Protocolo nº 022779-08, de acordo com os princípios éticos na experimentação animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Ressalva-se que cuidados bioéticos, relativamente às normas da *Association for Research in Vision and Ophthalmology - ARVO (National Institutes of Health Publications No 85-23: Revised 1985)*, foram igualmente obedecidos.

3.2. Pacientes

Foram selecionados dez cães machos adultos, da raça beagle, pesando entre 9,5 e 13 kg, pertencentes ao Laboratório de Pesquisa em Nutrição e em Doenças Nutricionais da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias/UNESP, Campus de Jaboticabal. Eles foram mantidos em ambiente ventilado, individualmente, em gaiolas apropriadas, limpas e higienizadas, com dieta à base de ração comercial e água potável “*ad libitum*”.

Previamente à sua inclusão na pesquisa, eles foram submetidos à avaliação clínica de rotina e à oftálmica. Para a oftálmica, utilizaram-se o teste dos reflexos pupilares, o lágrimal de Schirmer¹, a biomicroscopia com lâmpada em fenda², a

¹ Teste da Lágrima de Schirmer – Ophthalmos Ltda.

² Slit Lamp SL-14 – Kowa Company Ltd.

tonometria de aplanção digital³, a gonioscopia⁴, a oftalmoscopia binocular indireta⁵ e o teste de tingimento pela fluoresceína⁶.

3.3. Protocolos da Experimentação

Todos os procedimentos foram conduzidos por uma mesma pessoa, não informada sobre qual tratamento fora empregado.

Aferiram-se parâmetros basais relativamente à pressão intra-ocular (PIO), posteriormente à instilação de uma gota de colírio anestésico⁷. O diâmetro pupilar (DP) foi mensurado com paquímetro digital, em sala com condições de luminosidade inalteráveis.

Para determinação da frequência cardíaca (FC), utilizou-se de eletrocardiógrafo computadorizado⁸ a partir das derivações de membro (I, II, III, aVR, aVL, e aVF) e derivações precordiais (rV2, V2, V4 e V10). Os eletrocardiogramas foram analisados na derivação bipolar II (DII), na velocidade de 50 mm/segundo, calibrado para 1 mV igual a 1 cm, observando-se as características do ritmo cardíaco e os valores referentes à frequência cardíaca, quanto à duração (milissegundos-ms) e à amplitude (milivolts-mV) da onda P, duração do intervalo PR e do complexo QRS, amplitude da onda R, duração do intervalo QT, características da polaridade da onda T, presença ou não de desnivelamento do segmento ST. As medidas eletrocardiográficas foram analisadas segundo descrição feita por Tilley (1992).

³ TonoPen XL, Medtronic.

⁴ Koepe medium diagnostic lens 18 mm – Ocular[®]

⁵ Oftalmoscópio binocular indireto FOH-5 – Eyetec S.A.

⁶ Fluoresceína strips – Ophthalmos Ltda.

⁷ Proximetacaína – Anestalcon, Alcon, São Paulo, Brasil.

⁸ ECG-PC, versão 2.07[®], TEB, São Paulo, Brasil

A pressão arterial sistólica (PS) foi obtida empregando-se método não-invasivo, Doppler vascular (pressão arterial não invasiva sistólica PAS doppler). Para tanto, os cães foram mantidos em decúbito lateral direito, com manguito de largura correspondente a, aproximadamente, 40% da circunferência do membro torácico, colocado na região distal do rádio e ulna. Foram obtidas cinco aferições e os valores limítrofes superiores e inferiores descartados para a obtenção de média mais acurada (MUCHA & CAMACHO, 2007). As mensurações foram realizadas em local, desprovidos de barulhos ou estresse térmico.

Os parâmetros de PIO, DP, FC e PS foram aferidos às 8h, 14h e às 20h. Os pacientes foram previamente condicionados aos procedimentos a que seriam submetidos, durante 3 dias. No dia zero, a PIO, o DP, a FC e a PS foram avaliados nos três momentos, para a avaliação dos valores basais. Em uma primeira fase, e ato continuo à consecução dos protocolos anteriores, escolheu-se, aleatoriamente, um olho no qual se instilou uma gota de maleato de timolol⁹ 0,5 %, e, no adelfo, uma de solução salina 0,9%, às 7 e as 19 horas, respectivamente, por 15 dias consecutivos. No curso do tratamento com o timolol, todos os parâmetros (PIO, DP, PS e FC), foram aferidos nos horários já referidos, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias. Ao final do tratamento com timolol, os animais foram mantidos em repouso, durante sete dias, tempo necessário para que o fármaco fosse metabolizado e eliminado, livrando os olhos e o organismo de seus efeitos.

Em uma segunda fase, e obedecendo-se aos mesmos critérios e métodos, empregou-se o levobunolol 0,5%¹⁰. Em uma terceira fase, e decorridos iguais sete

⁹ Maleato de Timolol 0.5%, Guarulhos, Brasil

¹⁰ Betagan[®], Allergan, Guarulhos, Brasil

dias, os animais foram, da mesma maneira e sob iguais condições, tratados com cloridrato de apraclonidina a 0,5% ¹¹.

3.4. Análise Estatística

As médias foram comparadas empregando-se o Teste de Análise de Variância para Medias Repetidas, de acordo com o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov (MONTIANI-FERREIRA et al., 2004). Posteriormente, elas foram avaliadas por um *post-hock* Teste de Bonferroni, sugerido por *software* estatístico¹². Possíveis correlações entre os valores do intervalo QT, frequência cardíaca e a pressão sanguínea foram avaliadas em todos os tratamentos. Valores iguais ou inferiores a 0,05 foram considerados significativos ($P < 0,05$).

¹¹ Iopidine 0.5%, Alcon, SP, Brasil

¹² Systat Software inc[®], San Jose, California, USA

4. RESULTADOS

4.1. Pressão intra-ocular.

Nas avaliações do dia zero, a média e o erro padrão da média para a (PIO), entre os olhos esquerdo e direito, foi de $12,02 \pm 0,3674$ mmHg. A PIO dos olhos tratados não diminuiu significativamente, em relação aos controles e os valores basais, com qualquer dos fármacos avaliados. Apenas em momentos pontuais encontraram-se valores significativos de diminuição ($p < 0,05$), na comparação entre os valores dos olhos controle com os tratados. Com o timolol (Figura 1), o levobunolol (Figura 2) e a apraclonidina (Figura 3), observou-se diminuição, entre os momentos, dos olhos controle comparativamente aos tratados, de 66,6%, 93,3% e 100%, respectivamente, mas sem significância estatística.

Valores significativos, quanto ao aumento da PIO, foram encontrados em relação aos basais com o levobunolol e a apraclonidina. Com o levobunolol, observou-se aumento nos olhos controle, em cinco dos 15 momentos concebidos para a avaliação (33,3%), e em relação aos olhos tratados em dois (13,3%) dos 15 momentos. Com a apraclonidina, observou-se aumento em um (6,6%) dos 15 momentos avaliados, nos olhos controle.

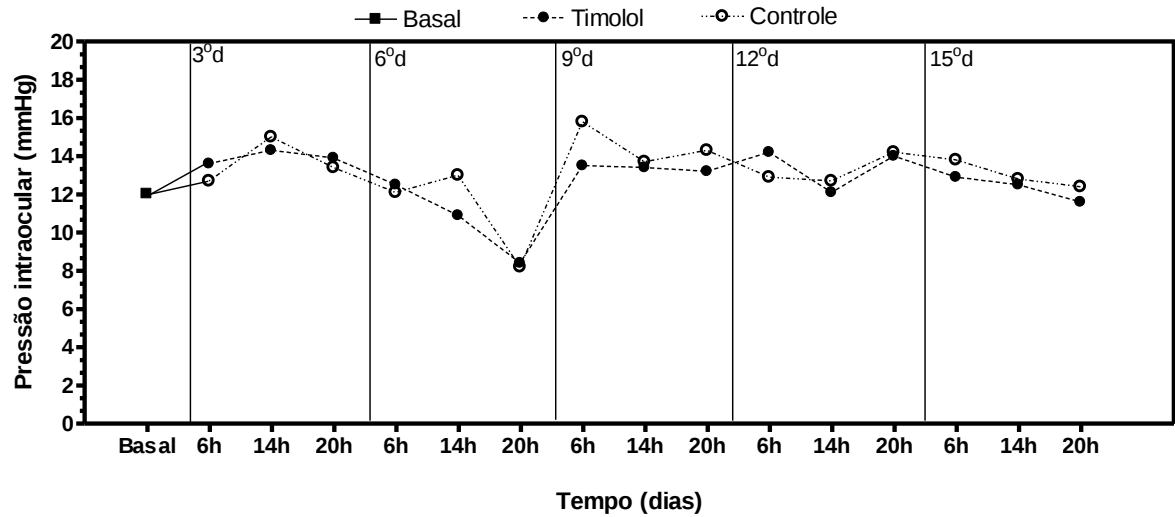


Figura 1. Valores médios da PIO após o uso do timolol 0.5%, ao 3^o, 6^o, 9^o, 12^o e 15^o dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p < 0,05$) em relação ao valor basal.

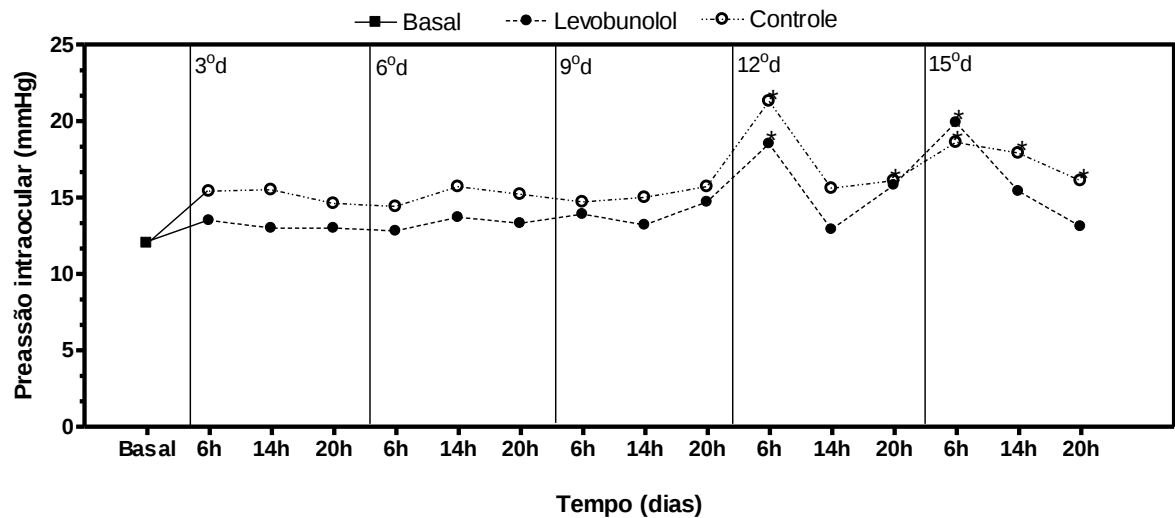


Figura 2. Valores médios da PIO, após o uso do levobunolol 0.5%, ao 3^o, 6^o, 9^o, 12^o e 15^o dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p < 0,05$) em relação ao basal.

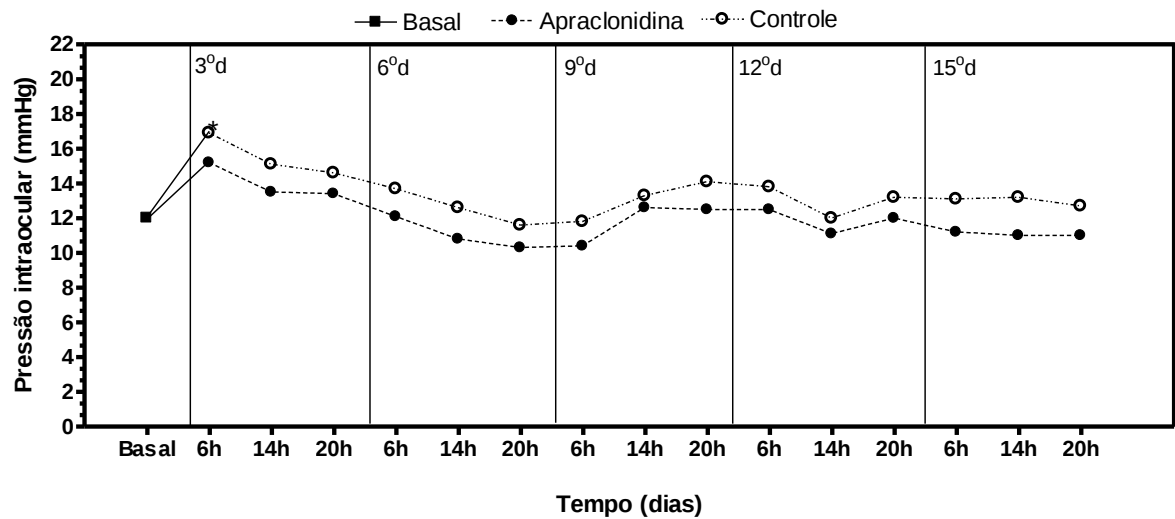


Figura 3. Valores médios da PIO, após o uso da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p < 0,05$) em relação ao basal.

4.2. Diâmetro Pupilar

No dia zero, a média e o erro padrão da média para a variável (DP), entre os olhos esquerdo e direito foi $7,728 \pm 0,2378$ mm. Não houve diferença significativa, em comparação com olhos controle, em qualquer dos períodos, relativamente ao basal. Em um (6,6%) dos 15 momentos, evidenciou-se aumento significativo nos olhos tratados com timolol, comparativamente aos controles. Observou-se que em 6 (40%) dos 15 momentos avaliados, nos olhos tratados, houve diminuição significativa, comparativamente ao basal, (Figura 4).

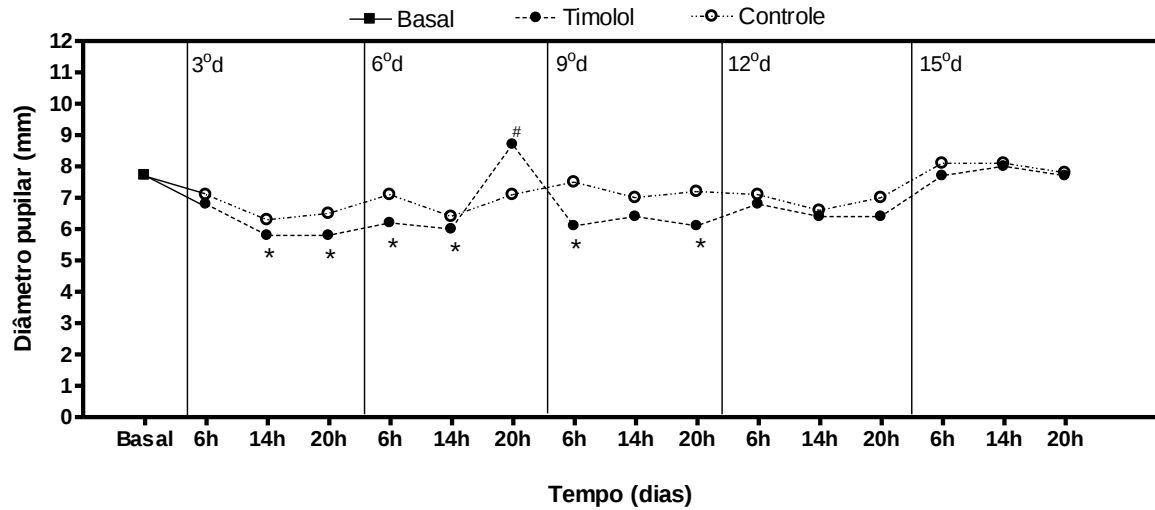


Figura 4. Valores médios do DP, após o uso do timolol 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal, # significativo ($p<0,05$) comparando olhos tratados com olhos controle.

Houve redução significativa do DP na maior parte dos períodos em olhos tratados com levobunolol, comparativamente aos olhos controle ($p<0,01$). Apenas nos três últimos momentos da avaliação, nos olhos tratados (6h, 14h, e 20h do 15º dia) e nos últimos dois momentos, nos olhos controle (14h e 20h do 15º dia), observou-se diminuição significativa, comparativamente ao basal ($p<0,01$). Em 26,6% das avaliações dos olhos controle (20h do 3º dia, 6h do 9º dia e 6h e 20h do 12º dia), encontrou-se aumento significativo, relativamente ao basal (Figura 5).

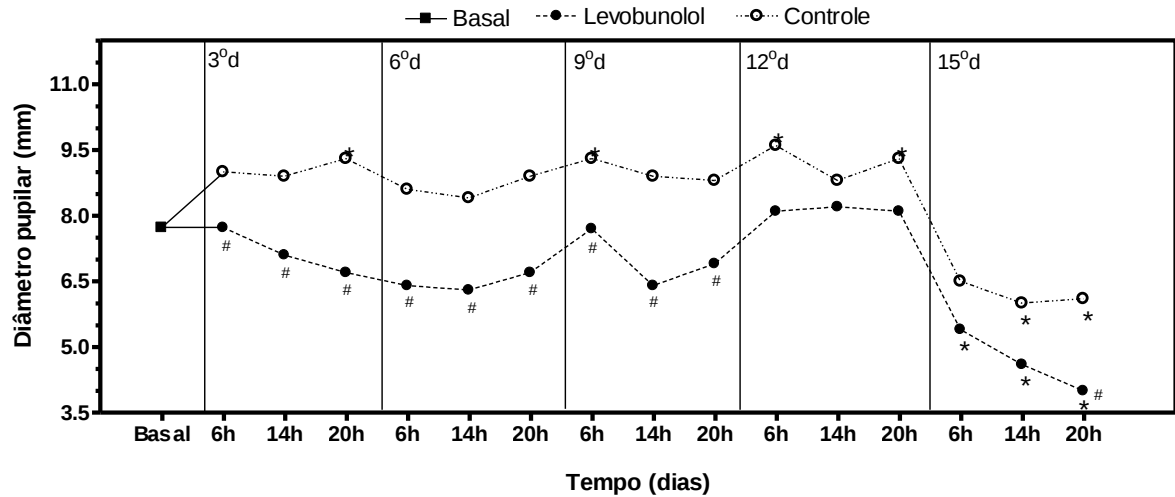


Figura 5. Valores médios do DP, após o uso do levobunolol 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, de cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p < 0,05$) em relação ao basal, # significativo ($p < 0,05$) comparando olhos tratados com olhos controle.

Observou-se aumento do DP, comparativamente ao valor basal, apenas no primeiro dia da avaliação, e na última aferição do 9º dia (20h), após o uso de apraclonidina ($p < 0,01$). No primeiro período, relativamente aos olhos tratados (6h do 3º dia) observou-se diferença significativa, ($p < 0,001$) em comparação aos controles (Figura 6).

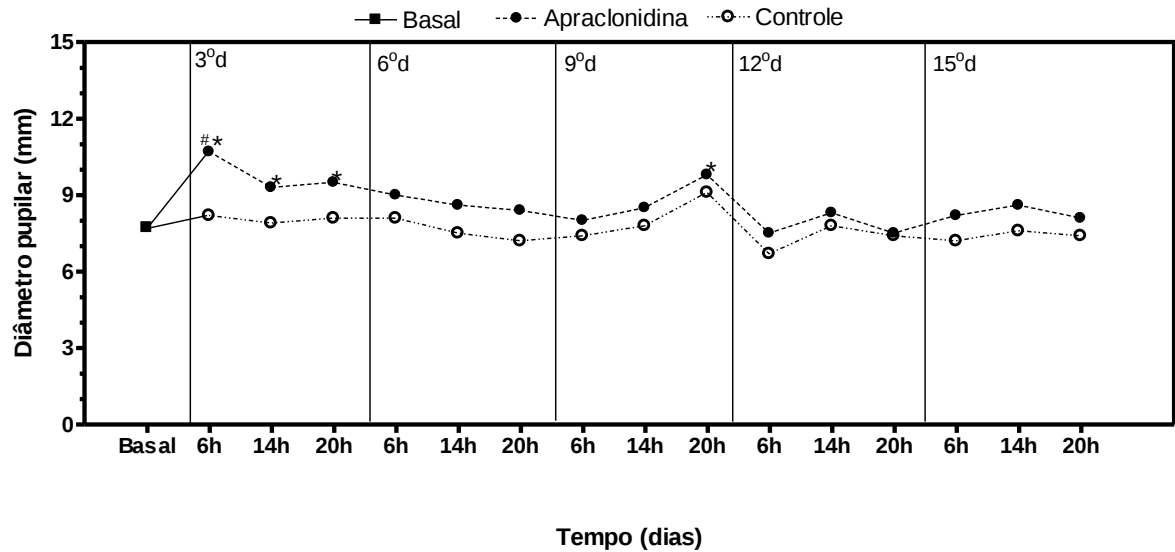


Figura 6. Valores médios do DP, após o uso da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal. #significativo ($p<0,05$) comparando olhos tratados com olhos controle.

4.3. Pressão sanguínea

Nas avaliações do dia zero, a média e o erro padrão da média para a (PS), foram de $150,3 \pm 2,402$ mmHg. Comparativamente ao basal, após o uso de timolol, em apenas um dos 15 momentos aferidos (6.6%) houve diminuição significativa ($p<0,001$). O levobunolol proporcionou diminuição ($p<0,05$) no primeiro momento (6h) do 15º dia (6,6%). Apenas com a apraclonidina diminuíram-se os valores do parâmetro, significativamente ($p<0,01$), em quase todos os períodos avaliados, se comparados com os valores basais (66,6%). Diferenças quanto aos fármacos testados, também se encontraram. Com relação ao timolol, encontrou-se significância, comparativamente ao levobunolol e à apraclonidina, em três dos 15 momentos (20%) e em 6 (40%) dos 15 momentos aferidos, respectivamente. Comparando-se o levobunolol com a apraclonidina, encontrou-se diferenças em 5

dos 15 momentos (33.3%). A Figura 7 mostra as alterações da PS para cada um dos fármacos testados.

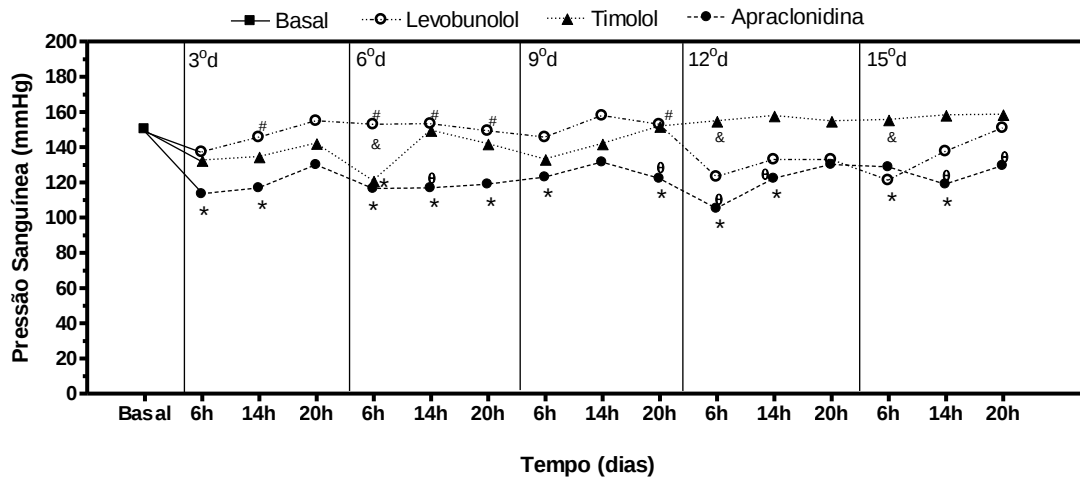


Figura 7. Valores médios da PS, após o uso do timolol 0.5%, do levobunolol 0.5% e da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal, ^osignificativo ($p<0,05$) comparando timolol com apraclonidina, #significativo ($p<0,05$) comparando levobunolol com apraclonidina, & significativo ($p<0,05$) comparando timolol com levobunolol.

4.4. Frequência cardíaca

No dia zero, a média e o erro padrão da média foram de $98,41 \pm 2,592$ bpm. Com o levobunolol, o parâmetro reduziu significativamente ($p<0,01$) em um único momento (6,6%), comparativamente ao basal. Com a apraclonidina, houve significância ($p<0,05$) em um dos 15 momentos avaliados (6,6%). Diferenças significativas, em comparação aos fármacos avaliados, foram encontradas. Em relação ao levobunolol, observou-se significância na comparação com o timolol e quanto à apraclonidina de 13.3%, nos momentos aferidos. A apraclonidina em comparação com o timolol em 3 dos 15 momentos (Figura 8).

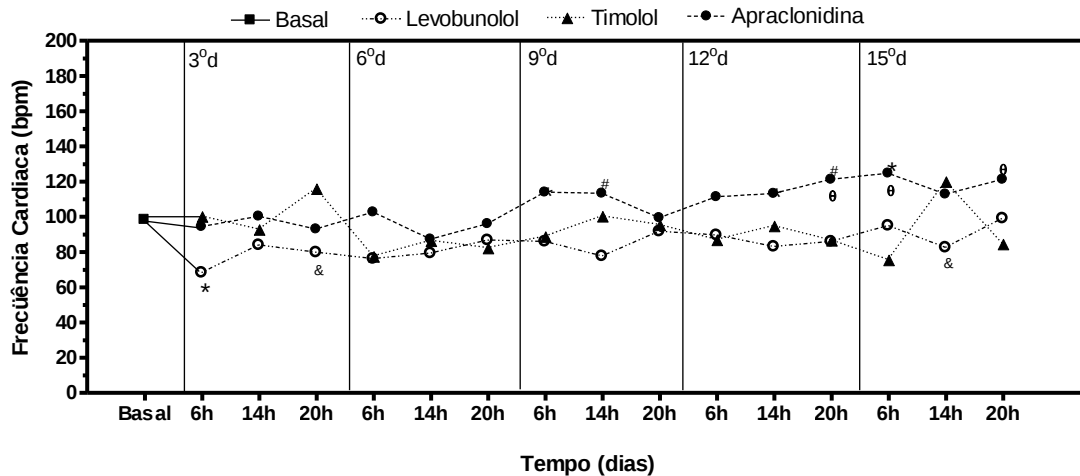


Figura 8. Valores médios da FC, após o uso do timolol 0.5%, do levobunolol 0.5% e da apraclonidina 0.5%, ao 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, às 6h, 14h e 20h, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010. *significativo ($p<0,05$) em relação ao basal, ^θsignificativo ($p<0,05$) comparando timolol com apraclonidina, [#]significativo ($p<0,05$) comparando levobunolol com apraclonidina, & significativo ($p<0,05$) comparando timolol com levobunolol.

4.5. Eletrocardiografia

Nas Tabelas 1, 2 e 3 estão apresentados os valores médios e os desvios-padrão das variáveis eletrocardiográficas, onda Pms, PmV, intervalo PR, complexo QRS, onda RmV e intervalo QT.

Em alguns dos momentos, encontrou-se diferença significativa, quanto aos valores das variáveis PmV, PR, RmV e QT. Relativamente ao timolol, encontrou-se diminuição significativa na variável PmV e aumento significativo na variável QT ($p<0,05$), ao 12º dia. No 3º dia, com relação à variável PmV, e no 3º, 9º e 12º dias, relativamente à RmV, verificou-se diminuição significativa ($p<0,01$). No 6º, dia com relação à variável PR, observou-se aumento significativo ($p<0,01$). (Tabela 1).

Com o levobunolol, identificou-se aumento significativo ($p<0,05$) ao 6º e 12º dias, relativamente à variável PR, e ao 3º dia, quanto à QT. Verificou-se diminuição

significativa ($p < 0,05$) ao 15º dia, relativamente à RmV. Observou-se aumento significativo ($p < 0,01$) ao 3º dia, em relação à variável PR. No 9º e 12º dias deu-se o mesmo com a variável QT. Relativamente à variável QRS, no 15º dia, e à onda RmV, no 3º dia, foi encontrada diminuição significativa ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 1 – Valores médios e desvios-padrão para as variáveis eletrocardiográficas (Pms, PmV, PR, QRS, RmV, QT) referentes ao timolol 0,5%, entre os períodos de 6h, 14h e 20h do 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.

<u>TIMOLOL</u>						
Parâmetro	Basal	3º dia	6º dia	9º dia	12º dia	15º dia
Pms	42,56±0,44	41,80±0,35	42,30±0,15	42,70±0,68	41,70±0,44	42,00±0,21
PmV	0,21±0,01	0,18±0,01 ^b	0,20±0,01	0,19±0,06	0,19±0,013 ^a	0,19±0,01
PR	108,5±5,37	111,6±5,13	116,4±5,45 ^b	111,3±4,41	109,7±4,99	110,8±5,01
QRS	47,01±0,72	46,60±0,96	46,37±1,20	46,73±0,96	47,67±0,97	45,47±0,72
RmV	1,22±0,10	1,10±0,11 ^b	1,16±0,08	1,09±0,10 ^b	1,10±0,10 ^b	1,13±0,11
QT	210,7±2,92	208,8±2,59	217,0±2,00	214,8±1,59	218,5±2,85 ^a	214,5±1,49

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$. significâncias dadas em relação ao valor basal.

Tabela 2 – Valores médios e desvios- padrão para as variáveis eletrocardiográficas (Pms, PmV, PR, QRS, RmV, QT) referentes ao levobunolol 0,5%, entre os períodos de 6h, 14h e 20h do 3º, 6º, 9º, 12º, e 15º dias, em cães machos adultos da raça beagle. Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.

<u>LEVOBUNOLOL</u>						
Parâmetro	Basal	3º dia	6º dia	9º dia	12º dia	15º dia
Pms	42,56±0,44	43,40±0,56	42,97±0,55	43,73±0,42	42,63±0,51	42,90±0,39
PmV	0,21±0,012	0,22±0,03	0,19±0,00	0,20±0,01	0,21±0,010	0,21±0,01
PR	108,5±5,37	120,6±6,05 ^b	118,3±5,88 ^a	115,5±5,164	117,8±5,62 ^a	116,8±5,02
QRS	47,01±0,72	46,93±0,92	46,67±0,73	45,73±1,231	46,33±0,56	42,70±0,60 ^c
RmV	1,22±0,102	1,05±0,10 ^c	1,12±0,10	1,10±0,10	1,15±0,10	1,10±0,08 ^a
QT	210,7±2,92	219,9±2,53 ^a	216,5±3,28	222,3±3,41 ^b	221,5±1,33 ^b	216,9±1,86

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$. significâncias dadas em relação ao valor basal.

Com relação à apraclonidina, encontrou-se diminuição significativa de todas as variáveis. Valores significativos ($p < 0,001$) foram encontrados ao 3º dia (variável PmV), ao 15º dia (variável PR) e aos 12º e 15º dias (variável QT). Houve significância ($p < 0,01$) no 9º dia (variável RmV). Para as variáveis PmV e PR, houve significância ($p < 0,05$) ao 12º e 15º dias, respectivamente, (Tabela 3).

Tabela 3 – Valores médios e desvios- padrão para as variáveis eletrocardiográficas (Pms, PmV, PR, QRS, RmV, QT) com a apraclonidina 0,5%, entre os períodos de 6h, 14h e 20h do 3º, 6º, 9º, 12º e 15º dias, em cães machos adultos da raça beagle, Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.

<u>APRACLONIDINA</u>						
Parâmetro	Basal	3º dia	6º dia	9º dia	12º dia	15º dia
Pms	42,56±0,44	42,43±0,53	42,33±0,46	42,23±0,34	42,97±0,26	42,63±0,52
PmV	0,21±0,01	0,18±0,01 ^c	0,20±0,01	0,19±0,01	0,20±0,01	0,19±0,01 ^a
PR	108,5±5,37	106,7±4,44	107,9±4,07	106,6±4,90	101,3±4,13 ^a	99,50±3,69 ^c
QRS	47,01±0,72	46,20±1,08	44,87±1,16	45,80±0,93	46,83±1,03	48,33±0,75
RmV	1,22±0,10	1,074±0,116	1,15±0,10	1,00±0,13 ^b	1,19±0,10	1,11±0,14
QT	210,7±2,99	204,1±2,45	204,5±2,08	204,3±2,85	198,6±2,90 ^c	195,5±2,84 ^c

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$. significâncias dadas em relação ao valor basal.

4.6. Correlação intervalo QT, frequência cardíaca e pressão sanguínea.

Observou-se correlação negativa entre intervalo QT e a FC, apenas nos animais tratados com o timolol ($p = 0.023$; $r^2 = 0,76$). (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados da regressão linear entre o intervalo Qt e a frequência cardíaca (FC) e o intervalo QT e a pressão sanguínea (PS), após tratamento com o timolol, levobunolol e a apraclonidina, em cães machos adultos da raça beagle, Jaboticabal, SP, Brasil, 2010.

	TIMOLOL	LEVOBUNOLOL	APRACLONIDINA
Intervalo QT x FC			
P	0,023*	0,148	0,051
r^2	0,760	0,444	0,654
Intervalo QT x PS			
P	0,511	0,555	0,192
r^2	0,114	0,093	0,380

*teste de PEARSON

5. DISCUSSÃO

Para o controle do glaucoma, obriga-se a que se reduza a pressão intraocular (PIO). Fármacos que diminuam a produção do humor aquoso ou aumentem a sua drenagem são utilizados, para tal fim (GELATT, 1998).

Alterações bioquímicas e ultra-estruturais no ângulo iridocorneal dificultam a drenagem do humor aquoso (GELATT, 1998). A sustentação da PIO elevada é a principal causa de morte das células ganglionares, escavação do disco óptico e atrofia da retina, com perda irreversível da percepção visual (BEDFORD, 1975; WYMAN & KETRING, 1976; GELATT, 1998). Indica-se o uso isolado de inibidores da anidrase carbônica ou em associação com antagonistas β -adrenérgicos, análogos das prostaglandinas, α_2 agonistas e parassimpatomiméticos (GELATT & BROOKS 1999; CHOUDHRI et al., 2000; PLUMER et al., 2006).

Os motivos que suscitaram, na presente pesquisa, a investigarem-se dois agentes com ação β -bloqueadora e um agonista de receptores α_2 , decorreram da assertiva de que tais agentes são sobejamente empregados no manejo da PIO elevada, pois potencializam o efeito hipotensor dos inibidores da anidrase carbônica e dos análogos das prostaglandinas. Outrossim, porque tais fármacos induzem a efeitos colaterais, às vezes, preocupantes (WILKIE & LATIMER, 1991; WHEELER & WOLDEMUSSIE, 2001; WILLIS, 2004).

Há décadas, o timolol é utilizado no controle de glaucoma em pacientes humanos e em animais (PLUMER et al., 2006). No presente estudo, constatou-se que ele não foi eficaz em reduzir a PIO em qualquer dos períodos avaliados. Gum et al. (1991) não observaram redução da PIO após a administração do timolol 0,5% em

cães normais, corroborando com os resultados deste estudo. Recentemente, demonstrou-se em cães saudáveis que quando o fármaco é empregado isoladamente, ou em associação com o latanoprost, não há hipotensão ocular (SMITH et al., 2010). Wilkie & Latimer (1991), todavia, relataram redução em 16.1% na PIO de cães normais. Borges et al. (2007) informaram sobre redução máxima da PIO de 21.9%, às 4 horas do início da terapia. Em outra pesquisa, demonstrou-se decréscimo máximo da PIO ao sétimo dia de tratamento com timolol, na ordem de 27,1% (MAEHARA et al., 2004). Desconhecem-se as razões da discrepância entre os resultados ora observados, com os de outros estudos, conduzidos em cães saudáveis (WILKIE & LATIMER, 1991; BORGES et al., 2007).

Demonstrou-se que em cães glaucomatosos, o fármaco, utilizado isoladamente, reduziu a PIO de olhos tratados, em 3,75 e em 2,21mmHg, em olhos Adelfos, (PLUMER et al., 2006). No homem, Heijl et al. (1997) observaram redução de 28% a 32% na PIO, apontando para a eficácia do timolol 0,5%. Em cães e no homem, considera-se que o agente é mais eficiente quando associado a outros fármacos hipotensores (PLUMER et al., 2006; RIBEIRO et al., 2008). Em gatos, todavia, a associação de β -bloqueadores não oferece sinergismo com outros fármacos hipotensores oculares (DIETRICH et al., 2007; RIBEIRO et al., 2008).

A escassez de referências motivou a investigação e a comparação dos efeitos oculares do levobunolol com outros (RIBEIRO et al., 2008; PUGLIESE et al., 2009). Em gatos, apesar das mudanças na PIO não terem ocorrido de maneira uniforme, o levobunolol a diminuiu significativamente (-2,91mmHg), às seis horas da primeira instilação (RIBEIRO et al., 2008). Estudo realizado em cães (PUGLIESE et al., 2009)

demonstrou que a instilação do levobunolol 0.5% produziu resultados similares aos de Ribeiro et al. (2008), reduzindo a PIO em 13,20%.

Em seres humanos com glaucoma, tanto o timolol quanto o levobunolol foram capazes de reduzir a PIO, e o fizeram de maneira similar (HALPER et al., 2002). No presente estudo, observou-se que o levobunolol e o timolol foram ineficazes na redução da PIO. Plugiese et al. (2009) demonstraram que o levobunolol reduziu significativamente a PIO, já às primeiras 24 horas da sua instilação e que seus efeitos foram mais significativos decorridos quatro dias do início da terapia. Na presente pesquisa, a PIO foi estudada por 15 dias. Entretanto, não se observou redução da PIO ao longo da avaliação, diferentemente do que fora reportado em outros estudos que empregaram timolol e o levobunolol, em cães saudáveis (MAEHARA et al., 2004; PUGLIESE et al., 2009).

Mostrou-se, em cães saudáveis, que a apraclonidina 0,5%, reduziu a PIO em 16% (3mmHg), decorridas 8 horas da sua instilação (MILLER & RHAESA, 1996). No presente estudo, não obstante, a apraclonidina 0,5% reduziu a PIO em todos os momentos da avaliação, todavia sem significação estatística.

Relativamente ao (DP), observou-se miose em olhos tratados com timolol e com levobunolol, sendo mais acentuada no tratamento com o levobunolol. Com o timolol, produziu-se miose não significante, em relação ao período basal, em alguns dos momentos, corroborando com os achados de Plummer et al. (2006), que demonstraram diminuição significativa do DP comparativamente ao basal, apenas ao segundo dia do tratamento e redução não significante, com relação ao olho controle.

O levobunolol ensejou redução significativa do DP, comparativamente ao olho controle, em 10 dos 15 períodos avaliados, à similitude do que fora descrito em gatos e em cães (RIBEIRO et al., 2008; PUGLIESE et al., 2009). Considerando-se que o timolol e o levobunolol agem inibindo receptores β ou ativando receptores α adrenérgicos no músculo do esfíncter da íris, a miose é evento esperado (WILKIE & LATIMER, 1991). Desconhecem-se, todavia, as razões pelas quais o levobunolol foi mais efetivo. Com apraclonidina houve midríase em todos os momentos. Todavia, ela foi significativa no primeiro, 2º, 3º e no 9º períodos, a similitude do que fora mostrada em outra investigação (MILLER et al., 1996). Diferentemente dos cães, em gatos o fármaco diminui o DP em 46%, persistindo a miose por até 24 horas da sua utilização (MILLER & RHAESA, 1996).

Comparativamente aos valores basais, a pressão sanguínea (PS) diminuiu em apenas um dos 15 momentos avaliados no pós tratamento com o timolol e com o levobunolol. A apraclonidina, por sua vez, diminuiu significativamente a PS em quase todos os momentos avaliados.

Em estudo realizado por Plumer et al. (2006), com cães glaucomatosos, houve redução significativa na frequência cardíaca após instilação do timolol. O mesmo fora observado em cães saudáveis (SMITH et al., 2010). Neste estudo, não se observaram alterações significativas na frequência cardíaca durante o tratamento com o timolol. Com o levobunolol, houve diminuição significativa no primeiro dia da avaliação. Em cães e em gatos saudáveis tratados com levobunolol, pela via local, observou-se redução significativa desse parâmetro (RIBEIRO et al., 2008; PUGLIESE et al., 2009). Relativamente à apraclonidina, Miller et al. (2006) relataram

diminuição em 4 entre 9 cães às 2 horas do tratamento. No presente estudo, não se observou diminuição da FC em qualquer dos momentos.

Considerando-se os dados eletrocardiográficos, o intervalo Q-T melhor explica os efeitos sistêmicos, porquanto ele varia inversamente à frequência cardíaca. Fármacos que alterem a dinâmica do sistema nervoso autônomo podem influenciar no intervalo Q-T diretamente ou pela redução da FC (TILLEY, 1985).

Com relação ao Timolol, o intervalo QT oscilou, com tendência a aumento, havendo correlação negativa com a FC. Com o levobunolol, o intervalo QT aumentou significativamente em três dos cinco dias da avaliação, contudo sem correlação com a FC.

A apraclonidina ocasionou diminuição, em todos os momentos, do intervalo QT, sendo os dois últimos períodos significativos. Ela foi a única, entre os fármacos, a suscitar diminuição significativa da PS. Embora não se tenha observado correlação entre o QT e a PS, o valor de $p=0,051$, muito próximo, indica eventual ação sistêmica do fármaco, e que deve ser melhor explorada

A ação sistêmica ensejada por colírios decorre da absorção oral, via sistema, de drenagem pelos ductos lacrimais. Algum quantitativo sofre absorção pela mucosa nasal ou pelos vasos conjuntivais (EVERITT & AVORN, 1990, PLUMER et al., 2006; RIBEIRO et al., 2008).

6. CONCLUSÕES

Considerando-se a maneira como a pesquisa fora concebida e as injunções do meio onde ela fora conduzida, há como admitir que: 1) nenhum dos fármacos analisados foi capaz de reduzir a PIO, em cães saudáveis. 2) Apenas o levobunolol ensejou alterações no diâmetro pupilar de forma significativa. 3) Apenas a apraclonidina foi capaz de produzir hipotensão sistêmica significativa. 4) Nenhum dos fármacos produziu alteração na FC. 5) O timolol foi o único a ensejar correlação negativa entre o intervalo QT e a FC.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, K.L.; Medical and surgical management of the glaucoma patient. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 16, n.1, p.71-76, 2001.

AKAFO, S.K., THOMPSON, J.R., ROSENTHAL, A.R.; Cross-over trial comparing once daily levobunolol with once daily timolol. **European Journal of Ophthalmology**, v.5, p.172-176, 1995.

AREND, K.O.; RABER, T. Observational study results in glaucoma patients undergoing a regimen replacement to fixed combination travoprost 0.004%/timolol 0.5% in Germany. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**. 2008 Aug;24(4):414-20.

BEDFORD, P.G.C. The aetiology os primary glaucoma in the dog. **Journal Small Animal Practice**. V.16, p.217, 1975.

BEDFORD, P.G.; The aetiology of canine glaucoma. **Journal of Veterinary Research**, v.107, p.76-82, 1980.

BORGES, A.G.; BRANDAO, C.V.S.; RANZANI, J.J.T.; ADALBERTO, J.C. Efeitos maleato de timolol 0.5% do cloridrato de dorzolamida 2%, e da associação de ambas na pressão intra-ocular. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**. V. 59, n.3, p.660-664, 2007.

BROOKS, D.E.; GARCIA, G.A.; DREYER, E.B.; ZURAKOWSKI, D.; FRANCO-BOURLAND; R. E. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. **American Journal of Veterinary Research**, v.58, p.864-867, 1997.

BROOKS, D.E., KOMAROMY A.M., KALLBERG M.E.; Comparative optic nerve physiology: implications for glaucoma, neuroprotection, and neuroregeneration. **Veterinary Ophthalmology**, v 2, p.13–25, 1999.

CHOUDRI, S.; WAND, M.; SHIELDS, M.B. A comparison of dorzolamide-timolol combination versus the concomitant drugs. **American Journal of Ophthalmology**, v. 130, n.6, p.832-33, 2000.

DERRICK, R.J.; ROBIN, A.L.; TIELSCH, WEXLER, J.L.; KELLEY, E.P.; STOECKER, J.F.; NOVACK, G.D.; COLEMAN, A.L. Once daily levobunolol (0.5%) therapy. A cross over study. **Ophthalmology**, v.99, p.424-429, 1992.

DIETRICH, U.M.; CHANDLER, M.J.; COOPER, T.; VIDYASHANKAR, A.; CHEN, G. effects of topical 2% dorzolamide hydrochloride alone and in combination with 0.5%

timolol maleate on intraocular pressure in normal feline eyes. **Veterinary Ophthalmology**. V.10, supplement 1, p. 95-100. 2007.

EVERITT, D.E.; AVORN, J. Sistemic effects of medication used to treat glaucoma. **Annals of Internal Medicine**., v.112, p.120-125, 1990.

GELATT, K.N.; The canine glaucoma. In. GELATT, K.N. (Ed). **Veterinary ophthalmology**. Pennsylvania: Lea & Fabizer, p.701-754, 1998.

GELATT, K. N.; BROOKS, D. E. The canine glaucomas. In: GELATT, K.N. **Veterinary ophthalmology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, p. 701-754. 1999.

GELATT, K.N.; MACKAY, E.O. Secondary glaucomas in the dog in North America. **Veterinary ophthalmology**, v.7, n.4, p.245-59, 2004.

GUM, G.G.; LAROCCA, R.D.; GELATT, K.N. The effects of topical timolol maleato on intraocular pressure in normal beagles and bealgles with inherited glaucoma. **Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology**, v. 1, p.141-149, 1991.

GWIN, R.M.; Current concepts in small animal glaucoma: recognition and treatment. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.10, p.357-375, 1980.

HALPER, L.K.; JOHNSON-PRETT, L.; DOBBINS, T.; HARTENBAUM, D. Comparison and tolerability of 0.5% timolol maleate ophthalmic gel forming solution QD and 0.5% levobunolol hydrochloride BID in patients with ocular hypertension or open angle glaucoma. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**., v.18, p.105-113, 2002.

HEIJL, A.; STRAHLMAN, E.; SVERRISON, T. Comparison of dorzolamida and timolol in patiens with pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension. **Ophthalmology**, v. 104, p.137-143, 1997.

INOUE, K., EZURE, T., WAKAKURA, M.; The effect of once-daily levobunolol on intraocular pressure in normal-tension glaucoma. **Japan Journal Ophthalmology**, v.49, p.56–67, 2005.

JEGOU, J.P. Lês glaucomes. **Recueil de Medicine Veterinaire**, v.165, p.263-278, 1989.

JOHNSEN, D.A.; MAGGS, D.J.; KASS, P.H. Evaluation of risk factors for development of secondary glaucoma in dogs: 156 cases (1999–2004). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 229, n. 8, p.1270-1274, 2006.

KABACK, M.; SCOPER, S.V.; ARZENO, G.; JAMES, J.E.; HUA, S.Y.; SALEM, C.; DICKERSON, J.E.; LANDRY, T.A.; BERGAMINI, M.V. Pressure-Lowering Efficacy of Brinzolamide 1%/Timolol 0.5% Fixed Combination Compared with Brinzolamide 1% and Timolol 0.5%. **Ophthalmology**, Jun 4, 2008. *Ahead of printing*.

KATO K, SASAKI N, MATSUNAGA S.; Incidence of canine glaucoma with goniodysplasia in Japan: a retrospective study. **Journal of Veterinary Medical Science**, v 68, p.853–858, 2006.

MAEHARA S, ONO K. ITO N, TSUZUKI K, SENO T, YOKOYAMA T, YAMASHITA K, IZUMISAWA Y, KOTANI T.; Effects of topical nipridilol and timolol on intraocular pressure, facility outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. **Veterinary Ophthalmology Oxford**, v.7, n.3, p.147-50, 2004.

MARTIN, C. L.; Glaucoma. In: SLATTER, D. (Ed). Manual de cirurgia de pequenos animais. 2.ed. São Paulo: Manole, p.1506-1521, 1995.

MARTINS, B., VICENTI, F.A., LAUS, J.L. Síndrome glaucomatosa em cães- Parte 1. **Ciência Rural**, v. 36, n.6, p.1952-1958, 2006.

MILLER, P.E.; RHAESA, S.L. Effects of topical administration of 0,5% apraclonidine on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**,. v .57, n.1, p.79-82, 1996.

MILLER, P.E., NELSON, M.J., RHAESA, S.L. Effects of topical administration of 0,5% apraclonidine on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v .57, n.1, p.83-6, 1996.

MUCHA, C.J., CAMACHO, A.A.; Determinación de la Presión Arterial, In. BELERENIAN, G., MUCHA, C.J., CAMACHO, A.A., GRAU, J.M.; **Afecciones Cardiovasculares en Pequeños Animales**. Buenos Aires, República Argentina. Intermedica, 2007. Pag 179-183.

NIEMINEN, T., UUSITALO H., TURJANMAA V.; Association between low plasma levels of ophthalmic timolol and haemodynamics in glaucoma patients. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v6, p.369–74, 2005.

PUGLIESE, M.; SCARDILLO, A.; NIUTTA, P.P. PUGLIESE, A. Comparison of effects of topical levobunolol to a combination of timolol-dorzolamide on intraocular pressure and pulse rate of healthy dogs. **Veterinary Research Communications**. v. 33, suppl 1, p. 205-207. 2009.

PLUMER, C.E.; Mac KAY, E.O.; GELATT, K.N. Comparision of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide-timol to monotherapy with timolol

or dorzolamide on IOP heart rate in glaucomatous beagles. **Veterinary Ophthalmology**, v.9, n.4, p.245-249, 2006.

RIBEIRO, A.P., JUNIOR, D.P., CHAMPION, T.; BRUNETTO, M.A.; CAMACHO, A.A.; LAUS, J.L., Effects of topical levobunol, compared with the fixed combination of timolol-dorzolamide and levobunol-dorzolamide on IOP, pupil size, and heart rate in clinically healthy cats [abstract]. In: (ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARIAN OPHTHALMOLOGISTS), 2007, Genova, Italy. **Veterinary Ophthalmology**, v.10, n.5, p.323-335, 2007.

RIBEIRO, A.P., MARTINS, B., LAUS, J.L. Síndrome glaucomatosa em cães- Parte 2, **ciência rural**, v.37, n.6, p.1828-1835, 2007.

SLATTER, D.; Glaucoma. Fundamentals of veterinary ophthalmology. 2.ed. Philadelphia:Saunders, p.338-364, 1990.

SLATTER, D.; Glaucoma. In: SLATTER, D. Fundamentos de oftalmologia veterinária. Buenos Aires: Inter-Médica. p.397-428, 1992.

SMITH, L.N.; MILLER, P.E.; FELCHLE, L.M. Effects of topical administration of latanoprost, timolol, or a combination of latanoprost and timolol on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. **American Journal Veterinary Research**. v. 71, n. 9, p. 1055-61. 2010.

TINSLEY, D.M.; BETTS, D.M.; Glaucoma: past and present management techniques. Iowa State Univ Vet, v.55, p.36-45, 1993.

TILLEY, L.P. The approach to the electrocardiogram, in. TILLEY, L.P. **Essentials of canine and feline electrocardiograph**. New York, United States of America, Lea & Fiber, 1985, p. 38-53.

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.

WHITEMAN, A.L.; KLAUSS G, MILLER P, DUBIELZIG R.R.; Morphologic features of degeneration and cell death in the neurosensory retina in dogs with primary angle-closure glaucoma. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, p.257-261, 2002.

WILKIE, D.A.; LATIMER, C.A.; Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v.52, n.3, p. 432-435,1991.

WILLIS, A.; DIEHL, K.A.; ROBBIN, T.E.; Advances in topical glaucoma therapy. **Veterinary Ophthalmology**, v.5, p.9-17, 2002.

WILLIS, A.M. Ocular hypotensive drugs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.34, n.3, p.755-76, 2004.

WYMAN, M.; KETRING, K. Congenital glaucoma in the Basset Hound: a biologic model. **Transactions of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology**. V.81, p.645-652, 1976.