

ALESSANDRA GONÇALVES BORGES

**EFEITOS DO CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA 2%, MALEATO DE
TIMOLOL 0,5% E ASSOCIAÇÃO NA PRESSÃO INTRA-OCULAR.
ESTUDO EXPERIMENTAL EM CÃES.**

Dissertação apresentada à faculdade de
Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", *Campus* de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre em Medicina
Veterinária na Área de Cirurgia Veterinária.

**-Botucatu-
-2004-**

ALESSANDRA GONÇALVES BORGES

Efeitos do cloridrato de dorzolamida 2%, maleato de timolol 0.5% e associação na pressão intra-ocular. Estudo experimental em cães.

Dissertação apresentada à faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária na Área de Cirurgia Veterinária.

Orientadora: Prof. Dr. Cláudia Valéria Seullner Brandão

**-Botucatu-
-2004-**

“Bom mesmo é ir à luta com determinação, abraçar a vida e viver com paixão, perder com classe e vencer com ousadia, pois o triunfo pertence a quem se atreve...” E vida é muito para ser insignificante (Charles Chaplin).

Dedico esta Dissertação ao meu marido Alexandre e à minha família pelo apoio, confiança e carinho que sempre me deram, imprescindível para seguir este caminho escolhido. Ao meu filho Gustavo, por ter me permitido, entre sorrisos e brincadeiras, escrever estas palavras, além de ser a maior alegria da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho foi possível graças à colaboração direta ou indireta de muitas pessoas. Manifesto meu agradecimento a todas elas e de forma especial:

À **Prof. Dra Cláudia Valéria Seullner Brandão**, pela orientação e auxílio em mais uma etapa da minha formação profissional. Agradeço também a amizade e o carinho que sempre participaram do nosso dia a dia.

Ao **Prof. Dr. José Joaquim Tilton Ranzani**, do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária - UNESP - Botucatu, por tornar possível este experimento.

Ao **Prof. Dr. Adalberto José Crocci**, do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências - UNESP - Botucatu, pela paciência e colaboração no delineamento experimental e na análise estatística dos dados obtidos.

Ao amigo **Ricardo Nery Gallo**, por seu companheirismo e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Ao amigo **Antonio Cláudio Morales Junior**, pelo auxílio na fase final de digitação da tese.

A todos os **professores, funcionários, residentes e pós-graduandos** do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia da Faculdade de Medicina Veterinária – UNESP – Botucatu que de alguma forma, colaboraram para a realização desta tese.

À seção de pós –graduação da FMVZ, UNESP, Botucatu. Aos funcionários **Denise A. Fiovante Garcia e Maria Aparecida Dias Manuel**.

Aos **docentes e colegas do curso de Pós –graduação da FMVZ**, UNESP, Botucatu pelo convívio agradável e feliz, durante esses anos.

Aos funcionários da biblioteca do Campus de Botucatu, em especial à **Rosemary Cristina da Silva** pela orientação quanto à bibliografia.

Aos **funcionários do Biotério Central**, pela ajuda na escolha e na contenção dos animais durante a fase experimental.

Aos **cães** utilizados no experimento, cuja colaboração involuntária foi essencial.

SUMÁRIO

Resumo.....	8
Abstract.....	9
Introdução.....	10
Revisão de Literatura.....	13
Material e Métodos.....	27
Animais.....	27
Ambiente de Experimentação.....	27
Grupos Experimentais.....	28
Protocolo experimental.....	28
Análise estatística.....	29
Aspectos Éticos.....	29
Resultados.....	30
Discussão.....	42
Conclusões.....	52
Referências bibliográfica.....	54

BORGES, A.G. Efeitos do cloridrato de dorzolamida a 2%, maleato de timolol a 0.5% e associação de ambos na pressão intra-ocular. Estudo experimental em cães. Botucatu, 2003. –p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, área de Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

Dentre as doenças oculares diagnosticadas no cão, o glaucoma reveste-se de singular importância, como afecção potencial causadora de cegueira. O aumento da pressão intra-ocular (PIO) é o fator de risco primário para o desenvolvimento da neuropatia óptica glaucomatosa canina. A dorzolamida e o timolol, fármacos utilizados para o tratamento do glaucoma, reduzem a PIO pela diminuição da produção do humor aquoso, embora utilizem diferentes mecanismos de ação. O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito do cloridrato de dorzolamida 2%, maleato de timolol 0,5% e da combinação de ambos na pressão intra-ocular de cães normais e verificar possíveis alterações na PIO do olho contra-lateral sem tratamento. Foram utilizados 60 cães, distribuídos em três grupos (G) aleatórios de 20 animais. Cada grupo recebeu tratamento tópico no olho esquerdo com timolol 0,5% (GT), dorzolamida 2% (GD) ou a combinação, timolol 0,5% e dorzolamida 2% (GTD). Em todos os grupos, a mensuração da PIO foi realizada utilizando-se tonômetro de applanção (Tonopen®). As medidas foram realizadas, em ambos os olhos, uma hora antes e uma, duas, quatro, seis e oito horas após a instilação de uma gota do colírio no olho esquerdo. No olho tratado percentual de redução máxima da associação timolol/dorzolamida foi numericamente superior (27%) comparado ao timolol (21,9%) e dorzolamida (22,4%) quando utilizados como monoterapia. O olho não tratado apresentou uma redução significativa da PIO, sendo que a redução máxima para o GT foi de 7%, para o GD de 13,8% e para o GTD de 13,6%. A dorzolamida e a associação timolol/dorzolamida promoveram uma ação redutora maior, após uma e seis horas da sua instilação no olho tratado. A administração tópica do timolol 0,5%, dorzolamida a 2% como monoterapia e a associação fixa destes fármacos resultou na redução significativa da PIO de cães clinicamente normais.

Palavras-chave: cão, pressão-intraocular, glaucoma, dorzolamida, timolol.

BORGES, A.G. Efeitos do cloridrato de dorzolamida a 2%, maleato de timolol a 0.5% e associação de ambos na pressão intra-ocular. Estudo experimental em cães. Botucatu, 2003. –p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, área de Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Glaucoma is one of the most important ocular diseases in the dog. Increased intraocular pressure (IOP) is the major risk factor for the development of glaucoma. Dorzolamide and timolol are drugs used for the treatment of glaucoma. Both drugs modify aqueous humor outflow by different mechanisms, resulting in decreased IOP. The aim of this work was to evaluate the efficacy of dorzolamide hydrochloride, timolol maleate and the combination of both drugs on IOP of healthy dogs. Sixty adult dogs were randomly and equally assigned to three groups (n = 20 per group). Each group received topical treatment in the left eye with 0,5% timolol, 2% dorzolamide or the combination (0,5% timolol / 2% dorzolamide). IOP measurements were made using aplanation tonometry (Tono-pen®) after local instillation of 0,5% proparacaine in the both eyes. Measurements were performed 1 hour before (baseline) instillation of a single drop of the test drugs in the left eye, and at 1, 2, 4, 6 and 8 hours after treatment. Similar measurements were also performed in the right eye (nontreated eye). In the nontreated eye, IOP decreased over time, with a maximum decrease from baseline of 7%, 13,8% and 13,6% in the timolol, dorzolamide e timolol/dorzolamide groups, respectively. In the treated eye, there was a greater reduction in IOP for the combination (27% maximum decrease from baseline) when compared with timolol (21,9%) and dorzolamide (22,4%) groups. Dorzolamide and timolol/dorzolamide caused greater decreases in IOP at 1 and 6 hours after drug instillation. It was concluded that 0,5% timolol, 2% dorzolamide and the combination of these drugs are effective in reducing IOP in healthy dogs.

Key words: dog, intraocular pressure, glaucoma, dorzolamide, timolol.

1 INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva geralmente, associada ao aumento da pressão intra-ocular (PIO), que evolui freqüentemente para a cegueira, devido ao comprometimento da função do nervo óptico e perda progressiva das células ganglionares da retina (Gelatt, 1998; Schwartz, 2001; Wheeler & Woldemussie, 2001).

Dentre as doenças oculares, o glaucoma reveste-se de singular importância, como afecção de difícil conduta terapêutica e potencial causadora de cegueira em cães. Sua incidência é de 0,5%, sendo assim, dentre as enfermidades oculares a cada 200 casos um apresenta glaucoma (Gelatt, 1998).

A PIO é determinada pelo equilíbrio entre as taxas de produção e drenagem do humor aquoso; no cão, os níveis pressóricos normais descritos variam de 12 a 25 mmHg (Gwin, 1980; Curtis & Barnett, 1989; Gelatt, 1998). Alterações bioquímicas e ultra-estruturais no ângulo irido-corneano estão associadas com deficiências na drenagem do humor aquoso e elevações da PIO (Gelatt, 1998).

O aumento da PIO é o fator de risco primário para o desenvolvimento da neuropatia glaucomatosa canina (Gelatt, 1998).

A enfermidade nos cães, geralmente, é primária e ameaçadora da visão, sendo descrita a forma familiar ou hereditária (Bedford, 1974; Wyman & Ketring, 1976; Gelatt, 1998).

Em função dos sinais clínicos precoces serem de difícil identificação, é importante a detecção dos níveis pressóricos intra-oculares enquanto não se estabelece prejuízo visual definitivo (Moreno-Montanes, 1994). Na Medicina Veterinária, a tonometria de aplanção é considerada o melhor método para mensurar a PIO (Heijl, 1997; Gellat, 1998).

Os objetivos do tratamento para o glaucoma são: a prevenção da lesão ao nervo óptico, preservação da função visual e diminuição da sensibilidade dolorosa (Shields, 1998; Gelatt, 1998; Gómez, 1999).

O tratamento clínico do glaucoma canino recebe grande destaque, pois os procedimentos cirúrgicos apresentam somente 30 a 50% de sucesso na redução da PIO (Gelatt, 1991; 1998; Willis et al, 2002). As técnicas cirúrgicas têm dois objetivos básicos: destruir o corpo ciliar ou facilitar a drenagem do humor aquoso. Entretanto, o tratamento cirúrgico para o glaucoma canino, não tem obtido sucesso por períodos prolongados (Gelatt, 1998).

Os fármacos utilizados no tratamento clínico do glaucoma objetivam diminuir a produção do humor aquoso ou aumentar sua drenagem (Miller et al., 1996; Marigo, 1997; Gelatt, 1998).

Os antagonistas β -adrenérgicos tópicos destacam-se na terapia médica anti-glaucomatosa por serem medicamentos amplamente utilizados na Medicina Humana, apresentarem baixo custo e fácil disponibilidade. Reduzem a produção do humor aquoso, porém suas ações farmacocinética e farmacodinâmica ainda não estão completamente estabelecidas (Zimmerman, 1993; Rittenhouse et al., 1998; Shields, 1998). Na Medicina Veterinária, resultados inconstantes na queda da PIO dos cães são descritos (Wilkie & Latimer, 1991), e diferentes opiniões ainda existem em relação à eficácia destes fármacos em pacientes caninos glaucomatosos (Gum et al., 1991; Wilkie & Latimer., 1991; Zimmerman, 1993; Gelatt, 1998).

Outro medicamento introduzido na oftalmologia e rapidamente adotado como terapia anti-glaucomatosa foi o inibidor da anidrase carbônica tópico (IAC). Apesar de sua ampla utilização, poucas pesquisas ainda são encontradas na literatura veterinária consultada. O cloridrato de dorzolamida é geralmente bem tolerado, como monoterapia (Strahlman et al., 1995; Strahlman et al., 1996) e como terapia aditiva (Laibovitz et al., 1996). King et al. (1991), Gelatt, (1998) e Gallo (2003) relataram que a dorzolamida a 2% apresentou efetiva redução da PIO em cães.

Embora a dorzolamida e o timolol reduzam a PIO por meio da diminuição da produção do humor aquoso, eles o fazem por mecanismos

diferentes. Conseqüentemente, o uso concomitante desses fármacos resulta em maior efeito redutor da PIO do que quando qualquer uma das medicações é administrada como monoterapia (MSD – Brasil 2002).

Strohmaier et al. (1998) descreveram que em humanos a combinação fixa de dorzolamida 2% e timolol 0,5%, administrada duas vezes ao dia, apresentou efeito hipotensor comparável à dorzolamida 2%, três vezes ao dia, adicionada ao timolol 0,5%, duas vezes ao dia (Strohmaier et al., 1998). Na literatura Veterinária consultada, não foram encontrados trabalhos que estudassem ou fizessem comparações utilizando a associação dorzolamida-timolol em cães, apesar desta encontrar-se disponível na indústria farmacêutica.

Segundo Gelatt (1998), os tratamentos, médico ou cirúrgico para o glaucoma, ainda necessitam de estudos. As deficiências nas terapias medicamentosas disponíveis, em termos de eficácia e tolerabilidade, estimulam novas pesquisas que apontam o uso associado de fármacos no controle do glaucoma a longo prazo.

Devido à controvérsia observada a respeito da eficiência da redução da PIO com a utilização do timolol, os escassos trabalhos com a dorzolamida e a ausência de trabalhos com o uso do timolol associado à dorzolamida em cães, o presente trabalho teve por objetivos:

1. Avaliar o efeito do maleato de timolol 0,5%, cloridrato de dorzolamida a 2,0% e da associação fixa de ambos, durante o período de oito horas, na pressão intra-ocular de cães normais.
2. Verificar se os fármacos estudados induziram alterações na pressão intra-ocular do olho contra-lateral.
3. Comparar o efeito redutor da pressão intra-ocular entre os três fármacos analisados e entre os olhos tratado e contra-lateral, não tratado.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Desde os tempos de Hipócrates até a metade do século IX, a natureza do glaucoma era desconhecida. As primeiras citações referentes ao aumento da pressão intra-ocular (PIO) e glaucoma provêm da literatura inglesa, quando o cientista W. Mackenzie em 1835, observou que o globo ocular no glaucoma parecia ser mais firme que o normal (Snellen, 1891). Entre 1850 e 1896, com a invenção do oftalmoscópio por Helmholtz e Fundação da Academia Americana de Oftalmologia, os estudos sobre tal afecção começaram a se difundir, mas somente a partir do século XX tivemos o avanço nas pesquisas sobre a fisiopatogênia do aumento da PIO no glaucoma (Shaffer, 1996). Entre 1896 e 1996 importantes anatomistas, físicos, fisiologistas e cirurgiões estudaram as descobertas dos pioneiros do século IX; nos séculos XX e XXI os estudos sobre glaucoma expandiram-se rapidamente (Snaffer, 1996; Naskar & Dreyer, 2001).

O glaucoma pode ser definido como o aumento da PIO além do compatível com a manutenção da fisiologia e função ocular normais (Brightman, 1980; Gwin, 1980 e Wilkie, 1998). Para compreender sua etiopatogenia, é importante conhecer a dinâmica normal do humor aquoso.

O humor aquoso é um ultrafiltrado do plasma, produzido pelo epitélio ciliar não pigmentado do corpo ciliar; mediante processos ativos, transporte seletivo contra um gradiente de concentração e passivos de difusão e ultrafiltração (Cruise & McClure, 1981; Gelatt, 1991; Kural et al., 1995). A anidrase carbônica, presente no corpo ciliar, cataliza a hidratação reversível do dióxido de carbono. Os íons bicarbonato movem sódio e água secundariamente, formando o humor aquoso. A inibição da anidrase carbônica diminui a produção de bicarbonato e subseqüentemente reduz a síntese do humor aquoso (Willis et al., 2002).

O humor aquoso é responsável pelo transporte de nutrientes ao cristalino e à córnea por receber seus catabólitos. O humor aquoso

preenche a câmara posterior, atravessa a pupila para a câmara anterior, sendo direcionado ao ângulo de drenagem iridocorneano, este tem por limites a periferia da córnea, a esclera anterior, a íris e a porção anterior do corpo ciliar, mediante a passagem pelo trabeculado do ângulo de drenagem, penetra na circulação venosa sistêmica por intermédio do plexo venoso escleral (Kural et al., 1995). As fibras do músculo ciliar, que se inserem no trabeculado, quando contraídas facilitam a drenagem do humor aquoso, provavelmente devido ao aumento dos espaços entre as trabéculas (Slatter, 1992). Samuelson et al. (1989) e Gellat (1998), referem que o trabeculado córneo-escleral é o primeiro local de resistência à drenagem do humor aquoso.

Uma segunda via de drenagem denominada úveo-escleral, foi descrita por Gelatt et al. (1979) em cães e confirmada por Cruise & McClure (1981); considera-se que o aquoso difunde-se através dos elementos ciliares e coróide passando para o sistema venoso. Trata-se de uma via alternativa, responsável pela drenagem de aproximadamente 15 a 20% do humor aquoso em humanos (Toris et al., 1999; Zimmerman, 2000), 30 a 65% em macacos (Bill, 1965), 10 a 15% (Wood et al., 2001) no cão, 13% em coelhos e 3% nos gatos (McMaster & Macri, 1968).

Os efeitos da elevação da PIO, tanto em animais como em humanos, ainda encontram-se sob investigações (Smith et al., 1993). Com a elevação da PIO, ocorre a redução da irrigação sangüínea (Schwartz, 2001) e interrupção do fluxo axoplasmático normal do nervo óptico; estas fibras nervosas atrofiam e, devido a pressão, são direcionadas à lamina crivosa, sofrendo degeneração, desencadeando alterações intracelulares que evoluem para apoptose das células ganglionares da retina.

O glaucoma, de acordo com sua etiologia, pode ser classificado em primário, secundário ou congênito. Quando a elevação da PIO ocorre sem uma doença ocular associada, denomina-se primário. O glaucoma secundário, por sua vez, é caracterizado pelo aumento da PIO em

decorrência de afecções oculares prévias como tumores, inflamações ou traumatismos. No congênito, o aumento da pressão está associado a anormalidades no segmento anterior e a elevação da PIO ocorre cerca de três meses após o nascimento (Gelatt, 1998).

O glaucoma primário é subdividido clinicamente em primário de ângulo aberto e primário de ângulo estreito (Miller, 1996; Gelatt, 1998). O glaucoma primário de ângulo aberto é a forma mais comum em humanos (Gómez, 1999) e a mais estudada, experimentalmente, em cães (Peiffer & Gelatt, 1980; Gelatt, 1998). Determinadas raças de cães apresentam riscos significativos para o desenvolvimento deste tipo de glaucoma, tais como Beagles, Poodles e Pinschers (Gelatt, 1972; Gelatt, 1976; Samuelson, 1989). O glaucoma primário dos Beagles, hereditário e autossômico recessivo, é o mais similar ao humano dentre todos os animais (Magrane, 1957; Gelatt, 1981).

O primário de ângulo estreito é aproximadamente oito vezes mais comum em cães que o de ângulo aberto (Magrane, 1957; Lovekin, 1964; Gelatt, 1981). É comumente observado no Cocker Spaniel (Magrane, 1957; Lovekin, 1964), Basset Hound, Chihuahua, Samoieda, São Bernardo e Schnauzer (Slatter & Erb, 1986; Kural et al., 1995; Gelatt, 1998). Segundo Kural et al. (1995) e Miller et al. (2000), os cães entre cinco a 10 anos de idade e as fêmeas apresentaram maior risco de desenvolvimento da doença. Manifesta-se, clinicamente, como uma elevação aguda de PIO e rápida perda da visão. Inicialmente a doença é unilateral, evoluindo geralmente para um processo bilateral em aproximadamente oito meses (Miller et al., 2000).

A apresentação do olho glaucomatoso canino pode variar consideravelmente, na dependência da atenção do proprietário, cronicidade da doença e magnitude da elevação da PIO (Gelatt, 1998; Martins, 1999). As manifestações clínicas iniciais do glaucoma incluem edema de córnea, lacrimejamento, hiperemia ocular, midríase e blefarospasmo; estes sinais clínicos podem estar associados a outras

doenças oftálmicas. Sinais patognomônicos como buphtalmia ou hidroftalmia, estrias corneanas, hiperreflexia retiniana e escavamento do nervo óptico podem ser observados no glaucoma crônico; porém nesta fase, o diagnóstico é tardio (Slatter, 1992).

Os pacientes glaucomatosos podem apresentar-se constantemente com congestão dos vasos episclerais. As anormalidades corneanas são reflexos da elevação da PIO; no glaucoma agudo ocorre disfunção do endotélio corneano (Mishima, 1982; Gelatt, 1991) e conseqüente edema corneano difuso devido à perda do estado de deturgescência. No estágio crônico, rupturas da membrana de Descemet promovem estrias corneanas (Gelatt, 1981; Gum, 1991). Outras alterações são: neovascularização, pigmentação estromal e ulcerações corneanas com perfuração ocular (Gelatt, 1991).

No trato uveal, as principais anormalidades secundárias ao glaucoma incluem midríase irresponsiva, atrofia do corpo ciliar e coróide. A midríase é causada por paralisia irídica, secundária a inibição do músculo esfíncter da íris. (Moses, 1981). A elevação da PIO aliada à alteração do suprimento sangüíneo do corpo ciliar, íris e coróide, podem determinar infarto, isquemia e eventual atrofia destas estruturas (Martin, 1977; Stamper, 1981; Sears, 1991). A atrofia progressiva da íris resulta no colapso do ângulo iridocorneano, predispondo o desenvolvimento de sinéquia anterior (Gelatt, 1991). No glaucoma secundário à uveíte, a sinéquia posterior pode produzir um bloqueio pupilar ao fluxo do humor aquoso, ocorrendo o acúmulo do fluido na câmara posterior formando a íris bombé (Brooks & Dziezyc, 1983). A isquemia e atrofia do corpo ciliar promovem a redução da produção do humor aquoso, podendo resultar em *phthisis bulbi* (Gelatt, 1991).

Alterações morfológicas e posicionais do cristalino podem ocorrer no olho glaucomatoso, resultando em catarata ou luxação do cristalino secundária à avulsão mecânica das zônulas lenticulares (Brooks & Dziezyc, 1983; Gelatt, 1991).

Os efeitos iniciais do aumento da PIO envolvem a camada interna da retina, especialmente as células ganglionares e nervo óptico (Gelatt, 1991). O exame do fundo do olho é de fundamental importância para o diagnóstico e prognóstico do glaucoma, sendo recomendada a oftalmoscopia direta e indireta (Kural et al., 1995). Os sinais clínicos associados à atrofia da retina incluem hiperreflexia tapetal, alterações vasculares, pigmentação peripapilar e escavamento do nervo óptico (Slatter, 1992; Gelatt, 1998).

Para a aferição da PIO, existem, a tonometria digital, a tonometria de indentação e a tonometria de aplanção. Dentre os tipos de tonômetro disponíveis, destacam-se os que utilizam a técnica de aplanção e indentação, sendo este último o mais recomendado na Oftalmologia Veterinária (Dziezyc et al., 1992; Gelatt, 1998).

A tonometria digital é um método estimado da avaliação da PIO, através da palpação do globo ocular com os dedos; é um método pouco preciso uma vez que depende da experiência clínica do examinador, proeminência relativa do globo ocular, cooperação do paciente e detecta somente grandes derivações da PIO (Slatter, 1992; Kural et al., 1995; Abrams, 2001).

A tonometria de indentação mede a depressão corneana promovida pelo aparelho, a qual está relacionada à PIO. O tonômetro de indentação de Schiotz, pelo seu baixo custo, ainda é um método empregado; entretanto, sua utilização requer anestesia tópica, cooperação do paciente e perpendicularidade de sua aplicação sobre a córnea (Kural et al., 1995). Segundo Slatter (1992), vários fatores interferem nas medidas da pressão, tais como o tamanho do olho, idade e compressão da jugular e do bulbo ocular durante o exame, culminando no aumento da PIO.

O tonômetro de aplanção mensura a PIO pela força requerida para aplanar uma área constante da região central da córnea (Priehs et al., 1990). Alguns tipos são empregados na Medicina Veterinária, como o

Tono-pen-XL (Mentor, Norwell, MA), modelo pneumatográfico 30 (Mentor, Norwell, MA) e o tonômetro Mackay-Marg, cuja produção é limitada (Gelatt, 1998). Estes tonômetros não sofrem interferência da rigidez ou das características dos tecidos como o de Schiotz, entretanto são sensíveis à retração palpebral, podendo obter pressões elevadas (Peiffer, 1992). Utilizando-se anestesia tópica, com o cão em estação ou sentado, pode-se obter facilmente várias medidas da PIO com o método de aplanção. A principal desvantagem destes aparelhos é o custo mais elevado, no entanto, são mais precisos em relação ao tonômetro de Schiotz.

Segundo Hessener et al. (1988) e Dziezyc et al. (1992), o Tono-pen apresenta a mesma efetividade na mensuração da PIO comparativamente ao Mackay-Marg, com vantagens de apresentar custo inferior, fácil manuseio e ser portátil. Priehs et al. (1990), Gelatt (1998) e Abrams (2001) afirmaram ser o aparelho de tonometria mais indicado na rotina Veterinária.

Os objetivos do tratamento do glaucoma são prevenção da lesão ao nervo óptico e preservação da função visual. A terapia atual do glaucoma é direcionada basicamente à redução da PIO (Gelatt, 1998; Gómez, 1999); no presente, este é o único fator de risco que pode ser identificado e tratado (Shields, 1998; Gómez, 1999).

O tratamento inicial para reduzir a PIO, geralmente, é procedido com monoterapia; entretanto, o glaucoma é uma doença progressiva e outras drogas, com mecanismos de ação diferentes, podem ser acrescentadas ou substituídas para obter controle adequado da pressão (Everitt & Avorn, 1990; Strohmaier et al., 1998). Além disso, estudos sugerem que, o tratamento profilático dos cães com glaucoma primário unilateral retarda o aparecimento da doença no segundo olho (Slatter & Erb, 1986; Gellat, 1991; Kural et al., 1995). No glaucoma secundário, a causa inicial deve ser determinada e, se possível, eliminada. O tratamento médico do glaucoma canino é muito importante, uma vez que os

tratamentos cirúrgicos mais indicados requerem terapia medicamentosa no pós-operatório (Gelatt, 1998; Abrams, 2001).

As técnicas cirúrgicas propostas para o tratamento do glaucoma são aplicadas diante do insucesso no tratamento medicamentoso e possui dois objetivos básicos: destruir o corpo ciliar ou facilitar a drenagem do humor aquoso. O tratamento cirúrgico para o glaucoma canino não tem apresentado sucesso por períodos prolongados, apenas reduzindo a PIO durante alguns meses (Gelatt, 1998). As técnicas de gonioimplantes e a ciclofotocoagulação a laser têm sido relatadas como as mais efetivas, mantendo a PIO em valores normais e preservando a função visual por maior período de tempo (Gibson, 1942; Moller et al., 1986; Gelatt et al., 1995; Herrera, 1995). Um período de dois a seis meses de efetividade é descrito para estas técnicas (Gelatt, 1998). Desta forma, a terapia médica contínua a ser um importante componente do tratamento do glaucoma (Willis et al., 2002).

Os fármacos utilizados no tratamento clínico do glaucoma objetivam diminuir a produção do humor aquoso ou aumentar sua drenagem (Miller et al., 1996; Marigo, 1997; Gelatt, 1998). Os principais e mais utilizados são os agentes hiperosmóticos, mióticos, adrenérgicos (β -bloqueadores e α -agonistas), prostaglandinas tópicas e inibidores da anidrase carbônica, que devem ser combinados em particular para cada paciente (Gelatt, 1998; Abrams, 2001; Willis et al., 2002).

Dentre as agentes *hiperosmóticos*, o manitol intravenoso e glicerina oral podem ser utilizados nos pacientes glaucomatosos agudos para reduzir a PIO rapidamente e restaurar a visão. Seu efeito é baseado na desidratação do vítreo; antes da redução dos seus efeitos, devem ser associados a outros fármacos (Abrams, 2001).

Muitos fármacos que agem de forma direta ou indireta no sistema nervoso autônomo são utilizados para reduzir a PIO; são eles os parassimpatomiméticos ou simpatomiméticos.

Os *mióticos*, como a pilocarpina e carbachol, aumentam o escoamento do humor aquoso devido à contração do músculo ciliar; no cão, o ligamento que promove esta contração é pouco desenvolvido; em decorrência disto este medicamento apresenta efeito limitado (Shields, 1998). Previamente à introdução dos β -bloqueadores tópicos, a pilocarpina era a terapia mais comumente prescrita para o glaucoma (Everitt & Avorn, 1990). Segundo Whitley et al. (1980), a pilocarpina na concentração de 0,5% é tão efetiva quanto na concentração de 8%, sendo que o efeito redutor máximo ocorre entre uma a quatro horas, entretanto, a exemplo de outros mióticos, a pilocarpina está freqüentemente associada a quemose e hiperemia conjuntival (Whitley et al., 1980), ainda é um fármaco eficaz, mas vem sendo substituído por outros com menores efeitos colaterais (Everitt & Avorn, 1990).

Os *antagonistas β -adrenérgicos* tópicos são os fármacos mais amplamente prescritos para o tratamento do glaucoma humano (Zimmerman, 1993; Rittenhouse et al., 1998; Shields, 1998; Gómez, 1999), podem ser seletivos, quando bloqueiam os receptores β_1 , como o betaxolol, ou não seletivos, bloqueiam os receptores β_1 e β_2 , como o maleato de timolol. Localmente são bem tolerados, podendo produzir uma redução da secreção lacrimal em humanos (Gómez, 1999).

Os receptores β -adrenérgicos foram encontrados na íris, corpo ciliar e malha trabecular de cães e gatos (Elena et al., 1987; Jampel et al., 1987). A elevada concentração destes receptores está localizada no corpo ciliar, onde os receptores β_2 são predominantes (Jampel et al., 1987).

O maleato de timolol reduz a PIO mais pela inibição da produção do humor aquoso (Coakes & Brubaker, 1985; MacLaughlin & Chiou, 1985) do que pelo aumento da drenagem (Zimmerman et al., 1977; Coakes & Brubaker, 1985); supõe-se que o timolol bloqueia os receptores β -adrenérgicos no processo ciliar e inibe a síntese da AMP cíclico, que é

parcialmente responsável pela produção do humor aquoso (Havener, 1983).

Segundo Wilkie & Latimer (1991) e Gelatt (1998) resultados inconstantes na queda da PIO de cães normais foram descritos e opiniões diferentes ainda existem em relação à eficácia destas drogas em pacientes caninos glaucomatosos. Gum et al. (1991) relataram que o timolol 0,5% não reduziu a PIO em cães clinicamente normais, entretanto, quando instilado duas vezes ao dia, diminuiu a PIO de cães glaucomatosos cerca de cinco a sete mmHg. Estes mesmos autores relataram que altas concentrações, como 2% ou 4%, em Beagles normotensos ou glaucomatosos, reduzem a PIO entre 10 a 15 mmHg. Entretanto, Wilkie & Latimer (1991) afirmaram que a redução média da PIO de cães clinicamente normais tratados com maleato de timolol 0,5% foi de 16,1% no olho tratado e 9% não tratado; em gatos clinicamente normais foi de 22.3% e 16.3%, respectivamente. Em humanos normotensos foi descrita redução de 32% (Coakes & Brubaker, 1985) e 28% em glaucomatosos entre duas a cinco horas após a administração da droga (Osmiod & McClellan, 2000). Dunham et al. (1994), após a administração tópica e sublingual do timolol, verificaram que, por ambas as vias, ocorreu uma redução significativa da PIO no olho contra-lateral devido à absorção sistêmica da droga. Krupin et al. (1997) descreveram que o timolol mostrou-se efetivo em olhos glaucomatosos de Beagles e macacos. O uso do maleato de timolol 0,5%, administrado duas vezes ao dia, é recomendado para pacientes caninos glaucomatosos (Gum et al., 1991; Wilkie & Latimer, 1991 e Gelatt, 1998).

Efeitos cardiopulmonares são descritos na literatura humana (Stralman et al, 1995, 1996). Em animais, tais efeitos também são descritos, sendo mais relevantes naqueles com menor massa corpórea (Brooks & Gillies, 1992).

Os β -bloqueadores tópicos ainda podem ser utilizados como terapia adjuvante com vários outros fármacos como os agonistas α_2

adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica tópicos e análogos da prostaglandina (Gellat, 1998; Willis et al, 2002).

Os *agonistas tópicos* não só diminuem a produção do humor aquoso como também aumentam a facilidade de saída através da via úveo-escleral (Gómez, 1999). Nesta classe, apraclonidina e brimonidina são indicadas (Toris et al., 1995; Diestelhorst, 1996); elas reduzem a PIO entre 10 a 15% e, portanto, podem ser utilizadas como terapia coadjuvante a outros fármacos (Willis et al, 2002). Em cães, a apraclonidina 0,5% causa uma redução máxima de 16% na PIO (Miller et al., 1996). A brimonidina a 0,2% é utilizada nos casos de intolerância ou contra indicação dos β -bloqueadores (Willis et al, 2002).

Outras classes de medicamento disponíveis são as *prostaglandinas tópicas* (Camras et al., 1996). Dentre estas, destacam-se o latanoprost 0,005%. Seu mecanismo de ação facilita a saída do humor aquoso através da via uveoescleral. As prostaglandinas reduzem a PIO de cães, gatos, macacos e coelhos (Lee et al., 1984; Groeneboer et al., 1989; Poyer et al., 1992; Bito et al., 1997; Studer et al., 2000). Studer et al. (2000) relataram uma redução na PIO de 25% em cães clinicamente normais. Segundo Camras et al. (1996) e Studer et al. (1998), tem-se pouca experiência com a droga e desconhece-se sua ação em longo prazo, pode ser utilizada como monoterapia ou em associação a outras drogas.

O uso dos *inibidores da anidrase carbônica* (IAC) orais começou durante os anos 50 com a acetazolamida (Piper, 1997), que se mostrou um eficaz redutor da PIO, após administração sistêmica em humanos (Becker, 1954) e cães (Gelatt et al., 1979). Esses agentes suprimem a produção de humor aquoso por meio da redução da anidrase carbônica, que está presente em elevada concentração no tecido ocular (Becker, 1954). Gelatt et al. (1979) avaliaram o efeito redutor da PIO determinado pela acetazolamida, diclorfenamida e metazolamida em Beagles normais e glaucomatosos; observaram uma redução máxima da PIO de 24,2% nos

normotensos e 28,7% nos glaucomatosos. Segundo os autores, estes medicamentos são potentes redutores da PIO, sendo que essa redução foi maior nos glaucomatosos, a metazolamida reduziu a PIO com dosagens menores relativamente a acetozolamida e diclorfenamida (Gelatt & MacKay, 2001). Os IAC orais estão associados com numerosos efeitos adversos sistêmicos que podem reduzir a adesão do paciente à terapia em até 50% (Strohmaier et al, 1998). Entre esses efeitos colaterais está uma síndrome caracterizada por mal-estar, fadiga, acidose metabólica, anorexia e sintomas gastrintestinais (Piper, 1997); estes últimos são os mais relatados em cães (Abrams, 2001) e os que limitam seu uso, principalmente, em pacientes com idade avançada, ou seja, os mais acometidos pelo glaucoma (Slatter & Erb, 1986).

Os IAC tópicos reduzem a PIO, devido a um efeito local; esta conclusão foi baseada em experimentos que demonstraram que a administração unilateral em concentrações apropriadas causa uma redução da PIO unilateral (Maren et al., 1983; Lewis et al., 1984). Segundo Eller & Schoenwald (1984) e Putnam et al. (1987) a administração tópica causou o acúmulo da droga no corpo ciliar e alterações bioquímicas no humor aquoso, incluindo redução do pH, aumento da concentração de ácido ascórbico e redução dos níveis de bicarbonato (Bar-Ilan et al., 1984; Friedman et al., 1985).

Os primeiros IAC tópicos a demonstrarem eficácia como monoterapia e terapia adjunta no tratamento de pacientes glaucomatosos foram os MK 927, MK 417 e MK 507 (dorzolamida) (Maren, 1987; Lippa et al., 1992). Segundo King et al. (1991), os dois últimos fármacos reduziram a PIO em cães normais e glaucomatosos.

A dorzolamida foi introduzida na oftalmologia e rapidamente utilizada na terapia de pacientes glaucomatosos caninos (Gelatt, 1998). O bicarbonato nos cães, assim como nos humanos, é o ânion chave para a redução da produção do humor aquoso causada pela administração da dorzolamida (Zimmerman et al., 1976), que apresenta o mesmo

mecanismo de ação dos inibidores da anidrase carbônica orais (Piper, 1997). A administração da dorzolamida 2% resulta em uma concentração suficiente no aquoso para inibir a anidrase carbônica no epitélio ciliar durante duas horas (Friedland & Maren, 1994; Pfeiffer, 1997). Os IAC tópicos foram considerados um grande avanço na oftalmologia, pois reduzem a PIO sem os efeitos sistêmicos dos inibidores orais (Centonfanti et al., 1997; Heijl et al., 1997; Abrams, 2001); a tolerância local é boa, podendo produzir ardor ou blefarconjuntivites (Sugrue et al, 1990; Abrams, 2001). São efetivos como medicação isolada e adicional, porém tem se mostrado menos efetivos que a acetazolamida oral na redução da PIO de pacientes humanos (Maren et al, 1997).

Cawrse et al. (2001) relataram que a dorzolamida reduziu a PIO significativamente entre 30 minutos a seis horas após sua administração em cães normotensos, a redução mínima foi de 18,2% uma hora após sua instilação e a máxima foi de 24,3% após três horas. Em humanos, esta redução variou entre 17 a 28% (Lippa et al., 1992; Wilkerson et al., 1993; Le et al., 1999; Schmitz et al., 1999) e nos macacos esta redução foi de 19% (Wang et al., 1991).

Segundo Gelatt et al. (1979), King et al. (1991) e Gelatt & Brooks (1999), cães glaucomatosos têm uma maior redução da PIO quando comparado a cães normotensos. Gelatt (1991) relatou que a dorzolamida reduz a PIO em 20 a 30% após quatro a oito horas em cães glaucomatosos. King et al. (1991), utilizando o MK-927, em um estudo de dose única em Beagles normais e glaucomatosos, relataram a absorção sistêmica do medicamento e subsequente redistribuição do fármaco. Gallo (2003) verificou redução máxima de PIO em cães machos de 33,1% após duas horas e em fêmeas de 24,8% após quatro horas; o autor verificou efeito redutor no olho contra-lateral.

Segundo Gelatt & MacKay (2001), a dorzolamida 2% administrada duas vezes ao dia reduz a PIO em cães normais e glaucomatosos e três vezes ao dia é recomendada para o seu efeito máximo; pode ser utilizada

como único fármaco quando existem contra-indicações para a utilização dos β -bloqueadores (Strahlman et al., 1995; Strahlman et al., 1996) ou associados a eles mesmos ou a outros hipotensores (Laibovitz et al., 1996; Strahlman et al., 1996). É considerada como um dos agentes mundiais mais comumente conhecidos como terapia adicional (Strohmaier et al., 1998). Frequentemente, os IAC tópicos são associados ao timolol, pilocarpina, epinefrina e mióticos (Gelatt, 1998).

Os efeitos da associação *timolol/dorzolamida* são aditivos e podem manter a PIO nos valores normais durante um período de tempo maior (Strahlman et al., 1995, 1996). Esses efeitos aditivos são observados no fluxo do humor aquoso e na pressão intra-ocular (Wayman et al., 1997). Conseqüentemente, seu uso concomitante resulta em maior efeito redutor da PIO comparativamente ao uso de qualquer uma destas medicações administradas como monoterapia (MSD – Brasil, 2002).

Embora a dorzolamida e timolol sejam absorvidos na circulação sistêmica após administração ocular tópica independente, as duas drogas alcançam níveis sistêmicos baixos. Como resultado, os efeitos colaterais sistêmicos associados com os IACs e os β -bloqueadores orais são em grande parte evitados (MDS-Brasil, 2002). Em coelhos, as concentrações da dorzolamida e timolol na córnea, humor aquoso e corpo ciliar foram semelhantes após a instilação das drogas individualmente ou associadas (Sugrue et al., 1990).

Esta associação medicamentosa reduz a PIO de humanos glaucomatosos em 25% (Wayman et al., 1997) e 22% (Hutzelman et al., 1998). Strohmaier et al. (1998) avaliaram a eficácia da combinação fixa e associação do cloridrato de dorzolamida 2% e maleato de timolol 0,5%; observaram que, após três meses houve uma redução de 20% em ambos os tratamentos. Os autores relataram que a combinação fixa, administrada duas vezes ao dia, apresentou efeito hipotensor comparável a dorzolamida 2%, três vezes ao dia, adicionada ao timolol 0,5%, duas vezes ao dia. Ambos os regimes produziram reduções significantes da

PIO nos humanos. Segundo Clineschmidt et al. (1998), em humanos a combinação tem um efeito redutor da PIO maior do que ambos, dorzolamida e timolol, administrados como monoterapia. Entretanto, Willis et al. (2001) relataram que a combinação dorzolamida/timolol não causa um efeito redutor adicional da PIO quando comparada com a monoterapia com a dorzolamida em eqüinos.

A boa tolerabilidade é especialmente importante no que diz respeito aos fármacos utilizados em uma afecção crônica como o glaucoma, no qual é requerido tratamento vitalício para prevenir maior deterioração do campo visual (Sthromaier et al, 1998). Uma alta incidência de efeitos colaterais pode levar à descontinuidade dos medicamentos. A terapia com múltiplos fármacos e esquemas posológicos complicados também pode afetar adversamente a adesão ao tratamento (Strahlman et al., 1995; Strahlman et al., 1996). A combinação fixa pode auxiliar na resposta do tratamento, pela redução do número de doses diárias e simplificação do regime de dosagens. MacKean et al. (1983) observaram que nos pacientes humanas várias doses diárias são mais facilmente esquecidas do que uma aplicação de manhã e outra à noite.

Segundo Gelatt (1998), o sucesso de ambos os tratamentos, médico ou cirúrgico para o glaucoma, sozinho ou associados, ainda necessita de pesquisas.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados 60 cães (*Canis familiaris*, Linnaeus, 1758), sem raça definida, sendo 30 fêmeas e 30 machos, com idade entre dois e seis anos e peso variando de 10 a 15 Kg, provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Para a composição dos grupos, foram selecionados animais sadios por meio de avaliação clínica e submetidos ao exame oftálmico, fundamentado no teste de produção de lágrima pelo método de Schirmer¹, biomicroscopia em lâmpada de fenda², teste de fluoresceína³, tonometria de aplanação⁴ e oftalmoscopia monocular direta⁵. Uma vez selecionados, os cães foram identificados e mantidos em jaulas, durante todo o dia do experimento com água potável e ração comercial⁶ *ad libitum*. Ao término do experimento, retornaram ao canil central.

3.2 Ambiente de experimentação

O estudo foi conduzido na sala de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP - Campus Botucatu, tendo início às 7:00 e término às 16:00 horas. As medições da PIO, foram aferidas sob as mesmas condições de luminosidade (400 - 500 Lux⁷) e temperatura entre 22 - 28°C⁸, necessárias para o adequado funcionamento do tonômetro (Mentor, 1999). Antes de cada aferição, os animais foram mantidos na sala durante cerca de dez minutos com o objetivo de adaptação às condições ambientais.

¹ Teste de Schirmer, Ophthalmos, São Paulo, SP, Brasil.

² SL-450, Nidek Co., Japan.

³ Fluoresceína, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda, Guarulhos, SP, Brasil.

⁴ Tonopen XL, Mentor Inc, Norwell, Mass., USA.

⁵ 71000-C, Welch Allyn, Ontário, Canadá.

⁶ Socil Guyomarc'H Ind. Com. Ltda. – Descalvado - SP

⁷ Luxímetro Lutron – LX 102

⁸ Hygroterm Thermo/Hygrometer by TFA/Germany

3.3 Grupos experimentais

Os 60 cães foram distribuídos em três grupos (G) aleatórios de 20 animais, constituídos por 10 machos e 10 fêmeas. No GT, (grupo timolol) foi estudada a ação do maleato de timolol 0,5%⁹ na pressão intra-ocular dos cães; no GD (grupo dorzolamida), do cloridrato de dorzolamida 2%¹⁰ e no GTD, (grupo timolol e dorzolamida) efeito da associação fixa do maleato de timolol 0,5% e cloridrato de dorzolamida 2%¹¹ na PIO. Em todos os grupos a aferição da PIO foi realizada em ambos os olhos, sendo denominados subgrupo esquerdo (e) para os olhos que receberam os diferentes fármacos a serem testados e subgrupo direito (d), para os olhos que não receberam nenhum colírio.

3.4 Protocolo experimental

Em todos os grupos, a mensuração da PIO foi realizada em ambos os olhos de cada animal, após instilação prévia do colírio de cloridrato de proximetacaína 0,5%¹², utilizando tonômetro de aplanação¹³ (Gelatt,1991; Mentor, 1999). No olho esquerdo foi aplicado o colírio contendo o fármaco a ser testado, maleato de timolol, cloridrato de dorzolamida ou associação de ambos, de acordo com o grupo experimental. Este foi denominado “olho teste”.

Foram realizadas três medidas seqüenciais da PIO em cada momento, sendo que a média aritmética dos três resultados obtidos, com desvio padrão de 5%, foi considerada como o valor da PIO.

A aferição da PIO foi realizada, em ambos os olhos, nos seguintes momentos de avaliação: uma hora antes (M0) e uma após a instilação (M1) de uma única gota do fármaco em análise no olho esquerdo, e ainda, duas (M2), quatro (M4), seis (M6) e oito horas (M8) após a instilação.

⁹ Timolol- Allergan-Frumtost

¹⁰ Trusopt - Merk - Sharp & Dohme

¹¹ Cosopt- Merck – Sharp & Dohme

¹² Anestalcon - Alcon

¹³ Tonopen XL Mentor

3.5 Análise estatística

A comparação entre os momentos foi realizada pela Análise de medidas repetidas (Zar, 1996) em cada grupo, ao nível de 5% de significância. Foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) para comparação, em média, da variação relativa da PIO entre grupos em cada momento.

Para comparação da redução entre olho direito e esquerdo foi aplicado o teste t de Student, para amostras pareadas, em cada momento, também ao nível de 5% de significância.

A variação da pressão pelos três tipos de fármacos avaliados, nos diferentes momentos após instilação, foram comparados, utilizando-se a variável X_i , correspondente a Redução relativa da PIO em cada momento (M_i) definida por: $X_i = \frac{M_i - M_0}{M_0}$

M_0

onde:

M_0 = PIO no momento antes

M_i = PIO no momento i ($i=1$ hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas e 8 horas após a instilação do colírio teste)

3.6 Aspectos éticos

O projeto foi submetido à análise e aprovado pela Câmara de Ética em experimentação animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – Unesp – Campus de Botucatu.

5 RESULTADOS

Os resultados da variação da pressão intra-ocular foram apresentados separadamente, observando-se a ação dos diferentes fármacos utilizados para cada grupo, nos olhos esquerdos e direito; a seguir, a comparação entre os olhos esquerdos e direitos e entre os grupos nos diferentes momentos.

5.1 COMPARAÇÕES ENTRE MOMENTOS

5.1.2 Grupo Timolol

A análise dos resultados apresentado na Tabela 1 e Figura 1, demonstrou que o olho esquerdo, que recebeu a instilação do timolol, apresentou redução significativa da PIO em função do tempo, nos diferentes momentos de avaliação em relação ao M0.

Com relação ao olho direito, que não recebeu tratamento, houve redução significativa da PIO em função do tempo a partir do M2, ou seja, duas horas após a instilação do fármaco no olho contra-lateral.

Os valores da PIO não retornaram ao valor inicial em nenhum dos subgrupos (esquerdo e direito) estudados até as oito horas de observação, sendo no GTe observado um valor mínimo de 11,07 mmHg e no GTd, 13,26 mmHg .

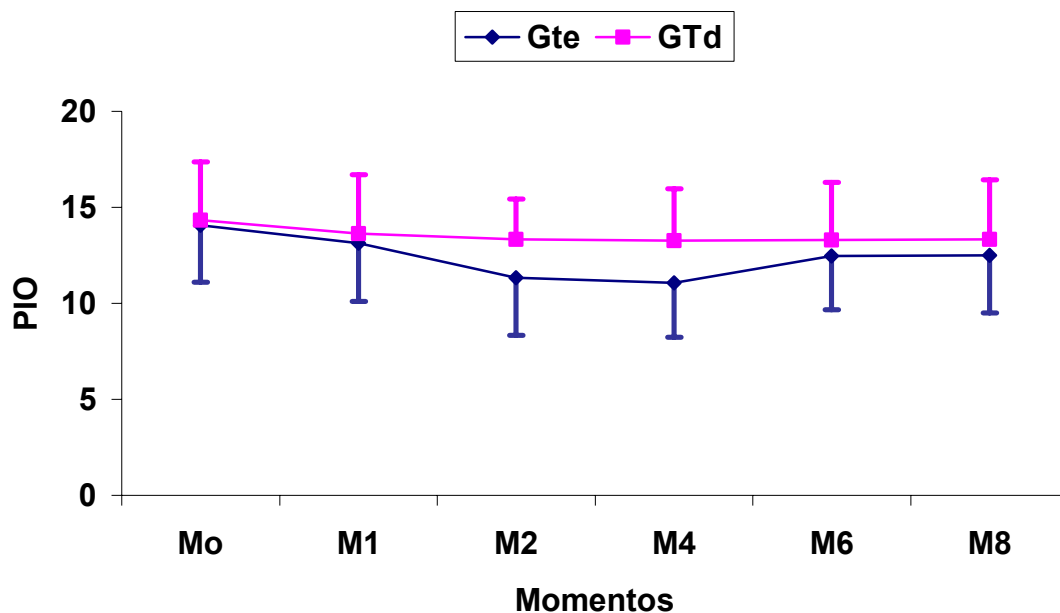
Tabela 1: Médias e desvio padrão da pressão intra-ocular em ambos os olhos (mmHg) para o grupo Timolol nos diferentes momentos de avaliação.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)					
	0	1	2	4	6	8
GTe	14,08 A*	13,13 BD	11,34 CD	11,07 C	12,48 B	12,51 B
	±2,98	±3,03	±3,01	±2,84	±2,80	±3,00
GTd	14,33 A	13,65 AB	13,35 B	13,26 B	13,30 B	13,35 B
	±3,04	±3,05	±2,90	2,70	±2,99	±3,07

GTe – Grupo Timolol , olho esquerdo

GTd – Grupo Timolol , olho direito (não-tratado)

*médias seguidas de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas (P<5%) em cada grupo.



GTe- grupo timolol, olho esquerdo.
GTd-grupo timolol, olho direito (não-tratado).

Figura 1: Representação gráfica dos valores médios da pressão intraocular (mmHg) nos diferentes momentos para o grupo Timolol.

5.1.3 Grupo Dorzolamida

No grupo dorzolamida, apresentado na Tabela 2 e Figura 2, observou-se que tanto o olho esquerdo (olho teste) quanto o olho direito apresentaram uma redução significativa da PIO em função do tempo, nos diferentes momentos de avaliação. Os valores da PIO no olho esquerdo, não retornaram ao valor inicial até as oito horas de observação, entretanto no GDd não houve diferença estatística significativa entre o M0 e o M8.

No GDe, um valor mínimo da PIO de 10,98 mmHg foi obtida após quatro horas da administração e no GDd, 11,73 mmHg no mesmo momento de observação.

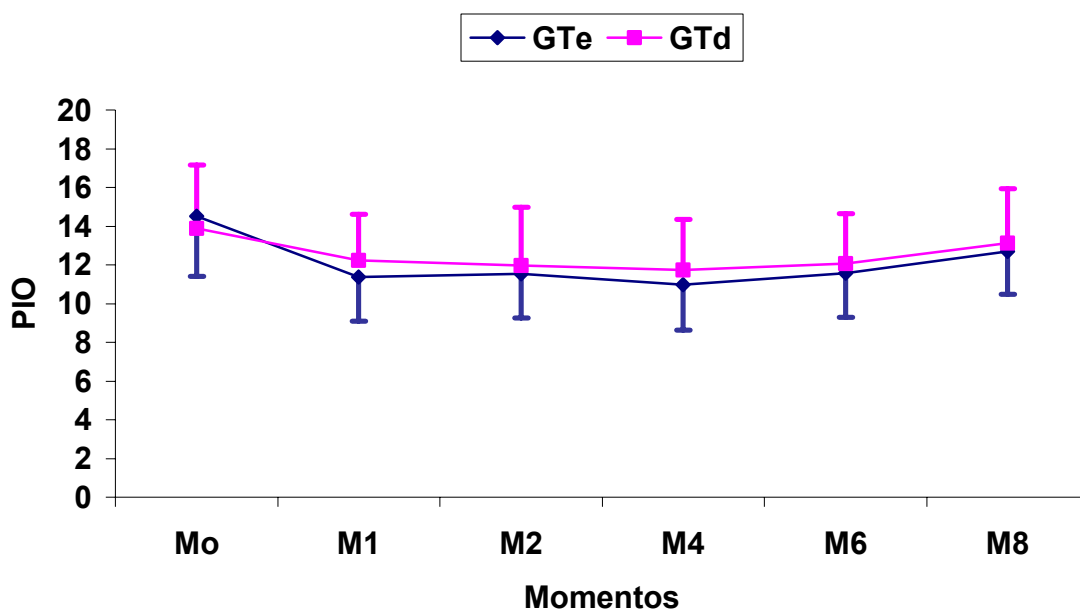
Tabela 2: Médias e desvio padrão da pressão intra-ocular em ambos os olhos (mmHg) para o grupo dorzolamida nos diferentes momentos de avaliação.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)					
	0	1	2	4	6	8
GDe	14,50 A*	11,38 BC	11,55 BC	10,98 C	11,56 BC	12,68 B
	±3,09	±2,29	±2,30	±2,35	±2,27	±2,21
GDd	13,88 A	12,23 BC	11,98 BC	11,73 B	12,08 BC	13,11 AC
	±3,28	±2,38	±2,99	±2,63	±2,57	±2,82

GDe – Grupo Dorzolamida, olho esquerdo

GDd – Grupo Dorzolamida , olho direito (não-tratado).

*médias seguidas de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas (P<5%) em cada subgrupo



GDe-grupo dorzolamida, olho esquerdo.

GDd-grupo dorzolamida, olho direito (não-tratado).

Figura 2: Representação gráfica dos valores médios da pressão intra-ocular (mmHg) nos diferentes momentos para o grupo Dorzolamida.

5.1.4 Grupo Timolol / Dorzolamida

Houve redução significativa da PIO (Tabela 3 e Figura 3), nos diferentes momentos de avaliação, quando comparada ao M0 no GTDe. Entretanto, no GTDd, esta redução foi observada quando comparado o M0 até o M4.

A menor pressão intra-ocular observada foi de 9,35 mmHg após duas horas da administração do fármaco no GTDe e de 10,17 mmHg, após uma hora da administração, no GTDd.

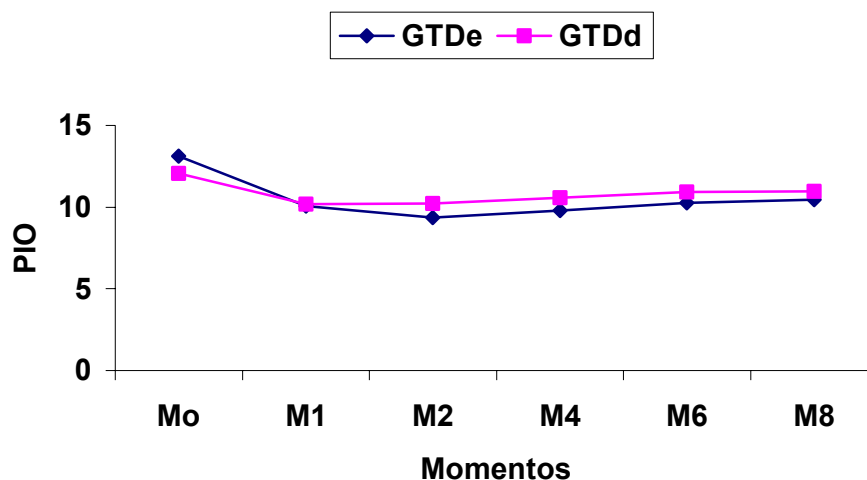
Tabela 3: Médias e desvio padrão da pressão intra-ocular em ambos os olhos (mmHg) para o grupo timolol/dorzolamida nos diferentes momentos de avaliação.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)					
	0	1	2	4	6	8
GTDe	13,13 A*	10,05 B	9,35 B	9,80B	10,27 B	10,45 B
	±3,38	±2,22	±2,12	±2,29	±2,21	±2,46
GTDd	12,08A	10,17 B	10,22 B	10,58 B	10,93 AB	10,97AB
	±3,51	±2,72	±2,77	±2,32	±2,21	±2,60

GTDe – Grupo Timolol/Dorzolamida , olho esquerdo

GTDd – Grupo Timolol/Dorzolamida , olho direito (não-tratado)

*médias seguidas de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas (P<5%) em cada subgrupo.



GTDe-grupo timolol/dorzolamida, olho esquerdo.

GTDd-grupo timolol/dorzolamida, olho direito (não-tratado).

Figura 3: Representação gráfica dos valores médios da pressão intra-ocular (mmHg) nos diferentes momentos para o grupo Timolol/Dorzolamida.

5.2 COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS RELATIVOS DA PRESSÃO INTRA-OCULAR ENTRE OS OLHOS DIREITO E ESQUERDO.

A variação média percentual da PIO em relação ao valor inicial foi utilizada para a comparação entre subgrupos.

5.2.1 Grupo Timolol

Analisando-se os dados, apresentados na Tabela 4 e Figura 4, observou-se redução significativa da PIO, do olho esquerdo em relação ao direito nos momentos um, dois, quatro.

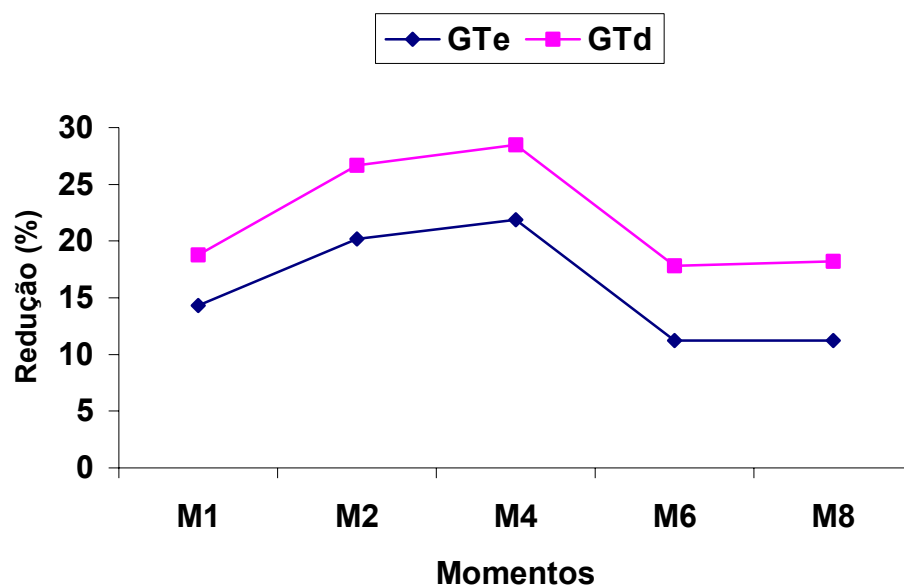
Tabela 4: Comparação dos valores médios relativos (%) da PIO entre os olhos direito e esquerdo, nos diferentes momentos de avaliação para o Grupo Timolol.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)				
	1	2	4	6	8
GTe	14,3b*	20,2b	21,9b	11,2a	11,2a
GTd	4,5a	6,5a	6,6a	6,6a	7,0a

GTe – Grupo Timolol , olho esquerdo

GTd – Grupo Timolol , olho direito (não-tratado)

*médias relativas da PIO seguidas de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas ($P < 5\%$) entre os olhos direito e esquerdo, em cada momento.



GTe-grupo timolol, olho esquerdo.

GTd-grupo timolol, olho direito (não-tratado).

Figura 4: Representação gráfica dos valores médios relativos da pressão intra-ocular dos olhos direito e esquerdo, nos diferentes momentos de avaliação para o grupo Timolol.

5.2.2 Grupo Dorzolamida

Segundo os dados, apresentados na Tabela 5 e Figura 5, observou-se diferença estatística, quando comparado os olhos direito e esquerdo em todos os momentos avaliados.

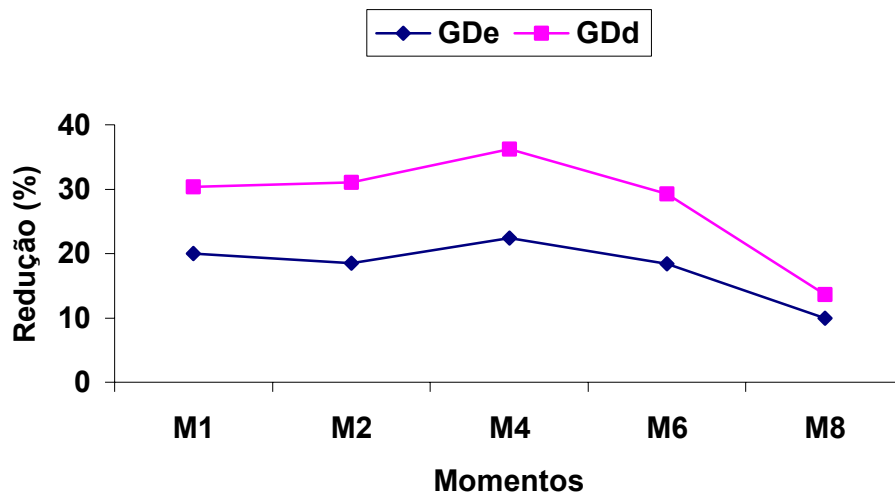
Tabela 5: Comparação dos valores médios relativos da PIO entre os olhos direito e esquerdo, nos diferentes momentos de avaliação para o Grupo Dorzolamida.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)				
	1	2	4	6	8
GDe	20b	18,5b	22,4b	18,4b	10,0b
GDd	10,3a	12,5 a	13,8 a	10,9 a	3,65 a

GDe – Grupo Dorzolamida , olho esquerdo

GDd – Grupo Dorzolamida , olho direito (não-tratado)

*médias relativas da PIO seguidas de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas ($P < 5\%$) entre os olhos direito e esquerdo, em cada momento.



GDe-grupo dorzolamida, olho esquerdo.

GDT-grupo dorzolamida, olho direito (não-tratado).

Figura 5: Representação gráfica da comparação entre os valores médios relativos da pressão intra-ocular nos olhos direito e esquerdo, segundo os diferentes momentos de avaliação para o grupo Dorzolamida.

5.2.3 Grupo Dorzolamida/Timolol

Com relação aos valores observados no grupo Dorzolamida/Timolol, Tabela 6 e Figura 6, evidenciou-se redução estatística significativa da PIO do olho esquerdo em relação ao direito, em todos os momentos de avaliação.

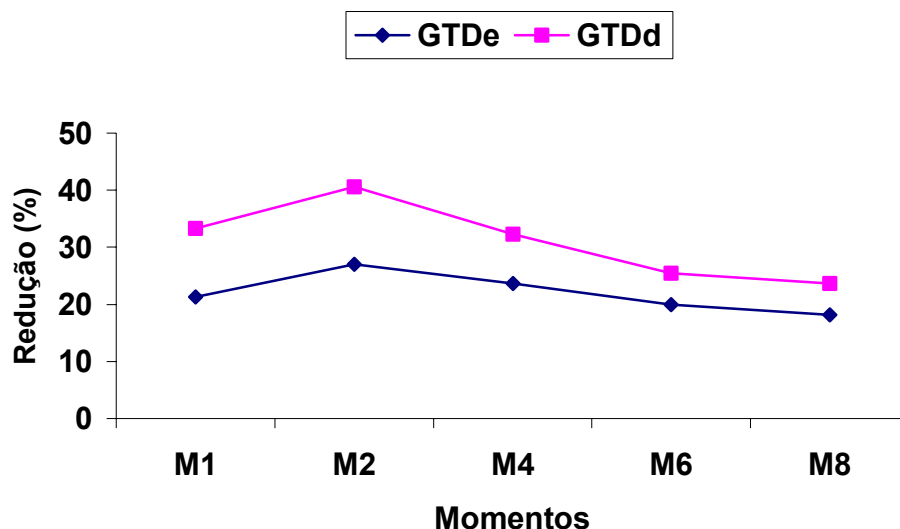
Tabela 6: Comparação dos valores médios relativos (%) da PIO entre os olhos direito e esquerdo, no diferentes momentos de avaliação para o Grupo Timolol/Dorzolamida.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)				
	1	2	4	6	8
GTDe	21,3 b	27 b	23,7 b	19,9 b	18,2 b
GTDd	12,0 a	13,6 a	8,6 a	5,5 a	5,4 a

GTDe – Grupo Timolol/Dorzolamida , olho esquerdo

GTDd – Grupo Timolol/Dorzolamida , olho direito (não-tratado)

*médias relativas da PIO seguidas de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas ($P < 5\%$) entre os olhos direito e esquerdo, em cada momento.



GTDd-grupo timolol/dorzolamida, olho direito.

GTDe-grupo timolol/dorzolamida, olho esquerdo (não-tratado).

Figura 6: Representação gráfica dos valores médios relativos da pressão intra-ocular nos olhos direito e esquerdo, segundo os diferentes momentos de avaliação para o grupo Timolol/Dorzolamida.

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS DA VARIAÇÃO MÉDIA RELATIVA DA PRESSÃO INTRAOCULAR NOS DIFERENTES MOMENTOS DE AVALIAÇÃO.

A análise estatística propiciou determinar a variação média percentual da PIO em relação ao valor inicial para a comparação entre grupos. A comparação da PIO foi determinada em função dos momentos e grupos; os resultados estão apresentados nas Tabelas e Figuras 7 e 8, respectivamente para o olho esquerdo e direito.

5.3.1 Olho Esquerdo

Analizando-se os dados, apresentados na Tabela 7 e Figura 7, observou-se maior redução percentual da PIO, estatisticamente significativa, entre os grupos timolol e dorzolamida, e o grupo timolol/dorzolamida em relação ao timolol após uma e seis horas da instilação dos colírios. Nas duas horas e quatro horas, diferença estatística significativa não foi observada entre nenhum dos três grupos em relação ao olho teste. No último momento de avaliação, não houve diferença estatística entre os três grupos, entretanto o percentual de redução da

combinação timolol/dorzolamida, 18%, destacou-se em relação aos grupos timolol e dorzolamida.

Nos momentos dois e quatro, ou seja, os de maior redução percentual da PIO, uma diferença estatística significativa não foi observada entre os grupos, entretanto uma redução maior da dorzolamida e da associação dos colírios foi notada em relação ao timolol nos momentos um e seis.

No momento dois, a redução máxima observada da PIO no grupo timolol/dorzolamida foi 27%. No momento quatro, ocorreu a redução máxima da PIO no grupo timolol com 21,9% e no grupo dorzolamida com 22,4%.

Tabela 7: Tabela representativa dos valores médios relativos (%) da PIO, segundo grupos e momentos para olho esquerdo.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)				
	1	2	4	6	8
GTe	14,3a*	20,2a	21,9a	11,2a	11,2 a
GDe	20b	18,5a	22,4a	18,4b	10,0 a
GTDe	21,3b	27a	23,7a	19,9b	18,2 a

GTe – Grupo Timolol , olho esquerdo

GDe – Grupo Dorzolamida , olho esquerdo

GTDe – Grupo Timolol/Dorzolamida , olho esquerdo

*valores seguidos de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas ($P < 5\%$), em cada momento.

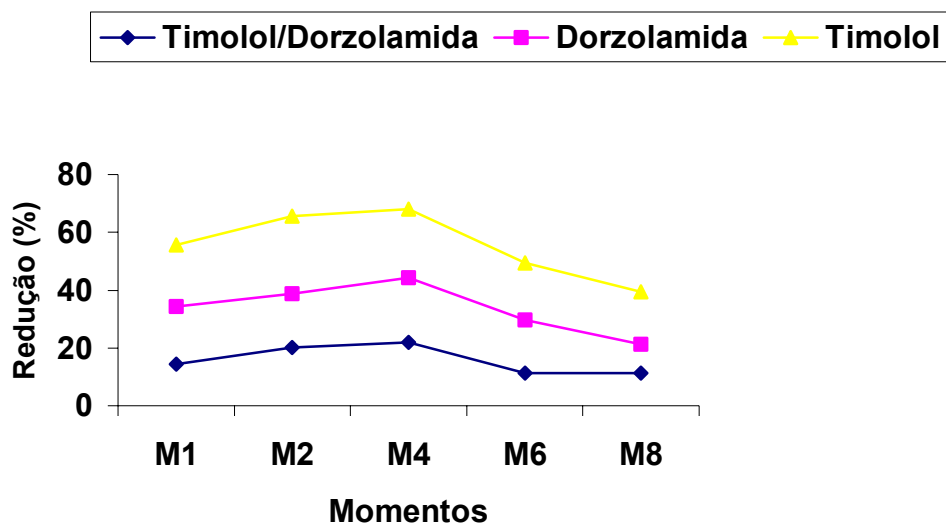


Figura 7: Representação gráfica dos valores médios relativos da pressão intraocular, nos diferentes momentos após a administração dos colírios (maleato de timolol, acetato de dorzolamida e a combinação de ambos) no olho esquerdo.

5.3.2 Olho Direito

Analisando-se os dados apresentados (Tabela 8 e Figura 8), observou-se diferença estatística no percentual de redução da PIO entre os grupos timolol com os grupos dorzolamida e grupo timolol/dorzolamida apenas no momento um.

Nas duas e quatro horas, uma diferença estatística significativa não foi observada entre nenhum dos três grupos em relação ao olho que não recebeu o colírio. Entretanto, o percentual de redução dos grupos dorzolamida e dorzolamida/timolol apresentou quase o dobro de redução em relação ao timolol no momento dois; no momento quatro tal fato também foi observado entre os grupos Dorzolamida e Timolol. Às seis e oito horas, não foi observada nenhuma diferença estatística significativa entre os três grupos.

Tabela 8: Tabela representativa dos valores médios relativos (%) da PIO, segundo os grupos e momentos para o olho direito.

Subgrupos	MOMENTOS (horas)				
	1	2	4	6	8
GTd	4,5a	6,5a	6,6a	6,6a	7,0a
GDd	10,3b	12,5a	13,8a	10,9a	3,65a
GTDD	12,0b	13,6a	8,6a	5,5a	5, 4a

GTd – Grupo Timolol , olho direito

GDd – Grupo Dorzolamida , olho direito

GTDD – Grupo Timolol/Dorzolamida , olho direito

*valores seguidos de pelo menos uma letra igual indicam diferenças não significativas ($P < 5\%$), em cada momento.

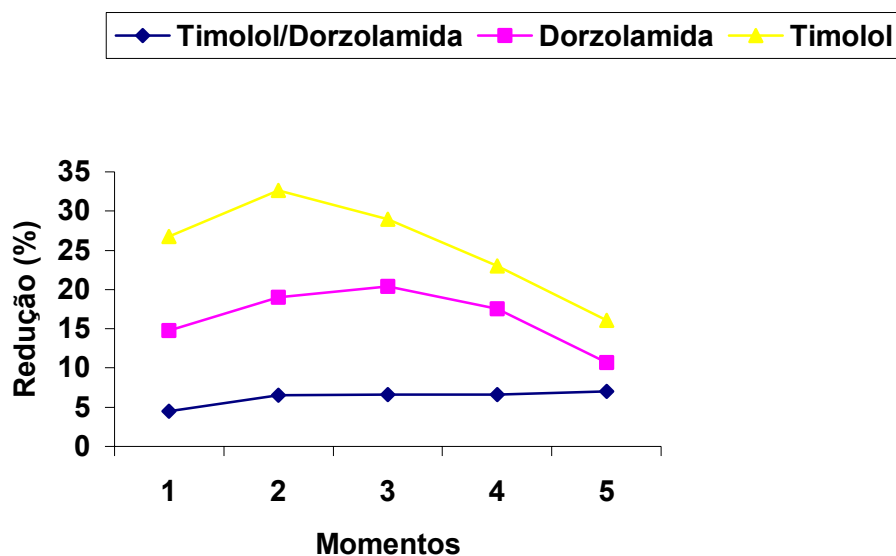


Figura 8: Representação gráfica dos valores médios relativos da pressão intraocular, nos diferentes momentos após a administração dos fármacos (maleato de timolol, cloridrato de dorzolamida e a combinação de ambos) no olho direito.

6 DISCUSSÃO

A pressão intra-ocular elevada é o principal fator de risco para lesão ao nervo óptico no glaucoma e subsequente perda visual ou cegueira. O tratamento da PIO elevada, esteja esta associada ou não com lesão do nervo óptico e campo visual, é amplamente utilizado, constituindo-se a base para da terapia anti-glaucomatosa (Clineschmidt et al., 1998; Gelatt, 1998; Gómez, 1999). A terapia médica contínua é um importante componente do tratamento para o glaucoma, uma vez que a redução da PIO pode ser mantida somente com a medicação tópica (Gelatt, 1991; Gelatt 1998). Na Medicina Veterinária, essa terapia merece destaque ainda maior, pois avanço nos procedimentos cirúrgicos, que aumentam o fluxo de drenagem do humor aquoso, ainda encontra-se em desenvolvimento. Segundo Gelatt (1991, 1998), os procedimentos cirúrgicos apresentam cerca de 30% a 50% de sucesso na redução da PIO e muitas vezes precisam ser associados ao controle médico. Willis et al. (2002) relataram que, apesar dos avanços nas cirurgias cicloablativas e procedimentos que aumentam o fluxo do humor aquoso tenham melhorado a possibilidade para tratar o glaucoma nos pequenos animais, a terapia médica contínua a ser um importante componente no tratamento do glaucoma.

A principal vantagem da medicação tópica é a diminuição da incidência dos efeitos colaterais sistêmicos. Segundo MSD Brasil (2002), os inibidores da anidrase carbônica tópicos representam uma promessa imediata no controle de diversas formas de apresentação do glaucoma. Gallo (2003) relatou a carência de informações na Veterinária relacionadas à dorzolamida, assim como enfatizou a ampla utilização de dados extrapolados da Medicina Humana; com relação ao

efeito da associação dorzolamida/timolol, isso também foi notado, sendo encontrado na literatura consultada apenas um artigo referente a sua utilização em eqüinos. Willis et al. (2002) relataram que a extrapolação de dados humanos a respeito da eficácia de fármacos tópicos, entre as espécies, não é recomendada devido às variações na anatomia ocular e farmacocinética das drogas que podem afetar a reabsorção do fármaco e a resposta tissular alvo.

Devido ao fato da hipertensão ou glaucoma serem doenças crônicas progressivas, o tratamento requer mais do que uma medicação para o controle da PIO. Como terapia adjuvante ao timolol, a dorzolamida promove redução adicional da PIO e, geralmente, é bem tolerada no homem e nos animais (Strahlman et al., 1995; Strahlman et al., 1996; Hutzelmann et al., 1998). A dorzolamida e timolol reduzem a PIO por diminuição da produção do humor aquoso, entretanto, o fazem por diferentes mecanismos (Strahlman et al., 1995; Strahlman et al., 1996).

O sucesso do tratamento médico requer drogas capazes de reduzir a PIO por longos períodos com mínimos efeitos colaterais (MSD Brasil, 2002). O teste de segurança pré-clínico da dorzolamida em cães não revelou nenhum efeito colateral notável (Hutzelmann et al., 1998). No presente trabalho não foram observados efeitos tópicos indesejáveis com o uso do maleato de timolol 0,5% e cloridrato de dorzolamida 2% como, desconforto e hiperemia conjuntival, logo após a sua utilização, como citado na literatura humana (Lippa et al., 1992; Abrams, 2001); entretanto, no presente trabalho apenas uma gota do colírio foi utilizada. Clineschmidt et al. (1998) relataram que a associação timolol/dorzolamida mostrou boa tolerabilidade, assim como Gallo (2003),

utilizando a dorzolamida 2% em cães, semelhante ao observado no presente estudo.

Os cães apresentam vários tipos de glaucoma, em face disso, têm sido utilizados como modelo experimental e farmacológico no estudo de fármacos que interferem na formação e fluxo do humor aquoso (Gelatt et al., 1979, Gelatt & Mackay, 2001). Para o diagnóstico e acompanhamento da afecção, a tonometria é fundamental. No presente trabalho, o Tono-pen foi utilizado, demonstrando ser um aparelho de fácil manipulação e portátil, podendo ser utilizado com facilidade, apesar de seu custo elevado, semelhante ao observado por Gelatt et al. (1977), Priehs et al. (1990) e Abrams (2001).

Com o objetivo de eliminar fatores intercorrentes, foram adotados cuidados com a luminosidade e temperatura, bem como com a adaptação dos animais ao ambiente de experimentação, semelhantes aos descritos por Gallo (2003). Diversamente da metodologia empregada por Cawrse et al. (2001), o uso do colírio anestésico tópico no estudo, também foi um fator que contribuiu para a diminuição das intercorrências na aferição da PIO, como descrito por Gelatt (1991) e Gallo (2003).

Este estudo comparou o efeito redutor na PIO da combinação dorzolamida/timolol, apresentação comercialmente disponível, a cada um dos seus componentes administrados como monoterapia, além da comparação entre o timolol e a dorzolamida. Quanto ao maleato de timolol a 0,5%, redução estatisticamente significativa da PIO foi observada, diferentemente do descrito por Gum et al. (1991), os quais não observaram redução da PIO em cães normais após a administração do maleato de timolol 0,5%. Estes mesmos autores

descreveram uma redução de 4 a 5mmHg na PIO de Beagles glaucomatosos, quando em concentrações elevadas (2, 4 e 6%), o timolol reduziu 8 a 14 mmHg entre duas à seis horas a PIO de Beagles glaucomatosos. O efeito redutor máximo, observado no presente experimento, foi de 21,9% após quatro horas. Wilkie & Latimer (1991) observaram redução de 16,1% em cães, após quatro horas. Valores de redução máxima de 28% a 32% (Heijl et al., 1997), entre duas a quatro horas foram descritos na Medicina Humana, apontando para uma maior eficácia do timolol (0,5%) em humanos.

No olho contra-lateral, que não recebeu o timolol, uma redução da PIO ao redor de 6% foi observada, semelhante aos 9% descrito por Wilkie & Latimer (1991). Dunhan et al. (1994) também relataram a absorção sistêmica do fármaco, já que observou efeito contra-lateral do mesmo.

Com relação ao colírio à base de cloridrato de dorzolamida 2%, foi verificada redução estatisticamente significativa da PIO, semelhante ao observado por Cawrse et al. (2001), Gelatt & Mackay (2001) e Gallo (2003). Uma redução máxima de 22,4% foi observada após quatro horas, de acordo com o descrito por Cawrse et al. (2001); estes autores relataram redução máxima de 22,5% após seis horas em cães clinicamente normais. Gelatt (1991) observou uma variação de 20 a 30%, entre quatro a oito horas, em cães glaucomatosos. Entretanto, Gallo (2003) observou uma redução maior em cães normais machos (33,1%) em relação às fêmeas (24,8%), sendo observada esta redução máxima nos momentos dois e quatro, respectivamente. Diferentemente de todos os autores acima, King et al. (1991) não verificaram redução da PIO de cães normais após a

administração da dorzolamida 2% e 4%; já em animais glaucomatosos este autor relatou redução de 5 mmHg após seis horas.

Lippa et al. (1992), Wilkerson et al. (1993) e Schmitz et al. (1999) relataram uma variação de 17% a 28% da PIO em humanos após a utilização da dorzolamida. Em um estudo com o uso contínuo da dorzolamida em humanos glaucomatosos, Lass et al. (1998) demonstraram uma redução de 15,6% após seis meses e 18,2% após 12 meses de tratamento. Quando comparados os valores deste estudo, com os encontrados na literatura humana, observa-se boa correlação dos resultados, indicando que a dorzolamida a 2% parece ter efeito similar nas duas espécies; tal fato também foi observado por Lippa et al. (1992) e Gelatt & Mackay, (2001).

No olho contra-lateral do grupo dorzolamida, a queda máxima da PIO foi de 13,8% após quatro horas, o que confirma os achados de King et al. (1991) que relataram redução da PIO no olho contra-lateral de cães glaucomatosos; os autores atribuíram isto à absorção sistêmica do fármaco. Cawrse et al. (2001) descreveram que para dirimir dúvidas quanto à ação da droga no olho contra-lateral é necessário determinar sua concentração sanguínea. As concentrações séricas nos humanos tratados com dorzolamida são 100 vezes menores do que aqueles tratados com acetazolamida e metazolamida sistêmica (Lippa et al., 1992). Esta limitada absorção sistêmica resulta na ausência de efeitos sistêmicos, tais como acidose metabólica e hipocalcemia, em humanos (Centonfanti et al., 1997).

O efeito máximo da combinação do maleato de timolol (0.5%) e cloridrato de dorzolamida (2%) observado foi de 27% após duas horas. Este valor é similar

aos descritos em humanos por Wayman et al. (1997), os quais relataram 25%, 22% por Hutzelman et al. (1998) e Strohmaier et al. (1998b) observaram redução de 20%. Estes autores afirmaram que a combinação fixa, administrada duas vezes ao dia, apresentou efeito hipotensor comparável a dorzolamida 2%, três vezes ao dia, adicionada ao timolol 0,5%, duas vezes ao dia. Segundo Strohmaier et al. (1998) a redução média da PIO foi maior com a combinação fixa do que com a dorzolamida ou timolol separadamente, o que também foi observado numericamente neste estudo.

A observação da queda da PIO no olho contra-lateral dos animais tratados, embora com menor efeito, demonstra a provável ação sistêmica dos fármacos, que conforme Everitt & Avorn (1990), ocorre, principalmente, por drenagem para ductos lacrimais, absorção pela mucosa nasal e drenagem direta para as veias do olho e da face; a polêmica ainda persiste quando os mesmos autores afirmam que para existir um efeito contra-lateral, a droga necessita ser absorvida sistemicamente, resultando em uma concentração sanguínea efetiva. Wilkie & Latimer (1991) e Gallo (2003) também relataram queda da PIO no olho contra-lateral, indicando a ação sistêmica do fármaco.

Para o grupo timolol/dorzolamida, a redução máxima foi de 13,6% em quatro horas. Nota-se que apesar da utilização dos dois fármacos, a redução no olho contra-lateral não foi estatisticamente maior para este grupo. O presente experimento também aponta para absorção sistêmica dos fármacos, com efeito, da PIO no olho contra-lateral; porém, acredita-se que essa não seja elevada o suficiente para produzir outros efeitos colaterais importantes.

Quanto à comparação entre grupos neste estudo, uma redução percentual maior, estatisticamente significativa, foi observada da dorzolamida em relação ao timolol nos momentos 1 e 6, sendo que nos demais a variação observada entre o percentual de redução ficou entre 0,5 a 1,7%; tais dados sugerem que apesar da dorzolamida ter apresentado uma ação redutora da PIO, semelhante ao timolol nos cães normotensos, a mesma apresentou uma ação mais precoce e prolongada. Na Medicina Humana, segundo Strahlman et al. (1995), a eficácia hipotensiva ocular da dorzolamida 2% administrada a cada oito horas foi comparável ao β -bloqueadores tópicos a cada 12 horas durante um ano. Em relação ao colírio timolol/dorzolamida e timolol, o mesmo comportamento acima descrito foi verificado, sugerindo que o principal responsável da combinação por esse efeito seja dorzolamida. Segundo Heijl et al. (1997) e Wayman et al. (1997), o maleato de timolol a 0,5%, em humanos, é mais efetivo que o cloridrato de dorzolamida a 2%, entretanto, o presente experimento sugere superioridade numérica do cloridrato de dorzolamida a 2% em relação ao maleato de timolol 0,5%, estes dados são evidenciados na literatura devido a grande discussão em relação à eficácia do maleato de timolol (Gum et al., 1991; Gelatt, 1998).

Os valores percentuais de redução da PIO no grupo timolol/dorzolamida foram superiores em todos os momentos em relação aos seus componentes, semelhante ao observado por Clineschmidt et al. (1998); ainda em relação ao timolol, uma redução média percentual ao redor de 7% foi observada na maioria dos momentos, exceto para o quatro. Quando comparamos o colírio combinado com a monoterapia a base de dorzolamida, observou-se a ausência da diferença

estatística significativa entre os dois colírios, com uma diferença na redução percentual média ao redor de 1,4%, exceto para o momento dois e oito, no qual essa variação numérica foi ao redor de 8%, podendo sugerir que apesar do colírio combinado de timolol/dorzolamida não promover uma redução estatisticamente maior, esta parece iniciar mais precocemente e permanecer durante um período maior. Segundo Strohmaier et al. (1998), a associação dos fármacos testados juntos potencializa a ação de cada um deles separados e é indicado para o tratamento do glaucoma irresponsivo a monoterapia. Clineschmidt et al. (1998), Strahlman et al (1995) e Strahlman et al. (1996) relataram efeito redutor maior do uso concomitante desses agentes do que com o uso de cada agente isolado na Medicina Humana.

Clineschmidt et al. (1998) demonstraram um adicional de redução de 3 a 4 mmHg, na Medicina Humana, tanto em relação ao timolol quanto à dorzolamida, relataram ainda que este efeito adicional manteve-se consistente durante os dois meses do estudo nos pacientes humanos. Esta eficácia adicional timolol/dorzolamida consistente foi descrita também por outros autores, os quais avaliaram o efeito adicional da dorzolamida ao timolol na Medicina Humana (Strahlman et al, 1995, 1996). Este fato também foi observado por Laibovitz et al. (1996) e Strahlman et al. (1996), os quais relataram uma redução adicional da PIO clinicamente significativa quando a dorzolamida foi administrada concomitantemente com o timolol. Um fato que deve ser ressaltado é que estes experimentos foram todos realizados em pacientes glaucomatosos e hipertensos, nos quais a eficácia na redução é maior. Vários trabalhos em seres humanos

relatam o efeito redutor da PIO foi superior em olhos glaucomatosos relativamente a normotensos (Lippa et al., 1992; Wilkerson et al., 1993; Strahlman et al., 1995).

Segundo Bito (1997), o cão glaucomatoso apresenta um importante papel no teste de drogas, sendo que, as drogas que reduzem a PIO produzem maiores efeitos em cães glaucomatosos do que em normais. A razão para esse aumento de sensibilidade às drogas é desconhecida (Gelatt & Mackay, 2001). Outro ponto que deve ser levado em consideração é que, como este estudo foi limitado a uma única instilação e a oito horas de avaliação, a diferença na redução durante um período de tempo maior, com intervalos de aplicação a cada 12 horas, para a associação pode ser acentuada tanto com relação à dorzolamida, quanto ao timolol. Cawrse et al. (2001) descreveram queda até onze horas após a aplicação da dorzolamida. Gelatt & Mackay (2001) destacaram estes aspectos com relação a intervalos de administração quando compararam a dorzolamida tópica com a metazolamida oral na PIO de Beagles glaucomatosos. Segundo King et al. (1991), o tratamento contínuo com a solução 2% diminuiu progressivamente a PIO num período de cinco dias, resultando em queda significativa da PIO em Beagles normotensos por uma média de 4mmHg e média de 9mmHg em Beagles glaucomatosos.

Na Medicina Humana, problemas com a complacência dos pacientes em relação à administração dos colírios são constantemente discutidos e devem ser minimizados sendo enfatizada a educação do paciente (MacKean & Elkington. 1983, Stromaier et al., 1998). O uso de medicações combinadas no mesmo frasco e redução do número de doses diárias é fator significativo para melhorar a complacência da terapia (MacKean & Elkington. 1983, Strohmaier et al., 1998); em

animais de companhia, sabe-se que a dependência do proprietário é muito maior, portanto, o trabalho educativo deve ser empregado continuamente, pois a probabilidade de atingir esse objetivo é maior quando a medicação apresenta-se harmoniosa ao estilo de vida do proprietário.

Devido à ação efetiva na regulação da PIO dos fármacos analisados, acredita-se que o cão pode beneficiar-se da combinação timolol/dorzolamida, principalmente levando-se em consideração maior probabilidade de adesão e conveniência por parte do proprietário pela redução no número de instilações, porém, outros experimentos utilizando cães glaucomatosos e com acompanhamento durante meses de tratamento devem ser estimulados.

7 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados obtidos e nas condições experimentais descritas anteriormente pode-se concluir que:

- Os colírios maleato de timolol a 0,5%, cloridrato de dorzolamida a 2% e a associação do maleato de timolol a 0.5% e cloridrato de dorzolamida a 2% mostraram ação efetiva na redução da PIO dos cães;
- O percentual de redução máximo da associação timolol/dorzolamida foi superior ao timolol e dorzolamida, quando utilizados como monoterapia.
- O efeito redutor da PIO dos três fármacos no olho não tratado, indica a ação sistêmica dos mesmos.
- Nos animais tratados com dorzolamida e timolol/dorzolamida, o olho tratado demonstrou redução significativa da PIO em relação ao olho não-tratado em todos os momentos avaliados.
- Nos animais tratados com timolol, o olho tratado demonstrou redução significativa da PIO em relação ao olho não-tratado após uma a quatro horas da instilação.
- Não foi observada diferença estatística na redução percentual da PIO do olho não tratado entre os três colírios utilizados.
- O cloridrato de dorzolamida a 2% e a associação timolol/dorzolamida promoveram maior ação redutora, estatisticamente significante, da PIO em relação ao maleato de timolol, após uma e seis horas da sua instilação no olho tratado.

- Não houve diferença estatística significativa na ação redutora da PIO entre a dorzolamida (2%) e associação dorzolamida 2% e timolol 0,5% no olho tratado.

7 REFERÊNCIAS

ABRAMS, K.L. Medical and surgical management of the glaucoma patient. **Clin. Tech. Small Anim. Pract.**, v.16, p.71-76, 2001.

BAR-LLAN, A.; PESSAH, N.I.; MAREN, T.H. The effects of carbonic anhydrase inhibitors on aqueous humor chemistry and dynamics. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.25, p1198-1203, 1984.

BECKER, B. Decrease in intraocular pressure in man by carbonic anhydrase inhibitor, diamox. **Am. J. Ophthalmol.**, v.37, p.13-15, 1954.

BEDFORD, P.G. C. **Glaucoma in the dog**, 1974. PhD Thesis, University of London.

BEDFORD, P.G.C. The aetiology of primary glaucoma in the dog. **J. Small Anim. Pract.**, v.16, p.217, 1975.

BILL, A. The aqueous humor drainage mechanism in cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. **Invest Ophthalmol.**, v.4, p.911, 1965.

BITO, L.Z. Prostaglandins: a new approach to glaucoma management with a new intriguing side effect. **Survey Ophthalmol.**, v.41, p.1-14, 1997.

BRIGHTMAN, A. H. Pharmacologic management of glaucoma in the dog. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.177, p.326-328, 1980.

BROOKS, A.M.; GILLIES, W.E. Ocular beta-blockers in glaucoma management. Clinical pharmacological aspects. **Drugs and Aging**, v.2, p.208-221, 1992.

BROOKS, D.E.; DZIEZYC, J. The canine glaucoma: pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.**, v. 5, p.292-301, 1983.

BROOKS, D.E.; SAMUELSON, D.A.; GELATT, K.N. Ultrastructural changes of the lamina cribosa in beagles with primary open angle glaucoma. ARVO Abstracts. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.25, p.99-104, 1984.

CAMRAS, C.B.; ALM, A.; WATSON, P.; STJERNESCHANTZ, J. Latanoprost. A prostaglandin analog for glaucoma therapy. **Ophthalmology**, v.103, p.1916-1924, 1996.

CAWRSE, M.A.; WARD, D.A.; HENDRIX, D.V. Effects of topical application of a 2% solution of dorzolamida on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.62, p.859-863, 2001.

CENTONFANTI, M.; MANNI, G.L.; NAPOLI, D.; BUCCI, M.G. Comparative effects of intraocular pressure between systemic and topical carbonic anhydrase inhibitors: a clinical masked, cross-over study. **Pharmacol. Res.**, v.35, p.481-485, 1997.

CHARLES, L.M.; WILLIAN, A.V. Glaucoma. In: SLATTER D.H.(ED.). **Textbook of Small Animal Surgery**. California: NB Sounder Company, 1985. cap.110, p.1567-1584.

CLINESCHMIDT, C.M.; WILLIAMS, R.D.; SNYDER, E.; ADAMSONS, I.A. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamida-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamida. **Ophthalmology**, v.105, n.10, p.1952-1959, 1998.

COAKES, R.L.; BRUBAKER, R.F. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure: in the normal eye. **Arch. Ophthalmol.**, v.96, p.2045-2048, 1985.

CRUISE, L.J.; McCLURE, R. Posterior pathway for aqueous humor drainage in the dog. **Am. J. Vet. Res.**, v.42, p.992-995, 1981.

CURTIS, R.; BARNETT, K.C. O olho. **Medicina terapêutica de caninos**. São Paulo: Manole, 1989, p.88-121.

DUNHAM, C.M.; SPAIDE, R.F.; DUNHAM, G. The contralateral reduction of intraocular pressure by timolol. **Br. J. Ophthalmol.**, v.78, p.38-40, 1994.

DZIEZYC, J.; MILICHAMP, N.J.; SMITH, W.B. Comparison of applanation tonometers in dogs and horses. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.201, p.430-433, 1992.

ELENA, P.P.; KOSINA-BOIX, M.; MOULIN, G. et al. Autoradiografic localization of beta-adrenergic receptors in rabbit eye. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.28, p.1436-1441, 1987.

ELLER, M.G.; SCHOENWALD, R.D. Determination of ethoxzolamide in the iris/ciliary body of the rabbit eye by high-performance liquid chromatography. Comparison of tissue levels following intravenous and topical administrations. **J. Pharm. Sci.**, v.73, p.1261-1269, 1984.

EVERITT, D.E.; AVORN, J. Sistemic effects of medication used to treat glaucoma. **Ann. Intern. Med.**, v.112, p.120-25, 1990.

FRIEDLAND, B.R.; MAREN, T.H. Carbonic anhydrase: pharmacology of inhibitors and treatment of glaucoma. In: SEARS, M.L. (Ed.) Handbook of experimental pharmacology: **Pharmacology of the Eye**. Heidelberg: Springer-Verlag, p.279-30. 1998, v. 69.

FRIEDMAN, Z.; CALLEN, R.C.; RALPH, S.M. Topical acetazolamide and methazolamide delivered by contact lenses. **Arch. Ophthalmol.**, v.103, p.963-972, 1985.

GALLO, R.N. **Efeito do cloridrato de dorzolamida a 2% na pressão intra-ocular de cães machos e fêmeas**. 2003. 47P. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

GELATT, K.N.; BROOKS, D.E. Glaucoma in dog and cat. **Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.**, p.701-754, 1999.

GELATT, K.N. & MACKAY, E.O. Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamida and oral methazolamide in glaucomatous dogs. **Vet. Ophthalmol.**, v.4, p.61-67, 2001.

GELATT, K.N. Familial glaucoma in the beagle dog. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.8, p.23-28, 1972.

GELATT, K.N. The canine glaucomas. In: GELATT, K.N.(Ed.). **Textbook of Veterinary Ophthalmology**. Philadelphia: Lea & febiger, 1981, p.390-434.

GELATT, K.N. The canine glaucomas. In: GELATT, K.N. **Veterinary Ophthalmology**. 2.ed. Philadelphia: Lea & febiger, p.396-427, 1991.

GELATT, K.N. The canine glaucoma. In. GELATT, K.N. **Veterinary Ophthalmology**. 3 ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1998, p.701-754.

GELATT, K.N.; GUM, G.G.; WILLIAMS, L.W.; GWIN, R.M. Ocular hypotensive effects of carbonic anhydrase inhibitors in normotensive and glaucomatous beagles. **Am. J. Vet. Res.**, v.40, p.334-345, 1979.

GELATT, K.N.; GWIN, R.M.; PEIFFER, R.L.; GUM, G.G. Tonografy in the normal and glaucomatous beagle. **Am. J. Vet. Res.**, v.38, p.515-520, 1977.

GELATT, K.N.; MACKAY, E.O. Changes in intra-ocular pressure associated with topical dorzolamide and and oral methazolamide in glaucomatous dogs. **Vet. Ophthalmol.**, v.4, p.61-67, 2001.

GELATT, K.N.; PEIFFER, J.R.; SAUK, J.R. Glaucoma in the beagle. **Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.**, v.81, p.636-644, 1976.

GELATT, K.N., GELLAT, J.P. Surgical procedures for treatment of the glaucomas. In: GELATT, K.N (Ed.). **Handbook of Small Animal Ophthalmic Surgery**: corneal and intra-ocular procedures. Oxford: Elsevier Science, 1995, v.2p,117-161.

GIBSON, G.G. Transscleral lacrimal canaliculus transplants. **Trans. Am. Pract.**, v.27, p1109-1129, 1942.

GÓMEZ, D. Tratamiento del Glaucoma. **Del Sistema Nacional de Salud**, v.23, p.1-6, 1999.

GROENEBOER, M.C.; HOYNG, P.F.J.; KUIZENGA, A. Prostaglandin F isopropyl ester versus lloprost phenacyl ester in rabbit and beagle eyes. **Curr. Eye Res.**, v.8, p.131-138, 1989.

GUM, G.G., LARocca, R.D., GELATT, K.N., MEAD, J.P., GELATT, J.K. The effects of topical timolol maleate on intraocular pressure in normal beagles and beagles with inherited glaucoma. **Progr. Vet. Comp. Ophthalmol.**, v.1, p.141-149, 1991.

GWIN, R.M. Current concepts in small animal glaucoma: recognition and treatment. **Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.**, v.10, p.357-375, 1980.

GWIN, R.M. Primary lens luxation in the dog associated with lenticular zonular degeneration and its relationship to glaucoma. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.18, p.485-491, 1982.

HAVENER, W.H. Autonomic drugs. In: HAVENER, W.H. (Ed.). **Ocular Pharmacology**. 5th ed St. Louis: the CV Mosby, 1983, p.261-417.

HEIJL, A. A national glaucoma care program. **Acta Ophthalmol. Scand.**, v.75, p.295-298, 1997.

HEIJL, A.; STRAHLMAN, E.; SVERRISSON, T.; BRINCHMAN-HANSEN, O.; PUUSTJARVI, T.; TIPPING, R. A comparison of dorzolamida and timolol in patients with pseudoexfoliation and glaucoma or ocular hypertension. **Ophthalmology**, v.104, p. 137-143, 1997.

HERRERA, H.D. Glaucoma surgery in dogs with a simplified implant. **Trans. Am. Coll. Vet. Ophthalmol.**, v.26, p.16, 1995.

HESSNER, V.; ROSSLER, R.; JACOBI, K.W. Comparison of intraocular pressure measurement with the ocular Tono-pen versus manometry in humans shortly after death. **Am. J. Ophthalmol.**, v.105, p.678-687, 1988.

HUTZELMANN, J.E.; POLIS, A.B.; MICHAEL, A.J. A comparison of the efficacy and tolerability of dorzolamida and acetazolamide as adjunctive therapy to timolol. Oral to topical CAI study group. **Acta. Ophthalmol. Scand.**, v.76, p.717-722, 1998a.

HUTZELMANN, J.E.; OWENS, S.; SHEDDEN, A.; ADAMSON, I.; VARGAS, E. Comparison of the safety and efficacy of the fixed combination of dorzolamida/timolol and the concomitant administration of dorzolamida and timolol: a clinical equivalence study. **Br. J. Ophthalmol.**, v.82, p.1249-1253, 1998b.

JAMPEL, H.D.; LYNCH, M.G.; BROWN, R.H. Beta-adrenergic receptors in human trabecular meshwork: identification and autoradiographic localization. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.28, p.772-779, 1987.

KING, T.C., GUM, G.G., GELLAT, K.N. Evaluation of a topical carbonic anhydrase inhibitor (MK-927) in normotensive and glaucomatous beagles. **Am. J. Vet. Res.** v.52, p.2067-2070, 1991.

KIRK, N.; GELATT, V.M.D.; ROBERT, M.; GWIN, D.V.M.; ROBERT, L.; PEIFFER, Jr., DVM; GLENWOOD, G.; GUM, B.S. Tonography in the normal and glaucomatous Beagle. **Am. J. Vet. Res.**, v.38, p.515-520, 1977.

KURAL, E.; LINDLEY, D.; KRONE, S. Canine glaucoma – Part I. **Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.**, v.17, p.1017-1024, 1995.

KURAL, E.; LINDLEY, D.; KRONE, S. Canine glaucoma – Part II. **Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.**, v.17, p.1253-1262, 1995.

LAIBOVITZ, R., BOYLE, J., SYNDER, E. Dorzolamide versus pilocarpine as adjunctive therapies to timolol: a comparison of patient preference and impact daily life. **Clin. Ther.**, v.18, p.821-832, 1996.

LE, H.H.; CHANG, Q.; et al. The effectiveness and safety of dorzolamida 2% in addition to multiple topical antiglaucoma medications. **J. Ocular. Pharmacol. Ther.**, v.15, p.305-312, 1999.

LEE, P.; PODOS, S.M.; SEVERIN, C. Effects of prostaglandin F on aqueous humor dynamics of rabbit, cat and monkey. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.25, p.1087-1093, 1984.

LEWIS, R.A.; SCHOENWALD, R.; ELLER, M.G.; BARFKNECHT, C.F.; PHELPS, C.D. Ethoxzolamide analogue gel. A topical carbonic anhydrase inhibitor. **Arch. Ophthalmol.**, v.102, p.1821-1829, 1984.

LIPPA, E.A.; CARLSON, L.E.; EHINGER, L.O. Dose response and duration of action of dorzolamida, a topical carbonic anhydrase inhibitor. **Arch. Ophthalmol.**, v.110, p.495-499, 1992.

LOVEKIN, L.G. Primary glaucoma in dog. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.145, p.1081-1091, 1964.

MACKEAN, J.M.; ELKINGTON, A.R. Compliance with treatment of patients with chronic open-angle glaucoma. **Br. J. Ophthalmol.**, v.67, p.46-49, 1983.

MAGRANE, W.G. Canine glaucoma: II. Primary classification. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.131, p.372-376, 1957.

MAREN, T.H.; BAR-ILAN, A.; CASTER, K.C. Ocular pharmacology of methazolamide analogs: distribution in the eye and effects on pressure after topical application. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.241, p.56-63, 1987.

MAREN, T.H.; CONROY, C.W.; WYNNNS, G.C. Ocular absorption, blood levels, and excretion of dorzolamida, a topically active carbonic anhydrase inhibitor. **J. Oc. Pharmacol Therap.**, v.13, p.23-30, 1997.

MAREN, T.H.; JANKOWSKA, L.; SANYAL, G. The transcorneal permeability of sulfonamide carbonic anhydrase inhibitors and their effect on aqueous humor secretion. **Exp. Eye Res.**, v.36, p.457-480, 1983.

MARIGO, F.A.; CRONENBERGER, S.; CALIXTO, N. Colírios anti-glaucomatosos e eficácia da trabeculectomia. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v.56, p.927-934, 1997.

MARTIN, C.L. Glaucoma. **Am. Anim. Hosp. Assoc. Proc.**, v.44, p.301-303, 1977.

MARTINS, A.L.B.; PEREIRA, J.S.; PEREIRA, A.B.; FERREIRA, A.M. Síndrome glaucomatosa no cão (revisão). **Rev. Nosso Clínico**, v.2, p.14-18, 1999.

MAUS, T.L.; NAU, C.; BRUBAKER, R.F. Comparison of the early effects of brimonidine and apraclonidine as topical ocular hypotensive agents. **Arch. Ophthalmol.**, v.117, p.586-591, 1999.

MCLAUGHLIN, M.A.; CHIOU, G.C.Y. Review: a synopsis of recent developments in antiglaucoma drugs. **J. Ocular Pharmacol.**, v.1, p.101-121, 1985.

MCMASTER, P.R.B.; MACRI, F.J. Secondary aqueous humor outflow pathways in rabbit, cat, and monkey. **Arch. Ophthalmol.**, v.79, p.297-303, 1968.

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. **Am. J. Vet. Res.** v.57, p.79-82, 1996.

MILLER, P.E.; SCHMIDT, G.M.; VAINISI, S.J.; SWANSON, J.F.; HERRMANN, M.K. The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucoma in dogs: a multicenter clinical trial. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, v.36, p.431-438, 2000.

MISHIMA, S. Clinical investigation on the corneal endothelium. **Am. J. Ophthalmol.**, v.93, p.1-29, 1982.

MOLLER,I; COOK, C.S.; PEIFFER, R.L. Indications for and complications of pharmacological ablation of the ciliary body for the treatment of chronic glaucoma in the dog. **J. Am. Anim. Hosp.**, v.22, p.319-326, 1986.

MOSES, R.A. Intraocular pressure. In: MOSES R.A. (Ed.): **Adler's Physiology of the Eye**. 7 ed. St. Louis: CV Mosby, 1981, p.227-254.

MSD Brasil. **Monografia Cosopt**. Whitehouse Station, 2001. Disponível em: <http:// www.msdonline.com.br/msd43/medicos/cosopt-mon02.htm> Acesso em: 16 dez de 2003.

NASKAR, R., DREYER, E.B. New horizons in neuroprotection. **Survey Ophthalmol**, v. 45, p. 250-255, 2001.

PEIFFER, R.L.; GELATT, K.N. Aqueous humor outflow in beagles with inherited glaucoma: gross and light microscopic observations of the iridocorneal angle. **Am. J. Vet. Res**, v. 41, p.861-866, 1980.

PEIFFER, R.L. Inherited ocular diseases of the dog and cat. **Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.**, v.4, p152-165, 1982.

PFEIFFER, N. Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor. **Survey Ophthalmol.**, v.42, p.137-151, 1997.

PIPER, J.G. Oral carbonic anhydrase inhibitors. In: ZIMMERMAN, T.J.; KOONER, K.S.; FECHTNER, R.D. (Ed.) **Textbook of Ocular Pharmacology**. Philadelphia: Lippincott, 1997, p.277-285.

POYER, J.F.; GABELT, B.; KAUFMAN, P.L. The effect of topical PGF on uveoscleral outflow and facility in the rabbit eye. **Exper. Eye Res.**, v.54, p.277-283, 1992.

PRIEHS, D.R.; GUM, G.G.; WHITLEY, R.D.; MOORE, L.E. Evaluation of three applanation tonometers in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.5, p. 547-1550, 1990.

PUTNAM, M.L.; SCHOENWALD, R.D.; DUFFEL, M.W. Ocular disposition of aminozolamide in the rabbit eye. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.28, p.1373-1379, 1987.

RITTENHOUSE, K.D.; PEIFFER, R.L.; POLLACK, G.M. Evaluation of microdialysis sampling of aqueous humor for in vivo models of ocular absorption and disposition. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.16, p.951-959, 1998.

SAMUELSON, D.A.; GUM, G.G.; GELATT, K.N. Ultrastructural changes in the aqueous outflow apparatus of beagles with inherited glaucoma. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.30, p.550-561, 1989.

SCHMITZ, K.; BANDITT, P.; MOTSCHMANN, M. Population pharmacokinetics of 2% topical dorzolamida in the aqueous humor of humans. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v.40, p.1621-1624, 1999.

SCHWARTZ, M. Neuroprotection as a treatment for glaucoma: pharmacological and immunological aproaches. **Eur. J. Ophthalmol.**,v.11, p.7-11, 2001.

SEARS, M.L. Physiology and pharmacology of aqueous humor formation: implications with respect to treatment. **Ophthalmol. Clin. North Am.**, v.4, p.767-780, 1991.

SHIELDS, M.B. **Textbook of glaucoma**. 41 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.

SLATER, M.R.; ERB, H.N. Effects of risk factors and prophilatic treatment on primary glaucoma in the dog. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.188, p.1028-1030, 1986.

SLATTER, D. Glaucoma. In: SLATTER, D. **Fundamentos de Oftalmologia Veterinária**. Buenos Aires: Inter-Médica, 1992, p.397-428.

SMITH, R.I.E.; PEIFFER, R.L.; WILCOCK, B.P. Some aspects of the pathology of canine glaucoma. **Vet. Comp. Ophthalmol.**, v.3, p.16-28, 1993.

SNAFFER, N.R. Centennial history of glaucoma (1896-1996). **Ophthalmology.**, v.103, p.42-50, 1996.

SNELLEN, H. A historical essay on the development of our present knowledge of glaucoma. **Ophthalmol. Rev.**, p.112, 1891.

STAMPER, R.L. Aqueous humor secretion and dynamics. In: RECORDS R.E. (Ed.): **Physiology of the human eye and visual system**. Philadelphia: Harper and Row, 1977, p.156-182.

STAMPER, R.L. IOP, measurement regulation and flow relationships. In: RECORDS, R.E. (Ed.) **Physiology of the human eye and visual system**: Philadelphia, Harper & Row, 1981, p. 85-96.

STRAHLMAN, E., TIPPING, R., VOGEL, R. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (trusopt), timolol, and betaxolol. **Arch. Ophthalmol.**, v.113, p.1009-1016, 1995.

STRAHLMAN, E., TIPPING, R., VOGEL, R. A six-week, dose-response study of the ocular hipotensive effect of dorzolamide with a one-year extension. Dorzolamide dose-response study group. **Am. J. Ophthalmol.**, v.122, p.183-194, 1996.

STROHMAIER, K.; SNYDER, E.; DUBINER, H.; ADAMSONS, I. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. **Ophthalmology**, v.105, p.1936-1944, 1998.

STUDER, M.E.; MARTIN, C.L.; STILES, J. Effects of 0,005% latanoprost solution on intraocular pressure in healthy dogs and cats. **Am. J. Vet. Res.**, v.61, p.1220-1224, 2000.

SUGRUE, M.F.; MALLORGA, P.; SCHWAM, H.; BALWIN, J.J.; PONTICELLO, G.S. A comparison of L-671, 152 and MK-927, two topically effective ocular hypotensive carbonic anhydrase inhibitors, in experimental animal. **Curr. Eye Res.**, v.9, p.607-615, 1990.

TORIS, C.B.; YABLONSKI, M.E.; WANG, Y.L. Prostaglandin A increases uveoscleral outflow and trabecular outflow facility in the cat. **Exp. Eye Res.**, v.61, p.649-657, 1995.

TORIS, C.B.; YABLONSKI, M.E.; YUN-LIANG WANG, M.D.; CAMRAS, C.B. Aqueous humor dynamics in the aging human eye. **Am. J. Ophthalmol.**, v.127, p.407-411, 1999.

WANG, R.F.; SERLE, J.B.; PODOS, S.M.; et al. MK-507 (L-671,152), a topically active carbonic anhydrase inhibitor, reduces aqueous humor production in monkeys. **Arch. Ophthalmol.**, v.109, p.1297-1299, 1991.

WAYMAN, L.; LARSSON, L.I.; MAUS, T.; ALM, A.; BRUBAKER, R. Comparison of dorzolamida and timolol as suppressors of aqueous humor flow in humans. **Arch. Ophthalmol.**, v.115, p.1368-1370, 1997.

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.

WHITLEY, D.; GELATT, K.N.; GLENWOOD, G.G. Dose-response of topical pilocarpine in the normotensive and glaucomatous beagles. **Am. J. Vet. Res.**, v.41, p.417-424, 1980.

WIEDERHOLT, M. Simultaneous management of IOP and ocular perfusion forms basis of co. regulation. In: **SYMPOSIUM ON CO. REGULATION**, 2000, Barcelona, p. 01-19.

WILKERSON, M.; CYRLIN, M.; LIPPA, E.A. Four-week safty and efficacy study of dorzolamide, novel, active topical carbonic anhydrase anhibitor. **Arch. Ophthalmol.**, v.111, p.1343-1350, 1993.

WILKIE, D.A. Glaucoma. In: BIRCHARD, S.J., SHERDING, R.G. **Clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca,1998, p.1361-1366.

WILKIE, D.A.; LATIMER, C.A. Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.52, p.432-435, 1991.

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

WILLIS, A.M.; TERAH, E.R.; HOSHAW-WOODARD, S.; WILKIE, D.A.; SCHMALL, M.L. Effects of topical administration of 2% dorzolamida hydrochloride or 2% dorzolamida hydrochloride-0.5% timolol maleate on intraocular pressure in clinically normal horses. **Am. J. Vet. Res.**, v. 62, p. 709-711, 2001.

WOOD, J.L.N.; LAKHANI, K.H.; MASON, I.K.; BARNETT, K.C. Relationship of the degree of goniodysgenesis and other ocular measurements to glaucoma in Great Danes. **Am. J. Vet. Res.**, v.62, p.1493-1499, 2001.

WYMAN, M.; KETRING, K. Congenital glaucoma in the Basset Hound: a biologic model. **Trans. Am. Acad. Ophythalmol. Otolaryngol.**, v.81, p.645-652, 1976.

ZIMMERMAN, T.J.; HARBIN, R.; PETT, M. Timolol and facility of outflow. **Invest Ophthalmol Vis Sci.**, v.16, p.623-624, 1977.

ZIMMERMAN, T.J.; GRAG, L.C.; VOHN, B.P. The effect of acetazolamide on the movement of anions into the posterior chamber of the dog eye. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v.196, p.510-516, 1976.

ZIIMMERMAN, T.J., ZALTA. A.H. Facilitating patient compliance in glaucoma therapy. **Survey. Ophthalmol.**, v.28, p.252-257, 1993.