

Betaxolol a 0,25% suspensão iônica x betaxolol a 0,25%: Estudo comparativo

0,25% betaxolol suspension x 0,25% betaxolol: a double-masked comparison

Ralph Cohen ⁽¹⁾

Carmo Mandia Jr. ⁽²⁾

Geraldo Vicente de Almeida ⁽³⁾

RESUMO

Foram avaliados, comparativamente, em estudo duplo mascarado, o efeito dos colírios de betaxolol a 0,5% e betaxolol a 0,25% suspensão iônica, sobre a pressão ocular e a freqüência do pulso arterial, assim como seus efeitos colaterais locais, em 24 indivíduos portadores de hipertensão ocular ou glaucoma primário de ângulo aberto. Os resultados obtidos revelaram equipotência das duas apresentações da droga como agentes hipotensores oculares, durante as 12 semanas de seguimento. Três indivíduos do grupo que instilou betaxolol a 0,5% tiveram efeitos colaterais locais (sensação de picada, 1; sensação de queimação, 1; ceratite puntata superficial, 1). Nos indivíduos que instilaram betaxolol a 0,25% suspensão iônica, não foram verificados sinais ou sintomas de desconforto ocular.

Quanto ao efeito das drogas sobre a freqüência do pulso arterial, verificou-se que não houve alteração significante desse parâmetro, em nenhum dos grupos estudados, durante todo o tempo de seguimento.

Palavras-chave: Beta-bloqueadores adrenérgicos; Betaxolol; Hipertensão ocular; Glaucoma.

INTRODUÇÃO

Os betabloqueadores têm sido largamente utilizados para tratamento de hipertensão ocular crônica (HO) e glaucoma primário de ângulo aberto (GPA), há pelo menos duas décadas. Após constatação da ação hipotensora ocular da propanolol, em 1967 ¹, numerosos agentes bloqueadores adrenérgicos como timolol ², levobunolol ³, carteolol ⁴ e betaxolol ⁵ tiveram sua ação hipotensora ocular comprovada, passando a fazer parte do arsenal terapêutico dos glaucomas.

Entretanto, ainda são motivo de apreensão os graves efeitos colaterais sistêmicos, que envolvem os sistemas pulmonar, cardiovascular e nervoso.

Diferentes publicações indicam que o betaxolol é efetivo como agente

hipotensor ocular e que produz efeitos colaterais sistêmicos menos acentuados que os dos betabloqueadores não seletivos ^{6, 7, 8}.

Em 1990, WEINREB et al. ⁹, em estudo multicêntrico, compararam o efeito hipotensor e o conforto ocular proporcionado pelo betaxolol a 0,5% com os do betaxolol a 0,25% suspensão iônica, instilados duas vezes ao dia, por 3 meses. Os autores verificaram que as duas formas de apresentação da droga produziram redução significante e similar da pressão ocular (PO), com menor prevalência de efeitos colaterais, naqueles que receberam a droga sob forma de suspensão.

Após revisão compulsada da literatura, verificou-se ausência de trabalho semelhante realizado no Brasil.

O objetivo do presente ensaio foi

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

⁽¹⁾ Primeiro Assistente do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

⁽²⁾ Primeiro Assistente do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

⁽³⁾ Diretor do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Av. Angélica, 1814 - sala 1005 - CEP: 01228-200. São Paulo - SP.

avaliar comparativamente o efeito dos colírios de betaxolol a 0,5% e de betaxolol a 0,25% suspensão iônica, sobre a pressão ocular e a freqüência do pulso arterial, assim como seus efeitos colaterais locais, em indivíduos portadores de hipertensão ocular ou glaucoma primário de ângulo aberto.

PACIENTES E MÉTODO

Foram selecionados 24 indivíduos da secção de glaucoma do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, portadores de HO ou GPAA, através de exame constituído de história clínica, medida da acuidade visual com correção óptica, biomicroscopia, oftalmoscopia direta, tonometria de aplanação, tomada de pulso arterial, pressão arterial sistêmica e eletrocardiograma.

Foram admitidos, no grupo de hipertensos oculares, indivíduos cujos olhos a estudar tivessem PO superior a 22 mmHg, disco óptico sem alterações visíveis e campo visual normal. No grupo dos portadores de GPAA, PO superior a 22 mmHg, alterações de disco óptico e campimétricas típicas da enfermidade.

Foram excluídos do ensaio pacientes que apresentassem:

- anormalidades da córnea que impedissem a tonometria de aplanação;
- doença sistêmica não controlada como hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus;
- bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau;
- pulso arterial inferior a 50 batimentos/minuto;
- hipersensibilidade já conhecida a agentes betabloqueadores;
- necessidade de tratamento adicional com outra droga hipotensora ocular de uso tópico ou sistêmico, durante o período de estudo;
- gestantes ou nutrizes.

Os indivíduos que compuseram a amostra receberam números consecuti-

vos de identificação, a partir do número 1, à medida que foram recrutados. Os indivíduos de número ímpar formaram o grupo A e os de número par, o grupo B.

Doze indivíduos formaram o grupo A. A idade média era 58,25 anos, com variação de 52 a 76 anos. Eram 5 homens (41,7%) e 7 mulheres (58,3%), 10 da raça branca (83,3%) e 2 da raça negra (16,7%). Três indivíduos eram portadores de GPAA e 9 portadores de HO.

Doze indivíduos formaram o grupo B. A idade média era de 63,08 anos, com variação de 41 a 78 anos. Eram 3 homens (25,0%) e 9 mulheres (75,0%), 9 (75,0%) da raça branca e 3 (25,0%) da raça negra. Três pacientes eram portadores de GPAA e 9 indivíduos apresentavam HO.

Os pacientes, que já utilizavam medicação hipotensora ocular necessitaram de período de eliminação de drogas. Assim, os que faziam uso de pilocarpina interromperam sua administração, por 10 dias; os que instilavam epinefrina, dipivalil epinefrina ou agentes betabloqueadores adrenérgicos suspenderam a medicação, por 30 dias.

O ensaio propriamente dito constituiu de 4 exames. No primeiro (T-O), as observações foram realizadas, antes que a medicação a ser ensaiada fosse introduzida. Os exames subseqüentes (T-1, T-4 e T-12) consistiram de observações realizadas, respectivamente, após 1, 4 e 12 semanas de uso de uma das drogas. Nos 4 exames, foram realizados biomicroscopia do segmento anterior do olho e tonometria de aplanação, de ambos os olhos; os exames oftalmoscópico e campimétrico foram efetuados, em T-O. Os parâmetros oculares de cada indivíduo foram avaliados com os dados referentes ao olho, que em T-O, apresentou PO de maior valor numérico. Para os pacientes cujos valores iniciais de PO eram idênticos, padronizou-se a escolha do olho direito.

Todas as observações foram realizadas entre 8:00 e 9:00 hs. Os indivíduos de número ímpar (grupo A) receberam frasco de colírio A, contendo betaxolol a 0,5%. Os de número par (grupo B) receberam frasco de colírio B, contendo betaxolol a 0,25% suspensão ionizada. Os frascos foram identificados apenas pelas letras A ou B, de modo que tanto examinadores quanto pacientes não conheciam o conteúdo dos frascos, durante todo o período de investigação.

Após o exame inicial (T-O), uma gota de medicação oferecida foi instilada, em cada olho a ser estudado, e os pacientes foram instruídos a continuar a instilação do colírio, duas vezes ao dia (entre 7:00 e 9:00 horas e 20:00 e 22:00 horas). Nos dias das observações subseqüentes, a medida da PO e avaliação dos outros parâmetros foram feitos antes da instilação da droga estudada.

Toda medicação sistêmica, que por ventura o paciente já utilizasse, foi mantida, caso não interferisse com a ação da droga ensaiada.

Os pacientes foram instruídos a não utilizar qualquer medicamento (por via tópica ou sistêmica), sem consulta prévia.

Os sintomas oculares subjetivos e objetivos foram registrados conforme intensidade (discreta, moderada e severa), início e duração. As alterações biomicroscópicas encontradas foram graduadas conforme a intensidade (discreta, moderada ou severa).

Foram contados os batimentos do pulso arterial radial durante 1 minuto.

Para análise estatística dos resultados, foram utilizados o teste T de Student para amostras independentes e o de análise de variância.

Em todos os testes, fixou-se $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

Pela análise dos dados colhidos, verificou-se que houve redução estatisticamente significante da PO, tanto nos indivíduos tratados com betaxolol a

0,5% (grupo A), quanto nos que foram submetidos a tratamento com betaxolol a 0,25% suspensão (grupo B), em todas as observações (T-1, T-4 e T-12), em comparação com os respectivos valores iniciais (T-0). Verificou-se também que não houve diferença estatisticamente significante entre os 2 grupos, quanto ao efeito hipotensor ocular produzido, em nenhuma das observações (Tabelas 1 e 2, Gráfico).

Quanto ao desconforto ocular, verificaram-se raros sintomas subjetivos e/ou objetivos, nos indivíduos do Grupo A. Os pacientes de nº 15 e 17 queixaram-se de picada e queimação, respectivamente, de média intensidade, durante a 1^a semana de uso do colírio A. Esses sintomas não foram verificados nas outras observações. O indivíduo de nº 3 apresentou discreta ceratite puntada superficial, no olho tratado com o colírio A, localizada na região inferior da córnea, assintomática e que durou de T-4 a T-12. Quanto ao grupo B, nenhum dos pacientes referiu algum sintoma de desconforto ocular, nem foi

TABELA 1

Valores de PO, em mmHg, dos indivíduos pertencentes ao grupo tratado com betaxolol a 0,5% (grupo A), antes e após 1, 4 e 12 semanas de uso da medicação.

N	PRESSÃO OCULAR (mmHg)			
	T-0	T-1	T-4	T-12
1	25	20	21	22
3	28	22	22	23
5	23	19	20	20
7	23	17	20	20
9	24	18	18	20
11	24	21	20	21
13	27	19	21	20
15	23	19	20	20
17	27	22	21	21
19	24	18	20	20
21	23	19	18	19
23	25	20	22	21
XA	24,7	19,5	20,3	20,6
sA	1,8	1,6	1,3	1,1

N = número de identificação do indivíduo;
T-0 = antes do uso da medicação; T-1, T-4 e T-12 = após 1, 4 e 12 semanas de uso da medicação, respectivamente.

TABELA 2

Valores de PO, em mmHg, dos indivíduos pertencentes ao grupo tratado com betaxolol a 0,25% suspensão (grupo B), antes e após 1, 4 e 12 semanas de uso da medicação.

N	PRESSÃO OCULAR (mmHg)			
	T-0	T-1	T-4	T-12
2	27	21	21	23
4	28	24	24	24
6	23	21	21	24
8	24	22	22	23
10	25	20	21	22
12	23	21	20	21
14	23	15	16	18
16	24	20	20	20
18	23	20	19	19
20	23	21	20	20
22	28	22	21	21
24	24	18	19	18
XB	24,6	20,4	20,3	21,1
sB	1,9	2,2	1,9	1,8

N = número de identificação do indivíduo;
T-0 = antes do uso da medicação; T-1, T-4 e T-12 = após 1, 4 e 12 semanas de uso da medicação, respectivamente

DISCUSSÃO

No presente ensaio, que envolveu a participação de 24 indivíduos com hipertensão ocular ou glaucoma primário de ângulo aberto, verificou-se que tanto o betaxolol a 0,5% quanto o betaxolol a 0,25% suspensão iônica foram efetivos na redução da pressão ocular. Durante as doze semanas de observação, o betaxolol a 0,25% suspensão iônica reduziu a PO de maneira similar à redução obtida com a droga na concentração 0,5%.

Observou-se também que a freqüência do pulso arterial não sofreu alteração significante, após o uso dos colírios envolvidos no ensaio.

Algumas publicações ⁹ sugerem que o betaxolol a 0,5% não apresenta a mesma capacidade hipotensora ocular que os betabloqueadores não seletivos, porém constatam menor incidência de efeitos colaterais sistêmicos.

No presente estudo, dos pacientes que usaram o colírio de betaxolol a 0,5%, apenas 2 referiram desconforto ocular, manifesto por sensação de picada e queimação, respectivamente, e 1 apresentou, após 1 mês de uso da droga, ceratite puntada superficial, não acompanhada de outros sintomas, no olho que recebeu a medicação. Esse achado perdurou até a última observação (T-12).

Apesar de referidos na literatura ⁹ alguns sintomas de desconforto ocular (13% de 180 indivíduos tratados), no presente ensaio, no grupo de pacientes que instilou betaxolol a 0,25% suspensão, não houve referência de sintomas oculares subjetivos ou objetivos. Esta diferença provavelmente seja devida ao maior número de indivíduos que compuseram a amostra naquele estudo, no qual os autores atribuem a menor prevalência de efeitos secundários locais não somente à menor concentração da droga, mas também à sua liberação gradual, o que diminui a possibilidade de irritação local ⁹.

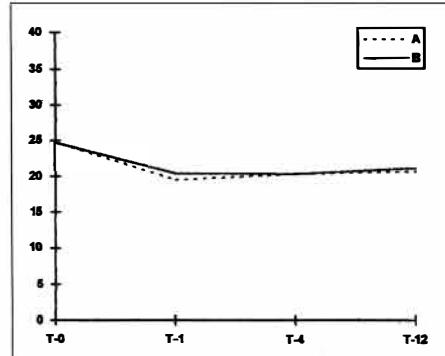


Gráfico - Variação da PO, em mmHg, dos indivíduos pertencentes aos grupos A e B, nos diferentes momentos do seguimento. T-0 = antes do uso da medicação; T-1, T-4 e T-12 = após 1, 4 e 12 semanas de uso da medicação, respectivamente. A = grupo A; B = Grupo B.

O betaxolol a 0,25% suspensão iônica mostrou ser droga eficaz na redução da PO e isenta de efeitos colaterais graves, durante as 12 semanas de seguimento, e constitui nova opção terapêutica para indivíduos portadores de hipertensão ocular e/ou GPAA. Observe-se, entretanto, que há necessidade de estudos mais longos, à maneira do que tem sido realizado com os outros betabloqueadores disponíveis, para avaliação de escape a longo prazo, com consequente redução do efeito hipotensor ocular, bem como para a verificação de ocorrência de efeitos colaterais locais e sistêmicos decorrentes do uso da droga. Ressalve-se também a importância de obtenção de anamnese criteriosa e a realização de exames periódicos dos candidatos ao uso de betabloqueadores.

SUMMARY

The authors studied in a 12-week double-masked trial the intraocular pressure reducing action of the 0.5% betaxolol and the 0.25% suspension betaxolol ophthalmic solutions, in 24 individuals affected with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. The effects upon ocular comfort and upon arterial pulse rate

were investigated as well.

The results showed that both betaxolol solutions produced a statistically significant and similar reduction of the intraocular pressure, during the 12 weeks follow-up.

In the 0.5% betaxolol group three individuals showed ocular discomfort symptoms or signs (stinging, 1; burning, 1; superficial punctate keratitis, 1). In the 0.25% suspension betaxolol group there was no evidence of ocular discomfort symptom or sign. Concerning the arterial pulse rate, there was no significant change of this parameter from the baseline observed in any of the two groups, during the follow-up time.

AGRADECIMENTOS

Alcon Laboratórios do Brasil Ltda., pelo fornecimento da medicação utilizada para o ensaio e pela preparação das embalagens codificadas.

Dr. Antonio Guilherme de Souza, pela análise estatística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PHILLIPS, C. I.; HOWITT, G.; ROWLANDS, D.

2. G. - Propanolol as ocular hypotensive agent. *Br. J. Ophthalmol.*, **51**: 222-6, 1967.
3. ZIMMERMAN, T. J. & KAUFMAN, H. E. - Timolol. A beta adrenergic blocking agent for treatment of glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, **95**: 601-4, 1977.
4. OMI, C. A.; ALMEIDA, G. V.; BELFORT-MATTOS, R. - Estudo duplo mascarado sobre o uso tópico de levobunolol e maleato de timolol em pacientes com glaucoma crônico simples ou hipertensão ocular. *Arq. Bras. Oftal.*, **51**: 190-4, 1988.
5. COHEN, R.; ALMEIDA, G. V.; REHDER, J. R. L. - Eficácia e segurança do carteolol a 2% no tratamento da hipertensão ocular crônica. *Arq. Bras. Oftal.*, **54**: 251-61, 1991.
6. CRONEMBERGER, S.; CALIXTO, N.; SOARES, J. F. - Estudo comparativo do timolol, do betaxolol e do levobunolol sobre a curva diária de pressão intra-ocular de pacientes glaucomatosos. *Arq. Bras. Oftal.*, **55**: 233-7, 1992.
7. SALLEE, V. L.; BARNES, G.; HOLDER, L.; DeSANTIS, L. - Evaluation of the effect of a single topical ocular dose of betaxolol or timolol on heart rate response to topical ocular isoproterenol in cynomolgus monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **26**: 227-9, 1985.
8. SHIELDS, M. B. - Adrenergic inhibitors. In: *Textbook of Glaucoma*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987. p. 402-15.
9. WEINREB, R. N.; VANBUSKIRK, E. M.; CHERNIAK, R.; DRAKE, M. M. - Long-term betaxolol therapy in glaucoma patients with pulmonary disease. *Am. J. Ophthalmol.*, **106**: 162-7, 1988.
10. WEINREB, R. N.; CALDWELL, D. R.; GOODE, S. M.; HORWITZ, B. L.; LAIBOVITZ, R.; SHRADER, C. E.; STEWART, R. H.; WILLIAMS, T. - A double-masked three-month comparison between 0,25% betaxolol suspension and 0,5% betaxolol ophthalmic solution. *Am. J. Ophthalmol.*, **110**: 189-92, 1990.