
Eficácia e segurança do carteolol a 2% no tratamento da hipertensão ocular crônica

Efficacy and safety of the 2% carteolol solution for the treatment of chronic ocular hypertension

Ralph Cohen⁽¹⁾
Geraldo Vicente de Almeida⁽²⁾
José Ricardo C.L. Rehder⁽³⁾

RESUMO

Foram avaliadas a eficácia como agente hipotensor ocular e a segurança do colírio de hidrocloreto de carteolol a 2% em comparação com as do colírio de maleato de timolol a 0,5%, em 34 indivíduos portadores de hipertensão ocular ou glaucoma primário de ângulo aberto, por 12 semanas.

Os resultados obtidos mostraram equipotência das duas drogas como agentes hipotensores oculares, nos diferentes momentos do estudo.

A solução do hidrocloreto de carteolol a 2%, assim como a de maleato de timolol a 0,5%, não mostrou efeitos colaterais locais ou cardiovasculares significantes.

Palavras-chave: Bloqueio beta-adrenérgico; Carteolol; Timolol; Hipertensão ocular; Efeitos cardiovasculares; Glaucoma.

INTRODUÇÃO

Os agentes beta-bloqueadores adrenérgicos de uso tópico representam grande avanço como drogas hipotensoras oculares, na terapêutica do glaucoma⁽¹⁾.

As drogas beta-antagonistas adrenérgicas podem ser classificadas segundo: seletividade sobre receptores beta 1 ou beta 2; atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) ou ação agonista parcial; ação anestésica local; bloqueio concomitante de receptores alfa e características farmacocinéticas⁽²⁾.

O maleato de timolol foi o primeiro beta-bloqueador a ter grande aceitação no meio oftalmológico e tem sido

utilizado como droga padrão para a avaliação comparativa de outros beta-bloqueadores de uso tópico, não somente quanto à capacidade hipotensora ocular mas também na investigação de outros parâmetros de interesse clínico como as repercussões cardiovasculares, em decorrência do conhecido risco potencial que esse grupo de drogas possui de provocar efeitos sistêmicos secundários indesejados⁽³⁾.

O carteolol é um agente beta-bloqueador adrenérgico, de longa duração, não seletivo, que possui atividade simpaticomimética intrínseca. Foi sintetizado no Japão, em 1972, e desenvolvido originalmente para controle de hipertensão arterial e outras afecções cardiovasculares⁽⁴⁾.

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

(2) Chefe do Depto. de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

(3) Professor Adjunto da Escola Paulista de Medicina.

Trabalho realizado na Clínica Oftalmológica da Santa Casa de São Paulo e na Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência: Av. Angélica, 1.814 cj. 1005 - CEP 01228 - São Paulo.

Estudos comparativos, a curto e a longo prazo, que envolveram o carteolol e outros beta-bloqueadores, revelaram que a instilação de carteolol a 1% ou a 2%, no olho, produz ação hipotensora ocular semelhante à do timolol a 0,25%⁽³⁾ ou a 0,5%⁽⁵⁻⁷⁾, respectivamente.

Sintomas oculares subjetivos e objetivos de irritação, sensação de picada ou de corpo estranho, irritação e ceratite superficial difusa⁽⁸⁾ e de turvação da visão⁽⁹⁾ têm sido apontados, após instilação de carteolol.

Efeitos colaterais sistêmicos atribuídos à administração de carteolol, por via ocular, incluem cefaléia, náusea, mal-estar, diminuição da frequência cardíaca, do pulso arterial e da pressão arterial sistêmica^(10,11).

Grande quantidade de ensaios clínicos, conduzidos no Japão e na Europa, demonstram a utilidade do carteolol no tratamento do glaucoma^(4,7,10,12-17).

Após a análise da literatura compulsada, verificou-se que não existem publicações, no Brasil, a respeito do carteolol, fato que incentivou o estudo do referido beta-bloqueador.

O objetivo do presente ensaio foi avaliar a eficácia, como agente hipotensor ocular, e a segurança do colírio de hidrocloreto de carteolol a 2% e compará-lo com o de maleato de timolol a 0,5%, em indivíduos portadores de hipertensão ocular ou glaucoma primário de ângulo aberto.

PACIENTES E MÉTODO

Foram selecionados indivíduos portadores de hipertensão ocular (HO) ou glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), da seção de glaucoma da Clínica Oftalmológica da Santa Casa de São Paulo e da Escola Paulista de Medicina, após consentimento da comissão científica dos referidos hospitais.

Todos os pacientes foram esclarecidos, previamente, sobre o propósito do estudo, bem como dos riscos e assinaram termo de autorização e assentimento de participação na pesquisa.

Foram admitidos, no grupo dos hipertensos oculares, indivíduos cujos olhos a estudar tivessem, com a melhor correção óptica, acuidade visual igual ou superior a 0,5, pressão ocular (PO) igual ou superior a 22 mmHg, disco óptico sem alterações visíveis à oftalmoscopia e campo visual normal; no grupo dos portadores de GPAA, indivíduos com acuidade visual igual ou superior a 0,5, com a melhor correção óptica, PO igual ou superior a 22 mmHg, alterações de disco óptico e de campo visual típicas da enfermidade.

Foram excluídos do ensaio pacientes que apresentassem:

- anormalidade da córnea que impedisse a tonometria de aplanção;
- doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma brônquica;
- doença sistêmica não controlada, como hipertensão arterial ou diabetes mellitus;
- bloqueio cardíaco de 2º ou 3º graus;
- pulso arterial inferior a 50 batimentos por minuto;
- hipersensibilidade, já conhecida, a agentes beta-bloqueadores;
- necessidade de tratamento adicional com outra droga hipotensora ocular de uso tópico ou sistêmico, durante o período do estudo;
- gestantes ou nutrízes.

A amostra foi composta por 34 indivíduos, os quais receberam números consecutivos 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.

Dezessete indivíduos formaram o grupo A. A idade média era 56,5 ± 10,9 anos, com variação de 35 a 73 anos. Eram 5 homens (29,4%) e 12

mulheres (70,6%), todos da raça branca. Treze indivíduos eram portadores de HO, em ambos os olhos. Três apresentavam GPAA, num dos olhos e HO, no outro. Um indivíduo apresentava GPAA, em ambos os olhos.

Dezessete indivíduos formaram o grupo B. A idade média era 50,7 ± 13,5 anos, com variação de 30 a 74 anos. Eram 7 homens (41,2%) e 10 mulheres (58,8%). Nove (53,0%) eram da raça branca, 7 (41,1%) da raça negra e 1 (5,9%) da raça amarela.

Todos os indivíduos apresentavam hipertensão ocular, dos quais 13, em ambos os olhos; 4 eram portadores de HO, num dos olhos e o olho adelfo era normal.

Os indivíduos do grupo A receberam solução aquosa de maleato de timolol a 0,5% e os do grupo B, solução aquosa de hidrocloreto de carteolol a 2%.

Todos os pacientes foram submetidos a exame prévio, que recebeu o nome de PRÉ-ESTUDO, que incluiu história clínica, medida da acuidade visual com correção óptica, biomicroscopia, oftalmoscopia direta, tonometria de aplanção, tomada de pressão arterial sistêmica, do pulso arterial e do eletrocardiograma.

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 beta-bloqueadores adrenérgicos suspenderam a medicação, por 30 dias.

O ensaio propriamente dito consistiu de 6 exames. No primeiro (T-0), as observações foram realizadas, antes que a medicação a ser ensaiada fosse introduzida. Os exames subsequentes (T-1, T-2, T-4, T-8 e T-12) consistiram de observações realizadas, respectivamente, após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas de uso de uma das drogas.

Dura Soft Colors



AS LENTES DE CONTATO COLORIDAS MAIS NATURAIS DO MUNDO

Lentes Durasoft Color nas oito cores conhecidas. E o lançamento do ano "Durasoft Complements" nas cores azul, verde, cinza, violeta e marrom.



S.D.G. VISION COM. IMP. E EXP.
DE PRODUTOS ÓTICOS LTDA.



Wesley Jessen

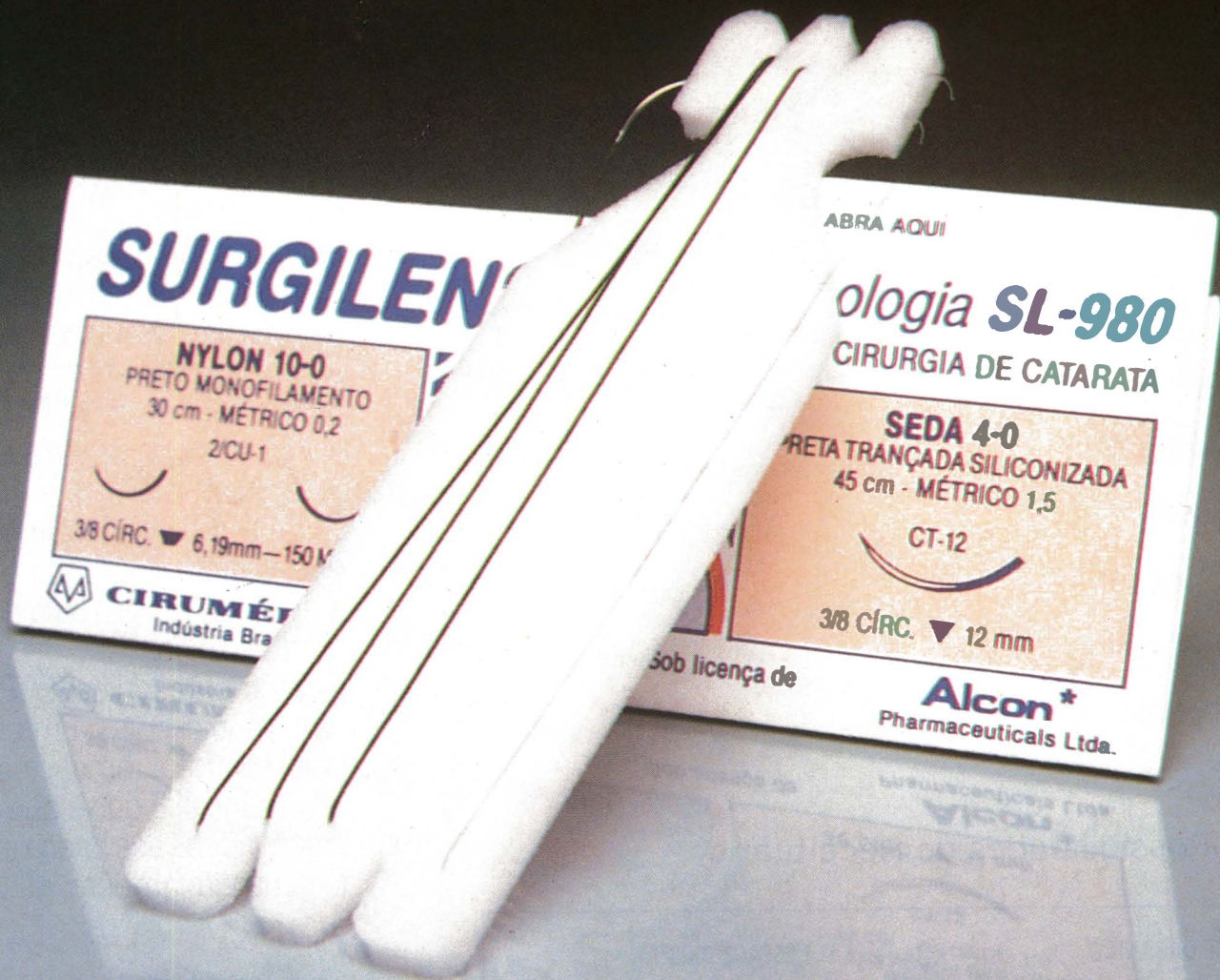


Av. Ceci,1321 - Planalto Paulista - Fones: (011) 578-9223 - 579-1282 - Cep: 04065 - São Paulo - SP Brasil.

SURGILENS*

LINHA OFTÁLMICA
CIRUMÉDICA/ALCON

CONJUNTO DE SUTURAS
PARA CIRURGIA
DE CATARATA



PRATICIDADE E ECONOMIA SEM
PERDER A QUALIDADE DE VISTA



CIRUMÉDICA*

Em todos os 6 exames foram realizados:- medida da acuidade visual com correção óptica, biomicroscopia do segmento anterior, tonometria de aplanção e medida do diâmetro pupilar, de ambos os olhos; contagem do pulso arterial e tomada da pressão arterial sistêmicos. Os exames oftalmoscópicos e campimétricos foram efetuados na primeira (T-0) e na última (T-12) observações. Os parâmetros oculares de cada indivíduo foram avaliados com os dados referentes ao olho que, no exame T-0, 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 horas. Os indivíduos de número ímpar (Grupo A) receberam frascos contendo maleato de timolol a 0,5%; os de número par (Grupo B) receberam frascos contendo hidrocloreto de carteolol a 2%.

Após o exame inicial (T-0), uma gota da 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 entre 20:00 e 22:00 horas). Nos dias de observações subsequentes, a medida da PO e a avaliação dos outros parâmetros foram feitos antes da instilação da droga estudada.

Toda medição sistêmica, que porventura o paciente já utilizasse, foi mantida, caso não interferisse com a ação da droga em estudo. Os pacientes foram instruídos para não utilizar qualquer medicamento (por via tópica ou sistêmica) sem consulta prévia.

A ação hipotensora ocular foi avaliada pela medida da PO com tonômetro de aplanção de Goldmann.

Foram também avaliados:

- sintomas subjetivos e objetivos, registrados conforme a intensidade (discreta, moderada ou severa), o início (tempo após a instilação do

medicamento) e a duração;

- acuidade visual, medida com a melhor correção óptica, com tabela de Snellen;
- relação escavação/disco óptico, com oftalmoscópio direto, estimada em décimos;
- campo visual, por perimetria seletiva, com perímetro de Goldmann e técnica de Armaly-Drance;
- diâmetro pupilar, em mm, com o dispositivo apropriado do perímetro de Goldmann;
- biomicroscopia do segmento anterior. As alterações encontradas foram graduadas conforme a intensidade (discreta, moderada ou severa).

Foram consideradas as seguintes variáveis, para a avaliação da segurança, com o paciente sentado:

- contagem do pulso arterial radial, por 1 (um) minuto;
- tomada da pressão arterial sistêmica umeral sistólica e diastólica.

As seguintes alterações do quadro clínico inicial foram consideradas significativas, se encontradas nos exames subsequentes:

- diminuição da acuidade visual igual ou superior a duas linhas da tabela de Snellen;
- qualquer aumento na relação escavação/disco óptico;
- qualquer alteração biomicroscópica;
- qualquer deterioração do campo visual inicial.

Para a realização dos cálculos estatísticos, foram utilizados para cada indivíduo os dados relativos ao olho que, no exame inicial (T-0), apresentou PO de maior valor numérico. Para aqueles cujos valores iniciais da PO eram idênticos, padronizou-se a escolha do olho direito.

Para a análise estatística dos resultados, utilizaram-se testes de análise de variância, com duas classificações, e teste dos contrastes, pelo método de Scheffé.

Em todos os testes, fixou-se em 0,05 ou 5% o nível para a rejeição da hipótese de nulidade e assinalaram-se com asterisco os valores significantes.

RESULTADOS

1 - Ação Hipotensora Ocular

Verificou-se redução significativa da PO, tanto nos indivíduos tratados com carteolol a 2% (Grupo B) quanto nos indivíduos submetidos a tratamento com timolol a 0,5%, em todas as observações (T-1 a T-12), em comparação com os respectivos valores iniciais (T-0). Verificou-se, também, que não houve diferença significativa entre os dois grupos, quanto ao efeito hipotensor ocular produzido, em nenhuma das observações.

A Tabela 1 mostra os valores da PO, em mmHg, dos 34 indivíduos estudados, nos diversos momentos do seguimento.

A Figura 1 mostra a variação da PO, em mmHg, ocorrida nos grupos A e B, nos diferentes momentos do seguimento.

2 - Outros Parâmetros Oculares

2.1 - Sintomas Subjetivos e Objetivos

Raros foram os sintomas subjetivos e objetivos, em ambos os grupos: No grupo tratado com maleato de timolol, 2 (11,8%) indivíduos, o de número 9 e o de número 11, referiram desconforto discreto, por aproximadamente 1 hora, após a instilação do colírio, nas observações T-1 e T-2.

No grupo tratado com hidrocloreto de carteolol, 2 (11,8%) indivíduos, o de número 6 e o de número 26, referiram ardor e sensação de corpo estranho, por alguns minutos, após a instilação do colírio, após 2 e 4 semanas (T-2 e T-4) que desapareceram nas observações seguintes.

2.2 - Acuidade Visual

Não houve alteração da acuidade

TABELA 1
Valores da PO, em mmHg, dos indivíduos pertencentes aos Grupos A ou B,
antes e após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas do uso da medicação.

N	Pressão ocular (mmHg) Grupo A						N	Pressão ocular (mmHg) Grupo B					
	T-0	T-1	T-2	T-4	T-8	T-12		T-0	T-1	T-2	T-4	T-8	T-12
1	25	19	20	21	19	21	2	24	19	18	19	19	24
3	26	20	20	19	20	20	4	22	12	16	17	19	19
5	28	19	21	22	22	22	6	22	17	18	14	16	17
7	26	20	23	24	23	23	8	23	18	22	20	17	16
9	28	20	17	16	17	17	10	38	26	28	24	27	24
11	25	21	18	19	21	18	12	28	24	21	22	22	26
13	28	23	16	19	17	18	14	34	22	24	22	19	23
15	23	19	18	16	16	15	16	23	17	21	19	18	19
17	26	22	20	19	18	18	18	24	23	20	18	20	17
19	23	22	20	20	18	18	20	34	21	24	18	19	20
21	33	15	18	23	22	17	22	27	18	18	18	19	19
23	29	19	23	22	21	20	24	25	17	17	19	16	16
25	34	22	22	21	21	22	26	24	28	23	21	23	24
27	24	20	19	19	20	20	28	30	16	18	18	17	16
29	24	21	19	19	20	21	30	24	17	16	18	17	19
31	26	21	20	21	20	19	32	22	20	22	21	19	20
33	26	24	21	20	19	19	34	22	17	18	19	19	20
\bar{X}_A	26,71	20,41	19,71	20,00	19,65	19,19	\bar{X}_B	26,24	19,53	20,24	19,24	19,18	19,94
s_A	3,10	2,03	1,96	2,15	1,97	2,11	s_B	4,94	4,03	3,31	2,31	2,74	3,19

Análise de variância

Entre os grupos: $F = 0,32$ F crítico (1 gl, 0,05) = 2,21; Entre os momentos: $F = 29,26^*$ F crítico (5 gl, 0,05) = 3,84

Análise dos contrastes (Scheffé, 5,0%)

No Grupo A: comparação de cada T-i com T-0*; Entre os sucessivos T-i = não significantes.

No Grupo B: comparação de cada T-i com T-0*; Entre os sucessivos T-i = não significantes.

* = significativa

N = identificação do indivíduo

T-0 = antes o uso da medicação; T-1 à T-12 = após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas, de uso da medicação, respectivamente.

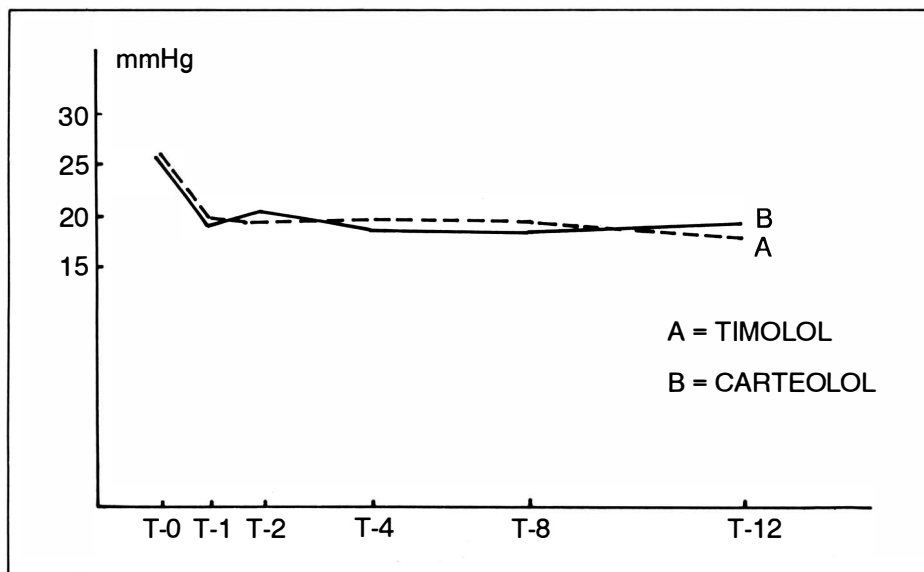


Figura 1 – Variação da PO, em mmHg, ocorrida nos grupos A e B, nos diferentes momentos de seguimento.

T-0 = antes do uso de medicação.
T-1 a T-12 = após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas de uso da medicação, respectivamente.
A = grupo A B = grupo B

TABELA 2
Valores do pulso arterial radial (batimentos/minuto) dos indivíduos pertencentes aos Grupos A ou B,
antes e após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas do uso da medicação.

Pulso arterial radial (batimentos/minuto) Grupo A							Pulso arterial radial (batimentos/minuto) Grupo B						
N	T-0	T-1	T-2	T-4	T-8	T-12	N	T-0	T-1	T-2	T-4	T-8	T-12
1	100	100	80	76	80	80	2	88	86	84	52	56	60
3	88	80	84	88	84	84	4	90	82	80	84	84	84
5	84	80	84	84	80	84	6	80	80	76	100	80	64
7	88	76	80	80	84	80	8	96	96	88	100	96	90
9	72	70	76	72	72	72	10	84	76	76	76	64	76
11	80	80	74	80	80	80	12	96	96	96	76	80	68
13	78	80	80	80	76	80	14	76	76	80	80	104	76
15	68	70	70	70	68	66	16	76	74	74	74	74	88
17	72	70	76	76	70	70	18	84	80	120	96	96	76
19	60	56	64	50	60	64	20	100	84	96	92	96	80
21	68	70	70	70	70	70	22	88	92	94	96	100	94
23	100	84	84	88	80	90	24	96	100	96	100	94	100
25	74	72	72	74	72	72	26	76	100	96	96	100	76
27	68	70	68	64	68	68	28	100	80	80	84	84	90
29	88	84	90	88	88	88	30	64	68	68	60	68	64
31	76	76	74	76	80	74	32	84	90	90	96	76	80
33	88	84	88	88	88	88	34	68	76	80	80	84	80
\bar{X}_A	79,52	76,59	77,29	76,71	76,47	76,94	\bar{X}_B	85,06	84,47	86,71	84,82	84,47	79,18
SA	11,41	9,43	7,31	10,29	7,83	8,28	SB	10,77	9,68	12,37	14,27	13,87	11,14

Análise de variância

Entre os grupos: $F = 20,82^*$ F crítico (1 gl, 0,05) = 3,84; Entre os momentos: $F = 0,66$ F crítico (5 gl, 0,05) = 2,21

Análise dos contrastes (Scheffé, 5,0%)

Entre os grupos em cada minuto (T-i) = valor crítico = 1,96

CT-0 = 1,50; CT-1 = 2,14*; CT-2 = 2,55*; CT-4 = 2,20*; CT-8 = 2,17*; CT-12 = 0,60

* = significante

N = identificação do indivíduo

T-0 = antes do uso da medicação; T-1 a T-12 = após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas, respectivamente.

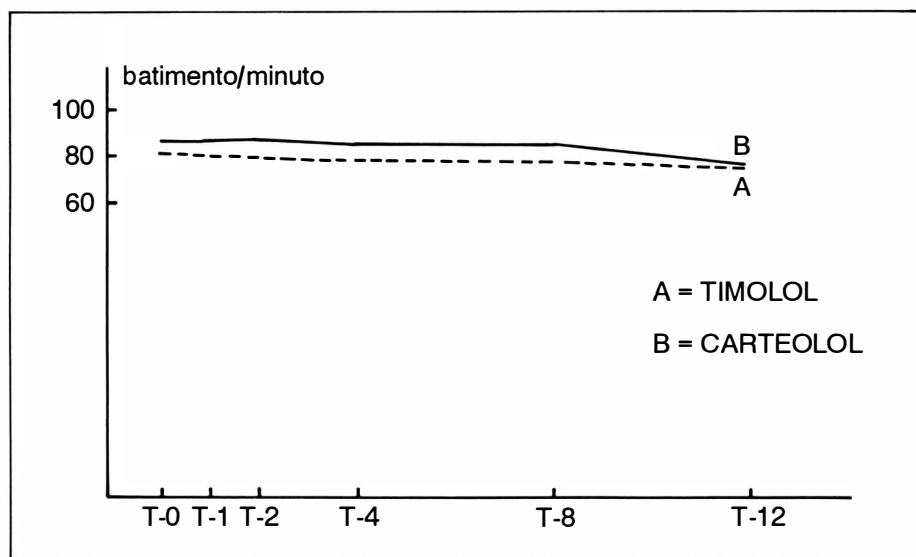


Figura 2 – Variação do pulso arterial radial ocorrida nos grupos A e B, nos diferentes momentos de seguimento.

T-0 = antes do uso da medicação.
T-1 a T-12 = após 1, 2, 4, 8 e 12 semanas de uso da medicação, respectivamente.
A = grupo A B = grupo B

visual no final do estudo (T-12), comparada com a que foi registrada antes do uso da medicação (T-0), em nenhum dos 34 indivíduos estudados.

2.3 – Relação entre o Diâmetro da Escavação e o Disco Óptico

Não houve alteração da relação entre o diâmetro da escavação e o do disco óptico no final do estudo (T-12), comparada com a que foi registrada antes do uso da medicação (T-0), em nenhum dos 34 indivíduos estudados.

2.4 – Campo Visual

Os defeitos campimétricos registrados antes do uso da medicação (T-0) foram:

- grau nasal e exclusão da mancha cega (indivíduo de número 5);
- grau nasal e escotoma arqueado superior (indivíduo de número 11);
- escotoma arqueado superior (indivíduo de número 21);
- grau nasal (indivíduo de número 25).

Os demais indivíduos apresentaram campos visuais normais.

Não houve alteração do aspecto do campo visual registrado no momento inicial, em nenhum dos 34 indivíduos estudados.

2.5 – Biomicroscopia do Segmento Anterior

No grupo tratado com timolol, não foram encontradas alterações biomicroscópicas, em nenhum dos momentos estudados, que não estivessem já presentes no momento inicial (T-0). Tais alterações mantiveram-se idênticas, nos exames seguintes.

No grupo tratado com carteolol, o indivíduo de número 26 apresentou ceratite puntata superficial discreta, localizada na região inferior da córnea, que se manifestou após 2 e 4 semanas de uso da medicação (T-2 e T-4), porém que desapareceu nos exames subsequentes.

2.6 – Diâmetro Pupilar

Verificou-se que não houve alteração estatisticamente significativa do diâmetro pupilar, tanto nos indivíduos tratados com carteolol a 2% quanto nos indivíduos submetidos a tratamento com timolol a 0,5%, em nenhuma das observações (T-1 a T-12), em comparação com os respectivos valores iniciais (T-0).

3 – Segurança

3.1 – Pulso Arterial

Verificou-se que não houve alteração do comportamento do pulso arterial radial, em nenhum dos grupos estudados, após 8 semanas (T-1 a T-8), em comparação com os respectivos valores iniciais (T-0). Na última observação (T-12), houve redução significativa do pulso arterial, nos indivíduos tratados com carteolol a 2% (Grupo B).

A Tabela 2 apresenta os valores do pulso arterial radial (batimentos/minuto) dos 34 indivíduos estudados, nos diferentes momentos do estudo.

A Figura 2 apresenta a variação do pulso arterial radial ocorrida nos Grupos A e B, nos diferentes momentos do ensaio.

3.2 – Pressão Arterial Sistêmica

3.2.1 – Pressão Arterial Sistólica

Verificou-se que não houve alteração estatisticamente significativa no comportamento da pressão arterial sistólica, nos indivíduos tratados com carteolol a 2% e nos indivíduos tratados com timolol a 0,5%, em nenhuma das observações (T-1 a T-12), em comparação com os respectivos valores iniciais (T-0).

3.2.2 – Pressão Arterial Diastólica

Verificou-se que não houve alteração estatisticamente significativa do comportamento da pressão arterial diastólica, nos indivíduos tratados com carteolol a 2% e nos indivíduos

tratados com timolol a 0,5%, nas observações T-1, T-2, T-4 e T-12. Na observação T-8, houve redução significativa da pressão arterial diastólica, no grupo tratado com carteolol.

DISCUSSÃO

Numerosas publicações^(7,9,10,13,16) revelaram que a instilação de hidrocloreto de carteolol a 2%, no olho, reduz significativamente a PO, em indivíduos portadores de hipertensão ocular ou GPAA.

Estudos abertos⁽¹⁶⁾ e duplo mascarados^(10,12,13), realizados com pacientes portadores de hipertensão ocular crônica ou GPAA, demonstraram a equivalência entre o hidrocloreto de carteolol a 2% e o maleato de timolol a 0,5% quanto à capacidade hipotensora ocular e à segurança sistêmica, quando usadas topicamente.

Tais observações estão de acordo com os resultados obtidos no presente estudo, cuja análise estatística revelou que, em todas as observações (T-1 a T-12), houve redução significativa da PO, em comparação com os valores iniciais (T-0), nos indivíduos tratados com carteolol (Grupo B) e nos indivíduos tratados com timolol (Grupo A). Verificou-se também que não houve diferença significativa entre os dois grupos, quanto ao efeito hipotensor ocular produzido, em nenhuma das observações (Tabela 1, Figura 1).

Entretanto, estes resultados diferem dos obtidos por DUFF & NEWCOMBE⁽⁵⁾, que, num estudo duplo mascarado avaliaram a capacidade hipotensora ocular dos mesmos beta-bloqueadores e concluíram que, depois de 1 semana de tratamento, a redução da PO obtida 12 horas após a administração de carteolol a 2% foi significativamente menor que a obtida com o timolol a 0,5%.

Por outro lado, os resultados do presente ensaio corroboram os achados de HORIE e cols.⁽¹²⁾ e os de BO-

NOMI e cols.⁽¹⁷⁾ que, ao avaliar a ação hipotensora ocular dos colírios de hidrocloreto de carteolol a 2% e de maleato de timolol a 0,5%, por 4 e 1 semanas, respectivamente, concluíram que ambas as drogas reduzem a PO, sem haver diferença significativa entre as mesmas.

Os resultados do presente trabalho também confirmam as investigações de AZUMA e as de SCHNAUDIGEL, BECKER & FUCHS. AZUMA⁽¹³⁾ avaliou, em estudo duplo-mascarado cruzado, a ação hipotensora ocular dos colírios de carteolol e de timolol, em 334 indivíduos portadores de hipertensão ocular ou GPAA, por 8 semanas, e constatou a eficácia e a equivalência desses beta-bloqueadores na redução da PO. SCHNAUDIGEL, BECKER & FUCHS⁽¹⁶⁾ comprovaram, em estudo multicêntrico aberto com a participação de 178 pacientes glaucomatosos, a eficácia da solução de carteolol a 2% como agente hipotensor ocular.

Com relação a outros parâmetros oculares avaliados no presente trabalho, observou-se que não houve alteração da acuidade visual, da relação escavação/disco óptico e do campo visual, em nenhum dos grupos estudados, após 12 semanas de seguimento. Tais achados confirmam os estudos de ISHIKAWA e cols.⁽⁸⁾, que avaliaram, comparativamente, os efeitos oculares do carteolol a 2%, da pilocarpina de 0,5% a 4,0% e do carbacol a 0,75%, em indivíduos portadores de hipertensão ocular ou GPAA, por um período de 8 semanas, e verificaram que não houve alteração da acuidade visual e do campo visual após a instilação do carteolol.

Quanto aos sintomas subjetivos e objetivos decorrentes do uso tópico de carteolol a 2%, os resultados alcançados no presente ensaio corroboram os achados de KITAZAWA e cols.⁽¹⁰⁾, que obtiveram, de 2 dos 13 pacientes tratados com carteolol, queixas de dis-

creta irritação local, imediatamente após a instilação da droga.

No presente ensaio, 2 dos 17 indivíduos do Grupo B referiram ardor e sensação de corpo estranho, por alguns minutos após a instilação do colírio, nas observações T-2 e T-4, que desapareceram nos exames seguintes.

ISHIKAWA e cols.⁽⁸⁾ relataram a ocorrência de ceratite difusa superficial, em 3 dos 4 pacientes tratados com carteolol a 2%, que também foi observada no presente estudo, no indivíduo de número 26, o qual apresentou ceratite puntata superficial discreta, após 2 e 4 semanas (T-2 e T-4) de uso de carteolol, que desapareceu nos exames seguintes.

No presente estudo, 15 (88,23%) dos indivíduos que utilizaram a solução de carteolol não apresentaram qualquer sintoma que pudesse ser atribuído à medicação em uso. Tais achados corroboram as observações de ROLANDO e cols.⁽⁷⁾, que avaliaram, comparativamente, os colírios de carteolol a 1% e a 2% e de metipranolol a 0,3% com o timolol a 0,5%, em 30 olhos de indivíduos portadores de hipertensão ocular ou GPAA, e não observaram efeitos colaterais locais decorrentes do uso de qualquer desses beta-bloqueadores.

Com relação aos efeitos sobre o diâmetro pupilar não se constatou, no presente ensaio, alteração significativa desse parâmetro, após o uso de carteolol a 2% ou de timolol a 0,5%, nas 12 semanas de seguimento, em comparação com os respectivos valores iniciais. Estes resultados confirmam os achados de ISHIKAWA e cols.⁽⁸⁾, KITAZAWA e cols.⁽¹⁰⁾ e HORIE e cols.⁽¹²⁾, que verificaram, em pacientes portadores de hipertensão ocular ou GPAA, que o diâmetro pupilar não sofreu alteração após o uso dos referidos beta-bloqueadores.

A utilização de drogas antagonistas beta-adrenérgicas por via ocular

pode, em indivíduos suscetíveis, desencadear efeitos colaterais gerais nocivos, mesmo com níveis séricos baixos da droga, pois ele são suficientes para produzir o bloqueio beta adrenérgico sistêmico. Com referência ao sistema cardiovascular, são citados bradicardia, fenômeno de Raynaud, arritmia, insuficiência cardíaca, hipotensão, hipertensão, síncope, enfarte do miocárdio e morte⁽¹⁾.

A análise dos dados obtidos no presente trabalho, relativos às repercussões cardiovasculares decorrentes do uso de hidrocloreto de carteolol a 2% ou maleato de timolol a 0,5%, revelou que não houve alteração significativa do comportamento do pulso arterial radial, em nenhum dos 2 grupos estudados, após 8 semanas (T-1 a T-8), em comparação com os respectivos valores iniciais (T-0) (Tabela-2, Figura 2). Estes resultados estão de acordo com as observações de BRAZIER & SMITH⁽⁶⁾, as de NEGISHI e cols.⁽⁴⁾ e as de HORIE e cols.⁽¹²⁾, que avaliaram em estudos duplo-mascarados, as repercussões cardiovasculares do uso tópico de carteolol a 2% ou de timolol a 0,5%, em 6 indivíduos voluntários sadios, em 10 pacientes portadores de hipertensão ocular e em 10 indivíduos portadores de GPAA, respectivamente, e verificaram que não ocorreram alterações cardiovasculares, em nenhum dos grupos estudados.

Alguns beta-bloqueadores, entre os quais o carteolol, exercem pequena atividade agonista, similar à da epinefrina. Esta propriedade é denominada atividade simpaticomimética intrínseca (ASI) ou atividade agonista parcial⁽¹⁴⁾. Os agentes antagonistas beta-adrenérgicos possuidores de ASI, apesar de causar discreta ou moderada ativação do receptor beta, impedem o acesso das catecolaminas naturais ou sintéticas ao local dos receptores⁽²⁾. Assim, se a administração de beta-bloqueadores causa redução

da frequência cardíaca, tal evento é mais pronunciado com os beta-antagonistas que não possuem ASI. Por outro lado, os beta-bloqueadores com ASI reduzem menos a frequência cardíaca, por conta de seu efeito beta estimulante. Teoricamente, portanto, haveria maior risco para bradicardia e inibição da contratilidade do miocárdio com o uso de beta-antagonista sem ASI, o que aumentaria a possibilidade de ocorrência ou exacerbação de insuficiência ou arritmias cardíacas, em indivíduos suscetíveis⁽¹¹⁾. Porém, clinicamente, os beta-bloqueadores com ASI parecem tão eficazes quanto os não possuidores de atividade agonista parcial, no tratamento de hipertensão arterial, angina ou arritmias cardíacas⁽²⁾.

Discute-se, ainda, se a presença de ASI constitui realmente vantagem ou desvantagem, no tratamento das enfermidades do coração⁽²⁾ ao mesmo tempo que se investiga a importância clínica da referida propriedade para os agentes beta-antagonistas de uso tópico⁽¹⁴⁾.

Na última observação do presente ensaio (T-12), verificou-se que houve redução significativa da frequência do pulso radial, nos indivíduos tratados com carteolol (Grupo B) (Tabela 2, Figura 2), fato que corrobora os achados de KITAZAWA, HORIE & SHIRATO e os de LE JEUNNE. Os primeiros⁽¹⁰⁾ observaram que a instilação de carteolol a 2% reduz a frequência de pulso arterial de indivíduos portadores de hipertensão ocular, cuja frequência de pulso era mais elevada que 79 batimentos/minuto. LE JEUNNE e cols.⁽¹⁵⁾ estudaram as repercussões clínicas decorrentes do uso tópico de carteolol, em indivíduos idosos não portadores de afecções cardiorrespiratórias, e constataram bradicardia do tipo sinusal, de 15 a 60 minutos após a instilação da droga.

Quanto à pressão arterial sistólica, verificou-se, no presente trabalho,

que não houve alteração significativa do comportamento desse parâmetro, nos indivíduos tratados com carteolol e nos tratados com timolol, em todas as observações (T-1 a T-12), em comparação com os respectivos valores iniciais (T-0). Estes resultados estão de acordo com os achados de HORIE e cols. e os de SCOVILLE e cols. Os primeiros⁽¹²⁾ avaliaram as repercussões sistêmicas do uso tópico de carteolol a 2% ou de timolol a 0,5%, em indivíduos portadores de hipertensão ocular ou GPAA, e concluíram que não houve alteração da pressão arterial sistólica, em nenhum dos grupos estudados. SCOVILLE e cols.⁽³⁾ investigaram os efeitos cardiovasculares decorrentes da instilação de carteolol a 1,0% ou de timolol a 0,25%, em 98 indivíduos portadores de hipertensão ocular, e também observaram que a pressão arterial sistólica não sofreu alteração, após o uso desses beta-bloqueadores, em nenhum dos momentos do ensaio, em comparação com os respectivos valores iniciais.

Quanto à pressão arterial diastólica, observou-se, neste estudo, que não houve diferença significativa de comportamento do parâmetro entre o grupo tratado com carteolol e o que foi submetido a tratamento com timolol, nos momentos T-1, T-2, T-4 e T-12, tendo sido verificado, e em apenas uma observação (T-8), redução significativa da pressão arterial diastólica, nos indivíduos tratados com carteolol. Estes resultados estão de acordo com as observações de SCOVILLE e cols.⁽³⁾, que estudaram 47 indivíduos portadores de hipertensão ocular e submetidos a tratamento com carteolol a 1,0%, e constataram que não houve alteração da pressão arterial diastólica, após 4 semanas de seguimento.

SUMMARY

The authors studied in a 12-week

trial the intraocular pressure reducing action of a 2% carteolol hydrochloride solution compared to 0,5% timolol maleate, in 34 individuals affected with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma.

Both drugs produced a significant and equivalent reduction of intraocular pressure.

The 2% carteolol hydrochloride solution and the 0,5% timolol maleate as well didn't show relevant local or cardiovascular side effects.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HOSKINS JR.; H. D. & KASS. M. Becker-Schaeffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas, St. Louis, The C. V. Mosby Co., 1989. pp. 453-469.
2. FRISHMAN, W. H. & TEICHER, M. Beta adrenergic blockade. An update. *Cardiology*, 72: 280-296, 1985.
3. SCOVILLE, B., MUELLER, B., WHITE, B. G. & KRIEGLSTIEN, G. K. A double masked comparison of carteolol and timolol in ocular hypertension. *Am. J. Ophthalmol.*, 105: 150-154, 1988.
4. NEGISHI, C., KANAI, A., NAKAJIMA, A., FUNAHASHI, M. & KITAZAWA, Y. Ocular effects of beta blocking agent carteolol on healthy volunteers and glaucoma patients. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 25: 464-476, 1981.
5. DUFF, G. R. & NEWCOMBE, R. G. The 12-hour control on intra ocular pressure on carteolol 2% twice daily. *Br. J. Ophthalmol.*, 72: 890-891, 1988.
6. BRAZIER, D. J. & SMITH, S. E. Ocular and cardiovascular response to topical carteolol 2% and timolol 0,5% in healthy volunteers. *Br. J. Ophthalmol.*, 72: 101-103, 1988.
7. ROLANDO, M., MURIALDO, U., DOLCI, A., SANFELICI, G. & CALABRIA, G. New Beta blockers: comparison of efficacy versus timolol maleate. *Glaucoma*, 11: 27-3, 1989.
8. ISHIKAWA, T., OKISAKA, S., HIWATARI, S., TAKETANI, P. & SUGUIMACHI, Y. Pilocarpine, carbachol and carteolol on open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Acta Soc. Ophthalmol. Jpn.*, 85: 837-842, 1981.
9. TOURNOUX, A. Carteolol (carteolol): resultat d'une étude épidémiologique en pratique quotidienne (2689 cas). Bilan et perspectives cliniques. *Contactologie*, 8: 155-158, 1986.

10. KITAZAWA, Y., AZUMA, I., TAKASE, M. & KOMEMUSHI, S. Ocular hypotensive effects of carteolol hydrochloride in primary open angle glaucoma and ocular hypertensive patients. A double masked cross-over study for the determination of concentrations optimal for the clinical use. *Acta Soc. Ophthalmol. Jpn.*, 85: 798-804, 1981.
11. TOYAMA, S. Intrinsic sympathomimetic action(I.S.A.) of beta blockers. In: Papilla 85 Symposium Franco-Japonais sur le Glaucome. Homei, Jap. Assoc. Res. Glaucoma, Soc. Fr. Ophthalmol., 1985. pp. 29-30.
12. HORIE, T., TAKAHASHI, O., SHIRATO, S. & KITAZAWA, Y. Comparison of ocular hypotensive effects of carteolol eye drops and timolol eye drops. *Jap. J. Clin. Ophthalmol.*, 36: 1065-1070, 1982.
13. AZUMA, I. Clinical evaluation of the topical use of carteolol in the treatment of glaucoma. In: Papilla 85 Symposium Franco-Japonais sur le Glaucome. Homei, Jap. Assoc. Res. Glaucoma, Soc. Fr. Ophthalmol., 1985. pp. 29-30.
14. NOVACK, G. D. Ophthalmic beta blockers since timolol. In: Mindel, J. S. & Mishima, S. (eds.), Therapeutic review. *Surv. Ophthalmol.*, 31: 307-327, 1987.
15. LE JEUNNE, C., BRINGER, L., MONDJEE-TAHURA; Z., MUNERA, Y. & HUGHES, F. C. Effects cardio-vasculaires des collyres au timolol, au carteolol, au metipranolol, au betaxolol chez le sujet agé. *Therapie*, 43: 89-92, 1988.
16. SCHNAUDIGEL, O. E., BECKER, H. & FUCHS, H. B. Carteolol: praxigerechte Pruefung von Wirksamkeit und Vertraeglichkeit eines nuen betablockers in der behandlung des glaukoms. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.*, 192: 248-251, 1988.
17. BONOMI, L. BELLUCCI, R., PUERFETTI, S., FARISE, F. & MARRAFFA, M. Comparative evaluation of the cardiovascular and pulmonary effects of carteolol and timolol eye drops. *Boll. Ocul.*, 68: 145-151, 1989.

OPHTHALMOS

I N F O R M A

Novidade: Suplemento Vitamínico e Mineral Para os Olhos

ASSOCIAÇÃO DAS PROPRIEDADES DO ZINCO COM ANTIOXIDANTES

FÓRMULA

ZINCO	40 mg
VITAMINA C	60 mg
VITAMINA E	30 UI
VITAMINA A (como beta-caroteno)	5000 UI
COBRE	2 mg
SELÊNIO quelado	40 mcg

Indicado para degeneração macular senil, catarata, cegueira noturna, xeroftalmia, hemorragia sub-conjuntiva e várias miopatias.

OPhThALMOS

São Paulo - Av. Brig. Luis Antonio, 4830 - Fax: 887.9298

Tels.: 887.7407 - 885.0227 - 885.5189 - 885.1840

Rio de Janeiro - Av. Ataulfo de Paiva, 566 - Sala 311 - Tels.: 239.5799 - 274.8695