

Timolol

Avaliação preliminar

Roberto Freire Santiago Malta **, Arnaldo Cardamone Amendola **, Mario Luiz de Camargo **, John Helal Junior *** & Celso Antonio de Carvalho ****

INTRODUÇÃO

Dentro do campo da terapêutica médica do glaucoma crônico simples os oftalmologistas necessitam de uma droga de ação local que possua um prolongado e poderoso efeito hipotensivo associado a ausência de efeitos colaterais indesejáveis.

Tal fato motivou diversas pesquisas na procura de uma medicação que eventualmente preencheria todos os requisitos acima assinalados (3, 9).

Os receptores adrenérgicos são classificados em alfa e beta receptores. Os alfa receptores são responsáveis pela contração dos músculos lisos, assim como, pela contração dos vasos sanguíneos da pele e das mucosas, pela contração dos esfíncteres gastro intestinais e pela contração da íris.

Os beta receptores estimulam a contratilidade cardíaca e o relaxamento dos músculos lisos dos vasos sanguíneos, dos brônquios, do útero e do corpo ciliar.

Por sua vez, os beta receptores podem ser subdivididos em beta 1 — responsável pela aceleração cardíaca e beta 2 — responsáveis pela broncodilatação e vasodilatação.

Em 1967 PHILLIPS e colaboradores (9) comunicaram, pela primeira vez na literatura, que os bloqueadores beta-adrenérgicos tinham a propriedade de reduzir a pressão intraocular quando administrados sistemicamente. Entretanto, o uso de tais drogas no tratamento do glaucoma fica restrito devido aos efeitos colaterais sistêmicos que comprometem principalmente o sistema cardiovascular.

Em 1970 HALL e colaboradores (3) descrevem um novo agente beta bloqueador — Maleato de Timolol cerca de oito vezes mais potente que o propanolol e praticamente isento de efeitos colaterais.

A necessidade de um estudo em nosso meio levou-nos a organizar este trabalho com o intuito de avaliar os efeitos da terapêutica continua com timolol em pacientes

portadores de hipertensão intraocular e/ou glaucoma crônico de ângulo aberto.

MATERIAL E MÉTODO

Foram estudados dois grupos de pacientes, respectivamente:

Grupo 1: constituído de 10 pacientes (20 olhos) registrados na Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Dr. Paulo Braga de Magalhães).

Dos 10 pacientes, 7 pertenciam ao sexo masculino e 3 ao sexo feminino. A idade dos pacientes em tal grupo variava de 39 a 68 anos, com uma mediana de 52,5 anos.

Todos os pacientes selecionados apresentavam pressão intraocular maior ou igual a 22 mmHg (tonômetro de aplanação de Goldmann), na ausência de medicação antihipertensiva, e, o exame gonioscópico revelava o seio cameral aberto.

Todos os pacientes que utilizavam medicação antiglaucomatosa tiveram seu tratamento interrompido pelo menos uma semana antes do início do estudo.

Todos os pacientes estudados (exceção de um caso) iniciaram o tratamento medicando-se com timolol 0.25% (1 gota em cada olho de 12 em 12 horas) passando ao uso da concentração de 0.5% no caso de não apresentarem redução na pressão intraocular menor do que 20 mm Hg.

Dos pacientes assim observados 7 foram medicados com timolol 0.5% e 3 com timolol 0.25%.

Os seguintes parâmetros foram avaliados antes e após o uso da medicação: sinais (exame biomicroscópico) e sintomas, acuidade visual corrigida, refração dinâmica, pulso arterial, pressão sanguínea sistêmica, pressão intraocular e diâmetro pupilar (perímetro de Goldmann).

Os pacientes foram examinados semanalmente com seguimento mínimo de 3 se-

* Apresentado como tema-livre no 20.º Congresso Brasileiro de Oftalmologia realizado em São Paulo, de 05 a 09 de setembro de 1979.

** Médico Assistente da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Dr. Paulo Braga de Magalhães).

*** Médico Adido da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Dr. Paulo Braga de Magalhães).

**** Professor Adjunto da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Serviço do Prof. Dr. Paulo Braga de Magalhães).

manas e máximo de 10 semanas, com uma mediana de 5 semanas.

Grupo 2: constituído de 15 pacientes (30 olhos) da clínica privada do Prof. Dr. Celso Antonio de Carvalho.

Dos 15 pacientes selecionados, 13 pertenciam ao sexo masculino e 2 ao sexo feminino com a idade variando de 42 a 74 anos, com uma mediana de 58 anos.

Tais pacientes eram portadores de hipertensão ocular e/ou glaucoma crônico de ângulo aberto e foram selecionados para serem submetidos ao tratamento com timolol 0.5% ou pelo fato de não controlarem a pressão intraocular adequadamente mesmo na vigência de medicação antihipertensiva (pilocarpina 4% de 5 em 5 horas ou pilocarpina 2% de 5 em 5 horas associado a epinefrina 2% de 12 em 12 horas, ou pelo fato de apresentarem intolerância à medicação ocular em uso.

Todos os pacientes selecionados tiveram toda a medicação antihipertensiva ocular suspensa por um período de 48 horas após o que foram realizadas as medidas das pressões intraoculares tendo-se verificado pressões maiores ou igual a 22 mmHg com exceção de um olho com pressão de 20 mm Hg.

Após a medida inicial da pressão intraocular instilou-se timolol 0.5% (1 gota em cada olho), realizando-se novas medidas da pressão após 1 hora e após 1 semana com o paciente medicando-se com 1 gota em cada olho de 12 em 12 horas.

RESULTADOS

Grupo 1: nenhuma alteração foi encontrada na pressão sanguínea sistêmica e no pulso arterial dos pacientes estudados. O diâmetro pupilar sem medicação variou de 2.0 a 3.5 mm com uma média de 2.45 mm e um desvio padrão de mais ou menos 0.52 mm.

O diâmetro pupilar nos pacientes medicados com timolol 0.5% variou de 2.0 a 3.5 mm com uma média de 2.78 mm e um desvio padrão de mais ou menos 0.52 mm e nos pacientes medicados com timolol 0.25% variou de 2.0 a 4.0 mm, com uma média de 2.66 mm e um desvio padrão de mais ou menos 0.94 mm.

Em todos os pacientes o tratamento foi muito bem tolerado, sem desconforto ocular ou outros efeitos colaterais. Não houve alteração significativa na acuidade visual corrigida, bem como na refração dinâmica dos pacientes sob uso de timolol e não houve qualquer alteração nos exames biomicroscópicos repetidos a cada visita.

A Tabela 1 ilustra a pressão intraocular antes do início do tratamento com timolol 0.25 ou 0.5% e a média e o desvio padrão das pressões intraoculares na vigência da medicação.

Grupo 2: os gráficos 1 e 2 ilustram respectivamente a redução da pressão intraocular sob o uso de timolol 0.5% após 1 hora e após 1 semana de uso da droga.

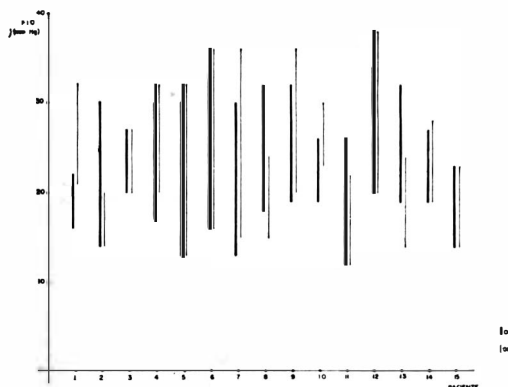


GRÁFICO 1 — Redução da pressão intraocular após 1 hora do uso de timolol 0.5%. Os pontos superiores identificam a pressão antes do início da medicação e os pontos inferiores a pressão 1 hora após o uso da medicação.

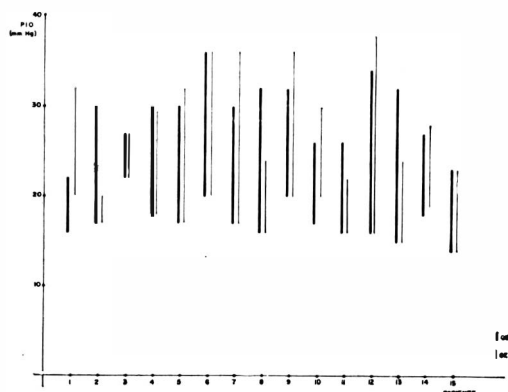


GRÁFICO 2 — Redução da pressão intraocular 1 semana após o uso de timolol 0.5% (1 gota em cada olho de 12 em 12 horas). Os pontos superiores identificam a pressão antes do início da medicação e os pontos inferiores a pressão após 1 semana de uso da medicação.

A Tabela 2 demonstra o percentual da redução da pressão intraocular após 1 hora e após 1 semana de uso da medicação. A média do percentual de redução após 1 hora do uso do timolol foi de 42.0%, enquanto que após 1 semana foi de 39.3%.

O percentual de redução foi calculado através de regra de tres, admitindo-se sempre a pressão inicial como 100%, tanto para 1 hora quanto para 1 semana.

A Tabela 3 ilustra a pressão intraocular respectivamente antes do início do estudo e sob medicação antihipertensiva, após 48 horas sem medicação anti-hipertensiva e após 1 hora e 1 semana do uso do timolol 0.5%.

TABELA 1

Média das pressões intraoculares (mmHg) com desvio padrão dos 10 pacientes submetidos ao tratamento antihipertensivo com timolol 0.25 ou 0.5% (Grupo 1).

Caso	Pressão Intraocular sem medicação		Concentração Timolol	Média das Pressões Intraoculares com desvio padrão sob uso da medicação	
	OD	OE		OD	OE
1	22.0	22.5	0.50%	19±1.44	19±1.07
2	30.0	30.0	0.25%	19±1.17	18±0.88
3	27.5	26.0	0.5 %	22±2.63	20±2.70
4	26.0	27.5	0.5 %	22±1.28	22±0.64
5	31.0	28.0	0.5 %	21±1.24	18±0.74
6	24.0	24.0	0.5 %	19±0.64	21±0.57
7	25.5	24.5	0.25%	19±0.95	18±0.59
8	25.0	23.0	0.25%	20±0.90	18±0.67
9	39.0	41.0	0.5 %	21±1.43	22±1.02
10	30.0	26.0	0.5 %	22±1.95	21±2.02

TABELA II

Percentual de redução da pressão intraocular após 1 hora e após 1 semana do uso de timolol 0.5% (Grupo 2).

Caso	Percentual de redução da pressão intraocular após 1 hora do uso da medicação		Percentual de redução da pressão intraocular após 1 semana do uso da medicação	
	OD	OE	OD	OE
1	28	35	28	38
2	53	30	47	15
3	26	26	19	19
4	43	38	40	44
5	57	59	44	47
6	56	56	45	45
7	57	59	40	50
8	44	48	50	46
9	41	45	38	45
10	27	23	35	33
11	54	46	39	28
12	41	47	53	58
13	41	42	53	38
14	30	32	33	32
15	39	39	39	39

TABELA III

Pressões intraoculares (mmHg) antes do início do estudo, após a suspensão por 48 horas da medicação antihipertensiva e sob uso de timolol 0.5%.
 * Usando diamox associadamente.

Caso	PIO antes do início do estudo									
	Pilocarpina 4% (5/5hs)		Pilocarpina 2% (5/5hs) e Epinefrina 2% (2xdia)		PIO após 48hs sem medicação		PIO 1 hora após timo- lol 0.5% (1 gota em cada olho)		PIO 1 semana após timolol 0.5% (1 gota em cadaolho 12/12hs)	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	—	—	16	20	22	32	16	21	16	20
2	19	19	—	—	30	20	14	14	17	17
3	—	—	22	20	27	27	20	20	22	22
4	24	24	—	—	30	32	17	20	18	18
5	—	—	22	24	30	32	13	13	17	17
6	26	24	—	—	36	36	16	16	20	20
7	—	—	23	25	30	36	13	15	18	18
8	24	24	—	—	32	24	18	15	16	16
* 9	—	—	18	18	32	36	19	20	20	20
10	23	28	—	—	26	30	19	23	17	20
11	—	—	20	20	26	22	12	12	16	16
12	—	—	17	17	34	38	20	20	16	16
13	20	16	—	—	32	24	19	14	15	15
14	20	20	—	—	27	28	19	19	18	19
15	—	—	13	14	23	23	14	14	14	14

DISCUSSÃO

Desde a introdução dos inibidores da anidrase carbônica e da reintrodução da epinefrina há cerca de 20-25 anos nenhuma droga nova de valor significativo tinha sido introduzida na terapêutica do glaucoma crônico simples (6).

O maleato de timolol é um agente beta bloqueador sistêmico 8 vezes mais potente que o propanolol (6) não apresentando atividade simpatomimética intrínseca, não possuindo ação anestésica (2, 6) e mostrando efeito hipotensivo ocular em voluntários humanos (6), em pacientes com glaucoma (7, 8) e em animais de laboratório (4, 13).

O mecanismo exato através do qual o timolol reduz a pressão intraocular não está devidamente elucidado.

ZIMMERMAN e colaboradores (11) acreditam que o mecanismo de ação do efeito hipotensivo do timolol não é dado por um aumento no escoamento do humor aquoso e sim pela diminuição na produção do mesmo.

A ausência de reações contralaterais com o uso de tal droga tem sido descrito por vários autores (1, 5, 6, 7, 8, 10, 12).

Nos pacientes do grupo 1 por nós estudados, não observamos após o início do tratamento alterações significativas no pulso arterial, na pressão sanguínea sistêmica, na acuidade visual corrigida, na refração dinâmica e no diâmetro pupilar. Os pacientes não apresentaram queixas significativas na vigência do tratamento e os exames biomicroscópicos de controle sempre foram absolutamente normais.

Deve-se citar, porém, que o efeito do timolol após vários anos não é perfeitamente conhecido, e portanto, todos os pacientes medicados devem ser observados de perto na procura dos efeitos colaterais que eventualmente possa aparecer.

Na Tabela 1 demonstramos os níveis pressóricos dos pacientes do grupo 1 antes do início do tratamento com timolol 0.25 ou 0.5% e a média das pressões com desvio padrão na vigência da medicação.

Nota-se que a pressão intraocular antes do início do tratamento variou de 22 a 41 mmHg com uma média de 27.6 mmHg e um desvio padrão de mais ou menos 4.8 mmHg.

A média das pressões intraoculares com timolol 0.25% variou de 18 ± 0.59 a 20 ± 0.90 mmHg e a média das pressões intraoculares com timolol 0.5% variou de 18 ± 0.74 a 22 ± 2.63 mmHg.

Os gráficos 1 e 2, relativos aos pacientes do grupo 2, demonstram a redução da pressão intraocular antes do início da me-

dicação e respectivamente após 1 hora sob medicação e após 1 semana sob medicação (1 gota 2 vezes ao dia).

O timolol produziu de 20-30% de redução na pressão intraocular em animais de experimentação e a associação de tal droga com a pilocarpina e com a adrenalina aumentou a efetividade terapêutica hipotensiva (10).

LEYDHECKER e KRIEGESTEIN (citados por Kerty (7), encontraram que o efeito do timolol subsiste somente por curto período de tempo (taquifilaxia) o que é negado por outros autores pelo menos por um período de estudo de até 18 meses (1, 2, 7, 8).

BORGER e colaboradores (2) admitem que quando o timolol é administrado a um paciente glaucomatoso não tratado o efeito hipotensivo máximo surge logo nos primeiros dias após o início da terapia e que após determinado período a pressão intraocular eleva-se mantendo-se, porém, em níveis inferiores ao pré-tratamento. A pressão intraocular obtida após 3 semanas de terapia parece persistir por 6-12 meses de tratamento com significativo efeito hipotensivo da droga.

No nosso estudo a Tabela 2 referente aos pacientes do grupo 2 demonstra a redução percentual da pressão intraocular após 1 hora e após 1 semana de medicação.

Verificamos que a redução percentual após 1 hora do uso da medicação variou de 23 a 59% com uma média de redução de 42.0% e que após 1 semana variou de 15 a 58% com uma média de redução de 39.3%.

A pressão intraocular, antes do início do estudo, nos pacientes sob uso de pilocarpina 4% (1 gota em cada olho de 5 em 5 horas), variou de 16 a 28 mmHg com uma média de 22.2 mmHg e um desvio padrão de mais ou menos 3.08 mmHg. Uma hora após o uso de timolol 0.5% tais pacientes tiveram pressão intraocular variando de 14 a 23 mmHg com uma média de 16.6 mmHg e um desvio padrão de mais ou menos 2.68 mmHg, e, após uma semana de tratamento a pressão intraocular variou de 15 a 20 mmHg com uma média de 17.5 mmHg e um desvio padrão de mais ou menos 1.67 mmHg.

Os pacientes sob uso da associação de pilocarpina 2% (1 gota em cada olho de 5 em 5 horas) e epinefrina 2% (1 gota em cada olho de 12 em 12 horas), tinham pressão intraocular variando de 13 a 25 mmHg com uma média de 20.2 mmHg e um desvio padrão de mais ou menos 3.55 mmHg. Uma hora após o uso de timolol 0.5%, tais pacientes tiveram pressão intraocular variando de 13 a 21 mmHg com uma média de 15.9 mmHg e um desvio padrão de mais

ou menos 3.34 mmHg e após uma semana de tratamento a pressão variou de 14 a 22 mmHg com uma média de 17.2 mmHg e um desvio padrão de mais ou menos 2.43 mmHg. Logicamente, para a realização de tais cálculos desprezaram-se os dados relativos ao caso 9, que associadamente medicava-se com Diamox.

Apesar do nosso curto período de seguimento os dados obtidos da avaliação dos pacientes do grupo 1 e 2 parecem não confirmar a taquifilaxia precoce encontrada por LEYDHECKER e KRIEGESTEIN (citados por Kerty (7)).

Nossos resultados preliminares sugerem que o timolol pode realmente ser uma droga efetiva na redução da pressão intraocular associada a ausência de efeitos colaterais.

Evidentemente, um maior período de seguimento faz-se necessário para um estudo mais detalhado e completo de uma droga aparentemente promissora.

SUMÁRIO

Dois grupos de pacientes foram submetidos a terapêutica antihipertensiva com timolol 0.25% ou 0.5%.

Nos pacientes do grupo 1 o tratamento foi muito bem tolerado, sem desconforto ocular ou outros efeitos colaterais. A Tabela 1 ilustra a pressão intraocular antes do início do tratamento com timolol 0.25% ou 0.5% e a média e o desvio padrão das pressões intraoculares na vigência da medicação.

Nos pacientes do grupo 2, medicados com timolol 0.5%, a média do percentual de redução da pressão intraocular após 1 hora e após 1 semana de uso da medicação foi respectivamente de 42.0% e 39.3%.

Nossos resultados preliminares confirmam os dados da literatura, sugerindo que o timolol pode realmente ser uma droga efetiva na redução da pressão intraocular associada a ausência de efeitos colaterais.

Todos os pacientes sob o uso de tal medicação devem ser observados de modo cuidadoso na procura do aparecimento de eventuais efeitos colaterais.

SUMMARY

Two groups of patients with intraocular hypertension and chronic simple glaucoma were treated with 0.25% and 0.50% timolol. This medication was very well tolerated by patients of group 1 who did not show any side effects. Table 1 illustrates the effect obtained with timolol in concentrations of 0.25% and 0.50%. The reduction of the intraocular pressure of patients of group II was of 42.0% and 39.3% respectively on hour after the first drop of the medication and one week under 0.5% timolol administrated twice daily.

Our preliminary results confirm the previous information of the literature. They suggest that timolol may represent an efficacious medicament to lower the intraocular pressure.

It is important to stress the need of a more careful and lengthen observation to look for occasional side effects of the medication.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BORGER III, W. P.; STEINERT, R. F.; PULIAFITO, C. A. & LANGSTON, D. P. — Clinical trial comparing timolol ophthalmic solution to pilocarpine in open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 86: 8, 1978.
2. BORGER III, W. P.; PULIAFITO, C. A.; STEINERT, R. F. & LANGSTON, D. P. — Long-term experience with timolol ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 85: 259, 1978.
3. HALL, R. A.; ROBSON, R. D. & SHARE, N. N. — A new potent beta-adrenergic blocking agent, 3-morpholino-4-(3,5-butylamino-2-hydroxypropoxy) 1, 2,5-thiadiazole hydrogen maleate. *Proc. Can. Fed. Biol. Soc.* 13: 33, 1970.
4. HELAL, J.; MACRI, F. J. & CEVARIO, S. J. — Timolol inhibition of aqueous humor production in the cat. *Invest. Ophthalmol. (suppl.)* April, 1978 pp. 121.
5. JOHNSON, S. H.; BRUBAKER, R. F. & TRAUTMAN, J. C. — Absence of an effect on timolol on the pupil. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 17: 924, 1978.
6. KATZ, I. M.; HUBBARD, W. A.; GETSON, A. J. & GOULD, A. L. — Intraocular pressure decrease in normal volunteers following timolol ophthalmic solution. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 15: 489, 1976.
7. KERTY, E. & HORVEN, I. — Glaucoma treatment with timolol. *Acta Ophthalmol. (Kbh.)* 56: 705, 1978.
8. NIELSEN, N. V. — Timolol. Hypotensive effect, used alone and in combination for treatment of increased intraocular pressure. *Acta Ophthalmol. (Kbh.)* 56: 504, 1978.
9. PHILLIPS, C. I.; HOWITT, G. & ROWLANDS, D. J. — Propanolol as ocular hypotensive agent. *Br. J. Ophthalmol.* 51: 222, 1967.
10. RADIUS, R. L.; DIAMOND, G. R.; POLLACK, I. P. & LANGHAM, M. E. — Timolol. A new drug for management of chronic simple glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 96: 1003, 1978.
11. ZIMMERMAN, T. J.; HARBIN, R.; PETT, M. & KAUFMAN, H. E. — Timolol and facility of outflow. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 16: 623, 1977.
12. ZIMMERMAN, T. J. — Timolol maleate-a new glaucoma medication? *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 16: 687, 1977.
13. VAREILLES, P.; SILVERSTONE, D.; PLAZONNET, B.; DOUAREC, J. C. L.; SEARS, M. L. & STONE, C. A. — Comparison of the effects of timolol and other adrenergic agents on intraocular pressure in the rabbit. *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* 16: 987, 1977.

Agradecimentos. Os autores agradecem a Merck Sharp & Dohme Indústria Química e Farmacêutica Ltda., pelo fornecimento do maleato de timolol.