

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**COMPARAÇÃO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR
ENTRE USUÁRIOS DE LATANOPROSTA 0,005%
OU BIMATOPROSTA 0,03% APÓS A ADIÇÃO
DE BRIMONIDINA 0,2%**

DJALMA ANTONIO ABRÃO JÚNIOR

**Ribeirão Preto
2005**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

**COMPARAÇÃO DA PRESSÃO INTRA-OCULAR
ENTRE USUÁRIOS DE LATANOPROSTA 0,005%
OU BIMATOPROSTA 0,03% APÓS A ADIÇÃO
DE BRIMONIDINA 0,2%**

Aluno: Djalma Antonio Abrão Júnior

Orientador: Prof. Dr. Argemiro Lauretti Filho

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Medicina, Área de Oftalmologia.

Ribeirão Preto
2005

Abrão Júnior, Djalma Antonio

Comparação da Pressão Intra-ocular entre os Usuários de Latanoprost 0,005% ou Bimatoprost 0.03% após a Adição de Brimonidina 0,2%.

Ribeirão Preto, 2005.

73p.: il. ; 68cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Programa: Oftalmologia – Depto. de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Orientador: Lauretti Filho, Argemiro.

1. latanoprost, 2. brimonidina, 3. bimatoprost, 4. glaucoma, 5. tratamento

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha amada esposa Juliana e aos meus pais, Djalma e Idarlenc, que foram sempre fonte de apoio, incentivo e carinho ininterruptamente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao Prof. Dr. Argemiro Lauretti Filho por ter me aceito como seu orientado, o que possibilitou a realização deste trabalho. A experiência de ser seu orientado foi gratificante, pois pude desfrutar dos ensinamentos e conhecimentos deste grande profissional e exímio educador.

Agradeço a todos os docentes, contratados e amigos da Disciplina de Oftalmologia que foram responsáveis por me introduzir no universo da Oftalmologia e por me despertar o desejo de ampliar os meus conhecimentos nesta área, em especial à Profa. Dra. Maria de Lourdes Veronese Rodrigues.

Agradeço ao Prof. Dr. Antonio Dorival Campos, pela ajuda na parte de análise estatística deste trabalho.

Agradeço a todos os funcionários e secretárias do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço pela ajuda e colaboração. Agradeço particularmente à querida amiga Cecília que digitou e deu ordem a este trabalho.

Agradeço à CAPES pela ajuda financeira, que muito contribuiu para a realização da pesquisa.

Agradeço principalmente ao amigo e mentor Prof. Dr. João Antonio Prata Jr., responsável direto pela elaboração desta pesquisa. Suas idéias, conhecimentos e ensinamentos só me fizeram admirar ainda mais este grande profissional e ser humano de enorme prestígio, reconhecido internacionalmente.

Agradeço ainda a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram e torceram por este trabalho.

Muito obrigado, Djalma.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	1
2- REVISÃO DE LITERATURA.....	5
2.1. Glaucoma.....	6
2.1.1. Definição e epidemiologia.....	6
2.1.2. Considerações sobre a fisiologia do humor aquoso e da Po.....	7
2.1.3. Glaucoma primário de ângulo aberto.....	10
2.1.4. Tratamento clínico.....	11
2.1.4.1. Brimonidina e suas associações.....	12
2.1.4.2. Latanoprostá e suas associações.....	16
2.1.4.3. Bimatoprostá e suas associações.....	24
2.1.4.4. Outras associações.....	29
3. OBJETIVO.....	31
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
4.1. Pacientes.....	34
4.1.1. Grupo de pacientes.....	34
4.1.1.1. Critérios de inclusão.....	34
4.1.1.2. Critérios de exclusão.....	35
4.2. Exame oftalmológico.....	35
4.3. Estudo clínico.....	36
4.4. Análise estatística.....	37

5. RESULTADOS	38
5.1. Dados Demográficos	39
5.2. Análise da Po dos olhos tratados com Latanoprostá 0,005%	39
5.3. Análise da Po dos olhos tratados com Bimatoprostá	39
5.4. Comparação da Po dos olhos que receberam Latanoprostá em relação aos que receberam Bimatoprostá	40
5.5. Comparação da Po após a adição de Brimonidina 0,2%	42
6. DISCUSSÃO.....	46
7. CONCLUSÕES.....	52
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

α:	alfa
Ca²⁺:	cálcio
cm:	centímetro
col:	colaboradores
COX:	ciclooxigenase
d:	dia
GPAA:	glaucoma primário de ângulo aberto
h:	hora
IACs:	inibidores da anidrase carbônica
K⁺:	potássio
L:	litro
μl/min:	microlitro por minuto
min:	minuto
mL:	microlitro
mmHg:	milímetros de mercúrio
Na⁺:	sódio
ng:	nanograma
p:	percentil
Po:	pressão intra-ocular
seg:	segundo
μg:	micrograma
>:	maior
<:	menor
%:	porcento
=:	igual
\pm:	mais ou menos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fórmula química da brimonidina.....	13
Figura 2 – Fórmula química da latanoprost.....	16
Figura 3 – Vias de drenagem do humor aquoso.....	17
Figura 4 – Fórmula química da bimatoprost.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Pressão intra-ocular média em mmHg antes da associação com
brimonidina..... 40

Tabela 2 – Pressão intra-ocular média nas diversas fases do estudo.....45

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** – Valores médios da Po após o wash-out e com 1 semana e 2 semanas de uso da medicação 41
- Gráfico 2** – Valores médios da pressão intra-ocular antes e após 1 hora, 24 horas e 2 semanas da associação com brimonidina 43
- Gráfico 3** – Valores médios da pressão intra-ocular antes e após 1 hora, 24 horas e 2 semanas da adição de brimonidina 44

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito hipotensor ocular da associação bimatoprost 0,03% com brimonidina 0,2% em relação à associação da latanoprost 0,005% com a brimonidina 0,2% em pacientes hipertensos oculares ou com glaucoma primário de ângulo aberto. **Métodos:** Neste estudo clínico randomizado foram avaliados vinte pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma primário de ângulo aberto. A associação de bimatoprost 0,03% com brimonidina 0,2% foi usada em um olho; e no olho contralateral a associação de latanoprost 0,005% com brimonidina 0,2%, após um período de desensibilização medicamentosa. Foram realizadas medidas pressóricas na pré-associação, 1 hora após a associação, 24 horas e 15 dias após. **Resultados:** A pressão intra-ocular inicial era semelhante em ambos os olhos ($15,6\text{mmHg} \pm 4,1$), sem diferenças estatisticamente significantes. As duas associações mostraram bom efeito hipotensor em relação à pressão intra-ocular inicial, porém, a associação bimatoprost/brimonidina mostrou-se mais eficaz (efeito hipotensor 16% maior). **Conclusão:** A associação bimatoprost/brimonidina apresentou melhor efeito hipotensor ocular do que a associação latanoprost/brimonidina no período estudado.

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the intraocular pressure (IOP)-lowering efficacy of bimatoprost 0,03% and brimonidine 0,2% compared with latanoprost 0,005% and brimonidine 0,2% in ocular hypertensive or open-angle glaucoma patients.

Methods: In this randomized clinical trial, 20 glaucomatous patients were enrolled. The bimatoprost 0,03% was associated to brimonidine 0,2% in one eye and the contralateral received latanoprost 0,005% and brimonidine 0,2% after wash-out. IOP measurements were performed at the baseline visit and after 1 hour, 24 hours and 15 days. **Results:** Baseline mean IOP was similar in the two groups (15,6mmHg \pm 4,1). Both treatments lowered the mean IOP at every visit significantly compared with the baseline. Significant IOP reductions were obtained with both treatments, but the association bimatoprost/brimonidine was 16% more effective. **Conclusion:** Bimatoprost associated with brimonidine was more effective in lowering the IOP than latanoprost associated with brimonidine during the period analyzed.

1. INTRODUÇÃO

O objetivo da intervenção medicamentosa no glaucoma é impedir ou reduzir a perda de campo visual, através da diminuição da pressão intra-ocular (Po). A Po é o principal fator de risco para o desenvolvimento do dano glaucomatoso e até o momento, é o único que, comprovadamente, é passível de tratamento.

O nível de Po necessário para o controle do glaucoma varia conforme a intensidade do dano, a idade e a Po inicial. Por exemplo, pacientes mais jovens com dano glaucomatoso moderado requerem níveis de Po mais baixos que pacientes com a mesma intensidade de lesão, porém, mais velhos. Desta forma, atualmente está bem estabelecido o conceito de pressão alvo, que pode ser definida como o nível pressórico a ser obtido para que não haja avanço de perda das células ganglionares, além daquela decorrente da idade⁽¹⁾.

Atualmente, estão disponíveis diversos agentes tópicos com ação hipotensora ocular. Na maioria dos casos, o emprego de apenas um desses agentes permite que a Po alvo seja obtida. Entretanto, um número expressivo de glaucomatosos necessita usar mais de uma droga para que seja atingida a pressão alvo. Desta forma, tem sido freqüente o emprego de associações de agentes hipotensores tópicos, que podem ser utilizadas em formulações separadas ou já preparadas (apresentações fixas). São exemplos de associações fixas: dorzolamida 2%/maleato de timolol 0,5%, maleato de timolol

0,5%/tartarato de brimonidina 0,2% e latanoprost 0,005%/maleato de timolol 0,5%.

As associações visam potencializar a redução da Po através das ações sinérgicas das drogas. Diversos estudos na literatura têm relatado os efeitos das diferentes associações, sejam elas fixas ou não. O estudo de Carrasco Font et al.⁽²⁾, por exemplo, comparou a adição de brimonidina 0,2% em relação à adição de dorzolamida 2% em pacientes com glaucoma, sem controle clínico, usuários de maleato de timolol 0,5%, com o objetivo de saber qual associação seria mais eficaz. Estudos recentes têm comparado associações fixas com as formulações separadas, como o estudo de García-Sánchez et al.⁽³⁾ que comparou a eficácia da combinação fixa de latanoprost 0,005% com o maleato de timolol 0,5% em relação ao uso de brimonidina 0,2% combinada a maleato de timolol 0,5%.

A associação entre α -agonistas seletivos (brimonidina) e drogas com ação na drenagem úveo-escleral (bimatoprost, latanoprost, travoprost, unoproston) é potencialmente sinérgica devido às peculiaridades dos mecanismos de ação de redução da Po destes agentes. Os α -agonistas seletivos reduzem a Po pelo decréscimo na produção do humor aquoso e acredita-se que também favoreçam a drenagem úveo-escleral. Ainda, a literatura aponta diferenças entre o mecanismo de ação da latanoprost e da bimatoprost. Ambas atuam aumentando a drenagem úveo-escleral, provavelmente, por diferentes receptores, porém, estudos apontam que a bimatoprost provoca também um aumento da drenagem por via trabecular^(4,5).

Tais características no mecanismo de ação destes agentes podem acarretar diferenças no efeito hipotensor quando estas drogas são associadas.

A literatura disponível carece de informações sobre os efeitos da associação entre α -agonistas com drogas com ação na drenagem úveo-escleral, bem como, das possíveis diferenças no efeito hipotensor entre estas drogas quando em associação com α -agonistas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Glaucoma

2.1.1. Definição e Epidemiologia

O termo glaucoma sempre se referiu a um conjunto amplo de doenças, com inúmeras causas, sendo o fato mais característico o aumento da Po em níveis não bem tolerados pelo olho. O dano glaucomatoso que seria, morfológicamente, caracterizado pela escavação e atrofia do nervo óptico e, fisiologicamente, por alterações padrões do campo visual, seria conseqüente à elevação da Po⁽⁶⁾.

Atualmente, em virtude de observações clínicas de que o dano glaucomatoso pode ocorrer na falta de Po elevada e, também, pela ocorrência de hipertensão ocular sem dano glaucomatoso, o conceito de glaucoma sofreu alterações. Define-se o glaucoma como uma neuropatia óptica, lentamente progressiva, caracterizada pelas alterações morfológicas e fisiológicas citadas, na qual o aumento da Po é um fator de risco importante, mas não necessariamente obrigatório⁽⁶⁾.

O glaucoma é a segunda causa de perda irreversível da visão em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 15% dos cegos ao redor do planeta. Estimativas da Organização Mundial de Saúde mostram que existem mais de 67 milhões de pessoas afetadas por glaucoma no mundo e destas, 6,7 milhões são cegas, além disso, mais de 100 milhões de indivíduos têm Po elevada⁽¹⁾. A incidência de GPAA na população mundial é de 2,4 milhões de casos novos ao ano⁽⁵⁾.

A prevalência do glaucoma é referida na maioria dos estudos em torno de 2%, variando entre 1 a 4% dependendo da população analisada^(7,8). No Brasil, algumas séries referem prevalências variando entre 3,5% a 5,1%, em indivíduos acima dos 35 anos e em residentes idosos de um bairro da zona sul de São Paulo respectivamente⁽⁹⁾. Há um estudo populacional que observou que aproximadamente 3% dos brancos americanos, 10% dos afro-americanos e 15% dos afro-caribenhos têm glaucoma após os 65 anos⁽¹⁰⁾. A prevalência e a incidência mostram um discreto aumento com a idade, principalmente acima dos 40 anos, sendo mais comum na raça negra. Há uma forte correlação genética, portanto, uma história familiar positiva deve sempre ser avaliada. Enquanto a prevalência do glaucoma na população geral está entre 1,5-2%, 10-15% dos parentes de primeiro grau de indivíduos com glaucoma têm a possibilidade de desenvolver a doença. Nos Estados Unidos a prevalência de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (GPAA) na população acima de 40 anos é de 1,86%, ou seja, aproximadamente dois milhões de pessoas⁽¹¹⁾. Com o atual ritmo de crescimento populacional acredita-se que haverá aproximadamente 3,36 milhões de pessoas afetadas por GPAA em 2020⁽¹¹⁾.

2.1.2. Considerações sobre a Fisiologia do Humor Aquoso e da Po

O humor aquoso forma-se a uma taxa de 2 a 2,5 microl/min, o que faz com que todo o volume líquido da câmara anterior seja completamente trocado ao longo de um período de cerca de 100 min. O aquoso é secretado pelo epitélio não-pigmentado dos processos ciliares por uma combinação de processos ativos e passivos. Cerca de 80% da produção do aquoso ocorre de

forma ativa, dependente de energia, com movimento de solutos através da membrana celular. Este movimento pode se dar por via paracelular ou via transcelular, como conseqüência de diferenças da pressão hidrostática ou osmótica através do tecido. O mecanismo de secreção se realiza por meio de processos diferentes como bomba de Na^+ e K^+ (responsável por cerca de 60% do processo de secreção), anidrase carbônica (40%) e transporte de ascorbato. A secreção passiva corresponde a cerca de 20% da produção do aquoso e se dá por meio dos mecanismos de ultrafiltração e difusão, que são dependentes do nível de pressão sanguínea nos capilares ciliares, da pressão oncótica plasmática, e do nível de P_o .

O humor aquoso é 99,69% água, sendo o restante composto por substâncias orgânicas (proteínas, glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, ascorbatos, lactatos e ácido hialurônico) e inorgânicas (Na^+ , K^+ , Cl^- , bicarbonato, Ca^{2+} , magnésio, fosfato e hidrogênio). Foi considerado durante muitos anos que o humor aquoso era um fluido intra-ocular sem movimento, sendo que sua circulação só foi demonstrada por Seidel em 1921. O fluido principal do aquoso através do olho ou via convencional começa na região do epitélio ciliar, flui passando além do equador do cristalino através da câmara posterior e a pupila para atingir a câmara anterior. O aquoso deixa a câmara anterior e entra no canal de Schlemm pela malha trabecular. A seguir, passa para dentro de canais coletores, também chamados de veias aquosas curtas ou indiretas, que são em número de 20 a 30 em cada olho, e veias de aquoso diretas para atingir as veias episclerais. A resistência do fluxo é máxima na malha trabecular. Esta via corresponde a 90% da drenagem e os outros 10%

ocorrem pela via úveo-escleral ou não convencional. Neste caminho, o aquoso passa através do corpo ciliar, no espaço supracoroidal, e é drenado pela circulação venosa do corpo ciliar, coróide e esclera. Algum aquoso é também drenado via íris. As principais funções do aquoso são ópticas, de nutrição e proteção.

A Po normal é determinada pelo equilíbrio entre a produção e a drenagem do aquoso, variando entre as diferentes pessoas, e no próprio indivíduo em diferentes momentos do dia. São essas variações intra-individuais que formam a curva de pressão diurna. Em pessoas normais, a curva usualmente chega ao máximo entre as 10 e 14 horas podendo variar de 2 a 6mmHg, sendo que uma variação diurna maior que 10mmHg é sugestiva de glaucoma. As concentrações plasmáticas de cortisol parecem ser importantes na regulação do ritmo diurno normal, e é possível que também ocorram outras influências hormonais. Outros fatores importantes são: 1) exercício físico – acredita-se que a acidose metabólica resultante diminua a Po; 2) ingestão de líquidos – a sobrecarga hídrica eleva a Po; 3) medicações sistêmicas – alguns anestésicos gerais e anti-hipertensivos sistêmicos atuam reduzindo a Po; 4) medicações tópicas – corticosteróides aumentam a Po em indivíduos sensíveis e 5) idade – há um aumento da Po com o aumento da idade, sendo geneticamente influenciada.

O conceito da Po normal é baseado em levantamentos populacionais. Na população adulta a Po média é de aproximadamente 16mmHg. Dois desvios padrões em relação à média dão um limite superior do normal imediatamente abaixo de 22mmHg, sendo que este não é um ponto de corte

absoluto, porque muitos indivíduos com Po acima de 22mmHg ainda não apresentam lesões glaucomatosas. Em contraposição, alguns indivíduos desenvolverão lesão glaucomatosa com pressão abaixo de 21mmHg⁽¹²⁾.

2.1.3. Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

O GPAA é reconhecidamente a forma mais comum de glaucoma em todo o mundo. Estimou-se que no ano 2000 haveria 66,8 milhões de casos dessa enfermidade no planeta e ela seria responsável pela cegueira bilateral de seis a sete milhões de indivíduos⁽¹³⁾. O GPAA é também chamado de glaucoma crônico simples e é caracterizado por uma neuropatia óptica, defeitos de campo visual, aumento da Po, seio camerular aberto e ausência de causas secundárias de glaucoma.

A malha trabecular é o local de maior resistência ao escoamento do humor aquoso no GPAA, apesar de alguns autores acreditarem que em alguns casos o ponto de obstáculo esteja nos canais coletores⁽⁶⁾. A elevação da Po neste grupo pode ocorrer por vários fatores, entre os quais podemos citar a deposição progressiva intra e inter-trabecular de material amorfo de origem desconhecida; a modificação qualitativa do conteúdo protéico do humor aquoso, por existência de proteínas de alto peso molecular que se depositariam na malha trabecular, promovendo sua obstrução; a falência da capacidade fagocitária do endotélio da malha trabecular, com acúmulo de debris celulares e a alteração da citoarquitetura do trabeculado.

A morte das células ganglionares da retina é o substrato anatômico da lesão glaucomatosa no GPAA, estando vários fatores envolvidos na origem do

dano glaucomatoso, sendo que muitos autores ressaltam a diminuição da pressão sanguínea de perfusão na cabeça do nervo óptico⁽⁶⁾.

Os indivíduos portadores de GPAA não apresentam nenhum sintoma nas fases inicial e intermediária da doença. O diagnóstico é estabelecido pelo achado de Po elevada associada a disco óptico de aparência alterada. É mais freqüente o achado de hipertensão ocular, que seria o aumento da Po, porém, com disco óptico e campo visual normais. Acredita-se numa relação de oito hipertensos oculares para cada portador de GPAA. A grande maioria dos pacientes hipertensos oculares não desenvolve dano glaucomatoso, porém, é sabido que quanto maior a Po maior a possibilidade de desenvolvimento de glaucoma. O estudo de pacientes hipertensos oculares recebeu uma importante contribuição com a publicação do OHTS (The Ocular Hypertension Treatment Study), visto que entre seus principais resultados pode-se destacar que 4,4% dos pacientes tratados desenvolveram glaucoma contra 9,5% dos não-tratados; história familiar não foi estatisticamente significativa; os fatores de risco para desenvolvimento de dano glaucomatoso foram: idade avançada, Po alta, razão escavação-disco vertical e horizontal, doença cardíaca e córnea mais fina; diabetes foi fator estatisticamente protetor.

Este importante estudo multicêntrico pôde determinar fatores de risco que endossam maior atenção para este grupo de pacientes.

2.1.4. Tratamento Clínico

A opção de primeira linha no manejo do GPAA é o tratamento clínico com colírios hipotensores, sendo que os inibidores orais da anidrase carbônica

são reservados para os pacientes não responsivos ao uso dos colírios. Até recentemente, os β -bloqueadores eram a opção de tratamento de primeira linha usual para o glaucoma, porém, a latanoprostá recebeu o certificado do US FDA (United States Food & Drugs Administration) para também ser usada como medicação de primeira linha na hipertensão ocular e nos tipos mais comuns de glaucoma. Se a resposta for insuficiente ou se os pacientes não tolerarem esses agentes, uma outra classe de medicamentos é adicionada ou usada como substituta. Na segunda linha de tratamento, quatro principais classes de drogas hipotensoras oculares são usadas: α -agonistas (brimonidina), agentes parassimpaticomiméticos (pilocarpina), inibidores tópicos da anidrase carbônica (dorzolamida e brinzolamida) e os análogos da prostaglandina (bimatoprostá e travoprostá). A escolha de um ou mais tipos de drogas hipotensoras oculares e respectivamente de uma ou mais posologias, em paciente portador de glaucoma varia de acordo com a forma clínica da doença, do valor da Pó, do conhecimento das contra-indicações, da faixa etária, da ausência ou presença de outras doenças oculares e até mesmo das condições sócio-econômicas do paciente.

2.1.4.1. Brimonidina e suas Associações

A brimonidina é uma droga que faz parte do grupo dos agentes adrenérgicos seletivos, sendo encontrada no mercado nas formulações de 0,2% e 0,15%, bem como a combinação fixa de brimonidina 0,2%/maleato de timolol 0,5%. O tartarato de brimonidina é um α_2 -agonista altamente seletivo

que possui um duplo mecanismo de ação, reduzindo a produção do humor aquoso através da diminuição da síntese do AMP cíclico e melhorando seu escoamento pela via úveo-escleral⁽¹⁴⁾. O seu nome químico é L-tartarato de 5-bromo-6-(2-imidazolidinildeneamino) quinoxalina, e sua fórmula química é a que se segue:

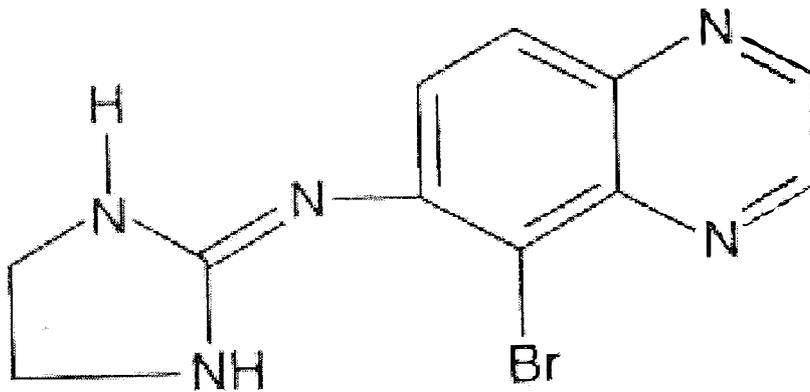


Figura 1- Fórmula química da brimonidina⁽¹⁴⁾

Receptores para brimonidina foram encontrados em larga escala no epitélio ciliar e na íris humana, em experimentos *in vitro*. Um pequeno número foi encontrado no músculo ciliar, epitélio pigmentar da retina e coróide⁽¹⁵⁾. Em experimentos em macacos sem alteração pressórica, a aplicação de brimonidina 0,5% ou 50 μ g diminuiu a produção do humor aquoso em 40 a 67%, efeito que durou por 4 horas e também ocorreu no olho contralateral após aplicação unilateral^(16,17). O uso de brimonidina 0,1% tópica em coelhos

aplicada unilateralmente aumentou o fluxo úveo-escleral em 48%⁽¹⁸⁾. Em pacientes recebendo brimonidina 0,2% duas vezes ao dia houve redução da produção do humor aquoso em 20% nos olhos tratados e em 12% nos olhos contralaterais não tratados em pacientes hipertensos oculares por uma semana⁽¹⁹⁾. Houve ainda aumento da drenagem úveo-escleral nos olhos tratados. Não houve nenhum efeito na pressão venosa episcleral, na facilidade de drenagem fluorofotométrica ou na tonográfica.

Em estudos humanos, a brimonidina apresentou eficácia semelhante à do maleato de timolol 0,5% e superior à do betaxolol⁽²⁰⁾.

A brimonidina tem um potencial efeito neuroprotetor contra o dano secundário, que pode ser causado por hipóxia, isquemia ou hipertensão^(21,22). A atuação sobre a regulação do fator de crescimento de fibroblastos, que tem sido visto como promotor do crescimento neuronal e do aumento da sobrevivência celular após injúria neuronal, parece ser responsável pelo aparente efeito neuroprotetor da brimonidina⁽²³⁻²⁵⁾.

Estudos em coelhos demonstraram que a córnea é a principal via de absorção da brimonidina, ocorrendo absorção por extensão na conjuntiva e na esclera. A absorção e retenção da brimonidina parecem ser aumentadas pela ligação da droga à melanina ocular^(26,27).

A concentração plasmática máxima é atingida num período de 0,5 a 2,5 horas após a administração e declina com uma meia vida sistêmica de aproximadamente 2 horas. Seu metabolismo sistêmico é amplo, ocorrendo fundamentalmente em nível hepático. A excreção urinária é a principal via de eliminação da brimonidina e de seus metabólitos, correspondendo por cerca de

60 a 75%, sendo o restante eliminado com as fezes. O pico do efeito hipotensivo ocular é observado 2 horas após seu uso e tem duração superior a 12 horas⁽²⁸⁾, sendo normalmente prescrita de 12/12 horas ou de 8/8 horas. A sua eficácia varia entre 15 a 30% com relação à redução da pressão ocular.

Houve significativa redução da Po com o uso da brimonidina a 0,08, 0,2 e 0,5%^(28,29,30), porém, como a curva de redução pressórica foi mais eficiente com as concentrações de 0,2 e 0,5% e como a brimonidina 0,5% mostrou baixa tolerabilidade, a brimonidina 0,2% foi a escolhida para o tratamento de GPAA e hipertensão ocular. A brimonidina levou a uma redução pressórica da ordem de 15 a 30% a partir da pressão inicial de base em comparação com o placebo.

A brimonidina 0,2% aplicada duas vezes ao dia mostrou-se mais eficaz do que o betaxolol 0,25% também aplicado duas vezes ao dia⁽³¹⁾ e efeito similar ao do maleato de timolol 0,5% duas vezes ao dia^(32,33). Foi demonstrado em vários estudos que a brimonidina 0,2% é tão segura e eficaz quanto a dorzolamida 2%^(2,34) e a latanoprost 0,005% usadas como monoterapia⁽³⁵⁾. Dentre os estudos de associação a esta droga já realizados observa-se bons resultados na associação com os inibidores da anidrase carbônica, os mióticos e os análogos da prostaglandina⁽³⁶⁾.

Os principais efeitos colaterais da brimonidina são divididos entre os oculares e sistêmicos. Entre os oculares pode-se citar: hiperemia conjuntival (26,3%), ardor/queimação (24%), embaçamento visual (17%), e numa incidência inferior a 11% temos prurido, reações alérgicas, erosões corneanas e folículos conjuntivais. Os principais efeitos colaterais sistêmicos foram boca

seca (16 a 30%), fadiga (15,8%), cefaléia (18,7%), alteração do paladar, hipertensão arterial e tosse⁽¹⁴⁾.

A dose recomendada é de uma gota de solução oftálmica a 0,2% duas vezes ao dia⁽³⁷⁾.

Essa droga deve ser administrada com cautela em pacientes em uso de inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos tricíclicos, β -bloqueadores, anti-hipertensivos e glicosídeos cardíacos⁽¹⁴⁾.

2.1.4.2. Latanoprostá e suas Associações

A latanoprostá 0,005% é um análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$, agonista do receptor prostanoíde, que reduz a P_o aumentando o escoamento do humor aquoso através da via úveo-escleral. Este mecanismo difere do das outras classes de medicação antiglaucomatosa, as quais levam ao aumento do escoamento do humor aquoso pela via trabecular ou pela inibição da produção do humor aquoso⁽⁵⁾.

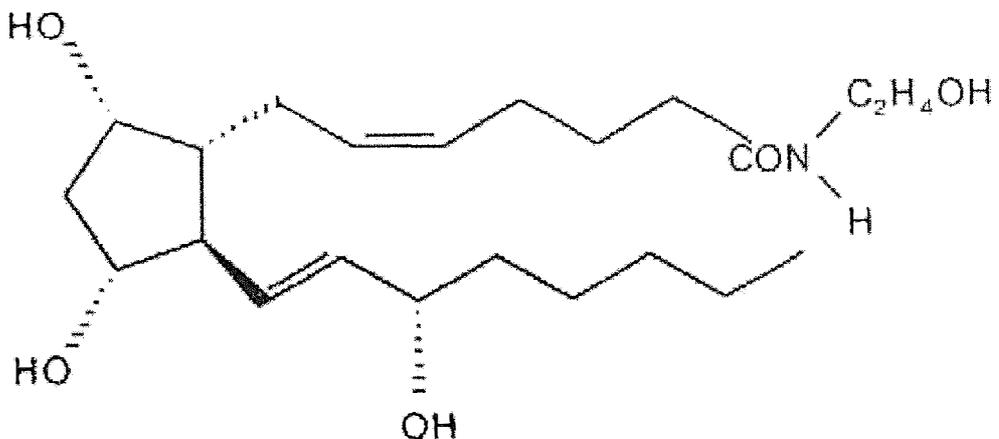


Figura 2 – Fórmula química da latanoprostá⁽⁴⁾

Acredita-se que as prostaglandinas aumentam a drenagem via úveo-escleral pela redução da matriz extracelular nos espaços ao longo das fibras do músculo ciliar. O relaxamento do músculo ciliar também contribui para o aumento do escoamento. O músculo ciliar tem vários e diferentes tipos de receptores de prostaglandina, principalmente FP e EP₂. A ativação destes receptores estimula vários mecanismos intracelulares mensageiros secundários, que levam à biossíntese de metaloproteinases, que fazem parte de uma família de proteinases neutras que têm um efeito lítico nas moléculas da matriz extracelular. Esta teoria é embasada por uma série de experimentos que cultivaram células de músculo ciliar humano em olhos de macacos, os quais apresentaram aumento na produção de metaloproteinases 1,2,3 e 9, seguidas por um decréscimo dos colágenos tipo I, III e IV após o tratamento com latanoprost, PGF_{2α} e PGF_{2α}-IE⁽³⁸⁾.

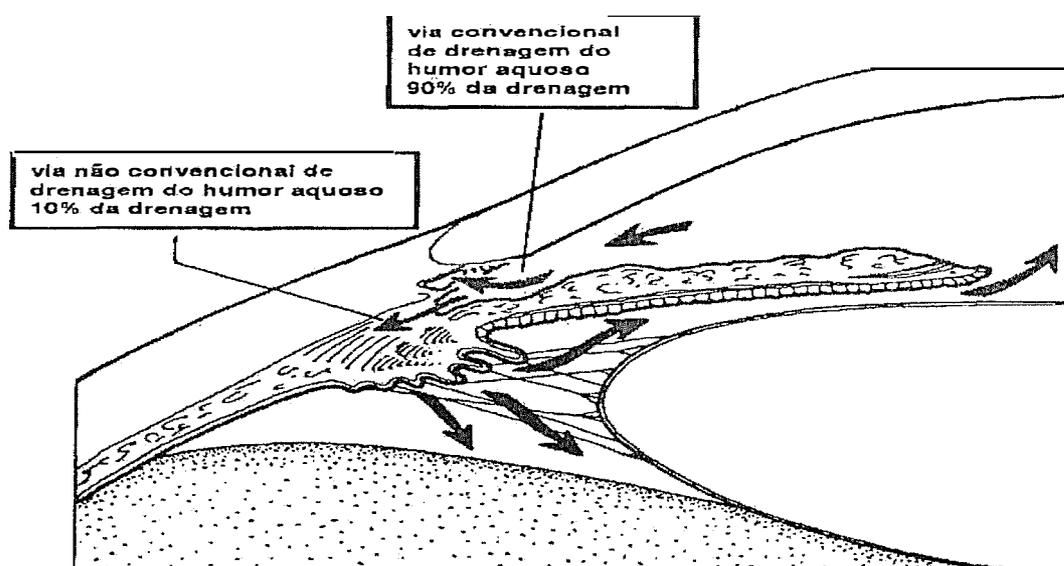


Figura 3 – Vias de drenagem do humor aquoso⁽¹⁾

A latanoprostá (éster isopropil) é, por si só, uma pró-droga inativa que, após hidrólise a ácido de latanoprostá, torna-se biologicamente ativa. Sua absorção se dá principalmente pela córnea. Em pacientes saudáveis com hipertensão ocular ou GPAA, a redução da Po atingiu seu nível máximo após 8 a 12 horas de administração de uma única dose de latanoprostá 0,005 ou 0,006%, sendo que a Po manteve-se abaixo dos níveis iniciais por no mínimo 24 horas. A latanoprostá mostrou efeito similar durante o dia e à noite e sofreu poucos efeitos da flutuação circadiana. A administração de uma única dose de latanoprostá mostrou-se mais eficaz do que duas doses, provavelmente devido a uma diminuição na sensibilidade dos receptores. A latanoprostá não atua na produção do humor aquoso e mostrou pouco ou nenhum efeito na facilidade de escoamento tonográfica ou fluorofotométrica. Não foi demonstrada nenhuma quebra na barreira hemato-aquosa, nem nos tratamentos de curto ou de longo prazo. Em um estudo realizado com pacientes pseudofácicos, entretanto, houve a quebra da barreira hemato-aquosa, o que justificaria um maior risco de edema cistóide de mácula nestes pacientes. Ainda não há concordância entre os diversos estudos sobre a alteração da espessura do corpo ciliar após a introdução da latanoprostá, porém, a diminuição da capacidade de acomodação após o início do tratamento sugere uma provável diminuição da espessura do corpo ciliar⁽⁵⁾. A latanoprostá parece não alterar o filme lacrimal, nem a densidade de células endoteliais corneanas e nem a espessura da córnea. Um dos efeitos colaterais mais comuns ao uso da latanoprostá é o escurecimento iridiano que é devido ao aumento da produção de melanina associado a um aumento de prostaglandina induzido pela atividade da

tirosinase. Os efeitos da latanoprostá na circulação ocular são muito pequenos ou nulos. Estudos realizados para verificar o efeito neuroprotetor da latanoprostá sugerem que ocorra uma redução no glutamato e na injúria celular induzida por hipóxia demonstrando um efeito neuroprotetor⁽⁵⁾.

Poucos estudos foram realizados sobre a farmacocinética da latanoprostá e revelaram os seguintes resultados⁽⁵⁾: 1) em dezoito pacientes que realizaram cirurgia de catarata prévia a concentração máxima média de latanoprostá no humor aquoso foi de 32,6µg/L, com meia vida de eliminação do humor aquoso de 2,5 horas e concentração <0,2µg/L após 24 horas de administração; 2) a concentração máxima no plasma foi de 53ng/L após 5 minutos de aplicação tópica de latanoprostá; 3) 85% da latanoprostá é eliminada pela urina e 15% pelas fezes.

Foi estabelecido por vários estudos que a posologia mais eficaz da latanoprostá é o regime de dose única⁽⁵⁾. O pico de diminuição da Po ocorre após 8 a 12 horas da administração. Nos estudos clínicos bem controlados realizados em pacientes com glaucoma de ângulo aberto ou hipertensão ocular, a monoterapia com latanoprostá mostrou uma redução entre 22 e 39% da Po inicial, tendo estes níveis sido mantidos mesmo após 12 meses de tratamento.

A latanoprostá mostrou-se significativamente mais eficaz do que o maleato de timolol 0,5% administrado duas vezes ao dia em três de quatro grandes estudos duplo-cegos randomizados realizados na Escandinávia, Estados Unidos e Japão^(39,40,41), mostrando eficácia equivalente apenas no estudo realizado no Reino Unido⁽⁴²⁾. Relatou-se uma diminuição da Po inicial

da ordem de 27 a 35% com o uso da latanoprostá e de 19 a 33% com o uso do timolol 0,5%. Porém, verificou-se que não havia perda da eficácia clínica após um a dois anos de tratamento com a latanoprostá, diferentemente do que ocorria com o timolol, além disso, verificou-se uma curva diária de redução da Po mais consistente com o uso da latanoprostá.

A latanoprostá é geralmente tão eficaz quanto a bimatoprostá e a travoprostá e muito mais eficaz do que a dorzolamida, brimonidina e unoprostona. Em relação à bimatoprostá, verificou-se que esta mantém uma curva diária mais consistente do que a da latanoprostá, principalmente após 12 e 16 horas da administração⁽⁴³⁾. Quanto à travoprostá, esta mostrou-se mais eficaz em pacientes negros⁽⁴⁴⁾. A latanoprostá usada como monoterapia mostrou-se tão eficaz quanto a combinação de timolol 0,5% + dorzolamida⁽⁴⁵⁾ ou timolol 0,5% + pilocarpina 2%⁽⁴⁶⁾.

A combinação fixa de latanoprostá com o timolol 0,5% mostrou-se mais eficaz do que o uso de ambas as drogas como monoterapia em dois estudos duplo-cegos de seis meses de acompanhamento realizados na Europa e Estados Unidos^(47,48). A combinação fixa entre o timolol e a latanoprostá mostrou-se superior no controle pressórico do que a combinação fixa entre o timolol 0,5% e a dorzolamida em um estudo mascarado de três meses⁽⁴⁹⁾.

A latanoprostá é significativamente mais eficaz do que a pilocarpina e a dorzolamida e tão eficaz quanto a brimonidina quando associada à monoterapia com os β -bloqueadores existentes. Em média a associação de timolol com latanoprostá levou a uma redução da Po de 24 a 32%, com a pilocarpina de 19 a 21%, com a dorzolamida de 20% e com a brimonidina de

22%. O sucesso clínico (15% no mínimo de redução adicional da Po após um mês de tratamento) foi conseguido em um número similar de pacientes recebendo latanoprostá ou brimonidina com um β -bloqueador após três meses de estudo⁽⁵⁰⁾.

A latanoprostá apresentou bom efeito aditivo quando usada em combinação com uma série de medicações incluindo o timolol, dipivefrina, acetazolamida, dorzolamida e pilocarpina. Uma análise retrospectiva sugeriu que a dorzolamida é a droga mais eficaz a ser usada como terapia adicional em pacientes com glaucoma inadequadamente controlados com latanoprostá. Em um total de setenta e três pacientes estudados, a adição de dorzolamida à latanoprostá mostrou uma redução pressórica adicional de 3,9mmHg, enquanto a adição de brimonidina ou timolol apresentou redução adicional de 2,0mmHg. No estudo realizado por Erdogan e col., a combinação de latanoprostá com brimonidina apresentou redução adicional de Po de 2,53 a 3,10mmHg⁽⁵¹⁾.

A latanoprostá apresenta um efeito redutor na Po de aproximadamente 16 a 18% em pacientes usando múltiplas medicações ou com máxima terapia medicamentosa tolerada segundo um pequeno grupo de estudos clínicos prospectivos. No único estudo randomizado realizado, a latanoprostá mostrou eficácia similar à brimonidina 0,2% na redução da Po quando adicionada à terapia com um β -bloqueador combinado à pilocarpina e dorzolamida.

No glaucoma de ângulo fechado, em pacientes que apresentavam Po elevada mesmo após iridotomia e/ou iridectomia, a latanoprostá mostrou-se mais eficaz do que o timolol 0,5% em dois estudos duplo-cegos (redução da Po entre 8,2 e 8,8mmHg com latanoprostá e de 5,2 a 5,7mmHg com timolol).

Nos outros tipos de glaucoma, como o de baixa pressão ou naqueles secundários ao uso de corticosteróides, a latanoprostá mostrou-se tão eficaz quanto o timolol em estudos de até quatro meses e superior a este em estudos com tempo superior a doze meses⁽⁵²⁾.

A grande maioria dos efeitos adversos relacionados ao uso da latanoprostá é leve a moderada e cessa com o abandono do uso da medicação⁽⁵⁾. Os principais efeitos colaterais são: 1) hiperemia conjuntival: é o efeito colateral mais comum associado ao uso de prostaglandinas. Esta, geralmente, inicia-se após dois dias de tratamento e tende a diminuir após duas a quatro semanas. É, geralmente, moderada na maioria dos pacientes. Sua incidência varia de 14 a 36% dependendo do estudo e é menor do que com o uso de bimatoprostá; 2) pigmentação da íris: o aumento da pigmentação da íris foi relatado em 5 a 25% dos pacientes com glaucoma tratados com latanoprostá. É mais comum em olhos de cores mistas (ex. azul-amarronzado, verde escuro, mel e cinza amarronzado), porém, é raro em olhos azuis, verdes, cinzas e marrons. Seu início pode se dar após três meses do início da terapia, decorrente do aumento da produção de melanina estimulada pela prostaglandina. Este efeito adverso não melhorou com o cessar da medicação em pacientes estudados durante dois anos; 3) hipertricose e hiperpigmentação palpebral: há aumento no comprimento e na espessura dos cílios e também descoloração. Foram verificados casos de hiperpigmentação da pele periorbitária, que se resolveram com a descontinuidade do tratamento⁽⁵³⁾; 4) edema macular cistóide e uveítes: cirurgia prévia ou história de inflamação intraocular podem predispor os pacientes glaucomatosos em uso de

latanoprostá a apresentarem edema cistóide de mácula ou uveíte^(54,55). A maior incidência de edema macular cistóide ocorre em pacientes afácicos^(56,57) ou pseudofácicos^(57,63). Uveíte anterior foi verificada em aproximadamente 1% dos pacientes recebendo latanoprostá e resolveu-se com corticoterapia⁽⁶⁴⁾. Pacientes com quadro de uveíte ativa recebendo latanoprostá não tiveram seus casos agravados, mas também não houve redução da Po^(64,65); 5) ceratite por Herpes vírus: aumento da severidade e de recorrências de ceratites herpéticas em pacientes idosos após início da terapia com latanoprostá^(66,67). Dermatite herpética na região periorbital também foi relatada⁽⁶⁸⁾; 6) efeitos sistêmicos: infecções respiratórias altas e gripe ocorreram em 4% dos pacientes⁽⁶⁹⁾. Um a 2% apresentaram angina⁽⁷⁰⁾. Hipertensão Arterial^(71,72) e taquicardia⁽⁷¹⁾ também foram descritas. Houve aumento de episódios de cefaléia⁽⁷³⁾ e piora de crises de asma em pacientes com quadros prévios⁽⁷⁴⁾.

Nos Estados Unidos⁽⁶⁹⁾, Europa⁽⁷⁵⁾ e Japão⁽⁷⁶⁾ a latanoprostá foi aprovada para uso como medicação de primeira linha no glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular. A latanoprostá é comercializada como uma solução isotônica, aquosa, que contém 0,005% de latanoprostá (50µg/mL). A dosagem recomendada é de uma gota (1,5µg) por dia. É contra-indicado para pacientes alérgicos à latanoprostá, ao cloreto de benzalcônio (conservante) ou a qualquer outro componente da fórmula. A droga ainda não foi adequadamente avaliada em pacientes com insuficiência renal ou hepática e deve ser administrada com cautela nos pacientes com inflamação ocular ativa.

2.1.4.3. Bimatoprost e suas Associações

A bimatoprost 0,03%, é uma prostamida, que é um ácido amido-lipídico que contém um substituto neutro para o grupo do ácido carboxílico de carga negativa da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ⁽⁴⁾. Os estudos de Woodward et al.⁽⁷⁷⁾ descreveram que o efeito hipotensor da bimatoprost não poderia ser atribuído à interação com a estimulação de receptores adrenérgicos, colinérgicos, canabinóides, dopaminérgicos ou prostanóides⁽⁴⁾. Não foi demonstrada qualquer afinidade com os receptores FP neste estudo, entretanto, um segundo estudo realizado *in vitro* em corpo lúteo homogeneizado mostrou que a prostaglandina $F_{2\alpha}$ era dissociada a partir do receptor FP pela adição de bimatoprost⁽⁷⁸⁾. Um estudo com vinte e cinco voluntários demonstrou que o efeito hipotensor da bimatoprost se deve a um aumento do escoamento do humor aquoso^(79,80) decorrente de uma diminuição da resistência tonográfica. A revisão deste estudo realizada por Brubaker⁽⁸¹⁾ sugeriu ainda um aumento do escoamento do humor aquoso pela via úveo-escleral e uma redução da pressão venosa episcleral. A redução da P_o foi demonstrada em vários estudos clínicos com pacientes hipertensos oculares ou com GPAA, tendo esta variado entre 7,5 a 9,2mmHg da pressão basal após 12 horas da administração da medicação⁽⁸²⁻⁸⁶⁾. A bimatoprost não apresenta efeito miótico em primatas⁽⁷⁷⁾, apesar de descrição de miose em felinos, e também não altera o tônus das arteríolas retinianas.

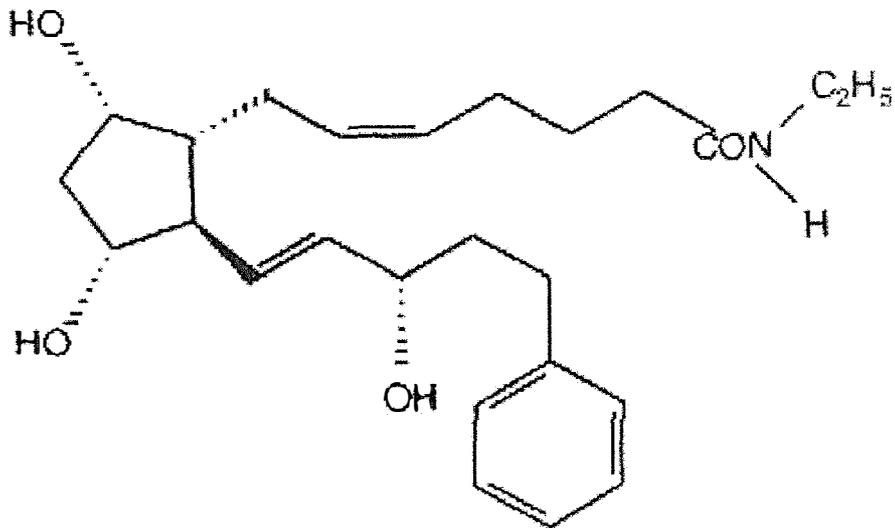


Figura 4 – Fórmula química da bimatoprost⁽⁴⁾

A absorção ocular da bimatoprost ocorre principalmente pela esclera. Estudos de permeabilidade realizados em córnea e esclera humanas *in vitro* encontraram penetração corneana numa taxa de 3,24cm/seg e de 14,5cm/seg através da esclera⁽⁷⁷⁾. As prostamidas fazem parte de uma classe de substâncias encontradas nos tecidos do segmento anterior do olho e são potentes agentes hipotensores oculares. A bimatoprost difere das prostaglandinas, pois teoricamente não estimula os receptores prostanóides, não é mitogênico, não contrai o útero humano e é eletroquimicamente neutro⁽⁴⁾. Além disso, as prostamidas são originárias do lípide da membrana celular denominado anandamida através da via enzimática COX-2, enquanto as prostaglandinas se originam do ácido aracídico, através das vias enzimáticas COX-1 e COX-2. Outra diferença é que a latanoprost é uma pró-droga enquanto a bimatoprost tem sua molécula biologicamente ativa⁽⁴⁾. O

mecanismo de redução da pressão ocular ocorre pelo aumento do escoamento do humor aquoso através da malha trabecular, devido a uma diminuição de 26% na resistência tonográfica, e da via úveo-escleral. A bimatoprosta é absorvida tanto através da córnea quanto da esclerótica. Após a administração atinge pico plasmático em 10 minutos e se torna indetectável 1h30min após. A redução da Po se inicia aproximadamente 4 horas após a primeira administração com efeito máximo atingido dentro de aproximadamente 8 a 12 horas. A duração do efeito se mantém por pelo menos 24 horas, por isso sua posologia é de uma gota uma vez ao dia ao deitar. A bimatoprosta não é metabolizada no olho humano e é o principal composto circulante no plasma onde se liga às proteínas plasmáticas em cerca de 12%. A bimatoprosta é extensamente metabolizada no fígado, onde sofre glucoronidação, hidroxilação, n-desetilação e então desamidação para formar uma variedade de metabólitos, que não são farmacologicamente ativos. Sua excreção é principalmente urinária (67%) e 25% nas fezes⁽⁴⁾.

A eficácia terapêutica da bimatoprosta 0,03% administrada uma vez ao dia foi estabelecida por um grande número de estudos clínicos comparativos randomizados⁽⁸²⁻⁸⁷⁾, de duração de 4 semanas a 12 meses, tendo sido demonstrada uma redução da Po na ordem de 6,8 a 9,2mmHg após 12 horas de administração do colírio. A administração de dose única diária de bimatoprosta 0,03% produziu reduções da Po muito mais significativas do que o timolol 0,5% administrado duas vezes ao dia em grandes estudos clínicos envolvendo 1128 pacientes com hipertensão ocular ou GPAA^(82,84,85). Durante o tratamento a bimatoprosta mostrou redução da Po maior, entre 2 a 4mmHg, em

relação ao timolol. A redução da Po foi mantida durante o intervalo de 24 horas entre as aplicações de bimatoprostá por mais de um ano. Após três a seis meses de tratamento, o número de pacientes atingindo a pressão alvo (Po <17mmHg) foi maior com a bimatoprostá (64%) do que com o timolol (37%).

A bimatoprostá 0,03% é no mínimo tão eficaz quanto a latanoprostá 0,005% administradas uma vez ao dia^(43,88), entretanto, a bimatoprostá apresenta um efeito diurno hipotensor mais consistente do que a latanoprostá. Após três meses de tratamento, a Po média após 16 e 20 horas da administração da medicação foi menor com o uso da bimatoprostá do que com a latanoprostá⁽⁸³⁾. Além disso, a Po alvo (<17mmHg) foi atingida por um número maior de usuários da bimatoprostá após três meses de tratamento (29% x 14%)⁽⁴³⁾.

A combinação fixa de timolol 0,5% com dorzolamida 2% foi comparada com a bimatoprostá 0,03% em um estudo randomizado duplo-cego de três meses de duração envolvendo 177 pacientes com hipertensão ocular ou GPAA inadequadamente controlados com β -bloqueadores⁽⁸⁶⁾. O tratamento com a bimatoprostá apresentou redução da Po média maior do que o tratamento com dorzolamida/timolol durante todo o estudo. Além disso, 31% dos pacientes que usaram bimatoprostá atingiram a pressão alvo (<17mmHg) após três meses de tratamento, enquanto somente 14% dos usuários de dorzolamida/timolol conseguiram este objetivo.

Os efeitos colaterais mais comuns relacionados ao uso da bimatoprostá são apresentados a seguir em ordem decrescente de importância: 1) hiperemia conjuntival: ocorre em 42 a 46% dos pacientes e é mais freqüente do que em

usuários de timolol 0,5% (2,5 a 7,9%)⁽⁸²⁻⁸⁴⁾, latanoprost 0,005% (4,4%)⁽⁴³⁾ ou dorzolamida 2%/timolol 0,5% (17,2%)⁽⁸⁶⁾; 2) crescimento e escurecimento dos cílios: 12,6 a 35,7%; 3) prurido ocular; 4) olho seco; 5) ardência ocular; 6) sensação de corpo estranho; 7) dor ocular; 8) embaçamento visual; 9) eritema palpebral; 10) hiperpigmentação da área periocular; 11) lacrimejamento; 12) fotofobia; 13) conjuntivite alérgica; 14) uveítes; 15) hiperpigmentação da íris e da região periocular⁽⁴⁾.

Os efeitos colaterais sistêmicos foram raros e leves, e incluíram depressão, vertigem, infecções respiratórias altas, hirsutismo, astenia e alterações nas provas hepáticas. A bimatoprost não tem qualquer efeito cardíaco ou sobre a pressão arterial.

A bimatoprost 0,03% é indicada para o tratamento de hipertensão ocular ou GPAA que não obtiveram êxito com outros tratamentos. É contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, glaucoma neovascular e inflamatório. A dosagem deve ser de uma gota uma vez ao dia, pois dosagens maiores causam perda da eficácia clínica. A bimatoprost deve ser usada com cautela em pacientes afácicos, com inflamação ocular ativa e nos pacientes com risco conhecido de edema macular. Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Em animais, o uso de dosagens 33 a 97 vezes maiores do que as usadas em humanos causaram aborto, parto prematuro, aumento na incidência de fetos mortos, redução do peso fetal e aumento de mortalidade pós-natal. A bimatoprost foi encontrada no leite materno em estudos com animais⁽⁴⁾.

2.1.4.4. Outras Associações

Quando a Po não é adequadamente controlada com a monoterapia, é comum realizar a combinação de drogas antiglaucomatosas. O efeito hipotensor insuficiente durante a monoterapia pode ser devido ao baixo efeito inicial da droga, pelo desenvolvimento de intolerância devido ao uso da terapia por longo prazo ou pela progressão da doença. Se houver grande suspeita de intolerância, o ideal seria tentar uma nova monoterapia antes de combinar diversas drogas⁽¹³⁾.

Quando dois agentes são combinados é desejável uma redução adicional na Po de no mínimo 15%⁽¹³⁾. Dá-se preferência para a combinação de drogas que tenham diferentes mecanismos de ação e que ajam em diferentes sítios de receptores ou enzimas. As combinações podem ser fixas ou não⁽¹³⁾.

Os β -bloqueadores que diminuem a produção de humor aquoso, podem ser combinados com os mióticos, que aumentam a drenagem do humor aquoso, com bom resultado^(89,90). A associação de β -bloqueadores com a epinefrina é controversa, pois ambas as drogas atuam parcialmente da mesma forma. Esta associação não trouxe benefício na redução da Po nos estudos realizados até o momento⁽⁹¹⁻⁹³⁾. A associação de levobunolol com a dipivefrina trouxe um pequeno benefício adicional na redução da Po^(93,94). Em contraste, a combinação de betaxolol com a epinefrina ou com a dipivefrina resultou numa importante redução adicional da Po, devido ao aumento na facilidade da drenagem do humor aquoso pela via convencional^(95,96).

A associação dos β -bloqueadores com os inibidores tópicos da anidrase carbônica (IACs), que são drogas que atuam na diminuição da secreção do

humor aquoso, resultou em uma redução adicional da Po de aproximadamente 10 a 20%, o que pode ser explicado pelo mecanismo de ação diferente. Os β -bloqueadores promovem o *down-regulation* da adenil-ciclase e os IACs inibem a enzima anidrase carbônica no epitélio ciliar. Existe no mercado a combinação fixa do maleato de timolol 0,5%/dorzolamida 2%, que promove uma redução adicional da Po na ordem de 13 a 20% no pico de ação e de 5 a 14% após⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. Esta associação tem efeito similar ao uso das duas drogas separadamente, com a vantagem de facilitar a posologia. A associação de latanoprostá 0,005% com brimonidina 0,2% mostrou-se mais eficaz (redução da PO de 39%) do que a combinação fixa timolol/dorzolamida (redução da Po de 25,1%) segundo os estudos de Zabriskie et al.⁽¹⁰⁰⁾.

Outra combinação fixa importante é a do maleato de timolol 0,5%/latanoprostá 0,005%, que produz uma redução adicional da pressão de 13 a 37%⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾, resultado também similar ao uso das duas drogas separadamente. Esta combinação mostrou discreto efeito adicional à monoterapia com latanoprostá e maior eficácia do que a combinação maleato de timolol 0,5%/brimonidina 0,2%, segundo os estudos de Fechtner et al.⁽⁵⁰⁾ e Garcia-Sanchez et al.⁽³⁾. A combinação de bimatoprostá 0,03% com brimonidina 0,2% mostrou-se tão eficaz quanto a combinação fixa de timolol 0,5%/latanoprostá 0,005%, segundo estudos de Netland et al.⁽¹⁰⁵⁾. A associação da latanoprostá com a dorzolamida leva a uma redução adicional na Po de 15%⁽¹⁰⁶⁾.

3. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é avaliar o efeito hipotensor ocular entre usuários de latanoprosta ou bimatoprosta, com GPAA ou hipertensão ocular, após a adição de brimonidina.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Pacientes

O estudo foi realizado no Setor de Glaucoma da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e no Ambulatório de Oftalmologia do Centro Médico “Dr. Antônio José de Barros” e seu protocolo previamente submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Médica da Universidade de São Paulo.

4.1.1. Grupo de Pacientes

O grupo de pacientes foi formado por vinte indivíduos voluntários, número calculado por fórmula fornecida pelo site www.lee.dante.br, usando o poder do teste de 85% e o nível de significância de 0,01, obedecendo aos seguintes critérios:

4.1.1.1. Critérios de Inclusão

- Pacientes hipertensos oculares ou com GPAA;
- Pacientes com escavação $< 0,7$ e MD > -10 dB;
- Sem cirurgia ocular prévia;
- Sem doenças oculares concomitantes;
- Pacientes sem contra-indicações às drogas analisadas.

4.1.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos todos os que apresentaram achados que pudessem ter interferência sobre a Po ou escavação do disco óptico acima de 0,7, casos com campos visuais com baixos índices de confiabilidade, alterações retinianas, catarata, alterações corneanas e pseudofácicos ou afácicos. Excluiu-se também pacientes monoculares e aqueles que faltaram a qualquer um dos retornos programados.

4.2. Exame Oftalmológico

O exame oftalmológico consistiu da anamnese com descrição dos dados de identificação (idade, raça, sexo, endereço), história da doença atual, antecedentes oftalmológicos e sistêmicos. No exame oftalmológico os pacientes foram submetidos à refração objetiva e subjetiva dinâmica. A acuidade visual foi mensurada para longe com um projetor de optotipos com a melhor refração obtida.

Em seguida foi realizado o exame de biomicroscopia em lâmpada de fenda, onde foram estudadas as pálpebras, conjuntiva, córnea, íris, câmara anterior e pupila.

A tonometria de aplanção com tonômetro de Goldmann acoplado à lâmpada de fenda foi realizada em todos os pacientes, sempre no mesmo aparelho, no período de 8:00 às 10:00 horas da manhã.

A gonioscopia também foi realizada em todos os pacientes com lente de Ritch de 4 espelhos.

Após dilatação pupilar foi realizado exame de biomicroscopia para avaliação do cristalino, bem como fundoscopia com auxílio de uma lente bi-convexa de 78D para estudo detalhado do disco óptico.

Foram realizados novos exames de campo visual com o perímetro Humphrey Field Analyser 630 pela estratégia FULL-THRESHOLD 30.2.

4.3. Estudo Clínico

Após a triagem foi realizada a desensibilização medicamentosa (wash-out) dos pacientes usuários de colírios, o que teve duração de duas semanas, sendo esta a Po usada como a inicial. Nos pacientes virgens de tratamento o estudo teve início logo após a triagem.

A todos os pacientes foi administrado bimatoprost 0,03% em um olho e a latanoprost 0,005% no outro, sendo que o olho que recebeu cada colírio foi escolhido por sorteio com dados de forma aleatorizada e duplamente mascarada. Os pacientes foram reavaliados após uma e duas semanas do início da medicação.

Em cada visita foi realizada nova medida da Po e foi avaliado qualquer efeito colateral que possa ter advindo das drogas em uso, para interromper o estudo caso fosse necessário. Após esta avaliação inicial, de duração de quinze dias, foi iniciado o uso da brimonidina 0,2% em ambos os olhos de todos os pacientes. A partir deste ponto as Po foram aferidas após 01 hora, 02 horas, 24 horas e 01 semana.

4.4. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa SigmaSat 3.0 (SPSSInc).

Para efeito de estudo a P_o inicial de referência foi a observada após duas semanas de tratamento com latanoprostá 0,005% e bimatoprostá 0,03%, após o wash-out.

A comparação dos valores de P_o entre os diferentes períodos de estudo, dentro do mesmo grupo, foi procedida por análise de variância (Teste de Friedman). A comparação dos valores de P_o entre os grupos foi realizada pelo teste de Wilcoxon.

5. RESULTADOS

5.1. Dados Demográficos

Foram avaliados vinte pacientes, sendo onze mulheres (55%) e nove homens (45%). As idades variaram entre 34 a 78 anos, com média de 59,9, \pm 11,1 anos. Cinco pacientes eram hipertensos oculares (25%) e quinze (75%) possuíam GPAA. Quatro (20%) pacientes eram negros e dezesseis (80%) brancos.

5.2. Análise da Po dos Olhos Tratados com Latanoprostá 0,005%

A Po média dos olhos que posteriormente foram tratados com latanoprostá 0,005% era de 15,4mmHg antes do início do estudo, tendo como valor mínimo Po de 7mmHg e máximo de 22mmHg. Após o wash-out a Po média atingiu o valor de 20,7mmHg, com mínimo de 13mmHg e máximo de 34mmHg. Após uma semana do início do uso de latanoprostá 0,005% a Po média foi para 15,8mmHg, variando de um mínimo de 11mmHg até um máximo de 23mmHg. Após duas semanas de tratamento a Po média era de 15,5mmHg, com variação mantida (Tabela 1). A comparação da Po antes do início do estudo e após o wash-out foi realizada pelo teste de Friedman e mostrou-se significativa.

5.3. Análise da Po dos Olhos Tratados com Bimatoprostá

A Po média dos olhos que posteriormente foram tratados com bimatoprostá 0,03% era de 15,8mmHg antes do início do estudo, tendo como

mínimo de 8mmHg e máximo de 32mmHg. Após o wash-out a Po média era de 22,3mmHg, variando de 13 a 34mmHg. Com o início do uso da bimatoprosta a Po média caiu para 16,0mmHg uma semana depois, variando de 11 a 21mmHg. Após duas semanas de tratamento a Po média era de 15,6mmHg, mínimo de 11 e máximo de 21mmHg (Tabela 1). A comparação da Po antes do início do estudo e após o wash-out foi feita pelo teste de Friedman e mostrou-se significativa.

Tabela 1– Po média em mmHg antes da associação com brimonidina.

	LATANOPROSTA	BIMATOPROSTA	p*
Po inicial	15,4 ± 3,3	15,8 ± 4,9	0,910
Po wash-out	20,7 ± 5,1	22,3 ± 5,0	0,910
Po pré-associação (2 semanas)	15,5 ± 3,7	15,6 ± 3,5	0,910

**Teste de Wilcoxon*

5.4. Comparação da Po dos Olhos que Receberam Latanoprosta em Relação aos que Receberam Bimatoprosta

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a Po dos olhos tratados com latanoprosta ou bimatoprosta pelo teste de Wilcoxon ($P=0,910$) na medida de duas semanas, que serviu como referência.

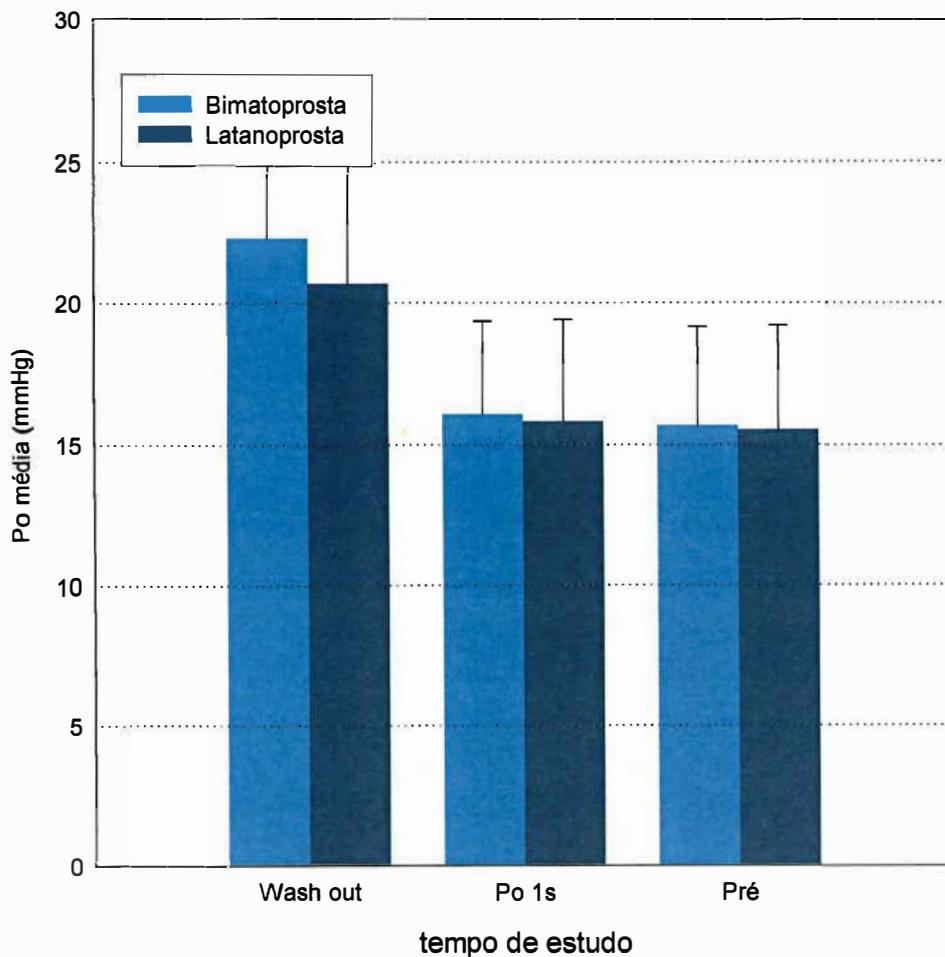
A Po média do wash-out dos olhos usuários de bimatoprosta ou latanoprosta foi superior e com diferença estatisticamente significativa ($P\leq 0,001$) em relação à Po média após uma semana do início do tratamento com bimatoprosta ou latanoprosta e duas semanas após. Não houve diferença

estatisticamente significante entre as Po médias de uma e duas semanas de tratamento (Gráfico 1).

Po wash-out > Po 1 semana bimatoprosta ou latanoprosta = Po 2 semanas bimatoprosta ou latanoprosta

Gráfico 1

Valores médios da Po após o wash-out e com 1 semana e 2 semanas de uso da medicação



5.5. Comparação da Po Após a Adição de Brimonidina 0,2%

- **1 hora após a adição**

Após a administração de brimonidina 0,2% os olhos que estavam recebendo a bimatoprostá apresentaram Po média de 10,2mmHg (diminuição de 34,8% da Po) e os que estavam recebendo latanoprostá Po de 12,45mmHg (diminuição de 20% da Po) após a adição de brimonidina 0,2%. Esta diferença foi estatisticamente significante ($P=0,004$) e mostrou uma melhor resposta da associação bimatoprostá/brimonidina em relação à associação latanoprostá/brimonidina.

- **24 horas após a adição**

Os olhos do grupo da bimatoprostá apresentaram Po média de 10,1mmHg (redução de 35,1%) e os do grupo da latanoprostá Po de 12,7mmHg (redução de 18%). Esta diferença foi novamente estatisticamente significante ($P=0,002$), mostrando melhor eficácia da associação bimatoprostá/brimonidina.

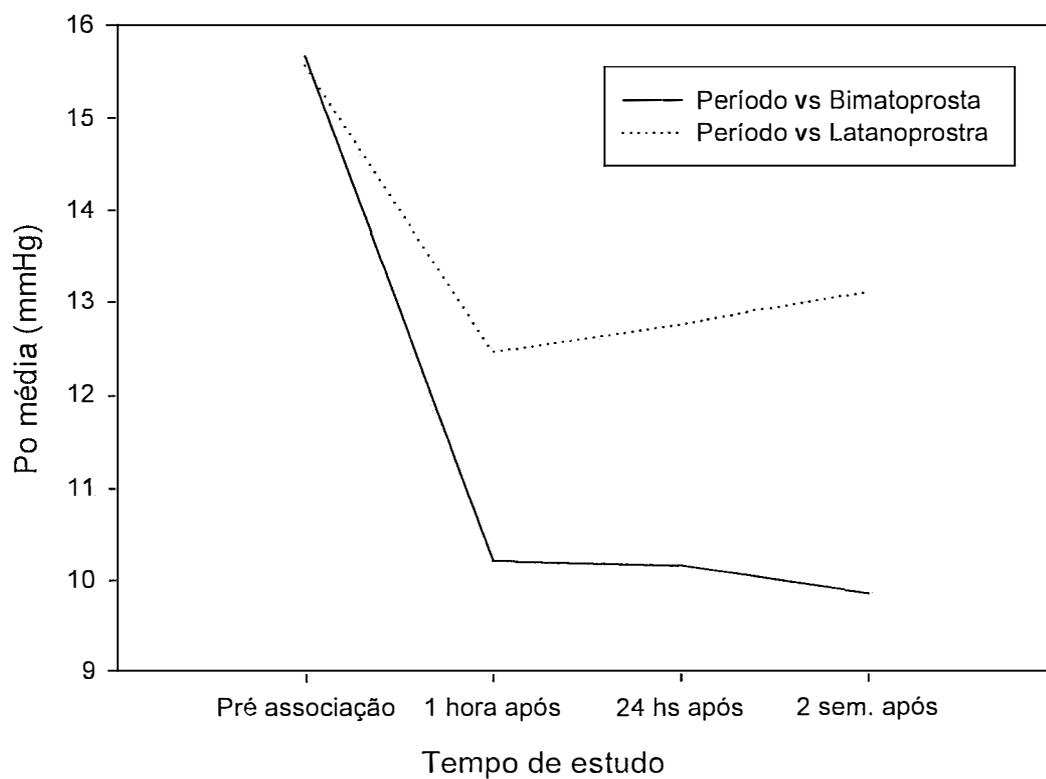
- **15 dias após a adição**

Os olhos recebendo a associação bimatoprostá/brimonidina apresentaram Po média de 9,85mmHg (redução de 37%) e os que receberam a associação latanoprostá/brimonidina Po média de 13,1mmHg (redução de 15,75%), diferença esta que foi novamente estatisticamente significante

($P=0,002$) e confirmou a superioridade da associação brimonidina/bimatoprostá (Gráfico 2).

Gráfico 2

Valores médios da pressão intra-ocular antes e após 1 hora, 24 horas e 2 semanas da associação com brimonidina



A Po média após duas semanas de uso de bimatoprosta ou latanoprosta foi superior e com diferença estatisticamente significativa ($P < 0,001$) em relação às Po médias de 1 hora, 24 horas e 15 dias após associação com a brimonidina. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às médias de Po de 1 hora, 24 horas e 15 dias da associação bimatoprosta/brimonidina ou latanoprosta/brimonidina (Gráfico 3 e Tabela 2).

Po pré-associação > Po associação 1h = Po 24h = Po 15 dias

Gráfico 3

Valores médios da pressão intra-ocular antes e após 1 hora, 24 horas e 2 semanas da adição de brimonidina

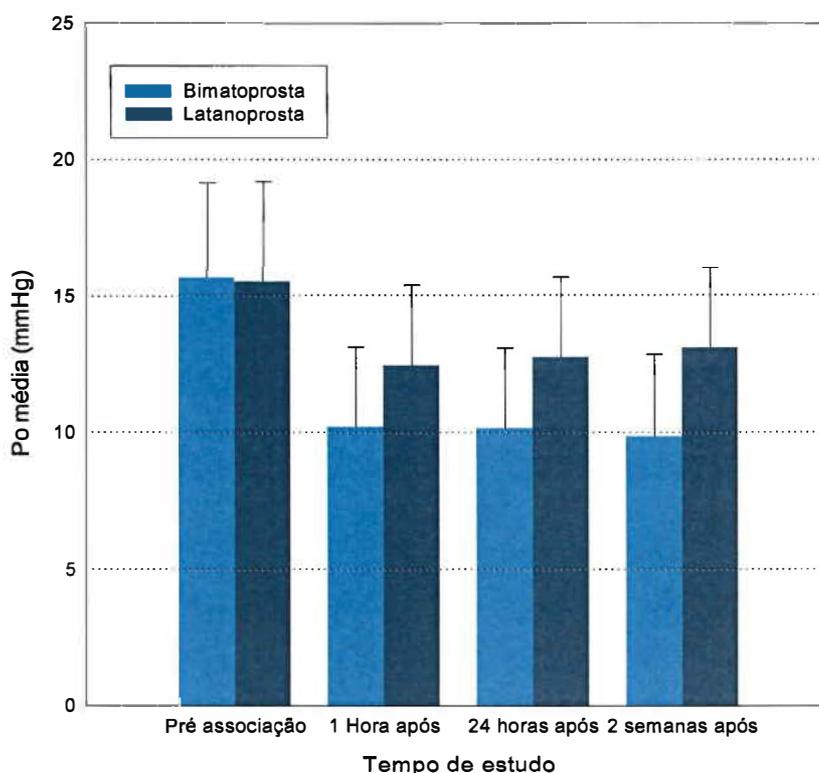


Tabela 2 – Po média em mmHg nas diversas fases do estudo.

	LATANOPROSTA	BIMATOPROSTA	p*
Po pré-associação (2 semanas)	15,5 ± 3,7	15,6 ± 3,5	0,910
Po associação 1h	12,4 ± 2,9	10,2 ± 2,9	0,004
Po associação 24h	12,7 ± 2,9	10,1 ± 2,9	0,002
Po associação 15d	13,1 ± 2,9	9,8 ± 3,0	0,002
p**	p 0,05	p 0,005	

Teste de Wilcoxon*; *Teste de Friedman*

A taxa de sucesso da medicação não foi calculada visto que as pressões-alvos dos pacientes são individualizadas e esta taxa não teria utilidade na prática médica no caso deste trabalho.

6. DISCUSSÃO

O glaucoma é, sem dúvida, uma importante causa de cegueira mundial, como bem demonstrou o levantamento feito pela Organização Mundial de Saúde⁽¹⁾. Entre os tipos de glaucoma, o GPAA é o mais comum, sendo responsável pela cegueira bilateral de considerável número de indivíduos⁽¹³⁾. Até a algum tempo atrás a pressão intra-ocular era considerada um fator causal e obrigatório do glaucoma. No clássico tratado sobre glaucoma de Becker e Shaffer, por exemplo, em sua edição de 1970, o glaucoma era definido como uma doença na qual o quadro clínico completo era caracterizado por aumento da Po, escavação, degeneração do disco óptico e típico dano das fibras nervosas, produzindo defeitos arqueados no campo visual.

Pela concepção moderna, porém, o glaucoma passou a ser considerado uma neuropatia óptica lentamente progressiva, na qual o aumento da Po é um importante fator de risco, mas não de ocorrência obrigatória⁽⁶⁾.

A Po é também, comprovadamente, o único fator sobre o qual pode-se atuar para tratamento e, assim, a obtenção da pressão alvo é a meta atual para tratamento do glaucoma.

Neste trabalho procurou-se estudar o efeito hipotensor ocular, em portadores de GPAA ou hipertensão ocular, das associações latanoprostá-brimonidina e bimatoprostá-brimonidina. Os testes foram feitos nos olhos, direitos e esquerdos, dos mesmos pacientes. Antes do início do estudo, ou seja, após a suspensão de toda e qualquer medicação, os olhos a serem tratados com latanoprostá ou bimatoprostá apresentavam, respectivamente,

pressões oculares de 20,7mmHg e 22,3mmHg. Embora as pressões oculares dos olhos a serem tratados com bimatoprosta fossem ligeiramente maiores dos a serem tratados com latanoprosta, não houve diferença estatisticamente significativa entre eles, o que permite afirmar que eram iguais do ponto de vista da Po. Após duas semanas do uso da latanoprosta 0,005% e da bimatoprosta 0,03%, como monoterapia, as Po caíram, respectivamente, para 15,55mmHg e 15,65mmHg. Entre os diversos estudos realizados com a latanoprosta 0,005% e com a bimatoprosta 0,03% foi observado que estas drogas possuem um efeito hipotensor que varia de 25 a 35%^(4,5) em relação à Po inicial e que a curto prazo possuem eficácia semelhante. Nesta pesquisa, foi verificado que houve uma redução da Po na ordem de 25% com o uso da monoterapia com a latanoprosta 0,005% e de 29,8% com o uso da monoterapia com bimatoprosta 0,03%, valores estes concordantes com a literatura médica e estatisticamente sem diferenças significativas entre as Po atingidas. Segundo estudos de Choplin et al.⁽¹⁰⁷⁾, a bimatoprosta possui eficácia superior à da latanoprosta em torno de 15 a 20%, na pesquisa realizada esta diferença foi de 16,1%. Noecker et al.⁽⁸⁸⁾ também compararam a eficácia da latanoprosta com a bimatoprosta, tendo encontrado maior eficiência da bimatoprosta em torno de 20% na capacidade dos pacientes atingirem a Po alvo, resultado que também foi encontrado em estudo semelhante realizado por Gandolfi et al.⁽⁴³⁾. No estudo de Manni et al.⁽¹⁰⁸⁾ foi verificado que a capacidade hipotensora da bimatoprosta é semelhante à da associação fixa de latanoprosta com maleato de timolol 0,5%, em pacientes previamente tratados com timolol.

Com a adição da brimonidina 0,2%, no entanto, as Po passaram a apresentar uma queda diferenciada, sendo maior para a associação bimatoprosta-brimonidina do que para a associação latanoprosta-brimonidina. Assim, para os olhos que usavam latanoprosta a Po caiu de 15,55mmHg para 12,45mmHg após 1 hora de adição de brimonidina, porém, subiu para 12,75mmHg em 24 horas, atingindo 13,1mmHg aos 15 dias. Já para os olhos que usavam bimatoprosta, a Po, após a adição da brimonidina, caiu progressivamente de 15,65mmHg para 10,2mmHg na 1ª hora, 10,15mmHg em 24 horas e atingiu 9,85mmHg após 15 dias. As diferenças entre as Po dos olhos que usavam latanoprosta e bimatoprosta após a adição de brimonidina foram estatisticamente significantes, o que não ocorreu nas fases anteriores do experimento.

A brimonidina 0,2% possui um efeito hipotensor variando entre 15 a 30%⁽¹⁴⁾ em relação à Po basal, quando usada em regime de monoterapia, segundo diversos estudos realizados com a droga. Neste estudo, a associação da brimonidina com a latanoprosta levou a uma redução adicional da Po de 15,7%, enquanto a associação com a bimatoprosta levou a uma redução adicional de 37%. A superioridade da associação bimatoprosta/brimonidina em relação à associação latanoprosta/brimonidina pode ser explicada pelo efeito hipotensor mais consistente da bimatoprosta, durante o dia e no decorrer do tempo, em relação à latanoprosta, como já verificado em diversos estudos, bem como pelo duplo mecanismo de ação da bimatoprosta que leva ao aumento do escoamento do humor aquoso, tanto pela via convencional quanto pela via úveo-escleral. A latanoprosta aumenta a drenagem do humor aquoso

apenas pela via úveo-escleral. Uma possível melhor interação entre as moléculas da brimonidina com a da bimatoprostá em relação à latanoprostá carece de maiores estudos.

As associações latanoprostá/brimonidina e bimatoprostá/brimonidina já foram estudadas em trabalhos anteriores, porém não em comparações diretas, como foi feito, mas com outras drogas e usadas associadas desde o início do tratamento. Neste estudo encontrou-se uma diminuição de 36,71% em relação à Po inicial com a associação latanoprostá/brimonidina o que foi concordante com estudo de Zabriskie et al.⁽¹⁰⁰⁾ que refere uma redução pressórica de 34,7%. Este resultado é similar à ação hipotensora da associação da latanoprostá 0,005%/maleato de timolol 0,5% que produz um efeito hipotensor de 36% segundo os estudos de García-Sánchez et al.⁽³⁾. Neste mesmo estudo foi verificado que a associação da brimonidina 0,2%/maleato de timolol 0,5% leva a uma redução pressórica de 31,3%, enquanto segundo estudos de Ruangvaravate et al.⁽¹⁰⁹⁾ esta redução seria de 20,1%. No estudo de Tsukamoto et al.⁽¹¹⁰⁾ verificou-se que a associação brimonidina 0,2% com a dorzolamida 2% levaria a uma redução de até 17,9% nos valores iniciais da Po.

Com a associação brimonidina 0,2%/bimatoprostá 0,03% houve um efeito hipotensor de 55,8% em relação à Po inicial. No estudo de Netland et al.⁽¹⁰⁵⁾ foi avaliada a associação brimonidina 0,15%/bimatoprostá 0,03% encontrando-se efeito hipotensor de 36,3%, porém com diferenças no período de estudo.

Tendo como base os dados obtidos nesta pesquisa, pode-se verificar que a associação da brimonidina com a bimatoprostá mostrou-se eficiente e

segura e superou a associação da brimonidina com a latanoprosta. A associação da latanoprosta com a brimonidina se equiparou à associação com o maleato de timolol 0,5%, no que se refere à capacidade hipotensora, com a vantagem de efeitos adversos menos graves. Desta forma, pode-se dizer que a associação brimonidina 0,2% com a bimatoprosta 0,03% deve ser colocada como opção no tratamento dos pacientes glaucomatosos ou hipertensos oculares que não obtiveram controle com a monoterapia. Estudos mais prolongados, e com maior número de pacientes, no entanto, precisam ser realizados, visando, principalmente, observar as contra-indicações e os efeitos colaterais.

7. CONCLUSÃO

A associação da brimonidina 0,2% com a bimatoprosta 0,03% mostrou-se mais eficaz do que a associação da brimonidina 0,2% com a latanoprosta 0,005%, havendo uma diferença de aproximadamente 16% de eficácia em favor da primeira associação no período analisado.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DIAS, JFP; ALMEIDA, HG. Glaucoma. 2^a. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000.
2. CARRASCO FONT, C; ARIAS PUENTE, A; GARCIA SÁENZ, MC; VILLAREJO DIAZ-MAROTO, I. Efficiency of brimonidine 0,2% and dorzolamide 2% as adjunctive therapy to betablockers. Arch Soc Esp Oftalmol, 2004 Apr; 79(4): 163-8.
3. GARCIA-SÁNCHEZ, J; ROULAND, JF; SPIEGEL, D; PAJIC, B; CUNLIFFE, I; TRAVERSO, C; LANDRY, J. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with the unfixed combination of brimonidine and timolol in patients with elevated intraocular pressure. A six month, evaluator masked, multicentre study in Europe. Br J Ophthalmol, 2004 Jul; 88(7): 877-83.
4. EASTHOPE, SE; PERRY, CM. Topical Bimatoprost – A Review of its use in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. Drugs Aging, 2002; 19(3): 231-248.
5. PERRY, CM; MCGAVIN, JK; CULY, CR; IBBOTSON, T. Latanoprost – An update of its Use in Glaucoma and Ocular Hypertension. Drugs Aging, 2003; 20(8): 597-630.

-
6. SUSANNA JR, R. Glaucoma. 1a. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 1999.
 7. SCHWARTZ, M; YOLES, E. Optic nerve degeneration and potential neuroprotection: implications for glaucoma. *Eur J Ophthalmol*, 1999; 9(Suppl 1): S9-11.
 8. TIELSCH, JM; SOMMER, A; KATZ, J, ROYALL, RM; QUIGLEY, HA; JAVITT, J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Jama*, 1991; 266(3): 369-74.
 9. MEDINA, NHBO; NUÑOZ, EH; MAGDALENO, RL; BARBOSA, JD; RAMOS, LR. Morbidade ocular em idosos da cidade de São Paulo. *Arq Bras Oftal*, 1993; 56: 276-280.
 10. LESKE, MC; CONNELL, AM; WU, SY; NEMESURE, B; LI, X; SCHACHAT, A et al. Incidence of open-angle glaucoma: The Barbados Eye Studies. The Barbados Eye Studies Group. *Arch Ophthalmol*, 2001; 119(1): 89-95.
 11. FRIEDMAN, DS; WOLFS, RC; O'COLMAIN, BJ; KLEIN, BE; TAYLOR, HR; WEST, S et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in The United States. *Arch Ophthalmol*, 2004; 122(4): 532-8.

-
12. SPALTON, DJ; HITCHINGS, RA; HUNTER, PA. Atlas Colorido de Clínica Oftalmológica. Traduzido por: OLIVEIRA, NG et al. São Paulo: Manole; 1998.
 13. HOYNG, PFJ; VAN BEEK, LM. Pharmacological therapy for glaucoma – a review. *Drugs*, 2000, Mar; 59(3): 411-434.
 14. ADKINS, JC; BALFOUR, JA. Brimonidine – a review of its pharmacological properties and clinical potential in the management of open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs & Aging*, 1998, Mar; 12(3): 225-241.
 15. MATSUO, T; CYNADER, MS. Localization of alpha-2 adrenergic receptors in human eye. *Ophthalmic Res*, 1992; 24: 213-9.
 16. SERLE, JB; STEIDL, S; WANG, R et al. Selective alpha-2 adrenergic agonists B-HT 920 and UK14304-18. Effects on aqueous humor dynamics in monkeys. *Arch Ophthalmol*, 1991, Aug; 109: 1158-62.
 17. GABELT, BT; ROBINSON, JC; HUBBARD, WC et al. Apraclonidine and brimonidine effects on anterior ocular and cardiovascular physiology in normal and sympathectomized monkeys. *Exp Eye Res*, 1994, Dec; 59: 633-44.

-
18. SERLE, JB; PODOS, SM; LEE, P-Y et al. Effect of alpha-2 adrenergic agonists on uveoscleral outflow in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1991; 32(Suppl): 867.
 19. TORIS, CB; GLEASON, ML; CAMRAS, CB et al. Effects of brimonidine on aqueous humor dynamics in human eyes. *Arch Ophthalmol*, 1995, Dec; 113: 1514-17.
 20. NORDLUND, JR; PASQUALE, LR; ROBIN, AL et al. The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0,2% brimonidine. *Arch Ophthalmol*, 1995, Jan; 113: 77-83.
 21. MAIER, C; STEINBER, GK; SUN, GH et al. Neuroprotection by the alpha-2 adrenoreceptor agonist dexmedetomidine in focal model of cerebral ischemia. *Anesthesiology*, 1993, Aug; 79(2): 306-12.
 22. REIS, DJ; REGUNATHAN, S; MEELEY, MP. Imidazole receptors and clonidine-displacing substance in relationship to control of blood pressure, neuroprotection, and adrenomedullary secretion. *Am J Hypertens*, 1992; 5: 51S-57S.
 23. LAI, R; HASSON, D; CHUN, T et al. Neuroprotective effect of ocular hypotensive agent brimonidine. XIth Congress of the European Society of Ophthalmology; 1997, Jun, 1-5; Budapest: 439-44.

-
24. WALLIKE, PA. Basic and acidic fibroblast growth factors have trophic effect on neurons from multiple CNS regions. *J Neurosci*, 1988, Jul; 8(7): 2618-27.
25. WEN, R; CHENG, T; LI, Y et al. Induction of bFGF gene expression in vivo in rat photoreceptors by the alpha-2 adrenergic agonists xylazine and clonidine. *Soc Neurosci Abstr*, 1995; 21(Suppl): S1045.
26. SALAZAR, M; SHIMADA, K; PATIL, PN. Iris pigmentation and atropine mydriasis. *J Pharmacol Exp Ther*, 1976; 197(1): 79-88.
27. SALMINEN, L; IMRE, G; HUUPPONEN, R. The effect of ocular pigmentation on intraocular pressure response to timolol. *Acta Ophthalmol*, 1985; 63(Suppl. 173): 15-8.
28. DERICK, RJ; ROBIN, AL; WALTERS, TR et al. Brimonidine tartrate: a one-month dose response study. *Ophthalmology*, 1997, Jan; 104: 131-6.
29. ROSENTHAL, AL; WALTERS, T; BERG, E et al. A comparison of the safety and efficacy of brimonidine 0,2%, BID versus TID, in subjects with elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, Feb, 15; 37(3): S1102.
30. WALTERS, TR. Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: a review of safety, efficacy, dose

-
- response, and dosing studies. *Surv Ophthalmol*, 1996, Nov; 41(Suppl 1): S19-26.
31. SERLE, JB. A comparison of the safety and efficacy of twice daily brimonidine 0,2% versus betaxolol 0,25% in subjects with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*, 1996, Nov; 41(Suppl.1): S39-47.
32. SCHUMAN, JS. Clinical experience with brimonidine 0,2% and timolol 0,5% in glaucoma and ocular hypertension. *Surv Ophthalmol*, 1996, Nov; 41(Suppl. 1): 27-37.
33. CHEN, MJ; CHOU, JC; HSU, WM; LIU, JH. The efficacy and safety of brimonidine 0,2% compared with timolol 0,5% in glaucoma: a randomized clinical trial on Taiwanese patients. *J Chin Med Assoc*, 2003, May; 66(5): 276-81.
34. WHITSON, JT; HENRY, C; HUGHES, B; LEE, DA; TERRY, S; FECHTNER, RD. Comparison of the safety and efficacy of dorzolamide 2% and brimonidine 0,2% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*, 2004, Apr; 13(2): 168-73.
35. SIMMONS, ST; EARL, ML. Three-month comparison of brimonidine and latanoprost as adjunctive therapy in glaucoma and ocular hypertension

- patients uncontrolled on beta-blockers: tolerance and peak intraocular pressure lowering. *Ophthalmology*, 2002, Feb; 109 (2): 307-14.
36. SODHI, PK; PANDEY, RM; RATAN, SK. Efficacy and safety of brimonidine, dorzolamide and latanoprost as adjunctive therapy in primary open-angle glaucoma. *Int J Clin Pract*, 2003, Dec; 57(10): 875-8.
37. ALLERGAN FRUMTOST. Monografia Alphagan®. 1996.
38. SJOQUIST, B; BYDING, P; RESULT, B. The systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol*, 2002, Aug; 47(Suppl 1): S6-12.
39. ALM, A; STJERNSCHANTZ, J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0,005% latanoprost applied once daily, evening or morning: a comparison with timolol. *Ophthalmology*, 1995; 102(12): 1743-52.
40. CAMRAS, CB. Comparison of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*, 1996; 103(1): 126-37.
41. MISHIMA, H; MASUKA, K; KITAZAWA, Y. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a 12-week study. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114: 929-32.

-
42. WATSON, P; STJERNSCHANTZ, J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*, 1996; 103(1): 126-37.
43. GANDOLFI, S; SIMMONS, ST; STURM, R. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*, 2001; 18(3): 110-21.
44. NETLAND, PA; LANDRY, T; SULLIVAN, EK. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*, 2001, Oct; 132(4): 472-84.
45. ITALIAN MULTICENTRE OPEN RANDOMIZED STUDY. Hypotensive efficacy in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: latanoprost in monotherapy vs timolol and dorzolamide in association. *Acta Ophthalmol, Suppl* 2000; 78(232): 49-50.
46. BUCCI, MG. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. *J Glaucoma*, 1999, Feb; 8(1): 24-30.

-
47. PFEIFFER, N.A. comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002; 240(11): 893-9.
48. HIGGINBOTHAM, EJ; FELDMAN, R; STILES, M. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one year randomized trial. *Arch Ophthalmol*, 2002, Jul; 120(7): 915-22.
49. SHIN, DH; FELDMAN, RM; WANG PUI, MA. Efficacy and safety of fixed combinations latanoprost/timolol vs dorzolamide/timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, 2003, Jul; 132(5): 104-12.
50. FECHTNER, RD; REALINI, T. Fixed combinations of topical glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol*, 2004, Apr; 15(2): 132-5.
51. ERDOGAN, H; TOKER, I; ARICI, MK; AYGEM, A; TOPALKARA, A. A short-term study of the additive effect of latanoprost 0,005% and brimonidine 0,2%. *Jpn J Ophthalmol*, 2003, Sep-Oct; 47(5): 473-478.
52. VENTRUGNO, M; MAINO, A; QUARANTA, GM. A randomized, comparative open-label study on the efficacy of latanoprost and timolol in steroid induced ocular hypertension after photorefractive Keratectomy. *Eur J Ophthalmol*, 2000, Jul-2000 30; 10(3): 205-11.

-
53. WAND, M; RITCH, R; ISBEY, EK. Latanoprost and periocular skin color changes. *Arch Ophthalmol*, 2001, Apr; 119(4): 614-5.
54. ALM, A; CAMRAS, CB; WATSON, PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. *Surv Ophthalmol*, 1997, Feb; 41(Suppl 2): S105-10.
55. PATEL, SS; SPENCER, CM. Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging*, 1996, Nov; 09(5): 363-78.
56. AYYALA, RS; CRUZ, DA; MARGO, CE. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol*, 1998, Oct; 126(4): 602-4.
57. LIMA, MC; PARANHOS, A; SALIM, S. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J Glaucoma*, 2000, Aug; 9(4): 317-21.
58. WARDROP, DR; WISHART, PK. Latanoprost and cystoid macular edema in a pseudophake. *Br J Ophthalmol*, 1998, Jul; 82(7): 843-4.

-
59. AVAKIAN, A; RENIER, SA; BUTLER, PJ. Adverse effects of latanoprost on patients with medically resistant glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1998, May; 116(5): 679-80.
60. HEIER, JS; STEINERT, RF; FREDEICK, AR. Cystoid macular edema associated with the latanoprost use. *Arch Ophthalmol*, 1998, May; 116(5): 680-2.
61. GADDIE, IB; BENNETT, DW. Cystoid macular edema associated with the use of latanoprost. *J AM Optom Assoc*, 1998, Feb; 69(2): 122-8.
62. WAND, M; GAUDIO, AR; SHIELDS, MB. Latanoprost and cystoid macular edema in high-risk aphakic or pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg*, 2001, Sep; 27(9): 1397-401.
63. CALLANAN, D; FELLMAN, RL; SAVAGE, JA. Latanoprost-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 1998, Jul; 126(1): 134-5.
64. SMITH, SL; PRUITT, CA; SINE, CS. Latanoprost 0,005% and anterior segment uveitis. *Acta Ophthalmol Scand*, 1999, Dec; 77(6): 668-72.
65. SACCÀ, S; PASCOTTO, A; SINISCALCHI, C. Ocular complications of latanoprost in uveitic glaucoma: three case reports. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2001, Apr; 17(2): 107-13.

-
66. WAND, M; GILBERT, CM; LIESEGANG, TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol*, 1999, May; 127(5): 602-4.
67. EKATOMATIS, P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2001, Aug; 85(8): 1008-9.
68. MORALES, J; SHIHAB, ZM; BROWN, SM. Herpes simplex virus dermatitis in patients using latanoprost. *Am J Ophthalmol*, 2001, Jul; 132(1): 114-6.
69. PHARMACIA & UPJOHN. Xalatan (latanoprost ophthalmic solution): prescribing information (on line). 2002.
70. MITRA, M; CHANG, B; JAMES, T. Drug Points. Exacerbation of angina associated with latanoprost. *BMJ*, 2001, Oct. 6; 323(7316): 783.
71. Cardiovascular disorders due to latanoprost eye drops? *Prescrire Int*, 1999, Jun; 8(41): 85.
72. PEAK, AS; SUTTON, BM. Systemic adverse effects associated with topically applied latanoprost. *Ann Pharmacother*, 1998, Apr; 32(4): 504-5.
73. WESTON, BC. Migraine headache associated with latanoprost. *Arch Ophthalmol*, 2001, Feb; 119(2): 300-1.

-
74. SWEDISH ADVERSE DRUG REACTIONS ADVISORY COMMITTEE. Respiratory tract reactions to latanoprost. BULL SADRAC, 1998, Oct; (No. 67): 4-5.
75. PHARMACIA CORPORATION. Xalatan® becomes first prostaglandin glaucoma eye drop approved as first line therapy in Europe. Prescription medicates completes mutual recognition process wins UK marketing authorization. 2002.
76. PHARMACIA & UPJOHN. Xalatan™ sterile ophthalmic solution approved in Japan receives broad indication for glaucoma and ocular hypertension. 1999.
77. WOODWARD, DF; KRAUSS, AH; CHEN, J. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan®). Surv Ophthalmol, 2001, May; 45(6 Suppl 4): S337-45.
78. SHARIF, NA; WILLIAMS, GW; KELLY, CR. Bimatoprost and its free acid are prostaglandin FP receptor agonists. Eur J Pharmacol, 2001, Dec; 432(2-3): 211-13.
79. BRUBAKER, RF; SCHOFF, EO; NAU, CB. Effects of AGN 192024, a new ocular hypotensive agent, on aqueous dynamics. Am J Ophthalmol, 2001, Jan; 131(1): 19-24.

-
80. ALLERGAN INC. Lumigan™ (bimatoprost ophthalmic solution) 0,03%: prescribing information. 2001 Mar.
81. BRUBAKER, RF. Mechanism of action of bimatoprost (Lumigan™). *Surv Ophthalmol*, 2001, May; 45(6 Suppl 4): S347-51.
82. SHERWOOD, M; BRANDT, J. A six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. Bimatoprost Study Group. *Surv Ophthalmol*, 2001, May; 45(6 Suppl 4): S 361-8.
83. DUBINER, H; COOKE, D; DIRKS, M. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol*, 2001, May; 45(6 Suppl4): S353-60.
84. BRANDT, JD; VAN DENBURGH, AM; CHEN, K. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP: a 3-month clinical trial. *Ophthalmology*, 2001, Jun; 108(6): 1023-32.
85. LAIBOVITZ, RA; VAN DENBURGH, AM; FELIX, C. Comparison of the ocular hypotensive lipid AGN 192024 with timolol: dosing, efficacy, and safety evaluation of a novel compound for glaucoma management. *Arch Ophthalmol*, 2001, Jul; 119(7): 994-1000.

-
86. COLEMAN, AL; LERNER, SF; VAN DENBURGH, AM. A 3-month comparison of bimatoprost with timolol/dorzolamide in patients with glaucoma or ocular hypertension. American Academy of Ophthalmology; Nov 11-14; New Orleans. 2001.
87. WALTERS, TR; DUBINER, HB; CARPENTER, S. 24-Hour comparison of once-daily dosing of bimatoprost 0,003%, timolol gel-forming solution 0,5% and latanoprost 0,005%. American Academy of Ophthalmology; Nov, 11-14; New Orleans. 2001.
88. NOECKER, RS; DIRKS, MS; CHOPLIN, NT; BERNSTEIN, P; BATOOSINGH, AL. Whitcup SM. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 2003, Jan; 135(1): 55-63.
89. KASS, MA. Efficacy of combining timolol with other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol*, 1993, Dec; 28, Suppl.: 274-9.
90. KEATES, EU. Evaluation of timolol maleate combination therapy in chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1979, Sep; 88(3): 565-71.

-
91. ISOY, EA; MEEKINS, BB; SHIELDS, MB. Comparison of two treatment schedules for combined timolol and dipivefrin therapy. *Am J Ophthalmol*, 1986, Sep; 102(3): 320-4.
92. ALEXANDER, DW; BERSON, FG; EPSTEIN, DL. A clinical trial of timolol and epinephrine in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 1988, Feb; 95(2): 247-51.
93. DRANCE, SM; DOUGLAS, GR; WIJSMAN, KJ et al. Adrenergic and adrenergic effects on intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1991; 229(1): 50-1.
94. ALLEN, RC; ROBIN, AL; LONG, D et al. A combination of levobunolol and dipivefrin for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1988, Jul; 106(7): 904-7.
95. WEINREB, RN; RITCH, R; KUSHNER, FH. Effect of adding betaxolol to dipivefrin therapy. *Am J Ophthalmol*, 1986, Feb; 101(2): 196-8.
96. ALLEN, RC; EPSTEIN, DL. Additive effect of betaxolol and epinephrine in primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1986, Aug; 104(8): 1178-84.

-
97. STROHMAIER, K; SAYDER, E; DUBINER, H et al. The efficacy and safety of the dorzolamide-timolol combination versus the concomitant administration of its components. *Ophthalmology*, 1998, Oct; 105(10): 1936-44.
98. BOYLE, JE; GROSH, K; GIESER, DK et al. A randomized trial comparing the dorzolamide-timolol combination given twice daily to the monotherapy with timolol and dorzolamide. *Ophthalmology*, 1998, Oct; 105(10): 1945-51.
99. CLINESCHMIDT, CM; WILLIAMS, RD; SNYDER, E et al. A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide-timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Ophthalmology*, 1998, Oct; 105(10): 1952-7.
100. ZABRISKIE, N; NETLAND, PA. Brimonidine with latanoprost Study Groups. Comparison of brimonidine/latanoprost and timolol/dorzolamide: two randomized, double-masked, parallel clinical trials. *Adv Ther*, 2003, Mar-Apr; 20(2): 92-100.
101. VILLUMSEN, J; ALM, A. The effect of adding prostaglandin F2 alpha-isopropyl ester to timolol in patients with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 1990, Aug; 108(8): 1102-5.

-
102. LEE, PY; SHAO, H; CAMRAS, CB et al. Additivity of prostaglandin F2 alpha-isopropyl ester to timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology*, 1991, Jul; 98(7): 1079-82.
103. RULO, AH; GREVE, EL; HOYNG, PF. Additive ocular hypotensive effect of latanoprost and acetazolamide: a short-term study in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmology*, 1997, Sep; 104(9): 1503-7.
104. ALM, A; WINDENGARD, I; KJELLGREN, D et al. Latanoprost administered once daily caused a maintained reduction of intraocular pressure in glaucoma patients treated concomitantly with timolol. *Br J Ophthalmol*, 1995, Jan; 79(1): 12-16.
105. NETLAND, PA; MICHAEL, M; ROSNER, SA et al. Brimonidine Purite and bimatoprost compared with timolol and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther*, 2003, Jan-Feb; 20(1): 20-30.
106. KIMAL, AM; TOPALKARA, A; GULER, C. Additive effect of latanoprost and dorzolamide in patients with elevated intraocular pressure. *Int Ophthalmol*, 1998; 22(1): 37-42.
107. CHOPLIN, N; BERNSTEIN, P; BATOOSINGH, AL; WHITCUP, SM. Bimatoprost/Latanoprost Study Group. *Surv Ophthalmol*, 2004, Mar; 49(Suppl 1): S19-25.

-
- 108.MANNI, G; CENTOFANTI, M; PARRAVANO, M; ODDONE, F; BUCCI, MG.
A 6-month randomized clinical trial of bimatoprost 0,03% versus the association of timolol 0,5% and latanoprost 0,005% in glaucomatous patients. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2004, Jul 6.
- 109.RUANGVARAVATE, N; KITNARONG, N; METHEETRAIRUT, A; DANWIRIYAKUL, W. Efficacy of brimonidine 0,2% as adjunctive therapy to beta-blokers: a comparative study between POAG and CACG in Asian eyes. J Med Assoc Thai, 2002, Aug; 85(8): 894-900.
- 110.TSUKAMOTO, H; LARSSON, LI. Aqueous humor flow in normal human eyes treated with brimonidine and dorzolamide, alone and in combination. Arch Ophthalmol, 2004, Feb; 122(2): 190-3.