

# Associação de dipivefrin a pacientes usuários de pilocarpina e maleato de timolol

## *Addition of dipivefrin for users of pilocarpine and timolol maleate*

Paulo Eduardo Casarin Comegno <sup>(1)</sup>

Vital Paulino Costa <sup>(2)</sup>

Lúcio de Moraes <sup>(3)</sup>

Claudio Dantas <sup>(3)</sup>

Newton Kara-José <sup>(4)</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a ação hipotensora do cloridrato de dipivefrin 0,1% em olhos de pacientes usuários de pilocarpina 2% e maleato de timolol 0,5%.

**Métodos:** Em um estudo prospectivo, 26 pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto usuários de pilocarpina 2% de 4/4 h e maleato de timolol 0,5% de 12/12 h foram submetidos a 5 medidas de PIO às 8, 10, 12, 14 e 16 h. Duas semanas após a introdução de dipivalil epinefrina 0,1% de 12/12 h em um dos olhos, novas medidas de PIO foram realizadas nos mesmos horários.

**Resultados:** Após a introdução do dipivefrin observamos redução significativa das pressões intra-oculares medidas em todos os horários ( $1,49 \pm 2,36$  mmHg,  $p = 0,003$ ). Não observamos diferença estatisticamente significativa quando comparamos a variabilidade, o pico pressórico e o número de indivíduos com PIO > 21 mmHg pré e pós tratamento com dipivefrin. Apenas oito pacientes apresentaram redução de PIO superior a 15%.

**Conclusões:** Apesar das reduções da PIO serem estatisticamente significantes, o efeito adicional do dipivefrin em pacientes utilizando pilocarpina e maleato de timolol é clinicamente relevante em apenas um terço dos pacientes.

**Palavras-chave:** Dipivefrin; Glaucoma primário de ângulo aberto; Maleato de timolol; Pilocarpina.

### INTRODUÇÃO

O glaucoma primário de ângulo aberto vem sendo tratado com medicações que visam primordialmente diminuir a pressão intra-ocular (PIO). O número de medicações no mercado vem aumentando progressivamente, estimulando o oftalmologista a tentar novas combinações terapêuticas.

Entretanto, sabe-se que o uso de um maior número de medicações aumenta o custo do tratamento e tende a diminuir a aderência ao mesmo. Além disso, o aumento no número de medicações está associado ao aumento dos efeitos colaterais, os quais contribuem para a piora da qualidade de vida do paciente.

Este estudo visa avaliar a ação hipotensora da associação do cloridrato de dipivefrin 0,1% em olhos de pacientes usuários de pilocarpina 2% e maleato de timolol 0,5%.

Este trabalho foi apresentado no Congresso de Prevenção da Cegueira realizado em São Paulo em Setembro de 1996.

<sup>(1)</sup> Médico Assistente Voluntário do Serviço de Glaucoma do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

<sup>(2)</sup> Chefe do Serviço de Glaucoma do Hospital das Clínicas da UNICAMP, Médico Assistente do Hospital das Clínicas da USP.

<sup>(3)</sup> Residentes do segundo ano no Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

<sup>(4)</sup> Professor Titular do Departamento de Oftalmologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Professor Associado do Departamento de Oftalmologia da USP.

**Endereço para correspondência:** R. Anchieta, 631/639, Chácara Urbana. Jundiaí (SP) CEP 13201-804.

## PACIENTES E MÉTODOS

Em um estudo prospectivo foram examinados 26 pacientes portadores de glaucoma primário de ângulo aberto que estavam sendo tratados com pilocarpina 2% de 4/4 h (às 8:00 h, 12:00 h, 16:00 h e 20:00 h) e maleato de timolol 12/12 h (às 07:30 h e 19:30 h) no Serviço de Glaucoma do Hospital das Clínicas da UNICAMP, e que apresentavam níveis de pressão intra-ocular acima do desejado para cada caso. Os critérios estabelecidos para se determinar a pressão intra-ocular alvo foram baseados no estágio de lesão glaucomatosa do nervo óptico e nas alterações campimétricas. Dessa forma, quanto maior a lesão, menor foi a pressão intra-ocular final desejada para cada caso.

Estes pacientes foram inicialmente submetidos a uma curva tensional, com medidas às 8 h, 10 h, 12 h, 14 h e 16 h com tonômetro de aplanção de Goldmann, tendo recebido previamente orientações sobre como utilizar corretamente os colírios.

Após essa primeira fase, um dos olhos de cada paciente foi escolhido de forma aleatória através de sorteio para receber o cloridrato de dipivefrin de 12/12 h sempre às 8 h e às 20 h. Quinze dias após a introdução do dipivefrin os pacientes foram submetidos a uma nova curva tensional na vigência do uso das 3 medicações, que eram sempre ministradas pelos próprios pacientes.

Todas as medidas foram realizadas com um mesmo aparelho por 2 dos autores (LM e CD).

A verificação da aderência ao tratamento foi baseada apenas nas informações dos próprios pacientes, pois a monitorização eletrônica dos frascos foi inviável neste estudo.

Para análise estatística utilizou-se o teste t de Student pareado e o teste do qui-quadrado.

## RESULTADOS

A idade dos 26 pacientes variou entre 35 e 80 anos, com média de  $63,1 \pm 11,9$  anos. Dez pacientes eram do sexo feminino e 16 do sexo masculino. Quatorze pacientes eram brancos, 10 eram negros e 2 eram pardos.

Todos os pacientes faziam uso de maleato de timolol há mais de 6 meses, enquanto em relação à pilocarpina 4 pacientes a utilizavam há menos de 6 meses.

A Tabela 1 mostra as médias das pressões intra-oculares dos olhos tratados e dos olhos controles em cada horário da curva tensional diária pré e pós adição de dipivefrin.

Observamos redução estatisticamente significativa da PIO no olho tratado às 10 h ( $18,69 \pm 3,92$  mmHg para  $16,42 \pm 3,98$  mmHg,  $p = 0,003$ ) e às 14 h ( $17,88 \pm 4,20$  mmHg para  $16,19 \pm 4,31$  mmHg,  $p = 0,013$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos demais horários, bem como no olho contra-lateral (controle).

A Tabela 2 mostra a PIO média, a diferença de PIO max - PIO min, o pico pressórico e o número de indivíduos com PIO > 21 mmHg antes e após a adição do dipivefrin.

**Tabela 1. Média dos valores de PIO (Pressão intraocular) em mmHg nos diferentes horários, nos olhos tratados com Dipivefrin e nos olhos controle de pacientes portadores de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.**

Intervalo	Pré-Tratamento	Pós-Tratamento	p
08 h olho tratado	$18,08 \pm 3,79$	$16,73 \pm 4,07$	0,126
08 h olho controle	$16,46 \pm 3,28$	$15,92 \pm 4,35$	0,338
10 h olho tratado	$18,69 \pm 3,92$	$16,42 \pm 3,98$	0,003*
10 h olho controle	$17,08 \pm 4,11$	$15,85 \pm 4,23$	0,051
12 h olho tratado	$17,42 \pm 4,02$	$16,08 \pm 3,85$	0,062
12 h olho controle	$15,69 \pm 3,56$	$15,19 \pm 4,40$	0,392
14 h olho tratado	$17,88 \pm 4,20$	$16,19 \pm 4,31$	0,013*
14 h olho controle	$16,12 \pm 3,64$	$16,04 \pm 4,99$	0,902
16 h olho tratado	$17,62 \pm 4,08$	$16,81 \pm 4,67$	0,170
16 h olho controle	$15,85 \pm 3,60$	$15,92 \pm 4,60$	0,902

\*  $p < 0,05$

**Tabela 2. Média dos valores de PIO (mmHg), Média da diferença (PIO max - PIO min em mmHg), Média dos picos pressóricos (mmHg) e número de indivíduos com PIO > 21 mmHg nos olhos tratados de pacientes portadores de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.**

Olhos tratados	Pré-tratamento	Pós-tratamento	p
Média dos valores de PIO (mmHg)	$17,94 \pm 3,96$	$16,45 \pm 3,78$	0,003 *
Média da diferença (PIO max-PIO min) (mmHg)	$5,08 \pm 2,81$	$4,35 \pm 2,45$	0,334
Média dos picos pressóricos (mmHg)	$20,50 \pm 3,71$	$18,88 \pm 4,55$	0,173
Número de indivíduos com PIO > 21	9	5	0,348

\*  $p < 0,05$

Observamos redução estatisticamente significativa na PIO média dos olhos tratados (de  $17,94 \pm 3,96$  mmHg para  $16,45 \pm 3,78$  mmHg,  $p = 0,003$ ). Em valores percentuais, essa queda corresponde a uma redução de 8,3% em relação à PIO inicial. A diferença não foi estatisticamente significativa quando se analisou a variabilidade, o pico pressórico e o número de indivíduos com PIO > 21 mmHg.

**Tabela 3. Média de idade, sexo, raça e PIO inicial nos pacientes com diminuição da PIO > 15% e nos pacientes com diminuição da PIO < 15% em relação a PIO inicial.**

Olhos tratados	Pacientes com diminuição da PIO > 15%	Pacientes com diminuição da PIO < 15%	p
Idade	$61,62 \pm 13,90$	$63,72 \pm 11,18$	0,759
Sexo	2 FEMININO 6 MASCULINO	8 FEMININO 10 MASCULINO	0,419
Raça	5 BRANCOS 3 NEGROS	8 BRANCOS 10 NEGROS	0,672
PIO inicial	$18,66 \pm 4,79$	$17,66 \pm 2,75$	0,823



A Tabela 3 compara a idade, o sexo, a raça e a PIO inicial entre os pacientes que apresentaram uma redução superior a 15% da PIO inicial e aqueles em que a redução foi inferior a esse valor.

Ao analisarmos as respostas individuais dos pacientes à introdução do dipivefrin, observamos que 16 pacientes apresentaram redução da PIO variando entre 4,8 e 33,3%, 2 pacientes não apresentaram variação da PIO e 8 pacientes paradoxalmente apresentaram um aumento na PIO variando entre 1,96 e 18,6%. Uma queda adicional de 15% na PIO foi escolhida aleatoriamente para caracterizar uma redução clinicamente relevante. Dos pacientes que apresentaram redução da PIO após a introdução do dipivefrin, 8 (30,7%) mostraram reduções superiores a 15% da PIO inicial.

## DISCUSSÃO

O dipivefrin (cloridrato de dipivalil epinefrina 0,1%) é uma pró-droga da epinefrina que diminui a PIO com eficácia comparável à epinefrina, porém com menos efeitos colaterais<sup>1</sup>. Para propósito de discussão neste artigo não será feita distinção entre dipivefrin e epinefrina com respeito à interação com os beta bloqueadores.

Muitos estudos tem investigado o efeito hipotensor adicional com a introdução de agonistas adrenérgicos a pacientes usuários de beta bloqueador<sup>2-10</sup>.

Diferentes teorias tem sido propostas para explicar o efeito aditivo dos agonistas adrenérgicos aos beta bloqueadores. Postula-se que esse efeito se deva a um mecanismo multifatorial, onde ocorreria um aumento na facilidade de escoamento a nível da malha trabecular, e também do sistema úveo escleral<sup>2</sup>. Outros estudos sugerem que se deva ao estímulo dos receptores alfa adrenérgicos, os quais promoveriam uma vasoconstrição ao nível dos processos ciliares, reduzindo assim a produção do humor aquoso<sup>3</sup>. Thomas e Epstein observaram que o efeito adicional na queda da PIO quando se associa dipivefrin a timolol ou vice-versa persiste apenas durante as primeiras semanas<sup>3</sup>. Keates e Stone demonstraram que a adição de dipivefrin a pacientes previamente tratados com timolol reduziu a PIO em somente 1 mmHg. Por outro lado, a adição de timolol a pacientes previamente tratados com dipivefrin causou uma redução adicional de aproximadamente 3,5 mmHg<sup>4</sup>.

Parrow e cols demonstraram que pacientes com PIO > 25 mmHg parecem ter maior benefício com o uso do dipivefrin do que aqueles em que a PIO está abaixo deste nível. Além disso, observaram uma substancial variação individual na resposta à adição de dipivefrin ao timolol: 50% dos pacientes apresentaram uma diminuição de 2 a 5 mmHg, 19% apresentaram uma diminuição de 3 a 5 mmHg e 16% apresentaram um aumento da PIO da ordem de 0,3 a 2,0 mmHg<sup>5</sup>. Tal fato também se repetiu neste estudo, onde observamos que 61,5% dos pacientes (16/26) apresentaram diminuição da PIO, 8% não apresentaram nenhuma alteração na PIO (2/26) e 30,7% dos pacientes (8/26) apresentaram aumento na PIO.

Knupp e cols sugerem que a combinação de timolol com pilocarpina é clinicamente mais eficaz em reduzir a PIO do que a combinação de timolol com dipivefrin, embora a diferença não seja estatisticamente significativa. Estudos tonográficos sugerem que o aumento na facilidade de escoamento do humor aquoso provocado pelo dipivefrin é bloqueado pelo pré tratamento, ou é abolido aproximadamente 2 semanas após a adição de timolol a pacientes pré tratados com dipivefrin<sup>6</sup>.

Os estudos acima citados sugerem que pacientes usuários de timolol apresentam pouco ou nenhum benefício no controle da PIO a longo prazo com a adição de dipivefrin.

Entretanto não pudemos encontrar na literatura nenhum artigo que analisasse o efeito hipotensor ao se associar dipivefrin a pacientes usuários de timolol e pilocarpina.

Embora tenha sido encontrada diferença estatisticamente significativa na PIO média e especificamente em dois horários da curva tensional (10 h e 14 h), a magnitude desta redução, respectivamente de  $1,49 \pm 2,36$  mmHg;  $2,27 \pm 3,58$  mmHg e  $1,69 \pm 3,23$  mmHg não nos parece clinicamente significativa. Na verdade, se considerarmos como clinicamente relevantes reduções na PIO maiores que 15%, apenas 8 (30,7%) dos pacientes desse estudo efetivamente se beneficiariam da adição do dipivefrin. Quando analisamos as características desses pacientes em relação aos que não responderam ao dipivefrin, não encontramos diferenças significantes.

Não observamos diferenças estatisticamente significantes quando analisamos a variabilidade da PIO (PIO max - PIO min), o pico pressórico e o número de indivíduos com PIO > 21 mmHg após a introdução do dipivefrin.

Concluimos que a adição de dipivefrin a olhos de indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto, previamente tratados com pilocarpina e timolol, é eficaz em reduzir clinicamente a PIO em apenas um terço dos pacientes. Desta maneira, acreditamos que, ao introduzirmos esta medicação, não estaremos contribuindo para a melhora do controle pressórico, e possivelmente, estaremos proporcionando um aumento no custo do tratamento e piora na aderência e na qualidade de vida da maioria dos pacientes.

## SUMMARY

**Purpose:** To determine the hypotensive effect of dipivefrin hydrochloride 0.1% to eyes previously using pilocarpine 2% and timolol maleate 0.5%.

**Methods:** In a prospective study, 26 patients with primary open angle glaucoma using pilocarpine 2% four times daily and timolol maleate 0.5% twice daily underwent 5 IOP measurements at 8 and 10 am and 12, 2 and 4 pm. Two weeks after the introduction of dipivefrin twice daily in one eye, new measurements of IOP were made at the same intervals.

**Results:** Following the addition of dipivefrin we noticed a significant decrease in the mean IOP (all intervals) ( $1.49 \pm 2.36$  mmHg,  $p = 0.003$ ). There was no statistically significant

difference regarding the variability, the IOP spikes and the number of patients with IOP higher than 21 mmHg before and after treatment with dipivefrin. Only 8 patients showed IOP reduction more than 15%.

Conclusions: In spite of the statistically significant IOP reduction, the additional effect of dipivefrin in patients using pilocarpine and timolol maleate is clinically relevant in only one third of the patients.

**Keywords:** Dipivefrin; Primary open angle glaucoma; Timolol maleate; Pilocarpine.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mandell AL, Stenz F, Kitabachi AE. Dipivalyl epinephrine: A new prodrug in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 1978;85:268-73.
2. Schenker HI, Yablonski ME, Podos SM, Linder L. Fluorophotometric study of epinephrine and timolol in human subjects. *Arch Ophthalmol* 1981;99:1212-6.
3. Thomas JV, Epstein DL. Timolol and epinephrine in primary open angle glaucoma: transient additive effect. *Arch Ophthalmol* 1981;99:91-5.
4. Keates EU, Stone RA. Safety and effectiveness of concomitant administration of dipivefrin and timolol maleate. *Am J Ophthalmol* 1981;91:243-8.
5. Parrow KA, Hong YJ, Shin DH, et al. Is it worthwhile to add dipivefrin HCl 0.1% to topical beta 1 - beta 2 blocker therapy? *Ophthalmology* 1989;96:1338-42.
6. Knupp JA, Shields MB, Mandell AL, et al. Combined timolol and epinephrine therapy for open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1983;28(Suppl):280-4.
7. Allen RC, Robin AL, Long D, et al. A combination of levobunolol and dipivefrin for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106:904-7.
8. Goldberg I, Ashburn FS Jr, Palmberg PF, et al. Timolol and epinephrine: a clinical study of ocular interactions. *Arch Ophthalmol* 1980;98:484-6.
9. Cyrilin MN, Thomas JV, Epstein DL. Additive effect of epinephrine to timolol therapy in primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982;100:414-8.
10. Tsou EA, Meekins BB, Shields MB. Comparison of two treatment schedules for combined timolol and dipivefrin therapy. *Am J Ophthalmol* 1986;102:320-4.

## XXII CONGRESSO PAN-AMERICANO DE OFTALMOLOGIA OUTUBRO DE 1999 - ORLANDO FLÓRIDA

### PRÊMIOS PARA OS MELHORES TEMAS LIVRES BRASILEIROS

PRORROGADO PRAZO PARA ENVIO DOS TRABALHOS

NOVA DATA-LIMITE: 12 DE FEVEREIRO/99

A Associação Pan-Americana de Oftalmologia promoverá em outubro de 1999 seu Congresso, juntamente com a Reunião da Academia Americana de Oftalmologia.

Como incentivo para jovens oftalmologistas (até 39 anos completos até a data do aceite do Tema Livre), a APAO e os Laboratórios Allergan oferecerão a inscrição no Congresso gratuitamente como prêmio aos melhores Temas Livres inscritos

O Brasil tem direito de indicar oito trabalhos para receberem os prêmios, que serão selecionados pela Comissão Científica do CBO.

Os interessados devem enviar seus respectivos trabalhos na íntegra, em três vias, para a Secretaria Geral do C.B.O. até **12 de Fevereiro de 1999**.

**Maiores informações podem ser obtidas no CBO:**

pelo telefone (011) 287-3737, pelo Fax (011) 285-4509 ou pelo E-mail: [oftalmo@cbo.com.br](mailto:oftalmo@cbo.com.br)

**PREPARE SEU TEMA LIVRE - NÃO PERCA ESTA OPORTUNIDADE**