

Eficácia do latanoprost x travoprost avaliada pela curva diária de pressão intraocular

Efficacy of latanoprost versus travoprost assessed by daily intraocular pressure curve

Hérika Danielle de Miranda Santos¹
Thatiana Almeida Pereira Fernandes²
Camila Araújo de Souza³
Sebastião Cronemberger⁴
Nassim Calixto⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar, através da curva diária de pressão intraocular (CDPo), a eficácia do latanoprost (L) e do travoprost (T) como monoterapia e do L e T associados ao maleato de timolol 0,5% (LTim 0,5% e TTim 0,5%) em pacientes glaucomatosos. **Métodos:** Análise retrospectiva da curva diária de pressão intraocular de pacientes glaucomatosos em uso de L ou T ou das associações LTim 0,5% e TTim 0,5%. Foram excluídos os pacientes que não usaram a(s) medicação(ões) de maneira correta na curva diária de pressão intraocular e aqueles que estavam em uso de L ou T associado a outro hipotensor que não o timolol 0,5% ou em uso de mais de dois colírios antiglaucomatosos. Foram analisados, em cada grupo, a pressão média (Pm) e a variabilidade (V) e seus respectivos desvios padrões. Utilizou-se o programa SPSS 11.0 na análise estatística. Raça, idade, sexo e tipo de glaucoma não foram critérios para a inclusão ou a exclusão dos pacientes. **Resultados:** Foram incluídos 75 pacientes (142 olhos) com idade média de 61,7 anos, sendo 33 (44,0%) do sexo masculino e 42 (56,0%) do feminino. Treze pacientes (26 olhos - 18,3%) usavam L; 18 pacientes (33 olhos - 23,2%) usavam T; 18 pacientes (32 olhos - 22,5%) estavam em tratamento com LTim 0,5% e 26 pacientes (51 olhos - 35,9%) usavam a associação TTim 0,5%. Sessenta e nove pacientes (92,0%) eram portadores de glaucoma crônico simples; 5 (6,7%) de glaucoma congênito e 1 (1,3%) de glaucoma pós-pseudofacia. Nos grupos L e T, os valores da Pm foram 15,2 (\pm 4,2) mmHg e 14,8 (\pm 3,2) mmHg e os da V foram 2,0 (\pm 1,2) e 3,2 (\pm 1,9), respectivamente. Nos grupos LTim 0,5% e TTim 0,5%, os valores da Pm foram 14,9 (\pm 2,2) mmHg e 15,0 (\pm 3,2) mmHg e os da V foram 2,4 (\pm 1,2) e 2,8 (\pm 1,6), respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa na Pm entre as drogas isoladas (L e T) nem associadas (LTim 0,5% e TTim 0,5%), assim como entre a V das drogas associadas (LTim 0,5% e TTim 0,5%). Entretanto, houve significância estatística na diferença da V entre as drogas isoladas (L e T) ($t = -2,9$; $p = 0,005$), com menor flutuação da Po na curva diária de pressão intraocular nos usuários de L. **Conclusão:** Na curva diária de pressão intraocular realizada com a medida das 6 horas no leito e no escuro, o L e o T associados ao maleato de timolol 0,5%, mostraram eficácia similar, porém, em monoterapia, a Pm foi também similar com ambas as drogas, mas a V obtida com o L foi menor com significância estatística.

Descritores: Glaucoma/quimioterapia; Pressão intraocular; Prostaglandinas F sintéticas/uso terapêutico; Anti-hipertensivos/uso terapêutico; Cloprostenol/uso terapêutico; Timolol/uso terapêutico; Combinação de medicamentos; Fatores de tempo

Trabalho realizado no Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo, Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

¹ Preceptora voluntária do Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

² Preceptora voluntária do Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo, Hospital das Clínicas da UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

³ Preceptora voluntária do Serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo, Hospital das Clínicas da UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

⁴ Professor titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

⁵ Professor titular de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFMG - Belo Horizonte (MG) - Brasil.

Endereço para correspondência: Hérika Danielle de Miranda Santos. Rua Henrique Passini, 307/202 - Belo Horizonte (MG) CEP 30220-380
E-mail: heri.santos@ig.com.br

Recebido para publicação em 02.10.2007

Aprovado em 18.11.2008

Os autores não têm qualquer interesse nos equipamentos e produtos utilizados neste estudo.

INTRODUÇÃO

A pressão intraocular (Po) elevada é considerada, por vários estudos, como o fator de risco isolado primordial para o desenvolvimento e a progressão do glaucoma⁽¹⁾, que é uma das principais causas de cegueira no mundo⁽²⁾. O comportamento da Po varia nas 24 horas, tendendo a alcançar maiores picos pela manhã com redução ao final do dia⁽³⁾. Logo, picos pressóricos não detectados durante a consulta oftalmológica podem ser responsáveis pela progressão da doença. O diagnóstico e o tratamento precoces do glaucoma são, portanto, essenciais para se evitar ou retardar a progressão da doença, assegurando uma boa qualidade de vida aos pacientes⁽⁴⁻⁵⁾.

A curva diária de pressão intraocular (CDPo) é essencial para o diagnóstico e seguimento do glaucoma. Através da CDPo, determina-se a pressão média (Pm) e a variabilidade (V) da Po, caracterizando-se o perfil pressórico de um indivíduo. Por meio da curva tensional, avalia-se também a eficácia do tratamento antiglaucomatoso nas 24 horas, possibilitando melhor controle da doença e, conseqüentemente, menores danos ao paciente. A CDPo, portanto, é considerado o exame mais fidedigno para se avaliar o comportamento da Po na semiologia e no tratamento do glaucoma⁽¹⁾.

Os colírios antiglaucomatosos constituem o tratamento de primeira escolha na maioria dos portadores de glaucoma, destacando-se os análogos de prostaglandinas. As prostaglandinas (PG) são produzidas a partir de ácidos graxos essenciais em resposta a um estímulo neural ou hormonal pela maioria das células, inclusive as do olho⁽⁶⁾. Há secreção pela células trabeculares de PGE₂, PGF₂ e 6-ceto-PGF₁α⁽⁷⁾. O efeito hipotensor ocular das PG é resultante do aumento do fluxo uveoescleral⁽⁸⁾ através do relaxamento do músculo ciliar e do tecido conjuntivo, reduzindo, por sua vez, a resistência da via uveoescleral⁽⁹⁾. Pouco ou nenhum efeito destas substâncias foi detectado sobre a produção do humor aquoso ou sobre a facilidade de escoamento do humor aquoso pela rede trabecular⁽¹⁰⁾. As PG, em especial as congêneres da PGF₂α, são os agentes oculares tópicos mais potentes e eficazes na redução da Po em olhos normais e glaucomatosos⁽¹¹⁾.

Nenhum dos estudos da literatura⁽¹²⁻¹⁶⁾ comparando a eficácia entre prostaglandinas, realizou a CDPo com a medida da Po às 6 horas no leito. Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi avaliar pela CDPo, com a medida das 6 horas no leito, a eficácia do latanoprostá e do travoprostá, isolados ou associados ao maleato de timolol a 0,5% (Tim 0,5%).

MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo realizado no serviço de Glaucoma do Hospital São Geraldo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia do L e do T como monoterapia e também associados ao Tim 0,5%, através da curva diária de Po com tonometrias às 6, 9, 11, 18 e 22 horas. Todas as medidas foram realizadas com o tonômetro de aplanção de Goldmann aco-

plado à lâmpada de fenda, exceto a das 6 horas no escuro na qual utilizou-se o tonômetro de Perkins com o paciente no leito em decúbito dorsal. As medidas de Po das 9, 11, 18 e 22 horas foram realizadas por um dos autores (SC) e a das 6 horas no leito e no escuro por outro (NC). Dos 126 prontuários selecionados, 75 foram incluídos neste estudo e 51 excluídos. Dentre os excluídos, 34 pacientes usavam uma das prostaglandinas associada a mais de um hipotensor ocular e 17 pacientes eram usuários da PG com outra classe de hipotensor que não o Tim 0,5%. Também foram excluídos os pacientes que não usaram a(s) medicação(ões) corretamente na curva tensional. Raça, idade, sexo e o tipo de glaucoma não foram critérios para a inclusão ou exclusão neste estudo. Todos os pacientes estavam usando as prostaglandinas isoladas ou associadas ao Tim 0,5% há pelo menos três meses e não apresentavam queixas com o uso das medicações e, por esse motivo não foram avaliados os seus efeitos colaterais.

Para a análise estatística, utilizou-se o programa SPSS 11.0. Em cada grupo de pacientes, analisou-se a Pm, a V e seus respectivos desvios padrões. Utilizou-se o teste t de Student para comparar as variáveis, tendo sido considerado o nível de significância de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

Dos 118 prontuários selecionados, foram incluídos 75 pacientes (142 olhos). A idade dos pacientes variou de 15 a 94 anos (média de 61,7 anos), sendo que as médias de idade dos pacientes usuários de L e T e de LTim 0,5% e TTim 0,5% foram similares, não tendo havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Quarenta e dois pacientes (56,0%) eram do sexo feminino e 33 (44,0%) do sexo masculino.

Considerando-se o tipo de glaucoma, 69 pacientes (92,0%) eram portadores de glaucoma crônico simples; 5 (6,7%) de glaucoma congênito e 1 (1,3%) de glaucoma pós-pseudo-facia.

Treze pacientes (26 olhos - 18,3%) usavam L; 18 pacientes (33 olhos - 23,2%) usavam T; 18 pacientes (32 olhos - 22,5%) estavam em tratamento com latanoprostá e maleato de timolol 0,5% (LTim 0,5%) e 26 pacientes (51 olhos - 35,9%) usavam a associação travoprostá - maleato de timolol 0,5% (TTim 0,5%). Foram excluídos três olhos de três pacientes do grupo de usuários de T, quatro olhos de quatro pacientes do grupo de usuários de LTim 0,5% e um olho de um paciente do grupo de usuários de TTim 0,5% porque não tinham visão. As drogas usadas em associação estavam em frascos separados, mesmo porque ainda não existe a associação fixa (num mesmo frasco) de travoprostá e maleato de timolol a 0,5%.

Nos grupos L e T, os valores médios da Pm foram 15,2 (± 4,2) mmHg e 14,8 (±3,2) mmHg (Tabela 1; Gráfico 1) e os da V foram 2,0 (±1,2) e 3,2 (±1,9), respectivamente. Observa-se que o valor médio da V foi maior no grupo de usuários do T (Gráfico 2).

Nos grupos LTim 0,5% e TTim 0,5%, os valores da Pm foram 14,9 ($\pm 2,2$) mmHg e 15,0 ($\pm 3,2$) mmHg e os da V foram 2,4 ($\pm 1,2$) e 2,8 ($\pm 1,6$), respectivamente.

Não houve diferença estatisticamente significativa na Pm obtida com L e T em monoterapia ($t=0,4$; $p=0,7$) nem na Pm obtida com LTim 0,5% e TTim 0,5% ($t= -0,1$; $p=0,9$). Em relação a V, também não houve diferença estatisticamente significativa nos valores obtidos com LTim 0,5% e TTim 0,5% ($t= -1,2$; $p=0,2$). Porém, observou-se significância estatística nos valores de V obtidos com L e T em monoterapia ($t= -2,9$; $p=0,005$), com valores de V mais elevados nos usuários de T.

DISCUSSÃO

A realização da CDPo tem dois propósitos: diagnosticar precocemente o glaucoma em pacientes suspeitos e detectar picos pressóricos não observados na consulta oftalmológica nos pacientes que apresentam evolução do dano glaucomatoso. Cerca de um terço dos pacientes suspeitos ou glaucomatosos com Po aparentemente satisfatória, apresentam picos de Po ao longo das 24 horas⁽¹⁾.

Segundo alguns autores⁽¹²⁾, o L reduziu a Po entre 4,4 a 7,9 mmHg na minicurva com apenas quatro medidas diurnas da Po, excluindo a medida às seis horas no leito e no escuro. Outro estudo mostrou que a média de redução da Po na CDPo com 6 medidas (2, 6, 10, 14, 18, 22 horas), sendo a medida às seis horas realizada à lâmpada de fenda e não com o paciente no escuro e no leito, com o uso dessa droga variou entre 4,4 a 4,6 mmHg⁽¹⁴⁾. Por sua vez, outros autores⁽¹⁵⁾ identificaram maior variação na redução da Po pelo L (5,9 a 8,6 mmHg).

Outro estudo, demonstrou, através da CDPo, o efeito contínuo do T na redução da Po à noite, tanto durante o uso ininterrupto desta droga, quanto 41 a 63 horas após a sua interrupção⁽¹⁶⁾. Esse estudo mostrou também que o T exerce menor efeito no controle da Po durante o dia, após a suspensão de duas doses do tratamento. As medidas da Po neste estudo, foram realizadas em dois turnos distintos: primeiro turno de 14 às 23 horas e o segundo turno de 7 às 14 horas, excluindo, assim, a medida às seis horas.

Ao comparar a eficácia do L e do T através da CDPo com cinco medidas (4, 8, 12, 16 e 20 horas) sem a realização da medida da Po às 6 horas no leito e no escuro, alguns autores⁽¹³⁾ verificaram uma diferença de 2,5 mmHg na redução da

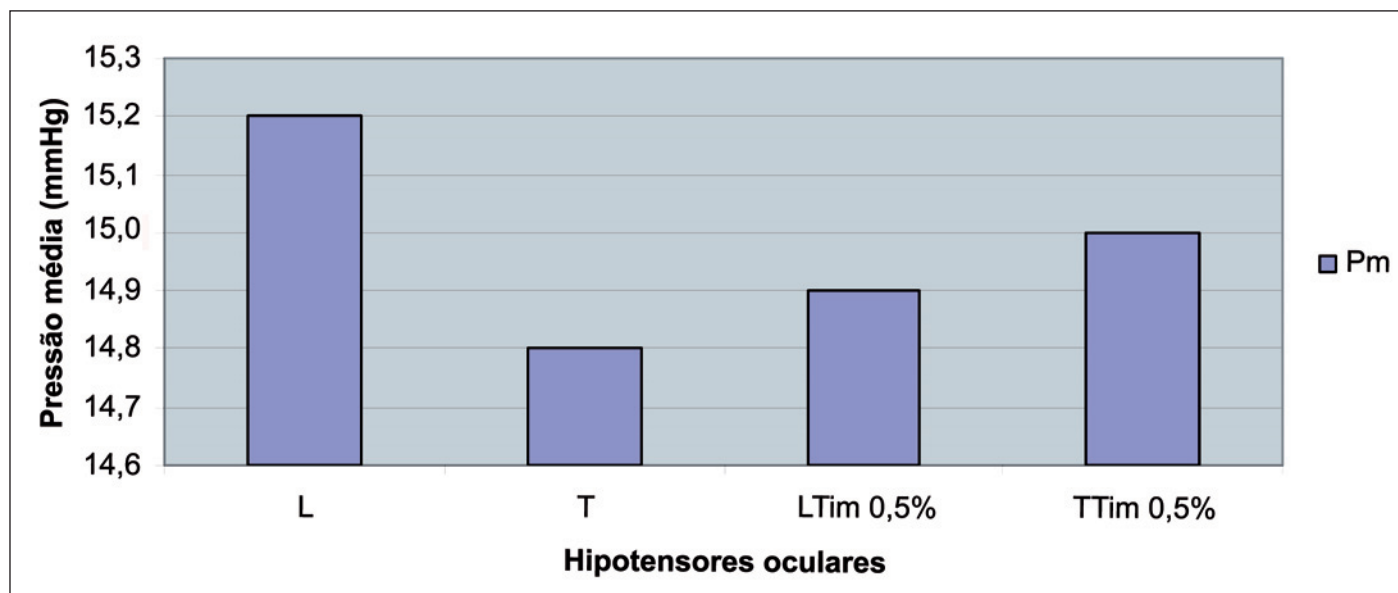


Gráfico 1 - Pressão média na curva diária de pressão intraocular com o latanoprostá (L), o travoprostá (T) e as associações do latanoprostá com o maleato de timolol a 0,5% (LTim 0,5%) e do travoprostá com o maleato de timolol a 0,5% (TTim 0,5%)

Tabela 1. Pressão média e variabilidade da curva diária de pressão intraocular de pacientes que usaram latanoprostá, travoprostá latanoprostá associada a maleato de timolol a 0,5% e travoprostá associada a maleato de timolol a 0,5%

Antiglaucomatosos	N	Pm \pm DP	t	p	V \pm DP	t	p
L	26	15,2 \pm 4,2	0,4	0,7	2,0 \pm 1,2	-2,9	0,005
T	33	14,8 \pm 3,2			3,2 \pm 1,9		
LTim 0,5%	32	14,9 \pm 2,2	-0,1	0,9	2,4 \pm 1,2	-1,2	0,2
TTim 0,5%	51	15,0 \pm 3,2			2,8 \pm 1,6		

N= número de olhos; Pm= pressão média; DP= desvio padrão; V= variabilidade; L= latanoprostá; T= travoprostá; LTim 0,5%= latanoprostá + maleato de timolol a 0,5%; TTim 0,5%= travoprostá + maleato de timolol a 0,5%.

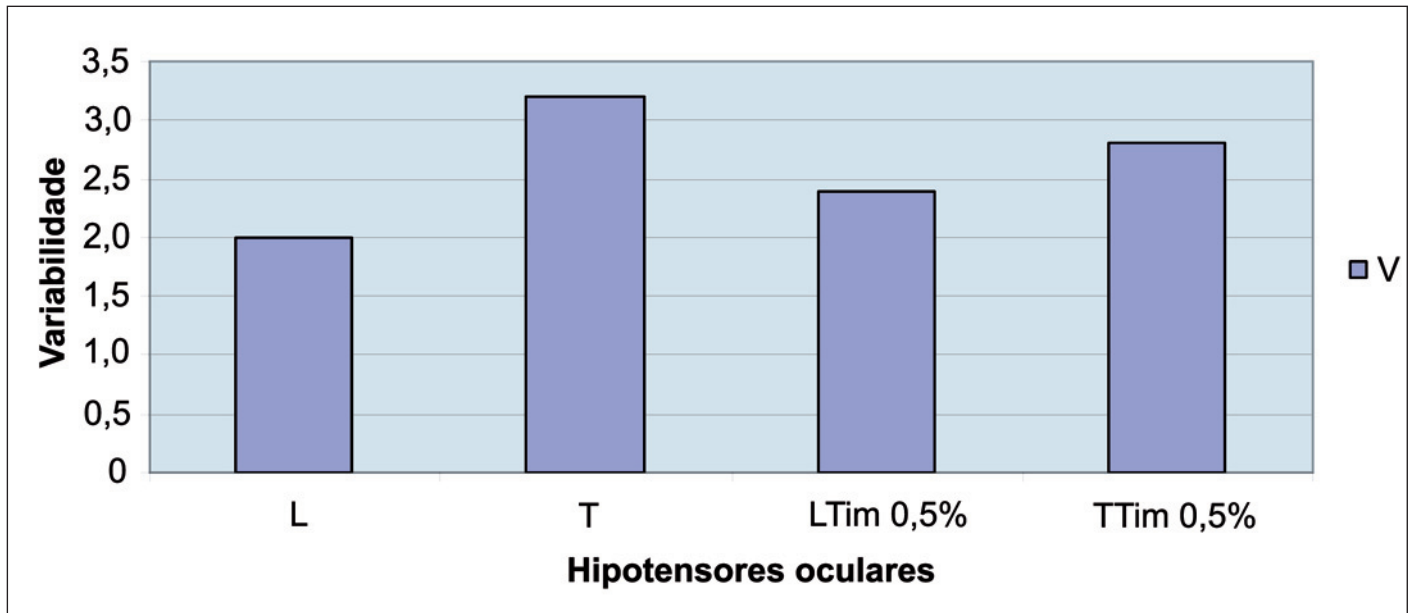


Gráfico 2 - Variabilidade na curva diária de pressão intraocular com o latanoprostá (L), o travoprostá (T) e as associações do latanoprostá com o maleato de timolol a 0,5% (LTim 0,5%) e do travoprostá com o maleato de timolol a 0,5% (TTim 0,5%)

Po, a favor do L, quatro horas após a última dose ($p=0,040$). Por outro lado, o T apresentou um efeito mais duradouro nas 24 horas após a última dose (diferença de 3,3 mmHg na redução da Po, $p=0,006$). Concluiu-se também que ambos hipotensores têm eficácia semelhante no controle da Po durante as 24 horas.

Nenhum dos estudos da literatura⁽¹²⁻¹⁷⁾, comparando a eficácia entre prostaglandinas, realizou a CDPo com a medida da Po às 6 horas no leito como foi feito neste trabalho. Portanto, ao que sabemos, este é o primeiro estudo a comparar a eficácia das duas prostaglandinas isoladas ou associadas ao timolol a 0,5% por meio da CDPo com a medida da Po às 6 horas no leito e no escuro, horário, este, fundamental na determinação de picos pressóricos, muitas vezes, responsáveis pela progressão do glaucoma.

Nossos resultados mostram que a Pm foi muito similar nos usuários de L ($15,2 \pm 4,2$ mmHg) em relação aos que usavam o T isoladamente ($14,8 \pm 3,2$ mmHg), porém com maior dispersão de valores da Po nos usuários de L, embora sem significância estatística ($t=0,3$; $p=0,7$). Entretanto, a variabilidade da Po nesses grupos foi de $1,9 (\pm 1,2)$ e $3,2 (\pm 1,9)$, respectivamente. Os valores médios de V bem mais elevados nos usuários de T, com diferença estatisticamente significativa ($t= -2,9$; $p=0,005$) parecem indicar que os usuários dessa droga apresentaram maior flutuação dos valores da Po na CDPo. Portanto, o presente estudo comprovou que o L e o T apresentam eficácia similar, porém, ao contrário dos achados de outro trabalho⁽¹²⁾, o L apresentou eficácia mais duradoura nas 24 horas.

No grupo de pacientes em tratamento com o L e o T associados ao Tim 0,5%, a Pm foi muito semelhante: $14,9 (\pm 2,2)$ mmHg e $15,0 (\pm 3,2)$ mmHg, respectivamente. A V também foi muito

próxima nesses grupos: $2,4 (\pm 1,2)$ nos usuários de LTim 0,5% e $2,8 (\pm 1,6)$ nos pacientes em uso de TTim 0,5%. Portanto, nesses pacientes não respondedores exclusivamente à monoterapia, as associações LTim 0,5% e TTim 0,5% apresentaram valores similares de Pm e V, porém agora com menor dispersão de valores da Pm nos usuários de LTim 0,5%, embora sem significância estatística ($t= -0,1$; $p=0,9$). Isto demonstra que naqueles pacientes, em geral com glaucoma mais avançado, em que a monoterapia não é eficaz, a associação do Tim 0,5% pode proporcionar uma redução adicional da Po à obtida por qualquer uma das PG nas 24 horas.

Para melhor avaliar a eficácia das drogas, o ideal seria que dispuséssemos da CDPo dos pacientes glaucomatosos sem medicação. Na literatura, há apenas um estudo envolvendo prostaglandinas⁽¹⁸⁾, no qual não foi realizada a CDPo em que os autores relataram os valores de Po sem tratamento e após o uso da medicação. No presente estudo, todos os pacientes já tinham o diagnóstico de glaucoma e estavam em uso das prostaglandinas como monoterapia ou associadas ao Tim 0,5% há pelo menos três meses. Isto explica porque não foi possível comparar os valores da CDPo sem e com tratamento.

CONCLUSÕES

A análise da curva diária de Po de pacientes glaucomatosos usando o latanoprostá ou o travoprostá associados ao maleato de timolol a 0,5%, mostrou que ambas as drogas apresentam eficácia semelhante. Quando usadas em monoterapia, ambas as drogas apresentaram valores similares de pressão média, porém, o latanoprostá apresentou menor valor da variabilidade média.

ABSTRACT

Purpose: To assess the efficacy of latanoprost (L) and travoprost (T) as monotherapy as well as both drugs associated with 0.5% timolol maleate twice a day regarding the daily curve of intraocular pressure (DCPo) with the measurement of intraocular pressure (IOP) at 6 am in bed. **Methods:** Retrospective study analyzing the daily curve of intraocular pressure of patients treated with L or T with or without 0.5% Tim. Patients who did not correctly follow the treatment were excluded. We also excluded the patients who used the prostaglandin analog associated with any other antiglaucomatous drug different from 0.5% Tim and those who were treated with more than two antiglaucomatous drugs. Statistical analysis was made through the SPSS 11.0 program calculating mean intraocular pressure (Pm), variability (V), p value and standard deviation. Ethnic aspects or type of glaucoma were no criteria of inclusion or exclusion in this study. **Results:** Seventy-five patients (142 eyes) were included. The average age was 61.7 years. Thirty-three (44.0%) patients were male and 42 (56.0%) were female. Thirteen patients (26 eyes - 18.3%) used L, 18 patients (33 eyes - 23.2%) were treated with T, 18 patients (32 eyes - 22.5%) used latanoprost and 0.5% timolol (L 0.5%Tim) and 26 patients (51 eyes - 35.9%) used travoprost and 0.5% timolol (T 0.5%Tim). Chronic simple glaucoma was the most common type (92.0%), followed by congenital glaucoma (6.7%) and glaucoma secondary to cataract surgery (1.3%). Pm was 15.2 (\pm 4.2) mmHg among those treated with L and 14.8 (\pm 3.2) mmHg among the T users. Those patients showed a V of 2.0 (\pm 1.2) and 3.2 (\pm 1.9). In the group of L 0.5%Tim and T 0.5%Tim the Pm and V were 14.9 (\pm 2.2) mmHg, 15.0 (\pm 3.2) mmHg, 2.4 (\pm 1.2) and 2.8 (\pm 1.6) respectively. No statistical significant difference was found in the Pm neither with the drugs used as monotherapy nor with them associated with 0.5% timolol maleate as well as in the V with both drugs associated with 0.5% timolol maleate. However, V showed a significant statistically difference when we considered the drugs in monotherapy, the IOP fluctuation being lower with L ($t = -2.9$; $p = 0.005$). **Conclusion:** In the daily curve of intraocular pressure performed with the measurement of intraocular pressure at 6 am in bed, L and T associated with 0.5% timolol maleate had a similar efficacy; however, in monotherapy, Pm was similar in both drugs but the V obtained with L was lower the difference being statistically significant.

Keywords: Glaucoma/drug therapy; Intraocular pressure; Prostaglandins F, synthetic/therapeutic use; Antihypertensive agents/therapeutic use; Cloprostenol/therapeutic use; Timolol/therapeutic use; Drug combination; Time factors

REFERÊNCIAS

- Rodrigues LD, Silva MR, Schellini AS, Jorge EM. Picos de pressão intraocular: comparação entre a curva tensional diária, minicurva e medida da pressão intraocular às 6 horas. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(1):127-31.
- Musch DV, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology.* 1999;106(4):653-62.
- Duke-Elder S. The phasic variations in the ocular tension in primary glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1952;35(1):1-21.
- Heijl A, Leske C, Bengtsson Bo, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial Group. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-79. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1371-2; *JAMA.* 2002;288(20):2607-8; *Optom Vis Sci.* 2002;79(12):741-2.
- Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-13; discussion 829-30. Comment in: *Arch Ophthalmol.* 2003;121(7):1070; author reply 1070; *Arch Ophthalmol.* 2004;122(7):1088-9; author reply 1089.
- Dantas AM. Prostaglandinas e olho. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2006.
- Weinreb RN, Mitchell MD. Experimental investigation of intraocular eicosanoids: cultured human trabecular cells and laser photocoagulation of the rabbit iris. *Curr Eye Res.* 1985;4(3):281-90.
- Nilsson SF, Samuelson M, Bill A, Stjernschantz J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 alpha-1 isopropylester in cynomolgus monkey. *Exp Eye Res.* 1989;48(5):707-16.
- Lütjen-Drecoll E, Tamm E. Morphological study of the anterior segment of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin F2 alpha. *Exp Eye Res.* 1988;47(5):761-9.
- Crawford KS, Kaufman PI, Galbet BT. Effects of topical PGF2 alpha on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. *Curr Eye Res.* 1987;6(8):1035-44.
- Camras CB, Podos SM. The role of endogenous prostaglandins in clinically-used and investigational glaucoma therapy. *Prog Clin Biol Res.* 1989;312:459-75.
- Dubiner H, Cooke D, Dirks M, Stewart WC, VanDenburgh AM, Felix C. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol.* 2001;45 Suppl4: S353-60.
- Dubiner HB, Sircy MD, Landry T, Bergamini MV, Silver LH, Darel Turner FD, et al. Comparison of the diurnal ocular hypotensive efficacy of travoprost and latanoprost over a 44-hour period in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther.* 2004;26(1):84-91.
- Konstas AG, Katsimbris JM, Lallou N, Boukaras GP, Jenkins JN, Stewart WC. Latanoprost 0.005% versus Bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2004;112(2):262-6.
- Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, X.L.T Study Group. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week randomized, masked -evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):688-703. Comment in: *Am J Ophthalmol.* 2003;136(4):727-8; *Am J Ophthalmol.* 2004;137(2):387-8; author reply 388-9; *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):210-1; author reply 211-2.
- Sit JA, Weinreb RN, Crowston JG, Kripke DF, Liu JH. Sustained effect of travoprost on diurnal and nocturnal intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(6):1131-3.
- Stewart WC. Influence on the diurnal curve of the intraocular pressure with current ocular hypotensive. *Rev Ophthalmol.* 2001;128-32.
- Pfeiffer N; European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240(11):893-99.