

## AÇÃO DO CLORIDRATO DE DORZOLAMIDA A 2% COMO TÓPICO HIPOTENSOR OCULAR. ESTUDO EXPERIMENTAL EM CÃES

*(Action of topical dorzolamide 2% solution as an ocular hypotensive. Experimental study in dogs)*

BORGES, A.G.<sup>1</sup>; BRANDÃO, C.V.S.<sup>2</sup>; RANZANI, J.J.T.<sup>2</sup>; MARINHO, L.F.L.P.<sup>1</sup>;  
GALLO, R.N.<sup>2</sup>; CROCCI, A.J.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pós-graduando em Medicina Veterinária – FMVZ – Unesp – Botucatu;

<sup>2</sup>Departamento de Cirurgia e Anestesiologia Veterinárias – FMVZ – Unesp – Botucatu;

<sup>3</sup>Departamento de Bioestatística – IB – Unesp – Botucatu.

**RESUMO** – O aumento da pressão intra-ocular (PIO) é o fator de risco primário para o desenvolvimento da neuropatia óptica glaucomatosa canina. O cloridrato de dorzolamida a 2% reduz a PIO pela diminuição da produção do humor aquoso. O objetivo do trabalho foi avaliar a ação do cloridrato de dorzolamida em solução a 2% na PIO de cães normais e verificar possíveis alterações no olho sem tratamento. A mensuração da PIO foi realizada em ambos os olhos, 1 hora antes e 1, 2, 4, 6 e 8 horas após a instilação de uma gota do colírio hipotensor no olho esquerdo, utilizando-se tonômetro de aplanção. O olho não tratado apresentou redução significativa da PIO, sendo que a redução foi de 13,8% e 22,4% no olho tratado. A administração tópica do cloridrato de dorzolamida 2% resultou na redução significativa da PIO de cães clinicamente normais.

**Palavras-chave:** Cão, pressão intra-ocular, glaucoma, dorzolamida.

**ABSTRACT** – The increasing of intraocular pressure (IOP) is the major risk factor for the development of glaucoma. Dorzolamide is used for the treatment of glaucoma. The aim of this work was to evaluate the efficacy of 2% solution dorzolamide on IOP of healthy dogs. Twenty adult dogs received topical treatment in the left eye with 2% dorzolamide. IOP measurements were carried out using aplanation tonometry (Tono-penâ). Measurements were performed 1 hour before instillation of a single drop of the dorzolamide in the left eye, and at 1, 2, 4, 6 and 8 hours after treatment. In the no treated eye, IOP decreased over time, with a maximum decrease from baseline of 13,8%. In the treated eye, there was a reduction of 22,4%. It was concluded that 2% dorzolamide is effective to reduce IOP in healthy dogs.

**Key-words:** Dog, intraocular pressure, glaucoma, dorzolamide.

### Introdução

O glaucoma é uma neuropatia óptica progressiva, geralmente associada ao aumento da pressão intra-ocular (PIO) (SCHWARTZ, 2001). Reveste-se de singular importância, como afecção de difícil conduta terapêutica e potencial causador de cegueira em cães, afetando 0,5 % dos cães (GELATT, 2003). O tratamento clínico do glaucoma canino recebe grande destaque, pois os procedimentos cirúrgicos têm somente 30 a 50% de sucesso na redução da PIO (GELATT e GELATT, 2001).

A dorzolamida atua como inibidor da anidrase carbônica, sendo esta fundamental no processo de produção do humor aquoso (TSUKAMOTO e LARSSON, 2004). Esse fármaco foi introduzido na oftalmologia e rapidamente utilizado na terapia de pacientes glaucomatosos caninos (SLATTER, 2005). Segundo CARWSE *et al.* (2001), é bem tolerada para cães, não apresentando efeito adverso deletério, sendo mais responsiva em pacientes glaucomatosos.

Devido às recomendações terapêuticas serem extrapoladas da literatura humana e aos escassos trabalhos veterinários sobre a utilização da dorzolamida e sua disponibilidade no mercado farmacêutico, o presente trabalho teve por objetivos avaliar o efeito do cloridrato de dorzolamida 2%, na PIO de cães normais; verificar se o fármaco estudado induz alterações na pressão intra-ocular do olho contra-lateral e comparar os olhos tratados e não tratados.

### Material e Método

Foram utilizados 20 cães sem raça definida, sadios, com idade entre dois e seis anos e peso variando de 10 a 15 Kg. A aferição da pressão intra-ocular pelo tonômetro de aplanção foi realizada em ambos os olhos nos seguintes etapas de avaliação: uma hora antes (M0) e uma após a instilação (M1) e ainda, duas (M2), quatro (M4), seis (M6) e oito horas (M8) após a instilação da dorzolamida 2% no olho esquerdo.

Foram realizadas três medidas seqüenciais da PIO em cada momento; a média aritmética dos três resultados obtidos com desvio padrão de 5%, foi considerada como o valor da pressão intra-ocular. A comparação entre os momentos foi realizada pela análise de medidas repetidas em cada grupo, com 5% de significância. Para comparação da redução entre olho direito e esquerdo foi utilizada a redução relativa da PIO e aplicado o teste t de Student, para amostras pareadas, em cada momento, também ao nível de 5% de significância.

## Resultados

Observou-se que tanto o olho esquerdo (tratado) quanto o olho direito apresentaram redução significativa da PIO nos diferentes momentos de avaliação (FIGURA 1). No olho esquerdo, o valor mínimo da PIO foi 10,98 mm Hg (22,4%) e no olho direito, 11,73 mm Hg (13,8%) após quatro horas da administração da dorzolamida. Os olhos direito diferiram estatisticamente do esquerdo em todos os momentos como demonstrado na FIGURA 2.

FIGURA 1 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO INTRA-OCULAR (mm Hg) NOS DIFERENTES MOMENTOS. BOTUCATU, MARÇO DE 2004. (N=20).

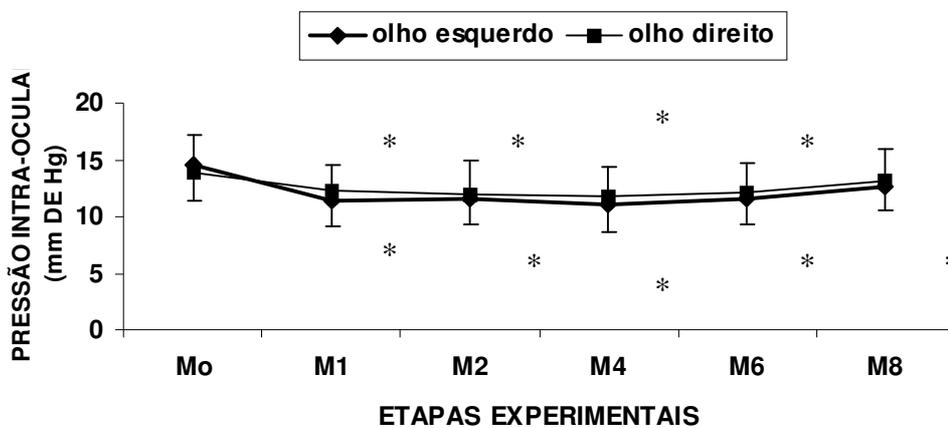
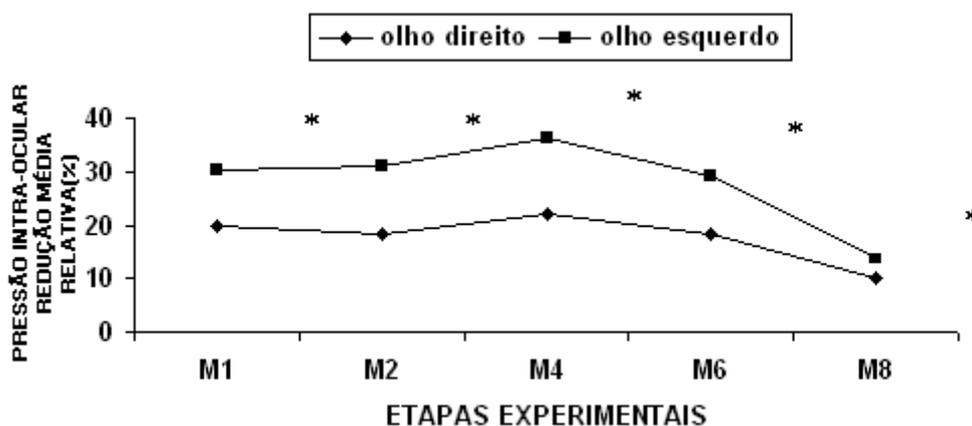


FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA REDUÇÃO MÉDIA RELATIVA (%) DA PIO NOS OLHOS DIREITO E ESQUERDO. BOTUCATU, MARÇO DE 2004.



## Discussão

Foi observada redução máxima de 22,4% da pressão intra-ocular após quatro horas da aplicação da dorzolamida, semelhante aos 22,5% e 23% descritos por CAWRSE *et al.* (2001) e KING *et al.* (1991) em cães normais. GELLATT (1999) obteve resultado semelhante em glaucomatosos.

Entretanto, GALLO (2003) observou uma redução de 33,1% e 24,8% em cães normais machos e fêmeas, respectivamente. Em humanos, uma redução de 17% a 28% da PIO é relatada (SCHMITZ *et al.*, 1999; KASS *et al.*, 2002; GORDON *et al.*, 2002), enquanto que em macacos esses valores são aproximadamente 19% (WANG *et al.*, 1991).

No olho contralateral, a queda máxima foi de 13,8% após quatro horas, semelhante à redução descrita no olho contralateral de cães glaucomatosos (KING *et al.*, 1991, GELATT e EDWARD, 2001); os autores atribuíram isto à absorção sistêmica do fármaco (KING *et al.*, 1991; GALLO, 2003; GELATT e EDWARD, 2001).

Para dirimir dúvidas quanto à ação da droga no olho contralateral é necessário determinar sua concentração sanguínea (CAWRSE *et al.*, 2001). Esta limitada absorção sistêmica resulta na ausência de efeitos sistêmicos, tais como acidose metabólica e hipocalemia, descritas em humanos (CENTONFANTI *et al.*, 1997; RODRIGUES e DANTAS, 2001; TSUKAMOTO *et al.*, 2005).

## Conclusões

A dorzolamida demonstra ação efetiva na redução da PIO no olho tratado e não tratado de cães normais, indicando ação sistêmica do fármaco, porém o olho tratado apresenta redução significativa da PIO em relação ao olho não tratado em todos os momentos avaliados.

## Referências

CAWRSE, M.A.; WARD, D.A.; HENDRIX, D.V. Effects of topical application of a 2% solution of dorzolamide on intraocular pressure and aqueous humor flow rate in clinically normal dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.62, p.859-863, 2001.

CENTONFANTI, M.; MANNIG, G.L.; NAPOLI, D.; BUCCI, M.G. Comparative effects of intraocular pressure between systemic and topical carbonic anhydrase inhibitors: a clinical masked, cross-over study. **Pharmacology Research**, v.35, p.481-485, 1997.

GALLO, R.N. **Efeito do cloridrato de dorzolamida a 2% na pressão intra-ocular de cães machos e fêmeas**. 2003. 47p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

GELATT, K.N. The canine glaucoma. In: GELATT, K.N. **Veterinary Ophthalmology**. 3 ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1999, p.701-754.

GELATT, K.N., EDWARD, O.M. Changes in intraocular pressure associated with topical dorzolamide and oral methazolamide in glaucomatous dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.4, p.61-67, 2001.

GELATT, K.N.; GELATT, J.P. **Small Animal Ophthalmic Surgery**. 1 ed. Edinburgh: Butterworth Heinemann. 2001. 381p.

GELATT, K. N. **Manual de Oftalmologia Veterinária**. Barueri: Editora Manole Ltda, 2003. 594p.

GORDON, M.O.; BEISRE, J.A; BRANDT, J.D.; HEUER, D.K. The ocular hypertension Treatment Study: Baseline factors that predict the onset of Primary Open- Angle Glaucoma. **Archives Ophthalmology**, v. 120, p.714-720, 2002.

KASS, M.A.; HEUER, D.K.; HIGGINBOTHAN, E.J. The ocular hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medications delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. **Archives Ophthalmology**, v. 120, p.701-713, 2002.

KING, T.C., GUM, G.G., GELLATT, K.N. Evaluation of a topical carbonic anhydrase inhibitor (MK-927) in normotensive and glaucomatous beagles. **American Journal of Veterinary Research**, v.52, p. 2067-2070, 1991.

RODRIGUES, M.L.V.R.; DANTAS, A.M. Glaucomas. In: RODRIGUES, M.L.V.R. **Oftalmologia Clínica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2001. p. 309-344.

SCHMITZ K.; BANDITT, P.; MOTSCHMANN, M. Population pharmacokinetics of 2% topical dorzolamide in the aqueous humor of human. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, v. 40, p.1621-1624, 1999.

SCHWARTZ, M. Neuroprotection as a treatment for glaucoma: pharmacological and immunological approaches. **European Journal Ophthalmology**, v.11, p.7-11, 2001.

SLATTER, D. **Fundamentos de Oftalmologia Veterinária**. 3.ed. São Paulo: Roca. 2005. 686p.

TSUKAMOTO, H.; LARSSON, L.I. Aqueous humor flow in normal human eyes treated with brimonidine and dorzolamide, alone and in combination. **Archives Ophthalmology**, v. 122, n.2, p.190-193, 2004.

TSUKAMOTO, H.; NOMA, H.; MUKAI, S.; IKEDA, H.; MISHIMA, H.K. The efficacy and ocular discomfort of substituting brinzolamide for dorzolamide in combination therapy with latanoprost, timolol, and dorzolamide. **Journal of Ocular Pharmacology Therapy**, v.21, n.5, p.395-399, 2005.

WANG, R.F.; SERLE, J.B.; PODOS, S.M. MK-507, a topically active carbonic anhydrase inhibitor, reduces aqueous humor production in monkeys. **Archives Ophthalmology**, v.109, p. 1297-1299, 1991.

Recebido para publicação: 30/11/2005

Aprovado: 30/05/2006