

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
FACULDADE DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E CLÍNICA VETERINÁRIA**

RIANE MOREIRA SANTOS

**EFEITOS SISTÊMICOS DA SOLUÇÃO OFTÁLMICA
DE MALEATO DE TIMOLOL 0,5%: Avaliação das alterações
eletrocardiográficas e da pressão arterial indireta
(método oscilométrico) em cães hípidos**

NITERÓI

2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

RIANE MOREIRA SANTOS

**EFEITOS SISTÊMICOS DA SOLUÇÃO OFTÁLMICA
DE MALEATO DE TIMOLOL 0,5%: Avaliação das alterações
eletrocardiográficas e da pressão arterial indireta
(método oscilométrico) em cães hípidos**

**Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Medicina
Veterinária da Universidade Federal
Fluminense, como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre.
Área de concentração: Cirurgia e
Clínica Médica Veterinária**

Orientador: Prof. Dr. Orlei Justen dos Santos

**Niterói
2006**

RIANE MOREIRA SANTOS

**EFEITOS SISTÊMICOS DA SOLUÇÃO OFTÁLMICA
DE MALEATO DE TIMOLOL 0,5%: Avaliação das alterações
eletrocardiográficas e da pressão arterial indireta
(método oscilométrico) em cães hípidos**

**Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Medicina
Veterinária da Universidade Federal
Fluminense, como requisito parcial
para obtenção do Grau de Mestre.
Área de concentração: Cirurgia e
Clínica Médica Veterinária**

Aprovada em _____ de _____ de 2006

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Orlei Justen dos Santos – Orientador
Universidade Federal Fluminense – UFF/RJ**

**Prof. Dr. Luiz Felipe Castro Graeff Vianna
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ/RJ**

**Prof. Dr. Daniel Augusto Barroso Lessa
Universidade Federal Fluminense – UFF/RJ**

**Niterói
2006**

S 237

Santos, Riane Moreira

Efeitos sistêmicos da solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%: avaliação das alterações eletrocardiográficas e da pressão arterial indireta (método oscilométrico) em cães hípidos / Riane Moreira Santos – Niterói: [s.n.], 2006.

108f.

Dissertação (Mestrado em cirurgia e Clínica Médica Veterinária) – Universidade Federal Fluminense, 2006.

Orientador: Orlei Justen dos Santos

1. Clínica Veterinária. 2. Cão. 3. Timolol. 4. Pressão arterial.
5. Eletrocardiografia veterinária. I. Título.

CDD. 636.0896075

**Dedico este estudo a todos meus familiares,
professores e amigos que em nenhum momento
deixaram de acreditar que seria possível
estar aqui hoje.**

AGRADECIMENTOS

A todas as pessoas que colaboraram de forma direta e indireta para a realização deste estudo e, em especial:

A Deus, pela saúde e inspiração para a realização deste estudo;

A minha família, por acreditar sempre em mim, pois sem ela seria impossível chegar até aqui;

A Universidade Federal Fluminense e a todos os envolvidos nos trabalhos realizados pelo Laboratório de Anestesiologia Veterinária desta instituição, pela infra-estrutura e apoio pessoal oferecidos para realização deste estudo;

Ao Prof. Dr. Orlei Justen dos Santos por nunca ter duvidado da nossa capacidade de trabalho enquanto equipe, demonstrando sempre os valores de profissionalismo e de amizade para a conquista de um resultado.

Ao prof Dr. Daniel Augusto Barroso Lessa por ter acompanhado e apoiado o desenvolvimento dos trabalhos ao longo do curso.

Aos Professores mestres João Henrique Neves Soares, Fábio Otero Ascoli, Marivaldo Figueiró e Edgard Salomão Júnior pela dedicação, experiência e atenção prestada na realização deste estudo e nos momentos de dificuldades.

A Profª. Drª Nádia Regina Pereira Almosny, coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia e Clínica Veterinária, pela dedicação e apoio que me foi oferecida durante o curso;

Ao prof Dr. Firmino Mársico Filho (*in memorian*) que possibilitou e ajudou desde o início para o desenvolvimento do experimento e dissertação deste estudo, sempre auxiliando a mim com sua vasta experiência em estudos científicos.

Aos amigos, Fabio de Oliveira Monteiro e Mariana Abreu por todas as horas de estudo, trabalho e lazer que passamos juntos, e por toda ajuda prestada na realização deste estudo;

Ao CNPq, pela concessão da bolsa de apoio à pesquisa durante o curso.

Aos animais por cooperarem intensamente para que os resultados fossem os mais fidedignos possíveis.

SUMÁRIO

CAPA, p.1

FOLHA DE ROSTO, p. 2

FOLHA DE APROVAÇÃO, p. 3

DEDICATÓRIA, p. 4

AGRADECIMENTOS, p. 5

SUMÁRIO, p. 7

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES, p. 10

LISTAS DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS, p. 14

LISTAS DE TABELAS, p.15

RESUMO, p. 18

RESUMO NA LINGUA ESTRANGEIRA (*ABSTRACT*), p. 19

1 INTRODUÇÃO, p. 20

2 REVISÃO DE LITERATURA, p. 22

2.1 RECEPTORES ADRENÉRGICOS, p. 22

2.2 ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS, p. 23

2.2.1 FARMACOLOGIA E FISILOGIA, P. 23

2.2.2 MALEATO DE TIMOLOL, p. 25

2.2.2.1 Propriedades farmacológicas, p.25

2.2.2.2 Farmacocinética, p. 26

2.2.2.3 Farmacodinâmica, p.29

2.2.2.4 Uso clínico e benefícios, p. 30

2.2.2.5 Efeitos colaterais, p. 31

2.3 PRESSÃO ARTERIAL, p. 35

2.4 ELETROCARDIOGRAFIA, p.38

2.4.1 FISILOGIA CARDÍACA, p. 38

2.4.2 ELETROCARDIOGRAMA, p. 39

3 MATERIAL E MÉTODO, p. 42

3.1 ANIMAIS, p. 42

3.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL, p. 43

3.2.1 FARMACOCINÉTICA, p. 44

3.2.2 ELETROCARDIOGRAMA, p. 44

3.2.3 AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL, p. 45

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA, p. 46

4 RESULTADOS, p. 47

4.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, p. 47

4.2 ELETROCARDIOGRAMA, p. 47

4.2.1 RITMO, p. 47

4.2.2 INTERVALO RR, p. 48

4.2.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA, p. 51

4.2.4 INTERVALO PR E QT, p. 54

4.2.5 INTERVALO QT CORRIGIDO (QTc), p. 58

4.2 PRESSÃO ARTERIAL, p. 61

4.3 VARIAÇÕES MÉDIAS ENTRE OS TEMPOS, p. 65

5 DISCUSSÃO, p. 76

5.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, p. 76

5.2 ELETROCARDIOGRAMA, p. 76

5.3 PRESSÃO ARTERIAL, p. 81

5.4 ABSORÇÃO SISTÊMICA, p. 83

6 CONCLUSÕES E SUGESTÕES, p. 86

7 OBRAS CITADAS, p. 88

8 OBRAS CONSULTADAS, p. 105

9 APÊNDICES, p. 106

9.1 ILUSTRAÇÕES, p. 106

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 Variação dos valores médios referentes ao intervalo RR, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento [...]. f. 48
- Figura 2 Variação dos valores médios referentes ao intervalo RR, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 49
- Figura 3 Variação dos valores médios referentes ao intervalo RR, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 50
- Figura 4 Variação dos valores médios referentes à frequência cardíaca, em batimentos por minuto, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 51
- Figura 5 Variação dos valores médios referentes à frequência cardíaca, em batimentos por minuto, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 52
- Figura 6 Variação dos valores médios referentes à frequência cardíaca, em batimentos por minuto, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 53
- Figura 7 Variação dos valores médios referentes aos intervalos PR e QT, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 55

- Figura 8 Variação dos valores médios referentes aos intervalos PR e QT, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 55
- Figura 9 Variação dos valores médios referentes aos intervalos PR e QT, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 57
- Figura 10 Variação dos valores médios referentes ao intervalo QT-corrigido, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 59
- Figura 11 Variação dos valores médios referentes ao intervalo QT-corrigido, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 59
- Figura 12 Variação dos valores médios referentes ao intervalo QT-corrigido, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco [...]. f. 60
- Figura 13 Valores de dispersão entre o intervalo QT e RR médios, em milissegundos, durante os quatorze dias de instilação de placebo e timolol 0,5%. A Figura ilustra a correlação entre os intervalos QT e RR [...]. f. 60
- Figura 14 Valores de dispersão entre o intervalo QT-corrigido e RR médios, em milissegundos, durante os quatorze dias de instilação de placebo e timolol 0,5%. A Figura ilustra a correlação entre os intervalos QT-corrigido e RR [...]. f. 60
- Figura 15 Comportamento do intervalo RR observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo. f. 64
- Figura 16 Comportamento do intervalo RR observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%. f. 64
- Figura 17 Comportamento da frequência cardíaca, observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo. f. 65

- Figura 18 Comportamento da frequência cardíaca, observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%. f. 68
- Figura 19 Comportamento do intervalo PR observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo. f. 68
- Figura 20 Comportamento do intervalo PR observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%. f. 69
- Figura 21 Comportamento do intervalo QT observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo. f. 69
- Figura 22 Comportamento do intervalo QT observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%. f. 70
- Figura 23 Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) para os tratamentos de placebo e timolol 0,5% nos tempos de 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação, no primeiro dia de tratamento de cada fármaco [...]. f. 70
- Figura 24 Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) para os tratamentos de placebo e timolol 0,5% nos tempos de 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação, no sétimo dia de tratamento de cada fármaco [...]. f. 71
- Figura 25 Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) para os tratamentos de placebo e timolol 0,5% nos tempos de 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação, no décimo quarto dia de tratamento de cada fármaco [...]. f. 71
- Figura 26 Comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com placebo em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação. f. 73

- Figura 27 Comportamento da pressão arterial diastólica (PAD) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com placebo em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós -instilação. f. 73
- Figura 28 Comportamento da pressão arterial média (PAM) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com placebo em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós -instilação. f. 74
- Figura 29 Comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5% em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós -instilação. f. 74
- Figura 30 Comportamento da pressão arterial diastólica (PAD) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5% em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós -instilação. f. 75
- Figura 31 Comportamento da pressão arterial média (PAM) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5% em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós -instilação. f. 75
- Figura 32 Fármacos utilizados para os tratamentos com solução de placebo (esquerda) e solução oftálmica de maleato de timolol 0,5% (direita). f. 106
- Figura 33 Instilação da solução oftálmica no espaço conjuntival inferior de um animal, durante o experimento. f. 107
- Figura 34 Eletrocardiógrafo monocanal utilizado durante o experimento. f. 107
- Figura 35 Posicionamento dos eletrodos num cão em decúbito lateral direito. Nota-se a tranqüilidade do animal devido à adaptação ao procedimento. f. 108
- Figura 36 Monitor multiparamétrico com função de mensuração de pressão arterial indireta por oscilometria. f. 109
- Figura 37 Manguitos neonatais usados no experimento (numeração de um a quatro). f. 109

- Figura 38 Cauda do cão previamente tricotomizada para colocação do manguito.
f. 109
- Figura 39 Posicionamento do manguito na base da cauda de um cão durante o experimento. f. 109

LISTAS DE TABELAS

- Tabela 1 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo RR (RR), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f.48
- Tabela 2 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo RR (RR) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f. 49
- Tabela 3 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo RR (RR) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f. 50
- Tabela 4 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores da frequência cardíaca (FC) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f. 51
- Tabela 5 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores da frequência cardíaca (FC) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f. 52

- Tabela 6 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores da frequência cardíaca (FC) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f.53
- Tabela 7 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo PR (PR) e QT (QT), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f.54
- Tabela 8 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo PR (PR) e QT (QT), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f. 56
- Tabela 9 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo PR (PR) e QT (QT), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f.57
- Tabela 10 Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo QT-corrigido (QTc), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro, sétimo e décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo. f.58
- Tabela 11 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo zero. f. 62
- Tabela 12 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 10 minutos. f. 62
- Tabela 13 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 60 minutos. Os valores com (*) demonstram redução significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo no mesmo momento. f.62

- Tabela 14 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 120 minutos. f.62
- Tabela 15 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 240 minutos. f. 63
- Tabela 16 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 360 minutos. Os valores com (*) demonstram redução significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo no mesmo momento. f.63
- Tabela 17 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 720 minutos. Os valores com (*) demonstram redução significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo no mesmo momento. f.63
- Tabela 18 Valores de média e desvio-padrão (D.P) para placebo e timolol 0,5% para intervalo RR (RR) e frequência cardíaca (FC) no primeiro dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero. f. 66
- Tabela 19 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo PR (PR) e intervalo QT (QT) no primeiro dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero. f.66
- Tabela 20 Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo RR (RR) e frequência cardíaca (FC) ao sétimo dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero. f.66
- Tabela 21 Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo PR (PR) e intervalo QT (QT) ao sétimo dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero. f. 67

- Tabela 22 Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo RR (RR) e frequência cardíaca (FC) ao décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero. f. 67
- Tabela 23 Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo PR (PR) e intervalo QT (QT) ao décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero. f. 67
- Tabela 24 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) para as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) comparando a variação ocorrida entre os tempos 10,60,120,240,360 e 720 minutos pós-instilação oftálmica de placebo e timolol 0,5% e o tempo zero (antes da instilação) para cada fármaco, no primeiro dia de tratamento. f. 67
- Tabela 25 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) para as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) comparando a variação ocorrida entre os tempos 10,60,120,240,360 e 720 minutos pós-instilação oftálmica de placebo e timolol 0,5% e o tempo zero (antes da instilação) para cada fármaco, no sétimo dia de tratamento. f. 72
- Tabela 26 Valores de média e desvio-padrão (D.P.) para as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) comparando a variação ocorrida entre os tempos 10,60,120,240,360 e 720 minutos pós-instilação oftálmica de placebo e timolol 0,5% e o tempo zero (antes da instilação) para cada fármaco, no décimo quarto dia de tratamento. f. 72

RESUMO

O maleato de timolol 0,5% é um fármaco recomendado para tratamento de glaucoma em cães e apresenta um baixo custo financeiro quando comparado com outras soluções oftálmicas. No entanto, após instilação, é absorvido para a circulação sistêmica e por ser um antagonista beta-adrenérgico possui efeitos colaterais sistêmicos importantes sobre a condução elétrica cardíaca e a hemodinâmica circulatória. No presente estudo, foi avaliada a alteração causada pelo timolol 0,5% oftálmico no eletrocardiograma e na pressão arterial indireta sistólica, diastólica e média. Foram selecionados cinco cães hípidos para participar de dois tratamentos oftálmicos diferentes, com intervalo de cinco dias entre eles: o primeiro foi instilado placebo (hipromelose 0,5%) e no segundo utilizou-se timolol 0,5%. Cada colírio era aplicado duas vezes ao dia, às 07 horas e 30 minutos e às 19 horas e 30 minutos, por 14 dias. Os parâmetros eletrocardiográficos e de pressão arterial foram mensurados nos tempos: zero, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação da solução ocular nos dias primeiro, sétimo e décimo quarto de cada tratamento. Os resultados encontrados para os parâmetros eletrocardiográficos foram mais evidente entre 120 e 240 minutos (2 e 4h) pós-instilação de timolol 0,5% quando comparado com o tratamento placebo. O ritmo foi irregular, com momento de arritmia sinusal e bradicardia sinusal. A frequência cardíaca reduziu e os intervalos RR e PR prolongaram significativamente desde o primeiro dia de instilação de timolol, sendo mais expressivo no décimo quarto dia de tratamento. O intervalo QT demonstrou pouca variação, apenas prolongando significativamente no décimo quarto dia de aplicação de timolol. O intervalo QTc não demonstrou alteração significativa. As pressões arteriais sistólica, média e diastólica, permaneceram semelhantes entre os dois tratamentos e em poucos momentos houve diferença significativa entre o tratamento placebo e timolol. A solução oftálmica de timolol 0,5% causa bradicardia sinusal, prolongamento dos intervalos RR e PR e poucas alterações no intervalo QT e QTc. A pressão arterial sofre pequenas variações ao longo do dia. Apesar disso não foi observada manifestação clínica relacionada aos antagonistas beta-adrenérgicos.

Palavras-chave: Timolol. Eletrocardiograma. Pressão arterial. Cães.

ABSTRACT

The timolol maleate 0.5% is a drug recommended for glaucoma treatment in dogs and presents a low financial cost when compared with others ophthalmic solutions. Nevertheless, after instillation, it is absorbed to systemic circulation and for being a beta-adrenoceptor antagonist it holds systemic collateral effects important about cardiac electrical conduction and circulatory haemodynamics. In this present study, it was evaluated the modification caused by ophthalmic timolol 0.5% in the electrocardiogram and in systolic, diastolic and media indirect arterial pressure. Five clinically normal dogs were select to participate in two different ophthalmic treatments, with a five days break among them: in the first one, it was instilled placebo (hipromelose 0.5%) and in the second one, it was administered timolol 0.5%. Each solution was applied twice a day, at 7 hours and 30 minutes and at 19 hours and 30 minutes, for 14 days. The electrocardiographs and arterial pressure parameters were measured in times: zero, 10, 60, 120, 240, 360 and 720 minutes after ocular solution instillation in first, seventh and fourteenth days of each treatment. The results found for electrocardiogram were more evident between 120 and 240 minutes (2 and 4 hours) after instillation of timolol 0.5% when compared with placebo treatment. The rhythm was irregular, with sinus arrhythmia and sinus bradycardia moments. The cardiac rate decrease and the RR and PR intervals lengthen notoriously since first day of timolol instillation, being more expressive in fourteenth day of treatment. The QT interval demonstrates a few changes, just lengthening notoriously in fourteenth day of timolol application. The QTc interval did not shows expressive change. The systolic, media and diastolic arterial pressure remained very likely between the two treatments and in a few moments a expressive difference happened between placebo and timolol treatments. The ophthalmic solution of timolol 0.5% causes sinus bradycardia, lengthen of RR and PR intervals and few changes in QT and QTc intervals. The arterial pressure suffers little variance during the day. Despite this it was not observed clinical manifestation related to beta-adrenoceptor antagonists.

Key-works: Timolol. Electrocardiogram. Arterial pressure. Dogs

1 INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma doença caracterizada pelo aumento da pressão intra-ocular além do compatível com a manutenção da fisiologia e das funções oculares normais (WILKIE, 1998). Apresenta-se como um processo crônico neurodegenerativo que resulta em morte das células ganglionares da retina e seus axônios (GELATT; BROOKS, 1999). Estatisticamente, atinge um em cada 119 cães e 367 gatos, nos Estados Unidos (MILLER, 2001). Entre 1995 e 1999 foram registrados 82 casos de glaucoma em felinos em um hospital veterinário de Nova York, onde 58% dos casos foram tratados farmacologicamente (BLOCKER; VAN DER WOERDT, 2001). O glaucoma secundário atingiu 0,80% dos cães avaliados entre 1994 e 2003 num hospital norte-americano e em 81% dos casos estava relacionado com a formação de catarata (GELATT; MaCKAY, 2004b).

Para o tratamento clínico do glaucoma muitos estudos recomendam o uso de colírios como os análogos das prostaglandinas ou alfa-agonistas por serem mais efetivos e não causarem efeitos cardiovasculares importantes quando comparados aos antagonistas beta-adrenérgicos (DRANCE et al., 1998; KATZ, 1999; STEWART et al., 1999; WALDOCK et al., 2000; NETLAND et al., 2001; NORDMANN et al., 2002; STEWART et al., 2002b; DAY et al., 2003; GELATT et al., 2004a). No entanto, em veterinária, o custo do tratamento é muito importante para adesão dos proprietários ao tratarem doenças crônicas de seus animais. Pode-se comparar o custo de um tratamento anual com maleato de timolol 0,5% de R\$ 68,90±1,1 a R\$ 43,11±0,8 (PRATA; PRATA, 2004) com os análogos de prostaglandinas mais usados: R\$ 335,80 a R\$ 463,23 para latanoprost; R\$ 306,60 a R\$ 427,05 para travoprost (STILLITANO et al., 2003), torna-se evidente a disparidade de valores.

Algumas pesquisas têm demonstrado efeitos benéficos do timolol tópico no tratamento do glaucoma em pessoas adultas (DIGGORY et al., 1995; UMETSUKI et al., 1997; WALDOCK et al., 2000; DICKSTEIN et al., 2001; STEWART et al., 2002a, b), crianças (ZIMMERMAN et al., 1983; BOGER, 1983) e animais (WILKIE ; LATIMER, 1991a,b; PERCICOT et al., 1996; DRAGO; MARINO, 1997; SCHMID et al., 2000; VAN DER WOERDT et al., 2000; BLOCKER ; VAN DER WOERDT, 2001; HASEGAWA et al., 2001; HANSELMAN, 2002; MAEHARA et al., 2004; BORGES et al., 2004). No entanto, o maleato de timolol é um antagonista beta-adrenérgico e o seu uso pode estar relacionado a efeitos colaterais importantes sobre o sistema cardiovascular e respiratório devido a sua absorção sistêmica (NELSON et al., 1986; ZABEL; MacDOLNARD, 1987; CHUN et al., 1994; LÓPEZ et al., 1999; SHARIFI et al., 2001; ATTANASIO et al., 2004). A absorção sistêmica ocorre principalmente através do ducto nasolacrimal, conjuntiva e pela córnea (LEE et al., 1993; YAMAMURA et al., 1999; DAVIES, 2000).

Os antagonistas beta-adrenérgicos possuem efeitos significativos sobre o ritmo cardíaco e a automaticidade (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996). As maiores alterações estão na condução atrial, além de reduzirem a frequência cardíaca e aumentarem o período refratário funcional do nodo sinoatrial (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996). Também podem prolongar a arritmia sinusal e acentuar o tônus vagal (PITZALIS et al., 1998). No eletrocardiograma de humanos, encontram-se prolongamentos dos intervalos PR e QT, e ainda bradicardia sinusal (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996). São contra-indicados para pacientes com bradicardia, distúrbios de condução, principalmente de origem atrioventricular (LAMA, 2002).

Por todos os efeitos sistêmicos dos antagonistas beta-adrenérgicos, o presente estudo busca elucidar algumas alterações eletrocardiográficas e de pressão arterial relacionados ao uso de timolol 0,5% oftálmico em cães. Apesar do uso difundido em tratamento de glaucomas em cães, pouco se relata sobre os efeitos colaterais verificados na condução cardíaca e na hemodinâmica. Alguns animais podem desenvolver distúrbios de condução ou agravar doenças cardiovasculares pré-existentes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.3 RECEPTORES ADRENÉRGICOS

A descoberta dos receptores adrenérgicos e sua classificação em beta e alfa data de 1948, como proposto por Ahlquist. Mais tarde, os receptores tipo beta foram subdivididos em beta-1 e beta-2, ainda existindo o beta-3, que estaria relacionado com a lipólise. Os três receptores beta têm 60% da seqüência de aminoácidos em comum, onde se encontra a bolsa de acoplamento do ligante para a adrenalina e noradrenalina (LEFKOWITZ et al., 1996).

No miocárdio, há predomínio dos receptores beta-1-adrenérgicos que quando estimulados por catecolaminas causam efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos. A musculatura lisa dos vasos sanguíneos e vias respiratórias pulmonares apresenta um predomínio de receptores beta-2-adrenérgicos que, estimulados por catecolaminas, causam vasodilatação e broncodilatação, mas podem responder com vasoconstrição mínima ou vasodilatação, dependendo da catecolamina envolvida (ADAM, 1992).

O funcionamento da ativação dos receptores beta no miocárdio e os efeitos relacionados desta ativação implicam numa cascata fisiológica com participação de enzimas, proteínas, cálcio e agonistas adrenérgicos. A cascata inicia-se pela fixação do agonista beta-adrenérgico a seus receptores na membrana plasmática celular. Logo, ocorre a ativação de uma enzima, a adenilciclase, gerando um aumento de AMPc intracelular. O aumento de AMPc ativado leva a fosforilação de uma proteína, fosfolambano. A fosforilação do fosfolambano pela proteinoquinase

AMPc dependente, aumenta a velocidade do transporte de cálcio. A sensibilidade ao cálcio fica maior na bomba de cálcio que gera uma aceleração do ciclo da bomba. A fosforilação do fosfolambano provavelmente aumenta o conteúdo de cálcio do retículo sarcoplasmático do coração, favorecendo a retenção de cálcio intracelular a custa do efluxo de cálcio através da bomba de cálcio da membrana plasmática e da troca sódio/cálcio. Isto permite que o AMPc não apenas promova o relaxamento ao acelerar o transporte de cálcio para dentro do retículo sarcoplasmático, mas também aumente a contratibilidade do miocárdio ao reter cálcio dentro da célula miocárdica. (KATZ, 1996).

2.4 ANTAGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS

2.4.1 FARMACOLOGIA E FISIOLOGIA

As propriedades farmacológicas dos antagonistas beta-adrenérgicos são divididas em quatro: cardioseletividade, atividade simpaticomimética intrínseca ou agonista parcial, atividade estabilizadora de membrana e solubilidade. A cardioseletividade refere-se à ligação entre os subtipos de receptores beta-1 ou beta-2 adrenérgico. A atividade simpaticomimética intrínseca está relacionada à propriedade de alterar para mais ou para menos a frequência cardíaca. A atividade estabilizadora de membrana são as alterações diretas promovidas sobre as membranas dos tecidos e a solubilidade é uma propriedade referente ao fármaco ter comportamento químico hidrofílico ou lipofílico nos tecidos (JAMES, 1989; KENDALL, 1997). Cada antagonista beta-adrenérgico possui particularidades e para interesse desse estudo, o maleato de timolol será detalhado.

Os antagonistas beta-adrenérgicos causam importantes efeitos farmacológicos sobre o sistema cardiovascular. As catecolaminas exercem ações cronotrópicas e inotrópicas positivas, os antagonistas beta-adrenérgicos diminuem a frequência cardíaca e a contratibilidade do miocárdio. Quando o sistema nervoso simpático é ativado, como durante um exercício físico ou estresse, os antagonistas beta-adrenérgicos atenuam a elevação esperada da frequência cardíaca. A

administração em curto prazo de antagonistas beta-adrenérgicos diminui o débito cardíaco, aumenta a resistência vascular periférica em consequência do bloqueio dos receptores beta-2-adrenérgicos e dos alfa-adrenérgicos vasculares (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996).

Os antagonistas beta-adrenérgicos possuem efeitos significativos sobre o ritmo cardíaco e a automacidade (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996). Embora se acredite que esses efeitos sejam exclusivamente do bloqueio dos receptores beta-1, os receptores beta-2-adrenérgicos também podem estar envolvidos na regulamentação da frequência cardíaca no ser humano (BRODDE, 1988). Além disso, os antagonistas diminuem a frequência cardíaca sinusal, a frequência espontânea de despolarizações de marca-passos ectópicos, retardam a condução dos átrios e do nodo atrioventricular, aumentam o período refratário funcional do nodo sinoatrial (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996), prolongam a arritmia sinusal pela inibição simpática e acentuação do tônus vagal (PITZALIS et al., 1998). Em cães, estudos eletrofisiológicos intracardíacos com o maleato de timolol intravenoso prolongou a condução atrial e prolongou levemente o tempo de condução nas fibras de Purkinje, mas não alterou a condução intraventricular (JAILLON et al., 1978) demonstrando maior sensibilidade supraventricular ao timolol (JAILLON et al., 1979). No eletrocardiograma de repouso, podemos encontrar bradicardia, aumento do intervalo PR e QT (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996). Por isso, são contra-indicados para pacientes com bradicardia de causa desconhecida, instabilidades eletrofisiológicas, distúrbios de condução atrioventricular ou patologias do nodo sinusal, bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau, pausas sinusais prolongadas, pré-síncope, síncope, assistolia e pacientes com marcapasso que devem ser acompanhados (LAMA, 2002).

Em relação à pressão arterial, os antagonistas beta-adrenérgicos, não produzem redução da pressão em pacientes normais. Todavia, estes fármacos reduzem a pressão arterial em pacientes com pressões arteriais elevadas. Apesar de seu amplo uso na hipertensão, os mecanismos relacionados ainda não estão totalmente esclarecidos (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996). Alguns antagonistas beta-adrenérgicos têm ação agonista parcial, causando vasodilatação periférica

(SHANKS, 1991). Os antagonistas beta-adrenérgicos mais modernos como o carvedilol, não alteram a resistência vascular periférica como o propranolol (TAKAHASHI et al., 2002). Estudos com timolol intravenoso, em cães anestesiados, demonstraram redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco, sem reduzir a pressão arterial e alterar a resistência vascular periférica (MOUILLÉ et al., 1976).

No sistema respiratório, os bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos (bloqueio de beta-1 e beta-2), bloqueiam os receptores beta-2-adrenérgicos da musculatura lisa bronquial. Em geral, indivíduos normais não apresentam alterações referentes a este bloqueio, mas em pacientes com doenças pulmonares obstrutivas ou asma podem ter broncoconstrição potencialmente fatal (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996; LAMA, 2002).

Outros efeitos observados em humanos relacionados ao uso de bloqueadores beta-adrenérgicos estão associados ao metabolismo de carboidratos. As catecolaminas promovem a glicogenólise e mobilizam a glicose em resposta a hipoglicemia. Os beta-bloqueadores não seletivos podem afetar adversamente a recuperação da hipoglicemia em diabéticos insulino-dependentes. Porém, para a maioria dos diabéticos o uso de beta-bloqueadores tópicos é seguro (LAMA, 2002). Apesar da secreção de insulina ser potencializado pelos agonistas beta-adrenérgicos, o uso de beta-bloqueadores raramente afeta a liberação de insulina. (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996).

Os efeitos sobre o metabolismo de lipídeos, depressão neurológica e disfunção sexual são relatados em pessoas, mas ainda faltam estudos significativos sobre estes dados (LAMA, 2002).

2.2.2 MALEATO DE TIMOLOL

2.2.2.1 Propriedades farmacológicas

O maleato de timolol é um potente antagonista não seletivo de subtipos de receptores beta-adrenérgicos (KENDALL, 1997). A ligação com receptores beta-1

é de $87\pm 3\%$ e em beta-2 de $95\pm 2\%$ quando administrado por via intravenosa em humanos (KAILA et al., 1993). Não possui atividade estabilizadora de membrana e atividade simpaticomimética intrínseca (LICHTER ; MOROI, 1996) ou a contém fracamente (JAMES, 1989). Quando comparado ao propranolol, tem seis vezes a potência antagonista beta-adrenérgica deste. O efeito cronotrópico negativo é de 9 a 10 vezes mais potente do que do propranolol em cães (JAILLON et al., 1977).

A meia-vida plasmática do timolol é de 3 a 5 horas e 10% são excretados inalterado na urina no homem (JAMES, 1989). Em cães, a via oral ou venosa tem meia vida plasmática de duas horas e após 72 horas de administração oral, 68% dos metabólitos estão na urina e 19% nas fezes. Os valores foram muito semelhantes ao encontrados após administração venosa do timolol. Há intensa excreção biliar no cão (TOCCO et al., 1975) e de 1 a 2% são excretado na urina inalterado quando usado topicamente por via ocular (GILBERT et al., 1998).

2.2.2.2 Farmacocinética

A farmacocinética do timolol baseia-se em estudos envolvendo agonistas e antagonistas adrenérgicos. O isoproterenol, um agonista beta-adrenérgico, foi usado num estudo de farmacocinética do timolol intravenoso. O timolol foi infundido a uma velocidade capaz de manter baixos níveis séricos correspondentes aos encontrados em aplicações por via ocular (KAILA et al., 1991). O timolol, quando aplicado via intravenosa em humanos, reduz a resposta ao isoproterenol por pelo menos quatro horas. Os pesquisadores trabalharam com um baixo nível plasmático de timolol (próximos de $1,0 \text{ ng.mL}^{-1}$). A via ocular, em coelhos, pode atingir níveis séricos de timolol bem mais altos, nos dez minutos subseqüentes como: $26,49\pm 4,32 \text{ ng.mL}^{-1}$ (LEE et al., 1993); $17,16\pm 2,40 \text{ ng.mL}^{-1}$ (URTTI et al., 1990) ou $14,6\pm 4,4 \text{ ng.mL}^{-1}$ (SCHMITT et al., 1980) sendo que no homem, após uma e três horas atinge $3,7$ e $1,2 \text{ ng.mL}^{-1}$, respectivamente (UMETSUKI et al., 1997). Mesmo em baixos níveis séricos, o timolol intravenoso antagonizou os efeitos agonistas adrenérgicos do isoproterenol (KAILA et al., 1991).

Os efeitos do timolol de beta-bloquear a ação de agonistas adrenérgicos é importante, quando comparados aos níveis séricos encontrados em estudos, usando a via ocular. As preparações tópicas podem ter absorção para circulação sistêmica pela via nasofaríngea e demonstrar os mesmos efeitos dos antagonistas beta-adrenérgicos sistêmicos. (LAMA, 2002; DAVIES, 2000). Os colírios comerciais têm de 50 μ L (DAVIES, 2000) a 30 μ L (LAMA, 2002) por gota. O máximo que o saco conjuntival humano acolhe é de 30 μ L (DAVIES, 2000) a 10 μ L (LAMA, 2002) do volume instilado de colírio. O timolol 0,5% utilizado no atual estudo tem um volume de 27,3 \pm 0,5 μ L por gota (PRATA; PRATA, 2004). Porém, a absorção nasofaríngea tem efeito semelhante à intravenosa (KAILA, et al., 1991; LAMA, 2002) e não sofre metabolismo hepático de primeira passagem (DAVIES, 2000).

Um estudo de Lee et al. (1993) compararam quatro antagonistas beta-adrenérgicos em coelhos, usando as vias: subcutânea, intravenosa, nasal, ocular sem oclusão e com oclusão do ducto nasolacrimal. O maleato de timolol teve pico de concentração plasmática máxima mais elevado na via nasal e ocular sem oclusão do ponto lacrimal quando comparada com as outras (não foi avaliada a via intravenosa). A concentração plasmática do timolol nas vias nasal, subcutânea e ocular sem oclusão foi semelhante e o dobro da concentração plasmática da via ocular com oclusão de 120 minutos. O tempo para atingir pico máximo no plasma foi: via subcutânea (três minutos), nasal (seis minutos), ocular sem oclusão (9,4 minutos), ocular com cinco minutos de oclusão (20 minutos) e ocular com 120 minutos (10,33 minutos). A via ocular, com oclusão de 120 minutos, obteve menor tempo para atingir o pico plasmático do que a oclusão de cinco minutos porque existe uma absorção conjuntival variando com a lipossolubilidade. Sabe-se que a oclusão nasolacrimal pode aumentar em 1,7 vez a concentração do timolol no humor aquoso humano (ELLIS et al., 1992).

A análise da concentração plasmática em coelhos proposta por Urtti et al. (1990) demonstrou que o pico máximo de timolol plasmático após instilação oftálmica sem oclusão do ponto lacrimal foi alcançado em 9,2 \pm 0,5 minutos e a concentração plasmática máxima foi de 17,16 \pm 2,40 ng.ml⁻¹ contra 26,49 \pm 4,32

ng.ml⁻¹ verificado por Lee et al. (1993). No homem, a via ocular demonstrou níveis plasmáticos altos entre 5 a 15 minutos após instilação de timolol 0,5% (KAILA et al., 1993; URTTI et al., 1994), sendo que em menos de 10 minutos, 90% do timolol plasmático estava presente (URTTI et al., 1994). Porém, o timolol pode ser encontrado nos tecidos não oculares de coelhos, como: plasma, coração, rins e pulmões entre 30 a 60 minutos e 16 horas no fígado, em concentração máxima (SCHMITT et al., 1980). Em ratos, o cérebro apresentou menor concentração de timolol após 1 e depois após 18 horas de administração venosa e no fígado foi encontrado maior concentração de timolol após 18 horas de administração venosa (TOCCO et al., 1975).

A via nasal é mais importante do que a via conjuntival, mas com aumento da lipossolubilidade a via conjuntival ganha valor expressivo. A via nasal pode ser responsável por até 74% da absorção sistêmica do timolol tópico (LEE et al., 1993). Outra via disponível é a córnea, com menos importância. A córnea tem baixa permeabilidade aos fármacos devido ao epitélio de natureza mista. O estroma corresponde a 90% da espessura da córnea e é hidrofílico enquanto o epitélio é lipofílico. Portanto, existe uma dificuldade em absorver substâncias de características químicas hidrofílicas ou lipofílicas, beneficiando-se substâncias moderadamente lipofílicas (YAMAMURA et al., 1999; DAVIES, 2000). O timolol é mais lipofílico do que o atenolol, mas é mais hidrofílico do que outros antagonistas beta-adrenérgicos como o levobunolol e betaxolol. Fármacos com lipossolubilidade similar ao timolol (moderadamente lipofílico) são bem absorvidos para a circulação sistêmica, enquanto substâncias extremamente hidrofílicas como atenolol ou lipofílicas como betaxolol são menos absorvidas. A absorção sistêmica também varia com a capacidade intrínseca do fármaco (LEE et al., 1993).

A característica de moderada lipossolubilidade do timolol associado ao uso crônico pode levar ao acúmulo do fármaco na cápsula de Tenon, através de absorção via conjuntival. Pacientes com glaucoma que usaram timolol 0,5%, duas vezes ao dia, entre um a dez anos demonstraram acúmulo de timolol na cápsula de Tenon retirada cirurgicamente (SPONSEL et al., 1999).

No homem, a metabolização do timolol é hepática, no sistema microsomal P450 pela enzima CYP2D6, porém não há relatos em cães. O histórico de uso de medicamentos que inibem a CYP2D6 e a condição clínica (hepática) do paciente são fundamentais na hora de prescrever o timolol para glaucoma (EDEKI ; WOOD, 1995). A meia vida de eliminação plasmática do timolol tópico é de 2,6 horas no homem (KAILA et al., 1993) e 1,6 hora no cão (GILBERT et al., 1998).

2.2.2.3 Farmacodinâmica

O mecanismo de ação dos antagonistas beta-adrenérgicos oculares ainda não é bem conhecido. Um estudo de Nathanson (1980), demonstrou a regulação na produção do humor aquoso via adenilciclase. Ele avaliou a ligação do isoproterenol, um agonista beta-adrenérgico com a adenilciclase. Além disso, o estudo avaliou os subtipos de receptores betas com análise farmacológica. A conclusão foi que os receptores em maior número eram beta-2 devido ao comportamento farmacológico ser semelhante ao visto em musculatura lisa brônquica sabidamente rica em receptores beta-2-adrenérgicos e que a inibição da adenilciclase (e assim do AMPc) via receptores beta-2-adrenérgicos seria um dos mecanismos relacionados à redução da pressão intra-ocular dos fármacos antagonistas beta-adrenérgicos de uso ocular. Um estudo de Urtti et al. (1990) demonstraram que a concentração de timolol tópico 0,5% em coelhos, era maior no corpo ciliar do que nos outros tecidos oculares, podendo este ser um sítio de ação importante.

Recentemente, além da inibição da produção de AMPc e do co-transporte de sódio, potássio e cloro relacionados com o timolol (CROOK; RIESE, 1996) foram descobertos mecanismos de atuação em canais de cloro em células epiteliais pigmentadas e não pigmentadas quando ativadas levam ao aumento da produção e reabsorção do humor aquoso. Em células pigmentadas, o AMPc ativa diretamente os canais de cloro que ativam os canais de potássio, gerando secreção de água. Entretanto, o co-transporte de sódio, cloro e potássio ainda é

foco de muitos estudos, através das bombas ATP-ases (FLEISCHHAUER et al., 1997).

O humor aquoso é formado no estroma onde é transportado para as células não pigmentadas. O controle da pressão intra-ocular é realizado pelo equilíbrio da produção, pelas bombas ATP-ases de sódio e potássio, canais de cloro e a drenagem do humor aquoso (CIVAN; MACKNIGHT, 2004). Existe ainda a bomba ATP-ase de magnésio que também foi relatado sua inibição com uso do timolol na regulação da pressão intra-ocular (WHIKEHART et al., 1992). Também vem sendo analisado a importância do cálcio na regulação do AMPc, mas a integração entre eles ainda não foi estabelecida (McLAUGHLIN et al., 2001). Em 2004, Osborne et al. observaram a ação do timolol bloqueando os canais de cálcio tipo L voltagem dependente e os canais de sódio em células do sistema nervoso ocular. Mas, ainda não existe uma explicação concreta da ação do timolol sobre o cálcio.

2.2.2.4 Uso clínico e benefícios

Algumas pesquisas têm demonstrado efeitos benéficos do timolol tópico no tratamento do glaucoma em pessoas adultas (DIGGORY et al., 1995; UMETSUKI et al., 1997; WALDOCK et al., 2000; DICKSTEIN et al., 2001 STEWART et al., 2002a, b), crianças (ZIMMERMAN et al., 1983; BOGER, 1983) e animais (WILKIE; LATIMER, 1991a,b; PERCICOT et al., 1996; DRAGO; MARINO, 1997; SCHMID et al., 2000; VAN DER WOERDT et al., 2000; BLOCKER; VAN DER WOERDT, 2001; HASEGAWA et al., 2001; HANSELMAN, 2002; MAEHARA et al., 2004; BORGES et al., 2004).

A ação tópica do timolol foi avaliada por Gelatt et al. (1995) usando cães beagles com hipertensão ocular e com pressão intra-ocular normal para verificar os efeitos do timolol oftálmico e placebo (metilcelulose 0,5%) sobre a pressão intra-ocular. Uma gota do colírio foi instilada duas vezes ao dia, em um olho, e uma gota de placebo no olho contra-lateral. Houve redução significativa da pressão intra-ocular em cães com glaucoma e sem glaucoma. Wilkie e Latimer (1991b) observaram que após as 12 horas de gota única num olho, a redução

média da pressão intra-ocular foi de 2,5 mmHg no olho tratado (16,1%). O olho não tratado também demonstrou redução da pressão intra-ocular, sendo a diferença entre os olhos de 9%. A redução máxima da pressão intra-ocular foi de 3,7 mmHg e encontrada entre 2 a 4 horas após instilação do timolol. Resultados semelhantes foram encontrados em felinos com a pressão intra-ocular normal que reduziu em média 22,3% no olho tratado após as 12 horas de instilação de uma gota de timolol 0,5% unilateralmente. Um estudo de 2004, proposto por Borges et al., observou redução máxima da pressão intra-ocular em cães normais 4 horas pós-instilação de uma gota de timolol 0,5%, sendo 21,9% no olho tratado e de 7% no olho não tratado. Já um outro estudo também em 2004, muito mais extenso e realizado por Maehara et al. (2004), um grupo de cães com a pressão intra-ocular normal utilizaram timolol 0,5% instilado a cada 12 horas por 28 dias. O referido grupo demonstrou redução máxima na pressão intra-ocular de 27,1% ao sétimo dia de tratamento com timolol 0,5%.

Outras observações de redução da pressão intra-ocular foram relatadas em coelhos (PERCICOT et al., 1996; DRAGO; MARINO, 1997), eqüinos (VAN DER WOERDT et al., 2000) e em frangos (SCHMID et al., 2000).

2.2.2.5 Efeitos colaterais

Existem inúmeros relatos de efeitos sistêmicos relacionados ao uso de colírios antagonistas beta-adrenérgicos. Entre 1978 a 1985, uma pesquisa avaliou os efeitos relacionados ao timolol oftálmico (NELSON et. al., 1986). Foram analisados 450 casos de efeitos adversos ao uso de timolol. Dos 450 casos, 32 terminaram em óbito por complicações sistêmicas atribuídas ao timolol tópico e mais da metade do total de casos tiveram sintomas cardiovasculares ou respiratórios (55%). Os efeitos mais relatados foram: 28,2% de arritmias; 27,2% de broncoespasmos; 13,7% de dispnéia e 6,4% de síncope. Dentre as arritmias, a mais comum foi a bradicardia (76%). Durante o acompanhamento, 192 pacientes deixaram de usar o timolol, onde 92% mostraram sinais de melhora clínica dos sintomas relatados. Nos casos de óbito, 26 pacientes tinham histórico médico e

85% tinha doença cardiovascular ou respiratória pré-existente. Logo no primeiro dia de uso de timolol tópico alguns pacientes já relatavam alguma sintomatologia. O estudo ainda relata que a primeira semana é crítica para aparecimentos de sinais e sintomas.

Outros estudos posteriores também relataram casos de alterações sistêmicas relacionadas ao uso de timolol ou outros antagonistas beta-adrenérgicos tópicos. Os casos têm em comum os sinais cardiorrespiratórios que agravam com a idade e histórico de doenças cardiovasculares ou respiratórias pré-existente. Quadros de fraqueza, bloqueio atrioventricular de primeiro e segundo grau e bradicardia intensa (CHUN et al., 1994); arritmias complexas como bloqueio de ramo esquerdo, dissociação atrioventricular e períodos de ritmo idioventricular acelerado (ATTANASIO et al., 2004); ritmo idioventricular, bradicardia e *sinus arrest* (ZABEL; MacDOLNALD, 1987). No entanto, há relatos de complicações sérias sem histórico de doença cardiovascular e apresentando bradicardia sinusal como episódios de fraqueza e quedas entre uma a duas horas após instilação de colírio de timolol 0,5% com registro eletrocardiográfico de bloqueio atrioventricular de terceiro grau de seis segundo de duração, após uma hora de instilação do timolol (SHARIFI et al., 2001). O bloqueio atrioventricular completo pode ser um dos efeitos graves relacionados ao uso de timolol oftálmico. Num estudo com 243 pacientes com bloqueio atrioventricular completo ou de terceiro grau, 12 estavam em tratamento com solução de timolol. Dentre eles, sete recuperam o ritmo sinusal após descontinuar o colírio e em cinco foi necessário implantar o marcapasso temporário por um curso médio de um ano (apenas um paciente permaneceu com marcapasso definitivo). Em 60% dos casos, o bloqueio atrioventricular se reverteu em ritmo sinusal após descontinuar o uso de antagonistas beta-adrenérgicos (LÓPEZ et. al., 1999).

A absorção sistêmica é objeto de muitos estudos em medicina. Como a absorção é relacionada com a drenagem nasolacrimal (LAMA, 2002; DAVIES, 2000), a mudança do veículo líquido para gel tem demonstrado benefícios (NIÑO et al., 2002; DIKSTEIN et al., 2001). A técnica usada para aplicação do colírio também é importante para reduzir a absorção sistêmica. Evitar piscar

seguidamente e usar artifícios de fechar os olhos por dois minutos ou ocluir o ponto lacrimal tem sido recomendado em humanos (VAIDERGORN et al., 2003).

Os efeitos sistêmicos no eletrocardiograma foram registrados por Niño et al. (2002). A frequência cardíaca reduziu significativamente, houve aumento do intervalo PR e diminuição do QT corrigido com uso do timolol 0,5% solução. Em 2001, Dickstein et al. realizaram um estudo comparando timolol solução e gel 0,5% com placebo para verificar os efeitos cardíacos observados no Holter de 24-horas em pessoas com diagnóstico de glaucoma ou hipertensão ocular. A frequência cardíaca foi reduzida de (-2,9 bpm) para a solução. O gel reduziu em até 50% da absorção sistêmica do timolol. A frequência cardíaca reduziu mais durante a noite com os três tratamentos. Porém, durante ao dia, a diferença entre o timolol gel e solução foi maior no que se refere à frequência cardíaca. Os antagonistas beta-adrenérgicos alteravam a resposta adrenérgica ao dia porque se encontrava mais evidente neste momento representada pela atividade física das pessoas analisadas.

A pressão arterial média e diastólica podem reduzir significativamente durante a noite assim como a frequência cardíaca quando se instila timolol 0,5% a cada 12 horas (HAYREH et al., 1999). Além disso, o ritmo circadiano varia a pressão arterial e a frequência cardíaca ao longo das horas do dia. Em cães, o ritmo circadiano difere de humanos. Os cães têm períodos polifásicos de sono e a pressão arterial e a frequência cardíaca varia ao longo do dia, sendo maior em momentos de maior atividade (MISHINA et al., 1999). No entanto, Miyazaki et al. (2002), observaram que mesmo sem atividade física a pressão arterial era maior nas primeiras horas da manhã enquanto a frequência cardíaca era menor. Anderson et al. (1990) verificaram que a pressão arterial e a frequência cardíaca eram menores pela manhã e Ashkar (1979) observou um efeito máximo nesses parâmetros às 18:00h do dia e mínimo às 06:00h. A alimentação também aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca (MIYAZAKI et al., 2002). As diferenças encontradas entre os autores pode ser pela variação entre os ambientes e a rotina alimentar (MIYAZAKI et al., 2002).

Uma atividade simpática expressa leva ao aumento da frequência cardíaca o que pode ser evitado pela administração dos antagonistas beta-adrenérgicos (ATKINS et al., 1985; STEWART et al., 2002a; STEWART et al., 2002b). A pressão arterial sistólica pode estar reduzida durante o exercício físico ou no período de recuperação pós exercício físico em pessoas saudáveis usando solução oftálmica de timolol 0,5% (DUFF et al., 1987; UMETSUKI et al., 1997; STEWART et al., 2002a; STEWART et al., 2002b). Porém, em pacientes em repouso que usaram por seis meses timolol tópico 0,5%, a pressão arterial diastólica e sistólica foram maiores ao longo dos meses se comparado com a primeira mensuração (SCHUMAN, 2000). Harris et al. (2001) não encontraram alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial em voluntários hígidos com uso de timolol 0,5% por quatro semanas. Em cães, num estudo com doze animais hígidos, a pressão arterial média reduziu significativamente a partir do sétimo dia de uso de timolol 0,5% oftálmico duas vezes ao dia. No vigésimo oitavo dia, a pressão arterial média era de 97,8 mmHg contra 117,2mmHg do primeiro dia (MAEHARA et al., 2004).

Para verificar a ação dos antagonistas beta-adrenérgicos tópicos em grupos de maior risco, dois estudos avaliaram pessoas idosas (DIGGORY et al., 1995) e pacientes asmáticos (LE JEUNNE et al., 1989). No primeiro, foram selecionadas 211 pessoas acima de 60 anos sem histórico de doença cardiorrespiratória e usando de timolol 0,5%, duas vezes ao dia por quatro semanas. Os idosos foram submetidos a espirometria e exercício físico. No estudo, 9% dos idosos foram retirados porque houve sintomatologia respiratória importante com prescrição de broncodilatadores após uso de timolol. Dentre as pessoas que continuaram no estudo, 15% apresentaram alterações compatíveis com broncoconstrição. No segundo estudo, 15 pessoas portadoras de asma foram selecionadas para o grupo teste de timolol 0,25%, 0,5% e 1,0%. A espirometria foi utilizada para verificação dos parâmetros respiratórios. Para os parâmetros cardiovasculares, foram observados: o ritmo, a frequência cardíaca e a pressão arterial. Os pacientes do grupo do timolol demonstraram broncoconstrição máxima aos 45 minutos após instilação de timolol tópico. Aos 60 minutos de instilação de timolol

houve queda máxima da frequência cardíaca. Quando comparada ao basal houve queda de $16,7 \pm 2,5\%$ dos batimentos cardíacos. O ritmo permaneceu sinusal, com bradicardia e sem evidências de bloqueios atrioventriculares. A pressão arterial não se alterou significativamente, mas alterou-se somente em dois voluntários do grupo do timolol. Apesar de que não houve nenhum incidente importante, recomenda avaliar os riscos do uso dos antagonistas beta-adrenérgicos em asmáticos ou cardiopatas. Sabe-se que os riscos aumentam quando se associa antagonista beta-adrenérgicos sistêmicos com tópicos. A frequência cardíaca reduz-se ainda mais e a pressão arterial pode aumentar por mecanismos ainda não descritos (SCHUMAN, 2000).

Ao contrário dos idosos, estudos com crianças portadoras de glaucoma, demonstrou efeitos de bradicardizantes assintomáticos em crianças maiores de cinco anos (BOGER et al., 1983) e um caso de bradicardia seguida cianose que o autor atribui a outros fatores e não ao uso do timolol oftálmico (ZIMMERMAN et al., 1983).

Em animais são poucas as pesquisas sobre os efeitos cardiovasculares do timolol oftálmico. Drago e Marino (1997) submeteram um grupo de coelhos à verificação da frequência cardíaca após uso de antagonistas beta-adrenérgicos. Houve bradicardia entre o nono e o décimo dia, sendo maior no grupo que recebeu timolol de oito em oito horas. Um outro estudo envolvendo cães beagles observou-se uma redução de 10% na frequência cardíaca quando tratados com timolol 4% e 6% por cinco dias (GELATT et al., 1995). Num estudo mais recente, Maehara et al. (2004), verificaram que a frequência cardíaca e a pressão arterial média eram reduzidas significativamente após sete dias de uso de timolol 0,5% de doze em doze horas em cães de raças variadas.

Além dos efeitos sistêmicos, há efeitos colaterais locais relatados por pacientes que usam timolol tópico como queimação, lacrimejamento, edema e visão turva (WALDOCK et al., 2000). Pode-se ainda observar uma resposta inflamatória local relacionado à presença do conservante da solução oftálmica de timolol (BAUDOUIN et al., 1999).

2.3 PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial pode ser avaliada por dois métodos: direto e indireto. A pressão direta é mensurada através de cateterização de uma artéria enquanto a indireta pode ser por quatro métodos: auscultatório, auxílio de um Doppler vascular, fotopletagemografia ou por um oscilométrico (BROWN; HENIK, 1998; FOX et al., 1999; CARR, 2001; MUCHA; CAMACHO, 2003; ANCIERNO; LABATO, 2004). O oscilométrico mensura as oscilações de pressão interna dentro do manguito. O equipamento insufla o manguito até uma pressão superior à da artéria (sistólica) e logo após desinsufla até uma pressão inferior à da artéria quando vem a primeira onda de pulso (diastólica). A pressão média é calculada baseada nas pressões sistólica e diastólica, todas mostradas em um “display” digital (BROWN; HENIK, 1998; FOX et al., 1999; CARR, 2001; MUCHA; CAMACHO, 2003; ANCIERNO; LABATO, 2004).

Muitos autores comparam a eficácia da pressão arterial indireta com a direta em animais (WEISER et al., 1977; VINCENT et al., 1993; BODEY et al., 1994; GAINS et al., 1995; BODEY et al., 1996; MEURS et al., 1996; BODEY; MICHELL, 1997; CAULKETT et al., 1998; SPEPIEN; RAPOPORT, 1999) e recém-natos humanos (NASCIMENTO et al., 2002). Apesar do método direto ser o mais preciso (CAULKETT et al., 1998; STEPIEN; RAPOPORT, 1999), o animal consciente pode demonstrar alterações na mensuração da pressão arterial por deslocamento do cateter ou dificuldade de posicionamento (BODEY et al., 1996) e dor local com risco de sepse (SPANGLER et al., 1977; GAINS et al., 1995). Assim, o método indireto torna-se recomendável principalmente em cães de médio a grande porte (WEISER et al., 1977; VINCENT et al., 1993; BODEY et al., 1994; GAINS et al., 1995; BODEY et al., 1996; MEURS et al., 1996; BODEY; MICHELL, 1997; SPEPIEN; RAPOPORT, 1999) e eqüinos (MUIR et al., 1983). As diferenças entre as mensurações da pressão sistólica, diastólica e média são aceitas no método indireto desde que faça de cinco a dez mensurações, utilize o manguito mais adequado (VALTONEN; ERIKSSON, 1970; WEISER et al., 1977; VINCENT et al., 1993; BODEY et al., 1994; BODEY et al., 1996; BODEY; MICHELL, 1997;

MISHINA et al., 1997) e equipamentos adequados (HUNTER et al., 1990). Manguitos largos ou estreitos demais vão subestimar ou superestimar as leituras da pressão arterial, respectivamente (VALTONEN; ERIKSSON, 1970). As primeiras leituras são descartadas quando observadas diferenças nas mensurações posteriores que podem ser atribuídas a adaptação do animal ao método (BODEY et al., 1996). O erro entre os dois métodos parece ser maior em animais hipertensos (SAWYER et al., 2004) ou animais muito pequenos como felinos (BRANSON et al., 1997; PEDERDEN et al., 2002). A presença do pêlo em felinos não alterou a pressão arterial no oscilométrico (BRANSON et al., 1997).

Bodey et al. (1996) realizaram uma série de estudos comparativos entre pressão direta e indireta. Na pressão indireta, dentre os sítios de posicionamento do manguito (membro anterior, posterior, distal e proximal e a cauda), a cauda pareceu ser o melhor sitio para posicionamento do manguito por sua anatomia e menos interferência do tônus muscular, respeitando a recomendação de usar um manguito de largura equivalente a 40% do comprimento de uma circunferência formada no membro escolhido para aferição (VALTONEN ; ERIKSSON, 1970; WEISER et al., 1977; VINCENT et al., 1993; BODEY et al., 1994; BODEY et. al, 1996; BODEY; MICHELL, 1997; BROWN ; HENIK, 1998). Bodey et al. (1996) concluíram que animais conscientes admitem bem a posição em estação. Porém, o decúbito lateral diminuiu as diferenças encontradas nos métodos direto e indireto. Ainda, animais adaptados a situações de contenção para exame físico aceitam bem o posicionamento de decúbito lateral.

Em 1994, Bodey et al. compararam o método indireto com o direto em animais anestesiados. Neste caso, a acurácia foi maior posicionando o manguito na porção distal do membro posterior. Mas, na cauda obteve-se maior precisão. No entanto, animais anestesiados não têm interferência do tônus muscular tão evidente quanto acordados e não sofrem os efeitos do estresse de ser contido. Em 1997, Bodey e Michell avaliaram a variabilidade e a reprodutibilidade da mensuração da pressão arterial pelo método indireto por oscilometria e direto por cateterização femoral. Novamente a cauda foi o melhor local em cães conscientes. Mishina et al. (1997) não viu diferença entre a cauda e os membros

anteriores. No entanto, Vincent et al. (1993) que avaliaram a interferência do estresse na pressão arterial de cães conscientes, a posição em estação usando a cauda como local de mensuração demonstrou ser menos estressante aos cães.

O estado emocional dos animais pode influenciar na mensuração da pressão arterial e da frequência cardíaca (KALLET et al., 1997; BODEY; MICHELL, 1997; VINCENT et al., 1993; VINCENT; MICHELL, 1995; BROWN; HENIK, 1998). O temperamento dos cães pode alterar os resultados obtidos, sendo ideal animais mais quietos e relaxados do que agitados e brincalhões (COULTER; KEITH, 1984). Em longo prazo, Bodey e Michell (1997) puderam perceber que a frequência cardíaca e a pressão arterial tendiam a diminuir significativamente pelo fato do animal adaptar-se a manipulação para mensuração dos parâmetros pelo método oscilométrico. Esta situação em humanos é chamada de “síndrome do jaleco branco” na qual é verificada uma ligeira hipertensão quando os pacientes entram no consultório. Em cães, o ambiente e a adaptação são importantes para evitar diferenças na mensuração (KALLET et al., 1997). Vincent et al. (1993) observam que o estresse causado pela ansiedade de ser examinado pode variar a pressão arterial em cães semelhantes aos relatos de observações em humanos ansiosos nos consultórios.

A mensuração da pressão indireta pelo método oscilométrico em 1.782 cães (BODEY; MICHELL, 1996), obteve uma média de 133,0 mmHg para pressão sistólica; 75,5 mmHg para pressão diastólica e 98,6 mmHg para pressão arterial média. Os locais de mensuração foram variados. Bodey et al. (1996) encontraram valores médios de pressão arterial sistólica, diastólica e média em cães em diferentes decúbitos e posições de manguitos. A média para animais em estação foi de 127 mmHg para sistólica, 72 mmHg para diastólica e 93 mmHg para a média, sendo o manguito posicionado a cinco centímetros da base da cauda. Valor bem semelhante que encontraram Mishina et al. (1997) para a pressão arterial média usando a cauda como local de mensuração em cães conscientes onde observaram uma pressão de $93,8 \pm 15$ mmHg.

Bodey e Michell (1996) observaram grande variação da pressão sistólica quando comparou idade, raça e sexo. A pressão diastólica variou mais quando

comparou idade, raça, temperamento, sexo e regime de exercício. O estudo foi bastante abrangente englobando várias raças, porte, idades, dietas e comportamento dos cães. Posteriormente, em 1997, Bodey e Michell verificaram que as diferenças individuais e algumas doenças alteram significativamente a pressão arterial. Mesmo dentro de uma mesma raça existem variações da pressão arterial (BRIGHT; DENTINO, 2002).

2.4 ELETROCARDIOGRAFIA

2.4.1 FISILOGIA CARDÍACA

O músculo cardíaco possui cinco propriedades fundamentais: automaticidade (cronotropia), refratariedade, condutibilidade (dromotropia), contratilidade (inotropia) e relaxamento (lusotropia). A automaticidade é a capacidade de algumas células despolarizarem espontaneamente (TILLEY, 1992a; KATZ, 1996a) e está relacionada ao sistema de condução cardíaco composto pelo nodo sinoatrial, nodo atrioventricular, feixes atrioventriculares, Purkinje e His (KATZ, 1996a).

2.4.2 ELETROCARDIOGRAMA

A condução elétrica é o objetivo primário do estudo do eletrocardiograma, mas que pode demonstrar informações adicionais relativas à integridade do miocárdio. O eletrocardiograma é um meio de diagnóstico atraumático, simples, barato e útil para obter informações sobre o coração (TILLEY, 1981), sendo considerado o padrão ouro no diagnóstico não invasivo para arritmias e distúrbios de condução (GUIMARÃES et al., 2003).

Em 1895, Willem Einthoven descreveu os termos do eletrocardiograma. A onda P foi relacionada à despolarização atrial, o complexo QRS à despolarização ventricular e à onda T a repolarização ventricular (TILLEY, 1992a). A onda U ainda permanece em discussão, mas parece estar relacionada com a repolarização da rede de Purkinje (KATZ, 1996a).

Existem ainda os intervalos e segmentos. O intervalo RR representa o intervalo entre dois ciclos cardíacos e vai do pico do QRS do ciclo anterior ao pico do QRS do ciclo seguinte. No cão, o intervalo RR varia por ação vagal durante a respiração, chamado de arritmia sinusal respiratória. Em momentos de inspiração ocorre um aumento da frequência cardíaca e na expiração uma diminuição da frequência cardíaca (MUIR; HAMLIN, 1973). O mecanismo da arritmia sinusal ainda não está totalmente elucidado. Há hipóteses relacionando a arritmia sinusal a origem no sistema nervoso central e origem respiratória no qual decresce o débito cardíaco e a pressão arterial, reduzindo a frequência cardíaca por ação vagal (PITZALIS et al., 1998).

O intervalo PR representa o tempo de passagem do impulso dos átrios para os ventrículos. No eletrocardiograma, o intervalo PR é mensurado do início da onda P até o início da onda Q (TILLEY, 1992c). Já o segmento ST ocorre quando todas as regiões do ventrículo estão no estado despolarizado (KATZ, 1996a) e eletrocardiograficamente o ST estende-se do final do complexo QRS ao início da onda T (TILLEY, 1992c). Outro intervalo importante é o intervalo QT que está relacionado à duração do potencial de ação ventricular (KATZ, 1996a), sendo representado no eletrocardiograma do início da onda Q ao final da onda T (TILLEY, 1992c). O intervalo QT ainda está sendo objeto de estudos, principalmente em animais.

O prolongamento do intervalo QT pode estar associado a distúrbios eletrolíticos, bradicardia ou a arritmias ventriculares (KATZ, 1996a), mas não se altera com o peso corpóreo ou porte em cães (OGUCHI; HAMLIN, 1993). No entanto, animais atletas podem demonstrar um prolongamento fisiológico do intervalo QT (HINCHCLIFF et al., 1997). As mudanças bruscas na frequência cardíaca mantêm o valor do intervalo QT por três a cinco ciclos cardíacos seguidos (OGUCHI ; HAMLIN, 1994).

O aumento do intervalo QT em milissegundos é muito importante para avaliar riscos de arritmias ventriculares graves como *torsade de pointes*, e a indústria farmacêutica utiliza-se deste parâmetro para verificar efeitos de fármacos sobre a condução ventricular (BATEY; DOE, 2002; MIYAZAKI; TAGAWA, 2002;

FOSSA et al., 2002). Existem muitas pesquisas relacionando o intervalo QT com o intervalo RR, inclusive utilizando-se fórmulas matemáticas para calcular o intervalo QT corrigido (QTc), ou seja, correlacionar o valor do intervalo QT para cada intervalo RR (MATSUNAGA et al., 1997; MALIK et al., 2002; BATEY ; DOE, 2002; MIYAZAKI ; TAGAWA, 2002; DENNIS et al., 2002; FOSSA et al., 2002; KOEHLER et al., 2004). Muitos autores criticam o uso de fórmulas clássicas como Bazget e Fridericia (VAN DE WATER et al., 1989; BATEY; DOE, 2002) por essas fórmulas não acompanharem as variações da frequência cardíaca, mas alguns pesquisadores têm usado a fórmula de Fridericia em cães (DENNIS et al., 2002; HAMLIN et al., 2004; KYOAMA et al., 2004). Estudos com cães demonstraram que o QTc pode estar prolongado em doenças cardíacas estruturais (KYOMA et al., 2004), apesar de outros pesquisadores não encontrarem os mesmos resultados (DENNIS et al., 2002). A derivação DII é usada classicamente para análise do intervalo QT, apesar da derivação precordial rV_2 poder detectar melhor as variações no intervalo QT e QTc (NAHAS ; GEFFRAY, 2004).

O intervalo PQ ou PR (TILLEY, 1992c) não varia com arritmia sinusal (HAMLIN, 1972), mas pode variar quando ocorre um alentecimento da condução atrioventricular ou bradicardia sinusal (GROSS et al., 1973; TILLEY, 1992c).

Um eletrocardiograma completo deve incluir no mínimo: três ou quatro complexos nas derivações bipolares (DI,DII,DIII); três complexos nas derivações unipolares (aVR, aVL, aVF); e de 30 a 45 cm de papel na DII em 50mm/s. As derivações precordiais podem ser incluídas. Todos os intervalos, segmentos e ondas devem ser analisados e mensurados principalmente em DII (TILLEY, 1981; TILLEY, 1992b). O filtro do eletrocardiógrafo deve ser ligado para minimizar interferências de tremores musculares, mas pode diminuir a amplitude das ondas eletrocardiográficas (SCHROPE et al., 1995).

O papel milimetrado é utilizado para registro do traçado eletrocardiográfico e está dividido em unidades formadas pelo encontro de linhas horizontais e verticais. As unidades maiores estão subdivididas em cinco unidades menores. As unidades menores representam horizontalmente 0,02 segundo quando a velocidade é de 50mm/s. Quando se divide 60 segundos (um minuto) pela

duração de cada unidade menor, em 50mm/s (0,02 segundo), tem-se o valor fixo de 3000. Este valor é usado para encontrar a frequência cardíaca em velocidade de 50mm/s. Assim, a frequência cardíaca é calculada ao dividir-se 3000 pelo número de unidades menores horizontais entre o intervalo RR de cada ciclo cardíaco (TILLEY, 1992b).

O animal deve ser posicionado em decúbito lateral direito sobre uma superfície isolante. Os membros devem estar perpendiculares ao corpo. Os eletrodos recomendados são tipo garra jacaré ou placas de contato colocadas diretamente na pele do animal. Deve-se usar um gel ou álcool como meio condutor. Os eletrodos têm cores padronizadas e cada membro recebe um eletrodo, sendo o amarelo e o vermelho posicionados nos membros anteriores na altura do olecrano; o verde e o preto são colocados nos membros posteriores na altura do ligamento anterior da patela (TILLEY, 1992c). As localizações dos eletrodos estão relacionadas com a posição dos vetores elétricos de cada espécie (HAMLIN; SMITH, 1960).

3 MATERIAL E MÉTODO

3.2 ANIMAIS

Foram utilizados cinco animais da espécie canina, dois machos e três fêmeas, sem raça definida, com idade entre um e cinco anos, peso corpóreo entre 10 e 30 quilos, originários do canil do Laboratório de Anestesiologia Veterinária, da Faculdade de Veterinária, Universidade Federal Fluminense.

Previamente à sua inclusão na pesquisa, os animais foram avaliados de acordo com semiotécnicas clínica rotineiras. Os cães selecionados para o estudo não apresentavam alterações sistêmicas e oculares aparentes, o que foi comprovado após realização de exames: físico, hematológico, bioquímico sérico (dosagens de glicose, potássio, uréia, creatinina e alanina-aminotransferase – ALT), tonometria de aplanção¹, eletrocardiograma de repouso e aferição da pressão arterial indireta – sistólica, diastólica e média. Os animais foram mantidos nos canis onde receberam ração seca² duas vezes ao dia e água *ad libitum*.

¹ Tonômetro – Tono-Pen XL, Medtronic Solan – USA.

² Purina Dog Show – Purina do Brasil - Brasil

3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Os cães passaram por um período de cinco dias para adaptação à rotina prevista na metodologia. O experimento foi dividido em duas etapas, com duração de 14 dias cada um. Houve um intervalo de cinco dias entre cada etapa.

Na primeira etapa instilou-se colírio à base de hipromelose 0,5%³, o que constituiu o período de uso de placebo. Na segunda etapa utilizou-se colírio a base de maleato de timolol 0,5%⁴. Nas duas etapas instilou-se uma gota de colírio em cada olho, às 07 horas e 30 minutos e às 19 horas e 30 minutos, ou seja, duas vezes ao dia como recomenda a terapêutica (REGNEIER, 1999). Cada gota do colírio timolol corresponde a 27,3±0,5µL de maleato de timolol (PRATA ; PRATA, 2004).

Nos dias um, sete e quatorze das duas etapas, realizou-se eletrocardiograma de repouso e aferiu-se a pressão arterial dos animais. Esses exames foram efetuados nos tempos: zero (antes da instilação), 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após a instilação da manhã (07 horas e 30 minutos). Os tempos acima foram selecionados baseados na farmacocinética do timolol no homem e animais (SCHMITT et al., 1980; URTTI et al., 1990; LEE et al, 1993; KAILA et al., 1993; GILBERT et al., 1998).

Os exames foram realizados no Laboratório de Anestesiologia Veterinária. Os animais permaneceram livres dentro do laboratório por 12 horas antes do início dos exames, com acesso à alimentação e água. A temperatura foi controlada sempre a 25°C. Previamente à condução dos exames, os cães foram posicionados em decúbito lateral direito sobre uma superfície emborrachada, onde foram mantidos por meio de contenção mecânica caracterizada apenas por apoio das mãos sobre os membros anteriores e posteriores. Os animais eram muito cooperativos e adaptados a situações semelhantes no ambiente escolhido, mesmo assim foram colocados sobre a mesa de exame cinco minutos antes do tempo oficial para estabilizar frequência cardíaca e pressão arterial.

³ Filmcel, Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, São Paulo – SP.

⁴ Maleato de Timolol 0,5%, Alcon Laboratórios do Brasil LTDA, São Paulo, SP.

3.2.1 FARMACOCINÉTICA

O presente estudo não avaliou a cinética plasmática do timolol. Porém, baseado nos dados farmacológicos fornecidos pelo fabricante do colírio, cada um mililitro da solução contem 5mg de timolol. Sabe-se que cada gota da marca utilizada tem $27,3 \pm 0,5$ μ L de timolol (PRATA; PRATA, 2004). Logo, a dosagem instilada seria de 273μ g / cão a cada 12 horas. No entanto, a biodisponibilidade do timolol em cães é de 40% quando usado a via ocular (GILBERT et al., 1998), assim especula-se que os animais absorveram aproximadamente $109,2 \mu$ g /cão a cada 12 horas.

3.2.2 ELETROCARDIOGRAMA

Os parâmetros de frequência cardíaca, ritmo, intervalos RR, PR e QT foram registrados por um eletrocardiógrafo monocanal com impressora digital térmica⁵. Seguindo as recomendações técnicas (TILLEY, 1992b), os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e eletrodos descartáveis⁶ foram fixados na altura do olecrano e do ligamento anterior da patela, bilateralmente. O registro eletrocardiográfico foi obtido através de eletrocardiógrafo monocanal em papel milimetrado⁷. As derivações DI, DII, DIII, aVF, aVL e aVR foram registradas em velocidade de 25mm/s antes de cada tratamento. Durante os dias citados para coleta de dados, foi utilizado a derivação DII em 50mm/s, onde se registrou 12 ciclos cardíacos em cada fita (HAMLIN et al., 2004). Em todas as derivações foi utilizada sensibilidade de 1mV, filtro de 30 e 60 Hz (TILLEY, 1992b).

A leitura foi realizada por dois diferentes veterinários para minimizar os erros de leitura (HAMLIN et al., 2004). Uma das leituras foi realizada sem conhecimento prévio da ordem dos registros e do fármaco associado. A frequência cardíaca foi calculada contando-se manualmente o número de unidades menores

⁵ Eletrocardiógrafo Monocanal ECG-6 Ecafix, Ecafix Ind. e Com. LTDA, São Paulo, SP.

⁶ Eletrodos Descartáveis Embramac, São Paulo, SP.

⁷ Gofapel 58mmx30m, C.G. Daru S/A, Rio de Janeiro, RJ.

horizontais entre cada intervalo RR. Os intervalos PR e QT foram mensurados em velocidade de 50mm/s, contando-se manualmente o número de unidades menores horizontais nos pontos determinados para cada intervalo. A unidade de tempo utilizada neste experimento para determinar a duração das ondas e intervalos foi em milisegundos.

3.2.3 AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial (sistólica, diastólica e média) foi mensurada em método oscilométrico indireto em monitor multiparamétrico⁸ ajustado para parâmetros neonatais. A pressão arterial média foi calculada pelo monitor com base nas pressões sistólica e diastólica. As mensurações foram realizadas nos mesmos dias e momentos utilizados para realização do eletrocardiograma.

Os manguitos⁹ foram posicionados a cinco centímetros da base da cauda previamente tricotomizada. A largura dos manguito era igual a 40% do comprimento de uma circunferência formada ao redor da cauda. A pressão arterial era mensurada dez vezes em cada momento para evitar erros de leituras do método oscilométrico (VALTONEN; ERIKSSON, 1970; WEISER et al., 1977; VINCENT et al., 1993; BODEY; MICHELL, 1994; BODEY et al, 1996; BODEY et al., 1997; BROWN; HENIK, 1998).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos resultados, foi utilizado o teste *t-Student*. As análises estatísticas consultadas encontram-se descritas por Triola (1999) e os cálculos realizados num programa de computador¹⁰. O grau de confiança adotado foi de 95%, sendo $p < 0,05$ significativo e $p > 0,05$ não significativo.

As amostras pareadas foram analisadas quanto às variações entre placebo e timolol dentro de cada tempo, comparando os mesmos parâmetros. Também

⁸ Monitor Multiparamétrico Dixtal, Dixtal do Brasil, São Paulo, SP.

⁹ Neonatal Cuff, Dixtal do Brasil, São Paulo, SP.

¹⁰ Programa Statdisk – Análises Estatísticas, Triola, M.F. (1999).

foram analisados as variações ocorridas dentro dos tempos de cada dia e tratamento, usando o valor zero de cada dia como referencial inicial de comparação.

Realizou-se uma média aritmética¹¹ com as dez mensurações para gerar um valor final para a pressão arterial sistólica, diastólica e média referente a cada tempo e animal do experimento. Os parâmetros do eletrocardiograma (intervalos RR, PR, QT e frequência cardíaca) utilizados foram referentes à média entre as duas leituras realizadas dos doze ciclos seguidos. Houve correlação acima de 70% para as duas leituras. Também houve correlação significativa entre os intervalos QT e RR e o intervalo QT corrigido foi calculado baseado na fórmula de Fridericia ($QT_c = QT/RR^{1/3}$).

¹¹ Microsoft Excel Windows XP, Microsoft – USA.

4 RESULTADOS

4.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os animais não manifestaram sinais clínicos relativos aos efeitos colaterais dos antagonistas adrenérgicos, ou seja, não foi observado síncope, pré-síncope, dispnéia ou fraqueza. Nenhum efeito local foi observado como: desconforto, lacrimejamento ou edema.

4.2 ELETROCARDIOGRAMA

4.2.1 RITMO

O ritmo cardíaco permaneceu irregular (arritmia sinusal) com momentos de bradicardia sinusal no tratamento com timolol. Todos os animais desenvolveram bloqueios atrioventriculares de primeiro grau isolados em vários momentos diferentes, no décimo quarto dia de uso de timolol e um animal apresentou escape ventricular isolado, no primeiro dia de instilação de timolol, aos 720 minutos pós-instilação.

4.2.2 INTERVALO RR

No primeiro dia de tratamento com timolol, o intervalo RR apresentou prolongamento significativo aos 60 e 120 minutos em relação ao placebo no mesmo dia e tempo (tabela 1 e figura 1). O aumento médio foi de 181,67 ms aos

60 minutos e 294,67 ms aos 120 minutos, do placebo para o timolol. A média para o intervalo RR no primeiro dia era de 754,89±55,18 para placebo e de 921,40±63,03 ms para o timolol.

Tabela 1: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo RR (RR), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

RR	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC	783,42	±99,16	693,08	±152,56	815,50	±96,06	683,08	±166,31	721,08	±150,53	811,33	±163,42	776,75	±111,23
TIM	827,57	±247,28	887,83	±119,33	997,17*	±135,58	977,75*	±179,98	974,75	±188,94	877,17	±155,60	907,60	±151,21

Variação do intervalo RR - placebo x timolol - 1º dia

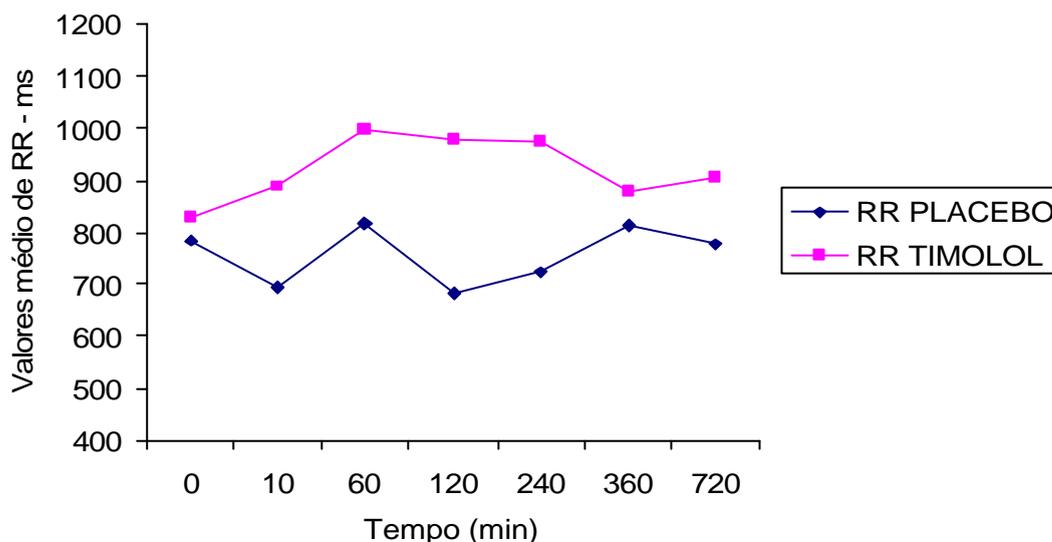


Figura 1: Variação dos valores médios referentes ao intervalo RR, em milissegundos, comparando os cdírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Aos 60 e 120 minutos pós-instilação de timolol 0,5% houve aumento significativo do intervalo RR quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

No sétimo dia de tratamento com timolol, o intervalo RR aumentou nos tempos zero, 120, 240 e 360 minutos quando comparado com placebo no sétimo dia (tabela 2 e figura 2). As médias para o intervalo RR no sétimo dia eram de 799,00±32,61 para placebo e de 974,70±49,38 ms para o timolol.

Tabela 2: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo RR (RR) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

RR	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC	751,33	±101,79	795,08	±133,33	797,08	±152,16	787,08	±238,64	804,00	±196,40	796,83	±163,73	861,58	±141,91
TIM	902,92*	±103,77	967,00	±179,66	959,70	±115,49	1057,67*	±109,41	1011,50*	±146,99	979,83*	±131,88	944,25	±114,14

Varição do intervalo RR - placebo x timolol - 7º dia

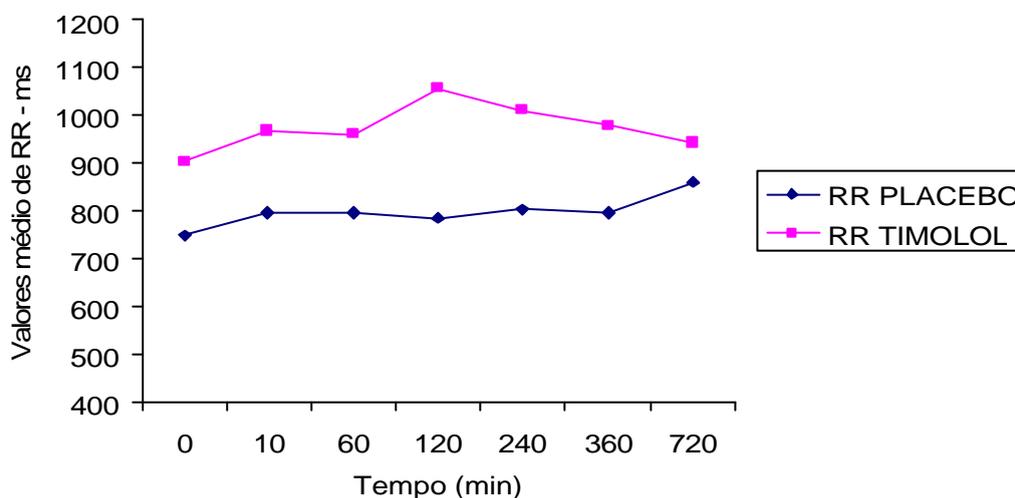


Figura 2: Variação dos valores médios referentes ao intervalo RR, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Aos 0, 120, 240 e 360 minutos pós-instilação de timolol 0,5% houve aumento significativo do intervalo RR quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

No décimo quarto dia de tratamento com timolol, o intervalo RR foi prolongado significativamente em todos os momentos quando comparado com placebo (tabela 3 e figura 3). A média para o intervalo RR no décimo quarto dia era de $749,84 \pm 33,32$ para placebo e $1030,74 \pm 32,24$ ms para o timolol.

Tabela 3: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo RR (RR) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

RR	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC	709,92	±120,85	709,00	±172,81	736,86	±129,00	797,92	±70,13	767,25	±139,70	753,50	±93,08	774,42	±127,25
TIM	980,75*	±185,15	998,50*	±132,67	1026,00*	±122,10	1065,42*	±219,92	1064,17*	±104,66	1049,58*	±111,23	947,17*	±157,61

Variação do intervalo RR - placebo x timolol - 14º dia

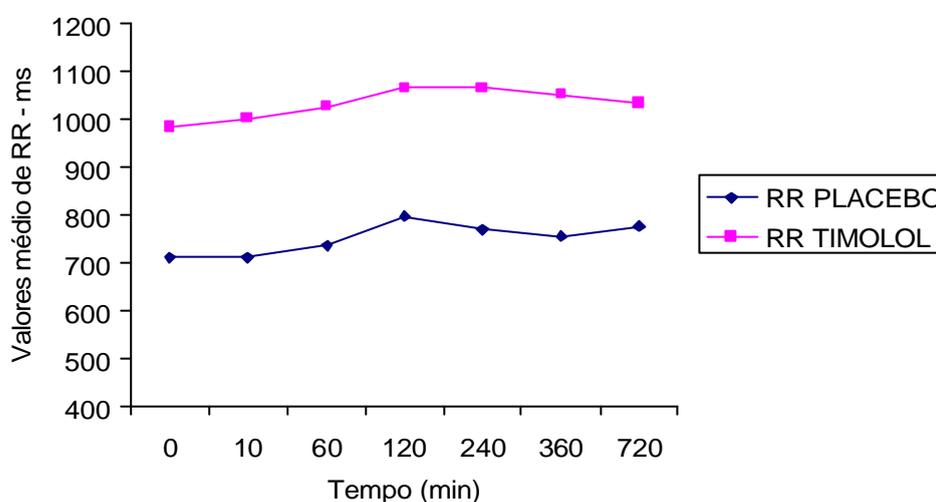


Figura 3: Variação dos valores médios referentes ao intervalo RR, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Em todos os momentos pós-instilação de timolol 0,5% houve aumento significativo do intervalo RR quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

4.2.3 FREQUÊNCIA CARDÍACA

A Frequência Cardíaca (FC) reduziu já no primeiro dia de uso de timolol. A redução foi significativa aos 60 e 120 minutos quando comparado com placebo nos mesmos tempos (tabela 4 e figura 4). A média para a FC no primeiro dia era de $81,91 \pm 6,76$ para placebo e $67,46 \pm 5,79$ bpm para o timolol.

Tabela 4: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores da frequência cardíaca (FC) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

FC	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC	77,55	±9,57	88,71	±20,04	74,39	±8,69	91,46	±18,78	86,35	±19,16	76,46	±15,78	78,47	±10,71
TIM	78,18	±24,41	68,75	±10,87	61,04*	±7,98	63,13*	±12,09	63,36	±11,66	70,23	±13,08	67,53	±10,66

Variação da frequência cardíaca (FC) - placebo x timolol - 1º dia

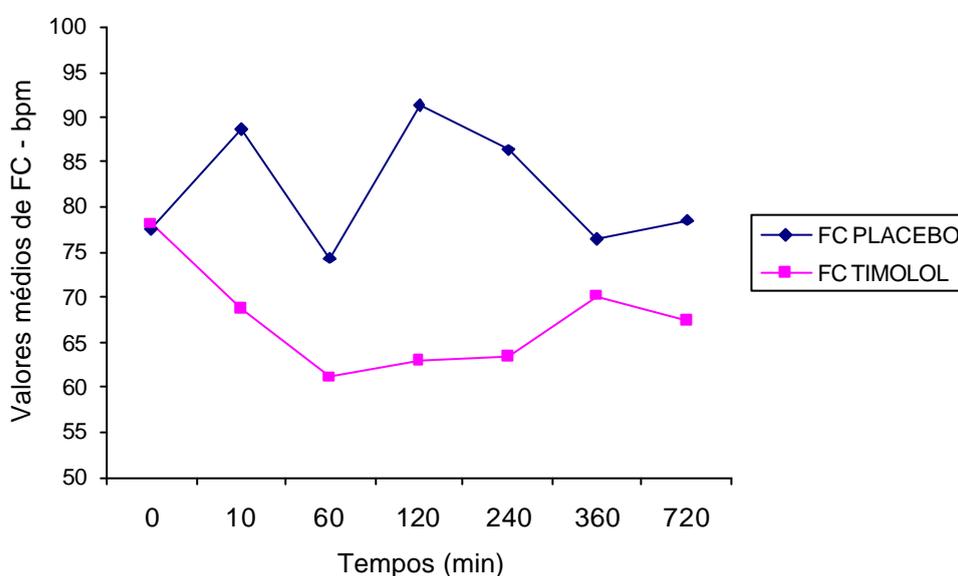


Figura 4: Variação dos valores médios referentes à frequência cardíaca, em batimentos por minuto, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Aos 60 e 120 minutos pós-instilação de timolol 0,5% houve redução significativa da frequência cardíaca quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

No sétimo dia, a redução da FC foi significativa nos tempos zero, 120, 240 e 360 minutos de instilação de timolol. Mesmo antes de iniciar as medidas do sétimo dia, ou seja, o momento zero, a FC foi reduzida, em média, em 14,16 bpm quando comparado com o valor zero do placebo (tabela 5 e figura 5). A média para a FC no sétimo dia era de $78,04 \pm 3,72$ bpm quando instilado placebo e $62,55 \pm 3,15$ bpm quando utilizado timolol

Tabela 2: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores da frequência cardíaca (FC) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

FC	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC	81,28	±13,14	77,28	±13,53	77,55	±15,01	82,96	±27,89	78,27	±19,03	77,82	±15,59	71,15	±11,54
TIM	67,12*	±7,32	63,61	±10,60	63,19	±7,03	57,20*	±5,67	60,28*	±8,37	62,17*	±7,44	64,28	±7,69

Variação da frequência cardíaca (FC) - placebo x timolol - 7º dia

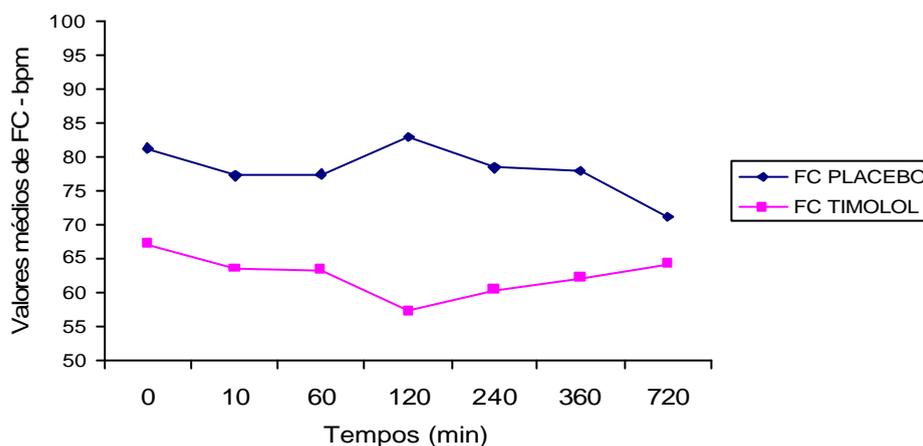


Figura 5: Variação dos valores médios referentes à frequência cardíaca, em batimentos por minuto, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Aos 0, 120, 240 e 360 minutos pós-instilação de timolol 0,5% houve redução significativa da frequência cardíaca quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

No décimo quarto dia, a FC reduziu significativamente em todos os momentos quando comparado com placebo, exceto aos 720 minutos (tabela 6 e figura 6). As médias para a FC no décimo quarto dia eram de $81,98 \pm 4,54$ para placebo e $59,39 \pm 2,10$ bpm para o timolol.

Tabela 6: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores da frequência cardíaca (FC) nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

FC	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC	77,55	±9,57	88,71	±20,04	74,39	±8,69	91,46	±18,78	86,35	±19,16	76,46	±15,78	78,47	±10,71
TIM	63,11*	±12,80	61,02*	±8,83	59,13*	±6,88	58,38*	±12,56	56,79*	±5,19	57,91*	±10,71	64,74	±10,50

Variação da frequência cardíaca (FC) - placebo x timolol - 14º dia

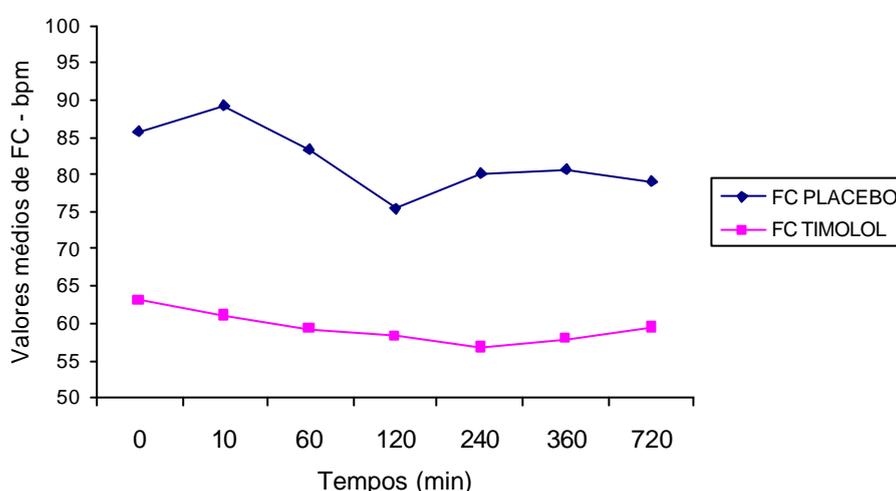


Figura 6: Variação dos valores médios referentes à frequência cardíaca, em batimentos por minuto, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Em todos os momentos pós-instilação de timolol 0,5% houve redução significativa da frequência cardíaca quando comparado com placebo ($p < 0,05$), exceto aos 720 minutos.

4.2.4 INTERVALOS PR E QT

O intervalo PR prolongou-se significativamente no primeiro dia de administração de timolol apenas aos 120 minutos quando comparado com placebo no mesmo tempo e dia, enquanto houve prolongamento significativo do intervalo QT aos 10 minutos, com uso de timolol quando comparado com placebo. A média para o intervalo PR no primeiro dia de tratamento com timolol era de $102,32 \pm 9,59$

ms para placebo e $107,34 \pm 4,05$ ms para o timolol e a média para o intervalo QT era de $220,18 \pm 6,79$ ms para placebo e $228,54 \pm 5,75$ ms para o timolol .

Tabela 7: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo PR (PR) e QT (QT), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC PR	106,67	$\pm 11,11$	101,00	$\pm 7,85$	107,33	$\pm 14,73$	103,50	$\pm 10,14$	103,50	$\pm 13,08$	108,50	$\pm 16,84$	105,75	$\pm 10,59$
PLAC QT	220,42	$\pm 11,76$	207,00	$\pm 21,86$	228,75	$\pm 13,30$	217,25	$\pm 19,37$	221,91	$\pm 12,42$	224,00	$\pm 12,65$	221,92	$\pm 8,73$
TIM PR	102,08	$\pm 7,36$	110,20*	$\pm 6,48$	109,92	$\pm 8,48$	112,58*	$\pm 4,90$	107,50	$\pm 8,40$	102,00	$\pm 7,33$	107,08	$\pm 4,32$
TIM QT	216,17	$\pm 9,78$	229,67*	$\pm 10,78$	232,25	$\pm 9,72$	232,17	$\pm 7,85$	232,50	$\pm 13,67$	229,25	$\pm 10,40$	227,75	$\pm 12,17$

Variação de PR e QT - placebo x timolol - 1º dia

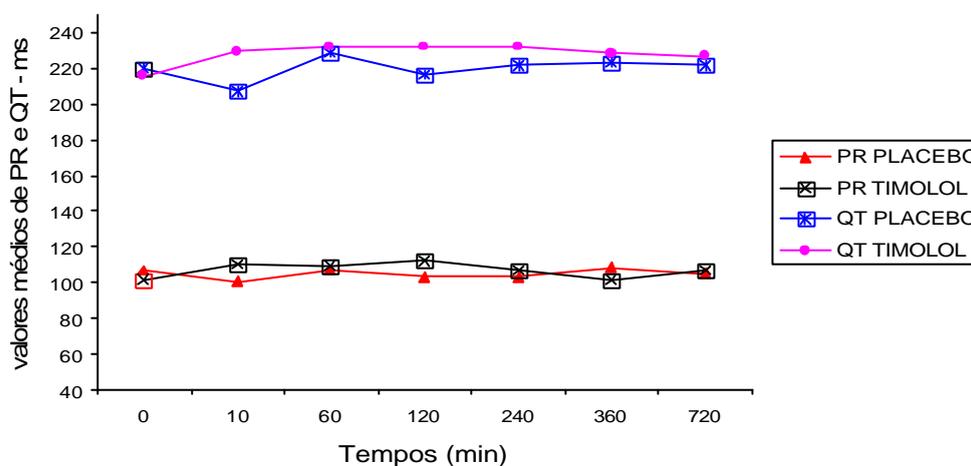


Figura 7: Variação dos valores médios referentes aos intervalos PR e QT, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Aos 10 e 120 minutos e aos 10 minutos, pós-instilação de timolol 0,5% houve aumento significativo do intervalo PR e QT, respectivamente, quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

No sétimo dia, o PR também se prolongou significativamente aos 120 minutos de instilação de timolol, porém o intervalo QT não sofreu modificação significativa (tabela 8 e figura 8). A média para o intervalo PR no sétimo quarto dia

era de $104,09 \pm 2,53$ ms para placebo e $107,60 \pm 4,02$ ms para o timolol e para o intervalo QT era de $224,75 \pm 5,21$ ms para placebo e $231,32 \pm 4,23$ ms para o timolol.

Tabela 8: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo PR (PR) e QT (QT), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC PR	102,08	$\pm 9,35$	108,92	$\pm 7,77$	104,92	$\pm 8,86$	102,03	$\pm 15,45$	104,25	$\pm 13,23$	104,75	$\pm 9,18$	101,68	$\pm 9,00$
PLAC QT	216,33	$\pm 16,90$	232,42	$\pm 7,96$	227,00	$\pm 22,23$	220,08	$\pm 29,26$	224,52	$\pm 14,00$	227,06	$\pm 15,98$	225,83	$\pm 5,63$
TIM PR	104,25	$\pm 10,88$	109,73	$\pm 13,28$	111,00	$\pm 9,43$	113,58*	$\pm 8,40$	107,50	$\pm 11,48$	102,75	$\pm 6,08$	104,42	$\pm 13,23$
TIM QT	224,75	$\pm 8,93$	230,00	$\pm 5,89$	234,83	$\pm 4,80$	235,83	$\pm 8,41$	235,67	$\pm 12,98$	229,67	$\pm 10,56$	228,50	$\pm 6,30$

Varição de PR e QT - placebo x timolol - 7º dia

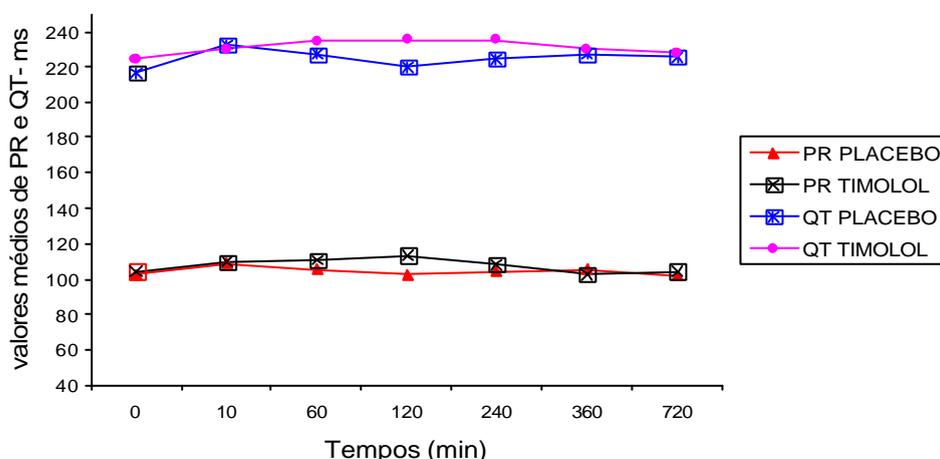


Figura 8: Variação dos valores médios referentes aos intervalos PR e QT, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Aos 120 minutos pós-instilação de timolol 0,5% houve aumento significativo do intervalo PR, quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

No décimo quarto dia de tratamento com timolol, o intervalo PR foi prolongado significativamente em todos os momentos, exceto aos 360 minutos. O intervalo QT prolongou significativamente no tempo zero, 60 e 120 minutos pós-

instilação de timolol quando comparado com placebo. Observa-se na tabela 9 e na figura 9 como os intervalos PR e QT variaram durante tratamento com placebo e timolol no décimo quarto dia. A média para o intervalo PR no décimo quarto dia era de $99,26 \pm 2,66$ ms para placebo e $112,94 \pm 2,88$ ms para o timolol e para o QT era de $222,33 \pm 6,44$ para placebo e $237,88 \pm 2,70$ ms para o timolol.

Tabela 9: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo PR (PR) e QT (QT), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC PR	97,75	$\pm 9,72$	97,92	$\pm 7,56$	100,67	$\pm 7,26$	99,83	$\pm 7,55$	102,00	$\pm 8,56$	102,00	$\pm 6,08$	94,67	$\pm 11,73$
PLAC QT	213,33	$\pm 13,06$	223,33	$\pm 16,72$	225,92	$\pm 16,55$	229,42	$\pm 7,81$	229,67	$\pm 7,65$	217,00	$\pm 17,23$	217,65	$\pm 11,55$
TIM PR	113,00*	$\pm 4,64$	112,25*	$\pm 7,69$	118,08*	$\pm 8,69$	113,37*	$\pm 8,38$	112,75*	$\pm 8,31$	108,17	$\pm 10,59$	102,33*	$\pm 9,22$
TIM QT	236,92*	$\pm 15,75$	236,00	$\pm 8,96$	239,17*	$\pm 13,63$	243,17*	$\pm 13,58$	237,17	$\pm 14,60$	234,83	$\pm 8,73$	232,50	$\pm 15,34$

Variação de PR e QT - placebo x timolol - 14º dia

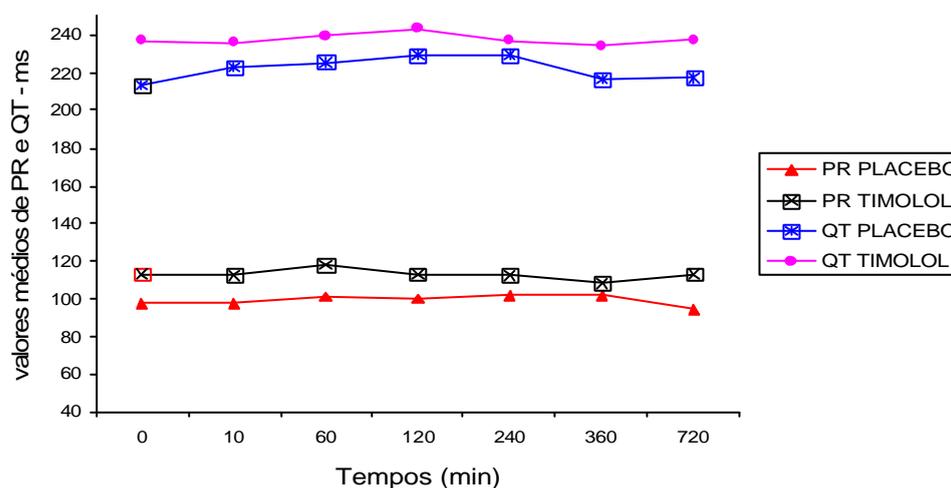


Figura 9: Variação dos valores médios referentes aos intervalos PR e QT, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Em todos os momentos pós-instilação de timolol 0,5% houve aumento significativo do intervalo PR, exceto aos 360 minutos. O intervalo QT prolongou aos 0, 60 e 120 minutos pós-instilação de timolol 0,5%, quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

4.2.5 INTERVALO QT CORRIGIDO (QTc)

Não foi verificada alterações significativas entre o QTc durante o tratamento com placebo e timolol nos dias primeiro, sétimo e décimo quarto de experimento (tabela 10). O intervalo QTc praticamente não variou entre os tempos. Nas figuras 10, 11 e 12, pode verificar-se a pouca variação do QTc para os dois tratamentos e dentro dos momentos estudados. Observa-se nas figuras 13 e 14 a correlação entre os intervalos RR e QT, além da correlação entre os intervalos RR e QTc. As médias para o intervalo QTc no primeiro dia eram de $241,81 \pm 5,58$ ms para placebo e $234,86 \pm 2,82$ ms para o timolol; no sétimo dia, era de $242,20 \pm 3,79$ ms para placebo e $233,31 \pm 2,96$ ms para o timolol e no décimo quarto dia era de $244,73 \pm 7,57$ ms para placebo e $235,49 \pm 2,71$ ms para o timolol

Tabela 10: Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo QT-corrigido (QTc), nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo (PLAC) e timolol 0,5% (TIM), no primeiro, sétimo e décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo.

QTc	Zero		10 minutos		60 minutos		120 minutos		240 minutos		360 minutos		720 minutos	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PLAC 1º DIA	240,40	±6,48	234,22	±9,54	246,51	±6,59	248,76	±9,42	250,57	±9,12	241,45	±10,94	243,93	±9,04
TIM 1º DIA	240,36	±19,61	242,95	±12,46	235,91	±15,09	237,12	±11,49	237,65	±12,55	243,02	±10,02	240,45	±9,58
PLAC 7º DIA	239,78	±13,25	246,52	±14,88	247,48	±17,94	241,07	±10,74	244,94	±8,38	249,63	±8,99	240,94	±7,38
TIM 7º DIA	235,56	±9,20	236,83	±11,41	241,78	±11,12	235,15	±10,29	238,64	±7,42	232,29	±6,41	236,79	±2,74
PLAC 14º DIA	240,16	±7,57	257,58	±13,32	251,85	±13,26	243,35	±6,69	253,20	±11,61	240,51	±16,32	238,63	±8,57
TIM 14º DIA	241,74	±11,29	239,07	±12,96	240,84	±12,77	242,02	±7,97	236,51	±11,40	234,79	±9,04	239,63	±8,97

Variação do intervalo QT-corrigido (QTc) - placebo x timolol - 1º dia

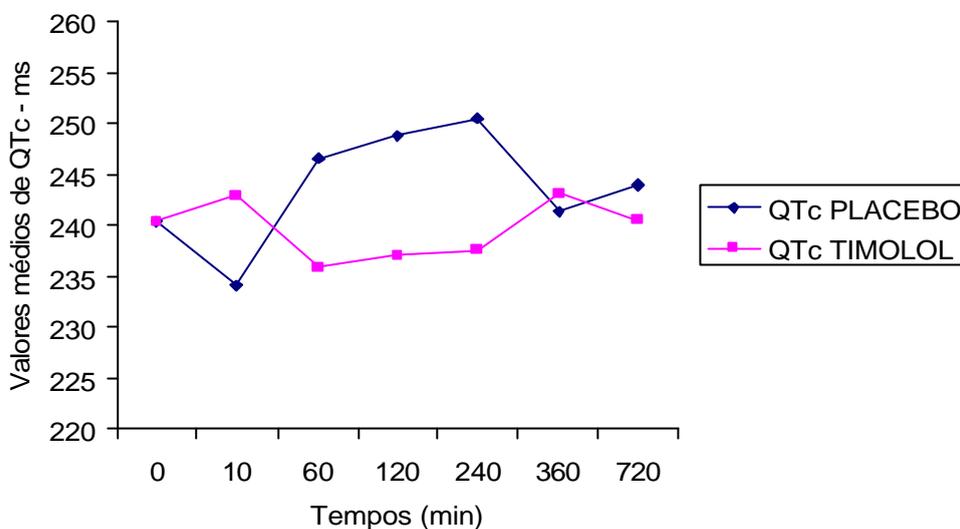


Figura 10: Variação dos valores médios referentes ao intervalo QT-corrigido, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o primeiro dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Não houve aumento significativo do intervalo QT-corrigido, quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

Variação do intervalo QT-corrigido (QTc) - placebo x timolol - 7º dia

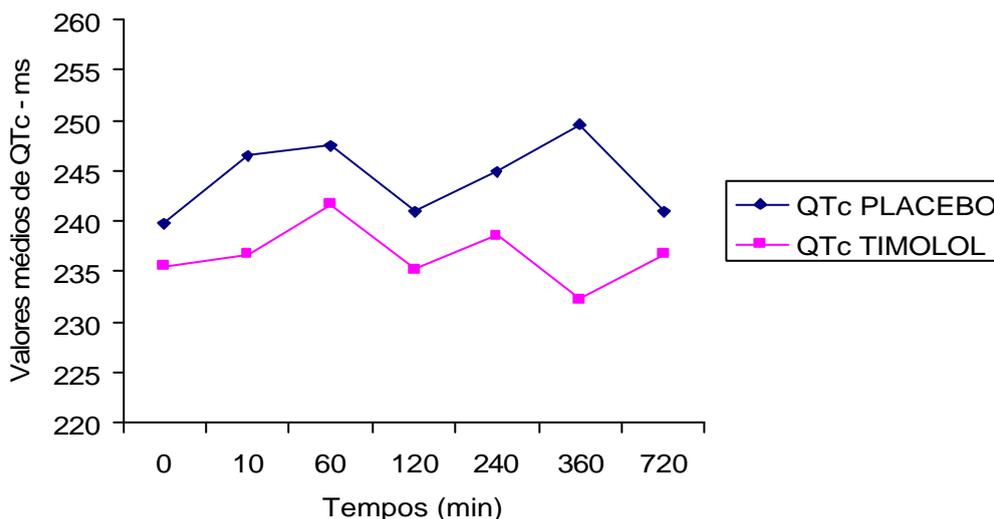


Figura 11: Variação dos valores médios referentes ao intervalo QT-corrigido, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o sétimo dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Não houve aumento significativo do intervalo QT-corrigido, quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

Variação do intervalo QT-corrigido (QTc) - placebo x timolol - 14º dia

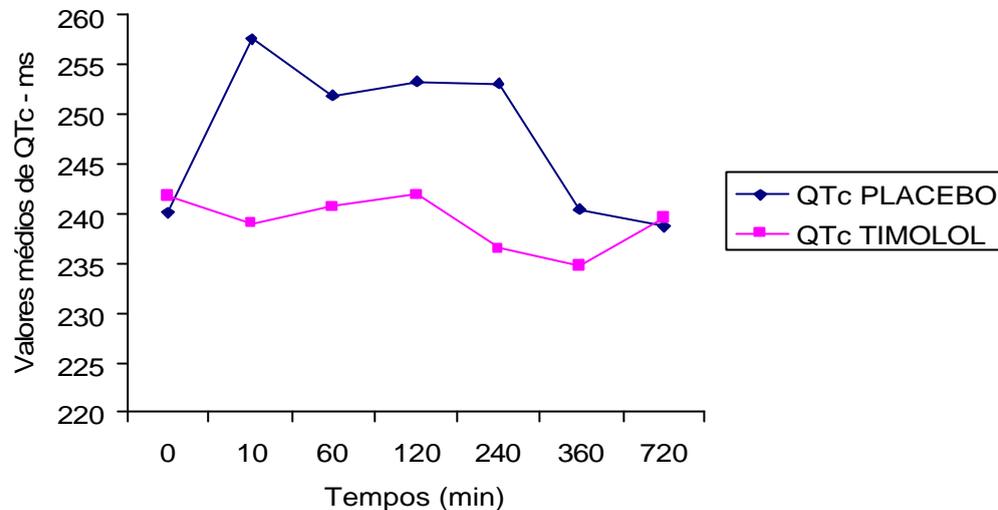


Figura 12: Variação dos valores médios referentes ao intervalo QT-corrigido, em milissegundos, comparando os colírios placebo e timolol 0,5% para o décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação. Não houve aumento significativo do intervalo QT-corrigido, quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

Dispersão RR x QT - Placebo x Timolol - 14 dias de tratamento

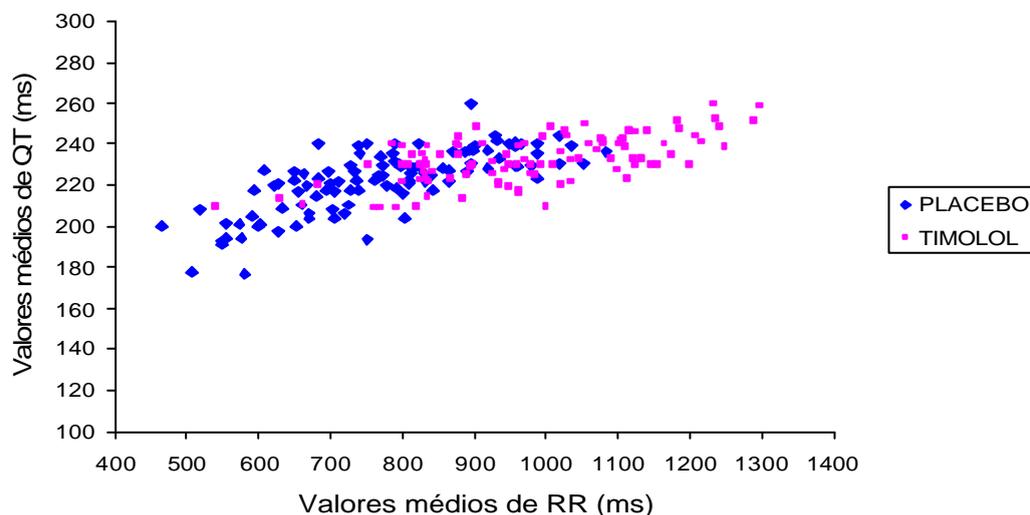


Figura 13: Valores de dispersão entre o intervalo QT e RR médios, em milissegundos, durante os quatorze dias de instilação de placebo e timolol 0,5%. A Figura ilustra a correlação entre os intervalos QT e RR. Com a instilação de timolol 0,5%, os valores tenderam a dispersar-se em intervalos QT e RR mais prolongados.

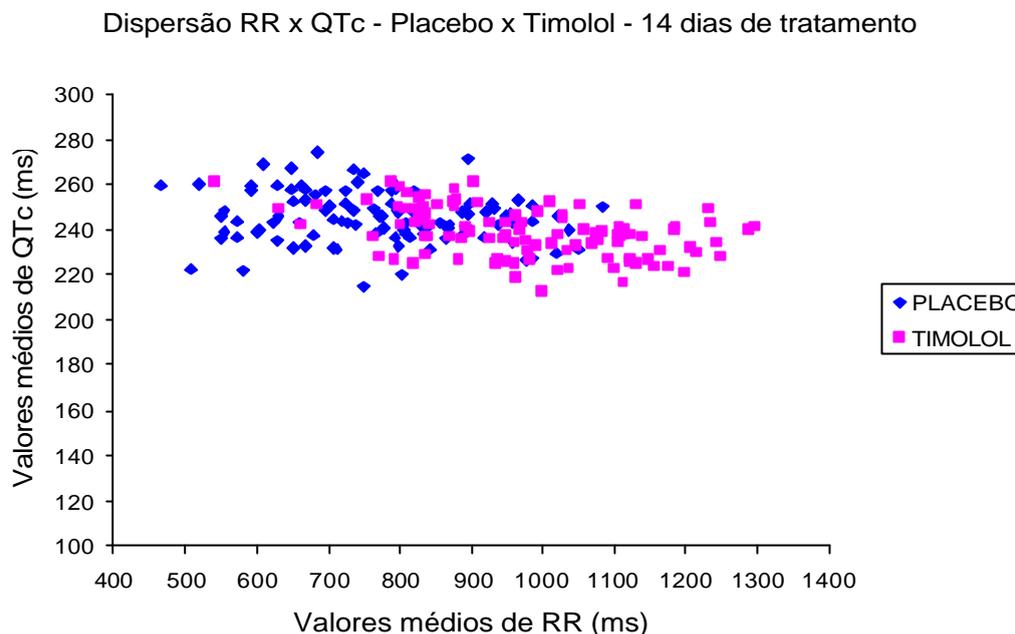


Figura 14: Valores de dispersão entre o intervalo QT-corrigido e RR médios, em milissegundos, durante os quatorze dias de instilação de placebo e timolol 0,5%. A Figura ilustra a correlação entre os intervalos QT-corrigido e RR. Com a instilação de timolol 0,5%, os valores tenderam a dispersar-se em intervalos RR mais prolongados, sem alterar muito a dispersão para QT-corrigido.

4.2 PRESSÃO ARTERIAL

As Pressões Arteriais Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) e Média (PAM) demonstraram poucas alterações com a instilação de timolol comparado com placebo e dentro dos tempos estudados. Os valores da PAS, PAD e PAM para os dois tratamentos estão demonstrados nas tabelas de 11 a 17 e ilustrados nas figuras 15, 16 e 17. No primeiro dia de tratamento com timolol, apenas a PAS reduziu significativamente aos 60 (tabela 13) e 720 minutos (tabela 17) quando comparado com placebo nos mesmos tempos. No sétimo dia de administração de timolol, a PAS e a PAM reduziram significativamente aos 720 minutos (tabela 17) de instilação de timolol. No décimo quarto dia de tratamento, a PAS, PAD e PAM reduziram significativamente apenas aos 360 minutos (tabela 16) pós-instilação de timolol.

Tabela 11: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo zero:

Zero	Placebo 1º Dia		Timolol 1º Dia		Placebo 7º Dia		Timolol 7º Dia		Placebo 14º Dia		Timolol 14º Dia	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PAS	114,32	± 11,10	112,50	± 10,20	111,98	± 8,74	107,10	± 14,04	106,04	± 6,79	101,28	± 9,72
PAD	70,54	± 7,54	69,50	± 9,64	64,84	± 5,59	66,14	± 11,61	62,90	± 7,55	60,64	± 8,78
PAM	87,60	± 7,62	87,72	± 10,17	83,98	± 6,33	82,94	± 11,23	78,78	± 7,66	77,96	± 7,82

Tabela 12: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 10 minutos:

10 minutos	Placebo 1º Dia		Timolol 1º Dia		Placebo 7º Dia		Timolol 7º Dia		Placebo 14º Dia		Timolol 14º Dia	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PAS	112,12	± 3,66	112,90	± 4,19	106,22	± 4,65	109,92	± 11,42	101,48	± 5,49	104,16	± 7,41
PAD	69,66	± 7,05	69,66	± 10,63	64,00	± 7,98	68,60	± 12,70	61,16	± 6,82	62,12	± 8,81
PAM	87,22	± 4,19	88,52	± 7,54	81,06	± 6,19	83,66	± 12,16	77,74	± 4,62	80,66	± 7,75

Tabela 13: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 60 minutos. Os valores com (*) demonstram redução significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo no mesmo momento.

60 minutos	Placebo 1º Dia		Timolol 1º Dia		Placebo 7º Dia		Timolol 7º Dia		Placebo 14º Dia		Timolol 14º Dia	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
PAS	115,96	± 10,78	107,32	± 5,61*	107,54	± 8,63	101,86	± 13,32	103,68	± 5,44	101,84	± 9,28
PAD	72,32	± 9,52	69,66	± 6,67	64,38	± 5,54	63,04	± 9,94	60,74	± 5,11	59,08	± 10,41
PAM	88,86	± 8,78	85,22	± 6,00	82,10	± 5,45	79,54	± 9,85	76,92	± 6,95	76,68	± 0,56

Tabela 14: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 120 minutos.

120 minutos	Placebo 1º Dia	Timolol 1º Dia	Placebo 7º Dia	Timolol 7º Dia	Placebo 14º Dia	Timolol 14º Dia
	Média D.P	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.
PAS	112,02 ± ,54	106,12 ± ,62	111,52 ± ,52	108,00 ± ,83	102,88 ± ,35	98,20 ± 14,68
PAD	73,28 ± 1,52	70,28 ± 1,80	69,54 ± 6,28	69,70 ± 11,43	63,00 ± 8,34	61,02 ± 11,56
PAM	87,48 ± 8,80	89,26 ± 6,75	88,12 ± 3,65	84,42 ± 8,44	79,98 ± 5,91	75,26 ± 10,47

Tabela 15: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 240 minutos.

240 minutos	Placebo 1º Dia	Timolol 1º Dia	Placebo 7º Dia	Timolol 7º Dia	Placebo 14º Dia	Timolol 14º Dia
	Média D.P	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.
PAS	112,32±2,54	110,82 ±6,15	109,52±6,51	107,12±10,58	104,70 ±6,91	99,98 ± 6,49
PAD	72,24 ± 9,74	71,86 ± 11,49	68,90 ± 7,42	65,92 ± 2,73	64,62 ± 7,00	62,42 ± 6,47
PAM	88,18 ± 9,89	88,50 ± 8,43	86,70 ± 7,57	81,44 ± 4,86	79,72 ± 6,07	78,80 ± 4,64

Tabela 16: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 360 minutos. Os valores com (*) demonstram redução significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo no mesmo momento.

360 minutos	Placebo 1º Dia	Timolol 1º Dia	Placebo 7º Dia	Timolol 7º Dia	Placebo 14º Dia	Timolol 14º Dia
	Média D.P	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.
PAS	115,64±8,06	113,38±9,76	108,84±10,23	109,16±2,98*	115,38±7,62	104,18±6,40
PAD	70,70 ± 5,24	72,98 ± 10,83	65,86 ± 7,25	64,08 ± 5,28*	69,74 ± 7,18	61,86 ± 6,86
PAM	88,96 ± 5,77	88,66 ± 10,09	82,66 ± 7,97	84,02 ± 4,30*	88,64 ± 6,95	77,48 ± 3,79

Tabela 17: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) das pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM), em mmHg, nos dias 1, 7 e 14 dos dois tratamentos no tempo de 720 minutos. Os valores com (*) demonstram redução significativa ($p < 0,05$) quando comparado com placebo no mesmo momento.

720 minutos	Placebo 1º Dia	Timolol 1º Dia	Placebo 7º Dia	Timolol 7º Dia	Placebo 14º Dia	Timolol 14º Dia
	Média D.P	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.	Média D.P.
PAS	112,20±8,19	108,80±8,85*	115,96±11,33	107,24±9,29*	110,42 ± 11,69	105,26 ± 7,32
PAD	67,44 ± 8,34	65,96 ± 12,03	69,18 ± 11,28	63,30 ± 5,55*	66,74 ± 15,70	59,86 ± 4,42
PAM	86,48 ± 7,17	84,36 ± 10,41	87,98 ± 10,56	79,58 ± 6,89	84,36 ± 13,12	77,30 ± 5,12

Varição da pressão arterial - placebo x timolol - 1º dia

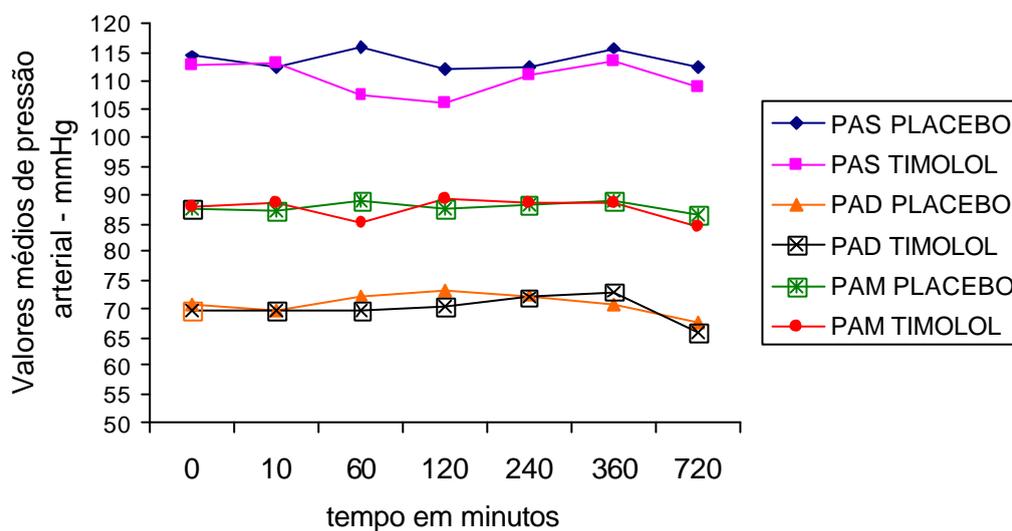


Figura 15: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) para os tratamentos de placebo e timolol 0,5% nos tempos de 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação, no primeiro dia de tratamento de cada fármaco. A PAS reduziu significativamente aos 60 e 720 minutos pós-instilação de timolol 0,5% quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

Variação da pressão arterial - placebo x timolol - 7º dia

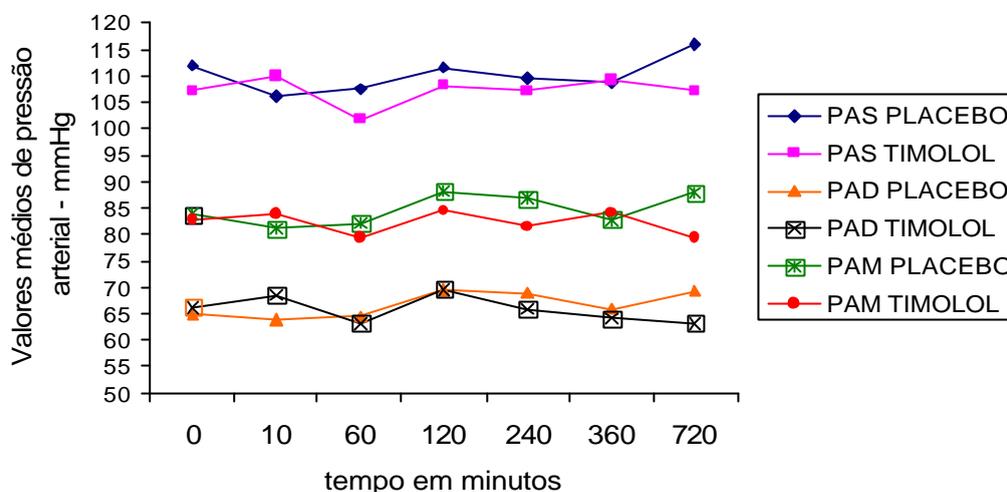


Figura 16: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) para os tratamentos de placebo e timolol 0,5% nos tempos de 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação, no sétimo dia de tratamento de cada fármaco. A PAS e a PAM reduziram significativamente aos 720 minutos pós-instilação de timolol 0,5% quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

Variação da pressão arterial - placebo x timolol - 14º dia

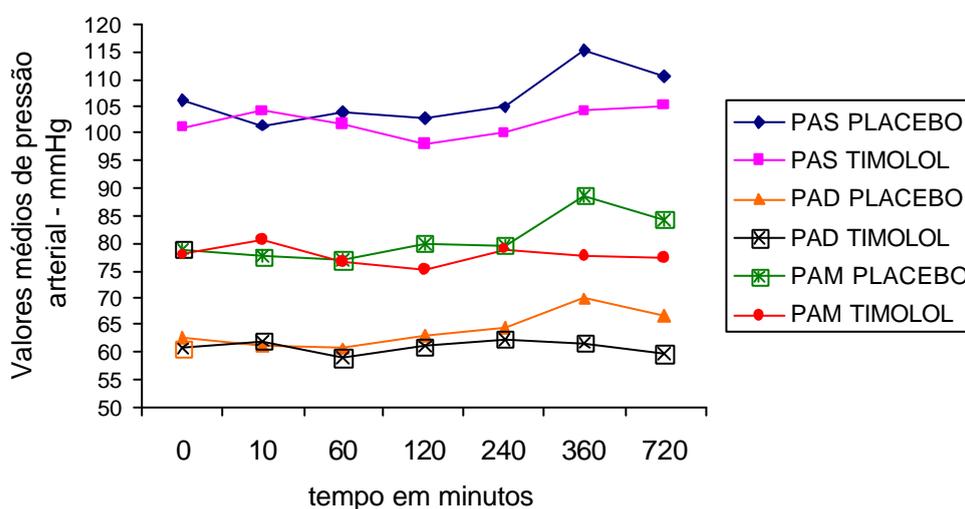


Figura 17: Variação da pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) para os tratamentos de placebo e timolol 0,5% nos tempos de 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação, no décimo quarto dia de tratamento de cada fármaco. A PAS, PAD e a PAM reduziram significativamente aos 360 minutos e a PAS no momento zero, pós-instilação de timolol 0,5% quando comparado com placebo ($p < 0,05$).

4.3 VARIAÇÕES MÉDIAS ENTRE OS TEMPOS

Não foram encontradas alterações significativas da FC e dos intervalos RR, PR, QT e QTc, nem referente as pressões arteriais para o tratamento placebo e timolol nos tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos, quando comparado com zero de cada tratamento, em nenhum dos dias de experimento. No entanto, observa-se nas tabelas de 18 a 26 e nas figuras de 18 a 31, as alterações encontradas para cada dia e tempo dos dois tratamentos.

Tabela 18: Valores de média e desvio-padrão (D.P) para placebo e timolol 0,5% para intervalo RR (RR) e frequência cardíaca (FC) no primeiro dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero.

1º dia Tempo	RR Placebo			RR Timolol			FC Placebo			FC Timolol		
	Média	D.P.		Média	D.P.		Média	D.P.		Média	D.P.	
0x10	-10%	±	24%	15%	±	38%	17%	±	36%	-16%	±	18%
0x60	5%	±	14%	27%	±	29%	-3%	±	12%	-18%	±	17%
0x120	-13%	±	12%	22%	±	22%	17%	±	15%	-18%	±	11%
0x240	-5%	±	28%	22%	±	25%	15%	±	39%	-14%	±	17%
0x360	5%	±	19%	12%	±	34%	-3%	±	15%	-7%	±	2%
0x720	-1%	±	7%	20%	±	51%	1%	±	7%	-10%	±	31%

Tabela 19: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo PR (PR) e intervalo QT (QT) no primeiro dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero.

1º dia Tempo	PR Placebo			PR Timolol			QT Placebo			QT Timolol		
	Média	D.P.		Média	D.P.		Média	D.P.		Média	D.P.	
0x10	-5%	±	3%	8%	±	8%	-6%	±	12%	6%	±	4%
0x60	1%	±	9%	8%	±	5%	4%	±	5%	8%	±	6%
0x120	-3%	±	8%	11%	±	5%	-2%	±	6%	7%	±	3%
0x240	-3%	±	9%	6%	±	8%	1%	±	9%	8%	±	8%
0x360	2%	±	8%	0%	±	3%	2%	±	3%	6%	±	6%
0x720	-7%	±	5%	5%	±	10%	9%	±	6%	5%	±	6%

Tabela 20: Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo RR (RR) e frequência cardíaca (FC) ao sétimo dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero.

7ºdia Tempo	RR Placebo		RR Timolol		FC Placebo		FC Timolol	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
0x10	14%	± 34%	8%	± 25%	-10%	± 25%	-6%	± 20%
0x60	5%	± 16%	8%	± 20%	-4%	± 17%	2%	± 18%
0x120	-1%	± 24%	18%	± 12%	3%	± 35%	-7%	± 17%
0x240	-2%	± 10%	12%	± 7%	-4%	± 19%	-5%	± 13%
0x360	4%	± 15%	18%	± 13%	-4%	± 14%	-3%	± 21%
0x720	10%	± 15%	5%	± 9%	-12%	± 12%	-8%	± 9%

Tabela 21: Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo PR (PR) e intervalo QT (QT) ao sétimo dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero.

7ºdia Tempo	PR Placebo		PR Timolol		QT Placebo		QT Timolol	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
0x10	7%	± 5%	5%	± 10%	8%	± 7%	2%	± 6%
0x60	3%	± 3%	7%	± 8%	5%	± 5%	5%	± 3%
0x120	0%	± 7%	9%	± 6%	2%	± 15%	5%	± 5%
0x240	2%	± 6%	3%	± 6%	4%	± 6%	5%	± 7%
0x360	3%	± 11%	0%	± 8%	5%	± 7%	4%	± 7%
0x720	0%	± 5%	0%	± 6%	5%	± 7%	2%	± 4%

Tabela 22: Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo RR (RR) e frequência cardíaca (FC) ao décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero.

14ºdia Tempo	RR Placebo		RR Timolol		FC Placebo		FC Timolol	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
0x10	0%	± 15%	3%	± 11%	3%	± 15%	-3%	± 9%
0x60	4%	± 10%	6%	± 14%	-2%	± 11%	-8%	± 9%
0x120	12%	± 12%	9%	± 7%	-9%	± 10%	-8%	± 5%
0x240	10%	± 24%	11%	± 18%	-5%	± 21%	-13%	± 10%
0x360	8%	± 16%	8%	± 10%	-5%	± 13%	-9%	± 6%
0x720	10%	± 14%	-2%	± 9%	-7%	± 12%	4%	± 11%

Tabela 23: Valores de média e desvio-padrão (D.P) entre placebo e timolol 0,5% para intervalo PR (PR) e intervalo QT (QT) ao décimo quarto dia de tratamento para cada fármaco. Os valores indicam aumento ou redução, em porcentagem, para os parâmetros em cada tempo em relação ao tempo zero.

14ºdia Tempo	PR Placebo		PR Timolol		QT Placebo		QT Timolol	
	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
0x10	1%	± 7%	-1%	± 4%	6%	± 3%	0%	± 4%
0x60	3%	± 7%	4%	± 5%	6%	± 4%	1%	± 2%
0x120	0%	± 8%	0%	± 4%	5%	± 0%	2%	± 4%
0x240	5%	± 14%	-3%	± 7%	8%	± 8%	0%	± 7%
0x360	5%	± 15%	-4%	± 6%	2%	± 10%	-1%	± 4%
0x720	-3%	± 12%	-9%	± 6%	2%	± 9%	-2%	± 2%

Variação média do intervalo RR durante o tratamento placebo em relação ao tempo zero

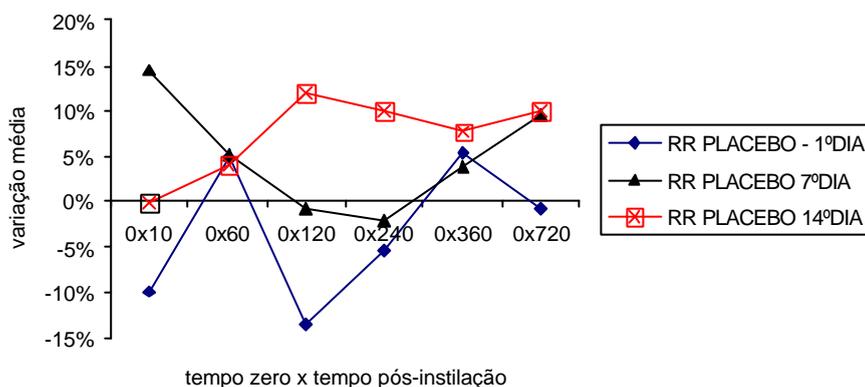


Figura 18: Comportamento do intervalo RR observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo.

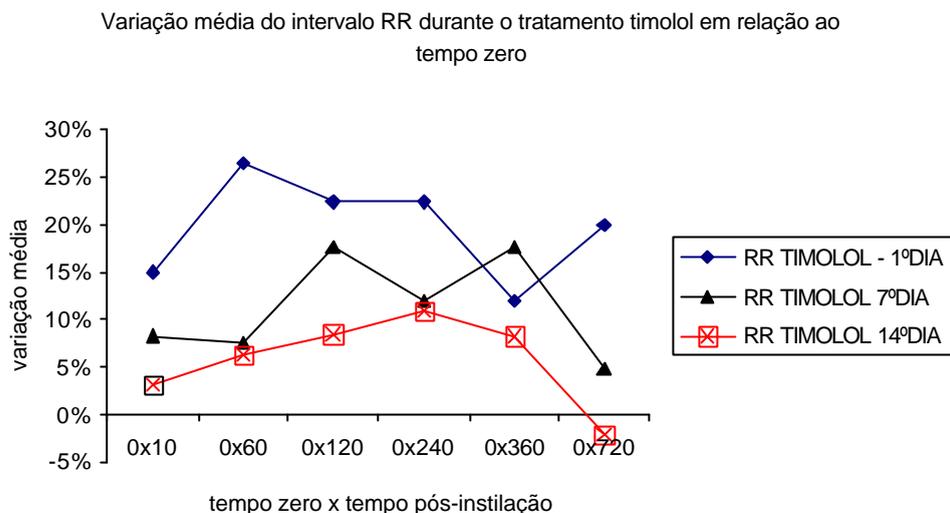


Figura 19: Comportamento do intervalo RR observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%.

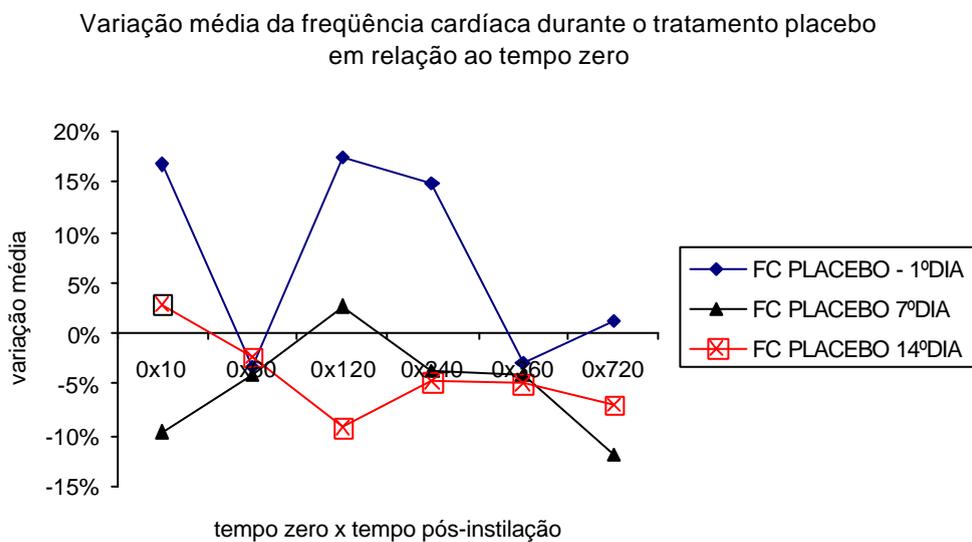


Figura 20: Comportamento da frequência cardíaca, observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo.

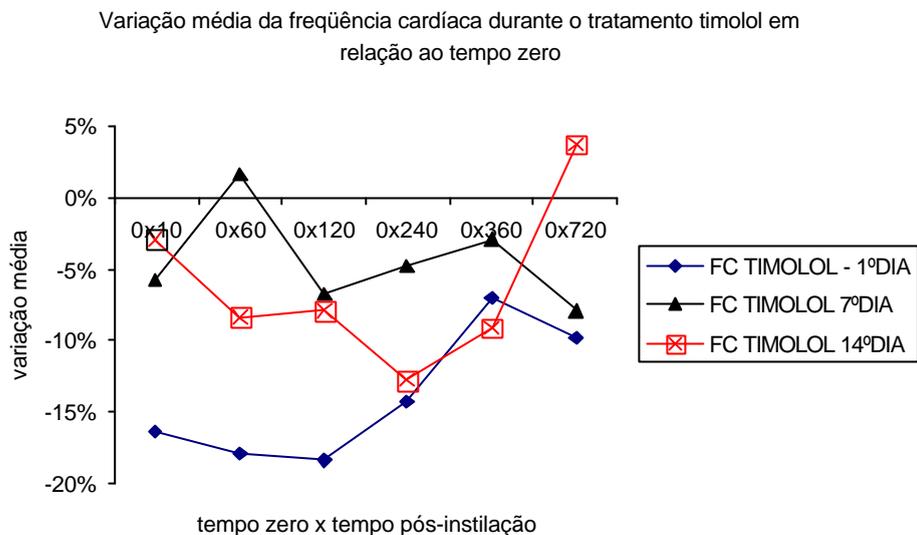


Figura 21: Comportamento da frequência cardíaca, observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%.

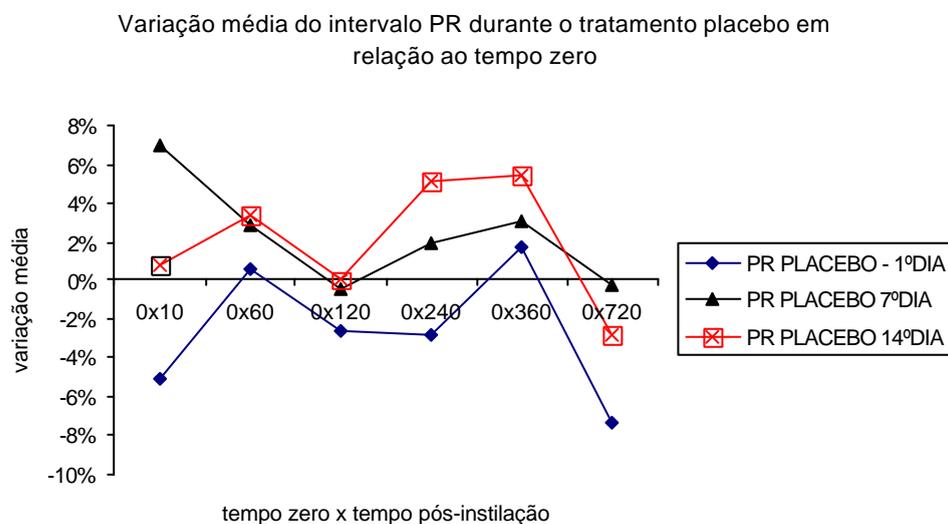


Figura 22: Comportamento do intervalo PR observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo.

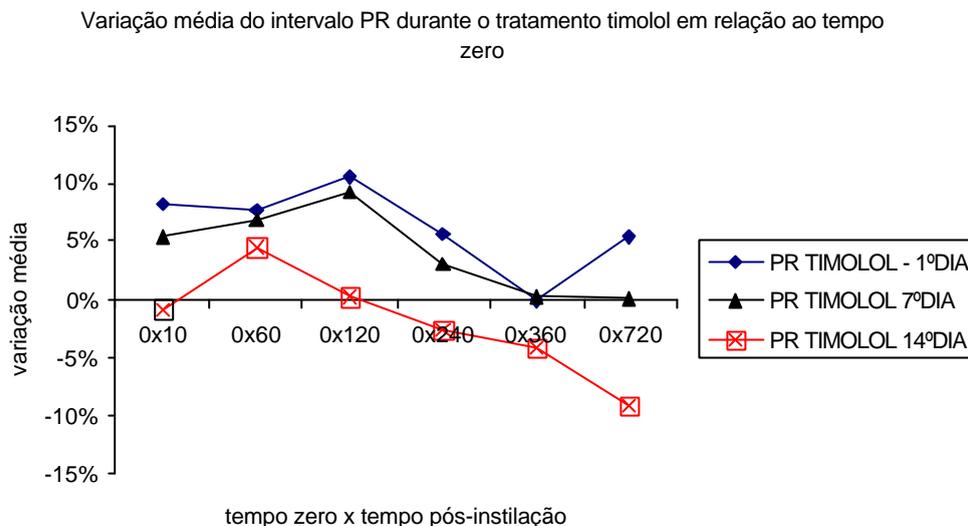


Figura 23: Comportamento do intervalo PR observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%.

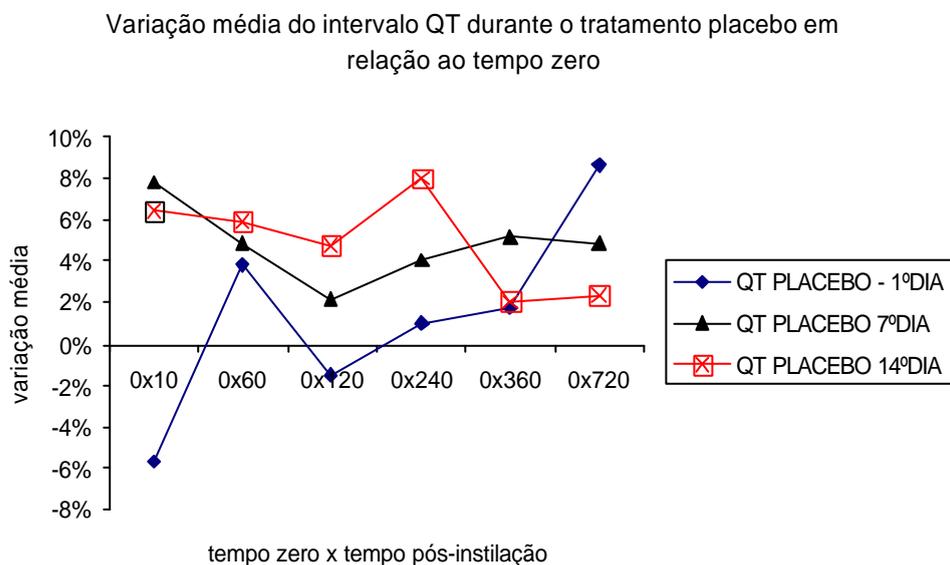


Figura 24: Comportamento do intervalo QT observado para o tratamento placebo no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de placebo.

Varição média do intervalo QT durante o tratamento timolol em relação ao tempo zero

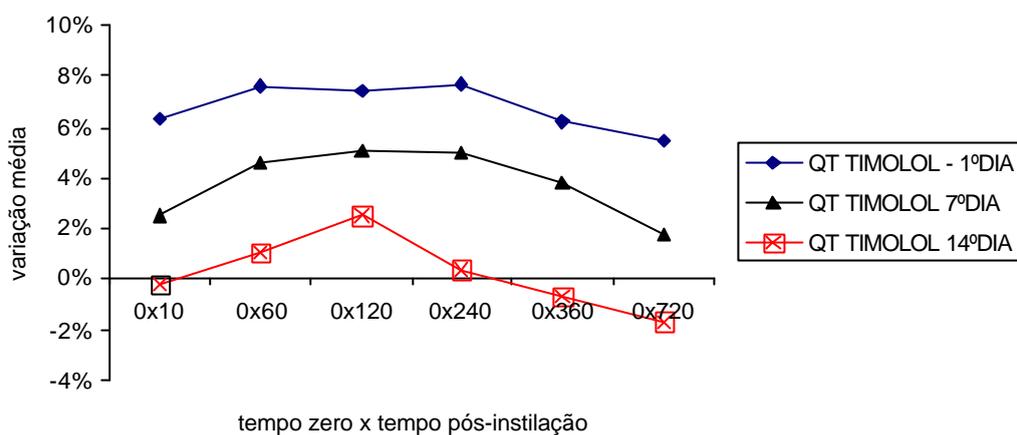


Figura 25: Comportamento do intervalo QT observado para o tratamento timolol 0,5% no primeiro, sétimo e décimo quarto dia. A variação da média é comparada ao momento zero com cada tempo pós-instilação de timolol 0,5%.

Tabela 24: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) para as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) comparando a variação ocorrida entre os tempos 10,60,120,240,360 e 720 minutos pós-instilação oftálmica de placebo e timolol 0,5% e o tempo zero (antes da instilação) para cada fármaco, no primeiro dia de tratamento:

1º dia	PAS - placebo		PAS - timolol		PAD - placebo		PAD - timolol		PAM - placebo		PAM - timolol	
	Média	D.P.										
0x10	2%	± 1%	-1%	± 7%	1%	± 4%	-2%	± 10%	0%	± 5%	-2%	± 9%
0x60	-1%	± 11%	2%	± 8%	-2%	± 2%	-5%	± 13%	-1%	± 6%	0%	± 10%
0x120	3%	± 7%	3%	± 6%	-3%	± 9%	-5%	± 13%	6%	± 9%	-2%	± 9%
0x240	1%	± 15%	1%	± 6%	-1%	± 13%	-8%	± 19%	0%	± 14%	-3%	± 12%
0x360	1%	± 16%	1%	± 14%	1%	± 10%	6%	± 23%	2%	± 13%	1%	± 17%
0x720	-2%	± 6%	-4%	± 10%	-3%	± 9%	-2%	± 20%	-1%	± 7%	-3%	± 15%

Tabela 25: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) para as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) comparando a variação ocorrida entre os tempos 10,60,120,240,360 e 720 minutos pós-instilação oftálmica de placebo e timolol 0,5% e o tempo zero (antes da instilação) para cada fármaco, no sétimo dia de tratamento:

7º dia	PAS - placebo		PAS - timolol		PAD - placebo		PAD - timolol		PAM - placebo		PAM - timolol	
Tempo	Média	D.P.										
0x10	-3%	± 10%	3%	± 14%	0%	± 18%	4%	± 19%	0%	± 13%	7%	± 21%
0x60	-4%	± 8%	-2%	± 9%	-2%	± 15%	-3%	± 8%	-3%	± 11%	-2%	± 7%
0x120	1%	± 8%	4%	± 13%	8%	± 16%	5%	± 21%	6%	± 10%	2%	± 14%
0x240	0%	± 1%	-9%	± 12%	10%	± 19%	-1%	± 18%	5%	± 13%	-2%	± 13%
0x360	-1%	± 9%	1%	± 12%	5%	± 16%	-4%	± 19%	0%	± 11%	0%	± 15%
0x720	6%	± 13%	0%	± 9%	11%	± 24%	-5%	± 13%	7%	± 17%	-4%	± 6%

Tabela 26: Valores de média e desvio-padrão (D.P.) para as pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) comparando a variação ocorrida entre os tempos 10,60,120,240,360 e 720 minutos pós-instilação oftálmica de placebo e timolol 0,5% e o tempo zero (antes da instilação) para cada fármaco, no décimo quarto dia de tratamento:

14º dia	PAS - placebo		PAS - timolol		PAD - placebo		PAD - timolol		PAM - placebo		PAM - timolol	
Tempo	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.	Média	D.P.
0x10	-3%	± 4%	2%	± 5%	2%	± 17%	4%	± 10%	1%	± 11%	4%	± 6%
0x60	-4%	± 6%	1%	± 15%	3%	± 15%	-2%	± 17%	1%	± 11%	-1%	± 15%
0x120	-1%	± 6%	-3%	± 18%	4%	± 13%	0%	± 22%	3%	± 7%	-3%	± 18%
0x240	0%	± 7%	-9%	± 11%	7%	± 14%	4%	± 16%	3%	± 10%	2%	± 10%
0x360	8%	± 3%	2%	± 11%	13%	± 9%	1%	± 12%	11%	± 8%	-0,011	± 7%
0x720	-1%	± 8%	-6%	± 6%	9%	± 19%	-10%	± 11%	9%	± 13%	-1%	± 9%

Varição média da pressão arterial durante tratamento com placebo em relação ao tempo zero

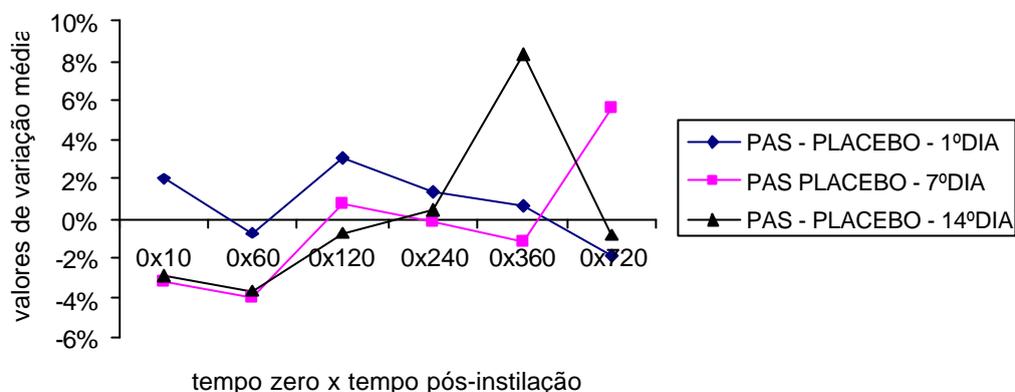


Figura 26: Comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com placebo em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação.

Varição média da pressão arterial durante tratamento com placebo em relação ao tempo zero

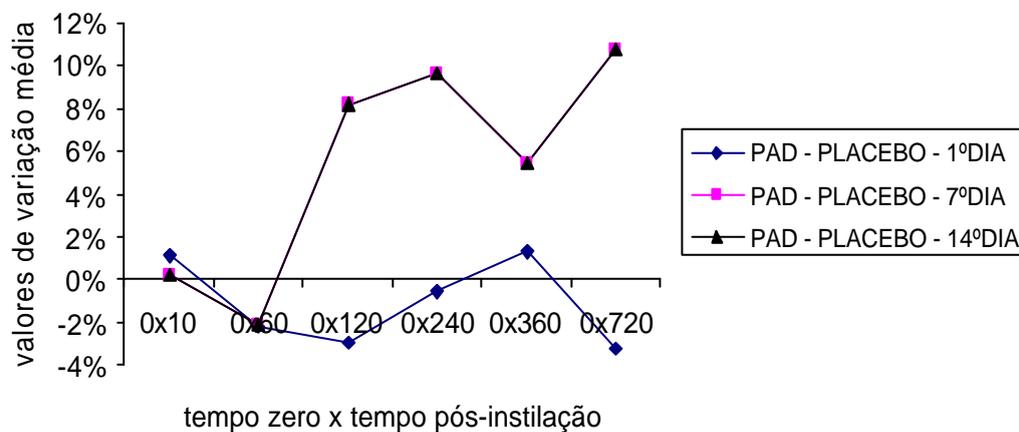


Figura 27: Comportamento da pressão arterial diastólica (PAD) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com placebo em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação.

Varição média da pressão arterial durante tratamento com placebo em relação ao tempo zero

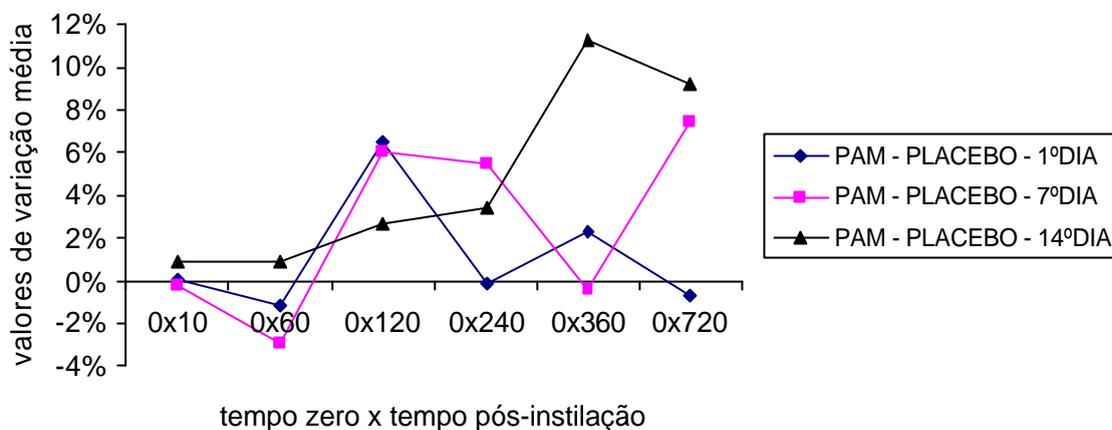


Figura 28: Comportamento da pressão arterial média (PAM) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com placebo em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação.

Varição média da pressão arterial durante tratamento com timolol em relação ao tempo zero

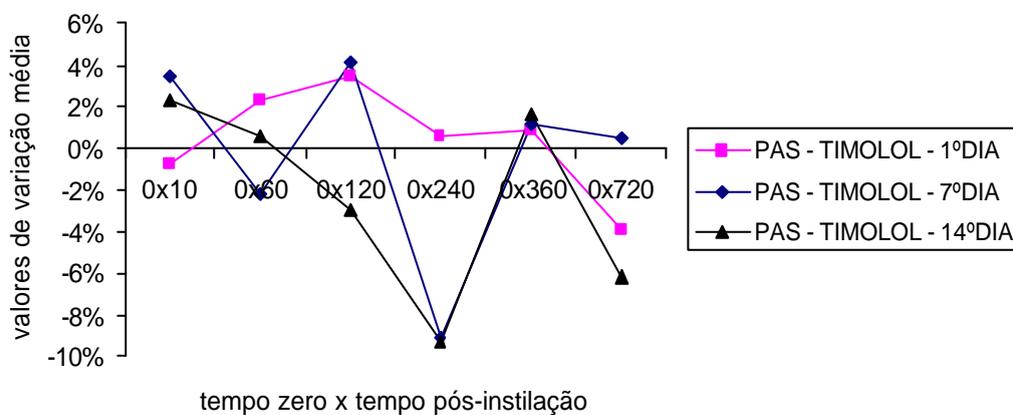


Figura 29: Comportamento da pressão arterial sistólica (PAS) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5% em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação.

Variação média da pressão arterial durante tratamento com timolol em relação ao tempo zero

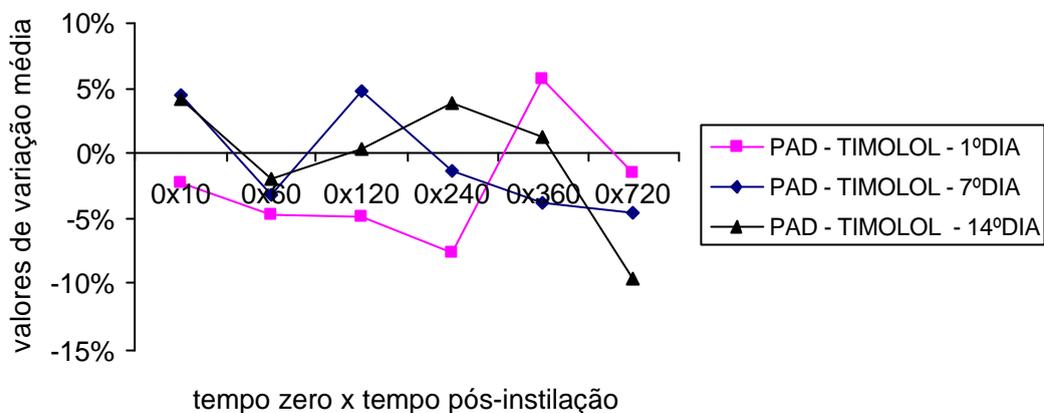


Figura 30: Comportamento da pressão arterial diastólica (PAD) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5% em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação.

Variação média da pressão arterial durante tratamento com timolol em relação ao tempo zero

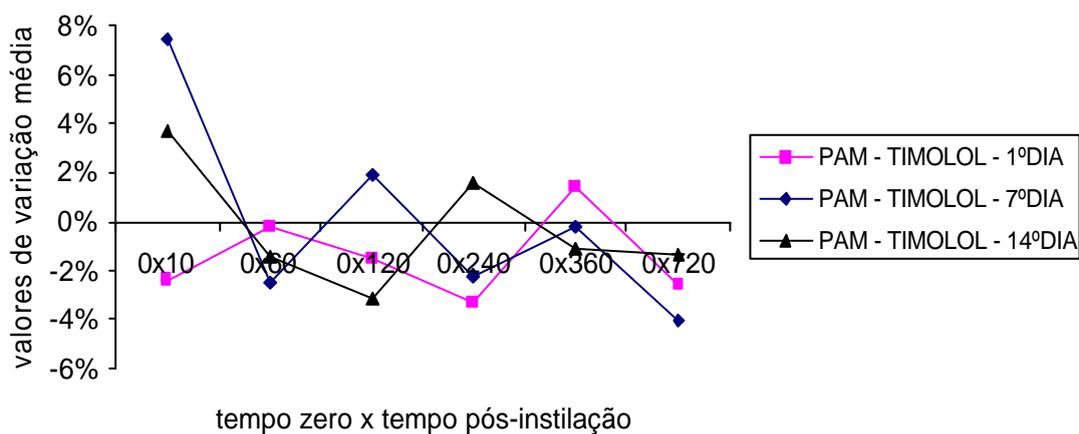


Figura 31: Comportamento da pressão arterial média (PAM) durante o primeiro, sétimo e décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5% em relação ao momento zero e os tempos 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos pós-instilação.

5 DISCUSSÃO

5.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Não foram observadas manifestações clínicas relacionadas ao uso da solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%, possivelmente, porque os animais eram jovens e hígidos, sem histórico de doença cardiovascular ou respiratória prévia como proposto por Nelson et al. (1986) que descrevem casos de mortes em pessoas idosas portadoras de doenças cardiorrespiratórias, após administração deste fármaco.

Durante a seleção, os cães demonstraram apenas arritmia sinusal o que foi considerado fisiológico para espécie conforme descrito por Tilley (1992a).

Não foram utilizados cães cardiopatas crônicos ou idosos para garantir a integridade e o bem estar dos animais devido ao risco de óbito durante o experimento.

5.2 ELETROCARDIOGRAMA

O ritmo cardíaco encontrado na maior parte do tempo foi irregular com arritmia sinusal e bradicardia sinusal. O escape e o bloqueio atrioventricular foram ocorrências individuais e isoladas, mas possivelmente esperados com a administração de antagonistas beta-adrenérgicos, pois os antagonistas diminuem a frequência cardíaca sinusal, a frequência espontânea de despolarizações de marca-passos ectópicos, retardam a condução dos átrios e do nodo

atrioventricular e ainda aumentam o período refratário funcional do nodo sinoatrial (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996). Arritmias estão freqüentemente relacionadas como os antagonistas beta-adrenérgicos de uso oftálmico (ZABEL; MacDOLNARD, 1987; CHUN et al., 1994; LÓPEZ et. al., 1999; SHARIFI et al., 2001; ATTANASIO et al., 2004).

Alguns pesquisadores observaram que a freqüência cardíaca (FC) era menor em cães a partir do sétimo dia de instalação de timolol 0,5% a cada 12 horas (MAEHARA et al., 2004). No entanto, não foi avaliado parâmetros eletrocardiográficos. A FC foi mensurada em monitor oscilométrico. Além disso, a FC era verificada logo após instilação de timolol, sem um tempo determinado. No presente estudo, a avaliação eletrocardiográfica permitiu a mensuração da FC e do intervalo RR dentro de vários momentos desde o zero até 720 minutos pós-instilação de timolol. Com a observação dos parâmetros em diferentes tempos, as alterações eletrocardiográficas poderiam ser vistas ao longo do dia.

Pode-se notar que a FC reduziu e os intervalos RR, PR e QT prolongaram, em maior expressão, entre 120 e 240 minutos pós-instilação. O mesmo notaram Gelatt et al. (1995) quando avaliaram a FC de cães beagles em vários momentos do dia após a instilação de timolol 4 e 6%. As concentrações foram bem maiores do que o estudo aqui proposto, porém encontraram resultados semelhantes ao verificar que a FC reduzia significativamente entre 2 a 4 horas (120 a 240 minutos) pós-instilação de timolol. Ainda faltam muitos estudos sobre eletrocardiografia em cães utilizando timolol.

Os efeitos sistêmicos no eletrocardiograma foram registrados em humanos por Niño et al. (2002). A freqüência cardíaca reduziu significativamente, houve aumento do intervalo PR com uso do timolol 0,5% solução. Todavia, Niño et al. (2002) avaliaram as pessoas após submetê-las a várias angulações da mesa onde estavam deitadas, alterando a hemodinâmica circulatória. Ainda assim, houve prolongamento do intervalo PR. O intervalo PR prolongado além do limite fisiológico caracteriza o bloqueio atrioventricular de primeiro grau o que geralmente não causa manifestações clínicas em indivíduos saudáveis. Porém, um alentecimento da condução atrial pode ser importante para pacientes com

distúrbios de condução pré-existentes, surgindo complicações mais sérias como as pausas atriais, bloqueios de segundo e terceiro grau. Em cardiopatas, além das arritmias graves também podem surgir descompensações hemodinâmicas irreversíveis. O mesmo raciocínio segue para idosos, não só pela maior dificuldade para se adaptar as mudanças hemodinâmicas, mas também os sistemas de condução cardíacos já podem estar comprometidos pelo envelhecimento. Existem muitos relatos de casos humanos associados a bloqueios atrioventriculares, *sinus arrest* e ritmo idioventricular que foram descritos por Zabel e McDonald (1987), Chun et al. (1994), Lopez et al. (1999) e Sharifi et al. (2001). A maior parte dos relatos tem em comum a idade avançada dos pacientes relatados e os distúrbios de condução que na maioria são supraventriculares. A gravidade do bloqueio chega até a necessidade de implantar-se um marca-passo artificial após instilação de timolol 0,5% oftálmico. Estes fatos chamam a atenção quando se observa um aumento da população de cães e gatos idosos, onde a prescrição de um colírio de ação tópica poderia gerar complicações cardíacas graves após ser absorvido para circulação sistêmica.

O intervalo PR apresenta-se mais longo em bradicardias e mais curto em taquicardias (TILLEY, 1992c). Se os antagonistas beta-adrenérgicos causam bradicardia sinusal, isso poderia influenciar indiretamente a duração do intervalo PR. No entanto, Jaillon et al. (1979) verificaram que o timolol aplicado por via intravenosa em cães obtinha um efeito direto sobre a condução atrioventricular, prolongando o tempo da condução dos átrios aos ventrículos. Acredita-se, desta forma que o intervalo PR pode ser prolongado direta e indiretamente quando o timolol é absorvido para a circulação sistêmica após instilação oftálmica.

Em 2001, realizou-se um estudo por Dikstein et al. (2001) comparando timolol solução e gel 0,5% com placebo para verificar os efeitos cardíacos observados no Holter de 24-horas em pessoas com diagnóstico de glaucoma ou hipertensão ocular. Eles não só verificaram que a frequência cardíaca foi reduzida de (-2,9 bpm) para a solução, mas também que os antagonistas beta-adrenérgicos alteravam a resposta adrenérgica quando esta está mais evidente, sendo observado durante o dia, porque as pessoas tinham maior atividade física. No

presente estudo, os cães demonstraram uma variação muito maior do que 2,9 bpm. Talvez, os cães por serem mais propícias que os humanos às variações emocionais (resposta adrenérgica) durante o experimento, podem ter demonstrado uma alteração maior do que encontrados em humanos. Essa hipótese pode ser alimentada por resultados encontrados em voluntários durante exercício físico quando usado timolol oftálmico (ATKINS et al., 1985; STEWART et al., 2002a; STWART et al., 2002b).

O intervalo RR não foi descrito por esses estudos citados, mas se a FC reduziu, é esperado que o intervalo RR também prolongue, pois estão intimamente ligados. Esse prolongamento está diretamente relacionado com uma condução mais lenta, alongando o tempo entre dois ciclos seguintes (TILLEY, 1992c).

Cabe observação em separado ao intervalo QT porque praticamente não variou significativamente, mesmo que a visualização gráfica demonstre diferenças entre o intervalo QT nos dois tratamentos diferentes. Aos 10 minutos pós-instilação no primeiro dia de tratamento placebo, pode-se notar na figura 7 uma queda da linha representativa ao momento citado. Essa queda pode ter influenciado a gerar uma diferença significativa quando se comparou placebo e timolol. Outras alterações significativas foram encontradas no décimo quarto dia de tratamento com timolol. A dificuldade do timolol em prolongar o intervalo QT está ligada à farmacologia dos antagonistas beta-adrenérgicos. Em cães, estudos eletrofisiológicos intracardíacos com maleato de timolol intravenoso, evidenciaram o prolongamento da condução atrial e o leve prolongamento do tempo de condução nas fibras de Purkinje, mas não evidenciaram alteração na condução intraventricular (JAILLON et al., 1978). Há uma maior sensibilidade supraventricular ao timolol quando aplicado pela via intravenosa (JAILLON et al., 1979), mas não há estudos sobre o timolol aplicado pela via tópica ocular. Baseado nos achados de Jaillon et al. (1978 e 1979) pode-se esperar que o timolol oftálmico também tenha o mesmo comportamento, pois é absorvido para a circulação sistêmica. Sabe-se que o intervalo QT representa a duração do potencial de ação ventricular (KATZ, 1996a), desta forma seria pouco modificado.

Porém, o intervalo QT pode variar conforme varia o intervalo RR. Existem muitas pesquisas relacionando o intervalo QT com o intervalo RR, inclusive utilizando-se fórmulas matemáticas para calcular o intervalo QT corrigido (QTc), ou seja, correlacionar o valor do intervalo QT para cada intervalo RR (MATSUNAGA et al., 1997; MALIK et al., 2002; BATEY ; DOE, 2002; MIYAZAKI ; TAGAWA, 2002; DENNIS et al., 2002; FOSSA et al., 2002; KOEHLER et al., 2004). Como foi no décimo quarto dia que se encontrou os maiores prolongamentos do intervalo RR, pode-se atribuir um intervalo QT também maior. Como citado, o intervalo QT só demonstrou diferença significativa no décimo quarto dia de tratamento com timolol. Interessante que seria esperado um intervalo QTc acompanhando o intervalo RR, mas não se demonstrou diferença significativa comparando os dois tratamentos, apesar da correlação entre os intervalos RR e QT ter sido verificada (figura 13). O cálculo foi realizado baseado na fórmula de Fridericia. Alguns autores como Van der Water et al. (1989), Matsunaga et al. (1998), Batey e Doe (2002) criticam o uso da fórmula de Fridericia porque esta não é propícia a variações grandes do intervalo RR e pode subestimar valores de QT para intervalos RR grandes, ou seja, em bradicardias e arritmias sinusais. As fórmulas atuais ainda estão em discussão e algumas são fixadas para FC de 100 bpm. (MATSUNAGA et al., 1998). Na pesquisa veterinária, Dennis et al. (2002), Hamlin et al. (2004) e Kyoama et al. (2004) usam a fórmula de Fridericia para cálculo do intervalo QTc para cães pois é uma fórmula clássica e ainda usada por pesquisadores para enfoque clínico e não matemático. Mas, o fato de não se encontrar alteração significativa no intervalo QTc pode estar associado a erros da fórmula pela não adaptação das variações da FC do cão ao modelo de Fridericia como vem sendo criticado por estudos matemáticos (MATSUNAGA et al., 1997; MALIK et al., 2002; BATEY ; DOE, 2002; MIYAZAKI; TAGAWA, 2002; DENNIS et al., 2002; FOSSA et al., 2002; KOEHLER et al., 2004). Graficamente (figuras 9,10 e 11) nota-se uma tendência do QTc do tratamento timolol estar mais reduzido quando comparado com tratamento placebo, semelhante ao encontrado por Niño et al. (2002) em estudos com humanos após a administração de timolol 0,5%. A redução do QTc, ao invés de

prolongar, após administração de timolol, ainda não está explicada devido a poucos estudos sobre o intervalo QTc e o uso de timolol. Niño et al. (2002) também não encontraram explicação farmacológica para a redução do intervalo QTc.

5.3 PRESSÃO ARTERIAL

As pressões arteriais sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram mensuradas por oscilometria, mas a PAM foi calculada matematicamente pelo oscilométrico a partir das pressões sistólica e diastólica, as quais representam as manifestações diretas do paciente. Qualquer alteração relacionada a ambas reflete diretamente sobre a PAM.

As PAS, PAD e PAM sofreram poucas alterações com o tratamento de timolol a 0,5%. As variações encontradas no sétimo e décimo quarto dia podem ter sido influenciadas pelo aumento visto no tratamento placebo. Aos 720 minutos pós-instilação de placebo, no sétimo dia, houve um aumento da PAS, PAD e PAM (Figura 24). Mesmo que não significativo, pode ter contribuído para maior diferença entre o timolol e o placebo neste momento. O mesmo ocorre aos 360 e 720 minutos pós-instilação de placebo no décimo quarto dia. Esse comportamento pode ser acompanhado observando-se a figura 24 e 25 e as tabelas 20, 21, 23 e 24. A pressão média chega a aumentar 9%, em média, aos 720 minutos do sétimo dia (tabela 23) e 11 e 9%, em média, aos 360 e 720 minutos do décimo quarto dia (tabela 24), no período placebo. A explicação encontrada pode estar no ciclo circadiano da pressão arterial proposto por alguns pesquisadores como Anderson et al. (1990), pois verificaram que a pressão arterial era menor pela manhã e Ashkar (1979) observou um efeito máximo nesses parâmetros às 18:00h do dia e mínimo às 06:00h. No presente estudo, o timolol e o placebo eram aplicados às 07h e 30min e às 19h e 30min. Quando se aproximava das 18:00h (entre 360 e 720 minutos), observou-se um aumento da pressão arterial (PAS, PAD e PAM) mesmo com tratamento placebo. Não foi avaliado o período de 480 minutos no qual estaria muito próximo às 18:00h, mas é

possível que o aumento da pressão arterial iniciasse a partir deste momento. Também iniciamos o colírio após às 06:00h e talvez por isso não foi verificado um momento zero com pressão arterial abaixo e nem acima do encontrado ao longo do dia como proposto por Miyazaki et al. (2002) os quais observaram que mesmo sem atividade física a pressão arterial era maior nas primeiras horas da manhã. No entanto, os cães têm períodos polifásicos de sono, a pressão arterial e frequência cardíaca variam ao longo do dia, sendo maior em momentos de maior atividade (MISHINA et al., 1999). As diferenças encontradas entre os autores pode ser pela variação entre os ambientes e a rotina alimentar (MIYAZAKI et al., 2002).

Pode-se observar nos figuras 23, 24 e 25 uma tendência das pressões arteriais em elevar-se menos com uso de timolol enquanto com placebo tendem a aumentar aos 720 minutos. Apesar dos cães não demonstrarem hipertensão aos 720 minutos no tratamento placebo, o efeito do timolol em manter ou evitar que a pressão arterial se elevasse foi observado. Se próximo das 18:00h (entre 360 e 720 minutos) a pressão arterial era maior no tratamento placebo, com uso de timolol houve uma queda quando comparado com os tempos anteriores a 360 e 720 minutos (figuras 29, 30 e 31). A redução da pressão arterial com uso de antagonistas beta-adrenérgicos pode ser esperada quando se encontra em valores elevados em humanos. No entanto, os antagonistas beta-adrenérgicos não produzem redução da pressão em pacientes normais (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996), o mesmo encontrado por Harris et al. (2001) os quais não observaram alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial em voluntários com uso de timolol 0,5%. Estudos com timolol intravenoso, em cães anestesiados, demonstraram redução da frequência cardíaca e débito cardíaco, sem reduzir a pressão arterial e a alterar a resistência vascular periférica (MOUILLÉ et al., 1976). Mesmo com seu amplo uso na hipertensão humana, os mecanismos relacionados ainda não estão totalmente esclarecidos (LEFKOWITZ; HOFFMAN, 1996).

A elevação da pressão arterial entre 360 e 720 minutos durante o tratamento placebo, pode ser ainda considerada normal dentro dos valores limites para cães. Os valores de pressão arterial estavam dentro do proposto pelos autores (BODEY; MICHELL, 1996; MIYAZAKI et al., 2002). A média para animais

em estação, usando um manguito a cinco centímetros da base da cauda, foi de 127 mmHg para sistólica, 72 mmHg para diastólica e 93 mmHg para a média (BODEY et.al., 1996). Mishina et al. (1997) encontraram um valor de $93,8 \pm 15$ mmHg para a pressão arterial média, usando a cauda como ponto de mensuração em cães conscientes.

No atual estudo, os animais permaneciam em repouso e não houve influência de exercícios físicos, ou seja, estímulos adrenérgicos. Quando há um aumento da atividade simpática como exercícios físicos, a pressão arterial sistólica pode estar reduzida durante o exercício físico ou no período de recuperação em pessoas saudáveis usando solução oftálmica de timolol 0,5% quando comparado com grupos de tratamentos diferentes (DUFF et al., 1987; UMETSUKI et al., 1997; STEWART et al., 2002a; STEWART et al., 2002b).

Maehara et al. (2004) verificaram que a pressão arterial média reduziu significativamente a partir do sétimo dia de administração de timolol 0,5% oftálmico em cães hípidos, duas vezes ao dia, por 28 dias. No vigésimo oitavo dia, a pressão arterial média era de 97,8 mmHg contra 117,2 mmHg do primeiro dia. Porém, eles não relatam quanto tempo depois da instilação de timolol era mensurado a pressão arterial, qual metodologia empregada pela oscilometria e usou-se apenas a PAM como parâmetro. No presente estudo, houve um cuidado em respeitar as técnicas indicadas para métodos oscilométrico (VALTONEN; ERIKSSON, 1970; WEISER et al., 1977; VINCENT et al., 1993; BODEY; MICHELL, 1994; BODEY et al., 1996; BODEY et al., 1997; MISHINA et al., 1997) e manter constante o estado emocional dos cães, com ambiente silencioso e com temperatura controlada para evitar variações da pressão arterial (VINCENT et al., 1993; VINCENT; MICHELL, 1995; KALLET et al., 1997; BODEY; MICHELL, 1997; BROWN; HENIK, 1998).

5.4 ABSORÇÃO SISTÊMICA

Mesmo não encontrando alterações clínicas capazes de promoverem sinais e sintomas sistêmicos, os animais do estudo eram jovens e sem complicações

cardiovasculares. Assim, não foi observado nenhum comportamento diferente ou sinais clínicos relacionados com a administração de timolol oftálmico 0,5% como foi relatado em humanos (NELSON et al., 1986).

No atual estudo não foi avaliado a farmacocinética plasmática do timolol. Existe uma grande deficiência de estudos sobre a farmacocinética plasmática do timolol oftálmico no cão, sendo comum estudos em coelhos, ratos e no homem (TOCCO et al., 1975; SCHMITT et al., 1980; URTTI et al., 1990 ; KAILA et al., 1991; KAILA et al., 1993; LEE et al., 1993 URTTI et al.,1994; UMETSUKI et. al., 1997; YAMAMURA et al., 1999). Apenas dois estudos foram realizados com cães (TOCCO et al., 1975; GILBERT et al., 1998), mas ainda faltam informações.

Os dados apresentados pelo atual estudo sugerem que existe uma absorção sistêmica importante do timolol após aplicação oftálmica. Não se encontrou valor significativo aos 10 minutos pós-instilação de timolol no primeiro e sétimo, apenas no décimo quarto dia. No entanto, não tão expressivo como encontrado aos 120 e 240 minutos. Estudos farmacocinéticos demonstram que no coelho, o pico plasmático ocorre em $9,2 \pm 0,5$ minutos e no homem entre 5 e 15 minutos após instilação de solução de timolol 0,5% (URTTI et al.,1990; KAILA et al., 1993; URTTI et al., 1994).

Os resultados encontrados para os intervalos RR, PR, QT e frequência cardíaca ficaram praticamente evidentes entre 2 a 4 horas após instilação de timolol (120 e 240 minutos pós-instilação). Semelhante ao encontrado por Gelatt et al. (1995) em relação à frequência cardíaca. Nota-se que Wikie e Latimer (1991a) observaram que a pressão intra-ocular foi reduzida ao máximo entre 2 a 4 horas, após instilação de timolol 0,5%, no olho não tratado (contra-lateral) em cães, atribuindo o fato a absorção sistêmica do timolol. Existe ainda, um relato de caso de uma mulher com bradicardia sinusal com episódios de fraqueza e quedas entre uma a duas horas após instilação de colírio de timolol 0,5% (SHARIFI et al., 2001). Esses estudos demonstram um maior efeito do timolol cerca de 2 a 4 horas pós-instilação, sendo em reduzir a pressão intra-ocular do olho contra-lateral ou provocar respostas cardiovasculares. O importante é verificar que após aplicação tópica de timolol pode-se esperar que entre 2 a 4 horas obtenha-se um efeito

sistêmico máximo. Como foi observado pelo atual estudo, entre 2 a 4 horas foram observadas as alterações mais expressivas sobre o eletrocardiograma. Como não há referência de farmacocinética completa para o cão, não há como verificar se as concentrações máximas séricas de timolol estão realmente entre 2 a 4 horas pós-aplicação via ocular.

Sabe-se que a meia vida de eliminação plasmática do timolol tópico é de 2,6 horas no homem (KAILA et al., 1993) e 1,6 hora no cão (GILBERT et al., 1998). Porém, o timolol pode ser encontrado nos tecidos não oculares de coelhos, como: plasma, coração, rins e pulmões entre 30 a 60 minutos pós-instilação de timolol em concentração máxima e até 16 horas pós-instilação de timolol, no fígado, em concentração máxima (SCHMITT et al., 1980). Em ratos, no fígado foi encontrado maior concentração de timolol após 18 horas de administração venosa (TOCCO et al., 1975). O cão tem metabolismo mais lento do que o rato e o coelho e pode-se especular que o timolol tenha acumulação tecidual em valores acima dos encontrados nestas espécies. Talvez, uma possível acumulação tecidual no cão, principalmente no fígado, possa estar associada aos efeitos sistêmicos mais evidentes no eletrocardiograma a partir do sétimo dia e mais ainda no décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5%. Isso sugere que após as doze horas de aplicação ainda exista efeito residual que vai ser somado com os efeitos da nova aplicação. Urtti et al. (1994), afirmam que o timolol não se acumula em humanos, mas eles não avaliaram os tecidos, apenas a acumulação plasmática. Ainda existe a acumulação em tecidos oculares de humanos. A característica de moderada lipossolubilidade do timolol associado ao uso crônico pode levar ao acúmulo do fármaco na cápsula de Tenon (SPONSEL et al., 1999). Em coelhos também há acúmulo em tecido ocular (SCHMITT et al., 1980). Não se encor até o presente momento estudos em cães como verificados nas espécies cita

10 CONCLUSÕES E SUGESTÕES

- O maleato de timolol 0,5%, quando administrado por via ocular causa, efeitos sistêmicos após sua absorção.
- Os parâmetros eletrocardiográficos de ritmo, frequência cardíaca, intervalos RR e PR são alterados significativamente, enquanto os intervalos QT e QTc são pouco modificados.
- A pressão arterial sistólica, diastólica e média são reduzidas em momentos pontuais do dia, sem demonstrar modificações expressivas após instilação de timolol 0,5%.
- Não se observaram manifestações clínicas associadas às alterações encontradas nas avaliações eletrocardiográficas e dos níveis pressóricos em cães hípidos.
- Recomenda-se a associação de um exame clínico e eletrocardiográfico antes de prescrever-se um tratamento oftálmico com timolol 0,5%, pois alguns animais podem desenvolver distúrbios do ritmo cardíaco ou agravar doenças cardiovasculares pré-existentes.

- O atual estudo contém dados inéditos sobre os efeitos da solução oftálmica de maleato de timolol 0,5% nos parâmetros eletrocardiográficos e hemodinâmicos de cães. Sugere-se que mais pesquisas sejam realizadas com um número maior de animais para extrapolar os resultados para uma população de cães.

7 OBRAS CITADAS:

ACIERNO, Mark J.; LABATO, Mary Anna. Hypertension in dogs and cats. *Compendium*, Davies, CA: p.336 – 45, May, 2004.

ADAMS, RICHARD H. Drogas adrenérgicas e antiadrenérgicas. In: BOOTH N.H., McDONALD L.E.; *Farmacologia e Terapêutica em Veterinária*, 6ª ed, Rio de Janeiro: Ed. Guanabara-Koogan S.A, 1992. 997p. Cap. 7, p71 – 92.

ANDERSON, David E.; TALAN, Mark I.; ENGEL, Bernard T. Nocturnal hemodynamic patterns in dogs. *Physiol Behav*, London: v.48, n.3, p.485 – 7, September, 1990.

ATKINS, James M.; PUGH, Billie R.; TIMEWELL, Roger M. Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am. J. Ophthalmol.* , Jacksonville, FL: v. 99, p.173 – 5, February, 1985.

ATTANASIO, A.; BAGLIO S.; QUATRANA, M; BARTORELLI, L.. Accelerated idioventricular rhythm associated to ophthalmic timolol / dorzolamide solution. *Int. J. Cardiol*, Sydney: v.95, p.343 – 5, April, 2004.

ASHKAR, E. Twenty-four-hour pattern of circulation by radiotelemetry in the unrestrained dog. *Am. J. Physiol*, Bethesda, MD:v. 236, n.3, R 231 – 6, 1979.

BAUDOQUIN, Christophe; PISELLA, Pierre-Jean; FILLACIER, Kathleen; GOLDSCHILD, Marie; BECQUET, Frank; DE SAINT JEAN, Magda; BÉCHETOILLE, Alain. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs. Human and Animal studies. *Ophthalmology*, New York: v.106, p.556 – 63, 1999.

BATEY, Andrew; DOE, Christopher P.A. A method for QT correction based on beat-to-beat analysis of the QT/RR interval relationship in conscious telemetered beagle dogs. *J Pharm Toxicol Met*, USA: v.48, p.11 – 19, 2002.

- BLOCKER, T.; VAN DER WOERDT, A. The feline glaucomas: 82 cases (1995 – 1999). *Vet Ophthalmol*, Meridian (USA): v.4, n.2, p.81 – 5, 2001.
- BODEY, A.R.; MICHELL, A.R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. *J. Small Anim Pract*, London: v.37, p.116 – 125, 1996.
- BODEY, A.R.; MICHELL, A.R. Longitudinal studies of reproducibility and variability of indirect (oscillometric) blood pressure measurements in dogs: evidence for tracking. *Res. Vet. Sci*, London: v. 63, p.15 – 21, 1997.
- BODEY, A.R.; MICHELL, A.R.; BOVEE, K.C.; BURANAKURL, C.; GARG, T. Comparison of direct and indirect (oscillometric) measurements of arterial blood pressure in conscious dogs. *Res. Vet. Sci*, London: v.61, p.17 – 21, 1996.
- BODEY, A.R.; YOUNG, L.E.; BATRAM, D.H.; DIAMOND, M.J.; MICHELL, A.R. A comparison of direct and indirect (oscillometric) measurements of arterial blood pressure in anaesthetized dogs, using tail and limb cuffs. *Res. Vet. Sci*, London: v.57, p.265 – 9, 1994.
- BOGER III, William. Timolol in childhood glaucoma. *Surv. Ophthalmol*, Brookline, MA: v.28, supplement, p.259 – 261, December, 1983.
- BORGES, A.G.; BRANDÃO, C.V.S.; RANZANI, J.J.T.; GALLO, R.N.; CROCCI, A.J.; CHIURCIU, J.L.V. Efeito do maleato de timolol 0,5% na pressão intra-ocular de cães normais. *Braz J. Vet Res Anim Sci*, São Paulo: v.41 (supl), p.70 – 1, 2004.
- BRANSON, K.R.; WAGNER-MANN, C.C.; MANN, F.A. Evaluation of an oscillometric blood pressure monitor on anesthetized cats and the effect of cuff placement and fur on accuracy. *Vet. Surg.*, Davies, CA: v. 26, p.347 – 53, 1997.
- BRIGHT, Janice M.; DENTINO, Mariellen. Indirect arterial blood pressure measurement in nonsedated Irish Wolfhounds: Reference values for the breed. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*, Lakewood, CO: v.38, p.521 – 6, November/December, 2002.
- BRODDE O. E.: The functional importance of beta-1 and beta-2 adrenoceptors in the human heart. *Am J Cardiol*, Riverton, NJ: v.62, n.5, 24C – 29C, August, 1988.
- BROWN, Scott A.; HENIK, Rosemary A. Diagnosis and treatment of systemic hypertension. In: GOODWIN, John-Karl, *Advances in cardiovascular diagnostics and therapy. The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.28, n.6, november, 1998, p.1481-94.
- CARR, Anthony P. Measuring blood pressure in dogs and cats. *Vet. Med*, Saskatchewan (Canada): p. 135 – 143, February, 2001.

CAULKETT, Nigel A.; CANTWELL, Shauna L.; HOUSTON, Doreen M. A comparison of indirect blood pressure monitoring techniques in the anesthetized cat. *Vet. Surg.*, Davies, CA: v. 27, p.370 – 77, 1998.

CHUN, James G.; BRODSKY, Michael A.; ALLEN, Byron J. Syncope, bradycardia and atrioventricular block associated with topical ophthalmic levobunolol. *Am Heart J*, Philadelphia, PA: v.127, n.3, p.689 – 90, March, 1994.

CIVAN, Mortimer M.; MACKNIGHT, Anthony D. C.: The ins and outs of aqueous humour secretion. *Exp. Eye Res.*, San Francisco, CA: v.78, n.3, p.625 – 3, March, 2004.

COULTER, Dwight B.; KEITH, James C. Jr. Blood pressure obtained by indirect measurement in conscious dogs. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.184, n.11, p.1375 – 8, June, 1984.

CROOK R.B.; RIESE K.: Beta-adrenergic stimulation of Na⁺, K⁺, Cl⁻ cotransport in fetal nonpigmented ciliary epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Rockville, MD: v.37, n.6, p.1047 – 57, May, 1996.

DAVIES, Nigel M.: Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery, *Clin Exp Pharm Phys*. London: vol.27, p.558 – 62, March, 2000.

DAY, Douglas G.; SCHACKNOW, Paul N.; WAND, Martin; SHARPE, Elizabeth D.; STEWART, Jeanette A.; LEECH, Jessica; STEWART, William. Timolol 0,5%/Dorzolamide 2% fixed combination vs timolol maleate 0,5% and unoprostone 0,15% given twice daily to patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am. J. of Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 135, p.138 – 143, 2003.

DENNIS, S. G.; SUMMERFIELD, N. J.; BOSWOOD, A. Investigation of QT-interval dispersion in the electrocardiogram of 81 dogs. *Vet Rec*, USA: v.151, p.77 – 82, July, 2002.

DICKSTEIN, Kenneth; HAPNES, Rune; TORBJORN, Aarsland. Comparison of aqueous and gellan ophthalmic timolol with placebo on the 24-hour heart rate response in patients on treatment for glaucoma. *Am. J. of Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 132, n. 5, p.626 – 32, November, 2001.

DIGGORY, Paul; CASSELS-BROWN, Andrew; VAIL, Andy; ABBEY, Linda M.; HILLMAN, Jeffry S. Avoiding unsuspected respiratory side-effects of topical timolol with cardioselective or sympathomimetic agents. *The Lancet*, London: v. 345, n.24, June, 1995.

DUFF, Geoffrey R., WATT, Andrew H., GRAHAM, Peter A., A comparison of the effects of oral nadolol and topical on intraocular pressure, blood pressure and heart rate. *Br. J. Ophthalmol*, Bristol (U.K.): v.71, p.698 – 700, 1987.

DRAGO, F.; EMMI, I.; MARINO, V. . Effects of beta-blockers association with pilocarpine on rabbit intraocular pressure and heart rate. *Pharmacol Res.*, Catania (Italy): v.35, n.4, p.299 – 302, February, 1997.

DRANCE, Stephen; CRICHTON, Andrew; MILLS, Richard P. Comparison of the effect of latanoprost 0,005% and timolol 0,5% on the calculated ocular perfusion pressure in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 125, p.585 – 92, 1998.

EDEKI, Tim I.; HE, Huanbing; WOOD, Alastair J. J. Pharmacogenetic explanation for excessive beta-blocked following timolol eye drops, potential for oral-ophthalmic drug interaction. *JAMA*, Chicago, IL: v.274, n.20, p.1611 – 3, November, 1995.

ELLIS, Philip P.; WU, Ping-Yuan; PFOFF, Davis S.; BLOEDOW, Duane C.; Effects of nasolacrimal occlusion on timolol concentrations in the aqueous humor of the human eye. *J Pharm Sci*, New York: v.81, n.3, p.219 – 20, March, 1992.

FLEISCHHAUER J.C.; MITCHELL C.H.; PETERSON-YANTORNO K.; COCA-PRADOS M.; CIVAN M. M. PGE₂, Ca²⁺ and cAMP mediate ATP activation of Cl⁻ channels in pigmented ciliary epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, Bethesda, MD: v.281, November, C614 – C23, 2001.

FOSSA, Anthony; DEPASQUALE, Michael J.; RAUNING, David; AVERY, Michael; DEREK, Leishman J. The relationship of clinical QT prolongation to outcome in the conscious dog using a beat-to-beat QT-RR interval. *J. Pharm Exp Ther*, USA: v.202, n.2, 2002.

FOX R.P, LITTMAN M.P.: Systemic Hypertension: Recognition and treatment, In: FOX, R. P. , SISSON D. , MOÏSE N. S. , *Textbook of Canine and Feline Cardiology : Principles and Clinical Practice* , 2nd. Edition, Philadelphia: WB Saunders , 1999, 955p., Cap.35, p795 – 813.

GAINS, Malcolm J.; GRODECKI, Krystyna M.; JACOBS, Robert M.; DYSON, Doris; FOSTER, Robert A. Comparison of direct and indirect blood pressure measurements in anesthetized dogs. *Can. J. Vet. Res.*, Ontario: v.59, p.238 – 40, 1995.

GELATT, Kirk N.; BROOKS, Dennis E. The Canine Glaucomas. In: GELATT, Kirk N. *Veterinary Ophthalmology*, 3 thd Ed., Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999, 2140p, Cap.21, p.701 – 702.

GELATT, Kirk N.; LAROCCA, Robert D.; GELATT, Justina K.; STRUBBE, Todd; MACKAY, Edward O. Evaluation of multiple doses of 4 and 6% timolol, and timolol combined with 2% pilocarpine in clinically normal Beagles with glaucoma. *Am. J. Vet. Res*, Florida: v.56, n.10, p.1325 – 31, October, 1995.

GELATT, Kirk N.; MACKAY, Edward O. Effect of single and multiple doses of 0,2% brimodidine tartrate in the glaucomatous Beagles. *Vet. Ophthalmol*, Meridian (USA): v.5, n.4, p.253 – 62, 2004a.

GELATT, Kirk N.; MACKAY, Edward O. Secondary glaucomas in the dog in North America. *Vet. Ophthalmol*, Meridian (USA): v.7, n.4, p.245 – 59, 2004b.

GILBERT, J.D.; OLAH, T.V.; MORRIS, M.J.; BORTNICK A.; BRUNNER, J.; The use of Stable Isotope Labeling and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry techniques to simultaneously determine the oral and ophthalmic bioavailability of timolol in dogs. *J Chromat Sci*, Illinois : v.36, p.163 – 8, April, 1998.

GUIMARÃES, Jorge Ilha; NICOLAU, José Carlos; POLANCZYK, Carisi A. Diretrizes de interpretação do eletrocardiograma de repouso. *Arq Bras Cardiol*, São Paulo: v. 80, suplemento II, p.3, 2003.

GROSS, D.R.; HAMLIN, R.L., PIPERS, F.S. Response of P-Q intervals to digitalis glycosides in the dog. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.162, n.10, p.888 – 90, May, 1973.

HAMLIN, Robert L. Relationship between PP and PQ intervals in the electrocardiogram of dogs. *Am. J. Vet. Res*, Florida: v.33, n.12, p.2441 – 5, December, 1972.

HAMLIN, Robert L.; SMITH, C. Roger. Anatomical and physiologic basis for interpretation of the electrocardiogram. *Am. J. Vet. Res*, Florida: p.701 – 8, July, 1960.

HAMLIN, Robert L; KIJTAWORNAT, Anusak; KEENE, Bruce W. How many cardiac cycles must be measured to permit accurate RR, QT, and QTc estimates in conscious dogs? *J Pharm Toxicol Met*, USA: v.50, p.103 – 8, 2004.

HANSELMAN, Beth. Melanocytic glaucoma in a cairn terrier. *Can. Vet. J.*, Gelfh (Canada): v.43, p.296 – 8, April, 2002.

HARRIS, Alon; JONESCU-CUYERS, Christian P.; KAGEMANN, Larry; NOWACKI, Elizabeth Anne; GARZOZI, Hanna; COLE, Craig; MARTIN, Bruce. Effect of dorzolamide timolol combination vs timolol 0,5% on ocular bloodflow in

patients with primary open-angle glaucoma. *Am. J. of Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 132, p.490 – 5, 2001.

HASEGAWA, Takashi; DOKI, Katsuya, YANASE, Jun. Long-term management of a glaucomatous eye in a dog treated with medical therapy alone. *J. Vet. Med. Sci*, Tokyo: v.63, n.12, p.1323 – 5, August, 2001.

HAYREH, Sohan Singh; PODHAJSKY, Patricia; ZIMMERMAN, M. Bridget. Beta-blocker eyedrop and nocturnal arterial hypotension. *Am J. Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v.128, n.3, p.301 – 9, September, 1999.

HINCHCLIFF, Kenneth W; CONSTABLE, Peter D.; FARRIS, James W.; SCHMIDT, Karin E.; HAMLIN, Robert L. Electrocardiographic characteristics of endurance-trained Alaskan sled dogs. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.211, n.9, p.1138 – 41, November, 1997.

HUNTER, James S. Jr.; McGRATH, Charles J.; THATCHER, Craig D.; REMILLARD, R.D.; McCAIN, Wilfred C. Adaptation of human oscillometric blood pressure monitors for use in dogs. *Am. J. Vet. Res*, Florida: v.51, n.9, p.1439 – 42, September, 1990.

JAMES, Ian M. Pharmacologic effects of beta-blocking agents used in the management of glaucoma. *Surv Ophthalmol (supplement)*, Brookline, MA: v. 33, p. 453 – 4, April, 1989.

JAILLON, Patrice; HECKLE, Jacqueline; WEISSENBURGER, Jacques; CHEYMOL, Georges. Comparative dromotropic activity of timolol and propranolol in anesthetized dogs. *Eur J Pharm*, Amsterdam: v.47, p.129 – 39, 1978.

JAILLON, Patrice; HECKLE, Jacqueline; WEISSENBURGER, Jacques; CHEYMOL, Georges. Effects of the β -adrenergic blocking agents propranolol and timolol on canine cardiac refractory periods. *Eur J Pharm*, Amsterdam: v.58, p.265 – 71, 1979.

KAILA, Timo; HUUPPONEN, Risto; KARHUVAARA, Sakari; HAVULA, Pekka; SCHEININ, Mika; IISALO, Esko; LOTTA, Salminen. β – Blocking effects of timolol at low plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther*, Nashville, TN: v.49, n.1, p.53 – 58, January, 1991.

KAILA, Timo; HUUPPONEN, Risto; KARHUVAARA, Sakari; IISALO, Esko. The analysis of plasma kinetics and β -receptor binding and blocking activity of timolol following its small intravenous dose. *Int J. Clin Pharm Ther Toxicol*, Turku, Finland: v. 31, n. 7, p. 351 – 7, 1993.

KALLET, Andrew J.; COWGILL, Larry D.; KASS, Philip H. Comparison of blood pressure measurements obtained in dogs by use of indirect oscillometry in a

veterinary clinic versus at home. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.210, n.5, p.651 – 4, March, 1997.

KATZ, Arnold M. Acoplamento Excitação-Contração. In: _____. *Fisiologia do Coração*, 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan S.A, 1996, 355p. Cap. 11, p.131 – 46.

_____, _____. O eletrocardiograma. In: _____. *Fisiologia do Coração*, 2ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan S.A, 1996a, 355p. Cap. 20, p.250 – 70.

KATZ, Jay L. The brimonidine study group. Brimonidine tartrate 0,2% twice daily vs timolol 0,5% twice daily: 1-year results in glaucoma patients. *Am. J. of Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 127, p.20 – 26, 1999.

KENDALL, Martin J. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. *Am J Cardiol*, Riverton, NJ: v.80, n.9B, 15J – 19J, November, 1997.

KYOAMA, Hidekazu; YOSHII, Hisashi; YABU, Hideyuki; KUMADA, Hironori, FUKUDA, Kouichi, MITANI, Setsuo; RUOSSELOT, Jean-Francois; HIROSE, Hisashi; UCHINO, Tomiya. Evaluation of QT interval prolongation in dogs with heart failure. *J. Vet. Med. Sci*, Tokyo: v.66, n.9, p.1107 – 11, 2004.

KOEHLER, NR.; ZOUVI, J.P; ACEVEDO, L.A.; SUKIENIK, B.J.; RABIN, M. An analysis of the electrocardiogram QT interval. *Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto, SP: v.37, n.1, p.27 – 9, 2004.

LAMA, Paul J.: Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: An evidence-based assessment, *Am J Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 134, n.5, p.749 – 60, November, 2002.

LE JEUNNE, C. L.; HUGUES F. C.; DUFIER J. L.; MUNERA Y.; BRINGER L.. Bronchial and cardiovascular effects of ocular topical β – antagonists in asthmatic subjects: Comparison of timolol, carteolol and metipranolol. *J. Clin Pharmacol*. New York: v. 29, p.97 – 101, 1989.

LEE, Young-Hee; KOMPELLA, Udaya B; LEE, Vincent H. L.: Systemic absorption pathways of topically applied beta-adrenergic antagonists in the pigmented rabbit, *Exp. Eye Res.*, San Francisco, CA: v.57, p.341 – 9, April, 1993.

LEFKWITZ, Robert J.; HOFFMAN, Brian B. Catecolaminas, Drogas Simpaticomiméticas e Antagonistas dos Receptores Adrenérgicos. In: GOODMAN, Alfred G., MOLINOFF, Perry B., RUDDON, Raymond W., HARDMAN, Joel G., LIMBIRD, Lee E. *As Bases Farmacológicas da*

Terapêutica, 9ª ed., Rio de Janeiro: McGraw-hill Interamericana Editores AS de CV, 1996. 1436p. Cap.10, p.170 – 4.

LEFKWITZ, Robert J.; HOFFMAN, Brian B.; TAYLOR, Palmer. Neurotransmissão. In: GOODMAN, Alfred G., MOLINOFF, Perry B., RUDDON, Raymond W., HARDMAN, Joel G., LIMBIRD, Lee E. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9ª ed., Rio de Janeiro: McGraw-hill Interamericana Editores AS de CV, 1996. 1436p. , Cap.6, p.79 – 101.

LICHTER, Paul R. ; MOROI, Sayoko E. Farmacologia Ocular. In: GOODMAN, Alfred G., MOLINOFF, Perry B., RUDDON, Raymond W., HARDMAN, Joel G., LIMBIRD, Lee E. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 9ª ed., Rio de Janeiro: McGraw-hill Interamericana Editores AS de CV, 1996. 1436p. Cap.65, p.1201 – 1220.

LOPÉZ, José Manuel Rubin; NAVA, Sergio Hevíá; BAYÓN, Andrés Veganzones; ÁLVAREZ, Vicente Barriales. Estudio Del bloqueo auriculoventricular secundario a betabloqueantes oculares tópicos. *Rev. Esp. Cardiol*, Madrid: v.52, p.532, 1999.

MAEHARA, S.; ONO, K.; ITO, N.; TSUZUKI, K.; SENO, T.; YOKOYAMA, T.; YAMASHIRA, K.; IZUMISAWA, Y.; KOTANI, T. Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. *Vet Ophthalmol*, Meridian (USA): v.7, n.3, p.147 – 150, 2004.

MALIK, M.; FÄRBOM, P; BATCHVAROV, V.; HNATKOVA, K.; CAMM, A.J. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*, USA: v.87, p.220 – 8, 2002.

MATSUNAGA, Toshiyuki; TAKESHI, Mitsui; TAKUMA, Harada; INOKUMA, Masanori; MURANO, Hiroyuki; SHIBUTANI, Yasunori. QT correct for heart rate relation between QT and RR intervals in beagles dogs. *J Pharm Toxicol Met*, USA: v.38, n.4, p.201 – 9, December, 1997.

McALAUGHLIN, Charles W.; PEART, David ; PURVES, Robert D; CARRÉ, David A.; PETERSON-YANTORNO, Kim; MITCHELL, Claire H.; MACNIGHT, Anthony D. C.; CIVAN, Mortimer M. Timolol may inhibit aqueous humor secretion by cAMP-independent action on ciliary epithelial cells, *Am J Physiol Cell Physiol*, Bethesda, MD: v.281, C865 – C75, September, 2001.

MEURS, Kathryn M.; MILLER, Mathew W.; SLATER, Margaret R. Comparison of the indirect oscillometric and direct arterial methods for blood pressure measurements in anesthetized dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc*, Lakewood, CO: v.32, p.471 – 5, November/December, 1996.

MILLER, Paul. Glaucoma: Diagnosis and therapy. In: THE 25th ANNUAL WALTHAM/OSU SYMPOSIUM SMALL ANIMAL OPHTHALMOLOGY, 2001, USA. *Library*. USA: Veterinary Information Network, 2001. Disponível em: www.vin.com. Acesso em: 04 dez. 2004.

MIYAZAKI, Hiroyasu; TAGAWA, Masahiro. Rate-correction techniques for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagles dogs. *Exp. Anim*, Tokyo: v.51, n.5, p.465 – 75, 2002.

MIYAZAKI, Hiroyasu; YOSHIDA, Mutsumi; SAMURA, Keiji; MATSUMOTO, Hiroyoshi; IKEMOTO, Fumihiko; TAGAWA, Masahiro. Ranges of diurnal variations and pattern of body temperature, blood pressure and heart rate in laboratory beagles dogs. *Exp. Anim*, Tokyo: v.51, n.1, p.95 – 8, 2002.

MISHINA, Mika; WATANABE, Toshifumi; MATSUOKA, Seiji; SHIBATA, Kumiko; FUJII, Kouichi; MAEDA, Hiroto; WAKAO, Yoshito. Diurnal variations of blood pressure in dogs. *J. Vet. Med. Sci*, Tokyo: v.61, n.6, p.643 – 7, 1999.

MISHINA, Mika; WATANABE, Toshifumi; FUJII, Kouichi; MAEDA, Hiroto; WAKAO, Yoshito; TAKAHASHI, Mitsugi. A clinical evaluation of blood pressure through non-invasive measurement using the oscillometric procedure in conscious dogs. *J. Vet. Med. Sci*, Tokyo: v.59, n.11, p.989 – 93, 1997.

MOUILLÉ, Paule; SCHMITT, Henri; CHEYMOL, Georges; GAUTIER, Etienne. Cardiovascular and β -adrenergic blocking effects of timolol. *Eur J Pharm*, Amsterdam: v.35, p.235 – 43, 1976.

MUCHA C.J., CAMACHO A. A. Determinação da pressão arterial. In: BELERENIAN G.C., MUCHA C.J., CAMACHO A. A.: *Afeções Cardiovasculares em Pequenos Animais*, 1^a ed., São Caetano do Sul, SP: Interbook, 2003, 327p., Cap.7, p.68 –71.

MUIR, William W.; HAMLIN, Robert L.; Respiratory fluctuations in durations of phases of ventricular systole in the dog. *Am. J. Vet. Res*, Florida: v.34, n.5, p.647 – 52, May, 1973.

MUIR, W.W.; WADE, A.; GROSPITCH, B. Automatic noninvasive sphygmomanometry in horses. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v. 182, n.11, p.1213 – 33, June, 1983.

NAHAS, Kamil; GEFFRAY, Brigitte. QT interval measurement in the dog: Chest versus limb leads. *J Pharm Toxicol Met*, USA: v.50, p.201 – 7, 2004.

NASCIMENTO, M.C.V.A.; XAVIER, C.C; GOULART, E.M.A. Arterial blood pressure of term newborns during the first week of life. *Braz. J. Med. Biol. Res*. Ribeirão Preto, SP: v. 35, n.8, p.905 – 11, 2002.

NATHANSON, James A. Adrenergic regulation of intraocular pressure: Identification of beta-2-adrenergic-stimulated adenylate cyclase in ciliary process epithelium, *Med Sciences*, New York: v. 77, n.12, p.7420 – 4, December, 1980.

NELSON, Wendy L.; FRAUNFELDER, Frederick T.; SILLS, Judith M.; ARROWSMITH, Janet B.; KURITSKY, Joel N.. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978 – 1985. *Am J Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v.102, n.5, p.606 – 11, November, 1986.

NETLAND, Peter A.; LANDRY, Theresa; SULLIVAN, Kenneth; ANDREW, Russell; SILVER, Lewis; WEINER, Alan; MALLICK, Sushanta; DICKERSON, Jaime; BERGAMAINI, M.V.W.; ROBERTSON, S.M.; DAVIS, Alberta A. The Travaprost Study Group. Travaprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am. J. of Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 132, p.472 – 84, 2001.

NORDMANN, Jean-Philippe; MERTZ, Beat; YANNOULIS, Natalia C.; SCHWENNINGER, Christine; KAPIK, Barry; SHAMS, Naveed. The unoprostone monotherapy study group. A double-masked randomized comparison of the efficacy and safety of unoprostone with timolol and betaxolol in patients with primary open-angle glaucoma including pseudoexfoliation glaucoma or ocular hypertension. 6 month data. *Am. J. of Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 133, p.01 – 10, 2002.

NIÑO, J.; TAHVANAINEN, K.; UUSILATO, H; TURJANMAA, V.; HUTRI-KÄHÖNEN, KAILA, T; ROPO, A.; KUUSELA, T.; KÄHÖNEN, M. Cardiovascular effects of ophthalmic 0,5% timolol aqueous solution and 0,1% timolol hydrogel. *Clin Physiol and Func Im*, Copenhagen: v. 22, n.4, p.271 – 8, 2002.

OGUCHI, Yoko; HAMLIN, Robert L. Duration of QT interval in clinically normal dogs. *Am. J. Vet. Res*, Florida: v.54, n.12, p.2145 – 44, December, 1993.

OGUCHI, Yoko; HAMLIN, Robert L. Rate of QT interval in response to sudden change in the heart rate in dogs. *Am. J. Vet. Res*, Florida: v.55, n.11, p.1618 – 23, November, 1994.

OSBORNE N.N.; WOOD J. P. M.; CHILDLLOW G.; CASSON R.; DeSANTIS L.; SCHMIDT K.G. Effectiveness of levobetaxolol and timolol at blunting retinal ischaemia is related to their calcium and sodium blocking activities: relevance to glaucoma, *Brain Res Bull*, London: v.62, p.525 – 8, 2004.

PEDERSEN, Karen M.; BUTLER, Michael A.; ERSBOLL, Annette K.; PEDERSEN, Henrik D. Evaluation of an oscillometric blood pressure monitor for use in anesthetized cats. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.221, n.5, p.646 – 50, September, 2002.

PERCICOT, C.L.; SCHENELL, C.R.; DEBON, C.; HARITON, C. Continuous intraocular pressure measurement by telemetry in alpha-chymotrypsin-induced glaucoma model in the rabbit: Effects of timolol, dorzolamide, and epinephrine. *J.P.M. (Journal of Pharmacology and Methods)*, London: v. 36, p.223 – 8, August, 1996.

PITZALIS, Maria Vittoria; MASTROPASQUA, Fipippo; MASSARI, Francesco; PASSANTINO, Andrea; TOTARO, Paolo; FORLEO, Cinzia; RIZZON, Paolo. β -blocker effects on respiratory sinus arrhythmia and baroreflex gain in normal subjects. *Chest*, Illinois: v.114, p.185 – 91, July, 1998.

PRATA, João A. Jr.; PRATA, João A. Comparação do volume da gota e custo do tratamento dos genéricos de maleato de timolol 0,5%. *Arq. Brás. Oftalmol.*, São Paulo: v.67, p.419 – 22, 2004.

REGNIER, Alain. Clinical ophthalmic pharmacology and therapeutics. In: GELATT, Kirk N. *Veterinary Ophthalmology*, 3 thd Ed., Baltimore, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999, 2140p, Cap.8, part II, p.318 – 54.
SAWYER, Donald C; GUIKEMA, Audra H.; SIEGEL, Erin M. Evaluation of a new oscillometric blood pressure monitor in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet. Anaesth Analg.* Oxford (UK):v. 31, p.27 – 39, 2004.

SHANKS, Robin. Clinical pharmacology of vasodilatory β -blocking drugs. *Am H J*, New York: v.121, n.3, part.2,p.1006 – 11, March, 1991.

SCHMID, Katrina L.; ABBOTT, Meredith; HUMPHRIES, Michelle; PYNE, Kylie; WILDSEET, Christine F. Timolol lowers intraocular pressure but does not inhibit the development of experimental myopia in chick. *Exp. Eye Res.*, San Francisco, CA: v.70, p.659 – 66, January, 2000.

SCHMITT, Claude J.; LOTTI, Victor J.; LeDOUAREC, Jean C.; Penetration of timolol into the rabbit eye. *Arch Ophthalmol.* New York: v.98, p.547 – 51, March, 1980.

SCHUMAN, Joel S. Effects of systemic β -blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. *Ophthalmol*, New York: v.107,n.6, p.1171 – 7, June, 2000.

SCHROPE, Donald P.; FOX, Philip R.; HAHN, Allen W.; BOND, Betsy; ROSENTHAL, Steven. Effect of electrocardiograph frequency filters on P-QRS-T amplitudes of the feline electrocardiogram. *Am. J. Vet. Res*, Florida: v.56, n.11, p.1534 – 40, November, 1995.

SHARIFI, Mohsen; KOCH, Michael; STEELE, Robert J.; ADLER, Dale; POMPILI Vincent J.; SOPKO, Joseph. Third degree AV block due to ophthalmic timolol solution. *Int. J. Cardiol*, Sydney: v.80, p.257 – 9, May, 2001.

SPANGLER, W.L.; GRIBBLE, D.H.; WEISER, M.G. Canine hypertension: A review. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.170, n.9, p.995 – 8, May, 1977.

SPONSEL, William E.; TERRY, Stuart.; KHUU, Huy D.; LAM, Kwok-wai.; FRENZEL, Hoyt. Periocular accumulation of timolol and betaxolol in glaucoma patients under long-term therapy, *Surv of Ophthalmol*, Brookline, MA: v.43, supplement 1, p.S210 – 3, June, 1999.

STEPIEN, Rebecca L.; RAPOPORT, Gregg S. Clinical comparison of three methods to measure blood pressure in nonsedated dogs. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.215, n.11, p.1623 – 8, December, 1999.

STEWART, William C.; STEWART, Jeanette A.; JACKSON, Angi L. Cardiovascular effects of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. *Acta Ophthalmol Scand*, Malmö, (Sweden): v.80, p.277 – 81, 2002a.

STEWART, William C.; STEWART, Jeanette A.; CROCKETT, Steve; KUBILUS, Christine; BROWN, Alison, SHAMS, Naveed. Cardiovascular effects of unoprostone 0,15%, timolol 0,5% and placebo in healthy adults during exercise using a treadmill test. *Acta Ophthalmol Scand*, Malmö, (Sweden): v.80, p.272 – 6, 2002b.

STEWART, William; DAY, Douglas G.; SHARPE, Elizabeth D.; DUBINER, Harvey B.; HOLMES, Keri T.; STEWART, Jeanette A. Efficacy and safety of timolol solution once daily vs timolol gel added to latanoprost. *Am. J. of Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v. 128, p.692 – 6, 1999.

STILLITANO, Iane G.; TENÓRIO, Abel; CARDOSO, Getúlio; RIBEIRO, Marco Pólo; FIGUEIROA, José Natal. Custo do tratamento de drogas antiglaucomatosas: Latanoprost. Travoprost, brimatoprost e unoprostona isopropílica. *Arq. Brás. Oftalmol.*, São Paulo: v.66, p.859 – 64, 2003.

TAKAHASHI, Hakuo; MASAKI, Hiroya; KOMIYAMA, Yutaka; MASUDA, Midori; NISHIMURA, Masato. Effect of vasodilatory beta-adrenoceptor blockers on cardiovascular haemodynamics in anaesthetized rats. *Clin Exp Pharm Phys*, Tokyo: v.29, p.198 – 203, 2002.

TILLEY, L.P. Basic canine and feline electrocardiography. *Can. Vet. J.*, Gelp (Canada): v.22, p.23 – 4, January, 1981.

TILLEY L.P.: Generation of the electrocardiogram: Basic principles. In: _____. *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography : Interpretation and Treatment*, 3 thd Ed., Malvern, USA: Lea and Febiger, 1992a, 470p., Cap.01, p01 – 20.

_____; Principles of electrocardiographic recording. In: _____, 1992b, 470p., Cap.02, p21 – 39.

_____; The approach to the electrocardiogram. In: _____, 1992c, 470p., Cap.03, p40 – 55.

TOCCO, D.J.; DUNCAN, A. E. W.; DELUNA, F.A.; HUCKER, H.B.; GRUBER, V.F.; VANDENHEUVEL, W. J.A. Physiological disposition and metabolism of timolol in man and laboratory animals. *Drugs Met Dis, USA*; v.3, n.5, p.361 – 70, 1975.

TRIOLA, M. F. In: *Introdução à Estatística. 7ª Edição*, Rio de Janeiro : LTC Editora, 1999, 409p.

UMETSUKI, Megumi H.; KOTEGAWA, Tsutomu; NAKAMURA, Koichi, NAKANO, Shigeyuki; NAKATSUKA, Kazuo. Temporal variation in the effects of ophthalmic timolol on cardiovascular and respiratory functions in healthy men. *J. Clin Pharmacol*, New York: v. 37, p. 58 – 63, 1997.

URTTI, Arto; PIPKIN, James D.; RORK, Gerald; SENDO, Toshiaki; FINNE, Ulla; REPTA, A.J. Controlled drug delivery devices for experimental ocular studies with timolol. 2. Ocular and systemic absorption in rabbits. *Int. J. Pharmac*, London: v.61, p.241 – 9, 1990.

URTTI, Arto; ROUHIAINEN, Harr; KAILA, Timo; SAANO, Veyo. Controlled ocular timolol delivery: Systemic absorption and intraocular pressure effects in humans. *Pharmac Res*, Rockville, MD: v.11, n.9, p.1278 – 82, 1994.

VAIDERGORN, Paulo Gelman; MALTA, Roberto Freire Santiago; BORGES, Adriana Silva et al. Técnica da instilação de colírios em pacientes portadores de glaucoma crônico. *Arq. Bras. Oftalmol.*, São Paulo: v.66, n.6, p.865 – 9, nov./dez., 2003.

VALTONEN, Maija; ERIKSON, Lea M. The effect of cuff width on accuracy of indirect measurement of blood pressure in dogs. *Res. Vet. Sci*, London: v.II, p.358 – 62, 1970.

VAN DER WATER, A.; VERHEYEN, J.; XHONNEUX, R; RENEMAN, S. An improved method to correct the QT interval of the electrocardiogram for changes in heart rate. *J Pharm Met*, London: v. 22, p.207 – 17, 1989.

VAN DER WOERDT, Alexandra; WILKIE, David A.; GILGER, Brian C.; STRAUCH, Stephen M.; ORCZEK, Shaw. Effect of single and multiple dose 0,5% timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in female horses. *Vet Ophthalmol*, Meridian (USA): v.3, p.165 – 8, 2000.

VINCENT, I.C.; MICHELL, A.R. Relationship between blood pressure and stress-prone temperament in dogs. *Physiol Behav*, London: v.60, n.1, p.135 – 8, 1996.

VINCENT, I.C.; MICHELL, A.R.; LEAHY, R.A. Non – invasive measurement of arterial blood pressure in dogs: A potential indicator for the identification of stress. *Res. Vet. Sci*, London: v. 54, p.195 – 201, 1993.

WALDOCK, Andrew; SNAPE, J.; GRAHAM, C.M. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients, *Br. J. Ophthalmol*, Bristol (U.K.): v.84, p.710 – 3, February, 2000.

WEISER, M.G.; SPANGLER, W.L.; GRIBBLE, D.H. Blood Pressure measurement in the dog. *JAVMA*, Schaumburg, IL: v.171, n.4, p.364 – 8, August, 1977.

WHIKEHART D.R.; MONTGOMERY B.; SORNA D.H. The inhibition of Na, K-ATPase and Mg-ATPase by timolol maleate in cultured non-pigmented epithelial cells of the ciliary body, *J Ocul Pharmacol*, New York: v.8, n.2, p.107 – 14, 1992 (summer).

WILKIE, David A. Glaucoma. In: Bichard, J. Sttphen; Sherding, Robert G. *Manual Saunders: Clínica de pequenos animais*. 1ª Ed. São Paulo: Editora Rocca Ltda, 1998, 1591p., Seção 11, Cap. 6, p.1361.

WILKIE, David A.; LATIMER, Claire A. Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, Florida: v.52, n.3, p.432 – 5, March, 1991a.

WILKIE, David A.; LATIMER, Claire A. Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in cats. *Am. J. Vet. Res.*, Florida: v.52, n.3, p.436 – 40, March, 1991b.

YAMAMURA, Kenzo; SASAKI, Hitoshi; NAKASHIMA, Mikiro; ICHIKAWA, Masataka; MUKAI, Takahiro; NISHIDA, Koyo; NAKAMURA, Junzo. Characterization of ocular pharmacokinetics of beta-blockers using a diffusion model after instillation. *Pharmac Res*, Rockville, MD: v.16, n.10, p.1596 – 1601, 1999.

ZABEL, Ralph W.; MacDONALD, Ian M.. Sinus arrest associated with betaxolol ophthalmic drops. *Am. J. Ophthalmol*, Jacksonville, FL: v.104, n.4, p.431, October, 1987.

ZIMMERMAN, Thom J.; KOONER, Karanjit S.; MORGAN, Keith S. Safety and efficacy of timolol in pediatric glaucoma. *Surv. Ophthalmolol*, Brookline, MA: v.28, supplement, p.262 – 4, December, 1983.

8 OBRAS CONSULTADAS

ABREU, Estela dos Santos; TEIXEIRA, José Carlos Abreu. *Apresentação de trabalhos monográficos de conclusão de curso*. 7ª edição (revisada), Niterói, RJ: Editora da Universidade Federal Fluminense, Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação, 2004, 87p.

9 APÊNDICES

9.1 ILUSTRAÇÕES



Figura 32: Fármacos utilizados para os tratamentos com solução de placebo (esquerda) e solução oftálmica de maleato de timolol 0,5% (direita).



Figura 33: instilação da solução oftálmica no espaço conjuntival inferior de um animal, durante o experimento.



Figura 34: Eletrocardiógrafo monocanal utilizado durante o experimento.



Figura 35: Posicionamento dos eletrodos num cão em decúbito lateral direito. Nota-se a tranquilidade do animal devido à adaptação ao procedimento.



Figura 36: Monitor multiparamétrico com função de mensuração de pressão arterial indireta por oscilometria.

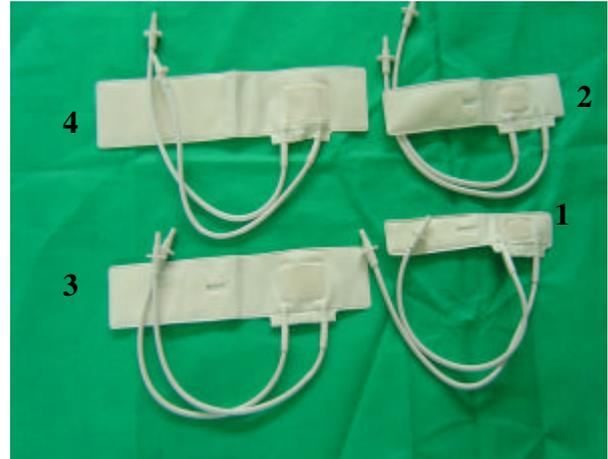


Figura 37: Manguitos neonatais usados no experimento (numeração de um a quatro equivale ao tamanho padronizado pela marca Dixtal®).



Figura 38: Cauda do cão previamente tricotomizada para colocação do manguito.



Figura 39: Posicionamento do manguito na base da cauda de um cão durante o experimento.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)