

ENYR SARAN ARCIERI

**EFEITOS DOS ANÁLOGOS DA PROSTAGLANDINA
SOBRE A BARREIRA HEMATO-AQUOSA,
PRESSÃO INTRA-OCULAR, HIPEREMIA CONJUNTIVAL
E BARREIRA HEMATO-RETINIANA DE PACIENTES
GLAUCOMATOSOS PSEUDOFÁCICOS OU AFÁCICOS**

CAMPINAS

2005

ENYR SARAN ARCIERI

**EFEITOS DOS ANÁLOGOS DA PROSTAGLANDINA
SOBRE A BARREIRA HEMATO-AQUOSA,
PRESSÃO INTRA-OCULAR, HIPEREMIA CONJUNTIVAL
E BARREIRA HEMATO-RETINIANA DE PACIENTES
GLAUCOMATOSOS PSEUDOFÁCICOS OU AFÁCICOS**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas,
área de Oftalmologia*

ORIENTADOR: PROF. DR. VITAL PAULINO COSTA

CAMPINAS

2005

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Ar26e	Arcieri, Enyr Saran Efeitos dos análogos da prostaglandina sobre a barreira hemato-aquosa, pressão intra-ocular, hiperemia conjuntival e barreira hemato-retiniana de pacientes glaucomatosos pseudofácicos ou afácicos. / Enyr Saran Arcieri. Campinas, SP : [s.n.], 2005. Orientador : Vital Paulino Costa Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Afacia. 2. Pseudofacia. 3. Lipídios . 4. Barreira hemato-aquosa. 5. Pressão intra-ocular. 6. Edema macular cistóide. 7. Prostaglandinas F. I. Costa, Vital Paulino. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título. (Slp/fcm)
-------	--

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Vital Paulino Costa

Membros:

Prof. Dr. Vital Paulino Costa

Prof. Dr. Ralph Cohen

Prof. Dr. Flávio Jaime Rocha

Dr. José Paulo Cabral Vasconcellos

Profa. Dra. Marilisa Nano Costa

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 18/07/2005

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Rogério e Marilza**, exemplos de vida, a quem devo minha formação,
pelo carinho, apoio e incentivo constantes.*

*Ao meu irmão **Rafael**, pela amizade e por seu exemplo de honestidade.*

*À minha avó, **Benedita**, pela alegria do convívio em família.*

*À minha noiva **Adriana**, pela ajuda e compreensão em
mais esta etapa de minha formação.*

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo financiamento do estudo (2001/09520-0), que permitiu a aquisição do *laser flare meter*.

Ao **Prof. Dr. Vital Paulino Costa**, meu amigo e mentor, exemplo de liderança, orientador desta tese, exemplo de dedicação ao trabalho, responsável pela maior parte de minha formação profissional, pelo constante estímulo e apoio neste nosso estudo;

Ao **Prof. Dr. Newton Kara-José**, ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Leite Arieta** e à **Profa. Dra. Edméa Rita Temporini**, por nos proporcionarem um ambiente acadêmico harmonioso, favorecendo a dedicação à pesquisa;

Aos **professores e amigos do Departamento de Oftalmologia da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP e da Universidade Federal de Uberlândia – UFU**, pelo auxílio em minha contínua especialização;

Aos queridos colegas **Dr. José Paulo Cabral Vasconcellos**, **Luciana Bernardi**, **Rodrigo Rezende Avelino** e **Dr. Rui Barroso Schimiti**, pelo companheirismo e pela amizade;

Aos estagiários do **Setor de Glaucoma da UNICAMP**, **Alessandro Santana**, **Fabiano Nunes Rocha** e **Gustavo Guapo**, pelo valioso auxílio para elaboração deste trabalho;

Ao **Prof. Dr. Heyder Diniz Silva**, da Universidade Federal de Uberlândia, pelo auxílio e pela orientação na análise estatística;

Ao **Prof. Magno Antônio Ferreira**, da Universidade Federal de Uberlândia, pelo auxílio e pela orientação na avaliação dos exames de angiofluoresceinografia;

Aos **médicos e funcionários do Departamento de Oftalmologia da UNICAMP**, aos **funcionários do Setor de Pós-Graduação**, enfim, a todas as pessoas envolvidas direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho;

Às **pessoas** que, voluntariamente, disponibilizaram-se para se submeterem ao processo de coleta e análise dos dados constantes desta pesquisa;

Aos **meus amigos e familiares**, pelo respeito à minha dedicação incondicional ao trabalho

meus sinceros agradecimentos.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xxxix</i>
ABSTRACT.....	<i>xlili</i>
1- INTRODUÇÃO.....	47
1.1- Prostaglandinas.....	49
1.2- Efeitos oculares.....	53
1.3- Mecanismo de ação.....	57
1.4- Análogos da prostaglandina usados como hipotensores oculares.....	60
1.4.1- Unoprostona.....	63
1.4.2- Latanoprosta.....	64
1.4.3- Travoprostá.....	66
1.4.4- Bimatoprostá.....	67
1.5- Efeitos colaterais dos análogos da prostaglandina.....	70
1.6- Barreira hemato-aquosa.....	73
1.7- Avaliação da barreira hemato-aquosa.....	75
1.8- Barreira hemato-retiniana.....	79
1.9- Justificativa.....	81
1.10- Objetivos.....	82
2- MATERIAL E MÉTODOS.....	83
2.1- Amostra.....	85

2.1.1- Critérios de inclusão para os indivíduos que receberam análogos da prostaglandina.....	85
2.1.2- Critérios de exclusão para os indivíduos que receberam análogos da prostaglandina.....	86
2.1.3- Grupo controle.....	87
2.1.4- Randomização.....	88
2.2- Fornecimento dos medicamentos.....	89
2.3- Mascaramento.....	89
2.4- Intervenções ou procedimentos de observação.....	90
2.4.1-. Medida da acuidade visual.....	91
2.4.2- Biomicroscopia do segmento anterior.....	91
2.4.3- Medida do <i>flare</i>	92
2.4.4- Medida da pressão intra-ocular.....	94
2.4.5- Medida da hiperemia conjuntival.....	95
2.4.6- Angiofluoresceinografia.....	95
2.4.7- Avaliação do disco óptico.....	97
2.4.8- Oftalmoscopia binocular indireta.....	97
2.5- Análise estatística.....	97
2.6- Poder do estudo.....	98
2.7- Aspectos éticos.....	98
3- RESULTADOS.....	99
3.1- Participantes do estudo.....	101

3.2- Dados demográficos.....	101
3.3- Flare.....	103
3.4- Edema macular cistóide.....	106
3.5- Pressão intra-ocular.....	111
3.6- Hiperemia conjuntival.....	115
4- DISCUSSÃO.....	119
4.1- Efeito hipotensor.....	121
4.2- Hiperemia conjuntival.....	123
4.3- Barreira hemato-aquosa.....	125
4.4- Edema macular cistóide.....	129
5- CONCLUSÕES.....	137
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	141
7- ANEXOS.....	161
Anexo 1- Protocolo de pesquisa utilizado durante a realização do estudo.....	163
Anexo 2- Declaração de aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética em Pesquisa – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.....	165
Anexo 3- Termo de consentimento livre e esclarecido apresentado aos pacientes, previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.....	167
Anexo 4- Identificação, idade, sexo, raça, olho e tipo de medicamento utilizado em cada participante do estudo.....	171

Anexo 5- Identificação, relação escavação/disco, diagnóstico, número de cirurgias prévias, intervalo entre a cirurgia de catarata e o início do estudo, estado do cristalino e da cápsula posterior em todos os participantes do estudo.....	175
Anexo 6- Valores do <i>flare</i> (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com unoprostona durante todo o estudo.	179
Anexo 7- Valores do <i>flare</i> (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com latanoprostá durante todo o estudo.....	181
Anexo 8- Valores do <i>flare</i> (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com bimatoprostá durante todo o estudo.....	183
Anexo 9- Valores do <i>flare</i> (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com travoprostá durante todo o estudo.....	185
Anexo 10- Valores do <i>flare</i> (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com placebo durante todo o estudo.....	187
Anexo 11- Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com unoprostona durante todo o estudo.....	189
Anexo 12- Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com latanoprostá durante todo o estudo.....	191
Anexo 13- Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com bimatoprostá durante todo o estudo.....	193
Anexo 14- Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com travoprostá durante todo o estudo.....	195
Anexo 15- Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com placebo durante todo o estudo.....	197
Anexo 16- Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com unoprostona durante todo o estudo.....	199

Anexo 17- Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com latanoprosta durante todo o estudo.....	201
Anexo 18- Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com bimatoprosta durante todo o estudo.....	203
Anexo 19- Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com travoprosta durante todo o estudo.....	205
Anexo 20- Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com placebo durante todo o estudo.....	207
Anexo 21- Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com unoprostona durante todo o estudo.....	209
Anexo 22- Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com latanoprosta durante todo o estudo.....	211
Anexo 23- Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com bimatoprosta durante todo o estudo.....	213
Anexo 24- Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com travoprosta durante todo o estudo.....	215
Anexo 25- Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com placebo durante todo o estudo.....	217

°C	graus Celsius
≥	maior que ou igual a
>	maior que
±	mais ou menos
®	marca registrada
≤	menor que ou igual a
<	menor que
µg	micrograma
µw	microwatt
%	por cento
AINE	antiinflamatórios não esteróides
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANOVA	análise de variância
AFG	angiofluoresceinografia
BHA	barreira hemato-aquosa
BHR	barreira hemato-retiniana
CA	câmara anterior
CD	conta dedos
CPSD	<i>corrected pattern standard deviation</i>
DP	desvio padrão
EMC	edema macular cistóide

ESA	Enyr Saran Arcieri
E.U.A.	Estados Unidos da América
FAP	fator de agregação plaquetária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
p/msec	fótons por milissegundos
GHT	<i>glaucoma hemifield test</i>
GPAA	glaucoma primário de ângulo aberto
g	grama
HETE	ácido hidroxicicosatetraenóico
HPETE	ácido hidroperoxieicosatetraenóico
HO	hipertensão ocular
LIO	lente intra-ocular
LT	leucotrieno
l	litro
logMAR	logaritmo do mínimo ângulo de resolução
MAF	Magno Antônio Ferreira
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
ml	mililitro
min	minuto
MM	movimento de mãos
nm	nanômetro
nmol	nanomol

ND	não disponível
n	número
pág(s)	página(s)
PSD	<i>pattern standard deviation</i>
PIO(s)	pressão(ões) intra-ocular(es)
p	probabilidade
PGL₂	prostaciclina
PG(s)	prostaglandina(s)
SITA	<i>Swedish Interactive Threshold Algorithm</i>
TX	tromboxano
vs.	versus

	Pág.
Tabela 1 Equivalência entre medidas de acuidade visual na escala decimal e utilizando o logaritmo do mínimo ângulo de resolução (logMAR).....	91
Tabela 2 Comparação dos dados demográficos (idade, sexo e raça) e das características clínicas (relação escavação/disco, tipo de glaucoma, média do número de cirurgias intra-oculares prévias, presença/ausência de lente intra-ocular, estado da cápsula posterior e intervalo entre a cirurgia de catarata e o início do estudo) dos indivíduos participantes do estudo de acordo com o tratamento recebido.....	102
Tabela 3 Comparação dos valores médios do <i>flare</i> (p/msec) de cada grupo em cada intervalo durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais, de acordo com o tratamento recebido (média $\pm$ DP).....	104
Tabela 4 Correlação entre média do <i>flare</i> e <i>status</i> da cápsula posterior de acordo com o tratamento recebido.....	106
Tabela 5 Comparação das médias da acuidade visual (logMAR) de cada grupo em cada intervalo durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais (média $\pm$ DP).....	111
Tabela 6 Comparação das pressões intra-oculares médias (mmHg) de cada grupo em cada intervalo durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais (média $\pm$ DP).....	112
Tabela 7 Redução média da pressão intra-ocular em mmHg (absoluta e percentual) de cada grupo ao longo dos seis meses de seguimento (média $\pm$ DP).....	114
Tabela 8 Médias do grau de hiperemia conjuntival de cada grupo observadas durante o estudo (média $\pm$ DP).....	116
Tabela 9 Grau máximo de hiperemia conjuntival observada em cada grupo durante o estudo, de acordo com o tratamento recebido.....	118

	<i>Pág.</i>
Figura 1 Diagrama resumido dos mediadores derivados de fosfolipídios e suas ações, com os locais de atuação de agentes antiinflamatórios.....	50
Figura 2 Estrutura química do ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico (ácido araquidônico).....	51
Figura 3 Letras que representam as séries de prostaglandinas, de A a H, dependendo do substituto existente no ciclopentano e se há presença de dupla ligação.....	52
Figura 4 Estrutura química da PGF _{2α} , que é derivada do ácido araquidônico.....	54
Figura 5 Estrutura química da PGF _{2α} (à esquerda) e do isopropil-éster da PGF _{2α} (à direita), demonstrando o grupo éster que substituiu a hidroxila ao final da cadeia alfa.....	56
Figura 6 Esquema ilustrando através de setas as duas vias de drenagem do humor aquoso (convencional e úveo-escleral), bem como a relação entre as estruturas oculares próximas.....	58
Figura 7 Estrutura da qual derivam os análogos da prostaglandina, composta por um núcleo de 21 carbonos, um anel pentila com duas hidroxilas, uma cadeia alfa e uma cadeia ômega inferior.....	60
Figura 8 Análogos da prostaglandina disponíveis no mercado.....	61
Figura 9 Estrutura química do isopropil éster PGF _{2α} e dos análogos da prostaglandina disponíveis no mercado.....	62

Figura 10	Esquema ilustrando os componentes e o método de avaliação do <i>flare</i> utilizado pelo <i>laser flare meter</i> KOWA FM-500.....	77
Figura 11	Lubrificante ocular (duasorb – Lacrima [®]) que apresenta como conservante o cloreto de benzalcônio.....	88
Figura 12	Formato dos frascos dos colírios utilizados no estudo, sem a presença da etiqueta original de identificação com o nome dos mesmos.....	90
Figura 13	<i>Laser flare meter</i> KOWA FM-500 (KOWA Co Ltd, Tokyo).....	92
Figura 14	Área de atuação do laser, demonstrando a janela óptica, para quantificar o <i>flare</i> no humor aquoso.....	93
Figura 15	Exemplo do impresso de exame realizado no aparelho <i>laser flare meter</i> FM-500, onde consta a data da realização do exame, o horário, o número de medidas realizadas, o valor do erro de alinhamento em porcentagem, o valor do flare, os dois valores excluídos (maior e menor valor, caracterizados pela presença do símbolo * ao lado da medida), a média e o desvio-padrão das cinco medidas do flare utilizadas.....	94
Figura 16	Fotografias utilizadas para classificação da hiperemia conjuntival, dividida em quatro graus: Grau 0 (nenhuma), Grau 1 (leve), Grau 2 (moderada) e Grau 3 (intensa).....	95
Figura 17	Retinógrafo utilizado para realização da angiofluoresceinografia.....	96
Figura 18	Fluxo dos pacientes durante o estudo.....	101
Figura 19	A- Presença de edema macular cistóide observado um mês após início do tratamento com latanoprost (paciente 18 – LPS). B- Resolução do edema macular cistóide após interrupção do tratamento com latanoprost e uso de diclofenaco por um mês.....	108

Figura 20	A- Presença de edema macular cistóide observado dois meses após início do tratamento com bimatoprost (paciente 41 – SCS). B- Resolução do edema macular cistóide após interrupção do tratamento com bimatoprost e uso de diclofenaco por um mês.....	109
Figura 21	A- Presença de edema macular cistóide observado um mês após início do tratamento com travoprost (paciente 60 – AF). B- Resolução do edema macular cistóide após interrupção do tratamento com travoprost e uso de diclofenaco por um mês.....	110

	<i>Pág.</i>
Gráfico 1 Média do flare (p/msec) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.....	105
Gráfico 2 Médias das pressões intra-oculares (mmHg) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.....	113
Gráfico 3 Média do grau de hiperemia conjuntival de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.....	116
Gráfico 4 Distribuição dos valores médios do flare e do grau de hiperemia conjuntival medidos ao longo dos seis meses de seguimento em todos os indivíduos.....	118

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi investigar os efeitos das soluções de bimatoprost a 0,03%, de latanoprost a 0,005%, de travoprost a 0,004% e de unoprostona isopropílica a 0,15% sobre a barreira hemato-aquosa, bem como avaliar a influência dessas soluções sobre a pressão intra-ocular (PIO) e a ocorrência de hiperemia conjuntival e de edema macular cistóide (EMC) em pacientes afácicos ou pseudofácicos com glaucoma. Para isso, realizou-se um estudo clínico randomizado, com observador mascarado e com duração de seis meses. Oitenta pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto ou glaucoma do tipo afácico/pseudofácico foram tratados com bimatoprost (n=16), latanoprost (n=15), travoprost (n=17), unoprostona (n=16) ou duasorb (grupo controle) (n=16); os três primeiros grupos receberam a medicação uma vez ao dia (20:00 horas) e os dois últimos grupos, duas vezes ao dia (8:00 e 20:00 horas). A barreira hemato-aquosa foi avaliada por meio do *laser flare meter* antes do início do uso das medicações e após 7 e 15 dias, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 meses de tratamento. A PIO foi medida sempre às 10:00 horas, nas mesmas ocasiões. A hiperemia conjuntival foi classificada de acordo com uma escala, por um observador mascarado, nas mesmas ocasiões. A ocorrência de EMC foi verificada por meio da realização de angiofluoresceinografia antes do início do estudo e um e seis meses após o início do tratamento, ou na hipótese de haver piora da acuidade visual. As médias dos valores do *flare* foram significativamente maiores nos grupos tratados com bimatoprost, latanoprost e travoprost durante todo o período de acompanhamento quando comparados ao grupo da unoprostona ($p \leq 0,019$) ou ao grupo controle ($p \leq 0,014$). Não houve diferenças significativas nos valores médios do *flare* entre os olhos que receberam bimatoprost, latanoprost e travoprost ($p \geq 0,067$) durante os seis meses do estudo. Quatro olhos tratados com latanoprost (27%), um tratado com bimatoprost (6%) e um tratado com travoprost (6%) desenvolveram EMC ($p=0,031$). Todos os casos de EMC foram resolvidos após interrupção do uso do análogo da prostaglandina e tratamento com diclofenaco tópico por um mês. No início do estudo, a PIO média foi significativamente menor no grupo controle ($p < 0,00001$), porém os grupos tratados com análogos da prostaglandina apresentaram PIOs médias sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,714$). A redução média da PIO após seis meses foi maior nos grupos tratados com latanoprost (26%), bimatoprost (28%) e travoprost (29%) que no grupo controle (3%) e no grupo tratado com unoprostona (14%) ($p < 0,05$). Todos os análogos da prostaglandina

estiveram associados, em algum momento do estudo, com o desenvolvimento de hiperemia conjuntival, que foi mais freqüente, em ordem decrescente, com bimatoprost (75,0%), travoprost (47,1%), latanoprost (40,0%) e unoprostone (18,8%) ($p=0,037$). Bimatoprost induziu graus de hiperemia significativamente maiores que latanoprost, unoprostone e placebo ($p\leq 0,01$). Conclui-se que o uso de bimatoprost, latanoprost e travoprost está associado a um aumento significativo na média dos valores do *flare* e é capaz de induzir EMC em olhos pseudofácicos ou afácicos. Todos os análogos da prostaglandina reduziram de forma significativa a PIO em olhos pseudofácicos ou afácicos com glaucoma. Ainda que hiperemia conjuntival tenha sido observada com todos os análogos da prostaglandina, ela foi mais freqüente e mais intensa após uso de bimatoprost.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effects of bimatoprost 0.03%, latanoprost 0.005%, travoprost 0.004% and unoprostone 0.15% on the blood-aqueous barrier, to evaluate the effect of those solutions on the intraocular pressure (IOP) and to determine the occurrence of conjunctival hyperemia and cystoid macular edema (CME) in aphakic or pseudophakic patients with glaucoma. Hence, a randomized, masked-observer, 6-month clinical trial was carried out. Eighty patients with primary open angle glaucoma or aphakic/pseudophakic glaucoma were treated once daily (8 pm) with bimatoprost (n=16), latanoprost (n=15), or travoprost (n=17) or twice daily (8 am and 8 pm) with unoprostone isopropyl (n=16) or lubricant drops (control group) (n=16). The blood-aqueous barrier status was assessed using the laser flare meter before the medications were started and after 7 and 15 days, 1, 2, 3, 4, 5 and 6 months of treatment. The IOP was measured always at 10 am, at the same intervals. The conjunctival hyperemia was classified according to a scale, by a masked investigator, at the same intervals. Fluorescein angiography was performed to investigate the occurrence of CME at baseline and at 1 and 6 months of follow-up, or if a patient showed decreased visual acuity at any time during follow-up. Mean flare values were significantly higher in the bimatoprost, latanoprost, and travoprost groups throughout follow-up compared with the unoprostone ($p \leq 0.019$) or control groups ($p \leq 0.014$). There were no significant differences in mean flare measurements among eyes receiving bimatoprost, latanoprost, and travoprost during the six months of follow-up ($p \geq 0.067$). Four latanoprost-treated eyes (27%), one bimatoprost-treated eye (6%), and one travoprost-treated eye (6%) developed CME ($p = 0.031$). All cases of CME resolved after discontinuation of the prostaglandin analogue and the use of topical diclofenac for one month. At baseline, mean IOP was significantly lower in the control group ($p < 0.00001$), but the prostaglandin analogue groups had similar mean IOP levels ($p = 0.714$). Mean IOP reductions after six months were higher for the latanoprost (26%), bimatoprost (28%), and travoprost (29%) groups than for the control (3%) and unoprostone (14%) groups ($p < 0.05$). All prostaglandin analogues were associated with the development of conjunctival hyperemia, that was more frequent, in decreasing order, with bimatoprost (75,0%), travoprost (47,1%), latanoprost (40,0%) and unoprostone (18,8%) ($p = 0.037$). Bimatoprost induced significantly higher hyperemia scores than latanoprost, unoprostone, and placebo ($p \leq 0.01$). In conclusion, the use of bimatoprost, latanoprost and travoprost is associated

with a significant increase in mean flare values and may lead to development of CME in pseudophakic or aphakic eyes. All prostaglandin analogues produced significant IOP reductions in pseudophakic or aphakic eyes with glaucoma. Although conjunctival hyperemia was observed with all prostaglandin analogues, it was more frequent and more intense with bimatoprost.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Prostaglandinas

Os eicosanóides, que são substâncias formadas a partir de alguns ácidos graxos poli-insaturados, principalmente o ácido araquidônico, incluem as prostaglandinas, a prostaciclina, o tromboxano A₂ e os leucotrienos (CAMPBELL e HALUSHKA, 1996) (Figura 1).

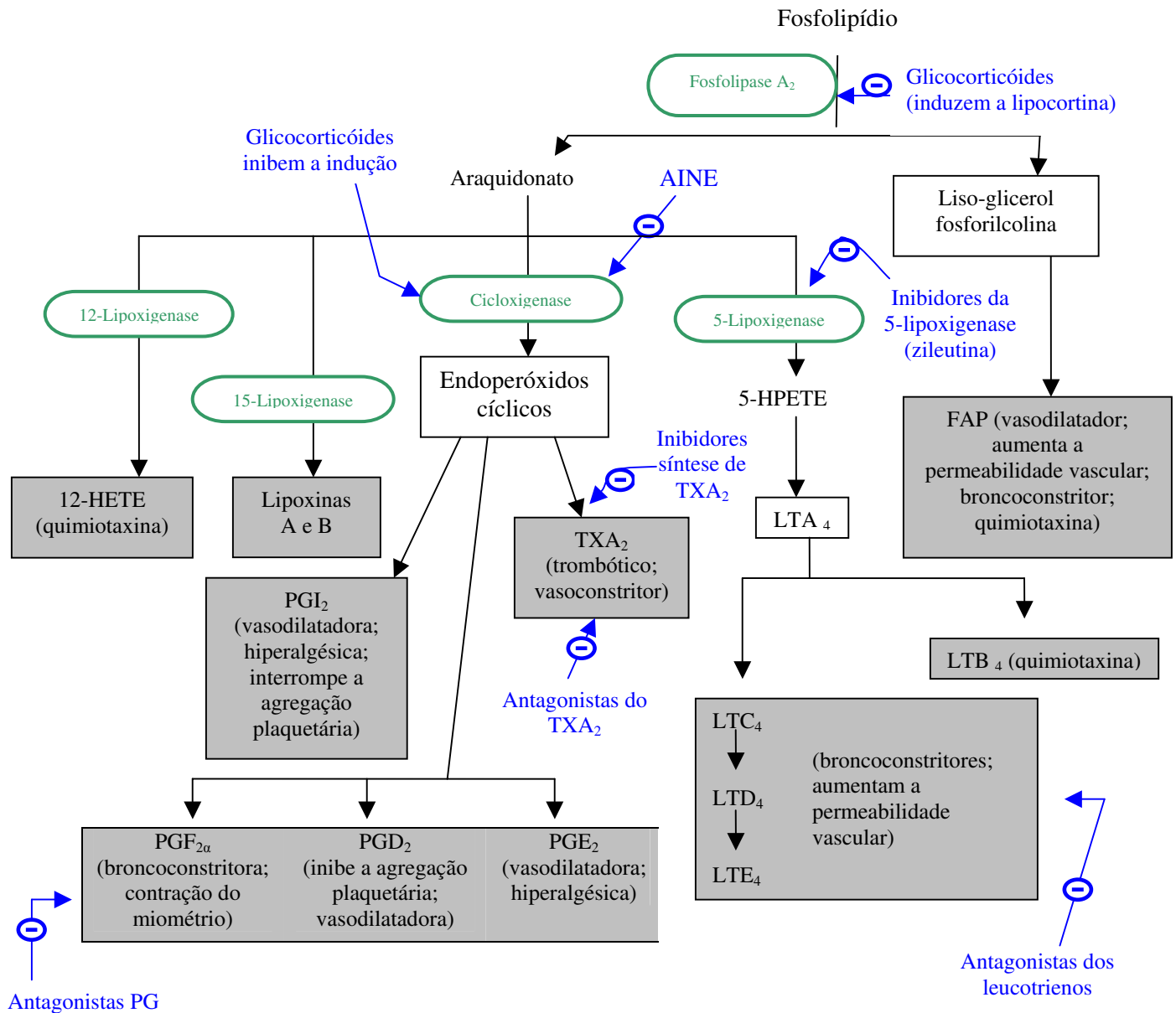
Os eicosanóides não são encontrados pré-formados nos tecidos, sendo produzidos a partir dos fosfolipídios em resposta a uma ampla variedade de estímulos. São extremamente prevalentes, tendo sido detectados em praticamente todos os tecidos e fluidos do corpo humano (RANG et al., 2001). Esses lipídios contribuem para o controle de vários processos fisiológicos e patológicos, estando entre os mediadores e moduladores mais importantes da reação inflamatória (RANG et al., 2001).

O interesse sobre os eicosanóides surgiu na década de 30, após relatos de que o sêmen continha uma substância que promovia a contração da musculatura lisa uterina. Em 1930, dois ginecologistas americanos, KURZROK e LIEB¹ (*apud* COLEMAN et al., 1994), demonstraram que fragmentos de útero humano sofriam contração quando expostos ao líquido seminal humano. Poucos anos depois, GOLDBLATT² em 1933, na Inglaterra (*apud* COLEMAN et al., 1994), e VON EULER³ em 1934, na Suécia (*apud* COLEMAN et al., 1994), relataram, independentemente, uma atividade de contração da musculatura lisa uterina e dos vasos sangüíneos propiciada pelo líquido seminal e pelas glândulas reprodutoras acessórias. VON EULER (1973) identificou a substância ativa como sendo um ácido lipossolúvel e a denominou prostaglandina, pois se acreditava que tinha origem na próstata.

¹KURZROK, R.; LIEB, C.C. Biochemical studies of human sêmen. II. The action of semen on the human uterus. **Proc Soc Exp Biol Med**, 28: 268-72, 1930.

²GOLDBLATT, M.W. A depressor substance in seminal fluid. **J Soc Chem Ind Lond**, 52: 1056-7, 1933.

³VON EULER, 1934.



Legenda: PG = prostaglandina; PGI₂ = prostaciclina; TX = tromboxano; LT = leucotrieno; HETE = ácido hidroxieicosatetraenóico; HPETE = ácido hidroperoxieicosatetraenóico; FAP = fator de ativação plaquetária; AINE = antiinflamatórios não esteróides.

Figura 1- Diagrama resumido dos mediadores derivados de fosfolipídios e suas ações, com os locais de atuação de agentes antiinflamatórios.

As famílias das prostaglandinas (PGs), leucotrienos e compostos relacionados são conhecidas como eicosanóides, pois são derivadas dos ácidos graxos essenciais com 20 átomos de carbono, que contêm três, quatro ou cinco ligações duplas: ácido 8,11,14-eicosatrienóico (ácido diomo- γ -linolênico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico (ácido araquidônico) (Figura 2) e ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico (CAMPBELL e HALUSHKA, 1996). Na maioria dos animais, o ácido araquidônico é o precursor mais importante das PGs (COLEMAN et al., 1994), sendo derivado do ácido linoléico absorvido no intestino.

Mais de duas décadas depois de sua descoberta, tornou-se evidente que a PG não era apenas uma substância, mas uma completa família de substâncias (RANG et al., 2001). BERGSTRÖM e SJÖVALL (1957) purificaram com sucesso as primeiras PGs, denominadas PGE₁ e PGF_{1 α} . Durante a década seguinte, observou-se que as atividades biológicas das PGs eram diversas e que a família incluía outros membros, nomeados alfabeticamente de PGA₂ a PGH₂ (COLEMAN et al., 1994) (Figura 3).

As PGs das séries A, B e C são cetonas insaturadas originadas não enzimaticamente da PGE durante o processo de extração. Por isso, são consideradas artefatos, sendo improvável sua ocorrência natural (SCHNEIDER et al., 1966; HORTON, 1979; CAMPBELL e HALUSHKA, 1996). As PGs das séries D e E são hidroxicetonas, enquanto as PGs F _{α} são 1,3-dióis; elas são produtos do metabolismo da PGG e PGH, que são endoperóxidos cíclicos. As PGs das séries G e H são intermediários instáveis na biossíntese dessa família de hormônios (HAMBERG e SAMUELSSON, 1973).

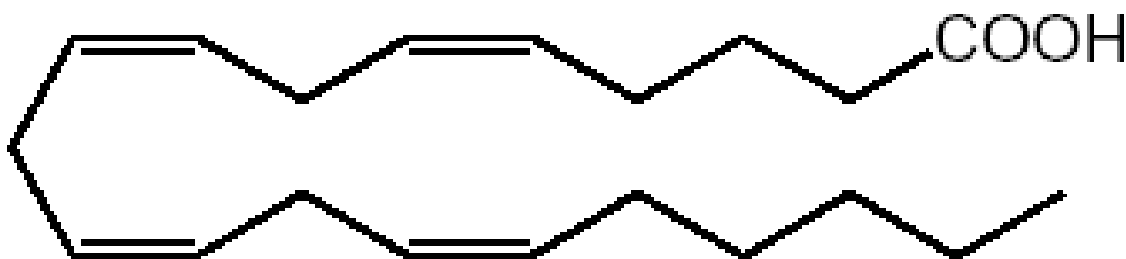


Figura 2- Estrutura química do ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico (ácido araquidônico).

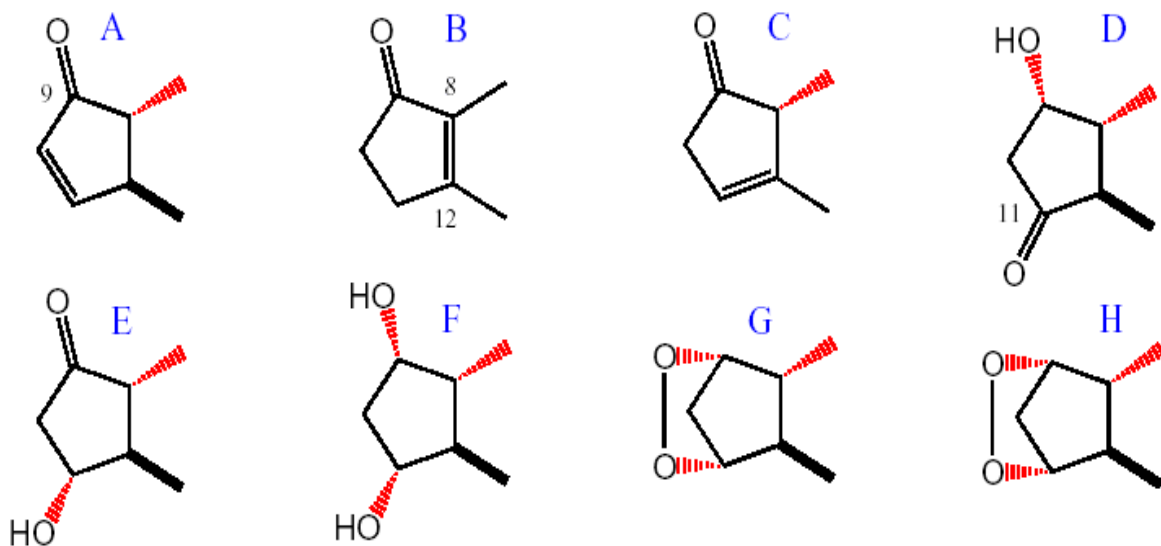


Figura 3- Letras que representam as séries de prostaglandinas, de A a H, dependendo do substituto existente no ciclopentano e da presença de dupla ligação.

Os grupos principais das PGs são subdivididos de acordo com o número de ligações duplas nas cadeias laterais, o que é indicado pelo número subscrito 1, 2 ou 3 e reflete, na maioria dos casos, o ácido graxo precursor. O ácido diomo- γ -linolênico é precursor da série um, o ácido araquidônico (Figura 2) da série dois e o ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenóico da série três (CAMPBELL e HALUSHKA, 1996).

A diversidade dos efeitos dos prostanóides pode ser explicada pela existência de alguns receptores diferentes que efetuam suas ações. Os receptores são denominados de acordo com a PG natural com a qual eles têm maior afinidade aparente e são divididos em cinco tipos principais, designados DP (PGD), FP (PGF), IP (PGI₂), TP (TXA₂) e EP (PGE) (COLEMAN et al., 1994; CAMPBELL e HALUSHKA, 1996).

1.2- Efeitos oculares

Embora existam variações marcantes em relação aos efeitos oculares das diferentes PGs, a redução da pressão intra-ocular (PIO) é um efeito comum à maioria delas (ALM, 1998).

Na década de 70, o coelho era o principal animal utilizado para estudar os efeitos das PGs na PIO. A aplicação tópica de 0,5 a 50 µg de PGE₁ no olho de coelhos provocava um aumento dose-dependente da PIO associado à hiperemia ocular e à quebra da barreira hemato-aquosa (KASS, 1972). Entretanto, CAMRAS et al. (1977) demonstraram que uma dose baixa de PGF_{2α} (5 µg) reduzia a PIO em coelhos durante algumas horas.

Estudos iniciais envolvendo a administração de altas doses de PGs e seus precursores em olhos de animais indicaram que as PGs mediavam uma resposta ocular inflamatória aguda, caracterizada por hiperemia conjuntival, miose, quebra da barreira hemato-aquosa e aumento da PIO (WAITZMAN e KING, 1967; BEITCH e EAKINS, 1969; KELLY e STARR, 1971; KASS et al., 1972). WHITELOCKE e EAKINS (1973) investigaram em coelhos o efeito da aplicação tópica de PGE₁, PGE₂ e PGF_{2α} sobre a permeabilidade vascular na íris com angiofluoresceinografia (AFG) e encontraram um aumento na permeabilidade à fluoresceína após o uso de PGE₁ e PGE₂, porém um efeito muito discreto foi observado com PGF_{2α} (Figura 4). Posteriormente, evidenciou-se que doses apropriadas de PGF_{2α} aplicadas topicamente em olhos de coelhos, macacos e gatos podiam levar, de fato, a uma redução da PIO (CAMRAS et al., 1977; CAMRAS e BITO, 1981).

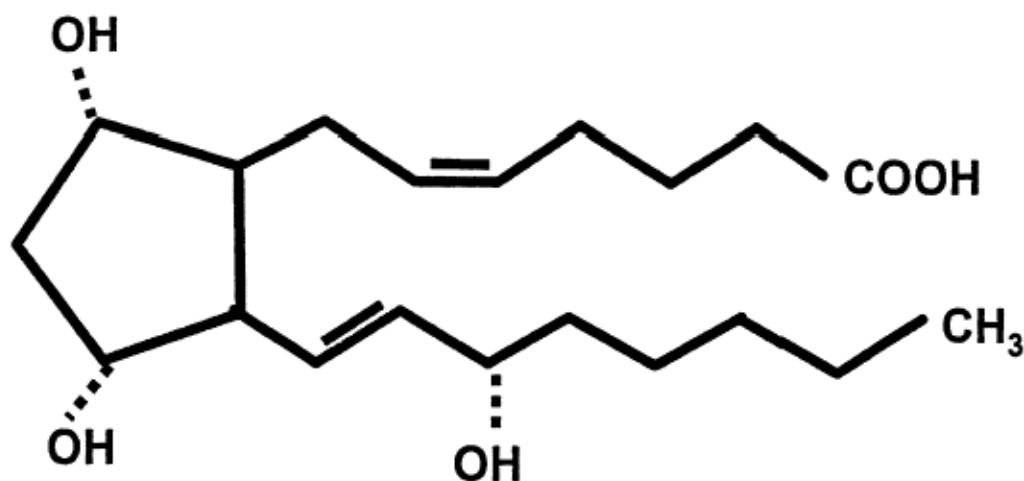


Figura 4- Estrutura química da $\text{PGF}_{2\alpha}$, que é derivada do ácido araquidônico.

Estudos subseqüentes confirmaram que a $\text{PGF}_{2\alpha}$ (LEE et al., 1984), bem como a PGE_2 , PGD_2 (WOODWARD et al., 1989), PGE_3 e PGD_3 (KULKARNI e SRINIVASAN, 1985) reduziām a PIO em coelhos. Constatou-se que a $\text{PGF}_{2\alpha}$ e a PGE_2 também promoviam redução da PIO em gatos, cães e macacos normotensos (STERN e BITO, 1982; LEE et al., 1984; CAMRAS et al., 1987; CRAWFORD e KAUFMAN, 1987; GROENEBOER et al., 1989), bem como em animais com glaucoma desenvolvido experimentalmente (CAMRAS e BITO, 1981; WANG et al., 1990; GUM et al., 1991).

Diferenças consideráveis entre as espécies se tornaram aparentes tanto no que diz respeito ao mecanismo de ação das PGs na dinâmica do humor aquoso em modelos animais experimentais, quanto em respeito ao efeito na PIO (ALM, 1998).

No coelho, há um limite estreito entre a dose de $\text{PGF}_{2\alpha}$ que produz hipotensão e a dose necessária para causar uma fase inicial hipertensiva (CAMRAS et al., 1977). Uma fase inicial de hipertensão ocular também é observada em olhos de coelhos após administração de PGE_2 e parece ser mediada pelo fator de agregação plaquetária (JAGER et al., 1993). Doses de dez a cem vezes maiores de $\text{PGF}_{2\alpha}$ capazes de reduzir a PIO em coelhos são necessárias para produzir efeito similar em macacos e gatos (BITO et al., 1983). Além disso, o efeito da $\text{PGF}_{2\alpha}$ na PIO de coelhos dura apenas poucos dias e diminui

gradualmente, enquanto em gatos e macacos esse efeito é mantido por períodos de até nove meses (BITO et al., 1983).

Vários estudos demonstraram que baixas doses de PGs, especialmente $\text{PGF}_{2\alpha}$, produziam uma importante redução da PIO, de aproximadamente 25%, e de longa duração em várias espécies (LEE et al., 1984; GROENEBOER et al., 1989), incluindo primatas (CAMRAS e BITO, 1981; CRAWFORD et al., 1987), humanos normotensos (GIUFFRÉ, 1985; KERSTETTER et al., 1988; LEE et al., 1988), além de indivíduos glaucomatosos (CAMRAS et al., 1989; VILLUMSEN et al., 1989), com mínimo efeito hipertensivo inicial.

Os primeiros estudos envolvendo a aplicação tópica de PGs em olhos de seres humanos empregaram o sal trometamina da $\text{PGF}_{2\alpha}$ (GIUFFRÉ, 1985; LEE et al., 1988). Como a solubilidade lipídica do sal era baixa, uma alta dose era necessária para assegurar uma penetração adequada no olho. As doses utilizadas geralmente produziam efeitos adversos como cefaléia, hiperemia conjuntival e irritação ocular em humanos e aumento da permeabilidade da barreira hemato-aquosa em macacos (CRAWFORD e KAUFMAN, 1987).

A esterificação do grupamento carboxila na $\text{PGF}_{2\alpha}$ (Figura 5) aumentou a solubilidade lipídica e, conseqüentemente, melhorou a penetração da droga no olho (BITO e BAROODY, 1987). Dessa forma, o isopropil-éster da $\text{PGF}_{2\alpha}$ demonstrou ser uma droga hipotensora muito mais potente em olhos de gatos e primatas (BITO, 1984). O éster é hidrolizado a $\text{PGF}_{2\alpha}$ durante sua passagem pelo epitélio corneano pela ação das enzimas butiril-colinesterase e carboxil-estearase (CHENG-BENNETT et al., 1994).

A potência dessa pró-droga foi confirmada no primeiro estudo envolvendo olhos humanos normais (VILLUMSEN e ALM, 1989). A administração de doses repetidas do isopropil-éster de $\text{PGF}_{2\alpha}$ nas concentrações de 1 μg uma vez ao dia ou de 0,5 μg duas vezes ao dia reduziu significativamente a PIO em 2 mmHg durante uma a duas semanas. Com o uso de 10 μg , o efeito durou aproximadamente 24 horas, com redução máxima da PIO de 5,7 mmHg observada 8 horas após a administração da droga. Entretanto, os efeitos colaterais oculares permaneciam semelhantes aos provocados pelo sal de trometamina da

PGF_{2α} e o grau de irritação ocular obtido com 10 µg do isopropil-éster era clinicamente inaceitável.

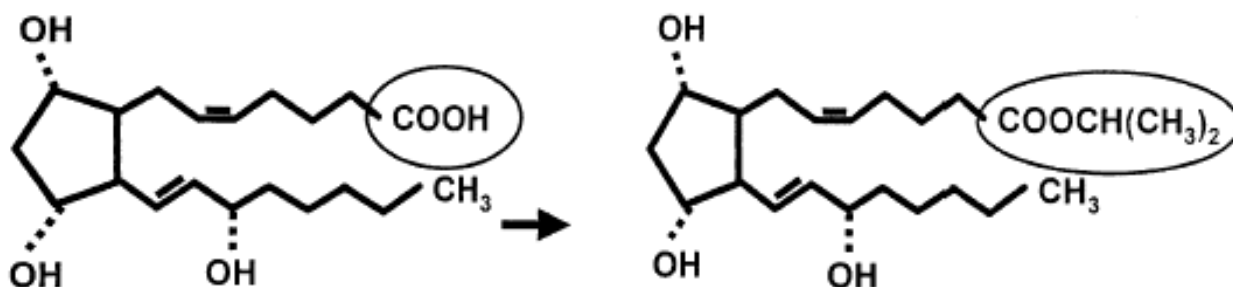


Figura 5- Estrutura química da PGF_{2α} (à esquerda) e do isopropil-éster da PGF_{2α} (à direita), demonstrando o grupo éster que substituiu a hidroxila ao final da cadeia alfa.

Em outro estudo, VILLUMSEN et al. (1989) utilizaram 0,5 µg do isopropil-éster da PGF_{2α} duas vezes ao dia em pacientes com glaucoma não tratados previamente. Os autores observaram redução de aproximadamente 20% na PIO com presença de discretos efeitos colaterais. Efeito hipotensor ocular e efeitos colaterais semelhantes foram descritos em dois outros estudos que avaliaram o uso do isopropil-éster da PGF_{2α} em indivíduos normais (KERSTETTER et al., 1988) e em pacientes com glaucoma (CAMRAS et al., 1989).

Como as PGs D₂ e E₂ também reduziram a PIO em modelos animais, essas drogas ou seus análogos também foram testados em seres humanos. Uma concentração de 50 µg da PGD₂ bem como 2,5 µg de seu análogo BW245C provocaram um aumento inicial da PIO, em olhos normais, de aproximadamente 4 mmHg, seguido de uma fase modesta de hipotensão ocular de 1 a 2 mmHg (NAKAJIMA et al., 1991). FLACH e ELIASON (1988) relataram experiência similar com o uso de análogo da PGE₂. Entretanto, a PGD₂ e a PGE₂ provocaram irritação ocular intensa.

1.3- Mecanismo de ação

As PGs e seus derivados representam uma nova abordagem para o tratamento medicamentoso do glaucoma, pois são hormônios locais, ao contrário dos outros medicamentos utilizados que são agonistas/antagonistas do sistema autonômico ou inibidores de enzimas que são estranhas ao organismo (BITO, 2001).

O mecanismo pelo qual as PGs reduzem a PIO não é o mesmo entre as diferentes espécies, provavelmente devido a uma combinação de efeitos desencadeados pelas PGs e diferenças anatômicas nas vias de drenagem do humor aquoso (ALM, 1998).

Estudos em primatas forneceram informações importantes sobre o mecanismo de ação das PGs, pois os componentes do sistema de drenagem do humor aquoso podem ser avaliados com precisão nesses animais, o que não ocorre em seres humanos. De acordo com KAUFMAN (1986), tanto as PGE_1 e PGE_2 , como a $PGF_{2\alpha}$ não produzem nenhum efeito na drenagem através da malha trabecular (via convencional) em macacos.

A ausência de efeito da $PGF_{2\alpha}$ na via de drenagem convencional em olhos de macacos foi confirmada por diversos estudos, que também demonstraram que a $PGF_{2\alpha}$ não reduz a produção de humor aquoso (CRAWFORD e KAUFMAN, 1987; CRAWFORD et al., 1987; GABELT e KAUFMAN, 1989; NILSSON et al., 1989; GABELT e KAUFMAN, 1990). Tais achados reforçam a teoria de que, em humanos, a $PGF_{2\alpha}$ reduz a PIO principalmente, se não exclusivamente, através do aumento da drenagem úveo-escleral.

Há aproximadamente 40 anos, ANDERS BILL descreveu pela primeira vez a via de drenagem úveo-escleral (BILL, 1965; BILL e HELLSING, 1965). BILL (1965) observou que, em macacos, uma considerável porção de humor aquoso (50%) não deixava a câmara anterior (CA) através da malha trabecular e canal de Schlemm. Utilizando injeção de albumina marcada na CA de macacos, evidenciou que apenas metade da albumina que saía da CA podia ser recuperada no plasma. O restante da albumina foi encontrado no músculo ciliar, na coróide, na esclera e nos tecidos episclerais.

A via de drenagem úveo-escleral é caracterizada pela passagem do humor aquoso da CA pela raiz da íris e para dentro dos espaços extracelulares no músculo ciliar (Figura 6). Como não há barreira epitelial entre a CA e o músculo ciliar, não há nada que evite a passagem do humor aquoso entre os feixes do músculo ciliar para os espaços supraciliar e supracoroidal (ALM, 1998), de onde flui através da esclera para atingir o espaço subconjuntival.

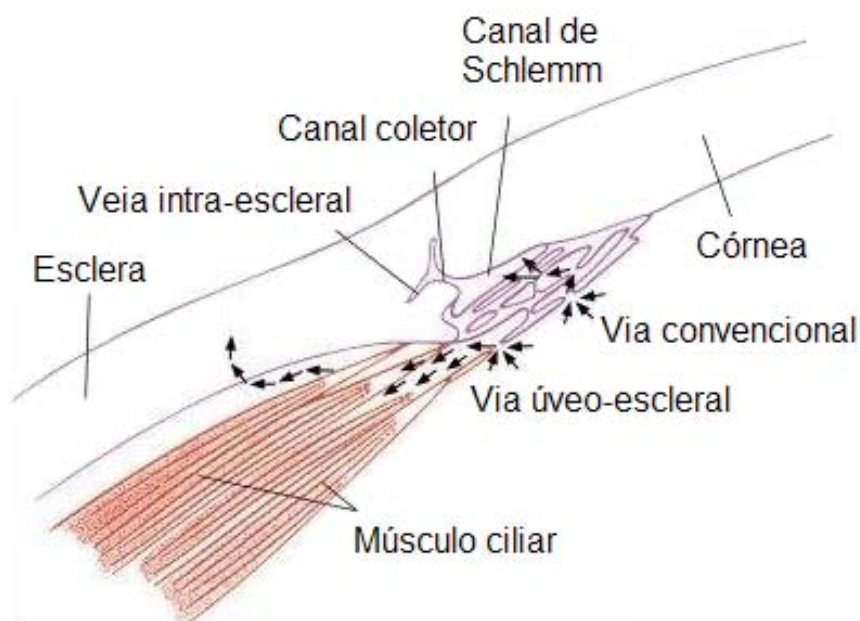


Figura 6- Esquema ilustrando através de setas as duas vias de drenagem do humor aquoso (convencional e úveo-escleral), bem como a relação entre as estruturas oculares próximas.

Em outras espécies animais, outros mecanismos de ação e outros receptores prostanóides estão envolvidos na redução da PIO mediada por PGs. Aumento da facilidade da drenagem pela malha trabecular (via convencional) foi descrito em coelhos para $\text{PGF}_{2\alpha}$ (POYER et al., 1992) e em gatos para PGA_2 (TORIS et al., 1995). Em coelhos, a estimulação dos receptores EP_3 é mais efetiva que a estimulação dos receptores EP_2 , FP ou TP para a redução da PIO (WATERBURY et al., 1990). A redução da produção de

humor aquoso também já foi relatada com a administração de análogos das PGs, como observado por GOH et al. (1989) com o uso de PGD₂ em coelhos.

TORIS et al. (1993) estudaram a dinâmica do humor aquoso no ser humano avaliando indiretamente o fluxo úveo-escleral. Nesse estudo, pesquisou-se o efeito da latanoprostá à 0,006%, um análogo da PGF_{2α}, sobre o fluxo úveo-escleral. O colírio de latanoprostá foi instilado duas vezes ao dia em um dos olhos de voluntários normais (n=6) ou hipertensos oculares (n=16) durante uma semana, enquanto os olhos contra-laterais receberam placebo. A produção do humor aquoso e a facilidade de drenagem foram determinadas por uma técnica fluorofotométrica, enquanto a drenagem úveo-escleral foi calculada indiretamente. Observou-se um aumento significativo do fluxo úveo-escleral em olhos tratados com latanoprostá ($0,87 \pm 0,22$ ml/min) em comparação aos olhos tratados com placebo ($0,14 \pm 0,30$ ml/min) ($p < 0,02$) ou com as medidas iniciais ($0,39 \pm 0,20$ ml/min) ($p < 0,05$). No entanto, a latanoprostá não teve qualquer efeito sobre a produção do humor aquoso ou sobre a facilidade no escoamento pela via convencional, aferidos por fluorofotometria e por tonografia.

Embora o mecanismo preciso para o aumento da drenagem úveo-escleral não seja totalmente conhecido, parece existir uma ativação da cascata de transdução molecular e um aumento na síntese de algumas metaloproteinases no corpo ciliar (WEINREB et al., 2002). A aplicação tópica da PGF_{2α} e de seus análogos parece modificar o músculo ciliar, alargando e descomprimindo os espaços preenchidos por tecido conectivo entre os feixes musculares (NILSSON et al., 1989; TAMM et al., 1990) e remodelando a matriz extracelular (WEINREB et al., 1997; OCKLIND, 1998; SAGARA et al., 1999), o que contribui para aumentar o escoamento úveo-escleral em primatas (CRAWFORD et al., 1987; GABELT e KAUFMAN, 1989) e humanos (TORIS et al., 1993).

Acredita-se que o tratamento tópico com agonistas de receptores prostanóides FP, que reduzem a PIO por aumentar a drenagem úveo-escleral, ativa a cascata de transdução molecular. Essa cascata inclui a indução do fator de transcrição nuclear c-Fosfato, além de aumentar a biossíntese de metaloproteinases 1, 2, 3 e 9, levando a uma redução dos componentes da matriz extracelular no músculo ciliar, na raiz da íris e na esclera (WEINREB et al., 2002). Mecanismos adicionais que podem contribuir para o

aumento da drenagem úveo-escleral mediada por PG incluem relaxamento do músculo ciliar, alterações da forma das células, alterações citoesqueléticas e compactação da matriz extracelular nos tecidos que constituem a via de drenagem úveo-escleral.

1.4- Análogos da prostaglandina usados como hipotensores oculares

Prostaglandinas, prostamidas e docosanóides fazem parte de um novo grupo de agentes utilizados para reduzir a pressão intra-ocular, indicados para o tratamento de glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e de hipertensão ocular (HO). Embora essas drogas sejam estruturalmente diferentes, elas compartilham características similares, incluindo o mecanismo de ação, sendo consideradas como análogos da PG (ALEXANDER et al., 2002). Todos os análogos da PG derivam de um núcleo de 21 carbonos, com um anel pentila provido de dois importantes grupos hidroxila, uma cadeia alfa superior e uma cadeia ômega inferior (Figura 7).

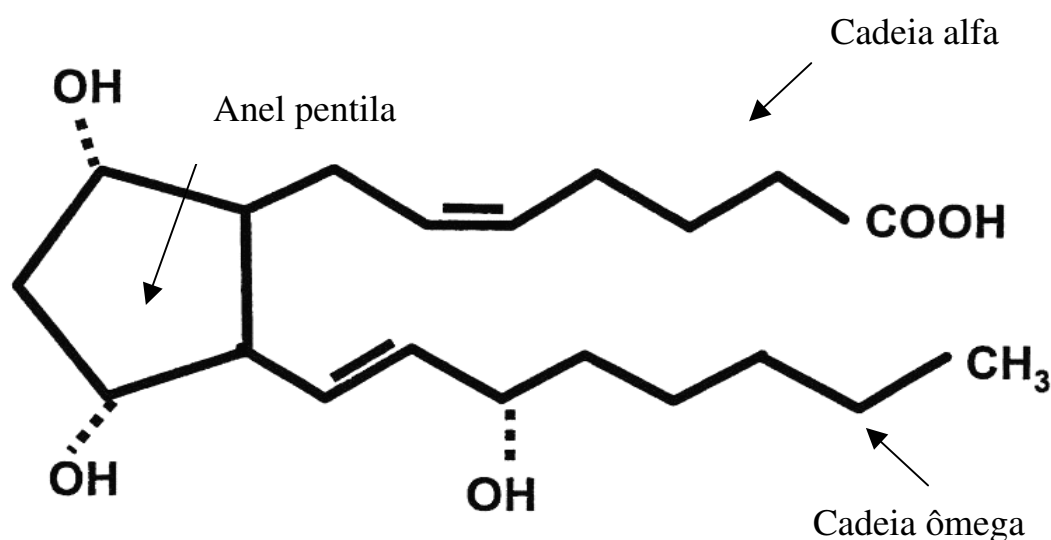
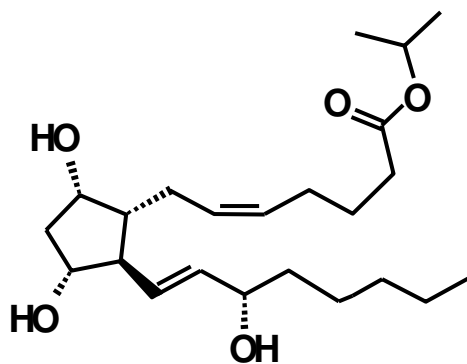


Figura 7- Estrutura da qual derivam os análogos da prostaglandina, composta por um núcleo de 21 carbonos, um anel pentila com duas hidroxilas, uma cadeia alfa superior e uma cadeia ômega inferior.

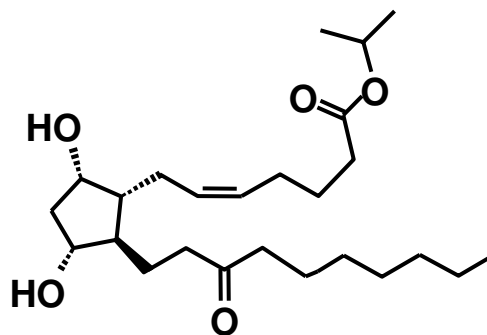
Há atualmente no mercado quatro tipos de análogos da PG destinados a reduzir a PIO: unoprostona isopropílica (Rescula[®] – Novartis Biociências SA), latanoprost (Xalatan[®] – Laboratórios Pfizer Ltda), travoprost (Travatan[®] – Alcon Laboratórios do Brasil Ltda) e bimatoprost (Lumigan[®] – Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda) (Figuras 8 e 9).



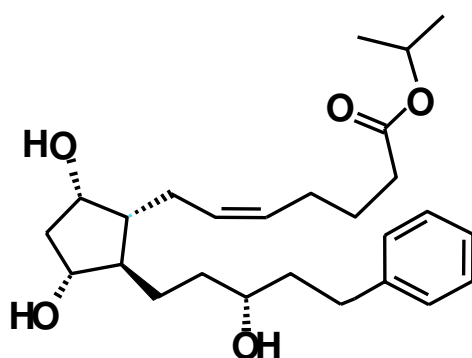
Figura 8- Análogos da prostaglandina disponíveis no mercado.



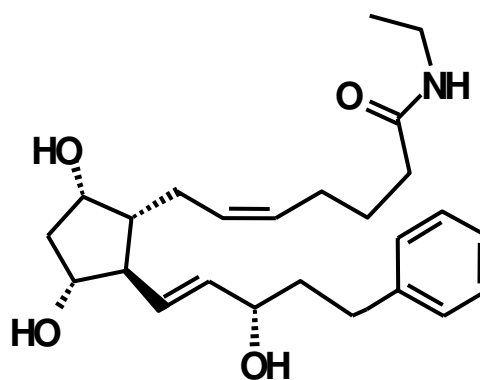
Isopropil Éster $\text{PGF}_{2\alpha}$



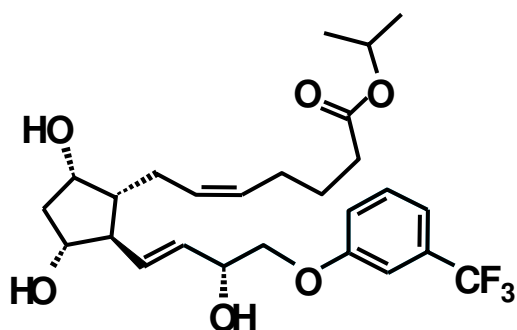
Unoprostone Isopropílica



Latanoprost



Bimatoprost



Travoprost

Figura 9- Estrutura química do isopropil éster $\text{PGF}_{2\alpha}$ e dos análogos da prostaglandina disponíveis no mercado.

1.4.1- Unoprostona

É um análogo docosanóidico de um metabólito prostaglandínico, sendo estruturalmente distinto dos demais análogos da PG. A solução da unoprostona isopropílica à 0,15% foi lançada no Japão em 1994, aprovada no Brasil em 1998 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e aprovada pelo “Food and Drug Administration” (FDA) no dia 03 de agosto de 2000, com a indicação de que deve ser utilizada duas vezes ao dia.

Estruturalmente (Figura 9), a hidroxila foi substituída ao final da cadeia alfa por um éster, com a finalidade de permitir uma maior penetração corneana. Houve uma saturação dos grupos carbono 14 e 15 com objetivo de reduzir a hiperemia. Entretanto, a unoprostona carece do grupo fenil na cadeia ômega, o que parece levar a uma menor afinidade pelos receptores FP (NGUYEN, 2004).

Em um estudo comparativo duplo-mascarado (AZUMA et al., 1993), 158 pacientes com GPAA ou HO foram distribuídos aleatoriamente para o tratamento com unoprostona à 0,15% duas vezes ao dia ou maleato de timolol à 0,5% duas vezes ao dia durante 12 semanas. A PIO média inicial era de 23,5 mmHg nos pacientes tratados com unoprostona e de 23,7 mmHg naqueles tratados com maleato de timolol. A PIO média foi significativamente reduzida após duas semanas de tratamento para 19,3 mmHg e 19,1 mmHg nos respectivos grupos ($p < 0,05$). Durante a última semana do estudo, as PIOs médias foram de 18,4 mmHg nos pacientes que receberam unoprostona e de 18,3 mmHg naqueles tratados com maleato de timolol.

Em outros estudos realizados no Japão, a administração de unoprostona duas vezes ao dia como monoterapia em indivíduos com GPAA ou HO levou a uma redução da PIO entre 11% e 23% (AZUMA et al., 1992; TAKASE et al., 1992).

Para comparar o efeito da unoprostona e do maleato de timolol à 0,5% na curva diária da PIO em pacientes com GPAA ou HO, STEWART et al. (1998) realizaram um estudo com observador mascarado, em um único centro, com comparação de grupos paralelos. Trinta e seis pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber unoprostona ou maleato de timolol à 0,5%, respectivamente. Realizaram-se

três curvas tensionais diárias, no início do estudo (sem medicação) e duas e quatro semanas após o início do tratamento. As medidas da PIO foram realizadas às 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas. Na segunda semana, comparou-se o uso de unoprostona duas vezes ao dia com timolol duas vezes ao dia e na quarta semana comparou-se o uso de unoprostona três vezes ao dia com timolol duas vezes ao dia. Os pacientes tratados com unoprostona apresentaram PIOs médias de $23,4 \pm 2,0$ mmHg no início, $19,3 \pm 4,4$ mmHg na segunda semana e $19,6 \pm 3,3$ mmHg na quarta semana. As PIOs dos pacientes tratados com timolol foram de $24,4 \pm 2,6$ mmHg no início, $17,5 \pm 2,9$ mmHg na segunda semana e $19,4 \pm 3,0$ mmHg na quarta semana. Não foi observada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum momento do tratamento ($p > 0,05$).

NORDMANN et al. (2002) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-mascarado com objetivo de comparar a eficácia hipotensora e a segurança do uso de unoprostona à 0,15% com o uso de maleato de timolol à 0,5% e de betaxolol à 0,5%, todos administrados duas vezes ao dia. Participaram do estudo 556 pacientes com GPAA ou HO, dos quais 278 utilizaram unoprostona, 138 utilizaram timolol e 140 utilizaram betaxolol. A média da PIO no início do estudo era similar entre os três grupos, sendo de $24,2 \pm 2,3$ mmHg para a unoprostona, $24,2 \pm 2,9$ mmHg para o timolol e $24,6 \pm 2,5$ mmHg para o betaxolol. Todos os medicamentos produziram uma redução estatisticamente significativa da PIO ($p < 0,001$) após seis meses de acompanhamento, sendo a redução média de 4,3 mmHg para a unoprostona, 5,8 mmHg para o timolol e 4,9 mmHg para o betaxolol. A porcentagem de pacientes que obtiveram uma redução superior a 15% da PIO basal foi significativamente maior nos pacientes tratados com maleato de timolol ($p < 0,001$), não havendo diferença estatisticamente significativa entre usuários de unoprostona e de betaxolol. Esse estudo demonstrou que o efeito hipotensor ocular da unoprostona é equivalente ao do betaxolol, porém inferior ao do timolol.

1.4.2- Latanoprost

A latanoprost é um análogo da $\text{PGF}_{2\alpha}$, atuando como agonista seletivo do receptor prostanoide FP para reduzir a PIO (ALM e VILLUMSEN, 1991). A solução de latanoprost à 0,005% foi aprovada pelo FDA no dia 05 de junho de 1996 e pela ANVISA

no Brasil em 1997, com a indicação de que deve ser utilizada apenas uma vez ao dia, no período noturno.

Em sua estrutura química (Figura 9), a hidroxila foi substituída ao final da cadeia alfa por um éster, com a finalidade de permitir uma maior penetração corneana. Na cadeia ômega houve uma substituição por um grupo fenil com intuito de aumentar a afinidade pelo receptor FP. Também houve uma saturação dos grupos carbono 14 e 15 com o objetivo de reduzir a hiperemia (NGUYEN, 2004).

A eficácia clínica de latanoprostá utilizada como monoterapia foi bem estabelecida por diversos estudos. Em estudos multicêntricos, randomizados, duplo-mascarados, com duração de três a seis meses, envolvendo mais de 1000 pacientes com GPAA ou HO, o uso de latanoprostá uma vez ao dia demonstrou ser mais eficaz, ou pelo menos tão eficaz quanto o uso de maleato de timolol à 0,5% duas vezes ao dia (ALM e STJERNSSCHANTZ, 1995; CAMRAS, 1996; MISHIMA et al., 1996; WATSON e STJERNSSCHANTZ, 1996; HEDMAN e ALM, 2000).

ALM e STJERNSSCHANTZ (1995) compararam o efeito da instilação de latanoprostá uma vez ao dia (manhã ou noite) com maleato de timolol à 0,5% duas vezes ao dia sobre a PIO em um estudo randomizado, duplo-mascarado, multicêntrico, com três grupos paralelos e com seis meses de duração. Duzentos e sessenta e sete pacientes foram randomizados: 84 para uso de timolol, 89 para uso de latanoprostá pela manhã por três meses e depois à noite por mais três meses, e 94 para esquema contrário com latanoprostá (três meses iniciais à noite, seguidos de três meses pela manhã). Após seis meses de estudo, evidenciou-se uma redução na PIO média ao longo do dia, aferida às 8:00, 12:00 e 16:00 horas, de 27% com timolol (24,6 para 17,9 mmHg), 31% com latanoprostá pela manhã (25,5 para 17,7 mmHg) e 35% com latanoprostá à noite (24,8 para 16,2 mmHg). A eficácia da latanoprostá utilizada à noite foi estatisticamente superior à latanoprostá instilada pela manhã e ao timolol ($p < 0,001$).

CAMRAS (1996) comparou a eficácia hipotensora ocular da latanoprostá com maleato de timolol à 0,5% em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-mascarado, com grupos paralelos, do qual participaram 268 pacientes com HO ou GPAA inicial que

receberam latanoprostá uma vez ao dia ou timolol duas vezes ao dia durante seis meses. Ambos os medicamentos reduziram significativamente a PIO em relação aos valores basais ($p < 0,001$), sem evidência de perda de eficácia ao longo do estudo. Após seis meses de seguimento, a redução da PIO obtida com latanoprostá ($6,7 \pm 3,4$ mmHg) foi significativamente maior que a obtida com timolol ($4,9 \pm 2,9$ mmHg) ($p < 0,001$).

1.4.3- Travoprostá

Também é um análogo da $\text{PGF}_{2\alpha}$, atuando como agonista seletivo do receptor prostanoide FP para reduzir a PIO (SHARIF et al., 1999). A solução de travoprostá à 0,004% foi aprovada pela ANVISA no Brasil em 2001 e pelo FDA no dia 16 de março de 2001, com a indicação de que deve ser utilizada apenas uma vez ao dia, no período noturno.

Em sua estrutura química (Figura 9), a hidroxila foi substituída ao final da cadeia alfa por um éster, com finalidade de permitir uma maior penetração corneana. Na cadeia ômega houve uma substituição por um grupo fenil com intuito de aumentar a afinidade pelo receptor FP. Apresenta ainda a adição de um grupo flúor ao grupo fenil da cadeia ômega e a união entre os grupos carbono 14 e 15 não está saturada (NGUYEN, 2004).

NETLAND et al. (2001) avaliaram 800 pacientes com GPAA ou HO que foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com travoprostá à 0,0015%, travoprostá à 0,004%, latanoprostá à 0,005% ou maleato de timolol à 0,5%. A eficácia e a segurança de travoprostá administrada uma vez ao dia foram comparadas à eficácia e a segurança da administração de latanoprostá uma vez ao dia e de maleato de timolol duas vezes ao dia, durante um período de 12 meses. No início do estudo, sem uso de medicação, a PIO média variou, ao longo do dia, de 24,1 a 26,4 mmHg (travoprostá à 0,0015%), de 24,5 a 26,8 mmHg (travoprostá à 0,004%), de 24,9 a 26,9 mmHg (latanoprostá à 0,005%), e de 24,6 a 27,0 mmHg (maleato de timolol à 0,5%). Durante o estudo, a solução de travoprostá mostrou-se igual ou superior à solução de latanoprostá e superior ao maleato de timolol. A PIO média durante as visitas variou de 17,7 a 19,5 mmHg (travoprostá à 0,0015%),

de 17,5 a 19,7 mmHg (travoprostá à 0,004%), de 17,9 a 19,5 mmHg (latanoprostá à 0,005%), e de 19,1 a 20,7 mmHg (maleato de timolol à 0,5%).

GOLDBERG et al. (2001) realizaram um estudo randomizado, duplo-mascarado, com grupos paralelos e nove meses de duração para comparar a eficácia na redução da PIO após administração de travoprostá à 0,0015% e à 0,004% uma vez ao dia em relação à administração do maleato de timolol à 0,5% duas vezes ao dia. Foram incluídos 573 pacientes com GPAA ou HO que apresentavam PIO entre 24 e 36 mmHg às 9 horas e entre 21 e 36 mmHg às 11:00 e 16:00 horas durante duas visitas, após *washout* apropriado de outros medicamentos. A PIO foi aferida às 9:00, 11:00 e 16:00 horas no início do estudo e nas visitas subsequentes. A PIO média foi significativamente menor com travoprostá à 0,004% do que com timolol às 9 horas ($p=0,0246$), 11:00 horas ($p=0,0039$) e 16:00 horas ($p=0,0004$), sendo também menor que a obtida pela travoprostá à 0,0015% às 11:00 horas ($p=0,0314$).

1.4.4- Bimatoprostá

A bimatoprostá tem sido descrita como uma prostamida (WOODWARD et al., 2001), embora apresente uma estrutura química (Figura 9) similar à dos análogos da $\text{PGF}_{2\alpha}$. A solução de bimatoprostá à 0,03% foi aprovada pela ANVISA no Brasil em 2001 e pelo FDA no dia 16 de março de 2001, com a indicação de que deve ser utilizada apenas uma vez ao dia, no período noturno.

Na solução de bimatoprostá, a hidroxila foi substituída ao final da cadeia alfa por um grupo amida, sendo por isso considerada uma amida (prostamida) (Figura 9). Na cadeia ômega, houve substituição por um grupo fenil, além da união entre os grupos carbono 14 e 15 não estar saturada, permanecendo sua dupla ligação (NGUYEN, 2004).

As prostamidas são amidas de ácidos graxos, derivadas da anandamida – um lípide que existe naturalmente na membrana celular. Elas são biossintetizadas a partir da anandamida através da via da ciclooxygenase-2 (WOODWARD et al., 2001).

Ao contrário dos outros medicamentos citados anteriormente, a bimatoprost adquire sua característica lipofílica pela presença de um radical etil-amida no carbono 1, e não de um radical isopropil-éster (WOODWARD et al., 2001). Além disso, de acordo com a teoria de WOODWARD et al. (2001), a bimatoprost não sofreria hidrólise no olho para se tornar um ácido livre, possuindo um mecanismo de ação que não incluiria a ligação a receptores FP. Entretanto, um estudo recente demonstrou a ligação do ácido livre da bimatoprost ao receptor prostanoíde FP (SHARIF et al., 2001).

No estudo apresentado por WOODWARD et al. (2001), não foi detectada hidrólise da bimatoprost em um homogeneizado de corpo ciliar durante um período de 2 horas e 30 minutos. No entanto, o método empregado para análise dos resultados era pouco sensível, podendo não detectar pequena quantidade de hidrólise. Além disso, utilizou-se corpo ciliar ao invés de córnea, que é o tecido responsável por ativar algumas pró-drogas utilizadas no tratamento do glaucoma e pelo qual a droga é primeiramente absorvida. Outro ponto discutível nesse estudo seria a interrupção relativamente prematura do mesmo (2 horas e 30 minutos), uma vez que a bimatoprost é utilizada apenas uma vez ao dia, apresentando efeito hipotensor ocular por aproximadamente 24 horas.

MAXEY et al. (2002) utilizaram tecido corneano humano e bovino para investigar, *in vitro*, o metabolismo da bimatoprost, demonstrando que a prostaglandina C-1 N-etilamida, assim como o isopropil éster, são hidrolizados no olho pelo tecido corneano. A córnea humana contém atividade enzimática suficiente para converter mais de 25 µg de bimatoprost em seu ácido livre correspondente em um período de 24 horas. Através de análise por espectrometria de massa e cromatografia líquida de alta performance, verificou-se que o produto da hidrólise da bimatoprost é similar ao ácido livre da latanoprost, exceto pela presença de uma dupla ligação no lugar de uma ligação simples na posição dos carbonos 13-14. Admitindo-se que a dose normal da bimatoprost seja de 7,5 µg por dia, isso aumenta a possibilidade de que uma quantia significativa de seu ácido livre, 17-fenil-trinor PGF_{2α}, seja produzida nos olhos tratados.

A capacidade do olho de primatas em converter tanto pró-drogas com grupamentos éster ou amida em seus ácidos livres correspondentes tem sido bem documentada (BUNDY et al., 1983, KE et al., 2000). Os ésteres metil e isopropil da PGF_{2α}

são convertidos em seus ácidos livres pela córnea em um período de 24 horas. As enzimas responsáveis por essa conversão parecem ser indiferentes à estrutura do análogo da $\text{PGF}_{2\alpha}$, de tal maneira que tanto os análogos com cadeia ômega estendida (isopropil éster unoproston) como substituída pelo anel fenil (latanoprost e travoprost) são convertidos com a mesma eficiência para $\text{PGF}_{2\alpha}$. De acordo com MAXEY et al. (2002), os isopropil e metil ésteres são bem hidrolizados pelas enzimas corneanas, porém drogas como a bimatoprost, que possuem um grupamento N-etilamida, sofrem hidrólise a uma taxa de apenas 10% quando comparadas ao grupo isopropil éster, o que justificaria a necessidade de uma concentração maior da substância (0,03%).

Recentemente, CAMRAS et al. (2004) realizaram um estudo prospectivo, mascarado e com grupo controle para determinar se a solução de bimatoprost 0,03% sofre hidrólise para seu ácido livre após aplicação tópica em humanos. Trinta e um indivíduos com catarata foram randomizados para utilizar bimatoprost ou placebo uma vez ao dia, iniciando o uso sete dias antes da cirurgia de catarata. A última gota era administrada entre duas e 12 horas antes da paracentese da CA durante a cirurgia de catarata. Coletou-se amostra do humor aquoso, onde foi pesquisada a presença de bimatoprost e de seu ácido livre pelos métodos de cromatografia e de espectrometria de massa. As concentrações do ácido livre de bimatoprost foram de $22,0 \pm 7,0$ nmol/l (n=12) e $7,0 \pm 4,6$ nmol/l (n=8) nos pacientes que utilizaram bimatoprost duas e 12 horas antes da cirurgia, respectivamente. Nesses indivíduos, a concentração de bimatoprost (amida) foi de $5,7 \pm 1,4$ nmol/l (duas horas) e $1,1 \pm 0,4$ nmol/l (12 horas). As concentrações, tanto de bimatoprost como de seu ácido livre, não foram detectadas nos indivíduos que receberam placebo. Nos indivíduos tratados com bimatoprost, as concentrações do ácido livre foram significativamente maiores que a de bimatoprost (amida) ($p \leq 0,03$).

Um estudo clínico multicêntrico (SHERWOOD e BRANDT, 2001), randomizado e duplo-mascarado foi realizado para comparar a eficácia de bimatoprost uma vez ao dia (n=474) ou duas vezes ao dia (n=483) com o maleato de timolol à 0,5% duas vezes ao dia (n=241). Participaram do estudo pacientes com HO ou glaucoma, com PIO entre 22 e 34 mmHg, que foram acompanhados por um período de seis meses. A PIO inicial não apresentava diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O uso de

bimatoprost uma vez ao dia resultou em redução da PIO significativamente maior que a redução observada após administração do maleato de timolol durante todo o estudo. Aos seis meses de estudo, às 10:00h, evidenciou-se uma redução de 8,1 mmHg (33%) com bimatoprost uma vez ao dia e de 5,6 mmHg (23%) com maleato de timolol duas vezes ao dia ($p \leq 0,029$). A administração de bimatoprost duas vezes ao dia apresentou eficácia similar ou superior àquela observada após uso do maleato de timolol, porém foi menos eficaz que a posologia de uma vez ao dia.

1.5- Efeitos colaterais dos análogos da prostaglandina

Como todos os medicamentos, os análogos da PG podem provocar efeitos adversos. O efeito colateral mais comumente associado ao uso desses medicamentos é o surgimento de hiperemia conjuntival, que se pode apresentar como um quadro leve ou intenso, e que pode levar o paciente a interromper o tratamento (ALM, 1998; NETLAND et al., 2001; EISENBERG et al., 2002; SPONSEL et al., 2002; PARRISH et al., 2003; STEWART et al., 2003). De acordo com FELDMAN (2003), a hiperemia conjuntival é relatada por 5 a 50% dos pacientes tratados com essas substâncias.

Os análogos da PG também podem alterar a cor do olho, aumentando a quantidade de pigmento castanho da íris, particularmente em pacientes com íris de cor mista, isto é, azul acastanhado, cinza acastanhado, verde acastanhado ou amarelo acastanhado (ALM e STJERNESCHANTZ, 1995; CAMRAS, 1996; ABIB, 2003). Essa alteração da cor da íris é causada por um aumento do conteúdo de melanina nos melanócitos do estroma iriano, sendo aparentemente permanente, embora não exista aumento da pigmentação após a interrupção do tratamento. Em macacos, as PGs de ocorrência natural como $\text{PGF}_{2\alpha}$ e PGE_2 também induzem aumento da pigmentação da íris, indicando que esse fenômeno é um efeito dessas classes de PG (SELEN et al 1997).

Alterações dos cílios também são efeitos associados ao uso de análogos da PG. Essas alterações incluem crescimento dos cílios, aumento da densidade e/ou espessura e até mesmo alterações da coloração (ABIB, 2003). CHEN et al. (2004) descreveram sete casos

de poliose associados ao uso tópico de bimatoprost, latanoprost e travoprost, dos quais seis apresentavam hipertricose associada. Mesmo em um paciente cuja terapia foi interrompida, houve persistência da poliose e hipertricose na última visita do paciente, dois meses após interrupção do tratamento.

Outros efeitos colaterais oculares associados ao uso dos análogos da PG são: hiperpigmentação da pele periocular, prurido, ardor, sensação de corpo estranho, dolorimento, eritema palpebral, irritação ocular, astenopia, conjuntivite alérgica, lacrimejamento, ceratite puntiforme superficial, fotofobia, quemose, blefarite, erosão corneana, olho seco, turvação visual, lacrimejamento e queimação, podendo ainda agravar uma eventual ceratite por herpes simples (NORDMANN et al., 2002; WAUGH e JARVIS, 2002; EASTHOPE e PERRY, 2002; PERRY et al., 2003; ABIB, 2003).

Em relação a efeitos colaterais sistêmicos, os análogos da PG parecem ser drogas seguras, embora esta observação necessite de confirmação através de resultados de estudos a longo prazo. Podem provocar efeitos adversos leves a moderados incluindo náusea, dor abdominal, tontura, fadiga, ondas de calor, sudorese, ansiedade, cefaléia. Há relatos raros de angina, hipertensão arterial e taquicardia. (ABIB, 2003).

Entretanto, entre os mais sérios efeitos colaterais induzidos pelos análogos da PG estão a quebra da barreira hemato-aquosa e o desenvolvimento de edema macular cistóide (EMC) (AYYALA et al., 1998; WARWAR et al., 1998; MIYAKE et al., 1999; MOROI et al., 1999; LIMA et al., 2000; WAND e GAUDIO, 2002; WAND e SHIELDS, 2002; WATANABE et al., 2003). Embora existam alguns relatos de EMC e uveíte anterior associados ao uso de latanoprost em pacientes pseudofácicos e afácicos (AYYALA et al., 1998; WARWAR et al., 1998; MIYAKE et al., 1999; MOROI et al., 1999; LIMA et al., 2000; WATANABE et al., 2003), a incidência desses efeitos adversos é desconhecida. Existem também descrições de EMC documentado através de AFG em pacientes glaucomatosos submetidos à cirurgia de catarata associada à ausência ou ruptura da cápsula posterior, que haviam iniciado terapia medicamentosa com bimatoprost, travoprost ou unoprostone (WAND e GAUDIO, 2002).

SCHUMER et al. (2002) analisaram relatos de casos de EMC associados ao uso de latanoprost, totalizando 100 olhos de 90 pacientes, descrevendo os seguintes fatores de risco para desenvolvimento de EMC:

- 1- Cirurgia de catarata.
- 2- Facectomia intra-capsular.
- 3- Afacia.
- 4- Implante de lente intra-ocular (LIO) na câmara anterior.
- 5- Cápsula posterior rota (secundário à cirurgia ou à capsulotomia com Nd:YAG laser).
- 6- Vitrectomia anterior.
- 7- Cirurgia de retina ou vítreo-retiniana.
- 8- História de uveíte.
- 9- Uveíte concomitante.
- 10- Fibrose pré macular.
- 11- História prévia de EMC.
- 12- Retinopatia diabética.
- 13- Oclusão venosa retiniana.
- 14- PIO tratada < 10 mmHg.
- 15- Cirurgia filtrante ou outra cirurgia intra-ocular (exceto cirurgia de catarata) no período de até um ano antes do EMC.
- 16- Tratamento concomitante com epinefrina.
- 17- Ceratoplastia penetrante.
- 18- Doença retiniana inflamatória.

1.6- Barreira hemato-aquosa

De acordo com SEARS (1984), o olho é isolado do sangue através de uma barreira de permeabilidade que é vascular e epitelial. A barreira hemato-aquosa (BHA) é complexa, possuindo duas partes: uma epitelial e outra endotelial. Ela pode ser dividida em uma porção posterior, restringindo a penetração de substâncias na câmara posterior, e uma porção anterior, restringindo a penetração de substâncias na câmara anterior (DUKER e WELTER, 1998). As principais estruturas envolvidas na BHA são a íris e o corpo ciliar. Pequenas moléculas lipofílicas ultrapassam essa barreira, enquanto moléculas hidrossolúveis relativamente maiores são excluídas. Dessa forma, o conteúdo protéico do humor aquoso corresponde a menos de 1% do conteúdo plasmático.

Para passar dos vasos sangüíneos dos processos ciliares para a câmara posterior, qualquer substância tem que ultrapassar os vasos, atravessar o tecido conectivo frouxo do estroma e depois passar através das duas camadas do epitélio ciliar (DUKER e WELTER, 1998). As propriedades de permeabilidade dos vasos fenestrados do corpo ciliar são similares às da camada coriocapilar. Os vasos possuem paredes finas e um grande número de fenestrações, apresentam uma alta permeabilidade a íons e a pequenas moléculas, que parecem passar livremente através das fenestrações.

O epitélio ciliar consiste de duas camadas de células: o epitélio não-pigmentado e o epitélio pigmentado (DUKER e WELTER, 1998). A base do epitélio não-pigmentado delimita a câmara posterior, enquanto a base do epitélio pigmentado repousa no estroma do corpo ciliar. Os ápices das células pigmentadas e não-pigmentadas estão em contato uns com os outros. A camada pigmentada é contínua posteriormente com o epitélio pigmentar da retina e anteriormente com a camada epitelial anterior da íris. A camada não-pigmentada é contínua com a retina neural na *ora serrata* e anteriormente é contínua com a camada epitelial posterior da íris.

Existem zônulas de adesão entre as porções apicais das células epiteliais não-pigmentadas delineando os processos ciliares, evitando a passagem de determinadas partículas para o humor aquoso. De fato, são as junções do tipo zônula de adesão existentes

no epitélio ciliar não-pigmentado associadas à baixa permeabilidade dos capilares e vênulas irianos que formam a BHA funcional (DUKER e WELTER, 1998).

A maior parte das proteínas plasmáticas não passa para o humor aquoso. Entretanto, a presença de um baixo nível de proteínas no humor aquoso em olhos normais demonstra que a eficácia da barreira não é absoluta (DUKER e WELTER, 1998). Moléculas grandes como as proteínas estão presentes no humor aquoso apenas em quantidades muito pequenas, mesmo se suas respectivas concentrações no plasma estiverem muito elevadas. Em humanos, o nível normal de proteína plasmática é de 6g/100ml, comparado com menos de 20mg/100ml no humor aquoso, o que corresponde a menos de 0,5% da concentração plasmática (KRAUSE e RAUNIO, 1970).

A BHA é frágil e pode ser alterada por uma série de estímulos nocivos. Abrasão corneana, paracentese da câmara anterior, infecção intra-ocular, inflamação uveal, cirurgia intra-ocular e certas drogas aplicadas topicamente – como mostarda nitrogenada e agentes anticolinesterásicos – são capazes de quebrar a BHA, induzindo alterações na composição do humor aquoso (MILLAR e KAUFMAN, 1998). O processo inflamatório no segmento anterior, provavelmente por ação das PGs, está associado a um aumento da permeabilidade da BHA a proteínas (EAKINS, 1977). Tanto agentes antiinflamatórios não hormonais quanto os corticosteróides atenuam a quebra da BHA em modelos experimentais de inflamação (VAN HAERINGEN et al., 1983; SANDERS e KRAFT, 1984).

O humor aquoso normal parece ser opticamente vazio à passagem de um feixe de luz. A visibilidade da luz implica a presença de um exsudato protéico que interrompe a passagem da luz e causa um *flare* no humor aquoso (TESSLER, 1980). Define-se *flare* como um obscurecimento patológico da luz devido à presença de proteínas no humor aquoso resultante de inflamação e de quebra da BHA (MILLAR e KAUFMAN, 1998).

Após a quebra da BHA, o humor aquoso resultante é conhecido como aquoso “secundário” ou “plasmóide” (JAMPOL, 1975; CAPRIOLI, 1992). A alteração mais notável é um aumento marcante na concentração de proteínas. Um dano severo à BHA é evidenciado pela presença prolongada ou crônica de *flare* decorrente do aumento dos níveis de proteína na câmara anterior (MILLAR e KAUFMAN, 1998).

1.7- Avaliação da barreira hemato-aquosa

A quantificação da presença de *flare* no humor aquoso fornece informação valiosa a respeito da gravidade e da intensidade de processos inflamatórios (OSHIKA et al., 1989). A gradação subjetiva através do exame de biomicroscopia do segmento anterior na lâmpada de fenda tem sido amplamente empregada para quantificar a intensidade do *flare* e o número de células em casos de uveíte (TESSLER, 1980). Embora esse método possa ser realizado facilmente na prática, a subjetividade do examinador e a baixa reprodutibilidade do procedimento podem restringir sua adoção quando se necessita de uma avaliação mais precisa.

Muitas técnicas subjetivas e objetivas para quantificar o *flare* no humor aquoso foram descritas (LADAS et al., 2005). Na técnica subjetiva mais simples, o examinador comparava a intensidade do *flare* à biomicroscopia do segmento anterior na lâmpada de fenda com soluções padronizadas ou com fotografias. Em outra técnica subjetiva, o examinador ajustava a iluminação da lâmpada de fenda até a intensidade da luz emitida em que o *flare* passasse a ser percebido e nesse momento um aparelho media a corrente elétrica para uma fonte de luz, sendo esta inversamente proporcional à intensidade do *flare*. Outra técnica subjetiva implica a comparação, por parte do examinador, de uma luz projetada através de uma série de filtros, encontrando a intensidade que coincide com a luz refletida pelo *flare*. Pelo fato dessas técnicas sofrerem influências da experiência e da habilidade do examinador, foram desenvolvidos métodos objetivos para avaliar o *flare*.

Vários aparelhos pouco sofisticados foram usados com a finalidade de executar a *flare* fotometria utilizando uma técnica objetiva. Há o método descrito por ANJOU e KRAKAU (1960), no qual a luz refletida pelo *flare* é fotografada e o filme analisado. Há também outro método, que utiliza um instrumento fotoelétrico, descrito por DYSTER-AAS e KRAKAU (1963). Em 1961, ANJOU reportou pela primeira vez a variação diurna fisiológica do *flare* em olhos humanos normais, utilizando a técnica fotográfica.

A fluorofotometria, descrita por CUNHA-VAZ et al. em 1975, é outro método quantitativo desenvolvido para avaliar a permeabilidade da BHA, sendo útil também para analisar a dinâmica do humor aquoso e estimar a função da barreira intra-ocular.

Trata-se, porém, de um método invasivo, que requer a injeção endovenosa de fluoresceína, além da coleta de repetidas amostras sanguíneas. Os resultados são de interpretação complexa e o exame é dispendioso e demorado.

Em 1987, SAWA desenvolveu um novo instrumento denominado *laser flare-cell meter* para medir, por meio de um feixe de laser, o *flare* e o número de células na câmara anterior (SAWA, 1988). Assim, tornou-se possível avaliar qualitativa e quantitativamente a função da barreira hemato-aquosa, que se altera nas inflamações e em outras doenças oculares (SAWA, 1990). O primeiro modelo do aparelho (KOWA FCM-1000) possuía duas funções: uma para quantificar células e outra para medir *flare*. Esse modelo foi substituído por um modelo mais compacto, que apresenta apenas o modo *flare* (KOWA FM-500).

O sistema óptico do FM-500 é composto de três partes: uma unidade para projetar o laser, uma unidade detectora e uma central de processamento de dados. O aparelho utiliza um laser de Hélio-Neônio com poder máximo de 50 μw e diâmetro do foco do raio de 20 μw , medido no ar. O laser realiza uma varredura no humor aquoso em uma área de 0,3 x 0,5 mm. A intensidade de luz que passa por essa janela de prova é refletida pelas moléculas protéicas e células flutuantes e é medida em fótons por milissegundos (p/msec) com a ajuda de um fotomultiplicador. Os sinais obtidos são analisados por um computador (Figura 10) (SAWA, 1988).

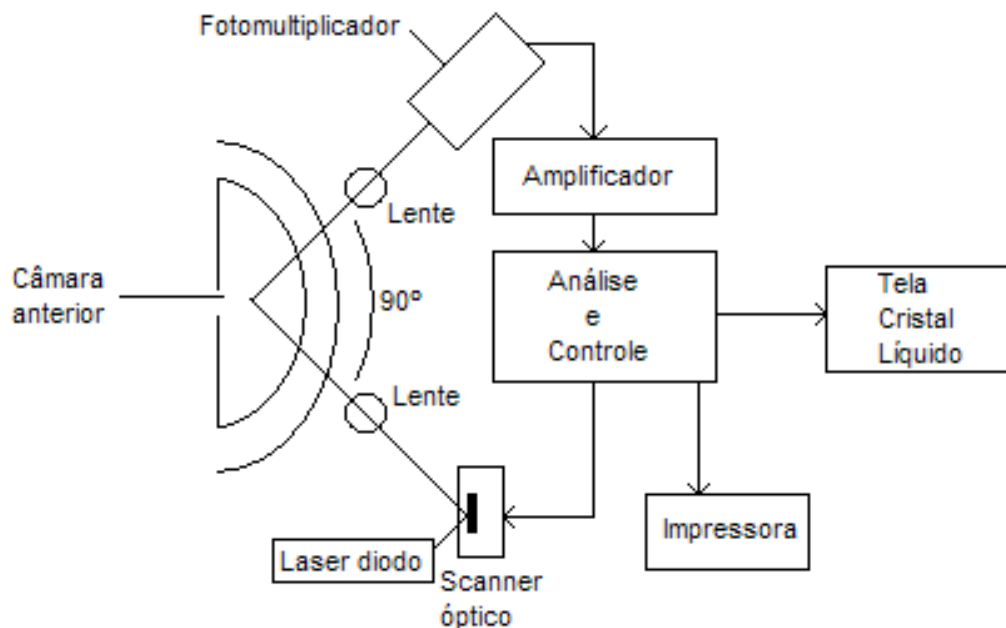


Figura 10- Esquema ilustrando os componentes e o método de avaliação do *flare* utilizado pelo *laser flare meter* KOWA FM-500.

A intensidade de luz dispersa pelas proteínas do aquoso (S) na área testada é calculada de acordo com a seguinte fórmula: $S = S_i - (S'o + S''o)/2$, onde S_i é a intensidade de luz dispersa quando o raio passa na área da janela de prova, e $S'o$ e $S''o$ são, respectivamente, a intensidade de luz dispersa quando o raio passa acima e abaixo desta área. A presença de valores amplamente diferentes de $S'o$ e $S''o$ indicam que a janela de prova não está fixa dentro de uma área com *background* uniforme e, quando essa diferença excede 15%, a medida deve ser descartada (SAWA, 1988).

OSHIKA et al. (1988) utilizaram o novo aparelho para determinar a variação diurna do *flare* em olhos humanos normais e observaram que o valor do *flare* é maior pela manhã, apresentando um pico aproximadamente às 6:00h seguido por uma redução no período da tarde e atingindo o menor valor por volta das 18:00h. Nesse estudo, o *laser flare-cell meter* foi utilizado para realizar medidas em 12 olhos por duas vezes, com um

intervalo de 5 minutos entre as medidas, para avaliar a reprodutibilidade do exame. Os autores não encontraram diferenças significativas entre os valores do *flare* medidos no primeiro e no segundo exame, obtendo um coeficiente de reprodutibilidade de 12,5%.

EL-MAGHRABY et al. (1992) mediram a reação de CA, utilizando o *laser flare-cell meter* (KOWA FCM-1000), antes e após realização de cirurgia de catarata. As medidas foram obtidas por dois técnicos e a média dos valores do *flare* para ambos os técnicos foram praticamente idênticas, demonstrando uma alta reprodutibilidade do método. Em outro estudo para avaliar a variabilidade, inter e intraobservador do *laser flare meter* na avaliação da reação inflamatória na CA após cirurgia de catarata, EL-HARAZI et al. (1998) avaliaram 39 olhos com graus variados de inflamação e nove olhos normais. O *flare* no humor aquoso foi avaliado com utilização de uma lâmpada de fenda e classificado de acordo com uma escala de 0 a 4+. Posteriormente, o *flare* foi aferido três vezes com utilização do *laser flare meter*. A reprodutibilidade intraobservador foi de 0,995 para ambos os investigadores e a reprodutibilidade interobservador foi de 0,994. A correlação entre as medidas realizadas com o *laser flare meter* e a avaliação na lâmpada de fenda foi de 0,78.

OSHIKA et al. (1989) também determinaram a variação do *flare* em função da idade, avaliando 203 olhos normais de indivíduos entre 20 e 79 anos. Os autores evidenciaram uma boa correlação entre a intensidade do *flare* e a idade ($r=0,510$), com os valores nos indivíduos com faixa etária compreendida entre a 6ª e a 8ª décadas de vida significativamente maiores que os encontrados nos indivíduos na 3ª década de vida ($p<0,01$). No mesmo ano, OSHIKA e KATO (1989) testaram as variações do *flare* e de células em 25 indivíduos normais antes e após midríase medicamentosa. A combinação de tropicamida 0,5% e fenilefrina 0,5% reduziu a intensidade do *flare* no humor aquoso de indivíduos jovens normais, com os valores 1, 1,5 e 2 horas após a aplicação dos midríáticos sendo significativamente menores do que os dos olhos contra-laterais que serviram de controle ($p<0,05$). Achados similares em relação à influência da idade e o efeito da midríase sobre os valores do *flare* também foram relatados por EL-HARAZI et al. (2002).

De acordo com LADAS et al. (2005), o diagnóstico e o manejo da inflamação intra-ocular envolve a mensuração da quantidade de células e do nível de proteínas (*flare*) no humor aquoso. O exame de *laser flare-cell* fotometria permite quantificar esses

parâmetros objetivamente, podendo ser utilizado tanto em situações clínicas quanto em pesquisas, para avaliar a reação inflamatória no segmento anterior.

A habilidade da *flare* fotometria em quantificar a concentração de proteínas em soluções tem sido bem documentada tanto em estudos laboratoriais utilizando diluições seriadas de várias proteínas como também pela análise de amostras de humor-aquoso de pacientes submetidos à cirurgia intra-ocular (SAWA et al., 1988; NI et al., 1992; SHAH et al., 1992; KRÜGER e BUSCH, 1995).

Como a intensidade do *flare* reflete a concentração de proteínas no humor aquoso (ANJOU e KRAKAU, 1960), sua aferição fornece informação a respeito da gravidade de processos inflamatórios e sobre a extensão da quebra da BHA. Dessa forma, a *laser flare* fotometria permite registrar de maneira objetiva, rápida e não invasiva as concentrações de proteínas na câmara anterior, avaliando qualitativa e quantitativamente a função da BHA (SAWA, 1990).

1.8- Barreira hemato-retiniana

Não há barreira anatômica entre a câmara posterior e o humor vítreo (MAURICE, 1980). Dessa forma, até mesmo macromoléculas podem trafegar entre o vítreo e a câmara posterior. Além disso, não há nenhuma barreira eficiente que restringe a difusão entre o fluido da retina e do vítreo. Portanto, a rigor, a BHA pode ser considerada como parte da barreira hemato-retiniana (BHR) e vice-versa.

ASHTON e CUNHA-VAZ (1965) verificaram que a histamina aumentava de forma marcante a permeabilidade vascular de vários tecidos oculares, com exceção da retina. A BHR foi primeiramente proposta com base na observação de que contrastes administrados por via endovenosa não apareciam na retina (CUNHA-VAZ et al., 1966).

A BHR é formada pela vasculatura retiniana e pelo epitélio pigmentar da retina (PEYMAN e BOK, 1972). A função dessa barreira depende de zônulas de adesão, que restringem o movimento intercelular de todas as moléculas hidrossolúveis, prevenindo que essas moléculas passem para a retina (CUNHA-VAZ, 1979).

Exames de microscopia eletrônica têm demonstrado a presença de extensas áreas de zônulas de oclusão ao redor das células endoteliais dos capilares retinianos (DUKER e WELTER, 1998). Essas áreas de adesão dos folhetos externos das membranas celulares adjacentes são muito estáveis, bem mais do que nos vasos irianos. Nos vasos retinianos, as zônulas de adesão não apenas impedem o movimento de macromoléculas da luz do vaso para o espaço intersticial como também bloqueiam o movimento na direção reversa (DUKER e WELTER, 1998).

Observações clínicas e experimentais têm demonstrado que as causas mais comuns da quebra da BHR são: isquemia/hipóxia, alterações nas células endoteliais/epiteliais e inflamação (DUKER e WELTER, 1998).

Em estudos clínicos, a integridade da BHR pode ser avaliada por meio da AFG. Esse exame emprega a fluoresceína, que é uma substância que apresenta pequeno tamanho molecular e está envolvida no transporte ativo a nível da BHR (CUNHA-VAZ e MAURICE, 1967). Em indivíduos com a BHR íntegra, não há extravazamento da fluoresceína intravascular para a retina e para o vítreo. No entanto, extravazamento de fluoresceína ocorre quando há disfunção do endotélio vascular retiniano (SCHATZ, 1994).

A fóvea é a região central da mácula e contém apenas quatro camadas da retina: membrana limitante interna, camada plexiforme externa, camada nuclear externa e camada de cones e bastonetes (SCHATZ, 1994). Não existem camadas intermediárias entre a membrana limitante interna e a camada plexiforme externa na mácula. Esse é um importante fator para a compreensão da aparência estrelada ou petalóide do EMC. Nesta situação, o extravazamento de líquido secundário à quebra da BHR resulta no acúmulo de fluidos na região foveal.

O aspecto do EMC com a AFG é variável. Quando o vazamento da fluoresceína não é pronunciado, os espaços císticos enchem-se lentamente e tornam-se visíveis apenas tardiamente na angiografia. Quando isso ocorre, a área de edema cistóide pode ser, de certa forma, hipofluorescente na fase inicial do angiograma, pois o fluido nesses espaços atua como barreira e bloqueia a fluorescência coroidal subjacente. Quando há um grande

extravazamento de fluoresceína, os espaços císticos são preenchidos rapidamente, em alguns casos dentro do primeiro minuto após injeção da fluoresceína.

A etiopatogenia do EMC permanece controversa. Estudos histopatológicos de GASS et al. (1985) sugerem que o EMC seja consequência do aumento do fluido extracelular. Estudos realizados no *Scheie Eye Institute* (FINE e BRUCKER, 1981; YANOFF et al., 1984) dão ênfase ao desenvolvimento de alterações intracelulares nas células de Müller, incluindo edema e degeneração, sugerindo que os espaços císticos observados no EMC possam representar células de Müller edemaciadas.

Em pacientes afácicos ou pseudofácicos com EMC, a ocorrência de inflamação ocular, com a síntese de PGs, resulta na quebra das zônulas de adesão dos capilares retinianos perifoveais (SEARS, 1984; YANNUZZI, 1984). A inibição do EMC do afácico por meio do uso profilático de drogas antiinflamatórias não hormonais fornece suporte a esta teoria (JAMPOL, 1982).

1.9- Justificativa

Há estudos na literatura sugerindo que o uso de análogos da PG não resulta em alteração da BHA em indivíduos normais ou glaucomatosos (HOTEHAMA e MISHIMA, 1993; HOTEHAMA et al., 1993; LINDEN et al., 1997; WIDENGARD et al., 1998). Por outro lado, há vários relatos de casos de indivíduos glaucomatosos pseudofácicos ou afácicos que desenvolveram uveíte anterior e/ou EMC após o uso de análogos da PG (AYYALA et al., 1998; WARWAR et al., 1998; MIYAKE et al., 1999; MOROI et al., 1999; LIMA et al., 2000; WAND e GAUDIO, 2002; WAND e SHIELDS, 2002; SCHUMER et al., 2002; WATANABE et al., 2003; CARRILLO e NICOLELA, 2004). Não existem, no entanto, estudos longitudinais que avaliem o uso crônico de análogos da PG em indivíduos com história prévia de cirurgia intra-ocular, já submetidos à quebra da BHA. Como a existência de pseudofacia/afacia é relativamente freqüente em indivíduos glaucomatosos, é importante avaliar as consequências potenciais dessas substâncias, hoje cada vez mais utilizadas como droga de primeira escolha nessa população.

1.10- Objetivos

Os objetivos principais deste estudo foram:

- 1- Investigar os efeitos das soluções de bimatoprost a 0,03%, de latanoprost a 0,005%, de travoprost a 0,004% e de unoprostone isopropílica a 0,15% sobre a barreira hemato-aquosa de indivíduos pseudofácicos ou afácicos com glaucoma.
- 2- Investigar a ocorrência de EMC em indivíduos pseudofácicos ou afácicos com glaucoma submetidos ao uso das soluções de bimatoprost a 0,03%, de latanoprost a 0,005%, de travoprost a 0,004% e de unoprostone isopropílica a 0,15%.

Os objetivos secundários deste estudo foram:

- 1- Avaliar os efeitos das soluções de bimatoprost a 0,03%, de latanoprost a 0,005%, de travoprost a 0,004% e de unoprostone isopropílica a 0,15% sobre a PIO de indivíduos pseudofácicos ou afácicos com glaucoma.
- 2- Avaliar a ocorrência de hiperemia conjuntival em indivíduos pseudofácicos ou afácicos com glaucoma submetidos ao uso das soluções de bimatoprost a 0,03%, de latanoprost a 0,005%, de travoprost a 0,004% e de unoprostone isopropílica a 0,15%.

2- MATERIAL E MÉTODOS

2.1- Amostra

Foram avaliados indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto ou glaucoma do afácico/pseudofácico no Serviço de Glaucoma da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os participantes do estudo clínico randomizado, com observador mascarado, foram acompanhados por um período de seis meses.

2.1.1- Critérios de inclusão para os indivíduos que receberam análogos da prostaglandina

Para que fossem incluídos no estudo, os indivíduos deveriam preencher os seguintes critérios:

- Apresentar idade maior que 18 anos.
- Ser pseudofácico ou afácico.
- Apresentar história de PIO maior do que 21 mmHg.
- Apresentar diagnóstico de GPAA ou glaucoma do afácico/pseudofácico.
- Para o diagnóstico de GPAA utilizaram-se os seguintes critérios: PIO maior do que 21 mmHg em pelo menos três medidas distintas; ângulo aberto à gonioscopia; presença de pelo menos dois sinais característicos de glaucoma no disco óptico como: hemorragia, perda localizada de rima neural, presença de vasos “em baioneta” ou “em ponte”, assimetria da relação escavação/disco maior do que 0,2; exame de perimetria computadorizada mostrando defeito de campo visual glaucomatoso. Para definição de defeito de campo visual glaucomatoso, era necessário o preenchimento de um dos três critérios propostos por ANDERSON (1999): gráfico de probabilidades do *pattern deviation* mostrando três pontos adjacentes não periféricos com $p < 5\%$, sendo um deles com $p < 1\%$, em localização compatível com dano glaucomatoso; CPSD (estratégia *Full Threshold*) ou PSD (estratégia SITA) com $p < 5\%$; GHT *outside normal limits*.

As alterações precisavam ser reprodutíveis, estando presentes em pelo menos três exames.

- Para o diagnóstico de glaucoma do afácico/pseudofácico utilizou-se o seguinte critério: pacientes que apresentavam PIO dentro dos limites da normalidade antes de serem submetidos a cirurgia de catarata e que desenvolveram aumento persistente da PIO ($\geq 22\text{mmHg}$) após a cirurgia, mesmo após término do uso dos colírios prescritos no período pós operatório, necessitando de tratamento para reduzir a PIO.

2.1.2- Critérios de exclusão para os indivíduos que receberam análogos da prostaglandina

A presença de qualquer dos seguintes critérios resultava em exclusão do indivíduo deste estudo:

- História pregressa de uveíte ou EMC.
- Irritação ocular importante antes do estudo.
- História de cirurgia intra-ocular ou procedimento a laser realizados há menos de quatro meses antes do início do estudo.
- Tratamento prévio com análogos da prostaglandina.
- História de outro tipo de cirurgia ocular, exceto para catarata ou glaucoma.
- Presença de doenças sistêmicas associadas com uveíte ou EMC (ex: diabetes, doenças reumatológicas).
- Presença de degeneração macular relacionada à idade e outras maculopatias.
- Presença de trombose venosa e tratamento com beta-bloqueador sistêmico.
- Gravidez, lactação ou contracepção inadequada (em mulheres).

Os indivíduos que se enquadravam nos critérios de inclusão para participarem do estudo, mas que estavam utilizando qualquer medicação antiglaucomatosa, exceto análogos da PG, foram orientados a suspender a terapia hipotensora. O período de *washout* antes do início do estudo foi estipulado em quatro semanas para β -bloqueadores, duas semanas para agonistas adrenérgicos e cinco dias para mióticos e inibidores da anidrase carbônica. Os indivíduos que utilizavam β -bloqueadores tiveram uma visita de segurança para medida da PIO duas semanas após a suspensão do medicamento. Caso algum participante apresentasse PIO considerada propensa a provocar algum dano pelo investigador, o mesmo seria excluído do estudo. O uso de nenhum outro medicamento hipotensor foi permitido durante o estudo. Caso ambos os olhos de um indivíduo preenchessem os critérios de inclusão, ambos recebiam a mesma medicação, porém apenas um olho por indivíduo era incluído, de forma aleatória, na análise.

2.1.3- Grupo controle

Para investigar os efeitos do cloreto de benzalcônio, o conservante utilizado em todos os análogos da PG, incluiu-se no estudo um grupo controle composto por pacientes afácicos ou pseudofácicos com glaucoma, porém que alcançaram controle cirúrgico da PIO há pelo menos quatro meses, sem necessidade de terapia adicional. Os critérios de inclusão e exclusão adotados foram os mesmos já descritos, com exceção do valor da PIO. Esses pacientes receberam um lubrificante ocular (duasorb - Lácrima[®] – Alcon Laboratórios do Brasil Ltda), contendo cloreto de benzalcônio, para ser instilado duas vezes ao dia (Figura 11). Os medicamentos utilizados no estudo apresentam a seguinte concentração de cloreto de benzalcônio: 0,005% na bimatoprosta, 0,02% na latanoprosta, 0,015% na travoprosta, 0,015% na unoprostona e 0,01% no duasorb (placebo).



Figura 11- Lubrificante ocular (duasorb - Lácrima®) que apresenta como conservante o cloreto de benzalcônio.

2.1.4- Randomização

Após constatação de que o indivíduo havia preenchido todos os critérios anteriormente descritos, este era randomizado para o uso de bimatoprost a 0,03%, de latanoprost a 0,005%, de travoprost a 0,004% ou de unoprostona isopropílica a 0,15%. O indivíduo que preenchesse os critérios para servir de controle era selecionado para o uso de placebo.

O programa *Research Randomizer v3.0*¹ foi utilizado para gerar os códigos. Os pacientes foram orientados a instilar uma gota de bimatoprost, de latanoprost ou de travoprost uma vez ao dia (20:00 horas), e unoprostona ou placebo duas vezes ao dia (8:00 e 20:00 horas).

¹www.randomizer.org

2.2- Fornecimento dos medicamentos

As medicações avaliadas foram fornecidas em suas embalagens originais disponíveis no mercado, fabricadas por Pfizer (latanoprostá – Xalatan[®]), Allergan (bimatoprostá – Lumigan[®]), Alcon (travoprostá – Travatan[®]; duasorb – Lágrima[®]) e Novartis (unoprostoná isopropílica – Rescula[®]). Antes de serem entregues, tanto latanoprostá quanto unoprostoná foram armazenados sob refrigeração entre 2°C e 8°C e os pacientes foram orientados a conservá-los refrigerados. Bimatoprostá, duasorb e travoprostá foram armazenados a temperatura ambiente.

2.3- Mascaramento

Para assegurar que o medicamento não fosse conhecido pelo paciente, os frascos dos colírios tiveram suas etiquetas de identificação substituídas por uma nova etiqueta contendo apenas o código do medicamento no estudo. Para preservar o mascaramento, uma vez que os frascos dos colírios tinham formas diferentes (Figura 12), designou-se um coordenador não mascarado – que não realizou nenhuma avaliação ou medida durante o estudo – para receber os códigos da randomização, entregar as medicações e orientar os pacientes como utilizar e armazenar os colírios. Os examinadores responsáveis por realizarem as medidas de PIO, *flare*, hiperemia conjuntival (ESA) e por avaliar a ocorrência de EMC no exame angiofluoresceinográfico (MAF) estavam mascarados para a droga utilizada. Novos frascos de medicamentos eram fornecidos para todos os pacientes mensalmente para assegurar que os mesmos estivessem utilizando os colírios dentro do prazo de validade especificado pelo fabricante e para preservar o mascaramento.



Figura 12- Formato dos frascos dos colírios utilizados no estudo, sem a presença da etiqueta original com o nome dos mesmos.

2.4- Intervenções ou procedimentos de observação

As visitas relativas ao estudo ocorreram no dia do exame inicial e após 7 e 15 dias, 1, 2, 3, 4, 5 e 6 meses de tratamento (Anexo 1). No início do estudo, os prontuários médicos de cada paciente foram avaliados e os seguintes dados foram obtidos: idade; raça; diagnóstico; presença/ausência de LIO; estado da cápsula posterior (íntegra ou rota); número e tipo de cirurgias; intervalo de tempo entre a cirurgia de catarata e o início do estudo (Anexo 1). Em todas visitas, os pacientes foram submetidos à medida da acuidade visual com tabela de Snellen, biomicroscopia, medida do *flare* e da PIO, avaliação do disco óptico e da mácula por meio de biomicroscopia de fundo e da retina por

meio de oftalmoscopia indireta (Anexo 1). As medidas foram realizadas no mesmo horário durante todas visitas (10:00 h) pelo mesmo observador mascarado.

2.4.1- Medida da acuidade visual

Realizada sob iluminação constante com a melhor correção óptica para cada indivíduo, utilizando a tabela de optotipos de Snellen colocada a seis metros de distância do paciente. Para cálculos estatísticos, a acuidade visual foi convertida para o logaritmo do mínimo ângulo de resolução (logMAR) (Tabela 1) (HOLLADAY, 2004).

Tabela 1- Equivalência entre medidas de acuidade visual na escala decimal e utilizando o logaritmo do mínimo ângulo de resolução (logMAR).

Acuidade Visual		Acuidade Visual		Acuidade Visual	
Decimal	logMAR	Decimal	logMAR	Decimal	logMAR
1,0	0,0	0,5	0,3	0,1	1,0
0,9	0,1	0,4	0,4	0,05	1,3
0,8	0,1	0,3	0,5	0,03	1,6
0,7	0,18	0,2	0,7	CD	2,0
0,6	0,2	0,15	0,78	MM	2,3

logMAR = logarítimo do mínimo ângulo de resolução; CD = conta dedos;

MM = movimento de mãos

Fonte: HOLLADAY, 2004.

2.4.2- Biomicroscopia do segmento anterior

Realizada com lâmpada de fenda Haag Streit, modelo 900 (Haag Streit, Berna, Suíça).

2.4.3- Medida do *flare*

O aparelho *laser flare meter* (FM-500, KOWA Co Ltd, Tokyo) (Figura 13) foi empregado para determinar o *status* da barreira hemato-aquosa durante todo seguimento pelo mesmo investigador (ESA).

Para realização do exame, o indivíduo era posicionado na lâmpada de fenda acoplada ao computador, com os olhos alinhados a uma marca existente no suporte lateral e instruído a fixar uma mira de luz verde. A janela óptica de tamanho padrão foi posicionada na linha média do espaço entre o endotélio corneano e o orifício pupilar (Figura 14). O exame foi realizado sempre em sala escura, na ausência de midríase medicamentosa, sempre no mesmo horário do dia (10:00 horas).



Figura 13- *Laser flare meter* KOWA FM-500 (KOWA Co Ltd, Tokyo)

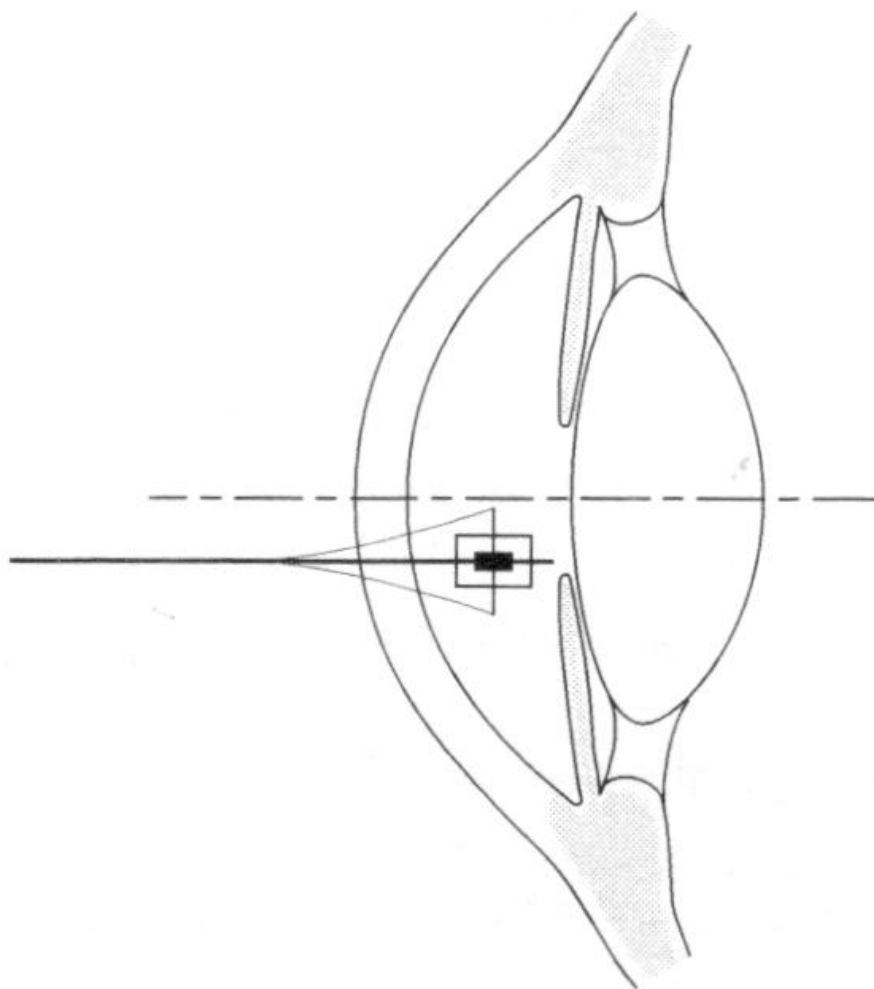


Figura 14- Área de atuação do laser, demonstrando a janela óptica, para quantificar o *flare* no humor aquoso.

As medidas do *flare* foram repetidas sete vezes e apenas as medidas nas quais o aparelho acusava um erro de alinhamento inferior a 15% eram aceitas. Em relação aos resultados obtidos nas sete medidas, o maior e o menor valor foram excluídos e a média dos cinco valores remanescentes foi adotada como valor do *flare* para análise estatística (Figura 15). A unidade de medida empregada pelo FM-500 é p/msec. De acordo com informações fornecidas pelo fabricante, medidas do *flare* acima de 26 p/msec foram consideradas como anormalmente elevadas e classificadas como indicador de presença de uveíte anterior (comunicado pessoal, KOWA Co Ltd).

LASER FLARE METER FM-500
(Ver 1.4)

Jul./22/'02 9:59

I D:

NAME:

SEX : Male . Female

EYE : Left . Right

	N	BG	(%)	FLARE	WA
* 1	10.5	4	11.0		
2	10.7	9	10.8		
3	10.9	6	10.2		
* 4	12.4	10	9.0		
5	10.8	4	10.6		
6	16.3	3	10.7		
7	17.9	4	10.7		
AV. :				10.6	
S.D.:				0.2	

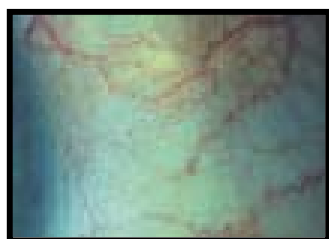
Figura 15- Exemplo do impresso de exame realizado no aparelho *laser flare meter* FM-500, onde consta a data da realização do exame, o horário, o número de medidas realizadas, o valor do erro de alinhamento em porcentagem, o valor do flare, os dois valores excluídos (maior e menor valor, caracterizados pela presença do símbolo * ao lado da medida), a média e o desvio-padrão das cinco medidas do flare utilizadas.

2.4.4- Medida da pressão intra-ocular

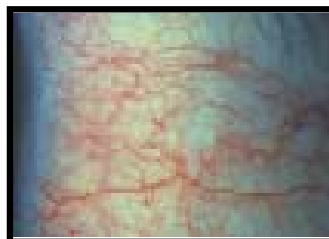
A PIO foi medida com o uso de um tonômetro de aplanção do tipo Goldmann, recém-calibrado (modelo R500 – Haag Streit, Berna, Suíça), pelo mesmo investigador (ESA) e no mesmo horário (10:00 horas) em todas as visitas. Foram realizadas três medidas em cada olho e a média foi utilizada na análise estatística.

2.4.5- Medida da hiperemia conjuntival

Antes do início do estudo e durante todo o seguimento, um investigador “mascarado” estimou o grau de hiperemia conjuntival de acordo com uma escala. Cada olho foi comparado a fotografias padrão demonstrando os seguintes graus de hiperemia: 0, 1, 2 e 3 (nenhum, leve, moderado e intenso, respectivamente) (Figura 16). A escala apresentava os seguintes valores: 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 e 3,0.



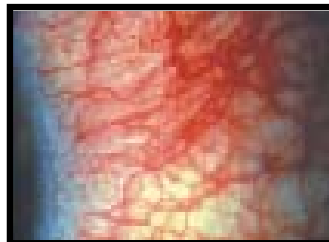
Grau 0 - nenhum



Grau 1 - leve



Grau 2 - moderado



Grau 3 - intenso

Figura 16- Fotografias utilizadas para classificar o grau de hiperemia conjuntival.

2.4.6- Angiofluoresceinografia

O exame de AFG foi realizado para investigar a ocorrência de EMC antes do início do estudo, após um mês e após seis meses de acompanhamento, ou se algum paciente apresentasse redução da acuidade visual durante o seguimento.

O exame de AFG foi realizado em um retinógrafo Topcon (modelo TRC-50FX, Topcon, E.U.A.) (Figura 17), sendo avaliado sempre pelo mesmo observador mascarado para o uso da droga (MAF). Antes da injeção do corante, foram tiradas duas fotos anéritas, com filtro verde (520 – 530 nm). Após injeção endovenosa de 5 ml de fuoresceína sódica 20%, foram tiradas fotos utilizando um filtro azul (465 – 490 nm). Essas fotos foram tiradas aproximadamente um, três, sete e doze minutos após a injeção, permitindo a documentação desde a fase inicial até a fase tardia do exame.



Figura 17- Retinógrafo utilizado para realização da angiofluoresceinografia.

No caso de detecção de EMC, o paciente era instruído a interromper o uso do análogo da PG e passava a instilar um antiinflamatório não hormonal (diclofenaco sódio, Voltaren[®], Novartis) de 6/6 horas durante quatro semanas. Uma nova AFG era então realizada para avaliar se houve ou não resolução do EMC. Os exames de AFG foram analisados por um especialista em retina (MAF) mascarado para o tratamento.

Esse examinador classificava o exame como normal (ausência de extravazamento de fluoresceína) ou alterado (extravazamento de fluoresceína compatível com EMC).

2.4.7- Avaliação do disco óptico

Realizada, sob midríase, em lâmpada de fenda com auxílio de lente asférica Volk + 78 dioptrias (Volk 78D classic, E.U.A.).

2.4.8- Oftalmoscopia binocular indireta

Realizada com oftalmoscópio binocular indireto (EyeTec FCV 2000, Brasil) e lente asférica Volk + 20 dioptrias (Volk 20D BIO, E.U.A.)

2.5- Análise estatística

Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado. Utilizou-se o teste de Bartlett para avaliar se as variáveis contínuas apresentavam ou não distribuição normal. Variáveis contínuas foram analisadas pela análise de variância (ANOVA) quando os valores apresentavam distribuição normal. No caso de presença de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, o teste de Tukey para comparações múltiplas foi utilizado para localizar o(s) local(is) da diferença. Para valores que não apresentassem distribuição normal, foi empregado o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Wilcoxon se fossem encontradas diferenças significativas. Alterações dentro dos grupos em relação aos valores iniciais foram analisadas pelo teste *t* de Student pareado. O teste não paramétrico de correlação de Spearman foi empregado para avaliar a relação entre a média dos valores do *flare* e a média do escore da hiperemia conjuntival. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão (DP), exceto onde mencionado no texto.

2.6- Poder do estudo

Antes do estudo determinou-se que uma amostra de 14 pacientes por grupo de tratamento seria necessária para se ter um poder de 90% de detectar uma diferença de 20% na medida do *flare* entre os grupos empregando-se um nível de significância de 0,05, utilizando a variabilidade determinada em um estudo prévio (OSHIKA et al., 1988).

2.7- Aspectos éticos

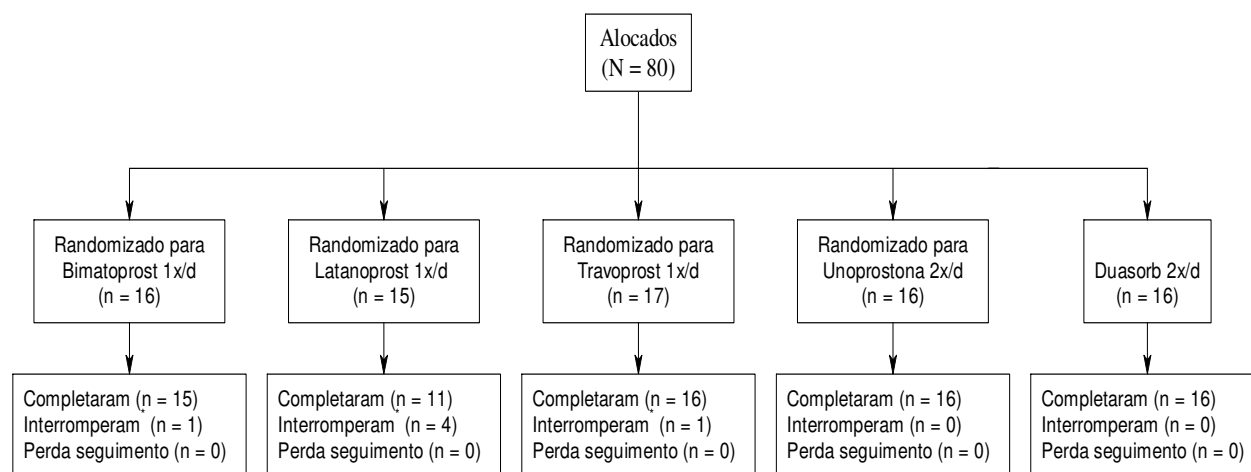
O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos estabelecidos na “Declaração de Helsinque”. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Anexo 2). A assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtida de todos indivíduos antes de iniciarem o estudo (Anexo 3).

3- RESULTADOS

3.1- Participantes do estudo

Oitenta indivíduos foram incluídos no estudo: 16 no grupo da bimatoprost, 15 no grupo da latanoprost, 17 no grupo da travoprost, 16 no grupo da unoprostona e 16 no grupo controle. Detalhes a respeito do fluxo dos pacientes durante o estudo são fornecidos na Figura 18.

Um paciente do grupo da bimatoprost e um do grupo da latanoprost interromperam o estudo devido à ocorrência de uveíte anterior e EMC. Três pacientes do grupo da latanoprost e um paciente do grupo da travoprost interromperam o estudo devido à ocorrência de EMC.



1x/d = uma vez ao dia (20 h); 2x/d = duas vezes ao dia (8 e 20 h).

Figura 18- Fluxo dos pacientes durante o estudo.

3.2- Dados demográficos

Os dados demográficos individuais (identificação, idade, sexo, raça, olho e grupo) bem como os dados clínicos individuais (relação escavação/disco, diagnóstico, número de cirurgias, intervalo entre a cirurgia de catarata e o início do estudo, presença ou ausência de LIO e estado da cápsula posterior) dos indivíduos incluídos no estudo estão listados nos Anexos 4 e 5 (págs 146 a 151).

Dos 80 indivíduos estudados, 62 (77,5%) eram brancos e 18 (22,5%) negros, sendo 43 (53,7%) homens e 37 (46,3%) mulheres. A média de idade foi de $67,1 \pm 13,1$ anos, variando de 20 a 89 anos. Foram examinados 42 (52,5%) olhos direitos e 38 (47,5%) olhos esquerdos.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos fatores: sexo, diagnóstico, média de idade, raça, razão escavação/disco, número de cirurgias intra-oculares prévias, presença/ausência de LIO, estado da cápsula posterior e intervalo de tempo entre a cirurgia de catarata e o início do estudo (Tabela 2).

Tabela 2- Comparação dos dados demográficos (idade, sexo e raça) e das características clínicas (relação escavação/disco, tipo de glaucoma, média do número de cirurgias intra-oculares prévias, presença/ausência de lente intra-ocular, estado da cápsula posterior e intervalo entre a cirurgia de catarata e o início do estudo) dos indivíduos participantes do estudo de acordo com o tratamento recebido.

	Pla (n=16)	Uno (n=16)	Bim (n=16)	Lat (n=15)	Tra (n=17)	P
Idade (anos)	64,68 $\pm$ 14,25	68,87 $\pm$ 13,48	69,56 $\pm$ 9,18	66,66 $\pm$ 15,44	65,82 $\pm$ 13,64	0,822
Sexo: M/F	9 / 7	10 / 6	8 / 8	7 / 8	9 / 8	0,920
Raça: Br/Ng	16 / 0	11 / 5	10 / 6	12 / 3	13 / 4	0,113
Razão e/d	0,61 $\pm$ 0,19	0,57 $\pm$ 0,18	0,70 $\pm$ 0,20	0,61 $\pm$ 0,18	0,68 $\pm$ 0,19	0,288
GPAA/GL PSEUDO	9 / 7	6 / 10	11 / 5	7 / 8	10 / 7	0,453
MNCir	1,43 $\pm$ 0,51	1,12 $\pm$ 0,34	1,12 $\pm$ 0,34	1,13 $\pm$ 0,35	1,11 $\pm$ 0,33	0,083
P/A	15 / 1	15 / 1	14 / 2	13 / 2	15 / 2	0,931
CP: I/R	9 / 7	9 / 7	8 / 8	8 / 7	8 / 9	0,980
Δ T (anos)	3,23 $\pm$ 3,23	3,54 $\pm$ 2,48	2,01 $\pm$ 2,48	3,39 $\pm$ 2,58	3,29 $\pm$ 3,09	0,701

Pla = placebo; Uno = unoprostona; Bim = bimatoprosta; Lat = latanoprosta; Tra = travoprosta; M = masculino; F = feminino; Br = branca; Ng = negra; e/d = escavação/disco; GPAA = glaucoma primário de ângulo aberto; GL PSEUDO = glaucoma do afácico/pseudofácico; MNCir = média do número de cirurgias intra-oculares prévias; P = pseudofácico; A = afácico; CP = estado da cápsula posterior; I = íntegra; R = rota; Δ T = intervalo entre cirurgia de catarata e início do estudo.

3.3- Flare

Os Anexos de 6 a 10 (págs 152 a 156) apresentam, respectivamente, os valores do *flare* de cada um dos participantes do estudo, durante todo o período de acompanhamento.

A Tabela 3 compara os valores médios do *flare* de cada grupo, em cada intervalo, durante todo o estudo. Esses valores também são ilustrados no Gráfico 1. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios do *flare* no exame inicial do estudo ($p=0,067$). Quando se compararam os análogos da PG, embora não houvesse diferenças estatisticamente significantes no início do estudo ($p=0,376$), os valores médios do *flare* foram significativamente maiores nos grupos que utilizaram bimatoprost, latanoprost e travoprost durante todo o acompanhamento quando comparados ao grupo da unoprostona ($p\leq 0,019$) e ao grupo controle ($p\leq 0,014$). Entretanto, não houve diferenças significativas nos valores médios do *flare* entre os olhos que receberam bimatoprost, latanoprost e travoprost ($p\geq 0,067$) durante os seis meses do estudo.

Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores do *flare* dos pacientes tratados com unoprostona em relação ao valor inicial ($p\geq 0,238$). Os pacientes que receberam bimatoprost ($p\leq 0,035$), latanoprost ($p\leq 0,020$) e travoprost ($p\leq 0,001$) apresentaram um aumento significativo do *flare* durante todo o seguimento, quando comparado aos valores iniciais. No grupo controle, a média do *flare* foi significativamente menor comparada ao valor inicial durante todo o seguimento, exceto após um mês ($p=0,141$).

Apesar dos pacientes tratados com bimatoprost, latanoprost e travoprost terem apresentado um aumento significativo na média dos valores do *flare*, apenas um paciente tratado com latanoprost (7%) e um tratado com bimatoprost (6%) apresentaram uveíte anterior detectada ao exame com lâmpada de fenda ($p=0,517$). Ambos os pacientes também desenvolveram EMC. Considerando valores de *flare* acima de 26 p/msec como indicativos de uveíte, dois pacientes no grupo da bimatoprost (12%), dois pacientes no grupo da latanoprost (13%) e dois pacientes no grupo da travoprost (12%) apresentaram essa complicação ($p=0,360$).

Tabela 3- Comparação dos valores médios do *flare* (p/msec) de cada grupo em cada intervalo durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais, de acordo com o tratamento recebido (média $\pm$ DP).

	Placebo (n=16)	Unoprostona (n=16)	Bimatoprost (n=16)	Latanoprost (n=15)	Travoprost (n=17)	P#
Início	10,45 $\pm$ 4,33	8,36 $\pm$ 2,87	8,80 $\pm$ 3,51	6,81 $\pm$ 2,75	7,96 $\pm$ 3,59	0,067
7 dias	9,23 $\pm$ 3,55	8,63 $\pm$ 2,91	18,55 $\pm$ 16,77	11,08 $\pm$ 6,43	14,75 $\pm$ 7,32	0,012*
P+	0,034*	0,643	0,022*	0,005*	<0,001*	
15 dias	9,53 $\pm$ 3,85	8,82 $\pm$ 2,79	20,81 $\pm$ 17,03	12,75 $\pm$ 8,82	15,27 $\pm$ 7,56	0,003*
P+	0,031*	0,238	0,010*	0,009*	<0,001*	
1 mês	9,66 $\pm$ 4,27	8,60 $\pm$ 2,78	20,35 $\pm$ 20,28	12,58 $\pm$ 9,76	14,10 $\pm$ 6,77	0,014*
P+	0,141	0,534	0,033*	0,020*	0,001*	
2 meses	9,11 $\pm$ 3,71	8,21 $\pm$ 2,24	23,69 $\pm$ 37,64	10,46 $\pm$ 6,94	13,76 $\pm$ 6,90	0,003*
P+	0,001*	0,752	0,035*	0,017*	0,001*	
3 meses	9,69 $\pm$ 3,93	8,21 $\pm$ 2,84	15,08 $\pm$ 7,60	9,80 $\pm$ 5,12	15,03 $\pm$ 7,71	0,002*
P+	0,040*	0,653	<0,001*	0,005*	<0,001*	
4 meses	9,50 $\pm$ 3,34	8,61 $\pm$ 2,91	14,97 $\pm$ 7,78	9,56 $\pm$ 5,19	15,18 $\pm$ 7,23	<0,001*
P+	0,039*	0,524	<0,001*	0,009*	<0,001*	
5 meses	9,20 $\pm$ 3,85	7,28 $\pm$ 2,69	14,16 $\pm$ 6,73	9,67 $\pm$ 4,27	15,58 $\pm$ 7,76	<0,001*
P+	0,004*	0,263	<0,001*	0,001*	<0,001*	
6 meses	9,39 $\pm$ 3,71	8,19 $\pm$ 2,71	14,36 $\pm$ 6,85	9,68 $\pm$ 4,49	14,80 $\pm$ 6,83	<0,001*
P+	0,008*	0,539	<0,001*	0,002*	<0,001*	

comparação entre grupos (ANOVA); + comparação em relação aos valores iniciais (teste t Student pareado); * diferença estatisticamente significativa.

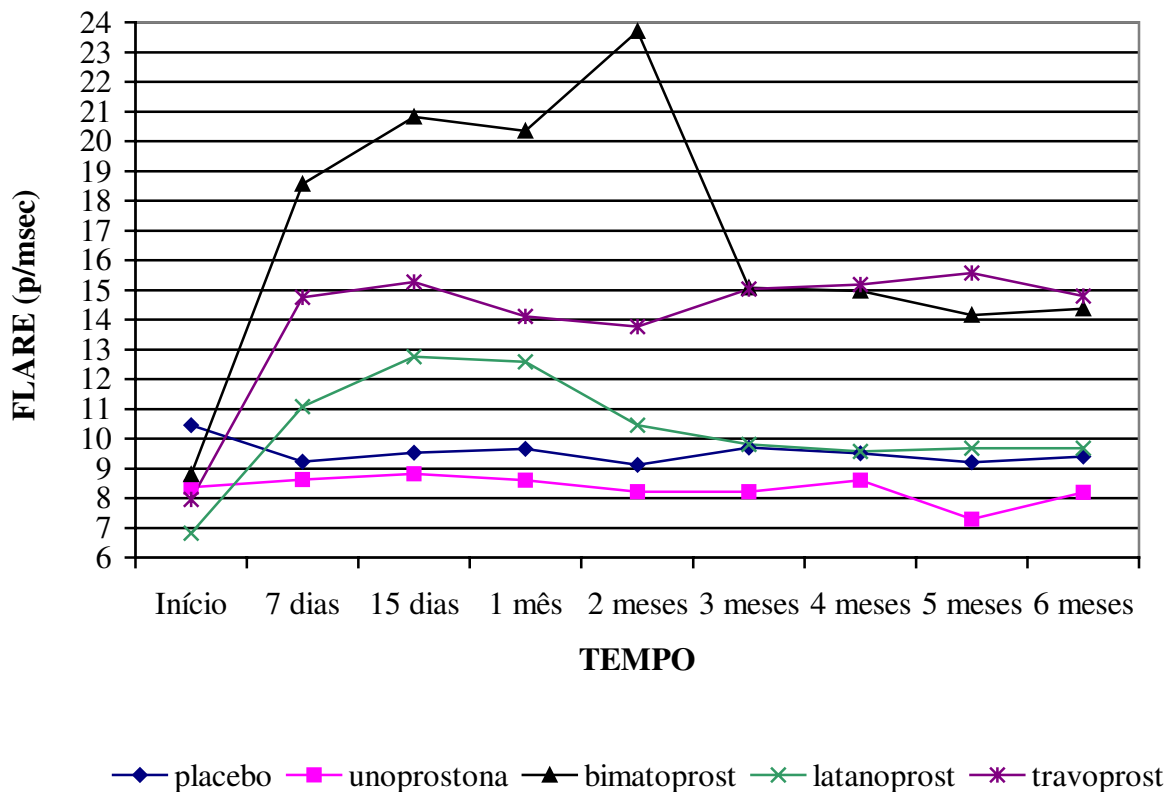


Gráfico 1- Média do flare (p/msec) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.

Quando avaliamos a influência do *status* da cápsula posterior nos valores do *flare* (Tabela 4), observamos que, entre os pacientes tratados com bimatoprost, a média do *flare* foi significativamente maior naqueles com cápsula posterior rota ou ausente ($p < 0,001$). Não houve influência do *status* da cápsula posterior no nível do *flare* em olhos tratados com latanoprost ($p = 0,481$), com travoprost ($p = 0,507$), com unoprostona ($p = 0,663$), ou com placebo ($p = 0,201$).

Tabela 4- Correlação entre média do *flare* e *status* da cápsula posterior de acordo com o tratamento recebido.

Grupo	Cápsula posterior íntegra	Cápsula posterior rota	P
Placebo	11,08 ± 3,20	7,28 ± 3,16	0,201
Unoprostona	8,98 ± 2,91	7,69 ± 2,18	0,663
Bimatoprosta	12,37 ± 4,62	23,69 ± 24,38	<0,001*
Latanoprosta	9,82 ± 4,54	12,12 ± 8,66	0,481
Travoprosta	15,79 ± 8,47	13,87 ± 5,38	0,507

* diferença estatisticamente significante (ANOVA).

3.4- Edema macular cistóide

Nenhum paciente participante do estudo apresentou EMC ao exame de AFG realizado no início do protocolo. Quatro olhos que receberam latanoprosta (27%), um tratado com bimatoprosta (6%), e um tratado com travoprosta (6%) desenvolveram EMC (Figuras 19, 20 e 21). A incidência de EMC foi significativamente maior no grupo tratado com latanoprosta do que nos outros grupos ($p=0,031$). Quando da comparação entre latanoprosta vs. unoprostona e latanoprosta vs. placebo, a incidência de EMC angiográfico foi significativamente maior com latanoprosta ($p=0,043$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significante em relação à incidência de EMC quando se comparou o grupo que recebeu latanoprosta com aqueles que receberam bimatoprosta ($p=0,172$) e travoprosta ($p=0,161$). Três pacientes tratados com latanoprosta e um com travoprosta desenvolveram EMC durante o 1º mês de tratamento. Um paciente que recebeu bimatoprosta desenvolveu EMC no 2º mês e um paciente do grupo da latanoprosta apresentou EMC no 6º mês de tratamento. Todos os casos de EMC foram resolvidos após interrupção do tratamento com análogo da PG e uso de diclofenaco por um mês (Figuras 19, 20 e 21).

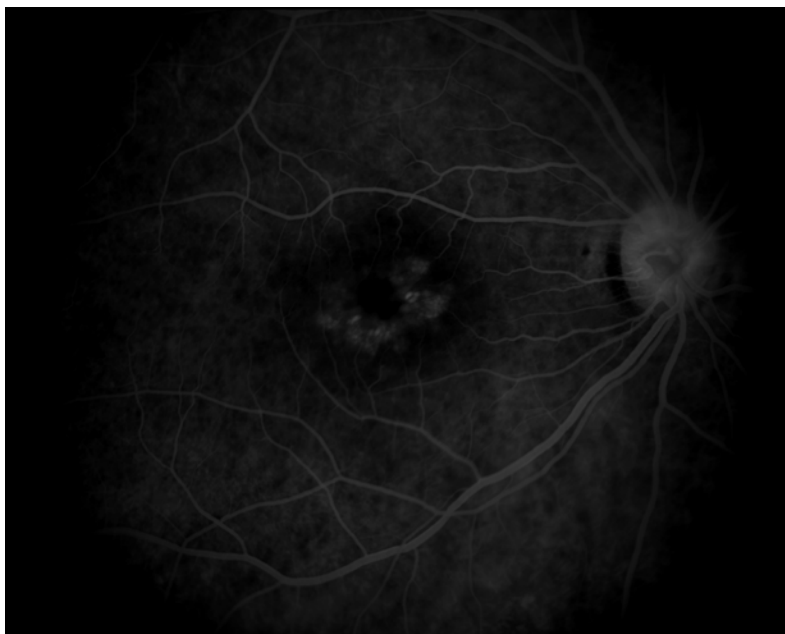
Entre os seis pacientes que desenvolveram EMC, cinco (83,3%) tinham cápsula posterior rota ou ausente. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significante entre a incidência de EMC em olhos com cápsula posterior rota ou ausente (13,2%) e em

olhos com cápsula posterior íntegra (2,4%) ($p=0,096$). A média dos valores do *flare* ao longo dos seis meses de seguimento foi significativamente maior nos pacientes que apresentaram EMC ($30,23 \pm 30,32$ p/msec) comparada com os pacientes que não apresentaram essa complicação ($11,69 \pm 6,92$ p/msec) ($p=0,028$).

Apenas um paciente tratado com latanoprostá apresentou EMC associado a uma piora de sua acuidade visual (a acuidade visual passou de 0,2 para 0,05). Após resolução do EMC, houve melhora de sua acuidade visual para 0,2. As médias da acuidade visual de cada grupo em logMar, ao longo dos seis meses do estudo, encontram-se dispostas na Tabela 5. Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios da acuidade visual entre os grupos durante todo o seguimento ($p \geq 0,292$). Também não foram observadas alterações estatisticamente significantes em relação à acuidade visual inicial durante todo o seguimento.

Os Anexos de 11 a 15 (págs 157 a 161) apresentam, respectivamente, o comportamento da acuidade visual, na escala de Snellen, de todos os participantes do estudo que utilizaram unoprostoná, latanoprostá, bimatoprostá, travoprostá e placebo, durante todo o período de acompanhamento.

A



B

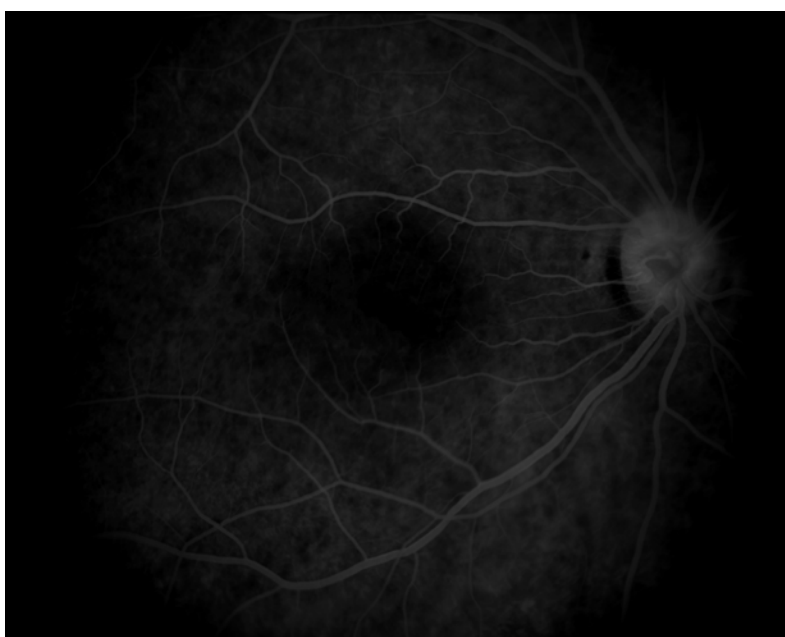
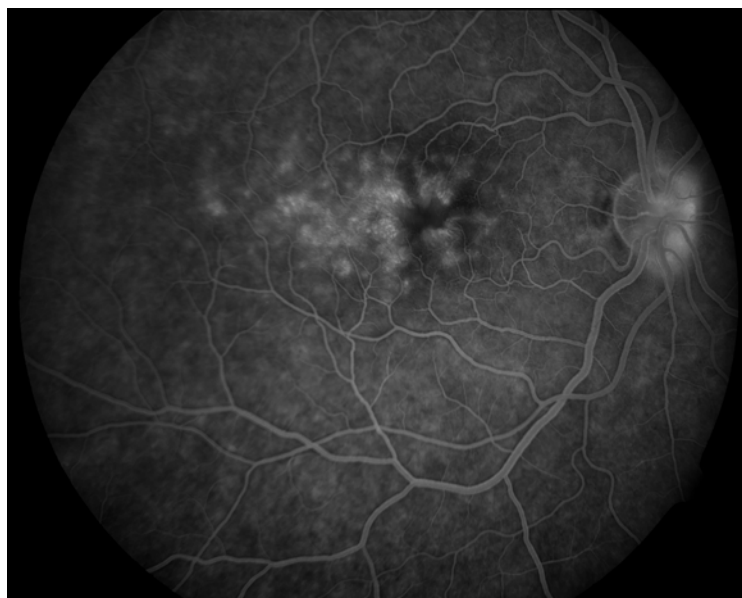


Figura 19A- Presença de edema macular cistóide observado um mês após início do tratamento com latanoprostá (paciente 18 – LPS).

B- Resolução do edema macular cistóide após interrupção do tratamento com latanoprostá e uso de diclofenaco por um mês.

A



B

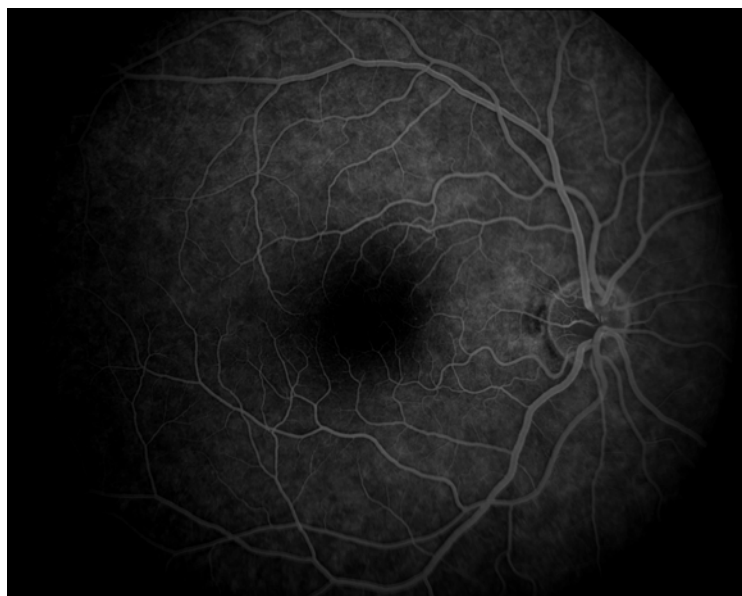
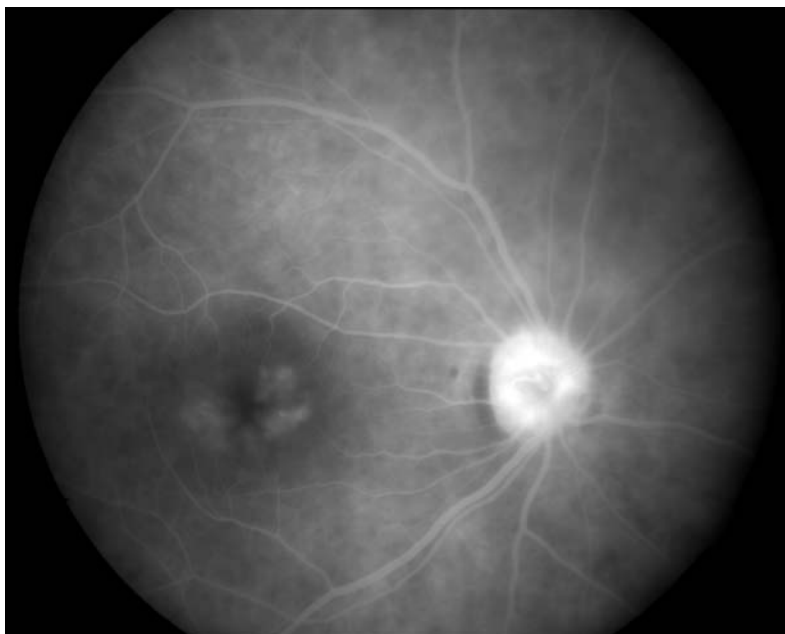


Figura 20A- Presença de edema macular cistóide observado dois meses após início do tratamento com bimatoprost (paciente 41 – SCS).

B- Resolução do edema macular cistóide após interrupção do tratamento com bimatoprost e uso de diclofenaco por um mês.

A



B

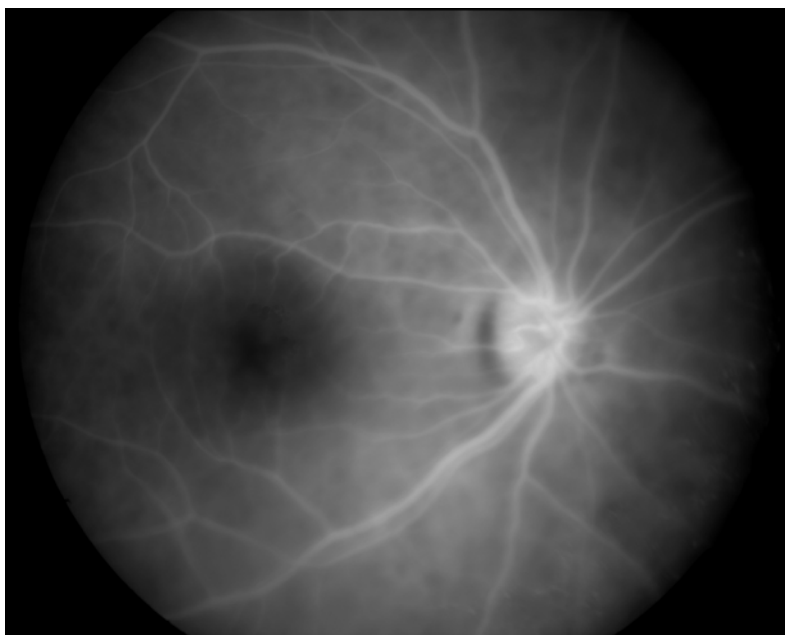


Figura 21A- Presença de edema macular cistóide observado um mês após início do tratamento com travoprostá (paciente 60 – AF).

B- Resolução do edema macular cistóide após interrupção do tratamento com travoprostá e uso de diclofenaco por um mês.

Tabela 5- Comparação das médias da acuidade visual (logMAR) de cada grupo em cada intervalo durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais (média $\pm$ DP).

	Placebo (n=16)	Unoprostona (n=16)	Bimatoprost (n=16)	Latanoprost (n=15)	Travoprost (n=17)	P#
Início	0,39 $\pm$ 0,30	0,55 $\pm$ 0,66	0,75 $\pm$ 0,70	0,65 $\pm$ 0,64	0,62 $\pm$ 0,68	0,326
7 dias	0,39 $\pm$ 0,30	0,56 $\pm$ 0,66	0,75 $\pm$ 0,71	0,64 $\pm$ 0,64	0,62 $\pm$ 0,68	0,373
P+	1,00	0,937	1,00	0,973	0,980	
15 dias	0,38 $\pm$ 0,29	0,56 $\pm$ 0,66	0,76 $\pm$ 0,70	0,65 $\pm$ 0,64	0,61 $\pm$ 0,68	0,292
P+	0,962	0,937	0,976	0,991	0,976	
1 mês	0,39 $\pm$ 0,29	0,56 $\pm$ 0,65	0,76 $\pm$ 0,70	0,70 $\pm$ 0,66	0,63 $\pm$ 0,67	0,331
P+	0,981	0,941	0,960	0,846	0,976	
2 meses	0,38 $\pm$ 0,29	0,55 $\pm$ 0,66	0,75 $\pm$ 0,70	0,70 $\pm$ 0,71	0,64 $\pm$ 0,69	0,353
P+	0,971	0,983	0,980	0,865	0,929	
3 meses	0,39 $\pm$ 0,30	0,55 $\pm$ 0,66	0,64 $\pm$ 0,60	0,68 $\pm$ 0,71	0,65 $\pm$ 0,69	0,561
P+	1,00	0,983	0,661	0,915	0,908	
4 meses	0,38 $\pm$ 0,31	0,57 $\pm$ 0,66	0,63 $\pm$ 0,60	0,68 $\pm$ 0,71	0,65 $\pm$ 0,69	0,569
P+	0,954	0,933	0,621	0,905	0,908	
5 meses	0,39 $\pm$ 0,30	0,55 $\pm$ 0,66	0,64 $\pm$ 0,60	0,70 $\pm$ 0,71	0,65 $\pm$ 0,69	0,489
P+	1,00	0,979	0,665	0,860	0,908	
6 meses	0,39 $\pm$ 0,30	0,55 $\pm$ 0,66	0,64 $\pm$ 0,59	0,68 $\pm$ 0,71	0,65 $\pm$ 0,69	0,479
P+	1,00	1,00	0,665	0,910	0,908	

#comparação entre grupos (ANOVA); +comparação em relação aos valores iniciais (teste t Student pareado).

3.5- Pressão intra-ocular

Os Anexos de 16 a 20 (págs 162 a 166) apresentam, respectivamente, os valores da PIO nos participantes do estudo que utilizaram unoprostona, latanoprost, bimatoprost, travoprost e placebo, durante todo o período de acompanhamento.

Os valores médios da PIO durante os seis meses de estudo estão apresentados na Tabela 6 e no Gráfico 2. No início do estudo, a PIO média foi significativamente menor no grupo controle ($p < 0,00001$), porém os grupos tratados com análogos da PG apresentaram PIO média similar ($p = 0,714$).

Tabela 6- Comparação das pressões intra-oculares médias (mmHg) de cada grupo em cada intervalo durante todo o estudo e também com os respectivos valores iniciais (média $\pm$ DP).

	Placebo (n=16)	Unoprostona (n=16)	Bimatoprost (n=16)	Latanoprost (n=15)	Travoprost (n=17)	P#
Início	14,8 $\pm$ 2,5	21,2 $\pm$ 2,4	20,2 $\pm$ 2,3	20,3 $\pm$ 2,3	20,5 $\pm$ 2,7	<0,001*
7 dias	14,4 $\pm$ 2,7	18,7 $\pm$ 2,2	15,2 $\pm$ 2,4	15,7 $\pm$ 2,0	15,1 $\pm$ 2,2	<0,001*
P+	0,068	<0,00001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	
15 dias	14,0 $\pm$ 2,4	18,2 $\pm$ 2,3	14,6 $\pm$ 2,1	15,1 $\pm$ 1,5	14,7 $\pm$ 2,1	<0,001*
P+	<0,001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	
1 mês	14,3 $\pm$ 2,4	18,2 $\pm$ 2,2	14,5 $\pm$ 1,9	14,7 $\pm$ 1,6	14,5 $\pm$ 1,7	<0,001*
P+	0,006*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	
2 meses	14,7 $\pm$ 2,8	17,9 $\pm$ 1,9	14,3 $\pm$ 2,2	14,9 $\pm$ 1,6	14,2 $\pm$ 1,9	<0,001*
P+	0,609	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	
3 meses	14,4 $\pm$ 3,0	17,7 $\pm$ 2,00	14,4 $\pm$ 1,9	15,0 $\pm$ 1,8	14,3 $\pm$ 1,9	<0,001*
P+	0,188	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	
4 meses	14,4 $\pm$ 2,6	18,1 $\pm$ 1,9	14,5 $\pm$ 2,3	15,0 $\pm$ 1,7	14,3 $\pm$ 2,0	<0,001*
P+	0,089	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	
5 meses	14,4 $\pm$ 2,2	18,1 $\pm$ 2,1	14,5 $\pm$ 1,9	15,0 $\pm$ 1,6	14,5 $\pm$ 2,0	<0,001*
P+	0,029*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	
6 meses	14,3 $\pm$ 2,4	17,9 $\pm$ 1,9	14,3 $\pm$ 2,2	14,9 $\pm$ 1,7	14,2 $\pm$ 1,8	<0,001*
P+	0,001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	<0,000001*	

comparação entre grupos (ANOVA); + comparação em relação aos valores iniciais (teste t Student pareado);

* diferença estatisticamente significante.

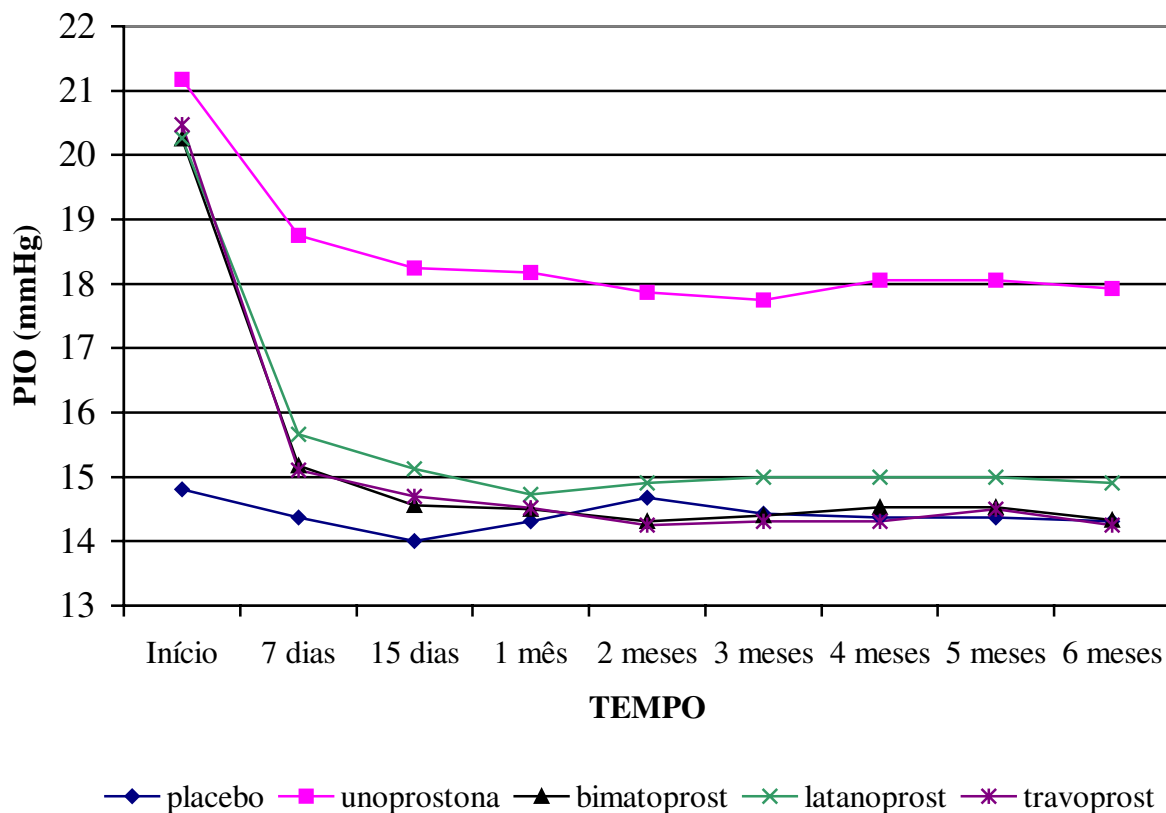


Gráfico 2- Médias das pressões intra-oculares (mmHg) de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.

Analisando apenas os pacientes do grupo controle, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa na média da PIO durante o acompanhamento, exceto com 15 dias, onde a redução da PIO demonstrou-se estatisticamente significativa ($p=0,029$). Os pacientes tratados com análogos da PG apresentaram redução significativa da PIO em todas as visitas em comparação aos valores do início do tratamento ($p<0,000001$).

A redução média da PIO após seis meses foi de 3% (0,4 mmHg) para o grupo controle, de 14% (3,1 mmHg) para o grupo da unoproston, de 26% (5,4 mmHg) para o grupo da latanoprost, de 28% (5,8 mmHg) para o grupo da bimatoprost, e de 29% (5,9 mmHg) para o grupo da travoprost. Os pacientes tratados com unoproston apresentaram uma redução da PIO significativamente maior que os pacientes que

receberam placebo ao longo de todo o seguimento ($p < 0,05$), porém o efeito redutor médio da PIO foi significativamente inferior ao produzido pelos outros análogos da PG durante os seis meses de seguimento ($p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de redução da PIO nos grupos tratados com bimatoprost, com latanoprost e com travoprost durante todo o acompanhamento ($p > 0,05$). As alterações médias observadas nos valores da PIO para cada grupo de tratamento ao longo dos seis meses de estudo estão dispostas na Tabela 7.

Tabela 7- Redução média da pressão intra-ocular em mmHg (absoluta e percentual) de cada grupo ao longo dos seis meses de seguimento (média $\pm$ DP).

	Placebo (n=16)	Unoprostona (n=16)	Bimatoprost (n=16)	Latanoprost (n=15)	Travoprost (n=17)	P
7 dias	0,4 $\pm$ 0,9 (3,0 $\pm$ 6,3%)	2,4 $\pm$ 1,2 (11,4 $\pm$ 5,5%)	5,1 $\pm$ 1,6 (24,9 $\pm$ 6,4%)	4,5 $\pm$ 1,1 (22,6 $\pm$ 5,2%)	5,3 $\pm$ 1,5 (26,0 $\pm$ 6,4%)	<0,00001*
15 dias	0,8 $\pm$ 0,6 (5,4 $\pm$ 4,8%)	2,9 $\pm$ 1,2 (13,8 $\pm$ 5,8%)	5,7 $\pm$ 1,4 (28,0 $\pm$ 4,8%)	5,1 $\pm$ 1,3 (25,1 $\pm$ 5,0%)	5,7 $\pm$ 1,4 (28,1 $\pm$ 6,2%)	<0,00001*
1 mês	0,5 $\pm$ 0,6 (3,2 $\pm$ 4,2%)	3,0 $\pm$ 1,0 (14,1 $\pm$ 4,4%)	5,7 $\pm$ 1,6 (28,1 $\pm$ 5,1%)	5,5 $\pm$ 1,3 (27,1 $\pm$ 4,5%)	5,9 $\pm$ 1,6 (28,7 $\pm$ 5,6%)	<0,00001*
2 meses	0,1 $\pm$ 1,0 (0,9 $\pm$ 7,2%)	3,3 $\pm$ 0,9 (15,5 $\pm$ 3,5%)	5,9 $\pm$ 1,6 (29,2 $\pm$ 6,1%)	5,7 $\pm$ 1,2 (27,4 $\pm$ 4,4%)	6,1 $\pm$ 1,4 (29,9 $\pm$ 4,6%)	<0,00001*
3 meses	0,4 $\pm$ 1,1 (2,8 $\pm$ 7,1%)	3,4 $\pm$ 1,2 (16,0 $\pm$ 4,6%)	6,0 $\pm$ 1,8 (29,1 $\pm$ 6,0%)	5,6 $\pm$ 1,4 (27,0 $\pm$ 6,3%)	6,1 $\pm$ 1,5 (29,5 $\pm$ 5,5%)	<0,00001*
4 meses	0,4 $\pm$ 1,0 (3,0 $\pm$ 7,0%)	3,1 $\pm$ 0,9 (14,6 $\pm$ 3,4%)	5,9 $\pm$ 1,2 (28,8 $\pm$ 4,2%)	5,6 $\pm$ 1,5 (27,0 $\pm$ 6,1%)	6,1 $\pm$ 1,4 (29,6 $\pm$ 5,0%)	<0,00001*
5 meses	0,4 $\pm$ 0,7 (2,6 $\pm$ 4,7%)	3,1 $\pm$ 1,1 (14,7 $\pm$ 5,1%)	5,9 $\pm$ 1,4 (28,5 $\pm$ 4,4%)	5,6 $\pm$ 1,2 (27,0 $\pm$ 4,2%)	5,9 $\pm$ 1,5 (28,6 $\pm$ 5,5%)	<0,00001*
6 meses	0,5 $\pm$ 0,5 (3,2 $\pm$ 3,4%)	3,2 $\pm$ 0,7 (15,2 $\pm$ 2,2%)	6,1 $\pm$ 1,2 (29,7 $\pm$ 4,2%)	5,7 $\pm$ 0,9 (27,5 $\pm$ 3,2%)	6,1 $\pm$ 1,4 (29,8 $\pm$ 4,1%)	<0,00001*

* diferença estatisticamente significativa entre grupos (ANOVA).

3.6- Hiperemia conjuntival

Os Anexos de 21 a 25 (págs 167 a 171) apresentam, respectivamente, os graus de hiperemia conjuntival nos participantes do estudo que utilizaram unoprostona, latanoprosta, bimatoprosta, travoprosta e placebo, durante todo o período de acompanhamento.

No início do estudo, todos os pacientes foram classificados como não apresentando hiperemia (grau 0). Doze pacientes no grupo da bimatoprosta (75,0%), oito no grupo da travoprosta (47,1%), seis no grupo da latanoprosta (40,0%), quatro no grupo da unoprostona (18,8%), e um no grupo controle (6,3%) apresentaram hiperemia conjuntival ao longo dos seis meses de estudo ($p=0,001$). Quando avaliamos o número de pacientes que apresentaram hiperemia conjuntival, observamos um número significativamente maior de casos de hiperemia nas comparações entre placebo vs. latanoprosta ($p=0,037$), placebo vs. travoprosta ($p=0,016$), placebo vs. bimatoprosta ($p<0,001$) e unoprostona vs. bimatoprosta ($p=0,013$). Não se detectou diferença estatisticamente significativa quanto à ocorrência de hiperemia conjuntival nas comparações pareadas restantes ($p>0,05$).

Houve um aumento significativo no grau de hiperemia nos pacientes tratados com latanoprosta, bimatoprosta e travoprosta uma semana após o início do estudo. Nesses grupos, o grau de hiperemia atingiu seu máximo no 15º dia e começou a declinar um mês após o início do tratamento. Os graus médios de hiperemia apresentados durante o acompanhamento foram de $0,01 \pm 0,01$ para o placebo, de $0,03 \pm 0,06$ para a unoprostona, de $0,07 \pm 0,11$ para a latanoprosta, de $0,20 \pm 0,41$ para a travoprosta, e de $0,41 \pm 0,41$ para a bimatoprosta ($p<0,001$). As médias dos graus de hiperemia conjuntival ao longo do seguimento estão dispostas na Tabela 8 e no Gráfico 3.

Tabela 8- Médias do grau de hiperemia conjuntival de cada grupo observadas durante o estudo (média $\pm$ DP).

	Placebo (n=16)	Unoprostona (n=16)	Bimatoprost (n=16)	Latanoprost (n=15)	Travoprost (n=17)	P
7 dias	0,03 $\pm$ 0,12	0,15 $\pm$ 0,30	0,68 $\pm$ 0,75	0,20 $\pm$ 0,31	0,35 $\pm$ 0,52	0,005*
15 dias	0,00	0,06 $\pm$ 0,17	0,71 $\pm$ 0,63	0,16 $\pm$ 0,24	0,35 $\pm$ 0,52	<0,001*
1 mês	0,00	0,03 $\pm$ 0,12	0,56 $\pm$ 0,57	0,13 $\pm$ 0,22	0,20 $\pm$ 0,35	<0,001*
2 meses	0,00	0,00	0,46 $\pm$ 0,76	0,00	0,09 $\pm$ 0,20	0,001*
3 meses	0,00	0,00	0,16 $\pm$ 0,30	0,00	0,06 $\pm$ 0,17	0,020*
4 meses	0,00	0,00	0,13 $\pm$ 0,22	0,00	0,03 $\pm$ 0,12	0,010*
5 meses	0,00	0,00	0,13 $\pm$ 0,22	0,00	0,03 $\pm$ 0,12	0,010*
6 meses	0,00	0,00	0,13 $\pm$ 0,22	0,00	0,03 $\pm$ 0,12	0,010*

* diferença estatisticamente significativa entre grupos (Kruskal-Wallis).

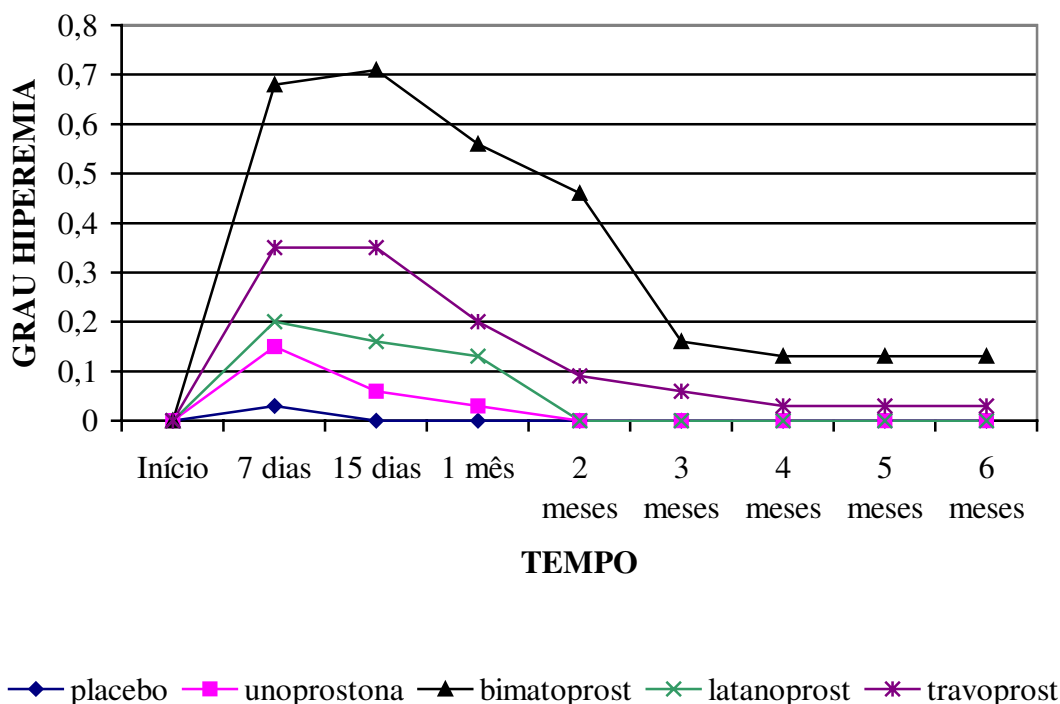


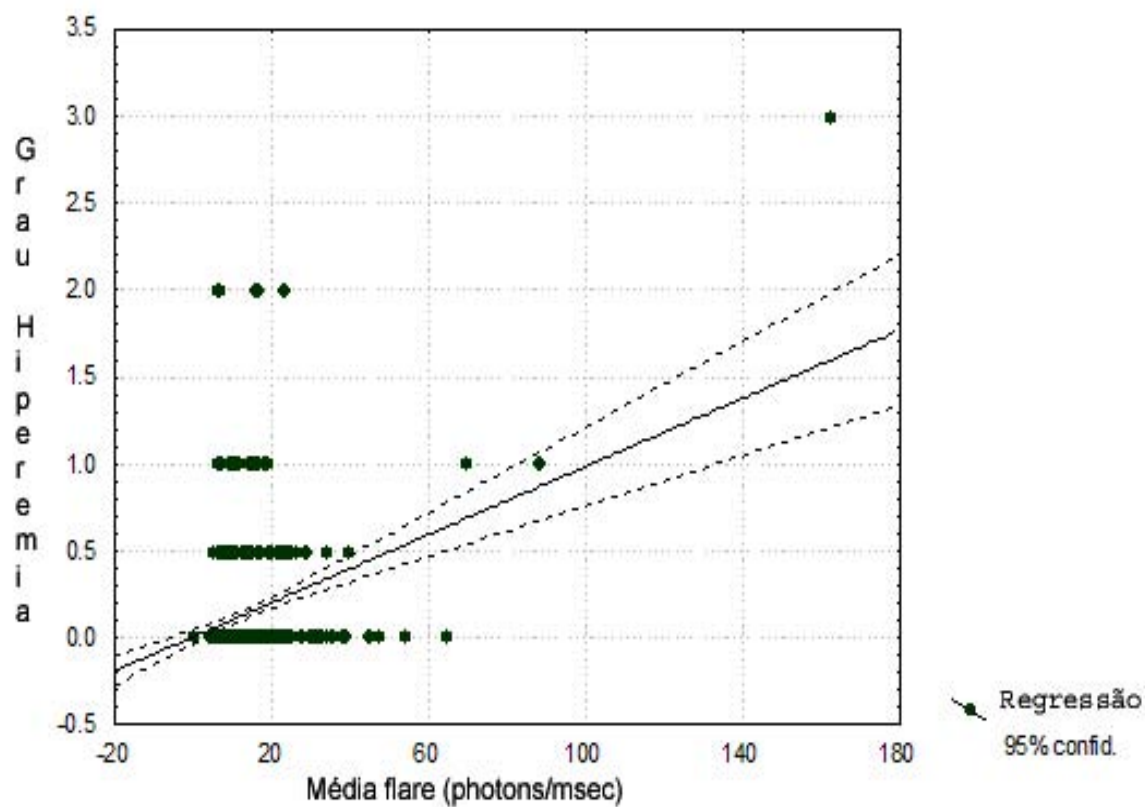
Gráfico 3- Média do grau de hiperemia conjuntival de cada grupo durante o estudo, ao longo dos seis meses de seguimento.

Quando se compararam os grupos de tratamento durante todo o acompanhamento, observou-se que o grau de hiperemia foi significativamente maior nos pacientes tratados com bimatoprost em relação aos pacientes tratados com unoproston ou placebo durante todo o seguimento ($p \leq 0,039$). Olhos tratados com bimatoprost apresentaram graus de hiperemia significativamente maiores que olhos tratados com travoprost no 1º mês ($p=0,038$) e no 2º mês ($p=0,045$). Comparados à administração de latanoprost, os olhos tratados com bimatoprost apresentaram um grau de hiperemia significativamente maior do 7º dia ao 2º mês ($p \leq 0,044$). Os pacientes tratados com travoprost apresentaram um grau de hiperemia significativamente maior do que os pacientes tratados com unoproston 15 dias após o início do estudo ($p=0,028$), e significativamente maior que o grupo controle no 7º ($p=0,009$), 15º ($p=0,011$) e 30º dias ($p=0,028$). Os olhos do grupo controle apresentaram um grau significativamente menor de hiperemia que os olhos tratados com latanoprost no 15º ($p=0,010$) e 30º dias ($p=0,027$). Não se observou diferença estatisticamente significativa em relação ao grau de hiperemia conjuntival entre os olhos tratados com unoproston e placebo ($p \geq 0,143$), com latanoprost e placebo ($p \geq 0,121$), e com latanoprost e unoproston ($p \geq 0,129$).

A Tabela 9 apresenta o maior grau de hiperemia observado em cada grupo durante os seis meses de estudo. O grupo tratado com bimatoprost apresentou um número significativamente maior de olhos com grau máximo de hiperemia ≥ 1 (50%) do que os grupos tratados com latanoprost (6,6%) ($p=0,015$), com travoprost (11,7%) ($p=0,025$), com unoproston (6,2%) ($p=0,015$) e com placebo (0%) ($p=0,002$). Observou-se uma fraca correlação entre a média do *flare* e o grau de hiperemia conjuntival medidos ao longo dos seis meses de seguimento de acordo com o teste não paramétrico de correlação de Spearman ($r=0,143$; $p=0,005$) (Gráfico 4).

Tabela 9- Grau máximo de hiperemia conjuntival observada em cada grupo durante o estudo, de acordo com o tratamento recebido.

Grau de Hiperemia Conjuntival	Placebo (n=16)	Unoprostona (n=16)	Bimatoprost (n=16)	Latanoprost (n=15)	Travoprost (n=17)
0 – 0,5	16	15	8	14	15
1 – 2	0	1	7	1	2
2,5 – 3	0	0	1	0	0



$r = 0,143$

$p < 0,005$

Gráfico 4- Distribuição dos valores médios do *flare* e do grau de hiperemia conjuntival medidos ao longo dos seis meses de seguimento em todos os indivíduos.

4- DISCUSSÃO

Neste estudo, uma série de precauções foi necessária no sentido de preservar o mascaramento da medicação utilizada. Para assegurar a estabilidade ideal das medicações avaliadas, todas foram mantidas em suas embalagens originais, sendo a latanoprostina e a unoprostina refrigeradas antes de serem fornecidas aos participantes do estudo. As embalagens e os frascos tiveram suas etiquetas removidas (Figura 12). Além disso, os pesquisadores que mediram e avaliaram dados de eficácia e segurança não tinham acesso ao fornecimento do medicamento ou à coleta dos frascos já utilizados. Finalmente, a exposição prévia a quaisquer das medicações avaliadas poderia influenciar os resultados, pois incluiria indivíduos com boa experiência com as medicações, artificialmente reduzindo as chances de aparecimento de efeitos colaterais. Para evitar isso, incluiu-se no critério de participação do estudo que nenhum membro do grupo em análise tivesse utilizado anteriormente qualquer das medicações aqui testadas.

4.1- Efeito hipotensor

Os resultados do presente estudo demonstraram que todos os análogos da PG reduziram de forma significativa a PIO em olhos pseudofácicos e afácicos com glaucoma. Nossos achados sugerem, entretanto, que bimatoprostina, latanoprostina e travoprostina administrados uma vez ao dia são mais eficazes na redução da PIO que o uso de unoprostina duas vezes ao dia (Tabela 6, Gráfico 2). O uso de unoprostina esteve associado à redução de 14% da PIO inicial após seis meses de uso, valor significativamente menor que as reduções obtidas com o uso de bimatoprostina, latanoprostina e travoprostina, achados que estão de acordo com dados publicados na literatura (SUSANNA JÚNIOR et al., 2001; SPONSEL et al., 2002).

Os efeitos hipotensores da latanoprostina (26%), da bimatoprostina (28%) e da travoprostina (29%) não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Embora este estudo não tenha sido primariamente estruturado para comparar o efeito redutor da PIO entre os análogos da PG, nossa amostra apresenta um poder de 80% para detectar diferenças na PIO acima de 1,1 mmHg entre os grupos, com nível de significância de 0,05.

Na literatura, há dois estudos que compararam simultaneamente mais de dois análogos da PG (FIGUEIREDO et al., 2002; PARRISH et al., 2003) e ambos não identificaram diferenças estatisticamente significantes no efeito hipotensor ocular da bimatoprost, da latanoprost ou da travoprost. A maior parte dos estudos publicados comparou os análogos da PG mais recentes (bimatoprost e travoprost) à latanoprost (NETLAND et al., 2001; DUBINER et al., 2001; GANDOLFI et al., 2001; NOECKER et al., 2003).

FIGUEIREDO et al. (2002) compararam o efeito hipotensor ocular da bimatoprost, da latanoprost e da travoprost uma vez ao dia, e da unoprostona duas vezes ao dia, em um estudo prospectivo, randomizado, com 92 pacientes com GPAA ou HO sem tratamento prévio ou cirurgia intra-ocular, com duração de três meses. Dos 92 pacientes iniciais, foram incluídos no estudo os 20 primeiros que completaram a pesquisa em cada grupo, totalizando 80 pacientes. A PIO média antes do início do estudo era similar entre os quatro grupos ($p=0,523$). Após três meses de estudo, houve redução significativa da PIO nos quatro grupos. A redução média da PIO foi de 29% com bimatoprost, de 27% com latanoprost, de 29% com travoprost e de 7% com unoprostona. Os três primeiros não apresentaram diferenças estatisticamente significantes na redução da PIO, enquanto a unoprostona possibilitou uma redução da PIO significativamente menor que os demais ($p<0,001$).

PARRISH et al. (2003) realizaram um estudo multicêntrico para comparar o efeito redutor da PIO e a segurança da latanoprost, da bimatoprost e da travoprost em pacientes com GPAA e HO. O estudo randomizado, com grupos paralelos e 12 semanas de duração, foi conduzido em 45 centros nos E.U.A. Foram incluídos no estudo 410 pacientes, 136 no grupo da latanoprost, 136 no grupo da bimatoprost e 138 no grupo da travoprost. No início do estudo, a PIO média às 8:00h era 25,7 mmHg no grupo da latanoprost, 25,7 mmHg no grupo da bimatoprost e 25,5 mmHg no grupo da travoprost ($p=0,772$). Após 12 semanas de tratamento, observou-se uma redução significativa da PIO ($p<0,001$) nos três grupos. A redução média da PIO foi de 8,6 mmHg para latanoprost, 8,7 mmHg para bimatoprost e 8,0 mmHg para travoprost ($p=0,128$).

4.2- Hiperemia conjuntival

A intensidade da hiperemia conjuntival (número de olhos com grau máximo de hiperemia ≥ 1) foi significativamente maior no grupo tratado com bimatoprostá quando comparada aos pacientes que utilizaram latanoprostá, unoprostona e placebo ($p \leq 0,025$) (Tabela 9). Além disso, o grau médio de hiperemia (Tabela 7, Gráfico 3) dos usuários de bimatoprostá foi superior aos demais pelo menos durante duas visitas nos seis meses de estudo ($p \leq 0,044$). Esses achados estão de acordo com resultados de estudos comparativos prévios que avaliaram a hiperemia após o uso tópico de análogos da PG (GANDOLFI et al., 2001; NETLAND et al., 2001; PARRISH et al., 2003; STEWART et al., 2003). STEWART et al. (2003) avaliaram a hiperemia conjuntival após o uso de latanoprostá, de bimatoprostá e de travoprostá durante cinco dias em 28 adultos normais em um estudo do tipo *cross-over*, com uma semana de intervalo de *washout*. Os autores sugeriram que a latanoprostá pode causar, na média, significativamente menos hiperemia conjuntival que bimatoprostá e que travoprostá em adultos normais.

O número de pacientes que apresentaram hiperemia conjuntival em nossa casuística foi similar ao observado no estudo realizado por PARRISH et al. (2003). Estes autores relataram que o efeito adverso mais frequentemente descrito pelos participantes foi a hiperemia conjuntival, apontada por 68,6% dos pacientes tratados com bimatoprostá, por 58,0% dos pacientes tratados com travoprostá e por 47,1% dos pacientes tratados com latanoprostá, com uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo da bimatoprostá e o grupo da latanoprostá ($p=0,001$). No estudo de PARRISH et al. (2003), a classificação da hiperemia realizada por investigadores mascarados foi similar entre os grupos de tratamento no início do estudo ($p=0,827$). Entretanto, na 2ª e na 12ª semana, a média do grau de hiperemia foi significativamente menor no grupo da latanoprostá que no da bimatoprostá ($p=0,001$). A hiperemia foi consistentemente classificada como menor no grupo tratado com latanoprostá e maior no grupo tratado com bimatoprostá, com os pacientes que receberam travoprostá sendo classificados com um grau intermediário de hiperemia. No entanto, os participantes desse estudo já haviam utilizado análogos da PG previamente, a grande maioria dos quais (52,9%) haviam sido expostos à latanoprostá.

Isto pode ter elevado artificialmente o número de indivíduos com boa resposta à latanoprost, reduzindo a ocorrência de efeitos colaterais com esta medicação.

Em nosso estudo, pudemos observar, com um acompanhamento mais longo dos pacientes (ao contrário dos outros estudos onde o seguimento foi inferior a três meses) (STEWART et al., 2003; PARRISH et al., 2003), que, embora exista um aumento da hiperemia no primeiro mês de tratamento, ocorre um declínio do grau de hiperemia com o uso prolongado do análogo da PG (Tabela 8, Gráfico 3). Este achado não havia sido descrito em nenhum dos estudos previamente publicados.

LEAL et al. (2004) realizaram um estudo prospectivo para avaliar a presença de sinais histopatológicos de inflamação conjuntival induzida pelo tratamento com bimatoprost. Foram incluídos no estudo 15 pacientes (15 olhos), sem história de tratamento prévio com qualquer tipo de colírio, que seriam submetidos à cirurgia de catarata. Seis pacientes sem história de doença ocular prévia, exceto pela catarata, serviram de controle. Olhos com diagnóstico de GPAA e catarata foram tratados com bimatoprost 0,03% diariamente por duas a quatro semanas antes da cirurgia. De um número inicial de 13 olhos tratados com bimatoprost, nove (69%) desenvolveram hiperemia conjuntival e foram incluídos no estudo. Durante a realização da cirurgia de catarata, um pequeno fragmento (2 x 1 mm) de conjuntiva perilímbica foi removido. Sinais de inflamação foram evidenciados em dois (22%) pacientes tratados com bimatoprost e em dois (33%) pacientes do grupo controle.

Os autores (LEAL et al., 2004) concluíram que a hiperemia conjuntival produzida pelo tratamento de curta duração com bimatoprost não está associada à evidência histológica de inflamação. Em nosso estudo, evidenciamos que há uma fraca correlação entre a média do *flare*, que avalia a integridade da BHA e o grau de hiperemia conjuntival em pacientes pseudofácicos ou afácicos utilizando análogos da PG (Gráfico 4). Este achado sugere que a hiperemia conjuntival observada em indivíduos utilizando análogos da PG não seja secundária à inflamação intra-ocular.

4.3- Barreira hemato-aquosa

Alguns estudos demonstraram que a latanoprostá é eficaz e segura para reduzir a PIO em pacientes com GPAA e também em voluntários normais sem causar alteração na permeabilidade da BHA (HOTEHAMA e MISHIMA, 1993; HOTEHAMA et al., 1993). WIDENGARD et al. (1998) investigaram, a curto prazo, os efeitos da aplicação de latanoprostá e de dipivefrina, sozinhos ou associados, sobre a PIO e o *flare* no humor aquoso de 22 pacientes com GPAA ou HO. Após randomização, os pacientes foram alocados para tratamento durante duas semanas em sistema de monoterapia com latanoprostá uma vez ao dia (21:00 horas) ou dipivefrina duas vezes ao dia (9:00 e 21:00 horas), posteriormente prolongado por mais duas semanas de terapia combinada com ambas as drogas. Em cada grupo, os valores máximos do *flare*, aferidos pelo aparelho *laser flare meter* (KOWA FM-500), foram medidos na visita inicial, antes do início do uso dos medicamentos. Nenhum medicamento, sozinho ou associado, causou alteração significativa nas medidas do *flare*.

Em outro estudo, KIUCHI et al. (2002) avaliaram o efeito de uma única gota de latanoprostá sobre a permeabilidade da BHA em oito pacientes com uveíte. O grau de inflamação foi determinado pela intensidade do *flare* no humor aquoso, medida por um *laser flare meter* a cada duas horas entre as 11:00 e as 17:00 horas durante dois dias. Os pacientes utilizaram uma gota de latanoprostá à 0,005% às 11:00 horas do segundo dia e os resultados foram comparados com os dados do dia anterior, quando o medicamento não foi administrado. Todos os pacientes estavam sob uso tópico de corticosteróides e quatro deles também estavam utilizando corticosteróide oral. Não se observou alteração significativa na intensidade do *flare* após o uso de uma única gota de latanoprostá. Os autores concluíram que uma única gota de latanoprostá possui pouco efeito na BHA em olhos humanos com inflamação, porém ressaltaram que os resultados foram obtidos em pacientes sob influência do uso de corticosteróides. Como os pacientes com glaucoma geralmente utilizam colírios por longos períodos para atingir e manter uma redução satisfatória da PIO, não é possível chegar a conclusões sobre eficácia e segurança de medicamentos através de estudos de curta duração.

LINDEN et al. (1997) aferiram o *flare* utilizando o *laser flare meter* em 16 pacientes com GPAA ou HO tratados com latanoprostá à 0,005% durante um período de seis a doze meses. As medidas do *flare* foram realizadas antes do início do estudo, e três, seis e doze meses após início do uso da latanoprostá. Dois pacientes tiveram ambos os olhos tratados e os demais utilizaram o medicamento em apenas um olho, com o outro servindo de controle. Durante todo o estudo, não se observou diferença estatisticamente significativa em relação às medidas do *flare*, bem como também não houve aumento marcante do *flare* em nenhum indivíduo. Os valores máximos do *flare* observados antes do tratamento foram de 13,00 p/msec nos olhos tratados e 9,43 p/msec nos olhos não tratados. Durante o tratamento esses valores foram, respectivamente, de 10,48 p/msec e de 10,25 p/msec.

Entretanto, acredita-se que exista uma associação próxima entre PGs e inflamação ocular, pois há um aumento da concentração de PGs no humor aquoso em pacientes com uveíte. Além disso, PGs instiladas no olho em concentrações suficientemente elevadas causam quebra das zônulas de adesão do epitélio ciliar não-pigmentado e aumentam a concentração de proteínas no humor aquoso (GREEN, 1973; NEUFELD e SEARS, 1973). O tratamento prévio com inibidores da síntese de PGs como indometacina ou aspirina inibe a quebra da BHA bem como algumas das manifestações do processo inflamatório (BHATTACHERJEE e HAMMOND, 1975).

Para investigar os efeitos dos análogos da PG na barreira hemato-aquosa, utilizou-se o aparelho *laser flare meter*, caracterizado por ser um método objetivo, não invasivo e reprodutível (OSHIKA et al., 1988; SAWA, 1990; EL-MAGHRABY et al., 1992; EL-HARAZI et al., 1998) capaz de aferir quantitativamente, *in vivo*, o *flare* na câmara anterior (SEN et al., 2002).

Em um estudo clínico randomizado e duplo-mascarado, MIYAKE et al. (1999) avaliaram a ocorrência de alterações na BHA e a ocorrência de EMC angiográfico em olhos submetidos à facoemulsificação e implante de LIO que utilizaram latanoprostá no período pós-operatório precoce. Os autores também utilizaram o *laser flare meter* para avaliar a integridade da BHA. Nesse estudo, participaram pacientes com glaucoma de pressão normal, HO ou GPAA. Os pacientes foram randomizados de forma mascarada para receber

latanoprostá ou placebo. Os mesmos pacientes também foram randomizados, porém sem mascaramento, para utilizar diclofenaco de sódio ou fluormetolona. Foram formados quatro grupos de 40 pacientes (40 olhos) que receberam latanoprostá e diclofenaco (grupo A), latanoprostá e fluormetolona (grupo B), placebo e diclofenaco (grupo C), e placebo e fluormetolona (grupo D). Todos os pacientes foram submetidos à facoemulsificação com incisão em córnea clara e com implante de LIO dobrável de acrílico. O tratamento com latanoprostá ou placebo uma vez ao dia (8:00 horas) foi iniciado dois dias antes da cirurgia e prolongado por cinco semanas após a cirurgia. Além disso, tanto a fluormetolona quanto o diclofenaco foram administrados quatro vezes no dia da cirurgia (3 horas, 2 horas e 1 hora e 30 minutos antes da cirurgia). Depois da cirurgia, os pacientes foram orientados a utilizar esses medicamentos a cada oito horas durante cinco semanas.

A incidência de EMC angiográfico na quinta semana após a cirurgia foi significativamente maior nos olhos que receberam fluormetolona (grupos B e D) do que nos olhos que receberam diclofenaco (grupos A e C) ($p < 0,01$) e também foi maior nos olhos que receberam latanoprostá e fluormetolona (grupo B) comparado aos olhos que receberam placebo e fluormetolona (grupo D) ($p < 0,01$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os olhos que receberam latanoprostá e diclofenaco (grupo A) e placebo e diclofenaco (grupo C).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos valores médios do *flare* determinados antes da cirurgia e no primeiro dia pós-operatório nos diversos grupos. Nos dois grupos tratados com fluormetolona (grupos B e D), a média do *flare* foi significativamente maior do que nos grupos tratados com diclofenaco (grupos A e C) três dias, uma, duas e cinco semanas após a cirurgia ($p < 0,05$), exceto quando foram comparados os grupos C e D com duas semanas de pós-operatório. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à média do *flare* durante todo o estudo comparando os grupos que receberam latanoprostá e diclofenaco (grupo A) e placebo e diclofenaco (grupo C); entretanto, a média do *flare* foi significativamente maior nos olhos tratados com latanoprostá e fluormetolona (grupo B) do que nos olhos tratados com placebo e fluormetolona (grupo D) três dias, uma e duas semanas após a cirurgia ($p < 0,05$). Assim, os autores concluíram que a latanoprostá levou a uma quebra da BHA e aumentou

de forma significativa a incidência de EMC angiográfico e que esses efeitos adversos podiam ser evitados quando se instilava concomitantemente colírio antiinflamatório não esteroideal.

Recentemente, CELLINI et al. (2004) avaliaram, com o *laser flare meter*, a inflamação do segmento anterior de olhos glaucomatosos após o tratamento com latanoprostá, com travoprostá e com bimatoprostá. Participaram do estudo 60 pacientes com GPAA que foram randomizados para utilizar latanoprostá à 0,005%, travoprostá à 0,004% ou bimatoprostá à 0,03% uma vez ao dia durante seis meses. A inflamação intra-ocular foi monitorada com o uso do *laser flare meter* antes do início do uso dos medicamentos e após três e seis meses. No terceiro mês, houve um aumento significativo do *flare* para $12,63 \pm 3,28$ p/msec no grupo da latanoprostá ($p=0,001$), para $9,71 \pm 1,91$ p/msec no grupo da travoprostá ($p=0,001$) e para $6,13 \pm 1,47$ p/msec no grupo da bimatoprostá ($p=0,017$). De forma similar, aos seis meses de estudo os valores do *flare* também foram significativamente maiores que os valores iniciais, apresentando as seguintes medidas: $11,83 \pm 3,21$ p/msec no grupo da latanoprostá ($p=0,001$), $8,95 \pm 3,69$ p/msec no grupo da travoprostá ($p=0,001$) e $7,67 \pm 2,60$ p/msec no grupo da bimatoprostá ($p=0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas encontradas no terceiro e no sexto mês do estudo ($p>0,170$). Comparando os grupos entre si, a média do *flare* encontrada nos pacientes tratados com latanoprostá foi significativamente maior do que nos tratados com travoprostá e com bimatoprostá tanto no terceiro ($p<0,014$) como no sexto mês ($p=0,001$). Comparando travoprostá e bimatoprostá, apenas no terceiro mês a média do *flare* foi significativamente maior no grupo tratado com travoprostá ($p=0,001$).

O presente estudo demonstrou que o uso de bimatoprostá, travoprostá e latanoprostá em olhos pseudofácicos e afácicos resulta em quebra da BHA (Tabela 3, Gráfico1). O aumento médio do *flare* observado foi de aproximadamente 101% nos pacientes tratados com bimatoprostá, 86% nos tratados com travoprostá e de 57% nos tratados com latanoprostá. Essa alteração não foi detectada no grupo controle e nos pacientes que utilizaram unoprostoná, o que significa que o cloreto de benzalcônio, conservante presente em todos os colírios avaliados, não é a substância relacionada à

quebra da BHA. Também demonstramos que a alteração da BHA, embora não esteja associada ao grau de hiperemia conjuntival, está significativamente associada ao desenvolvimento de EMC.

4.4- Edema macular cistóide

Vários relatos isolados têm descrito, retrospectivamente, o desenvolvimento de EMC em pacientes pseudofácicos ou afácicos utilizando análogos da PG (AYYALA et al., 1998; WARWAR et al., 1988; MIYAKE et al., 1999; MOROI et al., 1999; LIMA et al., 2000; WAND e GAUDIO, 2002; WATANABE et al., 2003). Na literatura existem, entre relatos de casos, estudos retrospectivos, estudos de revisão da literatura e estudos prospectivos, aproximadamente 160 casos de EMC possivelmente associados ao uso de análogos da PG, sendo a maioria destes relacionados ao uso de latanoprost, provavelmente pelo fato desta medicação estar há mais tempo disponível no mercado (AYYALA et al., 1998; WARWAR et al., 1988; MIYAKE et al., 1999; MOROI et al., 1999; LIMA et al., 2000; WAND e GAUDIO, 2002; SCHUMMER et al., 2002; YEH e RAMANATHAN, 2002; WATANABE et al., 2003; CARRILLO e NICOLELA, 2004).

AYYALA et al. (1998) realizaram uma revisão de registros médicos de pacientes com GPAA que desenvolveram EMC após iniciar o uso de latanoprost, tendo encontrado seis casos em quatro pacientes. Todos os pacientes que apresentaram EMC tinham sido submetidos à cirurgia de catarata, sendo dois olhos afácicos e quatro pseudofácicos. Houve resolução do edema após interrupção do tratamento com latanoprost. No mesmo ano, WARWAR et al. (1998) publicaram um estudo cujo objetivo era investigar a incidência de EMC e uveíte anterior associados ao uso de latanoprost. Os autores realizaram uma revisão dos prontuários de 94 pacientes (163 olhos) tratados com latanoprost, dos quais dois (2,1%) apresentaram EMC durante o tratamento. Nesses dois casos também houve resolução do quadro após interrupção da latanoprost.

MOROI et al. (1999) fizeram uma revisão entre pacientes que desenvolveram EMC possivelmente associado ao uso de latanoprost, encontrando sete pacientes (sete olhos) que apresentaram essa complicação. Dos sete pacientes, cinco tinham sido

submetidos à cirurgia de catarata com implante de lente intra-ocular, dos quais apenas um apresentava cápsula posterior íntegra. Um dos pacientes apresentava glaucoma neovascular, membrana epirretiniana e oclusão de ramo venoso da retina. O outro paciente possuía história pregressa de uveíte e subluxação do cristalino associada à Síndrome de Marfan. Todos os pacientes estavam sendo tratados com outros medicamentos quando a latanoprostá foi associada. Após um período que variou entre um e onze meses, os pacientes queixaram-se de turvação visual ou irritação ocular, com o exame oftalmológico revelando a presença de EMC, confirmado por meio de AFG. Em todos os casos houve resolução do EMC com a interrupção do tratamento com latanoprostá, sendo necessária a terapia adicional com agentes antiinflamatórios em três pacientes.

LIMA et al. (2000) observaram três casos de EMC entre 185 pacientes pseudofácicos (n=173) ou afácicos (n=12) que estavam utilizando latanoprostá por um período médio de dez meses. Entretanto, apenas os pacientes que apresentaram redução na acuidade visual de pelo menos duas linhas na tabela de Snellen foram submetidos à AFG para verificar a presença de EMC. Além disso, todos os três pacientes que apresentaram EMC tiveram rotura da cápsula posterior durante a cirurgia de catarata, com necessidade de realização de vitrectomia anterior, considerando ainda que um dos pacientes tinha apresentado episódio prévio de EMC três anos antes do início da terapia com latanoprostá.

WAND e GAUDIO (2002) descreveram três casos de EMC relacionados ao uso de análogos da PG. Todos os pacientes foram submetidos previamente à cirurgia de catarata e de glaucoma e apresentavam cápsula posterior rota ou ausente. Redução da acuidade visual de pelo menos duas linhas na escala de Snellen decorrente de EMC confirmado por AFG foi evidenciada em todos os três pacientes que estavam recebendo unoprostona, travoprostá e bimatoprostá, respectivamente.

YEH e RAMANATHAN (2002) analisaram retrospectivamente 162 olhos de 145 pacientes consecutivos submetidos à facoemulsificação. Os autores realizaram uma análise para determinar a possível associação entre o uso pré-operatório de latanoprostá e o desenvolvimento de EMC no pós-operatório. Dos pacientes que vinham usando latanoprostá, oito foram orientados a suspender o seu uso uma semana antes da cirurgia e nenhum desenvolveu EMC. Dos quatro pacientes que não interromperam o uso da

latanoprostá, todos apresentaram EMC no pós-operatório, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p=0,003$). Nenhum dos pacientes que desenvolveram EMC um mês após a cirurgia de catarata tinha diabetes mellitus ou qualquer doença sistêmica ou moléstia inflamatória ocular. Esses pacientes apresentaram piora da acuidade visual, porém nas visitas subseqüentes todos os casos de EMC evoluíram para resolução do edema e recuperação da acuidade visual com o término do uso do análogo da PG e tratamento com cetorolaco de trometamina.

WATANABE et al. (2003) relataram o desenvolvimento de EMC associado à piora da acuidade visual um mês após início do uso de latanoprostá em um olho pseudofácico com glaucoma e com cápsula posterior rota. O EMC regrediu duas semanas após interrupção do uso do latanoprostá e prescrição de betametasona tópica à 0,1% e diclofenaco de sódio tópico à 0,1%.

CARRILLO e NICOLELA (2004) descreveram um caso de EMC documentado por AFG, associado ao desenvolvimento de hiperemia conjuntival intensa após a substituição de latanoprostá por bimatoprostá, nove meses após realização de cirurgia de catarata. O uso de bimatoprostá foi interrompido, sendo prescrito diclofenaco tópico. Após dois meses, houve recuperação da acuidade visual e da hiperemia conjuntival, com resolução do EMC.

A maioria dos casos relatados de EMC associado ao uso de latanoprostá (AYYALA et al., 1998; WARWAR et al., 1998; MOROI et al., 1999; LIMA et al., 2000; WATANABE et al., 2003) ocorreu em pacientes que apresentavam condições oculares e/ou sistêmicas coexistentes que aumentavam o risco de desenvolvimento de EMC, como história prévia de EMC ou uveíte anterior, presença de membrana epi-retiniana, oclusão venosa, cirurgia de catarata com complicações, cápsula posterior rota ou ausente, presença de LIO de câmara anterior ou diabetes mellitus.

Aparte desses relatos isolados ou estudos retrospectivos, há apenas um estudo prospectivo (MIYAKE et al., 1999), a curto prazo, que descreve a ocorrência de EMC em pacientes tratados com latanoprostá logo após serem submetidos à cirurgia de catarata.

Entre os 37 olhos em uso de latanoprostá e fluormetolona no período pós-operatório, 30 (81,1%) apresentaram EMC no exame de AFG. Em estudos retrospectivos prévios que evidenciaram EMC relacionado ao uso de análogos da PG (AYYALA et al., 1998; WARWAR et al., 1998; MOROI et al., 1999; LIMA et al., 2000; WAND e GAUDIO, 2002; WATANABE et al., 2003), a AFG foi realizada apenas se o paciente relatasse redução de sua acuidade visual. Dessa forma, é possível que alguns desses pacientes já apresentassem EMC ou alteração da BHA antes de terem iniciado o uso do análogo da PG.

O presente estudo é o primeiro a avaliar prospectivamente os efeitos crônicos de todos os análogos da PG disponíveis comercialmente sobre a BHA em olhos afácicos e pseudofácicos com glaucoma. Medidas do *flare* e avaliação por meio de AFG foram realizadas antes do início do estudo para garantir que nenhum paciente apresentasse alterações da BHA ou EMC antes de iniciar o uso de análogos da PG. Além disso, nenhum paciente com história pregressa de uveíte ou EMC foi incluído no estudo. Todavia, demonstramos que latanoprostá, bimatoprostá e travoprostá são capazes de induzir EMC em olhos pseudofácicos ou afácicos (Figuras 19, 20 e 21). O fato de apenas um em seis pacientes que apresentaram EMC no exame de AFG ter-se queixado de baixa de acuidade visual sugere que a incidência de EMC em olhos já operados de catarata e tratados com análogos da PG pode ser maior que o previamente reconhecido.

Apesar da patogênese precisa do desenvolvimento de EMC ainda não estar completamente compreendida, uma variedade de mecanismos pode ser proposta para explicar a quebra da BHR (JAMPOL e PO, 1994). O edema macular ocorre quando a entrada do fluido intravascular excede não apenas a complacência do tecido retiniano, mas também a taxa de remoção do fluido do interstício perivascular, resultando na coleção cística de fluido nas camadas plexiforme externa e nuclear interna da retina. Quebras da integridade tanto da porção interna quanto externa da BHR podem estar envolvidas no processo. Embora a patogênese seja provavelmente multifatorial, alguns investigadores acreditam que a inflamação, incluindo mediadores químicos endógenos como as PGs, seja o maior fator etiológico no desenvolvimento de EMC após cirurgia de catarata (NEUFELD et al., 1972; MIYAKE et al., 1980; MIYAKE et al., 1999; YEH e RAMANATHAN 2002).

No caso da cirurgia de catarata, o trauma cirúrgico da íris, do corpo ciliar ou das células epiteliais do cristalino induz a síntese de PGs no humor aquoso, levando à quebra da BHA, resultando em acúmulo não apenas de PGs mas também de outros mediadores da inflamação, como endotoxinas, imuno complexos e citocinas no humor aquoso (MIYAKE e IBARAKI, 2002). Os mediadores inflamatórios que se acumulam no humor aquoso se difundem para o vítreo e alcançam a retina, onde causam a quebra da BHR.

O fato de nenhum paciente tratado com unoprostona ou com placebo ter apresentado EMC ou elevação das medidas do *flare* sugere que o cloreto de benzalcônio não deve ser o responsável pelas alterações observadas no estudo. Este achado não está em concordância com o estudo de MIYAKE et al. (2001), em que os autores avaliaram os efeitos do maleato de timolol e do cloreto de benzalcônio (conservante) sobre a BHA e o desenvolvimento de EMC após realização de cirurgia de catarata. Esse estudo foi similar ao realizado em 1999 (MIYAKE et al., 1999), diferenciando-se unicamente pelos medicamentos comparados: maleato de timolol com conservante, veículo com conservante e veículo sem conservante. Os autores concluíram que o timolol e o cloreto de benzalcônio causam quebra da BHA no pós-operatório recente de cirurgia de catarata e também aumentam a incidência de EMC angiográfico. O cloreto de benzalcônio poderia estimular as células epiteliais do cristalino e as outras células durante o processo cicatricial no pós-operatório, aumentando a síntese de PG e citocinas, causando um aumento da quebra da BHA e da incidência de EMC (MIYAKE e IBARAKI, 2002). O fato do presente estudo não ter demonstrado participação do cloreto de benzalcônio na quebra da BHA e no desenvolvimento de EMC pode ser explicado pela diferença no intervalo de administração dos colírios após a cirurgia de catarata. Enquanto no estudo anterior o cloreto de benzalcônio era utilizado no pós-operatório imediato, o presente estudo avaliou os efeitos dessa substância pelo menos quatro meses após a realização da cirurgia de catarata.

Numerosos estudos clínicos fornecem suporte para o papel dos mediadores inflamatórios, como as PGs, nessa quebra de barreira, com evidências de que o uso de agentes antiinflamatórios pode prevenir ou influenciar a resolução do EMC após realização de cirurgia de catarata (MIYAKE et al., 1999; YEH e RAMANATHAN 2002).

Demonstrou-se que a $\text{PGF}_{2\alpha}$ pode induzir a liberação de PGs endógenas através da íris e do músculo ciliar em mamíferos, incluindo humanos (YOUSUFZAI et al., 1996). O achado de que pacientes que apresentaram EMC possuíam uma média significativamente maior de valores de *flare* comparados aos que não tiveram essa complicação, associado ao fato de que a interrupção do uso do análogo da PG e o início do uso de diclofenaco tópico promovem a resolução de todos os casos são compatíveis com essa hipótese. Entretanto, outros fatores também devem estar envolvidos, pois a maioria dos olhos, incluindo aqueles considerados como sendo de maior risco, como os que apresentavam rotura ou ausência da cápsula posterior, não desenvolveu EMC apesar de um aumento do *flare*. No presente estudo, a rotura ou a ausência da cápsula posterior não foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de EMC, possivelmente pelo número de indivíduos avaliados. De fato, o tamanho da amostra foi calculado para avaliar o *flare* e não a influência da cápsula posterior sobre o desenvolvimento de EMC.

Estudos de propriedades de ligação a receptores têm demonstrado que os ácidos livres da bimatoprost, da latanoprost e da travoprost possuem uma maior afinidade pelo receptor FP, enquanto a afinidade da unoprostona pelo receptor FP é aproximadamente 100 vezes menor (HELLBERG et al., 2001; SHARIF et al., 2001; SCHUMER et al., 2002). Não está claro se a ligação ao receptor FP pode estar envolvida na patogênese do EMC induzido pelas PGs, porém esse mecanismo poderia explicar a maior incidência de EMC e o significativo aumento do *flare* entre os pacientes tratados com bimatoprost, com latanoprost e com travoprost em comparação aos pacientes tratados com unoprostona.

Não existe um único medicamento ou tratamento cirúrgico sem efeitos colaterais ou sem a possibilidade de complicações. É fundamental que o oftalmologista esteja consciente dos riscos potenciais de qualquer terapia. De acordo com WAND e SHIELDS (2002), devemos escolher um plano de tratamento adequado com a melhor relação risco/benefício para nossos pacientes. No presente estudo, demonstramos pela primeira vez que o uso crônico de bimatoprost, de latanoprost ou de travoprost pode levar a uma quebra da BHA e ao desenvolvimento de EMC em olhos pseudofácicos e afácicos, mesmo na ausência de história pregressa de uveíte ou de EMC. Recomenda-se cautela quando da prescrição de bimatoprost, travoprost ou latanoprost para pacientes

afácicos ou pseudofácicos com glaucoma. Se houver necessidade de iniciar o uso de algum desses análogos da PG em um paciente com essas características, torna-se necessário um monitoramento cuidadoso da BHA (com exame à lâmpada de fenda), incluindo biomicroscopia de mácula e avaliação da acuidade visual. Não é possível deduzir, no entanto, que o uso de análogos da PG nesses casos constitui-se em contra-indicação absoluta, uma vez que a interrupção do tratamento e a instituição de colírios antiinflamatórios resulta em resolução do EMC.

5- CONCLUSÕES

Este estudo permitiu concluir que, ao avaliar o efeito do uso de análogos da prostaglandina em indivíduos pseudofácicos e afácicos com glaucoma:

- 1- Os pacientes tratados com bimatoprost, latanoprost e travoprost apresentaram um aumento significativo na média dos valores do *flare*, observado desde sete dias após o início do tratamento até seu final, aos seis meses.
- 2- Bimatoprost, latanoprost e travoprost são capazes de induzir EMC em olhos pseudofácicos ou afácicos. A alteração da BHA está significativamente associada ao desenvolvimento de EMC.
- 3- Todos os análogos da PG reduziram de forma significativa a PIO, porém a bimatoprost, a latanoprost e a travoprost apresentaram efeito hipotensor ocular superior ao da unoprostona.
- 4- Todos os análogos da PG estiveram associados, em algum momento do estudo, com o desenvolvimento de hiperemia conjuntival, que foi mais freqüente, em ordem decrescente, com bimatoprost, travoprost, latanoprost e unoprostona. Houve uma fraca correlação entre a média do *flare* e o grau de hiperemia conjuntival.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIB, F.C. **TEFO 2003-2004 – Terapêutica Farmacológica em Oftalmologia**. 3ª ed, Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2003. p. 181-4, 246-9, 287-90, 317-8.

ALEXANDER, C.L.; MILLER, S.J.; ABEL, S.R. Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension. **Ann Pharmacother**, 36: 504-11, 2002.

ALM, A. Prostaglandin derivatives as ocular hypotensive agents. **Prog Retin Eye Res**, 17: 291-312, 1998.

ALM, A.; STJERNESCHANTZ; J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. **Ophthalmology**, 102: 1743-52, 1995.

ALM, A; VILLUMSEN, J. PhXA34, a new potent ocular hypotensive drug. A study on dose-response relationship and on aqueous humor dynamics in healthy volunteers. **Arch Ophthalmol**, 109: 1564-8, 1991.

ANDERSON, D.R.; PATELLA, V.M. **Automated Static Perimetry**, 2.ed. St Louis: Mosby, 1999.

ANJOU, C.I. Physiological variations of the aqueous flare density in normal human eyes. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, 39: 525-39, 1961.

ANJOU, C.I.; KRAKAU C.E. A photographic method for measuring the aqueous flare of the eye in normal and pathological conditions. **Acta Ophthalmol (Copenh)**, 38: 178-224, 1960.

ASHTON, N.; CUNHA-VAZ, J.G. Effect of Histamine on the Permeability of the Ocular Vessels. **Arch Ophthalmol**, 73: 211-23, 1965.

AYYALA, R.S.; CRUZ, D.A.; MARGO, C.E.; HARMAN, L.E.; PAUTLER, S.E.; MISCH, D.M. et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. **Am J Ophthalmol**, 126: 602-4, 1998.

AZUMA, I.; MASUDA, K. Phase II double-masked dose-determination study of UF-021 ophthalmic solution in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension." **Folia Ophthalmol Jpn**, 43: 1425-31, 1992.

AZUMA I.; MASUDA, K.; KITAZAWA, Y.; TAKASE, M.; YAMAMURA, H. Double-masked comparative study of UF-021 and timolol ophthalmic solutions in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. **Jpn J Ophthalmol**, 37: 514-25, 1993.

BHATTACHERJEE, P.; HAMMOND, B.R. Inhibition of increased permeability of the blood-aqueous barrier by non-steroidal anti-inflammatory compounds as demonstrated by fluorescein angiography. **Exp Eye Res**, 21: 499-505, 1975.

BEITCH, B.R.; EAKINS, K.E. The effects of prostaglandins on the intraocular pressure of the rabbit. **Br J Pharmacol**, 37: 158-67, 1969.

BERGSTRÖM, S.; SJÖVALL, J. The isolation of prostaglandin. **Acta Chem Scand**, 11: 1086, 1957.

BILL, A. The aqueous humor drainage mechanism in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*) with evidence for unconventional routes. **Invest Ophthalmol**, 4: 911-9, 1965.

BILL, A.; HELLSING, K. Production and drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). **Invest Ophthalmol**, 4: 920-6, 1965.

BITO, L.Z. Comparison of the ocular hypotensive efficacy of eicosanoids and related compounds. **Exp Eye Res**, 38: 181-94, 1984.

BITO, L.Z. A new approach to the medical management of glaucoma, from the bench to the clinic, and beyond: the Proctor Lecture. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 42: 1126-33, 2001.

BITO, L.Z.; BAROODY, R.A. The ocular pharmacokinetics of eicosanoids and their derivatives. 1. Comparison of ocular eicosanoid penetration and distribution following the topical application of PGF2 alpha, PGF2 alpha-1-methyl ester, and PGF2 alpha-1-isopropyl ester. **Exp Eye Res**, 44: 217-26, 1987.

BITO, L.Z.; SRINIVASAN, B.D.; BAROODY, R.A.; SCHUBERT, H. Noninvasive observations on eyes of cats after long-term maintenance of reduced intraocular pressure by topical application of prostaglandin E2. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 24: 376-80, 1983.

BUNDY, G.L.; PETERSON, D.C.; CORNETTE, J.C.; MILLER, W.L.; SPILMAN, C.H.; WILKS, J.W. Synthesis and biological activity of prostaglandin lactones. **J Med Chem**, 26(8): 1089-99, 1983.

CAMPBELL, W.B.; HALUSHKA, P.V. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G., eds. **Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9th ed. New York: Mac-Graw Hill, 1996, chap 26.

CAMRAS, C.B. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. **Ophthalmology**, 103: 138-47, 1996.

CAMRAS, C.B.; BITO, L.Z. Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (*Aotus trivirgatus*) eyes by topically applied prostaglandin F2 alpha. **Curr Eye Res**, 1: 205-9, 1981.

CAMRAS, C.B.; BITO, L.Z.; EAKINS, K.E. Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 16: 1125-34, 1977.

CAMRAS, C.B.; PODOS, S.M.; ROSENTHAL, J.S.; LEE, P.Y.; SEVERIN, C.H. Multiple dosing of prostaglandin F2 alpha or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. I. Aqueous humor dynamics. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 28: 463-9, 1987.

CAMRAS, C.B.; SIEBOLD, E.C.; LUSTGARTEN, J.S.; SERLE, J.B.; FRISCH, S.C.; PODOS, S.M. et al. Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F2 alpha-1-isopropyl ester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients. **Ophthalmology**, 96: 1329-36, 1989.

CAMRAS, C.B.; TORIS, C.B.; SJOQUIST, B.; MILLESON, M.; THORNGREN, J.O.; HEJKAL, T.W. et al. Detection of the free acid of bimatoprost in aqueous humor samples from human eyes treated with bimatoprost before cataract surgery. **Ophthalmology**, 111: 2193-8, 2004.

CAPRIOLI, J. The ciliary epithelia and aqueous humor. In: HART JR, W.M. **Adler's Physiology of The Eye**, 9th ed, St. Louis: Mosby Year-Book, 1992. p. 228-47.

CARRILLO, M.M.; NICOLELA, M.T. Cystoid macular edema in a low-risk patient after switching from latanoprost to bimatoprost. **Am J Ophthalmol**, 137: 966-8, 2004.

CELLINI, M.; CARAMAZZA, R.; BON SANTO, D.; BERNABINI, B.; CAMPOS, E.C. Prostaglandin analogs and blood-aqueous barrier integrity: a flare cell meter study. **Ophthalmologica**, 218: 312-7, 2004.

CHEN, C.S.; WELLS, J.; CRAIG, J.E. Topical prostaglandin F(2alpha) analog induced poliosis. **Am J Ophthalmol**, 137: 965-6, 2004.

CHENG-BENNETT, A.; CHAN, M.F.; CHEN, G.; GAC, T.; GARST, M.E.; GLUCHOWSKI, C. et al. Studies on a novel series of acyl ester prodrugs of prostaglandin F2 alpha. **Br J Ophthalmol**, 78: 560-7, 1994.

COLEMAN, R.A.; SMITH, W.L.; NARUMIYA, S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. **Pharmacol Rev**, 46: 205-29, 1994.

CRAWFORD, K.; KAUFMAN, P.L. Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 alpha-induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of Uveoscleral outflow by prostaglandin F2 alpha. **Arch Ophthalmol**, 105: 1112-6, 1987.

CRAWFORD, K.; KAUFMAN, P.L.; GABELT, B.T. Effects of topical PGF2 alpha on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. **Curr Eye Res**, 6: 1035-44, 1987.

CUNHA-VAZ, J. The blood-ocular barriers. **Surv Ophthalmol**, 23: 279-96, 1979.

CUNHA-VAZ, J.; FARIA DE ABREU, J.R.; CAMPOS, A.J. Early breakdown of the blood-retinal barrier in diabetes. **Br J Ophthalmol**, 59(11): 649-56, 1975.

CUNHA-VAZ, J.G.; MAURICE, D.M. The active transport of fluorescein by the retinal vessels and the retina. **J Physiol**, 191: 467-86, 1967.

CUNHA-VAZ, J.G.; SHAKIB, M.; ASHTON, N. Studies on the permeability of the blood-retinal barrier. I. On the existence, development, and site of a blood-retinal barrier. **Br J Ophthalmol**, 50(8): 441-53, 1966.

DUBINER, H.; COOKE, D.; DIRKS, M.; STEWART, W.C.; VANDENBURGH, A.M.; FELIX, C. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. **Surv Ophthalmol**, 45 Suppl 4: S353-60, 2001.

DUKER, J.S.; WELTER, J.J. Ocular Circulation. In: TASMAN, W.; JAEGER, E.A., eds. **Duane's Ophthalmology, 1998 CD-ROM Edition**. Hagerstown: Lippincott-Raven Publishers, 1998.

DYSTER-AAS, H.K.; KRAKAU, C.E. A Photo-Electric Instrument for Measuring the Aqueous Flare in the Intact Eye. **Ophthalmologica**, 146: 48-56, 1963.

EAKINS, K.E. Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. **Exp Eye Res**, 25 Suppl: 483-98, 1977.

EASTHOPE, S.E.; PERRY, C.M. Topical bimatoprost: a review of its use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. **Drugs Aging**, 19: 231-48, 2002.

EISENBERG, D.L.; TORIS, C.B.; CAMRAS, C.B. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. **Surv Ophthalmol**, 47 Suppl 1: S105-15, 2002.

EL-HARAZI, S.M.; FELDMAN, R.M.; CHUANG, A.Z.; RUIZ, R.S.; VILLANUEVA, G. Reproducibility of the laser flare meter and laser cell counter in assessing anterior chamber inflammation following cataract surgery. **Ophthalmic Surg Lasers**, 29: 380-4, 1998.

EL-HARAZI, S.M.; RUIZ, R.S.; FELDMAN, R.M.; CHUANG, A.Z.; VILLANUEVA, G. Quantitative assessment of aqueous flare: the effect of age and pupillary dilation. **Ophthalmic Surg Lasers**, 33: 379-82, 2002.

EL-MAGHRABY, A.; MARZOUKI, A.; MATHEEN, T.M.; SOUCHEK, J.; VAN DER KARR, M. Reproducibility and validity of laser flare/cell meter measurements as an objective method of assessing intraocular inflammation. **Arch Ophthalmol**, 110: 960-2, 1992.

FELDMAN, R.M. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. **J Ocul Pharmacol Ther**, 19: 23-35, 2003.

FIGUEIREDO, C.R.; SUZUKI JÚNIOR, E.R.; RIBEIRO, B.B.; FIGUEIREDO, B.P.; BATISTA, W.D.; NETTO, J.A. Efeito do Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost e Unoprostona na pressão intra-ocular e no fluxo sanguíneo ocular. **Rev Bras Oftal**, 61: 863-9, 2002.

FINE, B.S.; BRUCKER, A.J. Macular edema and cystoid macular edema. **Am J Ophthalmol**, 92: 466-81, 1981.

FLACH, A.J.; ELIASON, J.A. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. **J Ocul Pharmacol**, 4: 13-8, 1988.

GABELT, B.T.; KAUFMAN, P.L. Prostaglandin F2 alpha increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. **Exp Eye Res**, 49: 389-402, 1989.

GABELT, B.T.; KAUFMAN, P.L. The effect of prostaglandin F2 alpha on trabecular outflow facility in cynomolgus monkeys. **Exp Eye Res**, 51: 87-91, 1990.

GANDOLFI, S.; SIMMONS, S.T.; STURM, R.; CHEN, K.; VANDENBURGH, A.M.; BIMATOPROST STUDY GROUP 3. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. **Adv Ther**, 18: 110-21, 2001.

GASS, J.D.; ANDERSON, D.R.; DAVIS, E.B. A clinical, fluorescein angiographic, and electron microscopic correlation of cystoid macular edema. **Am J Ophthalmol**, 100: 82-6, 1985.

GIUFFRÉ, G. The effects of prostaglandin F2 alpha in the human eye. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 222: 139-41, 1985.

GOH, Y.; ARAIE, M.; NAKAJIMA, M.; AZUMA, I.; HAYAISHI, O. Effect of topical prostaglandin D2 on the aqueous humor dynamics in rabbits. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 227: 476-81, 1989.

GOLDBERG, I.; CUNHA-VAZ, J.; JAKOBSEN, J.E.; NORDMANN, J.P.; TROST, E.; SULLIVAN, E.K.; INTERNATIONAL TRAVOPROST STUDY GROUP. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. **J Glaucoma**, 10: 414-22, 2001.

GREEN, K. Permeability properties of the ciliary epithelium in response to prostaglandins. **Invest Ophthalmol**, 12: 752-8, 1973.

GROENEBOER, M.C.; HOYNG, P.F.; KUIZENGA, A. Prostaglandin F2 alpha isopropyl ester versus iloprost phenacyl ester in rabbit and beagle eyes. **Curr Eye Res**, 8: 131-8, 1989.

GUM, G.G.; KINGSBURY, S.; WHITLEY, R.D.; GARCIA, A.; GELATT, K.N. Effect of topical prostaglandin PGA2, PGA2 isopropyl ester, and PGF2 alpha isopropyl ester on intraocular pressure in normotensive and glaucomatous canine eyes. **J Ocul Pharmacol**, 7: 107-16, 1991.

HAMBERG, M.; SAMUELSSON, B. Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 70: 899-903, 1973.

HEDMAN, K.; ALM, A. A pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. **Eur J Ophthalmol**, 10: 95-104, 2000.

HELLBERG, M.R.; SALLEE, V.L.; MCLAUGHLIN, M.A.; SHARIF, N.A.; DESANTIS, L.; DEAN, T.R. et al. Preclinical efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist. **J Ocul Pharmacol Ther**, 17: 421-32, 2001.

HOLLADAY, J.T. Visual acuity measurements. **J Cataract Refract Surg**, 30: 287-90, 2004.

HORTON, E.W. Prostanoids in health and disease. In: ROBERTS, S.M.; SCHEINMANN, F. **Chemistry, Biochemistry and Pharmacological Activity of Prostanoids**. Oxford: Pergamon Press, 1979, p.1-16.

HOTEHAMA, Y.; MISHIMA, H.K. Clinical efficacy of PhXA34 and PhXA41, two novel prostaglandin F2 alpha-isopropyl ester analogues for glaucoma treatment. **Jpn J Ophthalmol**, 37: 259-69, 1993.

HOTEHAMA, Y.; MISHIMA, H.K.; KITAZAWA, Y.; MASUDA, K. Ocular hypotensive effect of PhXA41 in patients with ocular hypertension or primary open-angle glaucoma. **Jpn J Ophthalmol**, 37: 270-4, 1993.

JAGER, G.V.; VAN DELFT, J.L.; VAN HAERINGEN, N.J.; VERBEIJ, N.L.; BRAQUET, P. Antagonist of platelet-activating factor prevents prostaglandin E2 induced ocular hypertension in rabbits. **Prostaglandins**, 45: 97-105, 1993.

JAMPOL, L.M. Pharmacologic therapy of aphakic cystoid macular edema. A review. *Ophthalmology*, 89: 891-7, 1982.

JAMPOL, L.M.; NEUFELD, A.H.; SEARS, M.L. Pathways for the response of the eye to injury. **Invest Ophthalmol**, 14: 184-9, 1975.

JAMPOL, L.M.; PO, S.M. Macular edema. In: RYAN, S.J. ed. *Retina*. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1994, chap 61, vol II.

KASS, M.A.; PODOS, S.M.; MOSES, R.A.; BECKER, B. Prostaglandin E 1 and aqueous humor dynamics. **Invest Ophthalmol**, 11: 1022-7, 1972.

KAUFMAN, P.L. Effects of intracamerally infused prostaglandins on outflow facility in cynomolgus monkey eyes with intact or retrodisplaced ciliary muscle. **Exp Eye Res**, 43: 819-27, 1986.

KE, T.L.; GRAFF, G.; SPELLMAN, J.M.; YANNI, J.M. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. **Inflammation**, 24: 371-84, 2000.

KELLY, R.G.; STARR, M.S. Effects of prostaglandins and a prostaglandin antagonist on intraocular pressure and protein in the monkey eye. **Can J Ophthalmol**, 6: 205-11, 1971.

KERSTETTER, J.R.; BRUBAKER, R.F.; WILSON, S.E.; KULLERSTRAND, L.J. Prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous humor flow. **Am J Ophthalmol**, 105: 30-4, 1988.

KIUCHI, Y.; OKADA, K.; ITO, N.; HAYASHIDA, Y.; FUKUI, K.; OHNISHI, T. et al. Effect of a single drop of latanoprost on intraocular pressure and blood-aqueous barrier permeability in patients with uveitis. **Kobe J Med Sci**, 48: 153-9, 2002.

KRAUSE, U.; RAUNIO, V. The proteins of the pathologic human aqueous humour. An in vivo investigation. **Ophthalmologica**, 160: 280-7, 1970.

KRÜGER, H.; BUSCH, T. Correlation between laser tyndallometry and protein concentration in the anterior eye chamber. **Ophthalmologe**, 92: 26-30, 1995.

KULKARNI, P.S.; SRINIVASAN, B.D. Prostaglandins E3 and D3 lower intraocular pressure. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 26: 1178-82, 1985.

LADAS, J.G.; WHEELER, N.C.; MORHUN, P.J.; RIMMER, S.O.; HOLLAND, G.N. Laser flare-cell photometry: methodology and clinical applications. **Surv Ophthalmol**, 50: 27-47, 2005.

LEAL, B.C.; MEDEIROS, F.A.; MEDEIROS, F.W.; SANTO, R.M.; SUSANNA JÚNIOR, R. Conjunctival hyperemia associated with bimatoprost use: a histopathologic study. **Am J Ophthalmol**, 138: 310-3, 2004.

LEE, P.Y.; PODOS, S.M.; SEVERIN, C. Effect of prostaglandin F2 alpha on aqueous humor dynamics of rabbit, cat, and monkey. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 25: 1087-93, 1984.

LEE, P.Y.; SHAO, H.; XU, L.A.; U, C.K. The effect of prostaglandin F2 alpha on intraocular pressure in normotensive human subjects. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 29: 1474-7, 1988.

LIMA, M.C.; PARANHOS JÚNIOR, A.; SALIM, S.; HONKANEN, R.; DEVGAN, L.; WAND, M. et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudophakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. **J Glaucoma**, 9: 317-21, 2000.

LINDEN, C.; NUIJA, E.; ALM, A. Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. **Br J Ophthalmol**, 81: 370-2, 1997.

MAURICE, D. Drug exchange between the blood and vitreous. In: CHUNHA-VAZ, J.A. **The Blood-Retinal Barriers**. New York: Plenum, 1980, p. 165-78.

MAXEY, K.M.; JOHNSON, J.L.; LABRECQUE, J. The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoid FP receptor agonist. **Surv Ophthalmol**, 47 Suppl 1: S34-40, 2002.

MILLAR C.; KAUFMAN, P.L. Aqueous humor: Secretion and Dynamics. In: TASMAN, W.; JAEGER, E.A., eds. **Duane's Ophthalmology, 1998 CD-ROM Edition**. Hagerstown: Lippincott-Raven Publishers, 1998.

MISHIMA, H.K.; MASUDA, K.; KITAZAWA, Y.; AZUMA, I.; ARAIE, M. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study. **Arch Ophthalmol**, 114: 929-32, 1996.

MIYAKE, K.; IBARAKI, N. Prostaglandins and cystoid macular edema. **Surv Ophthalmol**, 47 Suppl 1: S203-18, 2002.

MIYAKE, K.; OTA, I.; MAEKUBO, K.; ICHIHASHI, S.; MIYAKE, S. Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. **Arch Ophthalmol**, 117: 34-40, 1999.

MIYAKE, K.; SAKAMURA, S.; MIURA, H. Long-term follow-up study on prevention of aphakic cystoid macular oedema by topical indomethacin. **Br J Ophthalmol**, 64: 324-8, 1980.

MOROI, S.E.; GOTTFREDSOTTIR, M.S.; SCHTEINGART, M.T.; ELNER, S.G.; LEE, C.M.; SCHERTZER, R.M. et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. **Ophthalmology**, 106: 1024-9, 1999.

NAKAJIMA, M.; GOH, Y.; AZUMA, I.; HAYAISHI, O. Effects of prostaglandin D2 and its analogue, BW245C, on intraocular pressure in humans. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 229: 411-3, 1991.

NETLAND, P.A.; LANDRY, T.; SULLIVAN, E.K.; ANDREW, R.; SILVER, L.; WEINER, A. et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. **Am J Ophthalmol**, 132: 472-84, 2001.

NEUFELD, A.H.; JAMPOL, L.M.; SEARS, M.L. Aspirin prevents the disruption of the blood-aqueous barrier in the rabbit eye. **Nature**, 238: 158-9, 1972.

NEUFELD, A.H.; SEARS, M.L. Prostaglandin and eye. **Prostaglandins**, 4: 157-75, 1973.

NGUYEN, Q.H. The role of prostaglandin analogues in the treatment of glaucoma in the 21st century. **Int Ophthalmol Clin**, 44: 15-27, 2004.

NI, M.; BLOOM, J.N.; LELE, S.; SOTELO-AVILA, C. A laboratory evaluation of the Kowa laser flare-cell meter for the study of uveitis. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, 230: 547-51, 1992.

NILSSON, S.F.; SAMUELSSON, M.; BILL, A.; STJERNESCHANTZ, J. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. **Exp Eye Res**, 48: 707-16, 1989.

NOECKER, R.S.; DIRKS, M.S.; CHOPLIN, N.T.; BERNSTEIN, P.; BATOOSINGH, A.L.; WHITCUP, S.M.; BIMATOPROST/LATANOPROST STUDY GROUP. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. **Am J Ophthalmol**, 135: 55-63, 2003.

NORDMANN, J.P.; MERTZ, B.; YANNOULIS, N.C.; SCHWENNINGER, C.; KAPIK, B.; SHAMS, N.; UNOPROSTONE MONOTHERAPY STUDY GROUP-EU. 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 Ophthalmol**, 133: 1-10, 2002.

- OCKLIND, A. Effect of latanoprost on the extracellular matrix of the ciliary muscle. A study on cultured cells and tissue sections. **Exp Eye Res**, 67: 179-91, 1998.
- OSHIKA, T.; ARAIE, M.; MASUDA, K. Diurnal variation of aqueous flare in normal human eyes measured with laser flare-cell meter. **Jpn J Ophthalmol**, 32: 143-50, 1988.
- OSHIKA, T.; KATO, S. Changes in aqueous flare and cells after mydriasis. **Jpn J Ophthalmol**, 33: 271-8, 1989.
- OSHIKA, T.; KATO, S.; SAWA, M.; MASUDA, K. Aqueous flare intensity and age. **Jpn J Ophthalmol**, 33: 237-42, 1989.
- OSHIKA, T.; NISHI, M.; MOCHIZUKI, M.; NAKAMURA, M.; KAWASHIMA, H.; IWASE, K. et al. Quantitative assessment of aqueous flare and cells in uveitis. **Jpn J Ophthalmol**, 33: 279-87, 1989.
- PARRISH, R.K.; PALMBERG, P.; SHEU, W.P.; XLT STUDY GROUP. A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. **Am J Ophthalmol**, 135: 688-703, 2003.
- PERRY, C.M.; MCGAVIN, J.K.; CULY, C.R.; IBBOTSON, T. Latanoprost: an update of its use in glaucoma and ocular hypertension. **Drugs Aging**, 20: 597-630, 2003.
- PEYMAN, G.A.; BOK, D. Peroxidase diffusion in the normal and laser-coagulated primate retina. **Invest Ophthalmol**, 11: 35-45, 1972.
- POYER, J.F.; GABELT, B.; KAUFMAN, P.L. The effect of topical PGF2 alpha on uveoscleral outflow and outflow facility in the rabbit eye. **Exp Eye Res**, 54: 277-83, 1992.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. Hormônios locais, inflamação e alergia. In: RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. p.164-88.

SAGARA, T.; GATON, D.D.; LINDSEY, J.D.; GABELT, B.T.; KAUFMAN, P.L.; WEINREB, R.N. Reduction of collagen type I in the ciliary muscle of inflamed monkey eyes. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 40: 2568-76, 1999.

SAGARA, T.; GATON, D.D.; LINDSEY, J.D.; GABELT, B.T.; KAUFMAN, P.L.; WEINREB, R.N. Topical prostaglandin F₂alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. **Arch Ophthalmol**, 117: 794-801, 1999.

SANDERS, D.R.; Kraff, M. Steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents. Effect on postsurgical inflammation and blood-aqueous humor barrier breakdown. **Arch Ophthalmol**, 102: 1453-6, 1984.

SAWA, M. Clinical application of laser flare-cell meter. **Jpn J Ophthalmol**, 34: 346-63, 1990.

SAWA, M.; TSURIMAKI, Y.; TSURU, T.; SHIMIZU, H. New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. **Jpn J Ophthalmol**, 32: 132-42, 1988.

SCHATZ, H. Fluorescein angiography: basic principles and interpretation. In: RYAN, S.J. ed. Retina. 2nd ed. St Louis: Mosby, 1994, chap 59, vol II.

SCHNEIDER, W.P.; PIKE, J.E.; KUPIECKI, F.P. Determination of the origin of 9-keto-15-hydroxy-10, 13-prostadienoic acid by a double-labeling technique. **Biochim Biophys Acta**, 125: 611-3, 1966.

SCHUMER, R.A.; CAMRAS, C.B.; MANDAHL, A.K. Putative side effects of prostaglandin analogs. **Surv Ophthalmol**, 47 Suppl 1: S219-30, 2002.

SEARS, M.L. Aphakic cystoid macular edema. The pharmacology of ocular trauma. **Surv Ophthalmol**, 28 Suppl: 525-34, 1984.

SELEN, G.; STJERNESCHANTZ, J.; RESUL, B. Prostaglandin-induced iridial pigmentation in primates. **Surv Ophthalmol**, 41 Suppl 2: S125-8, 1997.

SEN, H.N.; UUSITALO, R.; LAATIKAINEN, L. Subclinical inflammation after laser in situ keratomileusis in corneal grafts. **J Cataract Refract Surg**, 28: 782-7, 2002.

SHAH, S.M.; SPALTON, D.J.; TAYLOR, J.C. Correlations between laser flare measurements and anterior chamber protein concentrations. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 33: 2878-84, 1992.

SHARIF, N.A.; DAVIS, T.L.; WILLIAMS, G.W. [3H]AL-5848 ([3H]9beta(+)-Fluprostenol). Carboxylic acid of travoprost (AL-6221), a novel FP prostaglandin to study the pharmacology and autoradiographic localization of the FP receptor. **J Pharm Pharmacol**, 51: 685-94, 1999.

SHARIF, N.A.; WILLIAMS, G.W.; KELLY, C.R. Bimatoprost and its free acid are prostaglandin FP receptor agonists. **Eur J Pharmacol**, 432: 211-3, 2001.

SHERWOOD, M.; BRANDT, J.; BIMATOPROST STUDY GROUPS 1 AND 2. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol twice-daily in patients with elevated intraocular pressure. **Surv Ophthalmol**, 45 Suppl 4: S361-8, 2001.

SPONSEL, W.E.; PARIS, G.; TRIGO, Y.; PENA, M. Comparative effects of latanoprost (Xalatan) and unoprostone (Rescula) in patients with open-angle glaucoma and suspected glaucoma. **Am J Ophthalmol**, 134: 552-9, 2002.

STERN, F.A.; BITO, L.Z. Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E2 and F2 alpha on cat and rhesus monkey eyes. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 22: 588-98, 1982.

STEWART, W.C.; KOLKER, A.E.; STEWART, J.A.; LEECH, J.; JACKSON, A.L. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. **Am J Ophthalmol**, 135: 314-20, 2003.

STEWART, W.C.; STEWART, J.A.; KAPIK, B.M. The effects of unoprostone isopropyl 0.12% and timolol maleate 0.5% on diurnal intraocular pressure. **J Glaucoma**, 7: 388-94, 1998.

SUSANNA JÚNIOR, R.; GIAMPANI JR, J.; BORGES, A.S.; VESSANI, R.M.; JORDAO, M.L. A double-masked, randomized clinical trial comparing latanoprost with unoprostone in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. **Ophthalmology**, 108: 259-63, 2001.

TAKASE, M.; MURAO, M.; KOYANO, S.; OKITA, M.; UENO, R. Ocular effects of topical instillation of UF-021 ophthalmic solution in healthy volunteers. **Nippon Ganka Gakkai Zasshi**, 96: 1261-7, 1992.

TAMM, E.; RITTIG, M.; LUTJEN-DRECOLL, E. Electron microscopy and immunohistochemical studies of the intraocular pressure lowering effect of prostaglandin F2 alpha. **Fortschr Ophthalmol**, 87: 623-9, 1990.

TESSLER, H.H. Uveitis. In: PEYMAN, G.A.; SANDERS, D.R.; GOLDBERT, M.F. **Principles and Practice of Ophthalmology**. Philadelphia: WB Saunders, 1980, p. 1554-62.

TORIS, C.B.; CAMRAS, C.B.; YABLONSKI, M.E. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. **Ophthalmology**, 100: 1297-304, 1993.

TORIS, C.B.; YABLONSKI, M.E.; WANG, Y.L.; HAYASHI, M. Prostaglandin A2 increases uveoscleral outflow and trabecular outflow facility in the cat. **Exp Eye Res**, 61: 649-57, 1995.

VAN HAERINGEN, N.J.; GLASIUS, E.; OOSTERHUIS, J.A.; VAN DELFT, J.L. Drug prevention of blood-aqueous barrier disruption. **Ophthalmic Res**, 15: 180-4, 1983.

VILLUMSEN, J.; ALM, A. Prostaglandin F2 alpha-isopropylester eye drops: effects in normal human eyes. **Br J Ophthalmol**, 73: 419-26, 1989.

VILLUMSEN, J.; ALM, A.; SODERSTROM, M. Prostaglandin F2 alpha-isopropylester eye drops: effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma. **Br J Ophthalmol**, 73: 975-9, 1989.

VON EULER, U.S. The First Heymans Memorial Lecture, Ghent, March 24, 1972. Some aspects of the actions of prostaglandins. **Arch Int Pharmacodyn Ther**, Suppl: 295-307, 1973.

WAITZMAN, M.B.; KING, C.D. Prostaglandin influences on intraocular pressure and pupil size. **Am J Physiol**, 212: 329-34, 1967.

WAND, M.; GAUDIO, A.R. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. **Am J Ophthalmol**, 133: 403-5, 2002.

WAND, M.; SHIELDS, B.M. Cystoid macular edema in the era of ocular hypotensive lipids. **Am J Ophthalmol**, 133: 393-7, 2002.

WANG, R.F.; CAMRAS, C.B.; LEE, P.Y.; PODOS, S.M; BITO, L.Z. Effects of prostaglandins F2 alpha, A2, and their esters in glaucomatous monkey eyes. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 31: 2466-70, 1990.

WARWAR, R.E.; BULLOCK, J.D.; BALLAL, D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. **Ophthalmology**, 105: 263-8, 1998.

WATANABE, K.; HAYASAKA, S.; HAYASAKA, Y.; NAGAKI, Y.; WATANABE, K. Cystoid macular edema associated with latanoprost use in a pseudophakic eye with a history of surgical complications. **Jpn J Ophthalmol**, 47: 110-2, 2003.

WATERBURY, L.D.; EGLIN, R.M.; FAUROT, G.F.; COOPER, G.F. EP3, but not EP2, FP, or TP prostanoid-receptor stimulation may reduce intraocular pressure. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 31: 2560-7, 1990.

WATSON, P.; STJERNESCHANTZ, J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. **Ophthalmology**, 103: 126-37, 1996.

WAUGH, J.; JARVIS, B. Travoprost. **Drugs Aging**, 19: 465-71; discussion 472-3, 2002.

WEINREB, R.N.; KASHIWAGI, K.; KASHIWAGI, F.; TSUKAHARA, S.; LINDSEY, J.D. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 38: 2772-80, 1997.

WEINREB, R.N.; TORIS, C.B.; GABELT, B.T.; LINDSEY, J.D.; KAUFMAN, P.L. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. **Surv Ophthalmol**, 47 Suppl 1: S53-64, 2002.

WHITELOCKE, R.A.; EAKINS, K.E. Vascular changes in the anterior uvea of the rabbit produced by prostaglandins. **Arch Ophthalmol**, 89: 495-9, 1973.

WIDENGARD, I.; MAEPEA, O.; ALM, A. Effects of latanoprost and dipivefrin, alone or combined, on intraocular pressure and on blood-aqueous barrier permeability. **Br J Ophthalmol**, 82: 404-6, 1998.

WOODWARD, D.F.; BURKE, J.A.; WILLIAMS, L.S.; PALMER, B.P.; WHEELER, L.A.; WOLDEMUSSIE, E. et al. Prostaglandin F2 alpha effects on intraocular pressure negatively correlate with FP-receptor stimulation. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, 30: 1838-42, 1989.

WOODWARD, D.F.; KRAUSS, A.H.; CHEN, J.; LAI, R.K.; SPADA, C.S.; BURK, R.M. et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). **Surv Ophthalmol**, 45 Suppl 4: S337-45, 2001.

YANOFF, M.; FINE, B.S.; BRUCKER, A.J.; EAGLE, R.C.JR. Pathology of human cystoid macular edema. **Surv Ophthalmol**, 28 Suppl: 505-11, 1984.

YANNUZZI, L.A. A perspective on the treatment of aphakic cystoid macular edema. **Surv Ophthalmol**, 28 Suppl:540-53, 1984.

YEH, P.C.; RAMANATHAN, S. Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation. **J Cataract Refract Surg**, 28: 1814-8, 2002.

YOUSUFZAI, S.Y.; YE, Z.; ABDEL-LATIF, A.A. Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. **Exp Eye Res**, 63: 305-10, 1996.

7- ANEXOS

Protocolo de pesquisa utilizado durante a realização do estudo

PROTOCOLO PROSTAGLANDINAS X AFACIA/PSEUDOFACIA

Nome: _____ Registro Hospitalar: _____

Idade: _____ Cor: _____ Diagnóstico: _____

Número de cirurgia ocular prévia: _____ Tipo cirurgia: _____

Intervalo tempo cirurgia catarata: _____ Status cristalino: _____

Status cápsula posterior: _____ Medicamento: _____

Exame inicial:

Olho: _____ $AV_{c/c}$: _____ PIO: _____ Bio: _____

FO: _____

	Pré	7d	15 d	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m
$AV_{c/c}$									
PIO									
Flare (Bio)?									
EMC (FO)?									
Flare									
Retinografia									
Angiofluor									
Queixas:									
Efeitos Colaterais									
Conduta:									

d= dias; m= mês/meses; AV= acuidade visual; c/c= com correção; PIO= pressão intra-ocular; Bio= biomicroscopia; FO= fundoscopia; Angiofluor= angiofluoresceinografia

**Declaração de aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética em
Pesquisa – Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP**



CEP, 11/11/04
(Grupo II)

2ª VIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcm.unicamp.br

PARECER PROJETO: Nº 365/2000

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ANÁLISE COMPARATIVA DOS EFEITOS DOS ANÁLOGOS E METABÓLITOS DA PROSTAGLANDINA SOBRE A BARREIRA HEMATO-AQUOSA DE PACIENTES PSEUDOFÁMICOS OU AFÁMICOS COM GLAUCOMA.”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Vital Paulino Costa

INSTITUIÇÃO: Departamento de Oftalmologia /FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP : 04/12/2000

II - OBJETIVOS

O estudo propõe comparar a influência da unoprostona (Rescula), do latanoprost (Xalatan), do bimatoprost (Lumigan) e do travoprost (Travatan) sobre a quebra da barreira hemato-aquosa em pacientes afácicos ou pseudofácicos que necessitem terapia antiglaucomatosa.

III - SUMÁRIO

Para tanto, formula-se como ensaio clínico de seguimento, randomizado, duplo mascarado, composto por 60 doentes atendidos no Setor de Glaucoma do HC/UNICAMP, identificados segundo critérios claros de inclusão e exclusão. Procedimentos clínicos e estatísticos estão adequadamente indicados não só em relação aos sujeitos observacionais mas também quanto à interrupção de estudo e respectiva avaliação de riscos benefícios.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

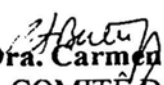
Trata-se de condição patológica que necessariamente deve ser mantida com tratamento medicamentoso. A procura, portanto, de medicamentos que seja efetivos com o mínimo de efeito colateral é legítima. Uma vez que os autores estarão atentos a qualquer efeito colateral no grupo de pacientes tratados, somos favoráveis à execução do projeto

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 13 de fevereiro de 2001.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

**Termo de consentimento livre e esclarecido apresentado aos pacientes,
previamente aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP**

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Estudo “ANÁLISE COMPARATIVA DOS EFEITOS DOS ANÁLOGOS E METABÓLITOS DA PROSTAGLANDINA SOBRE A BARREIRA HEMATO-AQUOSA DE PACIENTES PSEUDOFÁNICOS OU AFÁNICOS COM GLAUCOMA”

Prezado(a) Senhor(a)

Favor ler esta folha cuidadosamente. Ela explicará à você o presente estudo e o ajudará decidir se quer tomar parte dele.

Se precisar de qualquer informação adicional após, estaremos à sua disposição para responder a quaisquer perguntas que você possa ter.

- O que é o estudo que estamos realizando?

Estamos verificando a utilidade do uso de Xalatan[®], Rescula[®], Travatan[®] e Lumigan[®] no controle de glaucoma em pacientes já operados de catarata - afácicos ou pseudofácicos - e que necessitam de terapia medicamentosa.

- Qual a finalidade desse estudo?

O objetivo desse estudo é verificar se o uso de de Xalatan[®], Rescula[®], Travatan[®] e Lumigan[®], em pacientes afácicos ou pseudofácicos que necessitem tratamento medicamentoso para controle da pressão intra-ocular, está relacionado ao controle da mesma e se apresenta algum tipo de reação adversa.

- Como será feito esse estudo?

Serão avaliados 60 pacientes afácicos ou pseudofácicos. Em cada grupo de 15 pacientes será utilizado uma droga (Xalatan[®], Rescula[®], Travatan[®] ou Lumigan[®]) para controlar a pressão intra-ocular. A divisão entre os 4 grupos será ao acaso. Nem o médico, nem o paciente, saberão a substância utilizada.

- O que acontece agora?

Você está livre para escolher se quer ou não tomar parte deste estudo.

Se não, isso não afetará o modo como será tratado posteriormente. Se você desejar tomar parte desse estudo, diga ao médico e ele fará todos os arranjos.

Obrigado por ler isto.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Concordo em participar do projeto de pesquisa “ANÁLISE COMPARATIVA DOS EFEITOS DOS ANÁLOGOS E METABÓLITOS DA PROSTAGLANDINA SOBRE A BARREIRA HEMATO-AQUOSA DE PACIENTES PSEUDOFÁMICOS OU AFÁMICOS COM GLAUCOMA”. Compreendo que minha participação no estudo é completamente voluntária. Li as informações do estudo no texto “Informação ao Paciente” que me foi fornecido e seus objetivos e procedimentos foram completamente elucidados e entendidos. Concordo que os dados deste estudo, sem mencionarem meu nome, poderão ser acessados para avaliação, arquivamento e processamento eletrônico.

Nome_____

RG _____ Registro Hospitalar_____

End:_____

Nome (responsável)_____

Idade_____ RG _____ Grau Parentesco_____

End:_____

*anexar prova documental comprobatória da responsabilidade

Campinas, de de 200__.

Assinatura do Paciente ou Responsável:_____

Assinatura do Médico:_____

**Identificação, idade, sexo, raça, olho e tipo de medicamento
utilizado em cada participante do estudo**

Identificação	Idade (anos)	Sexo	Raça	Olho	Grupo
1) A.M.L.	67	masculino	branca	esquerdo	unoprostona
2) M.J.S.	70	feminino	branca	direito	unoprostona
3) M.N.S.	70	masculino	branca	direito	unoprostona
4) E.N.O.	64	masculino	negra	direito	unoprostona
5) P.A.	83	masculino	branca	direito	unoprostona
6) L.F.P	80	feminino	branca	direito	unoprostona
7) J.G.	29	masculino	branca	esquerdo	unoprostona
8) D.S.	65	feminino	branca	esquerdo	unoprostona
9) I.J.O.	71	masculino	branca	esquerdo	unoprostona
10) M.H.L.	70	feminino	negra	direito	unoprostona
11) J.C.	65	masculino	branca	esquerdo	unoprostona
12) A.B.A.	78	masculino	negra	esquerdo	unoprostona
13) R.R.S.	89	feminino	branca	direito	unoprostona
14) J.T.F.	69	masculino	branca	esquerdo	unoprostona
15) S.M.S.	55	feminino	negra	direito	unoprostona
16) A.D.F.	77	masculino	negra	direito	unoprostona
17) M.A.S.*	70	feminino	branca	direito	latanoprostá
18) L.P.S.*	70	masculino	branca	direito	latanoprostá
19) R.J.S.	71	feminino	branca	direito	latanoprostá
20) M.S.F.	74	masculino	negra	direito	latanoprostá
21) B.R.M.C.	75	feminino	branca	esquerdo	latanoprostá
22) J.M.	80	masculino	branca	esquerdo	latanoprostá
23) M.M.S.	43	masculino	branca	direito	latanoprostá
24) M.C.M.J.	68	feminino	branca	direito	latanoprostá
25) A.S.	75	masculino	negra	direito	latanoprostá
26) R.S.T.*	73	feminino	branca	direito	latanoprostá
27) M.H.S.	70	feminino	negra	esquerdo	latanoprostá
28) M.S.F.	20	feminino	branca	direito	latanoprostá
29) L.S.C.	77	feminino	branca	direito	latanoprostá

Identificação	Idade (anos)	Sexo	Raça	Olho	Grupo
30) P.P.A.*	71	masculino	branca	direito	latanoprosta
31) F.G.C.	63	masculino	branca	direito	latanoprosta
32) J.C.	63	masculino	negra	direito	bimatoprosta
33) A.T.	67	masculino	negra	esquerdo	bimatoprosta
34) J.B.	77	masculino	branca	direito	bimatoprosta
35) M.F.R.	73	feminino	branca	esquerdo	bimatoprosta
36) R.O.S.	73	feminino	negra	esquerdo	bimatoprosta
37) E.S.G.	65	feminino	negra	esquerdo	bimatoprosta
38) J.M.	71	masculino	branca	esquerdo	bimatoprosta
39) V.P.	55	masculino	branca	direito	bimatoprosta
40) C.M.	81	masculino	negra	esquerdo	bimatoprosta
41) S.C.S.*	60	feminino	negra	direito	bimatoprosta
42) M.A.S.	77	feminino	branca	direito	bimatoprosta
43) A.G.	70	masculino	branca	direito	bimatoprosta
44) J.T.F.	69	masculino	branca	direito	bimatoprosta
45) M.B.B.	76	feminino	branca	direito	bimatoprosta
46) A.M.P.S.	51	feminino	branca	direito	bimatoprosta
47) O.L.J.	85	feminino	branca	esquerdo	bimatoprosta
48) D.T.V.	61	feminino	branca	esquerdo	travoprosta
49) J.F.S.	64	masculino	branca	direito	travoprosta
50) R.F.F.	61	feminino	branca	esquerdo	travoprosta
51) N.F.A.	64	feminino	negra	esquerdo	travoprosta
52) J.S.	69	masculino	negra	esquerdo	travoprosta
53) E.F.C.	75	feminino	branca	direito	travoprosta
54) M.J.V.S.	68	feminino	negra	esquerdo	travoprosta
55) B.H.D.	21	masculino	branca	esquerdo	travoprosta
56) S.O.	67	masculino	branca	esquerdo	travoprosta
57) A.D.	53	masculino	branca	esquerdo	travoprosta
58) M.C.S.	67	feminino	branca	esquerdo	travoprosta
59) A.A.G.	76	masculino	branca	direito	travoprosta
60) A.F.*	76	masculino	branca	direito	travoprosta
61) B.L.P.	64	feminino	branca	direito	travoprosta
62) M.R.S.	80	feminino	branca	esquerdo	travoprosta

Identificação	Idade (anos)	Sexo	Raça	Olho	Grupo
63) J.B.A.	79	masculino	branca	esquerdo	travoprosta
64) W.A.	74	masculino	negra	esquerdo	travoprosta
65) J.F.	64	masculino	branca	esquerdo	placebo
66) J.B.T.	77	masculino	branca	esquerdo	placebo
67) P.A.D.	83	masculino	branca	esquerdo	placebo
68) M.C.	68	feminino	branca	esquerdo	placebo
69) S.H.N.	21	masculino	branca	direito	placebo
70) D.S.S.	65	feminino	branca	direito	placebo
71) A.G.S.	70	masculino	branca	esquerdo	placebo
72) S.J.O.	67	masculino	branca	direito	placebo
73) R.O.T.D.	73	feminino	branca	esquerdo	placebo
74) A.B.	66	masculino	branca	direito	placebo
75) V.D.P.	55	feminino	branca	esquerdo	placebo
76) F.R.A.P.	62	feminino	branca	direito	placebo
77) I.O.S.	71	masculino	branca	direito	placebo
78) F.G.D.C.	63	masculino	branca	esquerdo	placebo
79) A.M.S.	51	feminino	branca	esquerdo	placebo
80) J.B.C.	79	feminino	branca	direito	placebo

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

Identificação, relação escavação/disco, diagnóstico, número de cirurgias prévias, intervalo entre a cirurgia de catarata e o início do estudo, estado do cristalino e da cápsula posterior em todos os participantes do estudo

Identificação	E/d	Diag	NCir	Δ T (meses)	LIO	CP
1) A.M.L.	0,9	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
2) M.J.S.	0,8	GPAA	2	33	Pseudo	Integra
3) M.N.S.	0,5	GL PSEUDO	1	26	Pseudo	Integra
4) E.N.O.	0,6	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
5) P.A.	0,9	GPAA	1	35	Pseudo	Rota
6) L.F.P	0,4	GPAA	1	60	Pseudo	Integra
7) J.G.	0,4	GL PSEUDO	1	240	Afático	Rota
8) D.S.	0,4	GL PSEUDO	1	12	Pseudo	Rota
9) I.J.O.	0,4	GL PSEUDO	1	8	Pseudo	Integra
10) M.H.L.	0,4	GL PSEUDO	1	24	Pseudo	Integra
11) J.C.	0,7	GL PSEUDO	1	48	Pseudo	Rota
12) A.B.A.	0,5	GL PSEUDO	1	18	Pseudo	Integra
13) R.R.S.	0,6	GPAA	1	12	Pseudo	Rota
14) J.T.F.	0,6	GL PSEUDO	1	60	Pseudo	Integra
15) S.M.S.	0,7	GL PSEUDO	2	48	Pseudo	Rota
16) A.D.F.	0,4	GL PSEUDO	1	48	Pseudo	Rota
17) M.A.S.*	0,8	GPAA	1	24	Pseudo	Rota
18) L.P.S.*	0,5	GL PSEUDO	1	60	Pseudo	Rota
19) R.J.S.	0,8	GPAA	1	6	Pseudo	Integra
20) M.S.F.	0,9	GPAA	1	14	Pseudo	Integra
21) B.R.M.C.	0,6	GL PSEUDO	1	48	Pseudo	Integra
22) J.M.	0,5	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
23) M.M.S.	0,6	GL PSEUDO	2	24	Afático	Rota
24) M.C.M.J.	0,8	GPAA	2	60	Pseudo	Rota
25) A.S.	0,8	GPAA	1	36	Pseudo	Integra
26) R.S.T.*	0,7	GPAA	1	11	Pseudo	Integra
27) M.H.S.	0,4	GL PSEUDO	1	72	Pseudo	Integra
28) M.S.F.	0,6	GL PSEUDO	1	120	Afático	Rota
29) L.S.C.	0,5	GL PSEUDO	1	60	Pseudo	Integra

Identificação	E/d	Diag	NCir	Δ T (meses)	LIO	CP
30) P.P.A.*	0,4	GL PSEUDO	1	24	Pseudo	Rota
31) F.G.C.	0,3	GL PSEUDO	1	48	Pseudo	Rota
32) J.C.	0,6	GL PSEUDO	1	24	Pseudo	Integra
33) A.T.	1,0	GPAA	1	11	Pseudo	Integra
34) J.B.	0,8	GL PSEUDO	1	60	Pseudo	Rota
35) M.F.R.	0,4	GPAA	1	36	Pseudo	Rota
36) R.O.S.	0,9	GPAA	2	15	Pseudo	Integra
37) E.S.G.	0,8	GPAA	2	5	Pseudo	Integra
38) J.M.	0,6	GPAA	1	8	Pseudo	Integra
39) V.P.	1,0	GL PSEUDO	1	120	Pseudo	Rota
40) C.M.	0,7	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
41) S.C.S.*	0,4	GPAA	1	7	Pseudo	Rota
42) M.A.S.	0,9	GPAA	1	4	Pseudo	Rota
43) A.G.	0,8	GPAA	1	23	Pseudo	Integra
44) J.T.F.	0,6	GL PSEUDO	1	8	Pseudo	Integra
45) M.B.B.	0,8	GPAA	1	8	Afático	Rota
46) A.M.P.S.	0,4	GL PSEUDO	1	19	Afático	Rota
47) O.L.J.	0,5	GPAA	1	36	Pseudo	Rota
48) D.T.V.	0,9	GL PSEUDO	1	96	Pseudo	Integra
49) J.F.S.	0,4	GL PSEUDO	1	11	Pseudo	Integra
50) R.F.F.	0,6	GPAA	1	60	Pseudo	Rota
51) N.F.A.	0,9	GPAA	2	120	Afático	Rota
52) J.S.	0,6	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
53) E.F.C.	1,0	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
54) M.J.V.S.	0,6	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
55) B.H.D.	0,9	GPAA	1	24	Afático	Rota
56) S.O.	0,5	GPAA	1	9	Pseudo	Integra
57) A.D.	0,6	GL PSEUDO	1	84	Pseudo	Rota
58) M.C.S.	0,6	GPAA	1	96	Pseudo	Rota
59) A.A.G.	0,7	GL PSEUDO	1	24	Pseudo	Rota
60) A.F.*	0,4	GL PSEUDO	1	30	Pseudo	Rota
61) B.L.P.	0,8	GPAA	1	24	Pseudo	Integra
62) M.R.S.	0,9	GL PSEUDO	1	24	Pseudo	Rota

Identificação	E/d	Diag	NCir	Δ T (meses)	LIO	CP
63) J.B.A.	0,5	GL PSEUDO	1	33	Pseudo	Rota
64) W.A.	0,8	GPAA	2	24	Pseudo	Integra
65) J.F.	0,4	GL PSEUDO	2	7	Pseudo	Integra
66) J.B.T.	0,6	GL PSEUDO	2	60	Pseudo	Integra
67) P.A.D.	0,8	GPAA	1	36	Pseudo	Rota
68) M.C.	0,6	GPAA	1	36	Pseudo	Rota
69) S.H.N.	0,8	GPAA	1	24	Pseudo	Rota
70) D.S.S.	0,4	GL PSEUDO	2	24	Pseudo	Integra
71) A.G.S.	0,9	GPAA	1	36	Pseudo	Rota
72) S.J.O.	0,6	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
73) R.O.T.D.	0,5	GPAA	1	156	Pseudo	Integra
74) A.B.	0,8	GPAA	1	4	Pseudo	Integra
75) V.D.P.	0,3	GL PSEUDO	2	36	Pseudo	Integra
76) F.R.A.P.	0,9	GPAA	1	8	Pseudo	Integra
77) I.O.S.	0,4	GL PSEUDO	2	96	Pseudo	Integra
78) F.G.D.C.	0,8	GPAA	1	36	Pseudo	Rota
79) A.M.S.	0,4	GL PSEUDO	2	23	Afácico	Rota
80) J.B.C.	0,6	GL PSEUDO	2	36	Pseudo	Rota

E/d = relação escavação/disco; Diag = diagnóstico; GPAA = glaucoma primário de ângulo aberto; GL PSEUDO = glaucoma do afácico/pseudofácico; NCir = número de cirurgia intra-ocular prévia; Δ T = intervalo de tempo entre cirurgia de catarata e início do estudo; LIO = *status* da lente intra-ocular; Pseudo = pseudofácico; CP = estado da cápsula posterior. * pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Valores do *flare* (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com
unoprostona durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
1) A.M.L.	14,3	10,0	14,2	15,1	9,9	14,8	14,4	14,6	15,9
2) M.J.S.	8,3	8,9	8,3	8,5	7,1	7,0	9,7	8,3	8,0
3) M.N.S.	13,5	11,0	11,4	11,6	11,3	12,6	11,9	12,7	10,4
4) E.N.O.	10,3	10,8	11,2	9,6	10,5	9,9	11,9	8,6	9,0
5) P.A.	8,2	14,7	12,1	11,5	11,5	9,4	11,3	9,9	9,3
6) L.F.P	6,8	5,7	6,0	6,7	5,9	5,9	5,7	6,6	6,7
7) J.G.	11,4	12,1	11,9	9,3	10,2	8,7	9,7	8,5	10,9
8) D.S.	6,0	6,1	6,0	6,1	7,1	5,7	6,8	7,2	6,1
9) I.J.O.	10,7	12,9	11,9	12,7	11,9	12,1	12,1	10,2	10,2
10) M.H.L.	4,9	6,5	6,1	7,1	6,6	7,5	5,7	6,1	6,0
11) J.C.	6,0	6,1	7,9	6,5	7,7	6,2	6,5	6,1	6,1
12) A.B.A.	7,3	7,6	5,6	6,8	6,5	6,9	6,7	6,6	6,9
13) R.R.S.	7,2	7,5	7,2	6,9	6	5,4	5,8	5,0	6,0
14) J.T.F.	5,0	5,6	7,2	6,0	5,8	5,5	7,3	5,7	5,7
15) S.M.S.	6,5	6,4	7,3	7,5	7,4	7,7	6,4	5,8	6,2
16) A.D.F.	7,5	6,3	6,9	5,8	6,1	6,1	5,9	6,1	7,7

**Valores do *flare* (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com
latanoprostá durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
17) M.A.S.*	9,2	24,4	33,8	39,3	ND	ND	ND	ND	ND
18) L.P.S.*	11,8	16,4	13,9	14,1	ND	ND	ND	ND	ND
19) R.J.S.	8,1	23,1	22,8	20,4	21,5	18,3	17,7	13,8	13,8
20) M.S.F.	5,6	7,2	9,5	10,2	10,1	10,3	10,3	8,0	10,5
21) B.R.M.C.	7,3	11,7	9,4	9,8	9,0	9,1	9,3	11,3	11,0
22) J.M.	7,1	9,1	8,6	8,2	10,5	12,9	8,9	8,2	8,1
23) M.M.S.	1,5	7,2	8,8	6,8	5,8	7,2	6,9	6,6	6,6
24) M.C.M.J.	8,5	17,0	28,5	27,8	27,6	20,9	22,3	20,6	21,6
25) A.S.	5,9	7,6	7,2	6,6	8,2	6,3	6,4	7,4	7,7
26) R.S.T.*	11,3	13,0	16,2	15,4	ND	ND	ND	ND	ND
27) M.H.S.	3,3	5,2	7,1	5,5	7,0	4,8	5,7	6,1	6,1
28) M.S.F.	5,2	4,7	4,4	5,2	7,2	5,9	6,0	5,7	5,3
29) L.S.C.	4,6	4,6	6,6	6,2	4	7,4	5,7	6,6	6,1
30) P.P.A.*	6,6	6,6	7,2	7,1	8,2	9,0	8,6	10,1	9,4
31) F.G.C.	6,2	8,4	7,3	6,2	6,5	5,6	7,0	11,7	10

ND – não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Valores do *flare* (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com
bimatoprost durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
32) J.C.	6,8	9,4	13,6	13,4	13,4	10,2	12,1	13,3	11,7
33) A.T.	15,4	16,9	19,8	18,5	17,6	18,0	19,2	18,8	18,8
34) J.B.	10,9	21,5	19,2	22,0	20,3	19,5	18,6	16,4	18,2
35) M.F.R.	7,6	12,8	13,4	13,5	13,5	19,1	16,3	12,8	13,3
36) R.O.S.	12,2	17,2	15,4	20,0	23,0	24,1	19,6	17,5	18,4
37) E.S.G.	4,7	5,9	5,7	6,7	5,9	5,9	6,7	7,1	7,1
38) J.M.	5,9	15,4	15,6	13,8	10,7	13,6	12,1	12,5	13,1
39) V.P.	12,0	23,6	22,4	18,2	14,7	14,9	16,0	14,2	13,1
40) C.M.	7,9	10,2	11,2	11,1	10,8	11,8	10,4	10,6	10,9
41) S.C.S.*	7,1	53,8	69,7	88,0	162,5	ND	ND	ND	ND
42) M.A.S.	5,7	13,3	38,0	16,4	14,1	13,7	12,6	12,0	12,9
43) A.G.	4,9	6,4	7,3	6,6	7,2	8,2	11,5	10,8	11,4
44) J.T.F.	7,5	8,4	13,6	7,5	12,0	7,7	8,9	11,2	8,5
45) M.B.B.	15,5	64,4	47,3	44,9	33,5	34,0	38,9	35,3	35,0
46) A.M.P.S.	6,2	6,1	6,8	6,2	6,6	6,0	7,2	6,6	6,8
47) O.L.J.	10,5	11,5	14,0	18,8	13,3	19,5	14,5	13,3	16,2

ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Valores do *flare* (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com
travoprostá durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
48) D.T.V.	3,9	7,0	9,7	9,5	7,7	8,2	8,7	8,2	7,3
49) J.F.S.	8,5	23,8	25,9	24,1	19,0	24,5	27,3	24,3	23,7
50) R.F.F.	11,1	12,0	9,4	11,7	14,1	13,8	13,1	13,0	10,5
51) N.F.A.	15,4	16,3	18,7	19,2	16,1	23,0	19,7	21,4	20,3
52) J.S.	11,3	31,2	30,2	29,3	32,4	35,2	31,7	33,5	31,0
53) E.F.C.	4,0	25	23,7	21,0	16,8	16,8	15,9	22,5	21,9
54) M.J.V.S.	4,8	8,1	8,8	7,3	8,9	8,3	6,8	7,8	7,1
55) B.H.D.	14,9	16,4	15,4	14,0	21,5	21,2	21,1	21,6	19,6
56) S.O.	9,2	13,6	10,3	10,6	10,4	10,4	9,6	10,0	10,4
57) A.D.	5,3	10,9	11,6	10,4	9,4	10,4	9,6	10,0	10,4
58) M.C.S.	10,2	23,5	24,7	19,5	18,4	18,7	21,8	23,8	17,6
59) A.A.G.	5,2	12,7	10,4	8,4	9,5	9,4	9,7	9,6	9,4
60) A.F.*	4,5	16,2	22,8	17,5	ND	ND	ND	ND	ND
61) B.L.P.	6,5	6,9	7,8	9,1	9,2	9,1	9,6	10,3	10,3
62) M.R.S.	7,1	8,2	8,7	6,5	6,9	7,6	11,1	8,1	10,2
63) J.B.A.	6,2	5,9	6,2	5,7	5,6	11,9	12,2	12,0	13,1
64) W.A.	7,3	13,1	15,3	15,9	14,4	12,0	15,0	13,3	14,1

ND – não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

Valores do *flare* (p/msec) no humor aquoso dos indivíduos tratados com placebo durante todo o estudo

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
65) J.F.	17,0	16,4	18,1	18,7	15,5	18,6	16,4	17,7	17,7
66) J.B.T.	9,2	11,7	8,5	11,2	11,2	9,5	9,1	10,2	9,3
67) P.A.D.	8,7	7,5	7,6	7,4	6,9	6,6	7,3	7,5	6,9
68) M.C.	7,6	6,9	6,3	7,1	6,0	6,3	7,6	6,0	6,0
69) S.H.N.	16,9	15,9	16,3	14,3	14,1	14,6	14,1	12,7	14,5
70) D.S.S.	7,1	5,7	6,0	9,7	7,0	7,4	9,7	8,3	7,2
71) A.G.S.	6,9	7,3	6,6	5,1	5,4	8,1	7,4	5,8	5,7
72) S.J.O.	11,3	9,8	11,0	8,8	8,4	9,1	8,8	10,0	10,4
73) R.O.T.D.	11,0	10,9	8,6	12,4	9,8	9,7	9,8	9,4	9,9
74) A.B.	17,5	11,1	12,6	14,5	15,2	15,0	13,9	14,5	13,4
75) V.D.P.	10,6	7,4	9,1	8,0	8,3	9,5	8,2	7,8	9,1
76) F.R.A.P.	15,5	12,3	13,8	15,1	13,5	14,1	13,8	13,6	13,5
77) I.O.S.	12,2	8,4	9,7	7,6	8,9	10,0	9,1	9,6	9,4
78) F.G.D.C.	5,5	5,2	6,9	4,7	5,4	5,4	5,2	4,3	5,8
79) A.M.S.	4,8	5,3	5,2	4,8	4,6	5,6	5,3	4,3	4,8
80) J.B.C.	5,5	5,9	6,2	5,3	5,6	5,6	6,4	5,5	6,7

**Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com
unoprostona durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
1) A.M.L.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
2) M.J.S.	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM
3) M.N.S.	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
4) E.N.O.	0,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,8
5) P.A.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
6) L.F.P	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
7) J.G.	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
8) D.S.	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
9) I.J.O.	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,2	0,3	0,3
10) M.H.L.	0,8	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
11) J.C.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
12) A.B.A.	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
13) R.R.S.	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
14) J.T.F.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
15) S.M.S.	0,7	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7
16) A.D.F.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5

CD = conta dedos; MM = movimento de mãos.

**Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com
latanoprostá durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
17) M.A.S.*	0,2	0,2	0,2	0,05	ND	ND	ND	ND	ND
18) L.P.S.*	0,5	0,4	0,4	0,4	ND	ND	ND	ND	ND
19) R.J.S.	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,3
20) M.S.F.	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
21) B.R.M.C.	0,4	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
22) J.M.	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,6
23) M.M.S.	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM
24) M.C.M.J.	0,2	0,15	0,15	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
25) A.S.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
26) R.S.T.*	0,4	0,4	0,4	0,4	ND	ND	ND	ND	ND
27) M.H.S.	0,7	0,6	0,7	0,6	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
28) M.S.F.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
29) L.S.C.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
30) P.P.A.*	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
31) F.G.C.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,6	0,6

CD = conta dedos; MM = movimento de mãos; ND – não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com
bimatoprost durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
32) J.C.	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
33) A.T.	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
34) J.B.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
35) M.F.R.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
36) R.O.S.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
37) E.S.G.	0,9	0,9	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
38) J.M.	0,4	0,4	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
39) V.P.	0,6	0,6	0,6	0,7	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6
40) C.M.	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
41) S.C.S.*	MM	MM	MM	MM	MM	ND	ND	ND	ND
42) M.A.S.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
43) A.G.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
44) J.T.F.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
45) M.B.B.	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
46) A.M.P.S.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
47) O.L.J.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2

CD = conta dedos; MM = movimento de mãos; ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com
travoprostá durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
48) D.T.V.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
49) J.F.S.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
50) R.F.F.	0,5	0,5	0,6	0,6	05	05	0,6	05	05
51) N.F.A.	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
52) J.S.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2
53) E.F.C.	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
54) M.J.V.S.	0,5	0,6	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5
55) B.H.D.	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
56) S.O.	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5
57) A.D.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5
58) M.C.S.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
59) A.A.G.	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
60) A.F.*	0,7	0,7	0,7	0,6	ND	ND	ND	ND	ND
61) B.L.P.	0,8	0,8	0,7	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
62) M.R.S.	0,5	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
63) J.B.A.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6
64) W.A.	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

CD = conta dedos; ND – não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

Acuidade visual (Snellen) dos indivíduos tratados com placebo durante todo o estudo

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
65) J.F.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
66) J.B.T.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
67) P.A.D.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
68) M.C.	0,15	0,15	0,2	0,2	0,2	0,15	0,15	0,15	0,15
69) S.H.N.	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
70) D.S.S.	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7
71) A.G.S.	0,4	0,4	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
72) S.J.O.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
73) R.O.T.D.	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
74) A.B.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
75) V.D.P.	0,8	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8
76) F.R.A.P.	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
77) I.O.S.	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
78) F.G.D.C.	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	1,0	0,9	0,9
79) A.M.S.	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
80) J.B.C.	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7

**Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com
unoprostona durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
1) A.M.L.	14	12	11	11	12	12	12	11	12
2) M.J.S.	22	20	19	19	18	18	19	19	19
3) M.N.S.	22	19	19	18	19	18	18	19	19
4) E.N.O.	18	17	16	17	16	16	17	17	16
5) P.A.	23	19	18	19	20	20	19	20	19
6) L.F.P	20	20	20	19	18	19	18	18	17
7) J.G.	22	20	20	19	19	18	18	18	19
8) D.S.	22	21	20	20	19	19	19	20	19
9) I.J.O.	22	20	20	19	19	20	19	20	19
10) M.H.L.	22	19	19	19	18	18	19	19	19
11) J.C.	23	18	18	19	19	18	19	19	19
12) A.B.A.	24	21	20	20	19	19	20	19	20
13) R.R.S.	19	17	17	16	16	15	16	17	16
14) J.T.F.	22	18	19	19	18	18	19	18	18
15) S.M.S.	22	19	18	19	19	18	19	18	18
16) A.D.F.	22	20	18	18	17	18	18	17	18

**Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com
latanoprostá durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
17) M.A.S.*	16	12	13	12	ND	ND	ND	ND	ND
18) L.P.S.*	19	17	16	16	ND	ND	ND	ND	ND
19) R.J.S.	19	14	14	14	14	13	13	14	13
20) M.S.F.	20	13	14	14	13	12	13	14	14
21) B.R.M.C.	22	17	15	16	16	16	15	15	16
22) J.M.	19	16	15	15	15	16	16	15	15
23) M.M.S.	19	15	15	14	14	15	15	14	14
24) M.C.M.J.	17	13	12	12	13	12	13	12	12
25) A.S.	18	14	14	13	13	14	13	14	13
26) R.S.T.*	22	17	17	15	ND	ND	ND	ND	ND
27) M.H.S.	22	17	17	16	16	16	17	17	17
28) M.S.F.	23	18	17	17	16	16	17	16	16
29) L.S.C.	23	17	16	15	15	16	15	16	16
30) P.P.A.*	23	18	17	17	18	18	18	18	17
31) F.G.C.	22	17	15	15	16	16	15	15	16

ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com
bimatoprost durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
32) J.C.	24	18	17	16	16	16	17	17	17
33) A.T.	19	14	14	15	14	14	15	14	14
34) J.B.	22	18	16	16	17	15	14	15	16
35) M.F.R.	21	15	15	14	14	14	15	14	14
36) R.O.S.	18	13	13	14	13	12	13	12	12
37) E.S.G.	23	20	19	19	18	19	18	18	18
38) J.M.	18	14	12	12	10	12	12	12	12
39) V.P.	24	16	17	16	15	15	16	16	16
40) C.M.	19	16	14	14	14	13	14	14	13
41) S.C.S.*	18	14	13	13	12	ND	ND	ND	ND
42) M.A.S.	17	14	14	13	12	14	12	13	13
43) A.G.	18	12	12	13	13	13	12	13	12
44) J.T.F.	26	18	17	17	18	17	19	18	18
45) M.B.B.	18	12	13	13	14	13	13	14	12
46) A.M.P.S.	22	16	15	15	16	16	16	15	15
47) O.L.J.	17	13	12	12	13	13	12	13	13

ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com
travoprostá durante todo o estudo**

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
48) D.T.V.	23	17	17	16	16	16	15	16	15
49) J.F.S.	24	19	17	17	18	17	18	18	17
50) R.F.F.	18	14	13	13	12	14	13	12	13
51) N.F.A.	17	11	11	12	12	13	12	12	12
52) J.S.	25	18	18	16	16	18	17	16	17
53) E.F.C.	18	14	12	12	13	12	13	13	13
54) M.J.V.S.	19	14	13	13	12	11	11	12	12
55) B.H.D.	19	12	13	13	12	14	13	12	12
56) S.O.	18	14	15	15	14	14	13	14	14
57) A.D.	23	18	17	17	16	16	17	16	16
58) M.C.S.	17	15	15	14	13	13	13	14	13
59) A.A.G.	22	16	16	15	16	15	15	16	15
60) A.F.*	22	14	14	16	ND	ND	ND	ND	ND
61) B.L.P.	18	13	12	12	13	12	13	14	13
62) M.R.S.	23	16	16	15	16	15	15	16	16
63) J.B.A.	23	17	17	16	15	15	16	17	16
64) W.A.	19	15	14	15	14	14	15	14	14

ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) dos indivíduos tratados com placebo durante todo o estudo

Identificação	Inicial	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
65) J.F.	19	19	18	19	19	20	18	17	18
66) J.B.T.	14	12	13	13	15	14	13	14	14
67) P.A.D.	14	14	13	14	15	13	13	14	13
68) M.C.	16	16	15	15	16	14	15	15	15
69) S.H.N.	12	12	13	12	11	11	13	12	11
70) D.S.S.	16	15	15	16	16	15	14	15	15
71) A.G.S.	12	12	11	12	11	12	12	13	12
72) S.J.O.	14	13	13	14	15	15	14	14	14
73) R.O.T.D.	14	15	14	14	13	14	15	14	14
74) A.B.	13	14	12	12	11	11	11	12	12
75) V.D.P.	20	20	19	19	20	21	20	20	19
76) F.R.A.P.	10	9	9	10	11	10	9	10	10
77) I.O.S.	16	16	15	15	16	17	16	15	16
78) F.G.D.C.	16	14	14	15	15	14	15	15	15
79) A.M.S.	15	14	14	13	14	14	16	15	15
80) J.B.C.	16	15	16	16	17	16	16	15	16

**Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com
unoprostona durante todo o estudo**

Identificação	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
1) A.M.L.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
2) M.J.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
3) M.N.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
4) E.N.O.	0	0	0	0	0	0	0	0
5) P.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
6) L.F.P	0	0	0	0	0	0	0	0
7) J.G.	0	0	0	0	0	0	0	0
8) D.S.	0,5	0	0	0	0	0	0	0
9) I.J.O.	0,5	0	0	0	0	0	0	0
10) M.H.L.	0	0	0	0	0	0	0	0
11) J.C.	0	0	0	0	0	0	0	0
12) A.B.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
13) R.R.S.	1	0,5	0,5	0	0	0	0	0
14) J.T.F.	0	0	0	0	0	0	0	0
15) S.M.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
16) A.D.F.	0	0	0	0	0	0	0	0

**Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com
latanoprostá durante todo o estudo**

Identificação	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
17) M.A.S.*	0	0,5	0,5	ND	ND	ND	ND	ND
18) L.P.S.*	0	0	0	ND	ND	ND	ND	ND
19) R.J.S.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
20) M.S.F.	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0
21) B.R.M.C.	0	0	0	0	0	0	0	0
22) J.M.	1	0,5	0,5	0	0	0	0	0
23) M.M.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
24) M.C.M.J.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
25) A.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
26) R.S.T.*	0	0	0	ND	ND	ND	ND	ND
27) M.H.S.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
28) M.S.F.	0	0	0	0	0	0	0	0
29) L.S.C.	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0
30) P.P.A.*	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
31) F.G.C.	0,5	0	0	0	0	0	0	0

ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com
bimatoprost durante todo o estudo**

Identificação	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
32) J.C.	0	0	0	0	0	0	0	0
33) A.T.	0	0	0	0	0	0	0	0
34) J.B.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
35) M.F.R.	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0
36) R.O.S.	1	1	0,5	0,5	0	0	0	0
37) E.S.G.	2	2	2	1	1	0,5	0,5	0,5
38) J.M.	2	2	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
39) V.P.	0	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5
40) C.M.	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
41) S.C.S.*	0	1	1	3	ND	ND	ND	ND
42) M.A.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
43) A.G.	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0
44) J.T.F.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
45) M.B.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
46) A.M.P.S.	2	1	0,5	0,5	0	0	0	0
47) O.L.J.	1	1	1	0,5	0	0	0	0

ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com
travoprostá durante todo o estudo**

Identificação	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
48) D.T.V.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
49) J.F.S.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
50) R.F.F.	0	0	0	0	0	0	0	0
51) N.F.A.	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0	0
52) J.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
53) E.F.C.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
54) M.J.V.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
55) B.H.D.	1	1	1	0,5	0,5	0	0	0
56) S.O.	0	0	0	0	0	0	0	0
57) A.D.	0	0	0	0	0	0	0	0
58) M.C.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
59) A.A.G.	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0	0	0
60) A.F.*	2	2	1	ND	ND	ND	ND	ND
61) B.L.P.	0,5	0,5	0	0	0	0	0	0
62) M.R.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
63) J.B.A.	0	0	0	0	0	0	0	0
64) W.A.	0	0	0	0	0	0	0	0

ND- não disponível (paciente retirado do estudo por ter apresentado EMC).

* pacientes que desenvolveram edema macular cistóide.

**Graus de hiperemia conjuntival observados nos indivíduos tratados com
placebo durante todo o estudo**

Identificação	7 dias	15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses
65) J.F.	0	0	0	0	0	0	0	0
66) J.B.T.	0	0	0	0	0	0	0	0
67) P.A.D.	0	0	0	0	0	0	0	0
68) M.C.	0	0	0	0	0	0	0	0
69) S.H.N.	0	0	0	0	0	0	0	0
70) D.S.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
71) A.G.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
72) S.J.O.	0	0	0	0	0	0	0	0
73) R.O.T.D.	0	0	0	0	0	0	0	0
74) A.B.	0	0	0	0	0	0	0	0
75) V.D.P.	0	0	0	0	0	0	0	0
76) F.R.A.P.	0	0	0	0	0	0	0	0
77) I.O.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
78) F.G.D.C.	0	0	0	0	0	0	0	0
79) A.M.S.	0	0	0	0	0	0	0	0
80) J.B.C.	0,5	0	0	0	0	0	0	0