

Avaliação eletrocardiográfica de cães clinicamente hígidos sob tratamento com solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%: estudo preliminar

Electrocardiographic evaluation of healthy dogs treated with ophthalmic solution of timolol maleate 0.5%: preliminary study

Riane Moreira SANTOS¹; Ceci Ribeiro LEITE²; Fabio de Oliveira MONTEIRO³;
Mariana Boechat de ABREU⁴; Daniel Augusto Barroso LESSA²; Orlei Justen dos SANTOS²

¹ Instituto de Biologia do Exército, Rio de Janeiro – RJ, Brasil

² Universidade Federal Fluminense, Niterói – RJ, Brasil

³ Universidade Unigranrio, Duque de Caxias – RJ, Brasil

⁴ Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, Brasil

Resumo

O maleato de timolol 0,5% é um fármaco recomendado para tratamento de glaucoma em cães. Após instilação, é absorvido para a circulação sistêmica e por ser um antagonista beta-adrenérgico pode promover efeitos colaterais sistêmicos importantes sobre a condução elétrica cardíaca. No presente estudo, foi avaliada a alteração causada pelo timolol 0,5% oftálmico no eletrocardiograma. Foram selecionados seis cães hígidos para participar de dois tratamentos oftálmicos diferentes: no primeiro foi instilado placebo (hipromelose 0,5%) e no segundo utilizou-se timolol 0,5%. O colírio foi instilado a cada 12 horas por 14 dias. Os parâmetros eletrocardiográficos foram mensurados nos tempos: zero, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação da solução ocular nos dias primeiro, sétimo e décimo quarto de cada tratamento. As alterações eletrocardiográficas foram mais evidentes entre 120 e 240 minutos pós-instilação de timolol 0,5% quando comparado com o tratamento placebo. O ritmo foi irregular, com momentos de arritmia sinusal e bradicardia sinusal. Os intervalos RR e PR prolongaram significativamente ($p < 0,05$) desde o primeiro dia de instilação de timolol, sendo o prolongamento mais expressivo no décimo quarto dia de tratamento. O intervalo QT demonstrou pouca variação, apenas prolongando significativamente ($p < 0,05$) no décimo quarto dia de aplicação de timolol. O intervalo QTc não demonstrou alteração significativa ($p > 0,05$). Apesar das alterações encontradas, não foram observadas manifestações clínicas relacionadas ao timolol nos animais estudados. Deve-se considerar, porém, que os animais em questão eram hígidos e, portanto, as alterações decorrentes do uso do timolol em animais com cardiopatias preexistentes poderiam promover sinais clínicos, sendo recomendada a avaliação cardíaca de pacientes previamente à prescrição do timolol oftálmico.

Palavras-chave: Glaucoma. Caninos. Eletrocardiograma.

Abstract

Timolol maleate 0.5% is a drug recommended for glaucoma treatment in dogs. After administration, it is absorbed to systemic circulation and being an antagonist of beta adrenergic receptors it has important systemic side effects on cardiac electrical conduction. The present study evaluated the modification caused by ophthalmic timolol 0.5% in the electrocardiogram. Six clinically normal dogs were selected to participate in two different ophthalmic treatments: in the first one, a placebo (hypromellose 0.5%) was used and in the second one, timolol 0.5% was administered. Each solution was applied twice a day, for 14 days. The electrocardiographic parameters were measured in times: zero, 10, 60, 120, 240, 360 and 720 min after ocular solution instillation in first, seventh and 14th days of each treatment. The differences found in electrocardiogram were more evident between 120 and 240 min after instillation of timolol 0.5% when compared with placebo treatment. The rhythm was irregular, with sinus arrhythmia and sinus bradycardia moments. The RR and PR intervals lengthen notoriously ($p < 0.05$) from the first day of timolol administration, and are more expressive in the 14th day of treatment. The QT interval demonstrated a few changes, just lengthening noticeably ($p < 0.05$) in the 14th day of timolol application. The QTc interval did not show expressive change. Despite the changes in the electrocardiogram, no clinical manifestation related to beta-adrenoceptor antagonists were observed. One must consider, however, that the animals studied were healthy and thus, clinical signs could result from the changes implied by the use of timolol in animals with pre-existing heart disease. Therefore, cardiac assessment of patients prior to prescription of ophthalmic timolol is recommended.

Keywords: Glaucoma. Canine. Electrocardiogram.

Correspondência para:

Ceci Ribeiro Leite
 Rua Vital Brazil Filho, 64 – Santa Rosa
 CEP 24230-340, Niterói, RJ, Brasil
 e-mail: ceci_ribeiro@id.uff.br

Recebido: 30/11/2013

Aprovado: 13/04/2015

Introdução

O glaucoma é uma doença caracterizada pelo aumento da pressão intraocular a níveis além dos compatíveis com a manutenção da fisiologia e das funções oculares normais. Algumas pesquisas têm demonstrado efeitos benéficos do timolol tópico no tratamento do glaucoma em pessoas adultas (STEWART et al., 2002; STEWART; STEWART; JACKSON, 2002), crianças (WILKIE; LATIMER, 1991a) e animais (BORGES et al., 2004; MAEHARA et al., 2004). O maleato de timolol é um potente antagonista não seletivo de subtipos de receptores beta-adrenérgicos (KENDALL, 1997).

A administração de timolol oftálmico pode estar relacionada a efeitos colaterais importantes sobre o sistema cardiovascular e respiratório devido a sua absorção sistêmica (SHARIFI et al., 2001; ATTANASIO et al., 2004), que ocorre principalmente através do ducto nasolacrimal, conjuntiva e córnea (DAVIES, 2000). Os antagonistas beta-adrenérgicos possuem efeitos significativos sobre o ritmo cardíaco e a automaticidade, pois diminuem a frequência cardíaca sinusal, a frequência espontânea de despolarizações de marca-passos ectópicos, retardam a condução dos átrios e do nodo atrioventricular, aumentam o período refratário funcional do nodo sinoatrial, além de prolongar a arritmia sinusal pela inibição simpática e acentuação do tônus vagal (PITZALIS et al., 1998). No eletrocardiograma de repouso, podemos encontrar bradicardia e, aumento dos intervalos PR e QT. Apesar do uso difundido em tratamento de glaucomas em cães associado à dorzolamida, um inibidor da anidrase carbônica (PUGLIESE et al., 2009), pouco se relata sobre os efeitos colaterais verificados na condução cardíaca e

na hemodinâmica pelo timolol exclusivamente, sendo possível que alguns animais desenvolvam distúrbios de condução cardíaca e tenham doenças cardiovasculares preexistentes agravadas quando sob tratamento com o timolol 0,5% oftálmico. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos do maleato de timolol a 0,5% administrado via ocular, no traçado eletrocardiográfico de cães hípidos.

Materiais e métodos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Fluminense sob protocolo de número 331. Foram estudados seis animais da espécie canina, três machos e três fêmeas, sem raça definida, com idade entre um e cinco anos, peso corpóreo entre 10 e 30 quilos, originários do canil do Laboratório de Pesquisa Animal Prof. Firmino Mársico Filho, da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense, localizado no município de Cachoeiras de Macacu, RJ. Os cães selecionados para o estudo não apresentavam alterações sistêmicas e oculares, o que foi comprovado após a realização de exames: físico, hematológico, bioquímico sérico (dosagens de glicose, potássio, ureia, creatinina e alanina-aminotransferase – ALT), tonometria de aplanção¹, eletrocardiograma de repouso e aferição da pressão arterial não invasiva por método oscilométrico indireto em monitor multiparamétrico² ajustado para parâmetros neonatais. Os animais foram mantidos nos canis, onde receberam ração seca³ duas vezes ao dia e água *ad libitum*.

Os cães passaram por um período de cinco dias de adaptação à rotina prevista na metodologia. O experimento foi dividido em duas etapas, com duração de 14 dias cada e houve um intervalo de cinco dias entre cada etapa. Na primeira etapa, instilou-se colírio à base de hipromelose 0,5%⁴ (placebo). Na segunda

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

² Monitor Multiparamétrico Dixtal, Dixtal do Brasil, São Paulo, SP.

³ Purina Dog Chow – Purina do Brasil – Brasil.

⁴ Filmcel, Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda., São Paulo, SP.

etapa, utilizou-se colírio a base de maleato de timolol 0,5%⁵. Nas duas etapas instilou-se uma gota (cada gota da solução de timolol corresponde a $27,3 \pm 0,5$ μ L de maleato de timolol) (PRATA JUNIOR; PRATA, 2004) de colírio em cada olho, às 07h30min e às 19h30 min. Nos dias um, sete e quatorze das duas etapas, realizou-se eletrocardiograma de repouso. Esses exames foram efetuados nos tempos: zero (antes da instilação), 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após a instilação.

A temperatura do ambiente foi controlada sempre a 25°C. Previamente à condução dos exames, os cães foram posicionados em decúbito lateral direito sobre uma superfície emborrachada, onde foram contidos pelo apoio das mãos sobre os membros torácicos e pélvicos.

Os parâmetros de ritmo, intervalos RR, PR e QT foram registrados por um eletrocardiógrafo monocal com impressora digital térmica⁶. Seguindo as recomendações técnicas (TILLEY, 1992), os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e os eletródios descartáveis⁷ foram fixados na altura do olecrano e do ligamento anterior da patela, bilateralmente. O registro eletrocardiográfico foi realizado em papel milimetrado⁸. As derivações DI, DII, DIII, aVF, aVL e aVR foram registradas em velocidade de 25 mm/s antes de cada tratamento. Durante os dias citados para coleta de dados, foi utilizada a derivação DII em 50 mm/s, em que se registrou 12 ciclos cardíacos em cada fita (HAMLIN; KIJTAWORN RAT; KEENE, 2004). Em todas as derivações foi utilizada sensibilidade de 1mV e filtro de 30 e 60 Hz (TILLEY, 1992).

A leitura foi realizada por dois veterinários para minimizar os erros de leitura, sendo um deles cego ao tratamento. Os intervalos RR, PR e QT foram men-

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

Para análise dos resultados utilizou-se o teste *t-Student* pareado. O grau de confiança adotado foi de 95%, sendo considerados significativos resultados em que $p < 0,05$. As amostras pareadas foram analisadas quanto às variações entre placebo e timolol dentro de cada tempo. Também foram analisadas as variações ocorridas dentro dos tempos de cada dia de tratamento, usando o valor zero de cada dia como referencial inicial de comparação. Os parâmetros do eletrocardiograma (intervalos RR, PR, QT) utilizados foram referentes à média entre as duas leituras realizadas dos doze ciclos seguidos. O intervalo QT corrigido foi calculado baseado na fórmula de Fridericia ($QTc = QT/RR^{1/3}$).

Resultados

Houve correlação acima de 70% para as duas leituras realizadas em cada aferição.

O ritmo cardíaco avaliado nos animais tratados com maleato de timolol 0,5% foi irregular, com arritmia sinusal e bradicardia sinusal na maior parte do tempo. Todos os animais desenvolveram bloqueios atrioventriculares de primeiro grau isolados, em vários momentos diferentes no décimo quarto dia de uso de timolol, e um animal apresentou escape ventricular isolado, no primeiro dia de instilação de timolol, aos 720 minutos pós-instilação.

O intervalo RR prolongou significativamente ($p < 0,05$) desde o primeiro dia até o décimo quarto dia de tratamento com timolol 0,5%, sendo que no primeiro dia a variação foi significativa ($p < 0,05$) aos 60 e 120 minutos, no sétimo dia aos 120, 240 e 360 minutos e no décimo quarto dia em todos os tempos de avaliação (resultados dos dias 1, 7 e 14 apresentados respectivamente nas Tabelas 1, 2 e 3).

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

⁶ Eletrocardiógrafo Monocal ECG-6 Ecafix, Ecafix Ind. e Com. Ltda., São Paulo, SP.

⁷ Eletródios Descartáveis Embramac, São Paulo, SP.

⁸ Gofapel 58 mm x 30 m, C.G. Daru S/A, Rio de Janeiro, RJ.

Houve prolongamento do intervalo PR no grupo tratado com timolol 0,5% em relação ao grupo placebo no primeiro e sétimo dias, apenas no tempo 120 minutos. No décimo quarto dia, porém, o aumento

foi significativo ($p < 0,05$) em todos os tempos de avaliação, exceto aos 360 minutos (dados do primeiro, sétimo e décimo quarto dias apresentados respectivamente nas Tabelas 4, 5 e 6).

Tabela 1 – Média e desvio-padrão para os valores do intervalo RR, nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo e timolol 0,5%, no primeiro dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparados com placebo – Cachoeiras de Macacu – 2013

	Zero	10 min	60 min	120 min	240 min	360 min	720 min
Placebo	783,42 ± 99,16	693,08 ± 152,56	815,50 ± 96,6	683,08 ± 166,31	721,08 ± 150,53	811,33 ± 163,42	776,75 ± 111,23
Timolol	827,57 ± 247,28	887,83 ± 119,33	997,17* ± 135,58	977,75* ± 179,98	974,75 ± 188,94	877,17 ± 155,60	907,60 ± 151,21

Tabela 2 – Média e desvio-padrão para os valores do intervalo RR nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo e timolol 0,5%, no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparados com placebo – Cachoeiras de Macacu – 2013

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

Tabela 3 – Média e desvio-padrão (D.P.) para os valores do intervalo RR nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo e timolol 0,5%, no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparados com placebo – Cachoeiras de Macacu – 2013

	Zero	10 min	60 min	120 min	240 min	360 min	720 min
Placebo	709,92 ± 120,85	709,00 ± 172,81	736,86 ± 129,00	797,92 ± 70,13	767,25 ± 139,70	753,50 ± 93,08	774,42 ± 127,25
Timolol	980,75* ± 185,15	998,50* ± 132,67	1026,00* ± 122,10	165,42* ± 219,92	164,17* ± 104,66	1049,58* ± 111,23	947,17* ± 157,61

Tabela 4 – Média e desvio-padrão para os valores do intervalo PR nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo e timolol 0,5%, no primeiro de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparados com placebo – Cachoeiras de Macacu – 2013

	Zero	10 min	60 min	120 min	240 min	360 min	720 min
Placebo	16,67 ± 11,11	101,00 ± 7,85	107,33 ± 14,73	103,50 ± 10,14	103,50 ± 13,08	108,50 ± 16,84	105,75 ± 10,59
Timolol	102,08 ± 7,36	110,20* ± 6,48	109,92 ± 8,48	112,58* ± 4,90	107,50 ± 8,40	102,00 ± 7,33	107,08 ± 4,32

Tabela 5 – Média e desvio-padrão para os valores do intervalo PR nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo e timolol 0,5%, no sétimo dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparados com placebo – Cachoeiras de Macacu – 2013

	Zero	10 min	60 min	120 min	240 min	360 min	720 min
Placebo	102,08 ± 9,35	108,92 ± 7,77	104,92 ± 8,86	102,03 ± 15,45	104,25 ± 13,23	104,75 ± 9,18	101,68 ± 9,00
Timolol	104,25 ± 10,88	109,73 ± 13,28	111,00 ± 9,43	113,58* ± 8,40	107,50 ± 11,48	102,75 ± 6,08	104,42 ± 13,23

Tabela 6 – Média e desvio-padrão para os valores do intervalo PR nos tempos 0, 10, 60, 120, 240, 360 e 720 minutos após instilação de placebo e timolol 0,5%, no décimo quarto dia de cada tratamento. Os valores com (*) tiveram alteração significativa ($p < 0,05$) quando comparados com placebo – Cachoeiras de Macacu – 2013

	Zero	10 min	60 min	120 min	240 min	360 min	720 min
Placebo	97,75 ± 9,72	97,92 ± 7,56	100,67 ± 7,26	99,83 ± 7,55	102,00 ± 8,56	102,00 ± 6,08	94,67 ± 11,73
Timolol	113,00* ± 4,64	112,25* ± 7,69	118,08* ± 8,69	113,37* ± 8,38	112,75* ± 8,31	108,17 ± 10,59	102,33* ± 9,22

Os intervalos QT e QTc não variaram significativamente ($p > 0,05$). Houve correlação significativa entre os intervalos QT e RR.

Discussão e Conclusões

Não foram observadas manifestações clínicas relacionadas ao uso da solução oftálmica de maleato de timolol 0,5%, possivelmente, porque os animais eram jovens e clinicamente hígidos, sem histórico de doença cardiovascular prévia. Não foram utilizados cães cardiopatas crônicos ou idosos para garantir a integridade e o bem-estar dos animais.

O escape e o BAV foram achados esperados com a administração de antagonistas beta-adrenérgicos, pois as arritmias tais como bloqueio atrioventricular de primeiro e segundo grau e bradicardia intensa (CHUN; BRODSKY; ALLEN, 1994), arritmias complexas como bloqueio de ramo esquerdo, dissociação atrioventricular e períodos de ritmo idioventricular acelerado (ATTANASIO et al., 2004), ritmo idioventricular, bradicardia estão frequentemente relacionadas com estes fármacos (SHARIFI et al., 2001; ATTANASIO et al., 2004). O intervalo PR prolongado além do limite fisiológico caracteriza o bloqueio atrioventricular de primeiro grau, o que geralmente não causa manifestações clínicas em indivíduos saudáveis (TILLEY, 1992). Porém, um alentecimento da condução atrial pode ser importante para pacientes com distúrbios de condução preexistentes ou idosos, surgindo complicações mais sérias como as pausas atriais ou bloqueios de segundo e terceiro graus, além de que das arritmias graves também podem surgir descompensações hemodinâmicas irreversíveis. Existem relatos de casos humanos associados a bloqueios atrioventriculares, *sinus arrest* e ritmo idioventricular (ZABEL; MACDONALD, 1987; CHUN; BRODSKY; ALLEN, 1994; SHARIFI et al., 2001). A maior parte dos relatos tem em comum a idade avançada dos pacientes relatados e os distúrbios de condução que na maioria são supraventriculares. A gravidade do bloqueio chega até a necessidade de implantar-se

um marca-passo artificial após instilação de timolol 0,5% oftálmico. Esses fatos chamam atenção quando se observa um aumento da população de cães e gatos idosos, em que a prescrição de um colírio poderia gerar complicações cardíacas graves após ser absorvido para circulação sistêmica.

Os antagonistas beta-adrenérgicos causam bradicardia sinusal, isto poderia influenciar indiretamente a duração do intervalo PR, pois este se apresenta mais longo em bradicardias e mais curto em taquicardias (TILLEY, 1992). O timolol, quando aplicado por via intravenosa, em cães, causa um efeito direto sobre a condução atrioventricular, prolongando o tempo da condução do estímulo elétrico dos átrios aos ventrículos (JAILLON et al., 1979). Acredita-se, dessa maneira, que o intervalo PR pode ser prolongado direta e indiretamente quando o timolol é absorvido para a circulação sistêmica após instilação oftálmica. Um relato de caso mostrou, em uma paciente humana idosa, a presença do BAV cerca de 30 minutos após a instilação de maleato de timolol, sem uso concomitante de bloqueadores sistêmicos (WALIA; WALIA; EMANUEL, 2011). O prolongamento do intervalo RR é associado à bradicardia sinusal (TILLEY, 1992).

A dificuldade do timolol em prolongar o intervalo QT está ligada à farmacologia dos antagonistas beta-adrenérgicos. Em cães, estudos eletrofisiológicos intracardíacos com timolol intravenoso, evidenciaram o prolongamento da condução atrial e o leve prolongamento do tempo de condução nas fibras de Purkinje, mas não evidenciaram alteração na condução intraventricular (JAILLON et al., 1978). Há uma maior sensibilidade supraventricular ao timolol quando aplicado pela via intravenosa (JAILLON et al., 1979), mas não há estudos sobre o timolol aplicado pela via ocular. Baseados na farmacodinâmica do timolol quando administrado por via intravenosa, pode-se assumir que o fármaco apresente comportamento similar ao ser utilizado topicamente, devido à absorção sistêmica, que ocorre 80% em 15 a 30 segundos pós-instilação (SHELL, 1982). Concen-

trações plasmáticas mais altas de timolol promovem efeito beta-bloqueador mais intenso (UUSITALO et al., 2005), o que justifica os valores mais altos de PR e RR encontrados nos dias sete e 14 de avaliação, em que já haveria acúmulo do fármaco e manutenção de concentrações persistentemente mais elevadas. O intervalo QT representa a duração do potencial de ação ventricular (TILLEY, 1992), que seria, portanto, pouco modificado.

Deve-se considerar, porém, que o intervalo QT pode variar conforme varia o intervalo RR. Existem muitas pesquisas relacionando o intervalo QT com o intervalo RR, inclusive utilizando-se fórmulas matemáticas para calcular o intervalo QT corrigido (QTc), ou seja, correlacionar o valor do intervalo QT para cada intervalo RR (DENNIS; SUMMERFIELD; BOSWOOD, 2002; MIYAZAKI; TAGAWA, 2002; KOEHLER et al., 2004). Seria esperado um intervalo QTc acompanhando o intervalo RR, mas não se demonstrou diferença significativa comparando os dois tratamentos, apesar da correlação entre os intervalos RR e QT ter sido verificada. Alguns autores criticam o uso da fórmula de Fridericia porque esta não é propícia a variações grandes do intervalo RR, e pode subestimar valores de QT para intervalos RR grandes, como no caso de bradicardias e arritmias sinusais (MATSUNAGA et al., 1997; BATEY; DOE, 2002). As fórmulas atuais ainda estão em discussão e algumas são fixadas para FC de 100 bpm (MATSUNAGA et al., 1997). Na pesquisa veterinária, a fórmula de Fridericia é utilizada para o cálculo do intervalo QTc em cães, pois é uma fórmula clássica, e ainda usada por pesquisadores para enfoque clínico e não matemático (HAMLIN; KIJTAWORNAT; KEENE, 2004; KOYAMA et al., 2004). Mas, o fato de não se encontrar alteração significativa no intervalo QTc pode estar associado a erros da fórmula pela não adaptação das variações da FC do cão ao modelo de Fridericia (FOSSA et al., 2002; MALIK et al., 2002; MIYAZAKI; TAGAWA, 2002; KOEHLER et al., 2004). Em estudos com humanos, nota-se uma redução do intervalo QTc após a admi-

nistração de timolol 0,5% (NIÑO et al., 2002), mas não há explicação para o fato devido a poucos estudos sobre o intervalo QTc e o uso de timolol.

Os resultados encontrados para os intervalos RR, PR, QT em nosso estudo, foram semelhantes aos encontrados num estudo com cães da raça beagle relacionado à frequência cardíaca após instilação de timolol 4 e 6% (GELATT et al., 1995). Wilkie e Latimer (1991b) observaram que a pressão intraocular também era reduzida ao máximo entre 2 a 4 horas, após instilação de timolol 0,5%, no olho tratado e no olho não tratado (contralateral) devido à absorção sistêmica. Existe, ainda, um relato de caso de uma mulher com bradicardia sinusal com episódios de fraqueza e quedas entre uma a duas horas após instilação de colírio de timolol 0,5% (SHARIFI et al., 2001). Não existe referência de farmacocinética completa para o cão e não foi possível verificar se as concentrações máximas séricas de timolol estão realmente entre 120 a 240 minutos pós-aplicação via ocular.

Os animais do presente trabalho eram hígidos e não utilizavam concomitantemente nenhum outro fármaco. Contudo, em outras investigações com humanos, já foi comprovado que há um efeito sinérgico quando do uso de beta bloqueadores tópicos e sistêmicos ao mesmo tempo, agravando os efeitos indesejáveis (TATTERSALL; VERNON; SINGH, 2006). Pacientes com doenças preexistentes relacionadas ao sistema cardiovascular ou metabólico podem ter as manifestações decorrentes do uso de beta bloqueadores tópicos exacerbadas, como alguns estudos de caso relatam (WALIA; WALIA; EMANUEL, 2011). Desta maneira, se formula a hipótese de que as alterações constatadas no eletrocardiograma, neste trabalho, poderiam gerar manifestações clínicas em pacientes enfermos ou idosos. Esse fato indica a importância da investigação cardiológica clínica e eletrocardiográfica antes da prescrição do timolol tópico.

Uma possível limitação do estudo foi a não realização prévia de exame ecocardiográfico na população estudada. A presença de eventual miocardiopatia

nesses animais, que poderia ser identificada por esse método mesmo em animais sem anormalidades no exame físico e eletrocardiográfico, não anularia os resultados, mas poderia influenciar sua interpretação de que animais não cardiopatas também são suscetíveis aos efeitos do timolol descritos no estudo.

O maleato de timolol 0,5%, quando administrado pela via ocular, causa efeitos sistêmicos após sua absorção. Os parâmetros eletrocardiográficos de ritmo,

intervalos RR e PR são alterados significativamente, enquanto os intervalos QT e QTc são pouco modificados. Não se observaram manifestações clínicas associadas às alterações encontradas nas avaliações eletrocardiográficas. Recomenda-se a associação de um exame clínico e eletrocardiográfico antes de prescrever-se um tratamento oftálmico com timolol 0,5%, pois alguns animais podem desenvolver distúrbios do ritmo cardíaco ou agravar doenças cardiovasculares preexistentes.

Referências

- ATTANASIO, A.; BAGLIO, S.; QUATRANA, M.; BARTORELLI, L. Accelerated idioventricular rhythm associated to ophthalmic timolol/dorzolamide solution. **International Journal of Cardiology**, v. 95, n. 2-3, p. 343-345, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527303004273>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.04.044>.
- BATEY, A. J.; DOE, C. P. A method for QT correction based on beat-to-beat analysis of the QT/RR interval relationship in conscious telemetered beagle dogs. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 48, n. 1, p. 11-19, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871903000091>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1056-8719\(03\)00009-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1056-8719(03)00009-1).
- BORGES, A.; BRANDÃO, C.; RANZANI, J.; GALLO, R.; CROCCI, A.; CHIURCIU, J. Efeito do maleato de timolol 0,5% na pressão intra-ocular de cães normais. **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, v. 41, p. 70-71, 2004. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/bjvras/article/view/63393>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1166/issn.2318-3659.v41isupl.p70-71>.
- CHUN, J. G.; BRODSKY, M. A.; ALLEN, B. J. Syncope, bradycardia, and atrioventricular block associated with topical ophthalmic levobunolol. **American Heart Journal**, v. 127, n. 3, p. 689-690, 1994. Disponível em: <<http://www.ahjonline.com/article/0002-8703%2894%299682-3/abstract>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(94\)9682-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(94)9682-3).
- DAVIES, N. M. Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 27, n. 7, p. 558-562, 2000. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1440-1681.2000.03288.x/abstract>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03288.x>.
- DENNIS, S. G.; SUMMERFIELD, N. J.; BOSWOOD, A. Investigation of QT-interval dispersion in the electrocardiogram of 81 dogs. **Veterinary Records**, v. 151, n. 3, p. 77-82, 2002. Disponível em: <<http://veterinaryrecord.bmj.com/content/151/3/77.abstract>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/vr.151.3.77>.
- FOSSA, A. A.; DEPASQUALE, M. J.; RAUNIG, D. L.; AVERY, M. J.; LEISHMAN, D. J. The relationship of clinical QT prolongation to outcome in the conscious dog using a beat-to-beat QT-RR interval assessment. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 302, n. 2, p. 828-833, 2002. Disponível em: <<http://jpet.aspetjournals.org/content/302/2/828>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.102.035220>.
- GELATT, K. N.; LAROCCA, R. D.; GELATT, J. K.; STRUBBE, D. T.; MACKAY, E. O. Evaluation of multiple doses of 4 and 6% timolol, and timolol combined with 2% pilocarpine in clinically normal beagles and beagles with glaucoma. **American Journal of Veterinary Research**, v. 56, n. 10, p. 1325-1331, 1995.
- HAMLIN, R. L.; KIJTAWORNAT, A.; KEENE, B. W. How many cardiac cycles must be measured to permit accurate RR, QT, and QTc estimates in conscious dogs? **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 50, n. 2, p. 103-108, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871904000322>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vascn.2004.03.013>.
- JAILLON, P.; HECKLE, J.; WEISSENBURGER, J.; CHEYMOL, G. Comparative dromotropic activity of timolol and propranolol in anesthetized dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 47, n. 2, p. 129-139, 1978. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014299978903849>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90384-9](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(78)90384-9).
- JAILLON, P.; WEISSENBURGER, J.; HECKLE, J.; CHEYMOL, G. Effects of the β -adrenergic blocking agents propranolol and timolol on canine cardiac refractory periods. **European Journal of Pharmacology**, v. 58, n. 3, p. 265-271, 1979. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014299979904758>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(79\)90475-8](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(79)90475-8).
- KENDALL, M. J. Clinical relevance of pharmacokinetic differences between beta blockers. **The American Journal of Cardiology**, v. 80, n. 9, p. 15J-19J, 1997. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914997008333>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00833-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00833-3).
- KOEHLER, N. R.; ZOUVI, J. P.; ACEVEDO, L. A.; SUKIENIK, B. J.; RABIN, M. An analysis of the electrocardiogram QT interval. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 1, p. 27-29, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-879X2004000100004&script=sci_arttext>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2004000100004>.
- KOYAMA, H.; YOSHII, H.; YABU, H.; KUMADA, H.; FUKUDA, K.; MITANI, S.; ROUSSELOT, J. F.; HIROSE, H.; UCHINO, T. Evaluation of QT interval prolongation in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 66, n. 9, p. 1107-1111, 2004. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jvms/66/9/66_9_1107/_article>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1292/jvms.66.1107>.
- MAEHARA, S.; ONO, K.; ITO, N.; TSUZUKI, K.; SENO, T.; YOKOYAMA, T.; YAMASHITA, K.; IZUMISAWA, Y.; KOTANI, T. Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v. 7, n. 3, p. 147-150, 2004. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111>

- j.1463-5224.2004.04010.x/abstract>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-5224.2004.04010.x>.
- MALIK, M.; FÄRBOM, P.; BATCHVAROV, V.; HNA TKOVA, K.; CAMM, A. J. Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. **Heart**, v. 87, n. 3, p. 220-228, 2002. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/content/87/3/220>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.87.3.220>.
- MATSUNAGA, T.; MITSUI, T.; HARADA, T.; INOKUMA, M.; MURANO, H.; SHIBUTANI, Y. QT corrected for heart rate and relation between QT and RR intervals in beagle dogs. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 38, n. 4, p. 201-209, 1997. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871997000981>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1056-8719\(97\)00098-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1056-8719(97)00098-1).
- MIYAZAKI, H.; TAGAWA, M. Rate-correction technique for QT interval in long-term telemetry ECG recording in beagle dogs. **Experimental Animals**, v. 51, n. 5, p. 465-475, 2002. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/expanim/51/5/51_5_465/_article>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1538/expanim.51.465>.
- NIÑO, J.; TAHVANAINEN, K.; UUSITALO, H.; TURJANMAA, V.; HUTRI-KÄHÖNEN, N.; KAILA, T.; ROPO, A.; KUUSELA, T.; KÄHÖNEN, M. Cardiovascular effects of ophthalmic 0.5% timolol aqueous solution and 0.1% timolol hydrogel. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, v. 22, n. 4, p. 271-278, 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1475-097X.2002.00430.x/abstract>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1475-097X.2002.00430.x>.
- PITZALIS, M. V.; MASTROPASQUA, F.; MASSARI, F.; PASSANTINO, A.; TOTARO, P.; FORLEO, C.; RIZZON, P. β -blocker effects on respiratory sinus arrhythmia and baroreflex gain in normal subjects. **Chest**, v. 114, n. 1, p. 185-191, 1998. Disponível em: <<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=1071730>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.114.1.185>.
- PRATA JUNIOR, J. A.; PRATA, J. A. Comparação do volume da gota e custo do tratamento dos genéricos de maleato de timolol 0,5%. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n. 3, p. 419-422, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492004000300009&script=sci_arttext>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492004000300009>.
- PUGLIESE, M.; SCARDILLO, A.; NIUTTA, P. P.; PUGLIESE, A. Comparison of effects of topical levobunolol to a combination of timolol-dorzolamide on intraocular pressure and pulse rate of healthy dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 33, n. 1, p. 205-207, 2009. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11259-009-9273-9>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11259-009-9273-9>.
- SHARIFI, M.; KOCH, J. M.; STEELE, R. J.; ADLER, D.; POMPILI, V. J.; SOPKO, J. Third degree AV block due to ophthalmic timolol solution. **International Journal of Cardiology**, v. 80, n. 2-3, p. 257-259, 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527301004892>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00489-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00489-2).
- SHELL, J. W. Pharmacokinetics of topically applied ophthalmic drugs. **Survey of Ophthalmology**, v. 26, n. 4, p. 207-218, 1982. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0039625782900819>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257\(82\)90081-9](http://dx.doi.org/10.1016/0039-6257(82)90081-9).
- STEWART, W. C.; STEWART, J. A.; CROCKETT, S.; KUBILUS, C.; BROWN, A.; SHAMS, N. Comparison of the cardiovascular effects of unoprostone 0.15%, timolol 0.5% and placebo in healthy adults during exercise using a treadmill test. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 80, n. 3, p. 272-276, 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.2002.800308.x/abstract>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0420.2002.800308.x>.
- STEWART, W. C.; STEWART, J. A.; JACKSON, A. L. Cardiovascular effects of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 80, n. 3, p. 277-281, 2002. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.2002.800309.x/abstract>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0420.2002.800309.x>.
- TATTERSALL, C.; VERNON, S.; SINGH, R. Resting pulse rates in a glaucoma clinic: the effect of topical and systemic beta-blocker usage. **Eye**, v. 20, n. 2, p. 221-225, 2006. Disponível em: <<http://www.nature.com/eye/journal/v20/n2/full/6701859a.html>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.eye.6701859>.
- TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography: interpretation and treatment**. 3rd ed. Philadelphia London: Lea & Febiger, 1992. 470 p.
- UUSITALO, H.; NIÑO, J.; TAHVANAINEN, K.; TURJANMAA, V.; ROPO, A.; TUOMINEN, J.; KÄHÖNEN, M. Efficacy and systemic side-effects of topical 0.5% timolol aqueous solution and 0.1% timolol hydrogel. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 83, n. 6, p. 723-728, 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0420.2005.00562.x/full>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00562.x>.
- WALIA, H. S.; WALIA, S. S.; EMANUEL, M. E. Sick sinus syndrome associated with topical timolol maleate instillation. **Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics**, v. 2, n. 4, p. 300-302, 2011. Disponível em: <<http://www.jparmacol.com/article.aspx?issn=0976-500X;year=2011;volume=2;issue=4;spage=300;epage=302;aulast=Walia>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: <http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.85946>.
- WILKIE, D. A.; LATIMER, C. A. Effects of topical administration of 2.0% pilocarpine on intraocular pressure and pupil size in cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 3, p. 441-444, 1991a.
- WILKIE, D. A.; LATIMER, C. A. Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 3, p. 432-435, 1991b.
- ZABEL, R. W.; MACDONALD, I. M. Sinus arrest associated with betaxolol ophthalmic drops. **American Journal of Ophthalmology**, v. 104, n. 4, p. 431, 1987. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000293948790242X>>. Acesso em: 6 maio 2015. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(87\)90242-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(87)90242-X).