

INFLUÊNCIA DE UM DERIVADO DA BENZODIAZEPINA NA PRESSÃO INTRA-OCULAR DO COELHO *

DRS. JORGE ALBERTO F. CALDEIRA **

LAONE RAMOS ***

ARMANDO O. RAMOS ****

O diazepam é comumente empregado para antagonizar a ansiedade e para relaxamento da musculatura esquelética (GOODMAN & GILMAN, 1965). Pesquisas de BRUHA (1964) em seres humanos indicaram que a citada droga diminuía a pressão intra-ocular (PIO) somente quando esta se encontrava moderadamente elevada.

E' conhecida a atividade de alguns anticonvulsivos sobre PIO de pacientes glaucomatosos (PECZON & GRANT, 1964) e de coelhos normais (RAMOS *et al.*, 1967, e).

O presente trabalho relata a influência do diazepam, administrado por via intravenosa ou na cisterna magna, sobre a PIO de coelhos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados 18 coelhos adultos, de diferentes raças e ambos os sexos, cujo peso oscilou entre 1,5 kg e 2,3 kg. Os animais foram separados em 5 grupos, os 4 primeiros de três animais cada um e o último de 6 animais. Nos animais dos 4 primeiros grupos a droga foi administrada intravenosamente e nos do último grupo, na cisterna magna. Os experimentos foram realizados tanto pela manhã como à tarde.

Os animais eram contidos por uma faixa de crepe, que envolvia todo o corpo, exceção feita da cabeça. Tomava-se o cuidado de não limitar os movimentos respiratórios.

* Da Clínica Oftalmológica (Prof. Paulo Braga de Magalhães) e do Departamento de Farmacologia (Prof. Charles B. Corbett) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; do Departamento de Farmacologia (Prof. Armando O. Ramos) da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu. Apresentado ao VIII Congresso Chileno de Oftalmologia, Viña del Mar, 26-30 de novembro, 1968.

** Professor Assistente e Docente Livre de Clínica Oftalmológica.

*** Professor Assistente e Docente Livre de Farmacologia.

**** Professor de Farmacologia e Chefe do Departamento.

Anestesiava-se a córnea com a instilação tópica de 1 gota de solução aquosa de tetracaína a 0,5%. A pressão intraocular era determinada utilizando-se um tonômetro tipo Schiötz. Repetia-se a tonometria com intervalos de 10 minutos, num total de 8 medidas. A duração total da experiência era de 70 minutos.

A droga foi sempre administrada 5 minutos após a primeira tonometria. Para a injeção intravenosa utilizou-se a veia marginal da orelha. Para a injeção intracisternal a cabeça era moderadamente flexionada.

O diazepam (7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona) foi administrado, na veia, em doses de 3, 5, 7,5 e 10 mg/kg. Na cisterna magna foi empregada a dose única de 1 mg por animal.

A solução de diazepam obedecia à seguinte fórmula:

Diazepam	5 mg
Álcool benzílico	0,02 ml
Propilenoglicol	0,7 ml
Água destilada q.s.p.	1 ml

Para controle foram empregados três lotes de animais. No primeiro, composto de 30 coelhos (60 olhos) foi apenas feita a tonometria por 8 vezes, com intervalos de 10 minutos, como está descrito acima. No segundo lote, com 3 coelhos (6 olhos), foi administrada a solução de fórmula acima, porém sem diazepam, na veia, dose de 2 ml/kg, correspondente à injetada quando o diazepam foi administrado na dose de 10 mg/kg. No último lote, com 3 coelhos (6 olhos) foi injetada na cisterna magna a mesma solução, sem diazepam, na dose de 0,2 ml por animal.

Quanto ao tratamento estatístico, em trabalhos anteriores nesta área, diferenças de PIO entre animais-controle e animais que receberam droga (RAMOS, 1964 e CALDEIRA, 1965) ou entre os diferentes tempos da experimentação e os valores iniciais (RANOS et al., 1965) foram submetidas a análise de variância. Neste trabalho, valores diferenciais médios de PIO, entre cada tempo da experiência e o valor inicial, quando acima de 3 mm Hg foram considerados significantes. Este critério foi seguido considerando os valores da PIO nos 60 olhos-contrôle, durante 70 minutos, nos quais o erro da média não foi maior do que 0,45.

RESULTADOS

A administração intravenosa de diazepam, na dose de 3 mg/kg não causou alterações significantes da PIO, com exceção do tempo 55 minutos após a injeção. Entretanto, a partir de 5 mg/kg observou-se hipotensão ocular significativa, o que pode ser verificado na Tabela I e na Figura 1.

A administração intracisternal, na dose única de 1 mg por animal, foi responsável por quedas significantes da PIO (Tabela I e Figura 1).

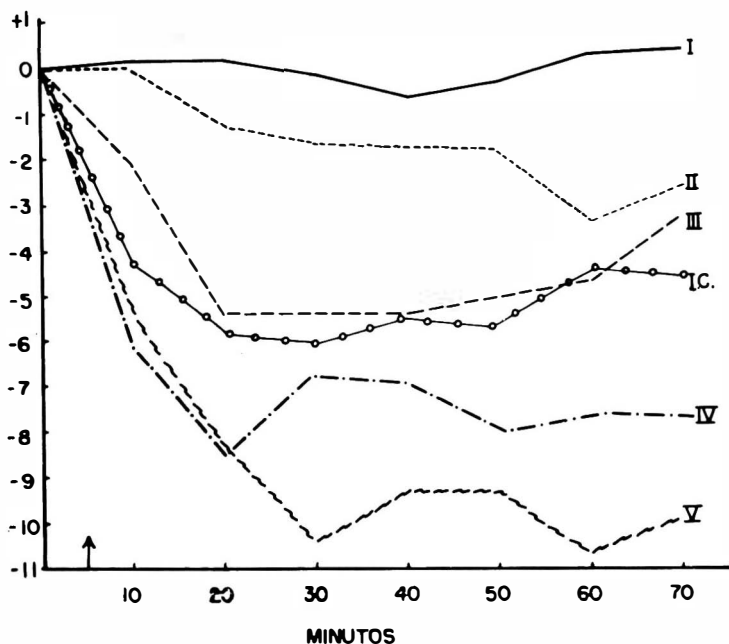


Fig. 1 — Efeito do diazepam, administrado na veia ou na cisterna magna, na pressão intra-ocular do coelho (mm Hg). Na ordenada, diferenças entre os valores médios em cada tempo da observação e o valor inicial; na abscissa, tempo em minutos. A seta indica o momento da administração da droga.

I — Controle em 60 olhos, sem drogas. II — 3 mg/kg via intravenosa. III — 5 mg/kg via intravenosa. IV — 7,5 mg/kg via intravenosa. V — 10 mg/kg via intravenosa. I.C. — 1 mg/animal via intracisternal.

De modo geral, tanto com a injeção na veia como na cisterna magna, a queda mais acentuada de PIO foi observada entre 15 minutos e 25 minutos após a administração. Com as duas doses mais altas (por via intravenosa) e com a administração na cisterna magna os valores da PIO se mantiveram baixos até o fim da experimentação. As quedas mais acentuadas foram obtidas com a dose de 10 mg/kg, havendo atingido 10,71 mm Hg.

Com todas as doses, de ambas as vias, foi observada sedação dos animais. Com a dose de 3 mg/kg e com a de 7,5 mg/kg um animal de cada lote apresentou nistagmo. Com a dose de 5 mg/kg todos tiveram nistagmo e com a de 10 mg/kg nenhum apresentou este sinal. Com a administração intracisternal, 4 dos 6 animais exibiram nistagmo.

TABELA I

Valores médios diferenciais da pressão intra-ocular (mm Hg) entre cada tempo da experimentação e o valor inicial, em coelhos que receberam diazepam na veia ou na cisterna magna.

A droga foi injetada 5 minutos depois de a primeira tonometria.

Número de olhos	Dose	Via	Tempo em minutos após a primeira tonometria						
			10	20	30	40	50	60	70
60 (controle)	—	—	+ 0,15	+ 0,16	— 0,21	— 0,65	— 0,35	+ 0,25	+ 0,32
6 (controle)	2 ml/kg (diluente)	venosa	+ 0,30	+ 1,06	+ 0,52	+ 0,28	— 0,24	+ 0,26	— 0,76
6 (controle)	0,2 ml/animal (diluente)	cisternal	— 0,22	+ 0,78	+ 1,06	+ 0,52	— 0,21	+ 0,48	+ 0,74
6	3 mg/kg	venosa	— 0,02	— 1,25	— 1,77	— 1,89	— 1,96	— 3,36	— 2,77
6	5 mg/k	venosa	— 2,15	— 5,41	— 5,44	— 5,41	— 5,05	— 4,74	— 3,32
6	7,5 mg/kg	venosa	— 6,04	— 8,53	— 6,80	— 6,98	— 8,03	— 7,70	— 7,71
6	10 mg/kg	venosa	— 5,30	— 8,32	— 10,43	— 9,33	— 9,53	— 10,71	— 9,91
12	1 mg/animal	cisternal	— 4,30	— 5,87	— 6,11	— 5,53	— 5,75	— 4,55	— 4,61

Os animais dos três lotes-controle apresentaram discretas modificações da PIO, desprovidas, entretanto, de significação estatística (Tabela I).

COMENTÁRIOS

A importância do sistema nervoso no mecanismo regulador da PIO foi salientada através de pesquisas várias. Em gatos, utilizando um aparelho estereotáxico de Horsley-Clark, que permite a estimulação muito localizada de áreas do diencefalo, von SALLMANN & LOWENSTEIN (1955) verificaram que a estimulação diencefálica em alguns pontos causava alterações da PIO que pareciam estar na dependência de um mecanismo neuro-vascular, enquanto em outros na da contração de músculos lisos e estriados. Frequentemente as alterações da PIO coincidiam com as modificações da pressão arterial, da pupila e da membrana nictitante, o que indicaria uma descarga com respostas difusas. Contudo, a estimulação de uma área do hipotálamo dorsal e da porção ventral do tálamo, ou da zona limítrofe entre as duas, promovia alterações isoladas da PIO.

Utilizando o mesmo animal e a mesma técnica, GLOSTER & GREAVES (1957) verificaram que como resposta à estimulação diencefálica ocorreram alterações da PIO e da pressão arterial que frequentemente caminharam na mesma direção. Contudo, a estimulação de pontos na região dorso-posterior do diencefalo promoveram alterações isoladas da PIO, com a pressão arterial caindo simultaneamente ou permanecendo inalterada. Com a estimulação de uma área mediana do hipotálamo houve queda da PIO acompanhada por aumento da pressão arterial, midríase e às vezes retração da membrana nictitante. A secção do simpático cervical (GLOSTER & GREAVES, 1958) elimina a queda da PIO e a retração da membrana nictitante, reduz a midríase e não afeta significativamente a pressão arterial.

A utilização de drogas depressoras do sistema nervoso central, em animais e em seres humanos, evidenciou que várias são responsáveis por alterações da PIO. É o caso de fenotiazínicos (BIERENT, 1954; GRAMBERG-DANIELSEN, 1955; LEVY, 1955; PAUL & LEOPOLD, 1956; RAMOS, 1964; RAMOS et al., 1967, b), de hipnalgésicos (MYASHITA, 1913; LEOPOLD & COMROE, 1948; CALDEIRA, 1965; SUZUKI et al., 1968), de barbitúricos (MAGALHÃES et al., 1963) de derivados da butirofenona (RAMOS & RAMOS, 1966, b), da metoclopramida (RAMOS & RAMOS, 1966, a), de agentes anestésicos (KORNBLUETH et al., 1959; MAGORA & COLLINS, 1961; REINHOLD & COLLET, 1962; RAMOS et al., 1965), do etanol (RAMOS et al., 1967, d; RAMOS & RAMOS, 1968) e da reserpina (RAMOS et al., 1967, c).

Alguns dos resultados obtidos sugerem que o sistema nervoso central desempenhe importante papel na regulação da PIO (RAMOS, 1964; CALDEIRA, 1965; RAMOS et al., 1967, a). Deve ser destacado que o fato de a administração intracisternal de clorpromazina (RAMOS et al., 1967, a)

ou de diazepam promover abaixamento da PIO, em doses ineficazes por via venosa, sugere de maneira precisa um mecanismo de ação localizado no sistema nervoso central na gênese do efeito hipotensor ocular dessas drogas.

A administração intravenosa de diazepam mostrou relação entre dose e efeito. Assim é que com a dose de 7,5 mg/kg obtiveram-se níveis de PIO mais baixos do que com 5 mg/kg; com a dose de 10 mg/kg a hipotensão ocular foi mais acentuada ainda do que com a dose imediatamente menor.

Deve ser destacado que tanto com a via intravenosa como com a intracisternal a queda mais acentuada de PIO foi observada, de modo geral, entre 15 minutos e 25 minutos após a administração, embora com as duas doses mais altas (por via intravenosa) e com a administração na cisterna magna os valores de pressão se mantivessem baixos até o fim da experimentação.

As quedas de PIO obtidas com o diazepam em coelhos normais sugerem seja ensaiada a administração da droga a pacientes glaucomatosos. Tal poder-se-ia fazer complementando o tratamento clínico (de mióticos, etc.) ou a medicação pré-anestésica em casos de cirurgia. Por outro lado, a utilização da droga talvez se mostre benéfica em pacientes com PIO normal, que vão ser submetidos a intervenção cirúrgica intra-bulbar, durante a qual a hipotensão ocular seja desejável, como é o caso da extração de catarata. Em qualquer das três eventualidades as outras ações da droga, sedativa e miorrelaxante, são certamente benéficas.

RESUMO

Foi investigada a influência de um derivado da benzodiazepina (diazepam) na pressão intra-ocular de coelhos normais. A droga foi administrada quer por via intravenosa, quer por via intracisternal. Na primeira eventualidade as doses foram de 3, 5, 7,5 e 10 mg/kg; na segunda, foi empregada dose única de 1 mg por animal.

Com qualquer das duas vias de administração obteve-se queda significativa da pressão intra-ocular.

SUMMARY

«Effect of a benzodiazepine derivative on the intraocular pressure of the rabbit».

Diazepam was administered, either intravenously or in the cisterna magna, to normal rabbits weighing from 1.5 to 2.5 kg.

Doses of 3, 5, 7.5 and 10 mg/kg were given intravenously. With the intracisternal route only one dose of 1 mg per animal was utilized. The intraocular pressure was determined every 10 minutes, 8 times, using a Schiötz tonometer. The drug was given 5 minutes after the first tonometry. Tetracaine (0.5%) was used as a local anesthetic.

A significant fall of intraocular pressure was observed with the three higher doses of the intravenous route and with the single dose of the intracisternal route.

With the intravenous route the effect was proportional to the dose utilized.

The experiment was controlled with three groups of animals. Those of the first group (30 animals) had only the intraocular pressure determined every 10 minutes.

Those of the second group (3 animals) received 2 ml/kg of the solvent solution intravenously and had the intraocular pressure checked the same way. Those of the third group (3 animals) received 0.2 ml of the solvent solution per animal in the cisterna magna and the intraocular pressure was measured as indicated previously.

AGRADECIMENTOS

A Lafi S.A. Produtos Químicos e Farmacêuticos e a Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. pelo diazepam fornecido.

Ao Snr. Mauricio Andrade Cunha pela assistência técnica.

BIBLIOGRAFIA

- BIERENT, M. P. — La chlorpromazine en ophtalmologie. *Presse Méd.* 62:1217, 1954.
- BRUHA, H. — Ein Beitrag zur Vorbereitung der Patienten bei augenärztlichen Eingriffen. *Wiener Klinische Wochenschrift* 76:884-890, 1964.
- GALDEIRA, J. A. F. — Influência de hipnalgésicos na pressão intraocular do coelho. Tese — Faculdade de Medicina, São Paulo, 1965. In *Arq. Brasil. Oftal.* 28:79-148, 1965.
- GOODMAN, L. S. & GILMAN, A. — The pharmacological basis of therapeutics. New York, Macmillan, 1965, p. 187.
- GRAMBERG-DANIELSEN, B. — Die Behandlung des Glaucoms mit Megaphen. *Ophthalmologica* 130:403-412, 1955.
- KORNBLUETH, W.; ALADJEMOFF, L.; MAGORA, F. & GABBAY, A. — Influence of general anesthesia on intraocular pressure in man. The effect of diethyl ether, cyclopropane, vinyl ether and thiopental sodium. *Arch. Ophthalm.* 61:84-87, 1959.
- LEOPOLD, I. & COMROE, J. H. — Effect of intramuscular administration of morphine, atropine, acopolamine and neostigmine on the human eye. *Arch. Ophthalm.* 40:285-290, 1959.
- LEVY, J. P. — Le largactil en injection rétrobulbaire. *Bull. Soc. Ophtal. France* 5:299-302, 1955.
- MAGORA, F. & COLLINS, V. J. — The influence of general anesthetic agents on intraocular pressure in man. The effect of common nonexplosive agents. *Arch. Ophthalm.* 66:806-811, 1961.
- MYASHITA — Ocular tension. *Zentr. Bioch. Bioph.* 15:95, 1913. In Sollman, T. — A manual of pharmacology 8th. ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1957, p. 286.
- PAUL, S. D. & LEOPOLD, I. H. — The effect of chlorpromazine (Thorazine) on intraocular pressure in experimental animals. *Amer. J. Ophthalm.* 42:107-112, 1956.
- PECZON, J. D. & GRANT, M. — Sedatives, stimulants and intraocular pressure in glaucoma. *Arch. Ophthalm.* 72:178-188, 1964.
- RAMOS, L. — Hipotensão ocular produzida em coelhos por derivados da fenotiazina. Tese — Faculdade de Medicina, São Paulo, 1964. In *Arq. Brasil. Oftal.* 28:1-71, 1965.
- RAMOS, L.; CALDEIRA, J. A. F. & RAMOS, A. O. — Influence of chlorpromazine intracisternal injection on the intraocular pressure of the rabbit. *Ophthalmologica (Basel)* 153:393-399, 1967, a.
- RAMOS, L.; GIESBRECHT, A. M.; CALDEIRA, J. A. F. & RAMOS, A. O. — Changes of intraocular pressure and of chloride, sodium and potassium concentrations in aqueous humor and serum of rabbits following chlorpromazine. Presented to the I Brazilian Congressos of Pharmacology, São Paulo, S. P., July 1-4, 1967, b. In press.

- RAMOS, L.; GIESBRECHT, A. M. & RAMOS, A. O. — Influência da reserpina na variação da pressão intra-ocular e dos íons sódio, potássio e cloro no humor aquoso e no soro. Apresentado ao I Congresso Brasileiro de Farmacologia, São Paulo, S. P., 1-4 julho 1967, c.
- RAMOS, L.; GIESBRECHT, A. M. & RAMOS, A. O. — Influência do álcool etílico nas variações da pressão intra-ocular e dos íons sódio, potássio e cloro no humor aquoso e no soro. Apresentado ao I Congresso Brasileiro de Farmacologia, São Paulo, S. P., 1-4 julho 1967, d.
- RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Atividade hipotensora ocular da metoclopramida (Plasil) no coelho. Rev. Fac. Farm. Bioquím. S. Paulo 4:251-257, 1966, a.
- RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Influência de tranquilizantes derivados da butirofenona na pressão intra-ocular do coelho. Rev. Fac. Farm. Bioquím. S. Paulo 4:259-263, 1966, b.
- RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Fall in the intraocular pressure produced by ethanol in the rabbit and the influence of nikethamide or pentylenetetrazol. Rev. Brasil. de Pesquisas Méd. Biol. 1:9-15, 19.
- RAMOS, L.; RAMOS, A. O. & CALDEIRA, J. A. F. — Influence of Viadril on intra-ocular pressure of rabbits. Ophthalmologica (Basel) 150:285-291, 1965.
- RAMOS, L., RAMOS, A. O. & CALDEIRA, J. A. F. — Hipotensão ocular produzida por anticonvulsivos em coelhos. Arq. Brasil. Oftal. 30:221-228, 1967, e.
- REINHOLD, H. & COLLET, J. — Le fluothane en chirurgie oculaire: action sur la tension oculaire. Anesth. Analg. Réanim. 19:147-155, 1962.
- SUZUKI, H.; LEITÃO, F. B. P.; CALDEIRA, J. A. F. & RAMOS, L. — Influência da petidina na pressão intra-ocular do homem. Rev. Brasil. Anest. 18:41-44, 1968.