

HIPOTENSÃO OCULAR PRODUZIDA EM COELHO POR DERIVADOS DA FENOTIAZINA

LAONE RAMOS

I N T R O D U Ç Ã O

O presente trabalho é decorrência de pesquisas iniciadas em 1961 (RAMOS & RAMOS), concernentes à atividade farmacológica do humor aquoso e que tiveram prosseguimento com o estudo particularizado sobre substância farmacologicamente ativa no humor aquoso bovino (RAMOS, 1962), assim como no de outras espécies animais, inclusive no homem (OHELING e col., 1964). A pesquisa paulatinamente se foi orientando para o estudo da atividade de diversas drogas sobre a pressão intra-ocular (PIO) dando-se preferência a certos agentes depressores do sistema nervoso central. Assim, foi verificada a atividade hipotensora do pentobarbital sódico (MAGALHÃES e col., 1963), confirmando as observações de PRIJOT & STONE (1955) e, em trabalho posterior, a capacidade do humor aquoso de aumentar a atividade hipotensora ocular daquele barbitúrico (RAMOS e col., 1963).

No entanto, tão heterogêneo é o grupo dos depressores do sistema nervoso central, e variados os exemplos considerados a respeito de sua influência na PIO, que se impôs a limitação do estudo a apenas uma determinada classe dessas substâncias, cuja escolha incidiu em compostos fenotiazínicos.

Os primeiros estudos sobre a aplicação de derivados da fenotiazina em oftalmologia devem-se a BIERENT (1954) que, entre diversas aplicações da cloropromazina, assinalou a sua atividade no glaucoma agudo, quando administrada na dose de 100 mg diários. O mesmo autor afirma que a mistura de cloropromazina (25 mg), prometazina (25 mg) e meperidina (50 mg) pode provocar queda excessiva do tono oftálmico. Assinale-se, todavia, que HOŘODENSKY, em 1961, utilizando esta mesma mistura, com doses individuais de 50 mg de cada uma dessas drogas, obteve resultados satisfatórios em 12 casos de glaucoma agudo.

LEVY (1955) e SANNA (1956 e 1957) relatam o efeito hipotensor ocular da cloropromazina quando injetada por via retrobulbar.

GRAMBERG-DANIELSEN (1955) administrou a cloropromazina, por via venosa (50 mg) ou oral (200 mg), no tratamento do glaucoma, tendo verificado que a hipotensão ocular obtida era intensa, porém de curta duração, somente indicou essa terapêutica nos casos de crise aguda de hipertensão ou em estados pré-operatórios, devido à transitoriedade de seus efeitos.

PAUL & LEOPOLD (1956) verificaram o efeito hipotensor ocular da clorpromazina (10 a 40 mg/Kg) em coelhos e gatos, observando que a atividade da droga se manifesta quando administrada por via sistêmica, sendo ineficaz a sua aplicação tópica.

CONSTANT & BECKER (1956), em experiências realizadas em coelhos, mediram a pressão intra-ocular (PIO) e o fluxo de humor aquoso na vigência da ação da vasopressina, da fentolamina e da clorpromazina. Esta última substância produziu hipotensão ocular quando administrada por via sistêmica, na dose de 0.5 mg/Kg, mas foi inativa tópicamente, neste particular os resultados coincidindo com os de PAUL & LEOPOLD. Admitem outrossim, que a hipotensão observada com o uso deste fenotiazínico seja conseqüente a uma influência inibidora sobre a secreção de humor aquoso.

Em 1958, WISTRAND investigou a atividade da clorpromazina e também da prometazina na resposta hipertensiva ocular devida à irritação da íris, o qual efeito seria provocado pela própria cânula de punção utilizada na manometria direta da câmara anterior. Nenhuma das drogas em apreço contudo, preveniu a hipertensão.

ZOLOG & POPESCU (1958) constataram que a clorpromazina impede a hipertensão ocular produzida pela injeção subconjuntival de NaCl a 5%.

KAREL (1961) estudou os efeitos da injeção venosa da clorpromazina (50 mg) em 32 pacientes glaucomatosos que já haviam recebido, sem resultado, tratamento com outras drogas, inclusive a acetazolamida. Em 21 desses casos obteve queda da PIO a níveis normais e, nos 11 restantes, respostas hipotensoras discretas. Como a atividade da clorpromazina foi de curta duração, preconizou este tratamento para estados pré-operatórios, semelhantemente ao que GRANBERG-DANIELSEN havia indicado em 1955.

LIPOVSKAYA (1961) também empregou mistura de depressores do sistema nervoso central — brometos, fenobarbital, clorpromazina e difenidramina — em glaucomatosos e em pacientes que seriam submetidos à cirurgia de catarata, obtendo abaixamento da PIO.

BUNIN & CHERNYAVSKII (1961) correlacionaram, em pacientes glaucomatosos, a diminuição da PIO com a hipotensão arterial produzida por 50 mg de clorpromazina.

WAITZMAN (1963) estudou a movimentação do humor aquoso através da tonografia, administrando em coelhos a clorpromazina por via intramuscular, na dose diária de 1 mg/Kg, não encontrando modificação estatisticamente significativa nessa dinâmica e tampouco na PIO, muito embora esta última apresentasse discreta diminuição.

Portanto, parece ser matéria assente que a clorpromazina, administrada por determinadas vias e em posologia adequada, pode diminuir a PIO. Raras informações e, assim mesmo, incompletas foram encontradas em

relação à prometazina, tornando precária a avaliação da sua atividade nesse sentido. Nessas condições, justifica-se o intento do presente trabalho, no qual se investigaram os efeitos, sobre a pressão intra-ocular, de 11 fenotiazínicos apresentados em forma injetável, de modo a possibilitar um confronto entre eles.

MATERIAL E MÉTODOS

1 — MEDIDA DA PRESSÃO INTRA-OCULAR

Coelhos com peso entre 1,5 e 3,0 Kg, de ambos os sexos, foram distribuídos em grupos conforme a sistematização da pesquisa.

Os animais eram contidos por meio de uma faixa de crepe, de modo a ficarem imobilizados sem ocorrer o comprometimento da mecânica respiratória. Após a anestesia tópica da córnea com colírio de tetracaina a 0,5%, a instilação sendo repetida quando necessário, eram realizadas as medidas da PIO com o auxílio de um tonômetro de Schiötz calibrado e devidamente experimentado, aplicando-se a correção da escala de Friendwald de 1955.

A intervalos de vinte minutos, era realizada a medida da PIO em ambos os olhos, durando a experiência 140 minutos. Assim sendo, foram feitas 8 medidas tonométricas em cada um dos olhos, perfazendo um total de 16 determinações em experimentos individuais.

Nestas determinações alternadas em cada globo ocular, permanecendo os animais em decúbito lateral, evitou-se, por meio de um rolete da gaze perfurado no centro, a compressão do olho oposto.

As drogas em estudo foram sempre injetadas na veia marginal da orelha, 10 minutos após a primeira medida da PIO.

2 — DROGAS USADAS

Foram estudados 11 derivados da fenotiazina:

Droga	Nome genérico	Nome comercial	Nome químico
1	Promazina	"Amprazin" (Xavier)	10-(γ - dimetilaminopropil) - fenotiazina
2	Prometazina	"Fenergan" (Rhodia)	10-(beta - dimetilaminopropil)-fenotiazina
3	Trimeprazina	"Teralene" (Rhodia)	10-(γ -dimetilamino-beta-metilpropil)-fenotiazina
4	Dietazina	"Diparkol" (Rhodia)	10-(beta - dietilaminometil) - fenotiazina
5	Cloropromazina	"Amplictil" (Rhodia)	10-(γ - dimetilaminopropil) 2 - cloro-fenotiazina
6	Fluopromazina	"Siquil" (Squibb)	10-(γ - dimetilaminopropil) 2 - trifluormetil-fenotiazina
7	Acepromazina	"Plégicil" (Espasil)	2-acetil - 10-(γ - dimetilaminopropil) - fenotiazina
8	Levomepromazina	"Ncozine" (Rhodia)	10-(γ - dimetilamino - beta-metilpropil) - 2-metoxifenotiazina
9	Mepazina	"Pacatal" (Warner-Chilcott)	10-(N'-metil - 3'-piperidil-metil)-fenotiazina
10	Proclorperazina	"Tementil" (Rhodia)	2-cloro - 10-[γ - (N-metilpiperazino) - propil] - fenotiazina
11	Perfenazina	"Trilafon" (Schering)	10-[γ - (N-beta-hidroxi-etilpiperazino)-propil] 2-clorofenotiazina

3 — SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

Dos 139 coelhos, 7 foram utilizados para controle (Lote A), os restantes sendo distribuídos em 11 grupos iguais, em correspondência com o número de drogas ensaiadas.

O lote A, constituído de 7 coelhos, foi submetido somente à anestesia tópica da córnea e serviu, portanto, de controle das possíveis variações da pressão intra-ocular causadas por medidas sucessivas, as quais poderiam provocar algum esvaziamento da câmara anterior devido à compressão produzida pelo tonômetro.

Os outros 11 grupos de animais foram numerados de 1 a 11 e cada um recebeu tratamento com a droga do mesmo número, ou seja, o lote 1 foi tratado com promazina (droga n.º 1); o lote 2 foi tratado com prometazina (droga n.º 2) e assim sucessivamente. Em cada um desses grupos de 12 coelhos, foram empregadas 4 doses (1,25; 2,50; 5,00 e 10,00 mg/Kg de base ativa), administradas a subgrupos de 3 animais.

4 — APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os valores das pressões intra-oculares foram expressos de dois modos: em mm de Hg e sob a forma de valores diferenciais, obtidos em relação aos valores médios do lote A (contrôle). Assim, cada valor da PIO nos lotes que receberam drogas foi diminuído do valor médio da PIO no lote A, no tempo correspondente a cada valor considerado.

5 — TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Para a apreciação estatística dos resultados do lote A foi realizada análise de variância bidimensional, sem replicações nas caselas, considerando-se, como fontes de variação, o tempo e as observações. Tal análise foi realizada com o intuito de verificar se, nos animais não tratados com as drogas em estudo, ocorreriam variações significativas da PIO. Essa verificação tornou-se necessária devido à possibilidade de compressão da câmara anterior pelo tonômetro.

Para a apreciação estatística dos resultados nos lotes de 1 a 11, foi também realizada a análise de variância, segundo, porém, o modelo hierárquico tridimensional, montado por Marques *. Esta análise destinou-se à verificação de significância das diferenças observadas entre: 1) as várias drogas em estudo; 2) as diversas doses utilizadas; 3) as pressões intra-oculares obtidas nos diversos tempos de tratamento.

Com o evoluir do trabalho, evidenciou-se a conveniência de se avaliar diferenças entre os grupos de drogas, assim como, a necessidade de se verificar a possível significância entre tempos, em experiências realizadas com uma mesma dose de uma determinada droga. Para a avaliação estatística dessas diferenças, foram utilizados os testes de contraste: o de Scheffé, para a apreciação de diferenças entre grupos de drogas e o de Tuckey para apreciação das diferenças entre tempos (BERQUÓ & MARQUES, 1964). Este último teste também foi utilizado para a verificação de diferenças específicas entre as diversas doses.

* Rubens Murilo Marques, da Faculdade de Higiene e Saúde Pública da Universidade de São Paulo — Departamento de Estatística Aplicada.

A análise de variância para as 11 drogas obedeceu ao seguinte esquema, considerando-se subgrupos de 3 animais para cada dose e, portanto, 6 determinações tonométricas, respectivamente uma para cada olho.

a) QUADRO GERAL DA ANÁLISE

		Droga 1		 Droga 11
	ôlho	tempos (minutos) 0, 20, 40 140		tempos (minutos) 0, 20, 40 140
Dose 1 1,25 mg/Kg	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
Dose 2 2,50 mg/Kg	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
Dose 3 5,00 mg/Kg	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			
Dose 4 10,00 mg/Kg	1			
	2			
	3			
	4			
	5			
	6			

b) FONTES DE VARIAÇÃO CONSIDERADAS

	graus de liberdade
Entre drogas	10
Entre doses (dentro de droga)	33
Entre tempos (dentro de droga)	77
Interação tempo x dose (dentro de droga)	231
Entre tempos (dentro de dose e droga)	303
Entre olhos (dentro de dose e droga)	220
Interação olho x tempo (dentro de dose e droga)	1.540
Resíduo . . .	1.760
Total . . .	2.111

c) DECOMPOSIÇÃO DA ANÁLISE DE VARIÂNCIA GERAL

A análise acima referida pode ser considerada a reunião de 11 análises (uma para cada droga), como a do tipo abaixo especificado:

Fonte de variação	graus de liberdade
Entre doses	3
Entre tempos	7
Interação tempo x dose	21
Entre olhos (dose)	20
Interação olho x tempo (dose)	140
Total . . .	191

d) DECOMPOSIÇÃO DA SOMA TOTAL DOS QUADRADOS NA ANÁLISE DE VARIÂNCIA DE CADA DROGA

$$\begin{aligned}
 \sum_{j=1}^4 \sum_{k=1}^8 \sum_{l=1}^6 (y_{1jkl} - \bar{y}_{1...})^2 = & 48 \sum_{j=1}^4 (\bar{y}_{1j..} - \bar{y}_{1...})^2 + \\
 & + 24 \sum_{k=1}^8 (\bar{y}_{1.k.} - \bar{y}_{1...})^2 + \\
 & + 6 \sum_{j=1}^4 \sum_{k=1}^8 (\bar{y}_{1jk.} - \bar{y}_{1j..} - \bar{y}_{1.k.} + \bar{y}_{1...})^2 + \\
 & + 8 \sum_{j=1}^4 \sum_{l=1}^6 (\bar{y}_{1j.l.} - \bar{y}_{1j..})^2 + \\
 & + \sum_{j=1}^4 \sum_{k=1}^8 \sum_{l=1}^6 (y_{1jkl} - \bar{y}_{1jk.} - \bar{y}_{1j.l.} + \bar{y}_{1j..})^2
 \end{aligned}$$

sendo: i — droga

j — dose

k — tempo

l — olho

Y — valores individuais e $\bar{Y}$ — valores médios

RESULTADOS

I — ANIMAIS CONTRÔLES (Lote A)

Os resultados obtidos com coelhos somente submetidos à anestesia da córnea e que não receberam tratamento com derivados da fenotiazina encontram-se relacionados na Tabela A. Neste grupo não foram observadas variações significantes dos valores da PIO nos diversos tempos, como pode ser verificado pela análise de variância que é apresentada na Tabela A-1.

TABELA A

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos somente submetidos à anestesia tópica da córnea (tetracaína a 0,5 %)

Coelho	0min.	20min.	40min.	60min.	80min.	100min.	120min.	140min.
1	17,30	20,55	17,30	17,30	14,57	20,55	17,30	17,30
	17,30	18,86	20,55	14,57	17,30	20,55	20,55	17,30
2	24,34	24,34	24,34	20,55	20,55	22,38	18,86	18,86
	17,30	17,30	24,34	17,30	12,23	17,30	20,55	18,86
3	18,86	24,34	18,86	24,34	12,23	20,55	20,55	18,86
	17,30	24,34	17,30	17,30	13,35	18,86	17,30	18,86
4	24,34	24,34	20,55	26,56	20,55	17,30	24,34	24,34
	20,55	20,55	18,86	17,30	20,55	24,34	20,55	20,55
5	24,34	22,38	20,55	20,55	18,86	17,30	18,86	20,55
	20,55	20,55	18,86	17,30	17,30	22,38	20,55	18,86
6	17,30	17,30	26,56	24,34	17,30	14,57	22,38	22,38
	17,30	18,86	22,38	17,30	14,57	14,57	20,55	20,55
7	17,30	22,38	20,55	272,56	248,30	277,37	281,75	273,43
	20,55	22,38	18,86	19,46	17,73	19,81	20,12	19,53
T O T A L =	274,63	298,47	289,86	20,55	26,56	24,34	18,86	17,30
M É D I A =	19,61	21,31	20,07	17,30	22,38	22,38	20,55	18,86

TABELA A-1

Análise de variância dos dados da Tabela A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Total	1.023,22	111	9,21	—
Entre tempos	111,87	7	15,98	2,08
Entre olhos	238,43	13	18,34	2,38 *
Resíduo	672,92	91	7,39	—

* Significante para 5%

II — AVALIAÇÃO GLOBAL DOS 11 GRUPOS DE ANIMAIS

TRATADOS COM FENOTIAZÍNICOS

O grau de hipotensão variou com a natureza da droga e a posologia. A análise de variância geral apresentada na Tabela B indica que o tratamento com os 11 derivados da fenotiazina produziu hipotensão ocular, pois foram significantes as variações “entre tempos”. Esta Tabela pode ser desmembrada conforme se pode verificar, a seguir, em 11 Tabelas, uma para cada droga.

TABELA B

Análise de variância obtida com os resultados de tôdas
as drogas em experiência

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre drogas	3.042,03	10	304,20	289,71 *
Entre doses (droga) ...	1.797,13	33	54,45	51,85 *
Entre tempos (droga) ..	7.629,05	77	198,15	188,71 *
Interação tempo x dose (droga)	3.010,53	231	13,03	12,40 *
Entre tempos (dose e droga)	10.639,58	308	34,54	32,89 *
Entre olhos (dose e droga)	313,57	220	1,42	—
Interação tempo x olho (dose e droga)	1.551,72	1.540	1,00	—
Resíduo	1.865,29	1.760	1,05	—
TOTAL	17.344,03	2.111	8,21	—

* Significante para 5 %