

HIPOTENSÃO OCULAR PRODUZIDA POR ANTICONSULSIVOS EM COELHOS (*)

LAONE RAMOS (**)
ARMANDO O. RAMOS (***)
JORGE ALBERTO F. CALDEIRA (****)
(São Paulo)

A atividade de alguns anticonvulsivos — difenil-hidantoína, metil-fenil-hidantoína a primidona — sobre a pressão intra-ocular (PIO) de pacientes glaucomatosos foi descrita em 1964 por PECZON & GRANT³. O presente trabalho refere-se à atividade hipotensora ocular, em coelhos, do fenobarbital, da difenil-hidantoína e da trimetadiona, utilizados correntemente na terapêutica da epilepsia.

MATERIAL E MÉTODOS

Os ensaios foram realizados em 27 coelhos adultos, de ambos os sexos e várias raças, cujo pêso variou de 1,5 a 3,0 kg. Os animais foram divididos em grupos de três, para cada dose de droga utilizada.

Os animais eram imobilizados por uma faixa de crepe enrolada em todo o corpo, exceto a cabeça e de forma a não serem prejudicados seus movimentos respiratórios. As drogas foram sempre administradas endovenosamente (veia marginal da orelha) 5 minutos após a medida inicial da PIO. A tonometria era feita com um tonômetro de Schiôtz, calibrado, após anestesia tópica da córnea com colírio de tetracaína a 0,5%. As medidas da PIO se repetiam a intervalos de 10 minutos e os experimentos tiveram a duração de 70 minutos.

(*) Tema Livre do Departamento de Farmacologia (Prof. Charles E. 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 e da Clínica Oftalmológica (Prof. Paulo Braga de Magalhães) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Apresentado ao XIV Congresso Brasileiro de Oftalmologia e VIII Congresso Sul Americano Meridional de Oftalmologia, São Paulo, S.P., Brasil, 7 a 13 de setembro de 1967.

(**) Professor Assistente e Docente Livre de Farmacologia.

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

(****) Professor Assistente e Docente Livre de Clínica Oftalmológica.

As drogas utilizadas foram:

- 1) Fenobarbital — 5,5-fenil-etil-malonil-uréia. Doses de 50, 75 e 100 mg/kg.
- 2) Difetil-hidantoína — 5,5-difenil-hidantoína. Doses de 15, 22,5 e 30 mg/kg.
- 3) Trimetadiona — 3, 5,5-trimetil-oxazolidina-2,4-diona. Doses de 15, 30 e 60 mg/kg.

Num lote controle, constituído por 30 coelhos (60 olhos), os animais diferiram dos anteriores apenas por não terem recebido qualquer droga e haverem sido examinados em diferentes épocas do ano.

Em trabalhos anteriores dos autores, neste campo, as diferenças de PIO entre os animais do grupo controle e os que receberam droga foram submetidas a análise de variância (1, 4, 11). Neste trabalho, as diferenças de PIO entre os diferentes tempos da experimentação e os valores iniciais foram considerados. Os resultados obtidos foram submetidos a análise de variância. Para a avaliação da significância de diferenças específicas foi aplicado o teste de controle de TUKEY¹⁵ (1953).

RESULTADOS

A administração dos anticonvulsivos determinou sempre efeito hipotensor ocular, havendo proporcionalidade entre dose e efeito. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela I e nas figuras 1 a 3. De maneira geral os eleitos mais acentuados ocorreram 45 minutos após a administração das substâncias em estudo; foram obtidas reduções da PIO de 10,04 mm Hg com o uso de fenobarbital, de 6,92 mm Hg com a difetil-hidantoína e de até 10,72 mm Hg com a utilização endovenosa de trimetadiona.

Os animais tratados com os diferentes anticonvulsivos mostraram sedação que foi, genericamente, proporcional à dose empregada.

O lote controle exibiu discretas modificações da PIO, desprovidas, entretanto, de significação estatística.

COMENTÁRIOS

Muitas drogas depressoras centrais têm sido estudadas em relação aos seus efeitos sobre a pressão intra-ocular, em seres humanos ou em animais, por diversos autores. Várias drogas que atuam sobre o sistema nervoso central — tais como fenotiazínicos^{4, 5, 6}, hipnalgésicos^{1, 14}, antitérmicos¹², barbitúricos², derivados da butirofenonas⁹, metoclopramida⁸, agentes anestésicos endovenosos^{11, 13}, etanol¹⁰ e reserpina⁷ — foram investigados em nossos laboratórios ou com pacientes, tendo mostrado a capacidade de promover uma alteração significativa da PIO. Alguns resultados obtidos

TABELA I

Valores médios da pressão intra-ocular (mm Hg) de coelhos antes e depois da administração intravenosa de anticonvulsivos. A droga foi injetada 5 minutos depois da primeira tonometria.

DROGAS	Doses mg/kg	Tempo em minutos							
		0	10	20	30	40	50	60	70
Contrôle (média 6 olhos)	—	19,15	19,30	19,31	18,94	18,50	18,80	19,40	19,47
Fenobarbital (média 6 olhos)	50	18,08	17,10	13,97	13,41	11,58	12,27	13,75	13,79
	75	19,98	18,90	12,47	10,08	12,06	11,81	11,17	11,45
	100	19,98	16,37	13,97	12,99	10,74	9,94	11,55	12,61
Difenil-hidantoína (média 6 olhos)	15	19,98	17,58	16,37	15,46	13,77	14,83	17,86	19,44
	22,5	19,42	17,32	15,68	13,77	12,80	12,50	15,07	17,86
	30	19,42	15,46	13,47	15,02	14,18	14,78	13,79	14,38
Trimetadiona (média 6 olhos)	15	18,62	14,83	12,79	11,39	9,40	7,94	8,97	10,91
	30	19,16	15,27	12,60	11,05	10,25	10,56	9,23	9,38
	60	18,88	13,77	8,42	9,52	8,16	8,18	8,82	9,24

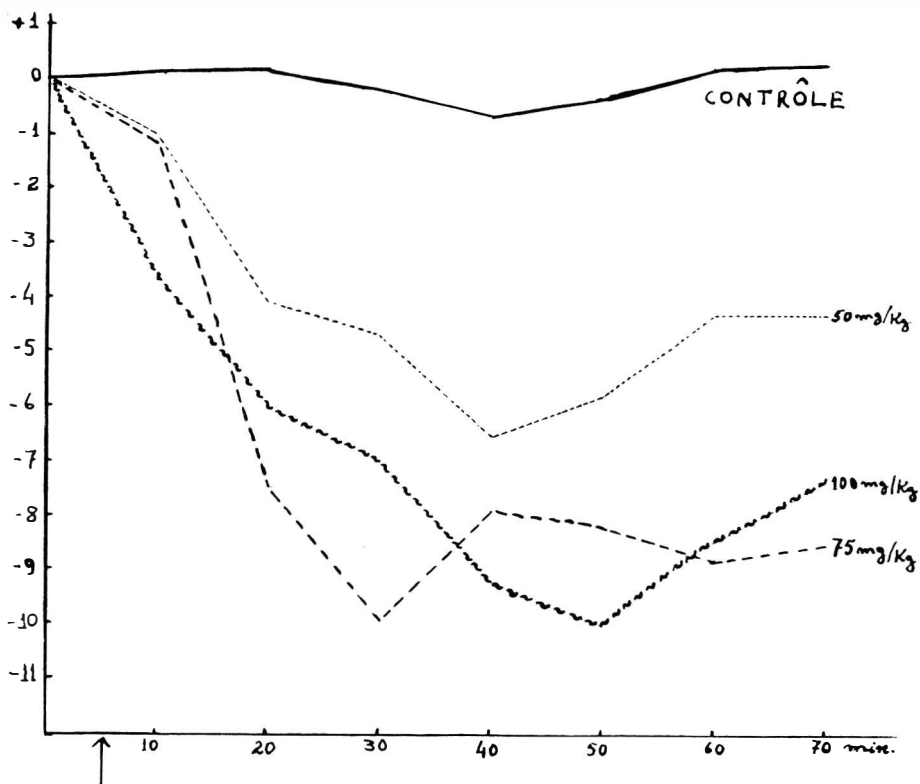


Fig. 1 — Diferenças de pressão intra-ocular (mm Hg) entre os valores nos diferentes tempos da experimentação e o valor inicial, após a administração de fenobarbital (50, 75 e 100 mg/kg). A seta indica a administração da droga.

sugerem fortemente que o sistema nervoso central desempenhe um importante papel na regulação da PIO (1. 4. 5. 11).

Nas observações de PECZON & GRANT³ (1964) foi estudada a atividade de alguns anticonvulsivos sobre a curva de PIO de pacientes portadores de glaucoma de ângulo aberto; os autores concluíram pela pequena evidência de uma atividade hipotensora, embora o número de pacientes fôsse reduzido.

Os dados obtidos no presente trabalho sugerem dois tipos de pesquisa clínica. O primeiro diz respeito a pacientes epiléticos, com PIO normal, e que vão ser submetidos a tratamento com um dos anticonvulsivos estudados; a curva nictêmica da PIO poderá ser estudada antes e depois do início do tratamento. O segundo refere-se a pacientes glaucomatosos (ângulo aberto ou fechamento angular), nos quais a atividade hipotensora será investigada.

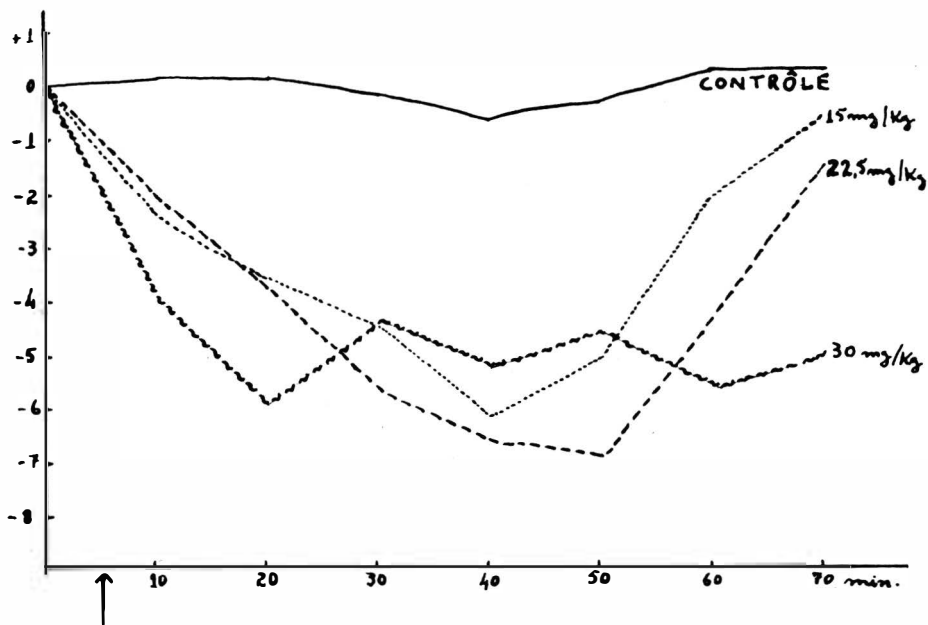


Fig. 2 — Diferenças de pressão intra-ocular (mm Hg) entre os valores nos diferentes tempos da experimentação e o valor inicial, após a administração de difenil-hidantoína (15, 22,5 e 30 mg/kg). A seta indica a administração da droga.

As quedas de PIO obtidas em coelhos normais, especialmente com o fenobarbital e a trimetadiona, sugerem que alguns anticonvulsivos possam vir a fazer parte do arsenal terapêutico antiglaucomatoso, bem como promover o abaixamento da PIO mesmo quando esta seja normal, em pacientes que serão submetidos a cirurgia intra-ocular, extração da catarata por exemplo.

RESUMO

Foi estudada a atividade do fenobarbital, da difenil-hidantoína e da trimetadiona sobre a pressão intra-ocular de coelhos. Com as três drogas foi obtido abaixamento significativo da mesma, mais acentuado 45 minutos após a administração da droga por via endovenosa.

SUMMARY

"Effect of anticonvulsant drugs on the intraocular pressure of the rabbit".

Phenobarbital, diphenylhydantoin and trimethadione were administered by intravenous route to adult rabbits, in different doses. A fall of intraocular pressure was with all drugs, a maximum effect occurring 45 minutes after its administration. Phenobarbital promoted a fall of 10,04 mm Hg, diphenylhydantoin of 6,92 mm Hg and trimethadione of 10,72 mm Hg.

The sedation observed was proportional to the doses utilized.

In a control lot of animals the changes of the intraocular pressure were non significant from a statistical standpoint.

AGRADECIMENTOS

Ao Sr. Jesuino A. Santos pela assistência técnica; à Rhodia Indústrias Químicas e Textéis S.A. pelo fenobarbital fornecido e a Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. pela trimetadiona oferecida.

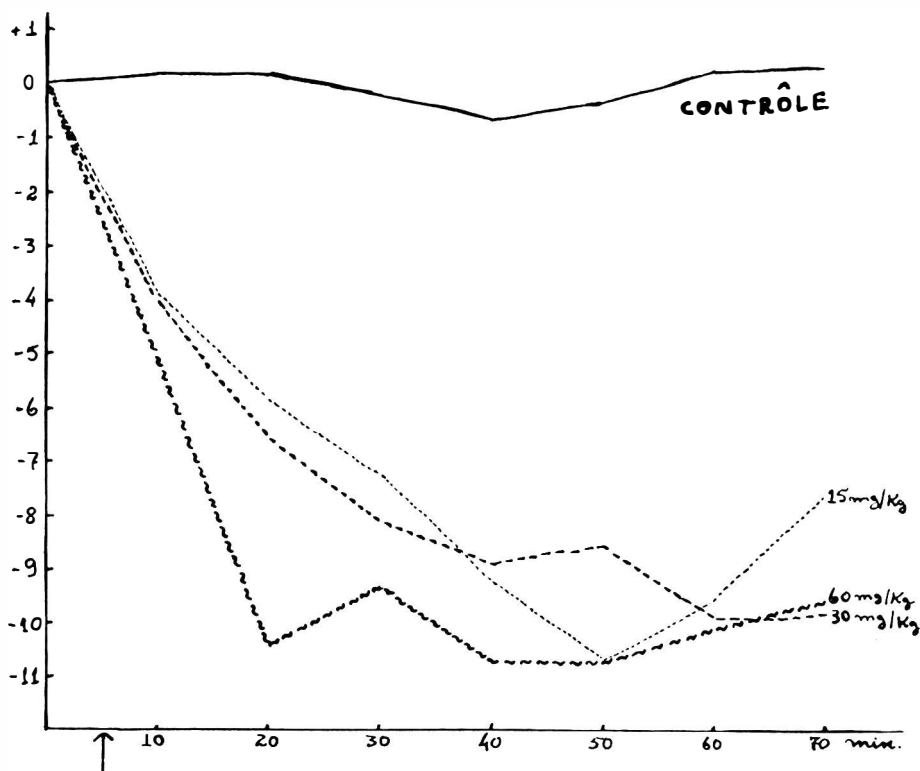


Fig. 3 — Diferenças de pressão intra-ocular (mm Hg) entre os valores nos diferentes tempos da experimentação e o valor inicial, após a administração de trimetadiona (15, 30 e 60 mg/kg). A seta indica a administração da droga.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — CALDEIRA, J. A. F. — Influência de hipnalgésicos na pressão intra-ocular do coelho. Tese — Faculdade de Medicina, São Paulo, 1965. In Arq. Bras. Oft. **28**:79-148, 1965.
- 2 — MAGALHAES, P. B.; CARVALHO, C. A.; RAMOS, L. & RAMOS, O. — O efeito hipotensor ocular do pentobarbital sódico em coelhos. Rev. Bras. Oftal. **22**:27-30, 1963.
- 3 — PECZON, J. D. & GRANT, M. — Sedatives, stimulants and intraocular pressure in glaucoma. Arch. Ophth. **72**:178-188, 1964.
- 4 — RAMOS, L. — Hipotensão ocular produzida em coelhos por derivados da fenotiazina. Tese — Faculdade de Medicina, São Paulo, 1964. In Arq. Bras. Oftal. **28**:1-71, 1965.
- 5 — RAMOS, L.; CALDEIRA, J. A. F. & RAMOS, A. O. — Influence of chlorpromazine intracisternal injection on the intraocular pressure of rabbit. Presented to the III International Pharmacological Congress, São Paulo, S.P., Brazil, July 24-30, 1966, Abstract n.º 580. Accepted for publication — Ophthalmologica (Basel).
- 6 — RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Efeito de fenotiazínicos na pressão intra-ocular de coelhos. Apresentado ao II Congresso Latino-Americano de Farmacologia, México, D.F., México, 27-30 outubro, 1965.
- 7 — RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Fall of intraocular pressure produced by reserpine. Presented to the III International Pharmacological Congress, São Paulo, S.P., Brasil, July 24-30, 1966, Abstract n.º 579.
- 8 — RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Atividade hipotensora ocular da metoclopramida (Plasil) no coelho. Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo **4**: 251-257, 1966.
- 9 — RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Influência de tranqüilizantes derivados da butirofenona na pressão intra-ocular do coelho. Rev. Fac. Farm. Bioquím. São Paulo **4**:259-263, 1966.
- 10 — RAMOS, L. & RAMOS, A. O. — Queda da pressão intra-ocular produzida pelo etanol em coelhos. Apresentado ao I Congresso Brasileiro de Farmacologia, São Paulo, S.P.; Brasil, 1-4 julho, 1967, resumo n.º 15.
- 11 — RAMOS, L.; RAMOS, A. O. & CALDEIRA, J. A. F. — Influence of Viadril on the intraocular pressure of rabbits. Ophthalmologica (Basel) **150**:285-291, 1965.

- 12 RAMOS, L.; RAMOS, A. O. & CALDEIRA, J. A. F. — Action of anti-pyretic-analgesic on intraocular pressure in the rabbit. *Med. Pharmacol. exp. (Basel)* **16:350**, 1967.
 - 13 — RAMOS, L.; RAMOS, A. O.; CALDEIRA, J. A. F. & MARQUES, R. M. — Influence of intravenous anesthetics on the intraocular pressure of rabbits. In press.
 - 14 — SUZUKI, H.; LEITÃO, F. B. P.; CALDEIRA, J. A. F. & RAMOS L. — Influência da petidina na pressão intra-ocular do homem. Apresentado ao I Congresso Brasileiro de Farmacologia, São Paulo, S.P., Brasil, 1-4 julho, 1967, Resumo n.º 14.
 - 15 — TUKEY, J. V. — The problem of the multiple comparisons. Princeton, Princeton University, 1953. In Steel, R. G. D. & Torrie, J. H. — Principles and procedures in statistics. New York, Mc Graw-Hill, 1960, pp. 109-110.
-