

Efeitos da administração endovenosa do Δ^9 -Tetrahydrocannabinol na pressão intraocular de coelhos*

Paulo Augusto de Arruda Mello **; João Estevam Giunti Ribeiro *** & Antonio José Lapa ***

INTRODUÇÃO

Hepler e Frank (1971) foram os primeiros a descrever a hipotensão intraocular produzida pela administração da maconha. Este efeito, confirmado por outros (Green e Pederson, 1973; Purnell e Gregg, 1975; Perez-Reyes e col., 1976; Cooler e Gregg, 1976; Flom e col., 1975; Lockhart e col., 1977), não é ainda bem explicado. Alguns autores questionam o efeito ocular direto dos extratos da maconha, atribuindo importância maior às variações produzidas pelo Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (THC) na pressão arterial (PA) (Crawford e Merritt, 1979; Merritt e col., 1980).

Sendo extremamente dependentes da pressão arterial, seria esperado que a formação de humor aquoso e a manutenção da pressão intraocular (PIO) fossem alteradas por estas variações sistêmicas.

Na espécie humana, no entanto, é difícil demonstrar esta hipótese. Green e Pederson (1973) descreveram, no coelho, o efeito hipotensor intraocular produzido pelo THC, sugerindo que neste efeito estariam envolvidas estruturas do Sistema Nervoso Central (SNC), a transmissão simpática nas terminações oculares, e os vasos perioculares.

Os autores (Green e Pederson, 1973; Green e Kim, 1976; Green e col. 1977), no entanto, não relacionaram os efeitos oculares do THC às alterações da pressão arterial.

Como o efeito do THC na PA sistêmica é consequência imediata da depressão bulbar produzida pela droga (Cavero e col. 1973; Vollmer e col., 1974; Siqueira e col., 1979), planejamos comparar os efeitos intraoculares da injeção do THC em coelhos anestesiados e em coelhos nos quais o SNC havia sido previamente destruído, o que nos permitiria analisar diretamente os efeitos do THC no olho, sem interferência do SNC.

MATERIAL E MÉTODOS

Coelhos albinos de ambos os sexos pesando de 3 a 4 kg. foram anestesiados com Pentobarbital sódico (35mg/kg). Uma vez anestesiados os animais eram fixos em ca-

naletas apropriadas e um cateter plástico introduzido na veia marginal da orelha para injeção de drogas.

A artéria central da mesma orelha era cateterizada com polietileno (PE 100) para registro da PA. A PIO foi medida através de uma agulha (40-12 introduzida pela pars plana na câmara vítrea, com o bisel voltado para o centro do olho. Esta manobra era efetuada com o auxílio de um microscópio cirúrgico D.F. Vasconcelos.

O cateter arterial e a agulha da câmara vítrea eram conectados a transdutores e as pressões registradas simultaneamente em polígrafo (Beckman 611).

Para a destruição do SNC os animais eram mantidos com respiração artificial e um arame de aço era introduzido no canal medular através de um orifício aberto na sutura parieto-occipital. Usualmente a pressão arterial dos coelhos com SNC destruído cai a níveis abaixo de 40mmHg. Para manter estas pressões nos níveis prévios à destruição do SNC, os coelhos eram infundidos continuamente com Metaraminol (± 0.1 mg/kg/min.) durante toda a experiência.

Após estabilização de 30 minutos, eram selecionados para estudo apenas os coelhos que nesse período não apresentavam variações pressóricas maiores que 10% dos valores iniciais.

Antes da administração do veículo ou da solução de THC, os animais eram injetados com acetilcolina (1 a 4 μ g/kg) e noradrenalina (0,5 a 2 μ g/kg) que serviam de testes às respostas pressóricas.

DROGAS

O Δ^9 Tetrahydrocannabinol foi obtido do NIDA-USA. A solução etanólica concentrada era mantida a 4°C até o seu uso. Antes da injeção o etanol era evaporado, o THC disperso em 0,03ml de cremofor (BASF, Alemanha), diluído em solução salina e injetado em um volume de 1,0ml. A solução controle contendo apenas o veículo era injetada 30 minutos antes do THC.

* Trabalho realizado com auxílio do Centro de Estudos de Oftalmologia Prof. Moacyr E. Alvaro, CNPq e FINEP.

** Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, Setor de Glaucoma, Escola Paulista de Medicina.

*** Departamento de Farmacologia, Setor de Produtos Naturais, Escola Paulista de Medicina.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média. As diferenças entre os grupos foram estimadas pelo teste "t" de Student para $p < 0.05$.

RESULTADOS

A) Efeitos do THC na Pressão Arterial e PIO de Coelhos Anestesiados.

Os coelhos anestesiados apresentavam PA média de 71.6 ± 5.2 mmHg. Nestes animais a injeção do veículo cremofor dissolvido em salina não produziu variação pressórica significativamente diferente dos níveis controle. A administração de THC (2.5 a 10.0 mg/kg) produziu queda da PA proporcional à dose, com um máximo 2 a 3 minutos após a injeção, persistente, voltando lentamente aos níveis controle.

A hipotensão média obtida com a dose de 5.0 mg/kg, foi de $28,1 \pm 2,6$ mmHg. Esta dose foi escolhida para estudos posteriores (Fig. 1).

A PIO registrada em câmara vítrea nos coelhos anestesiados foi de $19,7 \pm 3,9$ mmHg, estável 10 minutos após a introdução da agulha, não variando mais que 10% do valor inicial nos 30 minutos seguintes. A injeção do veículo não produziu variação significativa da PIO. O THC (5 mg/kg) induziu queda rápida da PIO a valores 25%, menores que os iniciais, estáveis após 2 minutos da injeção (Fig. 1).

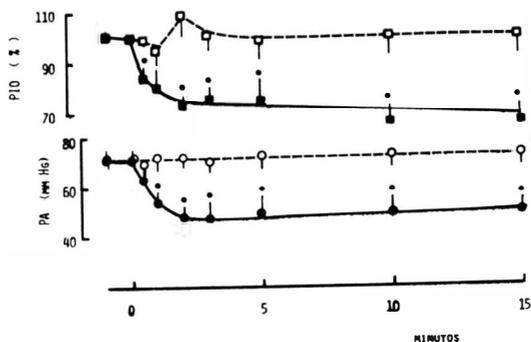


Fig. 1 — Efeitos da administração endovenosa do Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC, 5 mg/kg) na pressão arterial média (PA mmHg, \square) e na pressão intraocular (PIO % do controle antes da droga, \bullet) de coelhos anestesiados. Os símbolos claros e linhas pontilhadas representam os efeitos dos veículos. As drogas foram injetadas no tempo zero. Os dados são apresentados como média \pm erro padrão. $n = 5$ animais
* Significativamente diferentes dos valores obtidos com o veículo.

A queda da PIO produzida pelo THC foi sempre paralela à diminuição da PA (Fig. 1).

Nos coelhos anestesiados a injeção de noradrenalina ($1,0$ a $4,0$ μ g/kg) produziu aumento da PA concomitante ao aumento da PIO. As variações nos dois casos foram paralelas. Para a dose média de $2,0$ μ g/kg a PA aumentou de 34.5 ± 4.0 mmHg e a PIO foi $17.0 \pm 4.0\%$, maior que os níveis controle (Fig. 2).

A injeção de acetilcolina ($1,0$ a $4,0$ μ g/kg) por outro lado, produziu nos anestesiados queda da pressão arterial proporcional à dose. Com a dose média de 2 μ g/kg, a queda da PA foi de 23.9 ± 2.9 mmHg sendo acompanhada pela diminuição da PIO de $18.2 \pm 5.9\%$. Também nesses casos as variações da PIO foram paralelas à variação da PA. (Fig. 2).

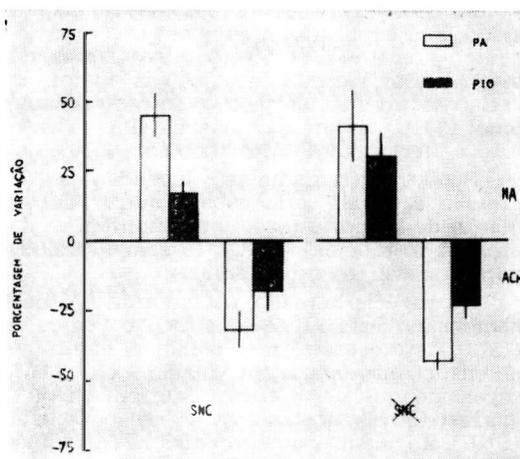


Fig. 2 — Efeitos da Noradrenalina (NA, 2 μ g/kg) e da Acetilcolina (Ach, 2 μ g/kg) na pressão arterial (PA) e pressão intraocular (PIO) de coelhos com sistema nervoso central destruído ou íntegro (SNC). As colunas representam a variação percentual (média \pm erro padrão) da PA e da PIO em relação aos níveis basais antes da administração das drogas. $n = 5$ animais

Não foram observadas alterações do diâmetro pupilar com a injeção dessas drogas.

B) Efeitos do THC na Pressão Arterial e PIO de Coelhos com o SNC destruído.

Após a destruição do SNC a PA dos coelhos foi de $35,4 \pm 4,0$ mmHg e a PIO de $6,5 \pm 1,3$ mmHg. A administração endovenosa contínua de metaraminol estabilizou a PA em $85,2 \pm 9,5$ mmHg e a PIO em $18,9 \pm 2,1$ mmHg valores não diferentes dos controles com SNC íntegro. Nestas condições a injeção controle do veículo, ou do THC ($5,0$ mg/kg), não produziram efeitos que em sua média fossem diferentes dos valores controles antes da injeção.

Da mesma forma os efeitos do THC na PIO não foram diferentes dos obtidos com o veículo (Fig. 3).

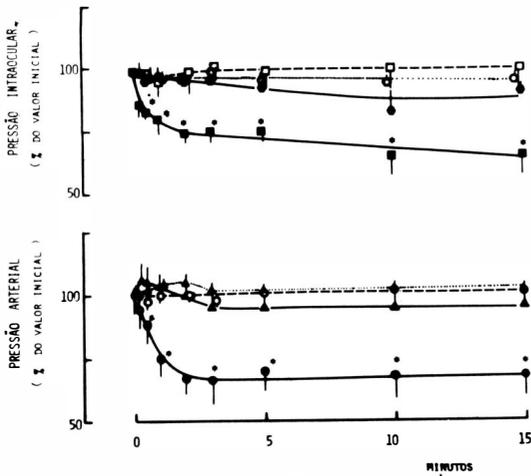


Fig. 3 — Efeitos do Tetrahydrocannabinol (THC, 5 mg/kg) na pressão arterial (PA) e na pressão intraocular (PIO) de coelhos. Os símbolos representam a variação percentual (média \pm erro padrão) da PA e PIO em relação aos níveis pressóricos antes da administração das drogas. Os símbolos claros e linhas interrompidas representam os efeitos dos veículos. Os círculos e quadrados representam os efeitos nos animais com sistema nervoso central íntegro (SNC) e os triângulos e hexágonos os efeitos nos animais com sistema nervoso central destruído. $n = 5$ animais.

No entanto, a injeção de noradrenalina aos animais com o SNC destruído aumentou a PA de $32,0 \pm 7,5$ mmHg e 5,0% dos níveis basais. A acetilcolina, nas mesmas condições, produziu hipotensão arterial de $44,0 \pm 4,0$ mmHg e queda da PIO de $33,0 \pm 7\%$. Como nos animais anestesiados, as variações da PIO foram sempre paralelas às variações da PA.

DISCUSSÃO

Este trabalho relaciona os efeitos do THC na PIO de coelhos às variações obtidas simultaneamente na pressão arterial sistêmica.

O registro da PIO foi realizado diretamente em câmara vítrea para evitar, tanto quanto possível, interferências com o fluxo de humor aquoso na câmara anterior. Experiências preliminares mostraram que os valores obtidos nas duas câmaras eram os mesmos, coincidindo com os dados da literatura (Green e Pederson 1973). Da mesma forma, os valores foram próximos àqueles determinados em coelhos por métodos extraoculares (Kornbluth e Linner 1955). Ao contrário destes, no entanto, o método direto permitiu registro contínuo da PIO concomi-

tante ao da pressão arterial. As doses necessárias à produção destes efeitos no coelho (5mg/kg e.v.) não podem ser comparadas diretamente àquelas utilizadas na espécie humana, 10 a 20 vezes menores (Merritt e col. 1980). Aquela dose, no entanto, é a que fornece resultados pressóricos mais consistentes em animais e são comumente empregadas quando os efeitos cardiovasculares são analisados (Cavero e col. 1974; Siqueira e col. 1979). Doses menores que 1mg/kg não induziram manifestações pressóricas evidentes nesta e em outras experiências deste laboratório, não sendo possível comparar, em termos de dose os efeitos obtidos por outros autores, em condições semelhantes, mas com doses mil vezes menores (Green e Pederson, 1973; Green e Kim 1976; Green e col., 1977).

As ações cardiovasculares mais importantes do THC são manifestações da depressão do centro vasomotor bulbar (Cavero e col., 1973; Vollmer e col., 1974), e seu aparecimento pode ser bloqueado pela destruição do SNC. Este procedimento, no entanto, não interfere com a ocorrência dos efeitos de origem periférica, às vezes até favorecidos na visualização experimental (Siqueira e col. 1979).

Tem sido relatado na espécie humana, que a PIO é diminuída após a administração do cânhamo ou seus princípios (Shapiro, 1974; Flom e col. 1975; Purnell e Gregg 1975; Perez-Reyes e col. 1976; Cooler e Gregg 1976). O mecanismo dessa ação farmacológica no entanto, não é bem conhecido; Green e col. (1977) sugeriram que, em coelhos anestesiados, a redução da PIO verificada após injeção de THC, seria devida à diminuição do fluxo sanguíneo através da úvea anterior, apesar de concomitantemente, ocorrer aumento da permeabilidade do epitélio ciliar. Além disso, foi sugerido que o THC interferiria com a PIO através de manifestações nervosas centrais relacionadas à liberação de mediadores simpáticos intra-oculares e estimulação de receptores adrenérgicos (Green e Pederson, 1973; Green e Kim, 1976).

Recentemente, porém, surgiram evidências de que apenas são beneficiados com a administração de cannabis, aqueles portadores de glaucoma que simultaneamente apresentam queda da PA, numa relação aparente de causa-efeito. Na espécie humana seria difícil estabelecer esta correlação pois não é simples a separação dos efeitos centrais da droga de suas ações periféricas. Experimentalmente isto torna-se exequível com a destruição mecânica das emergências simpáticas da medula e manutenção das condições basais dos animais com controle artificial de respiração e pressão arterial.

De fato, os resultados de nossas experiências mostram que os coelhos mantidos nessas condições apresentavam pressão arterial e PIO muito próximas das obtidas nos animais íntegros e que as respostas às drogas de ação periférica não foram significativamente diferentes das respostas controle. Ainda mais, foi mostrado que a PIO acompanhou paralelamente os valores da PA, aumentando com a injeção de noradrenalina e diminuindo com a hipotensão produzida pela acetilcolina ou THC. Após destruição do SNC, quando os efeitos deste canabinóide foram bloqueados, não foram também observadas variações da PIO induzidas por sua injeção, embora as respostas às demais drogas continuassem inalteradas.

Estes resultados indicam, portanto, que em coelhos tratados agudamente com o THC, a PIO é diminuída principalmente pela queda da PA. Provavelmente, a menor pressão de filtração consequente à hipotensão arterial diminui o afluxo de humor aquoso acarretando queda da PIO. Apesar destes dados não excluírem definitivamente outras ações do THC no globo ocular, a total ausência de efeito nos coelhos com SNC destruído mostra que esses fatores, se existentes, seriam de pequena importância no efeito da administração aguda do THC. Por exemplo, a reatividade adrenérgica estaria conservada após destruição do SNC, o que torna pouco provável a existência de estimulação adrenérgica no efeito intraocular do THC, como postularam Green e col. (1977).

RESUMO

Os efeitos da administração aguda do Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC; 5 mg/kg) na pressão arterial (PA) e na pressão intraocular (PIO) foram comparados em coelhos íntegros e coelhos com sistema nervoso central (SNC) destruído. Após destruição do SNC os animais eram mantidos sob respiração artificial e a pressão sistêmica elevada com infusão e.v. de metaraminol ($\pm 0,1$ mg/kg/min.). As PA e a PIO registradas não diferiram nos grupos de coelhos íntegros e com SNC destruído (PA = $71,6 \pm 5,2$ e $85,2 \pm 9,5$ mmHg; PIO = $19,7 \pm 3,9$ e $18,9 \pm 2,1$ mmHg respectivamente). Foi verificado que a hipotensão arterial produzida pelo THC nos animais íntegros ($\Delta = 28,1 \pm 2,6$ mmHg) foi acompanhada paralelamente por diminuição (25%) da pressão intraocular. Após destruição do SNC as respostas ao THC foram bloqueadas sem que os efeitos da noradrenalina e acetilcolina sofressem modificações significativas.

Concluiu-se que a diminuição da PIO de coelhos após administração aguda do THC é causada pela hipotensão arterial sistêmica devida à inibição bulbar produzida pelo canabinóide.

SUMMARY

The effects of acute administration of Δ^9 Tetrahydrocannabinol (THC, 5 mg/kg) on the blood pressure (BP) and on the intraocular pressure (IOP) were compared on normal and pithed rabbits. The pithed animals were kept under artificial respiration and the BP

was raised to control values by i.v. infusion of metaraminol (± 0.1 mg/kg/min.).

BP and IOP were not different in either group of normal and pithed rabbits (BP = 71.6 ± 5.2 and 85.2 ± 9.5 mmHg; IOP = 19.7 ± 3.9 and 18.9 ± 2.1 mmHg respectively). The fall in BP induced by THC on the normal animals (28.1 ± 2.6 mmHg) was followed by a parallel decrease in IOP (25% of basal levels). After pithing the responses to THC were blocked but the effects of Noradrenaline (2.0 μ g/kg) and Acetylcholine (2.0 μ g/kg) were not significantly changed. It was concluded that the fall in IOP induced by acute administration of THC to rabbits is consequence of the arterial hypotension seen after depression of the central nervous system by the cannabinoid.

REFERÊNCIAS

- CAVERO, I.; J. P. BUCKLEY & B. S. JANDHYALA — Hemodynamic and myocardial effects of Δ^9 Tetrahydrocannabinol in anesthetized dogs. *European J. Pharmacol.*, 24: 243, 1973.
- COOLER, P. & GREGG, J. M. — The effect of Δ^9 Tetrahydrocannabinol on intraocular pressure in humans. In Cohen S., Stillman, R. S. (Ed.): *The Therapeutic Potential of Marihuana*, Plenum Press, New York 1976, p. 77.
- CRAWFORD, W. J. & MERRITT, J. C. — Effects of Tetrahydrocannabinol on arterial and intraocular hypertension. *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy*, 17: 5, 1979.
- FLOM, C. M.; A. J. ADAMS & R. T. JONES — Marihuana smoking and reduced pressure in human eyes: drug action or epiphenomenon?, *Invest. Ophthalmol.*, 14: 52-55, 1975.
- GREEN, K.; BIGGER, J. F.; KIM, K. & BOWMAN, K. — Cannabinoid action on the eye as mediated through the Central Nervous System and local adrenergic activity. *Exp. Eye Res.*, 24: 189-196, 1977.
- GREEN, K. & KIM, K. — Interaction of Adrenergic Antagonists with prostaglandin E_2 and Tetrahydrocannabinol in the Eye. *Investigative Ophthalmology*, 15: 102, 1976.
- GREEN, K. & PEDERSON, J. E. — Effect of Delta-1-Tetrahydrocannabinol on Aqueous Dynamics and Ciliary Body Permeability in the Rabbit. *Exp. Eye Res.*, 15: 499, 1973.
- HEPLER, R. S. & FRANK, I. R. — Marihuana Smoking and Intraocular Pressure. *J.A.M.A.*, 217: 1392, 1971.
- KORNBLUTH, W. & LINNER, E. — Experimental Tonography in Rabbits. *A.M.A. Archives of Ophthalmology*, 54: 717-724, 1955.
- LOCKHART, A. B. et al — The potential use of cannabis sativa in ophthalmology. *West Indies Med. J.*, 26: 66, 1977.
- MERRITT, J. C.; CRAWFORD, W. J.; ALEXANDER, P. C.; ANDUZE, A. L. & GELBART, S. S. — Effect of Marihuana on Intraocular and Blood Pressure in Glaucoma. *Ophthalmology*, 87: 222, 1980.
- PEREZ-REYES, M. WAGNER, D. & WALL, M. E. — Intravenous administration of cannabinoids and intraocular pressure. In: *The Pharmacology of Marihuana*, p. 829, see, Hosko and Hardman.
- PURNELL, W. D. & GREGG, J. M. — Δ^9 -Tetrahydrocannabinol euphoria, and intraocular pressure in man. *Ann. Ophthalmol.*, 7: 921, 1975.
- SHAPIRO, D. — The ocular manifestation of the cannabinoids. *Ophthalmologica*, 168: 366-369, 1974.
- SIQUEIRA, S. W.; A. J. LAPA & J. R. VALLE — The Triple Effect Induced by Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on the Rat Blood Pressure. *European Journal of Pharmacology*, 58: 1979.
- VOLLMER, R. R.; I. CAVERO; R. J. ERTEL; T. A. SOLOMON & J. P. BUCKLEY — Role of the central autonomic nervous system in the hypotension and bradycardia induced by Δ^9 -Tetrahydrocannabinol. *J. Pharm. Pharmacol.*, 26: 186, 1974.