

## **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) durante a anestesia com éter e morfina.

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 HORODENSKY, 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 cloropromazina (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 cloropromazina. 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 cloropromazina 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 cloropromazina impede a hipertensão ocular produzida pela injeção subconjuntival de NaCl a 5%.

KAREL (1961) estudou os efeitos da injeção venosa da cloropromazina (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 hipotensora discretas. Como a atividade da cloropromazina 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, cloropromazina e difenidramina — em glaucomatosos e em pacientes que seriam submetidos à cirurgia de catarata, obtendo abaixamento da PIO.

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

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

Portanto, parece ser matéria assente que a cloropromazina, 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 de 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:

Dr	Nome comerc	Nome químico
1 Promazina	“Amprazin” (Xavier)	10-( $\gamma$ - dimetilaminopropil) - fenotiazina
2 Prometazina	“Fenergan” (Rhodia)	10-(beta - dimetilaminopropil)-fenotiazina
3 Trimeprazina	“Teralene” (Rhodia)	10-( $\gamma$ -dimetilamino-beta-metilpropil)-fenotiazina
4 Dietazina	“Diparkol” (Rhodia)	10-(beta - dietilaminoetil) - fenotiazina
5 Cloropromazina	“Ampticil” (Rhodia)	10-( $\gamma$ - dimetilaminopropil) 2 - cloro-fenotiazina
6 Flucpromazina	“Siquil” (Squibb)	10-( $\gamma$ - dimetilaminopropil) 2 - trifluormetil-fenotiazina
7 Acepromazina	“Plégicil” (Espasil)	2-acetil - 10-( $\gamma$ - dimetilaminopropil) - fenotiazina
8 Levomepromazina	“Neozine” (Rhodia)	$\epsilon$ -10-( $\gamma$ - dimetilamino - beta-metilpropil) - 2-metoxifenotiazina
9 Mepazina	“Pacatal” (Warner-Chilcott)	10-(N'-metil - 3'-piperidil-metil)-fenotiazina
10 Proclorperazina	“Tementil” (Rhodia)	2-cloro - 10-[ $\gamma$ - (N-metilpiperazino) - propil] - fenotiazina
11 Perfenazina	“Trilafon” (Schering)	10-[ $\gamma$ - (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 diferenciáveis, 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
	olho	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
<b>Entre tempos (dentro de dose e droga)</b>	<b>308</b>
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

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

sendo: i — droga  
 j — dose  
 k — tempo  
 l — olho  
 Y — valores individuais e  $\bar{Y}$  — valores médios

## R E S U L T A D O S

### 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

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
<b>T O T A L =</b>	<b>274,63</b>	<b>298,47</b>	<b>289,86</b>	<b>20,55</b>	<b>26,56</b>	<b>24,34</b>	<b>18,86</b>	<b>17,30</b>
<b>M É D I A =</b>	<b>19,61</b>	<b>21,31</b>	<b>20,07</b>	<b>17,30</b>	<b>22,38</b>	<b>22,38</b>	<b>20,55</b>	<b>18,86</b>



**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 *
<b>Entr dr</b> .....	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	—
<b>TOTAL</b> .....	17.344,03	2.111	8,21	—

\* Significante para 5 %

### **III — APRECIÇÃO INDIVIDUAL DOS LOTES DE ANIMAIS TRATADOS COM FENOTIAZÍNICOS**

#### **Lote 1 — Animais tratados com a promazina**

A atividade hipotensora ocular da promazina foi observada com quaisquer das doses utilizadas e prolongou-se durante todo o período de observação, pois os testes de contraste, realizados pelo método de Tuckey, evidenciaram que todos os tempos de experiência apresentam valores da PIO significativamente menores que os obtidos nos tempos iniciais (Tabela XII).

Diferenças de intensidade de ação foram observadas entre as diversas doses empregadas, sendo a de 5 mg/Kg significativamente a mais eficaz, notando-se diminuição do efeito com doses maiores ou menores que esta.

A Tabela I contém os valores da PIO em mmHg e na Tabela I-A os resultados são expressos como diferenças em relação às medidas médias do lote A. Na Tabela I-B é representada a análise de variância dos resultados obtidos com o uso da promazina. O gráfico 1 mostra as curvas de hipotensão ocular obtidas com o uso de diversas doses de promazina comparando-se-as com os resultados obtidos no lote A.

TABELA I

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de promazina, por via venosa

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
17,30	17,30	15,88	14,57	14,57	15,88	17,30	17,30		1,25 mg/Kg
18,86	15,88	14,57	14,57	14,57	15,88	17,30	17,30		
20,55	17,30	15,88	14,57	14,27	15,88	15,88	17,30		
18,86	17,30	14,57	14,57	14,57	15,88	15,88	17,30		
20,55	17,30	15,88	14,57	14,57	14,57	17,30	17,30		
20,55	18,86	17,30	15,88	14,57	14,57	17,30	17,30		
116,67	103,94	94,08	88,73	87,42	92,66	100,96	103,80	— total	
19,44	17,32	15,68	14,78	14,57	15,44	16,82	17,30	— média	
20,55	13,35	12,23	14,57	13,35	13,35	14,57	17,30		2,5 mg/Kg
18,86	14,57	12,23	13,35	14,57	12,23	14,57	15,88		
18,86	12,23	12,23	14,57	13,35	12,23	14,57	15,88		
17,30	14,57	12,23	13,25	12,3	12,23	14,57	15,88		
18,86	17,30	14,57	14,57	13,35	12,23	15,88	17,30		
17,30	15,88	14,57	13,35	12,23	12,23	15,88	15,88		
111,73	87,90	78,06	83,76	79,08	74,50	90,04	98,12	— total	
18,62	14,65	13,01	13,96	13,18	12,41	15,00	16,35	— média	
18,86	18,86	13,35	12,23	13,35	12,23	14,57	15,88		5 mg/Kg
18,86	20,55	12,23	11,20	13,35	11,20	14,57	15,88		
17,30	18,86	11,20	10,24	12,23	11,20	14,57	17,30		
18,86	20,55	14,57	11,20	13,35	12,23	14,57	15,88		
22,38	18,86	11,20	11,20	11,20	11,20	13,35	14,57		
18,86	17,30	14,57	12,23	12,23	12,23	12,23	13,35		
115,12	114,98	77,12	68,30	75,71	70,29	83,86	92,86	— total	
19,18	19,16	12,85	11,38	12,61	11,71	13,97	15,47	— média	
17,30	17,30	13,35	13,35	14,57	13,35	14,57	15,88		10 mg/Kg
20,55	17,30	12,23	12,23	14,57	12,23	15,88	17,30		
20,55	17,30	14,57	13,35	12,23	12,23	14,57	17,30		
18,86	15,88	13,35	12,23	12,23	12,23	14,57	15,88		
18,86	15,88	14,57	14,57	12,23	12,23	14,57	17,30		
20,55	14,57	12,23	12,23	14,57	13,35	14,57	15,88		
116,67	98,23	80,30	77,96	80,40	75,62	88,73	99,54	— total	
19,44	16,37	13,38	12,99	13,40	12,60	14,78	16,59	— média	

GRÁFICO 1

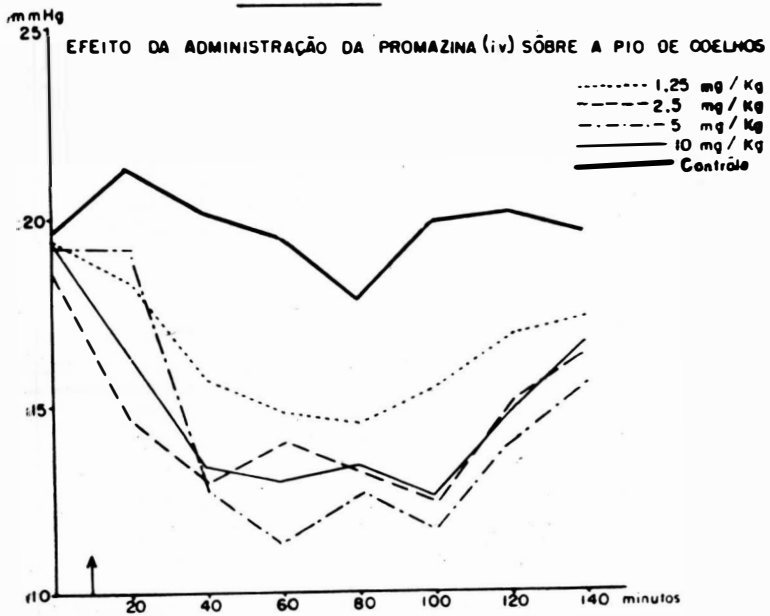


TABELA I-A

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com promazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
—	2,31	4,01	4,19	4,89	3,16	3,93	2,82	2,23	1,25 mg/Kg
—	0,75	5,43	5,50	4,89	3,16	3,93	2,82	2,23	
+	0,94	4,01	4,19	4,89	3,16	3,93	4,24	2,23	
—	0,75	4,01	5,50	4,89	3,16	3,93	4,24	2,23	
+	0,94	4,01	4,19	4,89	3,16	5,24	2,82	2,23	
+	0,94	2,45	2,77	3,58	3,16	5,24	2,82	2,23	
—	0,99	23,92	26,34	28,03	18,95	26,20	19,76	13,38	= total
—	0,16	3,99	4,39	4,67	3,16	4,36	3,29	2,23	= média
+	0,94	7,96	7,84	4,89	4,38	6,46	5,55	2,23	2,5 mg/Kg
—	0,75	6,74	7,84	6,11	3,16	7,58	5,55	3,65	
—	0,75	9,08	7,84	4,89	4,38	7,58	5,55	3,65	
—	2,31	6,74	7,84	6,11	5,50	7,58	5,55	3,65	
—	0,75	4,01	5,50	4,89	4,38	7,58	4,24	2,23	
—	2,31	5,43	5,50	6,11	5,50	7,58	4,24	3,65	
—	5,93	39,96	42,36	33,00	27,30	44,36	30,68	19,06	= total
—	0,98	6,65	7,06	5,50	4,55	7,39	5,11	3,17	= média
—	0,75	2,45	6,72	7,23	4,38	7,58	5,55	3,65	5 mg/Kg
—	0,75	0,76	7,84	8,26	4,38	8,61	5,55	3,65	
—	2,31	2,45	10,11	9,22	5,50	8,61	5,55	2,23	
—	0,75	0,76	5,50	8,26	5,50	7,58	5,55	3,65	
+	2,77	2,45	10,11	8,26	4,38	8,61	6,77	4,96	
—	0,75	4,01	5,50	7,23	5,50	7,58	7,89	6,18	
—	2,54	12,88	45,78	48,46	29,64	48,57	36,86	24,32	= total
—	0,42	2,14	7,63	8,07	4,94	8,09	6,14	4,05	= média
—	2,31	4,01	6,72	6,11	3,16	6,46	5,55	3,65	10 mg/Kg
+	0,94	4,01	7,84	7,23	3,16	7,58	4,24	2,23	
+	0,94	4,01	5,50	6,11	5,50	7,58	5,55	2,23	
—	0,75	5,43	6,72	7,23	5,50	7,58	5,55	3,65	
—	0,75	5,43	5,50	4,89	5,50	7,58	5,55	2,23	
+	0,94	6,74	7,84	7,23	3,16	6,46	5,55	3,65	
—	0,99	29,63	40,12	38,80	25,98	43,24	31,99	17,64	= total
—	0,16	4,93	6,68	6,46	4,33	7,20	5,33	2,94	= média

**TABELA I-B****Análise de variância dos resultados da Tabela I-A**

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	110,88	3	36,96	26,78 *
Entre tempos .....	730,83	7	104,40	103,36 *
Interação tempo x dose .	128,24	21	6,10	6,03 *
Entre olhos (dose) .....	27,64	20	1,38	—
Interação olho x tempo (dose) .....	141,92	140	1,01	—
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.139,51</b>	<b>191</b>	<b>5,96</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 2 — Animais tratados com a prometazina**

A prometazina produziu abaixamento da PIO desde a dose de 1,25 mg/Kg, não se observando, entretanto, estreita relação entre dose e efeito, pois a dose de 5 mg/Kg revelou-se, pelo teste de Tuckey, significativamente mais ativa que as outras.

Como se pode verificar na Tabela XII, os testes de contraste revelam que os valores da PIO, em todos os tempos das experiências, variam significativamente dos valores da PIO nos tempos iniciais, indicando desta forma que a atividade hipotensora da droga se manteve durante os 130 minutos de observação.

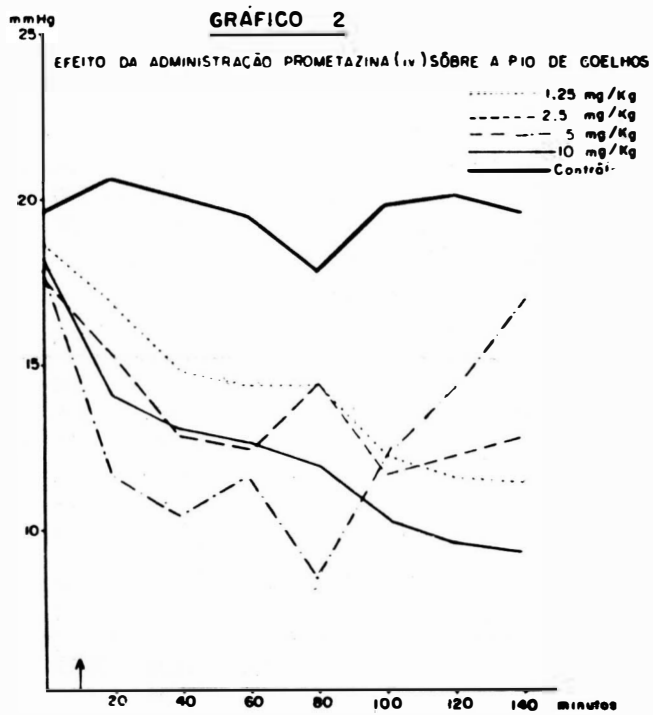
O gráfico 2 contém as curvas hipotensoras obtidas com o uso das 4 doses utilizadas de prometazina. Na Tabela II estão cotados os valores da PIO em mmHg e na II-A, os resultados são representados pelas diferenças em relação aos valores médios da PIO no lote controle. A análise de variância destes resultados é encontrada na Tabela II-B.

**TABELA II**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de prometazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
17,30	17,30	15,88	13,35	13,35	12,23	11,20	11,20		1,25 mg/Kg
18,86	17,30	14,57	14,57	14,57	12,23	11,20	12,23		
18,86	17,30	14,57	14,57	14,57	12,23	12,23	11,20		
18,86	15,88	14,57	14,57	14,57	12,23	11,20	10,24		
18,86	17,30	14,57	14,57	14,57	12,23	12,23	12,23		
18,86	15,88	14,57	14,57	14,57	12,23	11,20	11,20		
111,60	100,96	88,73	86,20	86,20	73,38	69,26	68,30	— total	
18,60	16,82	14,78	14,36	14,36	12,23	11,54	11,38	— média	
17,30	14,57	12,23	12,23	14,57	11,20	12,23	13,35		2,5 mg/Kg
17,30	14,57	11,20	12,23	15,88	12,23	13,35	14,57		
17,30	14,57	12,23	13,35	14,57	11,20	12,23	12,23		
17,30	14,57	13,35	12,23	13,35	11,20	12,23	12,23		
17,30	17,30	14,57	12,23	13,35	12,23	11,20	12,23		
18,85	15,88	13,35	12,23	14,57	12,23	12,23	12,23		
105,36	91,46	76,93	74,50	86,29	70,29	73,47	76,84	— total	
17,56	15,24	12,82	12,41	14,38	11,71	12,24	12,80	— média	
20,55	14,57	11,20	12,23	9,36	12,23	17,30	17,30		5 mg/Kg
17,30	14,57	10,24	12,23	9,36	12,23	14,57	17,30		
17,30	10,24	11,20	12,23	7,79	12,23	12,23	12,23		
17,30	10,24	10,24	10,24	7,10	12,23	13,35	14,57		
17,30	10,24	10,24	11,20	8,54	12,23	13,35	15,88		
17,30	10,24	9,36	11,20	8,54	12,23	14,57	17,30		
107,05	70,10	62,48	69,33	50,69	73,38	85,37	94,58	— total	
17,84	11,68	10,41	11,55	8,44	12,23	14,22	15,76	— média	
17,30	15,88	13,35	11,20	12,23	10,24	8,54	9,36		10 mg/Kg
17,30	14,57	13,35	13,35	12,23	8,54	8,54	8,54		
17,30	14,57	13,35	13,35	12,23	10,24	11,20	8,54		
18,86	14,57	13,35	12,23	10,24	9,36	10,24	8,54		
18,86	12,23	12,23	12,23	12,23	12,23	10,24	10,24		
18,86	12,23	12,23	13,35	12,23	11,20	8,54	10,24		
108,48	84,05	77,86	75,71	71,39	61,81	57,30	55,46	— total	
18,08	14,00	12,97	12,61	11,89	10,30	9,55	9,24	— média	





**TABELA II-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle em animais tratados com prometazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
- 2,31	- 4,01	- 4,19	- 6,11	- 4,38	- 7,58	- 8,92	- 8,33		1,25 mg/Kg
- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 7,58	- 8,92	- 7,30		
- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 7,58	- 7,89	- 8,33		
- 0,75	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 7,58	- 8,92	- 9,29		
- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 7,58	- 7,89	- 7,30		
- 0,75	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 7,58	- 8,92	- 8,33		
- 6,06	-26,90	-31,69	-30,56	-20,18	-45,48	-51,46	-48,88	= total	
- 1,01	- 4,48	- 5,28	- 5,09	- 3,36	- 7,58	- 8,57	- 8,14	= média	
- 2,31	- 6,74	- 7,84	- 7,23	- 3,16	- 8,61	- 7,89	- 6,16		2,5 mg/Kg
- 2,31	- 6,74	- 8,87	- 7,23	- 1,85	- 7,58	- 6,77	- 4,96		
- 2,31	- 6,74	- 7,84	- 6,11	- 3,16	- 8,61	- 7,89	- 7,30		
- 2,31	- 6,74	- 6,72	- 7,23	- 4,38	- 8,61	- 7,89	- 7,30		
- 2,31	- 4,01	- 5,50	- 7,23	- 4,38	- 7,58	- 8,92	- 7,30		
- 2,05	- 6,06	- 7,24	- 7,04	- 3,34	- 7,58	- 7,89	- 7,30		
- 0,75	- 5,43	- 6,72	- 7,23	- 3,16	-48,57	-47,25	-40,32	= total	
-12,30	-36,40	-43,49	-42,26	-20,09	- 8,09	- 7,87	- 6,72	= média	
+ 0,94	- 6,74	- 8,87	- 7,23	- 8,37	- 7,58	- 2,82	- 2,23		5 mg/Kg
- 2,31	- 6,74	- 9,83	- 7,23	- 8,37	- 7,58	- 5,55	- 2,23		
- 2,31	-11,07	- 8,87	- 7,23	- 9,94	- 7,58	- 7,89	- 7,30		
- 2,31	-11,07	- 9,83	- 9,22	-10,33	- 7,58	- 6,77	- 4,96		
- 2,31	-11,07	- 9,83	- 8,26	- 9,19	- 7,58	- 6,77	- 3,65		
- 2,31	-11,07	-10,71	- 8,26	- 9,19	- 7,58	- 5,55	- 2,23		
-10,61	-57,76	-57,94	-47,43	-55,69	-45,48	-35,35	-22,60	= total	
- 1,76	- 9,62	- 9,65	- 7,90	- 9,26	- 7,58	- 5,89	- 3,76	= média	
- 2,31	- 5,43	- 6,72	- 8,26	- 5,50	- 9,57	-11,58	-10,17		10 mg/Kg
- 2,31	- 6,74	- 6,72	- 6,11	- 5,50	-11,27	-11,58	-10,99		
- 2,31	- 6,74	- 6,72	- 6,11	- 5,50	- 9,57	- 8,92	-10,99		
- 0,75	- 6,74	- 6,72	- 7,23	- 7,49	-10,45	- 9,88	-10,99		
- 0,75	- 9,08	- 7,84	- 7,23	- 5,00	- 7,58	- 9,88	- 9,29		
- 0,75	- 9,08	- 7,84	- 6,11	- 5,50	- 8,61	-11,58	- 9,29		
- 9,18	-43,81	-42,56	-41,05	-34,99	-57,05	-63,42	-61,72	= total	
- 1,53	- 7,30	- 7,09	- 6,84	- 5,83	- 9,50	-10,57	-10,28	= média	

**TABELA II-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela II-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	110,77	3	36,92	16,78 *
Entre tempos .....	782,08	7	111,72	89,37 *
Interação tempo x dose .	361,90	21	17,23	13,78 *
Entre olhos (dose) .....	44,10	20	2,20	—
Interação olho x tempo (dose) .....	175,68	140	1,25	—
<b>TOTAL</b> .....	<b>1.474,53</b>	<b>191</b>	<b>7,72</b>	

\* Significante para 5%.

**Lcte 3 — Animais tratados com a trimeprazina.**

Esta droga agiu de maneira semelhante à promazina e à prometazina, isto é, provocou hipotensão ocular, cuja intensidade utilizada, sendo que os efeitos obtidos com 10 mg/Kg foram significativamente menos intensos que os observados com 5 mg/Kg. Como se pode verificar na Tabela XII, o teste de Tuckey revelou que a droga atuou, provocando abaixamento da PIO por mais de 130 minutos.

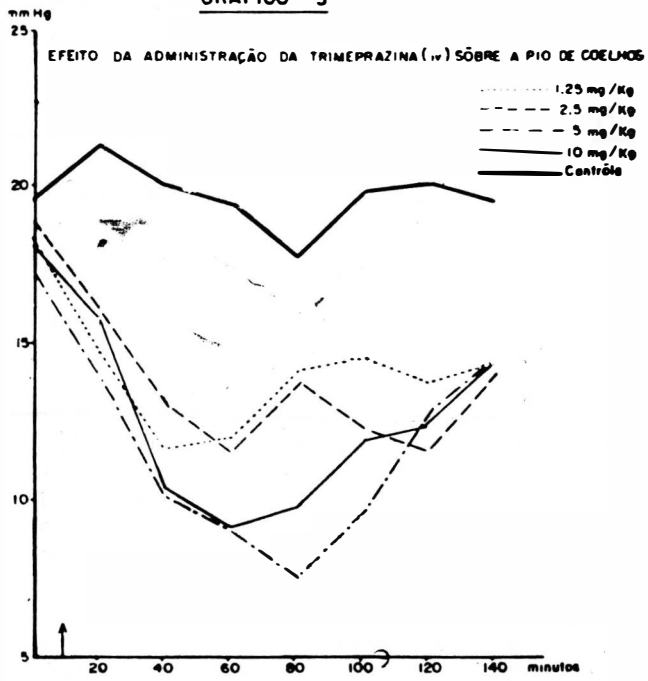
Os resultados obtidos com a trimeprazina podem ser observados no gráfico. 3 e nas Tabelas III, III-A e III-B.

**TABELA III**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de trimeprazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
17,30	15,88	12,23	12,23	14,57	15,88	14,57	14,57		1,25 mg/Kg
17,30	15,88	12,23	12,23	13,35	14,57	14,57	14,57		
20,55	14,57	12,23	11,20	14,57	14,57	14,57	14,57		
18,86	14,57	11,20	12,23	13,35	13,35	14,57	14,57		
18,86	14,57	11,20	12,23	14,57	14,57	12,23	14,57		
17,30	13,35	11,20	12,23	14,57	14,57	12,23	13,35		
110,17	88,82	70,29	72,35	84,98	87,51	82,74	86,20	— total	
18,36	14,80	11,71	12,05	14,16	14,58	13,79	14,36	— média	
18,86	17,30	13,35	12,23	12,23	12,23	10,24	14,57		2,5 mg/Kg
18,86	17,30	13,35	12,23	14,57	13,35	10,24	14,57		
17,30	17,30	12,23	12,23	14,57	12,23	12,23	15,88		
17,30	14,57	12,23	12,23	14,57	12,23	12,23	14,57		
20,55	14,57	13,35	10,24	13,35	12,23	12,23	12,23		
20,55	15,88	14,57	10,24	13,35	12,23	12,23	12,23		
113,42	96,92	79,08	69,40	82,64	74,50	69,40	84,05	— total	
18,90	16,15	13,18	11,56	13,77	12,41	11,56	14,00	— média	
17,30	14,57	10,24	9,36	8,54	12,23	13,35	15,88		5 mg/Kg
15,88	14,57	10,24	9,36	7,10	10,24	12,23	14,57		
17,30	14,57	10,24	9,36	7,79	9,36	12,23	14,57		
18,86	14,57	10,24	8,54	7,79	9,36	13,35	14,57		
17,30	13,35	10,24	8,54	7,79	8,54	13,35	14,57		
17,30	12,23	9,36	8,54	6,46	7,79	12,23	13,35		
103,94	83,86	60,56	53,70	45,47	57,52	76,74	87,51	— total	
17,32	13,97	10,09	8,95	7,57	9,58	12,79	14,58	— média	
20,55	17,30	10,24	8,54	9,36	11,20	12,23	14,57		10 mg/Kg
17,30	14,57	10,24	7,79	8,54	10,24	12,23	13,35		
18,86	17,30	10,24	11,20	10,24	11,20	13,35	15,88		
17,30	14,57	10,24	11,20	10,24	10,24	12,23	14,57		
17,30	17,30	11,20	8,54	10,24	11,20	12,23	14,57		
17,30	13,35	10,24	7,79	10,24	11,20	12,23	14,57		
108,61	94,39	62,40	55,06	58,86	65,28	74,50	87,51	— total	
18,10	15,73	10,40	9,17	9,81	10,88	12,41	14,58	— média	

**GRÁFICO 3**



**TABELA III-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com trimeprazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 7,23	- 3,16	- 3,93	- 5,55	- 4,96	1,25 mg/Kg
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 7,23	- 4,38	- 5,24	- 5,55	- 4,96	
	+ 0,94	- 6,74	- 7,84	- 8,26	- 3,16	- 5,24	- 5,55	- 4,96	
	- 0,75	- 6,74	- 8,87	- 7,23	- 4,38	- 5,24	- 5,55	- 4,96	
	- 0,75	- 6,74	- 8,87	- 7,23	- 3,16	- 5,24	- 7,89	- 4,96	
	- 2,31	- 7,96	- 8,87	- 7,23	- 3,16	- 5,24	- 7,89	- 6,18	
	- 7,49	-39,04	-50,13	-44,41	-21,40	-30,13	-37,98	-30,98	= total
	- 1,24	- 6,50	- 8,35	- 7,39	- 3,56	- 5,02	- 6,33	- 5,16	= média
	- 0,75	- 4,01	- 6,72	- 7,23	- 5,50	- 7,58	- 9,88	- 4,96	2,5 mg/Kg
	- 0,75	- 4,01	- 6,72	- 7,23	- 3,15	- 6,46	- 9,88	- 4,96	
	- 2,31	- 4,01	- 7,84	- 7,23	- 3,16	- 7,58	- 7,89	- 3,65	
	- 2,31	- 6,74	- 7,84	- 7,23	- 3,15	- 7,58	- 7,89	- 4,96	
	+ 0,94	- 6,74	- 6,72	- 9,22	- 4,38	- 7,58	- 7,89	- 7,30	
	+ 0,94	- 5,43	- 5,50	- 9,22	- 4,38	- 7,58	- 7,89	- 7,30	
	- 4,24	-30,94	-41,34	-47,36	-23,74	-44,36	-51,32	-33,13	= total
	- 0,70	- 5,15	- 6,89	- 7,89	- 3,95	- 7,39	- 8,55	- 5,52	= média
	- 2,31	- 6,74	- 9,83	-10,10	- 9,19	- 7,58	- 6,77	- 3,65	5 mg/Kg
	- 3,73	- 6,74	- 9,83	-10,10	-10,63	- 9,57	- 7,89	- 4,96	
	- 2,31	- 6,74	- 9,83	-10,10	- 9,94	-10,45	- 7,89	- 4,96	
	- 0,75	- 6,74	- 9,83	-10,92	- 9,94	-10,45	- 6,77	- 4,96	
	- 2,31	- 7,96	- 9,83	-10,92	- 9,94	-11,27	- 6,77	- 4,96	
	- 2,31	- 9,08	-10,71	-10,92	-11,27	-12,02	- 7,89	- 6,18	
	-13,72	-44,00	-59,86	-63,06	-60,91	-61,34	-43,98	-29,67	= total
	- 2,28	- 7,33	- 9,97	-10,51	-10,15	-10,22	- 7,33	- 4,94	= média
	+ 0,94	- 4,01	- 9,83	-10,92	- 8,27	- 8,61	- 7,89	- 4,96	10 mg/Kg
	- 2,31	- 6,74	- 9,83	-11,67	- 9,19	- 9,57	- 7,89	- 6,18	
	- 0,75	- 4,01	- 9,83	- 8,26	- 7,49	- 8,61	- 6,77	- 3,65	
	- 2,31	- 6,74	- 9,83	- 8,26	- 7,49	- 9,57	- 7,89	- 4,96	
	- 2,31	- 4,01	- 9,83	-10,92	- 7,49	- 8,61	- 7,89	- 4,96	
	- 2,31	- 7,96	- 9,83	-11,67	- 7,49	- 8,61	- 7,89	- 4,96	
	- 9,05	-33,47	-58,98	-61,70	-47,52	-53,58	-46,22	-29,67	= total
	- 1,50	- 5,57	- 9,83	-10,28	- 7,92	- 8,93	- 7,70	- 4,94	= média

**TABELA III-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela III-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	182,46	3	60,82	31,84 *
Entre tempos .....	1.007,38	7	143,91	553,50*
Interação tempo x dose	294,63	21	14,03	53,96 *
Entre olhos (dose) .....	38,30	20	1,91	—
Interação olho x tempo (dose) .....	37,05	140	0,26	—
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.559,82</b>	<b>191</b>	<b>8,16</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 4 — Animais tratados com a dietazina.**

A hipotensão ocular manifestou-se com quaisquer das doses usadas, sendo a de 5 mg/Kg a mais ativa, como foi revelado pela aplicação dos testes de contraste. Com o auxílio do mesmo método, verificou-se que a hipotensão persistiu durante toda a experimentação (Tabela XII). Os valores da pressão intra-ocular em mmHg ou como diferenças em relação ao lote A, estão expressos nas Tabelas IV e IV-A. A Tabela IV-B apresenta a análise de variância dos resultados obtidos com a dietazina. No gráfico 4 podem ser observadas as curvas de hipotensão produzidas por esta droga.

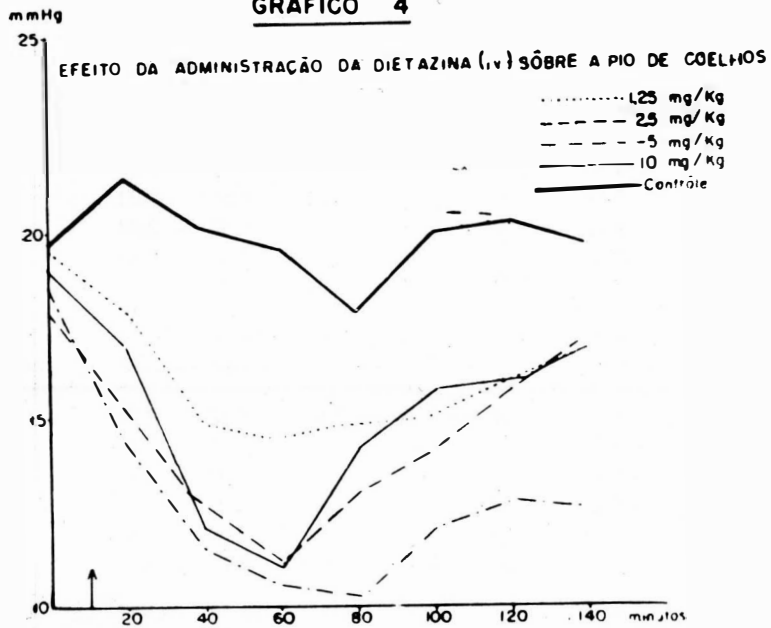
**TABELA IV**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de dietazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
18,86	17,30	14,57	13,35	14,57	15,88	15,88	17,30		1,25 mg/Kg
18,86	17,30	14,57	14,57	14,57	14,57	14,57	17,30		
20,55	17,30	14,57	13,35	14,57	14,57	15,88	15,88		
18,86	15,88	14,57	14,57	14,57	15,88	17,30	15,88		
20,55	17,30	15,88	15,88	15,88	14,57	15,88	17,30		
18,86	15,88	14,57	14,57	14,57	14,57	15,88	17,30		
116,54	100,96	88,73	86,29	88,73	90,04	95,39	100,96	— total	
19,42	16,82	14,78	14,38	14,78	15,00	15,89	16,82	— média	
17,30	14,57	12,23	10,24	12,23	14,57	14,57	17,30		2,5 mg/Kg
17,30	15,88	12,23	11,20	12,23	14,57	15,88	17,30		
17,30	14,57	12,23	10,24	12,23	14,57	14,57	17,30		
18,86	15,88	13,35	11,20	14,57	13,35	17,30	17,30		
17,30	14,57	12,23	12,23	12,23	13,35	14,57	15,88		
18,86	14,57	13,35	12,23	14,57	14,57	17,30	17,30		
106,92	90,04	75,62	67,34	78,06	84,98	94,19	102,38	— total	
17,82	15,00	12,60	11,22	13,01	14,16	15,69	17,06	— média	
17,30	14,57	11,20	10,24	10,24	11,20	12,23	11,20		5 mg/Kg
20,55	15,88	11,20	11,20	10,24	12,23	13,35	12,23		
17,30	13,35	11,20	10,24	10,24	11,20	12,23	13,35		
17,30	14,57	12,23	10,24	11,20	13,35	13,35	12,23		
18,86	12,23	11,20	11,20	10,24	12,23	12,23	13,35		
18,86	14,57	12,23	10,24	9,36	12,23	13,35	13,35		
110,17	85,17	69,26	63,36	61,52	72,44	76,74	75,71	— total	
18,36	14,19	11,54	10,56	10,25	12,07	12,79	12,61	— média	
20,55	17,30	12,23	11,20	13,35	14,57	14,57	17,30		10 mg/Kg
17,30	17,30	14,57	11,20	13,35	14,57	14,57	17,30		
18,86	17,30	11,20	11,20	14,57	15,88	15,88	15,88		
18,86	17,30	11,20	10,24	14,57	14,57	17,30	17,30		
17,30	17,30	12,23	11,20	14,57	17,30	15,88	15,88		
20,55	14,57	11,20	11,20	14,57	17,30	17,30	17,30		
113,42	101,07	72,63	66,24	84,93	94,19	95,50	100,96	— total	
18,90	16,84	12,10	11,04	14,16	15,69	15,91	16,82	— média	



**GRÁFICO 4**



**TABELA IV-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com dietazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
-	0,75	4,01	5,50	6,11	3,16	3,93	4,24	2,23	1,25 mg/Kg
-	0,75	4,01	5,50	4,89	3,15	5,24	5,55	2,23	
-	0,75	5,43	5,50	4,89	3,16	5,24	4,24	3,65	
+	0,94	4,01	5,50	6,11	3,15	3,93	2,82	3,65	
+	0,94	4,01	4,19	3,58	1,85	5,24	4,24	2,23	
-	0,75	5,43	5,50	4,89	3,15	5,24	4,24	2,23	
-	1,12	26,90	31,69	30,47	17,55	28,82	25,33	16,22	= total
-	0,18	4,48	5,28	5,07	2,94	4,80	4,22	2,70	= média
-	2,31	6,74	7,84	9,22	5,50	5,24	5,55	2,23	2,5 mg/Kg
-	2,31	5,43	7,84	8,26	5,50	5,24	4,24	2,23	
-	2,31	6,74	7,84	9,22	5,50	5,24	5,55	2,23	
-	0,75	5,43	6,72	8,26	3,15	6,46	2,82	2,23	
-	2,31	6,74	7,84	7,23	5,50	6,46	5,55	3,65	
-	0,75	6,74	6,72	7,23	3,16	5,24	2,82	2,23	
-	10,74	37,82	44,80	49,42	28,32	33,88	26,53	14,80	= total
-	1,79	6,30	7,46	8,23	4,72	5,64	4,42	2,46	= média
-	2,31	6,74	8,87	9,22	7,49	8,61	7,89	8,33	5 mg/Kg
+	0,94	5,43	8,87	8,26	7,49	7,58	6,77	7,30	
-	2,31	7,96	8,87	9,22	7,49	8,61	7,89	6,18	
-	2,31	6,74	7,84	9,22	6,53	6,46	6,77	7,30	
-	0,75	9,08	8,87	8,26	7,49	7,58	7,89	6,18	
-	0,75	6,74	7,84	9,22	8,37	7,58	6,77	6,18	
-	7,49	42,69	51,16	53,40	44,86	46,42	43,98	41,47	= total
-	1,24	7,11	8,52	8,90	7,47	7,73	7,33	6,91	= média
+	0,94	4,01	7,84	8,26	4,38	5,24	5,55	2,23	10 mg/Kg
-	2,31	4,01	5,50	8,26	4,38	5,24	5,55	2,23	
-	0,75	4,01	8,87	8,26	3,16	3,93	4,24	3,65	
-	0,75	4,01	8,87	9,22	3,16	5,24	2,82	2,23	
-	2,31	4,01	7,84	8,26	3,16	2,51	4,24	3,65	
+	0,94	6,74	8,87	8,26	3,16	2,51	2,82	2,23	
-	4,24	26,79	47,79	50,52	21,40	24,67	25,22	16,22	= total
-	0,70	4,46	7,96	8,42	3,56	4,11	4,20	2,70	= média

**TABELA IV-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela IV-A.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	265,01	3	88,33	70,66 *
Entre tempos .....	743,83	7	106,26	141,68 *
Interação tempo x dose .	108,39	21	5,16	6,88 *
Entre olhos (dose) .....	25,00	20	1,25	—
Interação olho x tempo (dose) .....	106,00	140	0,75	—
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.248,23</b>	<b>191</b>	<b>6,53</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 5 — Animais tratados com a clorpromazina.**

Semelhantemente às demais drogas, também esta produziu hipotensão ocular que perdurou por mais de 130 minutos, como pôde ser verificado com a aplicação de testes de contraste entre os diversos tempos em relação aos iniciais (Tabela XII). Embora ativa desde doses de 1,25 mg/Kg, promoveu hipotensão significativamente mais marcada com a dose de 2,5 mg/Kg.

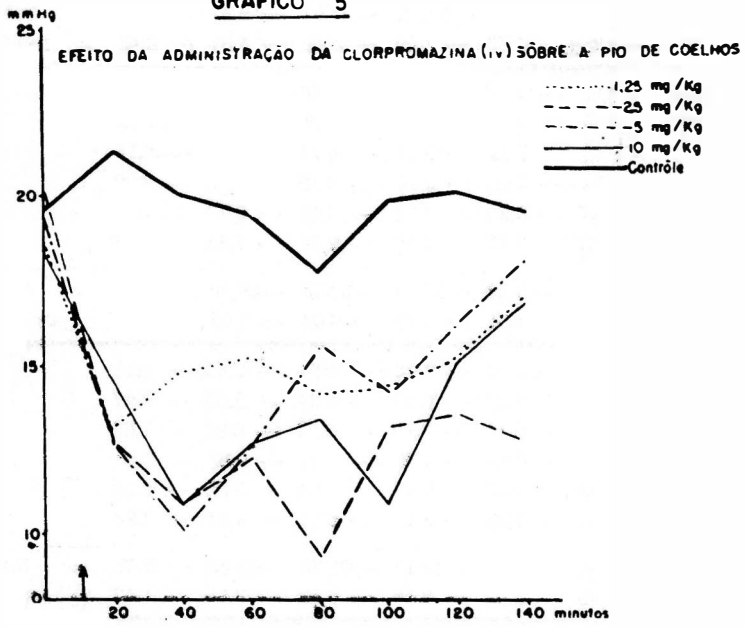
As Tabelas V e V-A apresentam os resultados obtidos, expressos respectivamente em mmHg e em valores diferenciais com os do lote A. O gráfico 5 mostra o efeito das diversas doses de clorpromazina comparado com a curva tensional dos controles. Na Tabela V-B encontra-se a análise de variância a que foram submetidos os resultados da clorpromazina.

**TABELA V**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de clorpromazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
17,30	12,23	14,57	15,88	14,57	14,57	15,88	17,30	1,25 mg/Kg	
17,30	13,35	14,57	15,88	14,57	13,35	14,57	15,88		
20,55	12,23	14,57	14,57	14,57	13,53	15,88	17,30		
18,86	13,35	15,88	15,88	14,57	14,57	15,88	17,30		
18,86	14,57	14,57	15,88	13,35	15,88	14,57	17,30		
18,86	13,35	14,57	13,35	13,35	14,57	14,57	17,30		
111,73	79,08	88,73	91,44	84,98	86,29	91,35	102,38		—
18,62	13,18	14,78	15,24	14,16	14,38	15,22	17,06	—	média
20,55	12,23	11,20	12,23	8,54	12,23	13,35	14,57	2,5 mg/Kg	
20,55	12,23	11,20	13,35	10,24	14,57	14,57	12,23		
22,38	13,35	10,24	12,23	9,36	13,35	13,35	13,35		
17,30	12,23	10,24	12,23	8,54	13,35	14,57	12,23		
20,55	13,35	11,20	11,20	9,36	13,35	13,35	12,23		
20,55	13,35	11,20	12,23	10,24	12,23	12,23	12,23		
121,88	76,74	65,28	73,47	56,26	79,08	81,42	76,84		—
20,31	12,79	10,88	12,24	9,33	13,18	13,57	12,80	—	média
20,55	14,57	12,23	11,20	17,30	14,57	17,30	17,30	5 mg/Kg	
20,55	14,57	11,20	12,23	17,30	14,57	14,57	18,86		
17,30	12,23	10,24	13,35	14,57	14,57	17,30	20,55		
20,55	12,23	10,24	14,57	12,23	12,23	17,30	17,30		
17,30	12,23	8,54	12,23	17,30	14,57	14,57	17,30		
20,55	10,24	8,54	12,23	14,57	14,57	15,88	17,30		
116,80	76,07	60,99	75,81	93,27	85,08	96,92	108,61		—
19,46	12,67	10,16	12,63	15,54	14,18	16,15	18,10	—	média
17,30	14,57	10,24	12,23	12,23	11,20	14,57	17,30	10 mg/Kg	
18,86	14,57	12,23	12,23	12,23	12,23	14,57	17,30		
18,86	12,23	10,24	13,35	13,35	12,23	14,57	17,30		
18,86	14,57	11,20	13,35	13,35	11,20	15,88	15,88		
18,86	15,88	10,24	12,23	14,57	12,23	14,57	17,30		
17,30	15,88	11,20	13,35	14,57	12,23	15,88	15,88		
110,04	87,70	65,35	76,74	80,30	71,32	90,04	100,96		—
18,34	14,61	10,89	12,79	13,38	11,88	15,00	16,82	—	média

GRÁFICO 5



**TABELA V-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com clorpromazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
-	2,31	9,08	5,50	3,58	3,16	5,24	4,24	2,23	1,25 mg/Kg
-	2,31	7,96	5,50	3,58	3,16	6,46	5,55	3,65	
+	0,94	9,08	5,50	4,89	3,16	6,46	4,24	2,23	
-	0,75	7,96	4,19	3,58	3,16	5,24	4,24	2,23	
-	0,75	6,74	5,50	3,58	4,38	3,93	5,55	2,23	
-	0,75	7,96	5,50	6,11	4,33	5,24	5,55	2,23	
-	5,93	48,78	31,69	25,32	21,40	32,57	29,37	14,80	= total
-	0,98	8,13	5,28	4,22	3,56	5,42	4,89	2,46	= média
+	0,94	9,08	8,87	7,23	9,19	7,58	6,77	4,96	2,5 mg/Kg
+	0,94	9,08	8,87	6,11	7,49	5,24	5,55	7,30	
+	2,77	7,96	9,83	7,23	8,37	6,46	6,77	6,18	
-	2,31	9,08	9,83	7,23	9,19	6,46	5,55	7,30	
+	0,94	7,96	8,87	8,26	8,37	6,46	6,77	7,30	
+	0,94	7,96	8,87	7,23	7,49	7,58	7,89	7,30	
+	4,22	51,12	55,14	43,29	50,19	39,78	39,30	40,34	= total
+	0,70	8,52	9,19	7,21	8,35	6,63	6,55	6,72	= média
+	0,94	6,74	7,84	8,26	0,43	5,24	2,82	2,23	5 mg/Kg
+	0,94	6,74	8,87	7,23	0,43	5,24	5,55	0,67	
-	2,31	9,08	9,83	6,11	3,16	5,24	2,82	1,02	
+	0,94	9,08	9,83	4,89	5,50	7,58	2,82	2,23	
-	2,31	9,08	11,53	7,23	0,43	5,24	5,55	2,23	
+	0,94	11,07	11,53	7,23	3,16	5,24	4,24	2,23	
-	0,86	51,79	59,43	40,95	13,11	33,78	23,80	8,57	= total
-	0,14	8,63	9,90	6,82	2,18	5,63	3,96	1,42	= média
-	2,31	6,74	9,83	7,23	5,50	8,61	5,55	2,23	10 mg/Kg
-	0,75	6,74	7,84	7,23	5,50	7,58	5,55	2,23	
-	0,75	9,08	9,83	6,11	4,33	7,58	5,55	2,23	
-	0,75	6,74	8,87	6,11	4,33	8,61	4,24	3,65	
-	0,75	5,43	9,83	7,23	3,16	7,58	5,55	2,23	
-	2,31	5,43	8,87	6,11	3,16	7,58	4,24	3,65	
-	7,62	40,16	55,07	40,02	26,08	47,54	30,68	16,22	= total
-	1,27	6,69	9,17	6,67	4,34	7,92	5,11	2,70	= média

**TABELA V-B**

Análise de variância dos resultados obtidos na Tabela V-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	129,39	3	43,13	24,78 *
Entre tempos .....	1.123,63	7	160,51	160,51 *
Interação tempo x dose .	272,54	21	12,97	12,97 *
Entre olhos (dose) .....	34,85	20	1,74	—
Interação olho x tempo (dose) .....	140,70	140	1,00	—
<b>TOTAL</b> .....	<b>1.701,11</b>	<b>191</b>	<b>8,90</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 6 — Animais tratados com a fluopromazina.**

A fluopromazina causou marcada hipotensão ocular desde a dose de 1,25 mg/Kg. A intensidade deste efeito variou com a dose utilizada, mostrando-se mais ativa, de acordo com o teste de Tuckey, a de 5 mg/Kg. A hipotensão manteve-se durante toda a experiência, como se pode depreender dos resultados dos testes de contraste expostos na Tabela XII.

O gráfico 6 e as Tabelas VI e VI-A mostram os resultados obtidos neste grupo de experiências e a Tabela VI-B a análise de variância desses resultados.

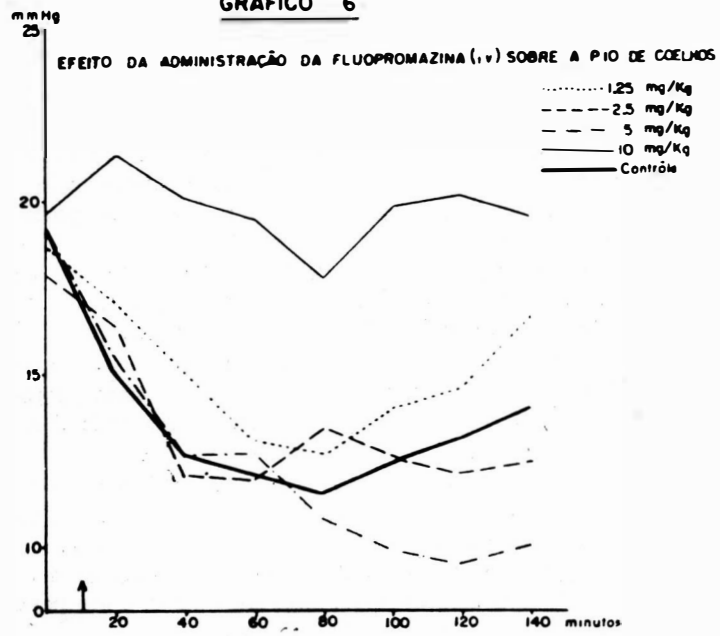
**TABELA VI**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de fluopromazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
20,55	17,30	14,57	12,23	12,23	13,35	14,57	15,88		1,25 mg/Kg
20,55	17,30	15,88	13,35	12,23	13,35	14,57	14,57		
17,30	17,30	14,57	12,23	12,23	13,35	14,57	17,30		
17,30	17,30	15,88	13,35	12,23	14,57	14,57	17,30		
17,30	17,30	14,57	13,35	13,35	14,57	14,57	17,30		
18,86	15,88	14,57	13,35	13,35	14,57	14,57	17,30		
111,86	102,38	90,04	77,86	75,62	83,76	87,42	99,65	— total	
18,64	17,06	15,00	12,97	12,60	13,96	14,57	16,60	— média	
17,30	17,30	12,23	11,20	14,57	12,23	12,23	12,23		2,5 mg/Kg
17,30	17,30	11,20	11,20	14,57	12,23	11,20	13,35		
17,30	15,88	12,23	11,20	13,35	12,23	12,23	12,23		
18,86	15,88	11,20	12,23	12,23	13,35	11,20	12,23		
18,86	15,88	13,35	13,35	12,23	12,23	12,23	12,23		
17,30	15,88	12,23	12,23	13,35	13,35	13,35	12,23		
106,92	98,12	72,44	71,41	80,39	75,62	72,44	74,50	— total	
17,82	16,35	12,07	11,90	13,38	12,60	12,07	12,41	— média	
18,86	17,30	14,57	12,23	10,24	9,36	10,24	8,54		5 mg/Kg
20,55	15,88	12,23	12,23	10,24	8,54	8,54	9,36		
18,86	14,57	12,23	12,23	11,20	10,24	10,24	9,36		
18,86	14,57	12,23	13,35	11,20	10,24	10,24	8,54		
18,86	15,88	12,23	13,35	11,20	10,24	8,54	8,54		
18,86	14,57	12,23	12,23	10,24	10,24	8,54	9,36		
114,85	92,77	75,72	75,62	64,32	58,86	56,34	53,70	— total	
19,14	15,46	12,62	12,60	10,72	9,81	9,39	8,95	— média	
20,55	14,57	12,23	11,20	11,20	11,20	12,23	14,57		10 mg/Kg
18,86	14,57	12,23	12,23	11,20	12,23	13,35	14,57		
20,55	14,57	12,23	12,23	11,20	13,35	13,35	14,57		
20,55	14,57	12,23	11,20	11,20	12,23	13,35	14,57		
17,30	17,30	13,35	12,23	12,23	13,35	13,35	12,23		
17,30	14,57	13,35	13,35	12,23	12,23	13,35	13,35		
115,11	90,15	75,62	72,44	69,26	74,59	78,98	83,86	— total	
19,18	15,02	12,60	12,07	11,54	12,43	13,16	13,97	— média	



**GRÁFICO 6**



(Continua n.o 2)

**TABELA VI-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com fluopromazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
1,25 mg/Kg	+ 0,94	- 4,01	- 5,50	- 7,23	- 5,50	- 6,46	- 5,55	- 3,65	
	+ 0,94	- 4,01	- 4,19	- 6,11	- 5,50	- 6,46	- 5,55	- 4,96	
	- 2,31	- 4,01	- 5,50	- 7,23	- 5,50	- 6,46	- 5,55	- 2,23	
	- 2,31	- 4,01	- 5,50	- 6,11	- 5,50	- 5,24	- 5,55	- 2,23	
	- 2,31	- 4,01	- 5,50	- 6,11	- 4,38	- 5,24	- 5,55	- 2,23	
	- 0,75	- 5,43	- 5,50	- 6,11	- 4,38	- 5,24	- 5,55	- 2,23	
	- 5,80	-25,48	-31,69	-38,90	-30,76	-35,10	-33,30	-17,53	= total
- 0,96	- 4,24	- 5,28	- 6,48	- 5,12	- 5,85	- 5,55	- 2,92	= média	
2,5 mg/Kg	- 2,31	- 4,01	- 7,84	- 8,26	- 3,16	- 7,58	- 7,89	- 7,30	
	- 2,31	- 4,01	- 8,87	- 8,26	- 3,16	- 7,58	- 8,92	- 6,18	
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 8,26	- 4,38	- 7,58	- 7,89	- 7,30	
	- 0,75	- 5,43	- 8,87	- 7,23	- 5,50	- 6,46	- 8,92	- 7,30	
	- 0,75	- 5,43	- 6,72	- 6,11	- 5,50	- 7,58	- 7,89	- 7,30	
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 7,23	- 4,38	- 6,46	- 6,77	- 7,30	
	-10,74	-29,74	-47,98	-45,35	-26,08	-43,24	-42,28	-42,68	= total
- 1,79	- 4,95	- 7,99	- 7,55	- 4,34	- 7,20	- 8,04	- 7,11	= média	
5 mg/Kg	- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 7,23	- 7,49	-10,45	- 9,88	-10,99	
	+ 0,94	- 5,43	- 7,84	- 7,23	- 7,49	-11,27	-11,58	-10,17	
	- 0,75	- 6,74	- 7,84	- 7,23	- 6,53	- 9,57	- 9,88	-10,17	
	- 0,75	- 6,74	- 7,84	- 6,11	- 6,53	- 9,57	- 9,88	-10,99	
	- 0,75	- 5,43	- 7,84	- 6,11	- 6,53	- 9,57	-11,58	-10,99	
	- 0,75	- 6,74	- 7,84	- 7,23	- 7,49	- 9,57	-11,58	-10,17	
	- 2,81	-35,09	-44,70	-41,14	-42,06	-60,00	-64,38	-63,48	= total
- 0,46	- 5,84	- 7,45	- 6,85	- 7,01	-10,00	-10,73	-10,58	= média	
10 mg/Kg	+ 0,94	- 6,74	- 7,84	- 8,26	- 6,53	- 8,61	- 7,89	- 4,96	
	- 0,75	- 6,74	- 7,84	- 7,23	- 6,53	- 7,58	- 6,77	- 4,96	
	+ 0,94	- 6,74	- 7,84	- 7,23	- 6,53	- 6,46	- 6,77	- 4,96	
	+ 0,94	- 6,74	- 7,84	- 8,26	- 6,53	- 7,58	- 6,77	- 4,96	
	- 2,31	- 4,01	- 6,72	- 7,23	- 5,50	- 6,46	- 6,77	- 7,30	
	- 2,31	- 6,74	- 6,72	- 6,11	- 5,50	- 7,58	- 6,77	- 6,18	
	- 2,55	-37,71	-44,80	-44,32	-37,12	-44,27	-41,74	-33,32	= total
- 0,42	- 6,28	- 7,46	- 7,38	- 6,18	- 7,37	- 6,95	- 5,55	= média	

**TABELA VI-B**

Análise de variância dos resultados da tabela VI-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	191,14	3	63,71	182,02 *
Entre tempos .....	838,13	7	119,87	164,20 *
Interação tempo x dose .	209,19	21	9,96	13,64 *
Entre olhos (dose) .....	7,16	20	0,35	—
Interação olho x tempo (dose) . . . . .	103,57	140	0,73	—
<b>TOTAL . . . . .</b>	<b>1.350,19</b>	<b>191</b>	<b>7,06</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 7 — Animais tratados com a acepromazina.**

Como os demais derivados da fenotiazina, a acepromazina provocou hipotensão ocular nas diversas posologias em que foi experimentada. Entretanto, esta substância mostrou comportamento um pouco diferente no que se refere às doses e à duração da hipotensão. A dose mais ativa foi a de 10 mg/Kg.

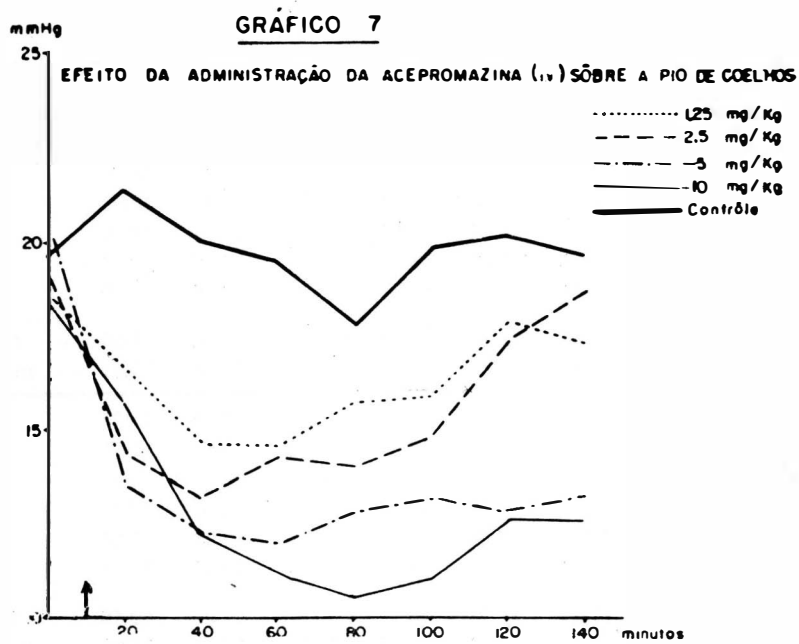
Os testes de contraste mostraram que, com a utilização de doses menores (1,25 e 2,50 mg/Kg), houve retorno da PIO aos níveis iniciais, aos 30 minutos de experiência com a menor dose e aos 140 minutos com o uso de 2,5 mg/Kg (Tabela XII). Somente com a dose de 1,25 mg/Kg a PIO voltou a cair discretamente após a sua recuperação aos 80 minutos, dando à curva pressora um aspecto bifásico.

O gráfico 7 e as Tabelas VII e VII-A apresentam os resultados obtidos com a acepromazina, e a Tabela VII-B a análise de variância.

**TABELA VII**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de acepromazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
20,55	17,30	15,88	14,57	15,88	15,88	17,30	17,30		1,25 mg/Kg
18,86	15,88	14,57	14,57	15,98	17,30	17,30	17,30		
18,86	17,30	14,57	14,57	15,89	15,88	17,30	17,30		
17,30	15,88	13,35	14,57	17,30	15,88	15,88	17,30		
18,86	17,30	14,57	14,57	14,57	15,88	17,30	17,30		
17,30	15,88	14,57	14,57	14,57	14,57	15,88	17,30		
111,73	99,54	87,51	87,42	94,08	95,39	100,96	103,80	— total	
18,62	16,59	14,58	14,57	15,68	15,89	17,82	17,30	— média	
17,30	15,88	13,35	14,57	14,57	15,88	17,30	18,86		2,5 mg/Kg
17,30	14,57	13,35	13,35	14,57	14,57	17,30	18,86		
18,86	14,57	14,57	14,57	14,57	15,88	17,30	18,86		
20,55	14,57	13,35	13,35	14,57	14,57	17,30	18,86		
20,55	13,35	12,23	14,57	13,35	14,57	17,30	18,86		
20,55	13,35	12,23	14,57	12,23	13,35	17,30	17,30		
115,11	86,29	79,08	84,98	83,85	88,82	103,80	111,60	— total	
19,18	14,38	13,18	14,16	13,97	14,80	17,30	18,60	— média	
22,38	17,30	14,57	11,20	12,23	14,57	10,24	13,35		5 mg/Kg
20,55	12,23	14,57	11,20	12,23	12,23	13,35	14,57		
22,38	12,23	10,24	14,57	12,23	13,35	13,35	14,57		
20,55	14,57	10,24	12,23	12,23	13,35	14,57	14,57		
17,30	13,35	12,23	11,20	14,57	13,35	12,23	11,20		
20,55	12,23	12,23	11,20	13,35	12,23	13,35	11,20		
123,71	81,91	74,08	71,60	76,44	79,08	77,09	79,46	— total	
20,61	13,65	12,34	11,93	12,80	13,18	12,84	13,24	— média	
17,30	17,30	12,23	11,20	10,24	10,24	9,36	8,54		10 mg/Kg
20,55	17,30	12,23	11,20	10,24	9,36	9,36	8,54		
18,86	14,57	12,23	11,20	10,24	11,20	13,35	14,57		
17,30	14,57	12,23	11,20	10,24	12,23	14,57	14,57		
18,86	14,57	12,23	11,20	11,20	11,20	14,57	14,57		
17,30	15,88	12,23	11,20	11,20	12,23	14,57	14,57		
110,17	94,19	73,38	67,20	63,36	66,46	75,78	75,36	— total	
18,36	15,69	12,23	11,20	10,56	11,07	12,63	12,56	— média	



**TABELA VII-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com acepromazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
1,25 mg/Kg	+ 0,94	- 4,01	- 2,77	- 4,89	- 1,85	- 3,98	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 1,85	- 2,51	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 4,89	- 1,85	- 3,98	- 2,82	- 2,23	
	- 2,31	- 5,43	- 6,72	- 4,89	- 0,43	- 3,98	- 4,24	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 3,98	- 2,82	- 2,23	
	- 2,31	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 5,24	- 4,24	- 2,23	
	- 5,93	-28,32	-31,49	-29,34	-12,20	-23,67	-19,76	-13,38	= total
- 0,98	- 4,72	- 5,25	- 4,89	- 2,05	- 3,94	- 3,29	- 2,23	= média	
2,5 mg/Kg	- 2,31	- 5,43	- 6,72	- 4,89	- 3,16	- 3,98	- 2,82	- 0,67	
	- 2,31	- 6,74	- 6,72	- 6,11	- 3,16	- 5,24	- 2,82	- 0,67	
	- 0,75	- 6,74	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 3,98	- 2,82	- 0,67	
	+ 0,94	- 6,74	- 6,72	- 6,11	- 3,16	- 5,24	- 2,82	- 0,67	
	+ 0,94	- 7,96	- 7,84	- 4,89	- 4,38	- 5,24	- 2,82	- 0,67	
	+ 0,94	- 7,96	- 7,84	- 4,89	- 5,00	- 6,46	- 2,82	- 2,23	
	- 2,55	-41,57	-41,34	-31,78	-22,52	-30,14	-16,92	- 5,58	= total
- 0,42	- 6,92	- 6,89	- 5,29	- 3,75	- 5,02	- 2,82	- 0,93	= média	
5 mg/Kg	+ 2,77	- 4,01	- 5,50	- 8,26	- 5,50	- 5,24	- 9,88	- 6,18	
	+ 0,94	- 9,08	- 5,50	- 8,26	- 5,50	- 7,58	- 6,77	- 4,96	
	+ 2,77	- 9,08	- 9,83	- 4,89	- 5,00	- 6,46	- 6,77	- 4,96	
	+ 0,94	- 6,74	- 9,83	- 7,23	- 5,50	- 6,46	- 5,55	- 4,96	
	- 2,31	- 7,96	- 7,84	- 8,26	- 3,16	- 6,46	- 7,89	- 8,33	
	+ 0,94	- 9,08	- 7,84	- 8,26	- 4,38	- 7,58	- 6,77	- 8,33	
	+ 6,05	-45,95	-46,34	-45,16	-29,54	-39,78	-43,63	-37,72	= total
+ 1,00	- 7,65	- 7,72	- 7,52	- 4,92	- 6,63	- 7,27	- 6,28	= média	
10 mg/Kg	- 2,31	- 4,01	- 7,84	- 8,26	- 7,49	- 9,57	-10,76	-10,99	
	+ 0,94	- 4,01	- 7,84	- 8,26	- 7,49	-10,45	-10,76	-10,99	
	- 0,75	- 6,74	- 7,84	- 8,26	- 7,49	- 8,61	- 6,77	- 4,96	
	- 2,31	- 6,74	- 7,84	- 8,26	- 7,49	- 7,58	- 5,55	- 4,96	
	- 0,75	- 6,74	- 7,84	- 8,26	- 6,53	- 8,61	- 5,55	- 4,96	
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 8,26	- 6,53	- 7,58	- 5,55	- 4,96	
	- 7,49	-33,67	-47,04	-49,56	-43,02	-52,40	-44,94	-41,82	= total
- 1,24	- 5,61	- 7,84	- 8,26	- 7,17	- 8,73	- 7,49	- 6,97	= média	

**TABELA VII-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela VII-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	336,93	3	112,31	415,96 *
Entre tempos .....	150,65	7	21,52	11,56 *
Interação tempo x dose .	809,24	21	38,53	20,71
Entre olhos (dose) ....	5,49	20	0,27	—
Interação olho x tempo (dose) .....	260,84	140	1,86	—
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.563,15</b>	<b>191</b>	<b>8,18</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 8 — Animais tratados com a levomepromazina.**

A hipotensão ocular perdurou durante todo o tempo da experiência, com a administração da levomepromazina (Tabela XI).

A aplicação de testes de contrastes (método de Tuckey) evidenciou que as doses de 1,25 mg/Kg e de 10,00 mg/Kg, produziram efeitos semelhantes e mais intensos que as demais.

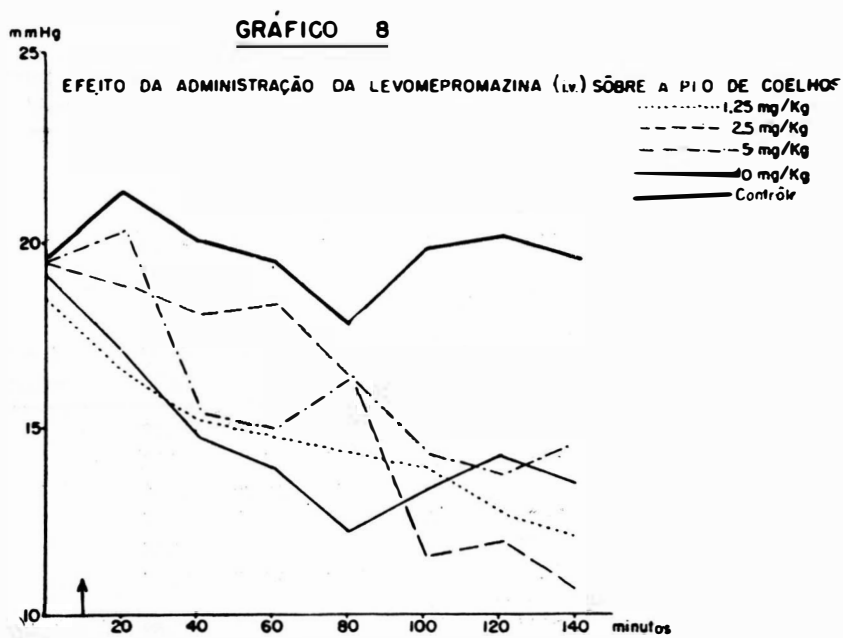
A Tabela VIII mostra os valores da PIO em mmHg e a Tabela VIII-A os mesmos resultados expressos como diferenças em relação às médias do lote A, sendo que a Tabela VIII-B apresenta a análise de variância destes resultados. As curvas hipotensoras obtidas com a levomepromazina podem ser examinadas no gráfico 8.

**TABELA VIII**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de levomepromazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
20,55	17,30	15,88	14,57	14,57	13,35	12,23	12,23		1,25 mg/Kg
18,86	15,88	14,57	14,57	13,35	13,35	12,23	11,20		
17,30	15,88	14,57	14,57	14,57	14,57	12,23	12,23		
18,86	17,30	15,88	14,57	14,57	14,57	13,35	12,23		
18,86	17,30	15,88	15,88	14,57	14,57	13,35	12,23		
17,30	15,88	14,57	14,57	14,57	13,35	13,35	12,23		
111,73	99,54	91,35	88,73	86,20	83,76	76,74	72,35	— total	
18,62	16,59	15,22	14,78	14,36	13,96	12,79	12,05	— média	
20,55	20,55	18,86	20,55	18,86	12,23	12,23	11,20		2,5 mg/Kg
20,55	20,55	17,30	17,30	17,30	12,23	12,23	10,24		
18,86	17,30	17,30	17,30	15,88	12,23	12,23	12,23		
17,30	17,30	18,86	17,30	14,57	11,20	10,24	10,24		
20,55	18,86	18,86	18,86	17,30	11,20	12,23	10,24		
18,86	18,86	17,30	18,86	14,57	10,24	12,23	10,24		
116,67	113,42	108,48	110,17	98,48	69,33	71,39	64,39	— total	
19,44	18,90	18,08	18,36	16,41	11,55	11,89	10,73	— média	
18,86	20,55	14,57	14,57	17,30	12,23	15,88	15,88		5 mg/Kg
17,30	20,55	15,88	14,57	17,30	14,57	14,57	15,88		
17,30	20,55	17,30	17,30	17,30	14,57	13,35	15,88		
20,55	22,38	14,57	14,57	14,57	14,57	13,35	13,35		
20,55	18,86	14,57	14,57	15,88	14,57	12,23	13,35		
22,38	18,86	15,88	14,57	15,88	15,88	13,35	13,35		
116,94	125,75	92,77	90,15	98,23	86,39	82,73	87,69	— total	
19,49	20,29	15,46	15,02	16,37	14,39	13,78	14,61	— média	
18,86	17,30	14,57	13,35	12,23	12,23	12,23	12,23		10 mg/Kg
18,86	15,88	14,57	12,23	12,23	12,23	14,57	12,23		
20,55	17,30	14,57	14,57	13,35	13,35	14,57	14,57		
20,55	15,88	14,57	14,57	12,23	14,57	14,57	14,57		
17,30	18,86	15,88	14,57	12,23	14,57	14,57	12,23		
18,86	17,30	14,57	14,57	11,20	13,55	14,57	12,23		
114,98	102,52	88,73	83,86	73,47	80,30	85,05	78,06	— total	
19,16	17,08	14,78	13,97	12,24	13,38	14,18	13,01	— média	





**TABELA VIII-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com levomepromazina por via venosa.

0 min. 20 min. 40 min. 60 min. 80 min. 100 min. 120 min. 140 min.								
+ 0,94	- 4,01	- 4,19	- 4,89	- 3,16	- 6,46	- 7,89	- 7,30	
- 0,75	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 4,38	- 6,46	- 7,89	- 8,33	
- 2,31	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 3,15	- 5,24	- 7,89	- 7,30	
- 0,75	- 4,01	- 4,19	- 4,89	- 3,16	- 5,24	- 6,77	- 7,30	
- 0,75	- 4,01	- 4,19	- 3,58	- 3,16	- 5,24	- 6,77	- 7,30	
- 2,31	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 6,46	- 6,77	- 7,30	
- 5,93	-28,32	-29,07	-28,03	-20,18	-35,10	-43,98	-44,83	= total
- 0,98	- 4,72	- 4,84	- 4,67	- 3,38	- 5,85	- 7,33	- 7,47	= média
+ 0,94	- 0,76	- 1,21	+ 1,09	+ 1,13	- 7,58	- 7,89	- 8,33	
+ 0,94	- 0,76	- 2,77	- 2,16	- 0,43	- 7,58	- 7,89	- 9,26	
- 0,75	- 4,01	- 2,77	- 2,16	- 1,85	- 7,58	- 7,89	- 7,30	
- 2,31	- 4,01	- 1,21	- 2,16	- 3,16	- 8,61	- 9,88	- 9,26	
+ 0,94	- 2,45	- 1,21	- 0,60	- 0,43	- 8,61	- 7,89	- 9,26	
- 0,75	- 2,45	- 2,77	- 0,60	- 3,16	- 9,57	- 7,89	- 9,26	
- 0,99	-14,44	-11,94	- 6,59	- 7,90	-49,53	-49,33	-52,67	= total
- 0,16	- 2,40	- 1,99	- 1,09	- 1,31	- 8,25	- 8,22	- 8,77	= média
- 0,75	- 0,76	- 5,50	- 4,89	- 0,43	- 7,58	- 4,24	- 3,65	
- 2,31	- 0,76	- 4,19	- 4,89	- 0,43	- 5,24	- 5,55	- 3,65	
- 2,31	- 0,76	- 2,77	- 2,16	- 0,43	- 5,24	- 6,77	- 3,65	
+ 0,94	+ 1,07	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 5,24	- 6,77	- 6,18	
+ 0,94	- 2,45	- 5,50	- 4,89	- 1,85	- 5,24	- 7,89	- 6,18	
+ 2,77	- 2,45	- 4,19	- 4,89	- 1,85	- 3,98	- 6,77	- 6,18	
- 0,72	- 6,11	-27,65	-26,61	- 8,15	-32,52	-37,99	-29,49	= total
- 0,12	- 1,01	- 4,60	- 4,43	- 1,35	- 5,42	- 6,33	- 4,91	= média
- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 6,11	- 5,50	- 7,58	- 7,89	- 7,30	
- 0,75	- 5,43	- 5,50	- 7,23	- 5,50	- 7,58	- 5,55	- 7,30	
+ 0,94	- 4,01	- 5,50	- 4,89	- 4,38	- 6,46	- 5,55	- 4,96	
+ 0,94	- 5,43	- 5,50	- 4,89	- 5,50	- 5,24	- 5,55	- 4,96	
- 2,31	- 2,45	- 4,19	- 4,89	- 5,50	- 5,24	- 5,55	- 7,30	
- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 4,89	- 6,53	- 6,46	- 5,55	- 7,30	
- 2,68	-25,34	-31,69	-32,90	-32,91	-38,56	-35,64	-39,12	= total
- 0,44	- 4,22	- 5,28	- 5,48	- 5,48	- 6,42	- 5,94	- 6,52	= média

**TABELA VIII-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela VIII-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	71,12	3	23,70	10,39 *
Entre tempos .....	894,97	7	127,85	103,10 *
Interação tempo x dose .	256,49	21	12,21	9,84 *
Entre olhos (dose) .....	45,60	20	2,28	—
Interação olho x tempo (dose) .....	173,83	140	1,24	—
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.442,01</b>	<b>191</b>	<b>7,54</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 9 — Animais tratados com a mepazina.**

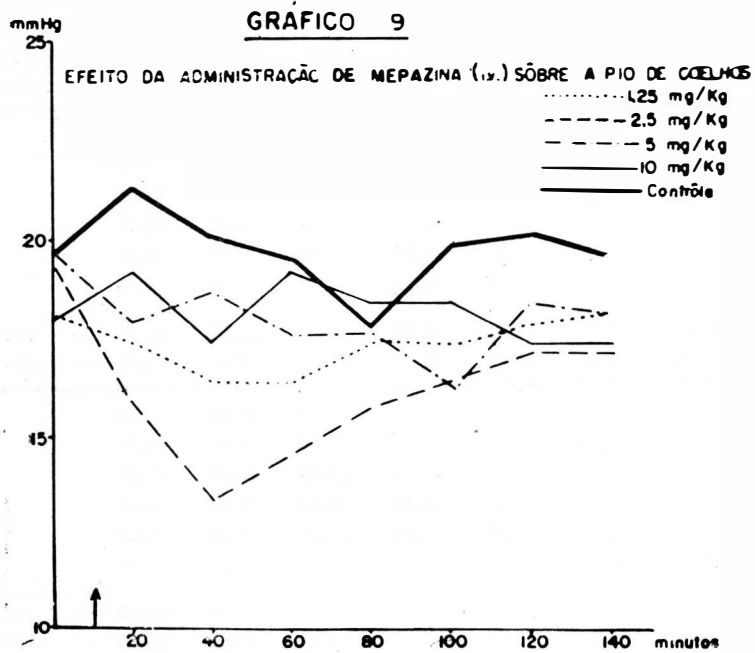
Ocorreram alterações variáveis da pressão intra-ocular, com a administração de mepazina, sendo que houve predomínio nítido da tendência hipotensora. Entretanto, seu comportamento não foi regular, tendo-se observado que as curvas de pressão intra-ocular apresentaram diversos aspectos. Assim, com as doses de 1,25 e 10,00 mg/Kg verificou-se hipotensão ocular seguida de breve fase de hipertensão, demonstrada pelos testes de contraste (Tabela XII), à qual sucedeu um novo abaixamento da PIO. Com a dose de 5 mg/Kg, a curva de pressão foi bifásica, não se observando, porém, hipertensão (Tabela XII). A dose mais ativa foi a de 2,5 mg/Kg, seguindo-se a de 1,25 mg/Kg. Quantidades maiores foram menos eficazes. O gráfico 9 e as Tabelas IX e IX-A apresentam os resultados destes lotes, e a Tabela IX-B a análise de variância.

**TABELA IX**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de mepazina, por via venosa.

**0 min. 20 min. 40 min. 60 min. 80 min. 100 min. 120 min. 140 min.**

18,86	17,30	17,30	17,30	18,86	17,30	18,86	18,86	1,25 mg/Kg
18,86	17,30	17,30	15,88	17,30	17,30	18,86	18,86	
18,86	18,86	15,88	17,30	18,86	17,30	17,30	18,86	
17,30	17,30	15,88	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30	
17,30	17,30	15,88	15,88	15,88	17,30	17,30	17,30	
17,30	15,88	15,88	14,57	15,88	17,30	17,30	17,30	
108,48	103,94	98,12	98,23	104,08	103,80	106,92	108,92	— total
18,08	17,32	16,35	16,37	17,34	17,30	17,82	18,08	— média
20,55	14,57	13,35	13,35	15,88	15,88	17,30	17,30	2,5 mg/Kg
20,55	15,88	13,35	14,57	14,57	17,30	17,30	17,30	
18,86	15,88	13,35	14,57	17,30	15,88	17,30	17,30	
18,86	17,30	13,35	14,57	15,88	15,88	15,88	17,30	
18,86	15,88	13,35	14,57	14,57	15,88	17,30	17,30	
18,86	14,57	13,35	15,88	15,88	17,30	17,30	15,88	
116,54	94,08	80,10	87,51	94,08	98,12	102,38	102,38	— total
19,42	15,68	13,35	14,58	15,68	16,35	17,06	17,06	— média
20,55	20,55	18,86	17,30	17,30	17,30	18,86	18,86	5 mg/Kg
18,86	17,30	20,55	17,30	18,86	15,88	18,86	18,86	
20,55	17,30	18,86	17,30	17,30	15,88	18,86	17,30	
18,86	17,30	17,30	17,30	18,86	15,88	17,30	18,86	
20,55	17,30	17,30	18,86	17,30	17,30	18,86	17,30	
18,86	17,30	18,86	17,30	15,88	15,88	17,30	17,30	
118,23	107,05	113,73	105,36	105,50	98,12	110,04	108,48	— total
19,70	17,84	18,62	17,56	17,53	16,35	18,34	18,08	— média
17,30	18,86	18,86	20,55	18,86	18,86	17,30	17,30	10 mg/Kg
15,88	17,30	17,30	18,86	17,30	17,30	17,30	15,88	
18,86	18,86	15,88	17,30	17,30	18,86	17,30	17,30	
18,86	20,55	15,88	18,86	17,30	17,30	17,30	17,30	
18,86	18,86	17,30	18,86	18,86	18,86	17,30	18,86	
17,30	20,55	18,86	20,55	20,55	18,86	17,30	17,30	
107,06	114,98	104,08	114,98	110,17	110,04	103,80	103,94	— total
17,84	19,16	17,34	19,16	18,36	18,34	17,30	17,32	— média



**TABELA IX-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com mepazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
1,25 mg/Kg	- 0,75	- 4,01	- 2,77	- 2,16	+ 1,13	- 2,51	- 1,26	- 0,67	
	- 0,75	- 4,01	- 2,77	- 3,58	- 0,43	- 2,51	- 1,26	- 0,67	
	- 0,75	- 2,45	- 4,19	- 2,16	+ 1,13	- 2,51	- 2,82	- 0,67	
	- 2,31	- 4,01	- 4,19	- 2,16	- 0,43	- 2,51	- 2,82	- 2,23	
	- 2,31	- 4,01	- 4,19	- 3,58	- 1,85	- 2,51	- 2,82	- 2,23	
	- 2,31	- 5,43	- 4,19	- 4,89	- 1,85	- 2,51	- 2,82	- 2,23	
	- 9,18	-23,92	-22,30	-18,53	- 2,30	-15,06	-13,80	- 8,70	= total
	- 1,53	- 3,98	- 3,71	- 3,08	- 0,38	- 2,51	- 2,30	- 1,45	= média
2,5 mg/Kg	+ 0,94	- 6,74	- 6,72	- 6,11	- 1,85	- 3,93	- 2,82	- 2,23	
	+ 0,94	- 5,43	- 6,72	- 4,89	- 3,16	- 2,51	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 5,43	- 6,72	- 4,49	- 0,43	- 3,93	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 6,72	- 4,89	- 1,85	- 3,93	- 4,24	- 2,23	
	- 0,75	- 5,43	- 6,72	- 4,89	- 3,16	- 3,93	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 6,74	- 6,72	- 3,58	- 1,85	- 2,51	- 2,82	- 3,65	
	- 1,12	-33,78	-40,32	-29,25	-12,30	-20,74	-18,34	-14,80	= total
	- 0,18	- 5,63	- 6,72	- 4,87	- 2,05	- 3,45	- 3,05	- 2,46	= média
5 mg/Kg	+ 0,94	- 0,76	- 1,21	- 2,16	- 0,43	- 2,51	- 1,26	- 0,67	
	- 0,75	- 4,01	+ 0,48	- 2,16	+ 1,13	- 3,93	- 1,26	- 0,67	
	+ 0,94	- 4,01	- 1,21	- 2,16	- 0,43	- 3,93	- 1,26	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 2,77	- 2,16	+ 1,13	-3,93	- 2,82	- 0,67	
	+ 0,94	- 4,01	- 2,77	- 0,60	- 0,43	- 2,51	- 1,26	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 1,21	- 2,16	- 1,85	- 3,93	- 2,82	- 2,23	
	+ 0,57	-20,81	- 8,69	-11,40	- 0,88	-20,74	-10,68	- 8,70	= total
	+ 0,09	- 3,46	- 1,44	- 1,90	- 0,14	- 3,45	- 1,78	- 1,45	= média
10 mg/Kg	- 2,31	- 2,45	- 1,21	+ 1,09	+ 1,13	- 0,95	- 2,82	- 2,23	
	- 3,73	- 4,01	- 2,77	- 0,60	- 0,43	- 2,51	- 2,82	- 3,65	
	- 0,75	- 2,45	- 4,19	- 2,16	- 0,43	- 0,95	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 0,76	- 4,19	- 0,60	- 0,43	- 2,51	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 2,45	- 2,77	- 0,60	+ 1,13	- 0,95	- 2,82	- 0,67	
	- 2,31	- 0,76	- 1,21	+ 1,09	+ 2,82	- 0,95	- 2,82	- 2,23	
	-10,60	-12,88	-16,34	- 1,78	+ 3,79	- 8,82	-16,92	-13,24	= total
	- 1,76	- 2,14	- 2,72	- 0,29	+ 0,63	- 1,47	- 2,82	- 2,20	= média

**TABELA IX-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela IX-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	117,00	3	39,00	14,11 *
Entre tempos .....	238,49	7	34,07	48,67 *
Interação tempo x dose .	143,96	21	6,85	9,73 *
Entre olhos (dose) .....	43,98	20	2,19	—
Interação olho x tempo (dose) .....	98,76	140	0,70	—
<b>TOTAL</b> .....	<b>642,19</b>	<b>191</b>	<b>3,36</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 10 — Animais tratados com a proclorperazina.**

As Tabelas X e X-A e o gráfico 10 relacionam os resultados obtidos com a administração de proclorperazina e a Tabela X-B evidencia que esta substância exerce efeito hipotensor. Os testes de contraste revelaram que os efeitos mais intensos foram obtidos com a administração de 5 mg/Kg e que o abaixamento da PIO perdurou por mais de 130 minutos.

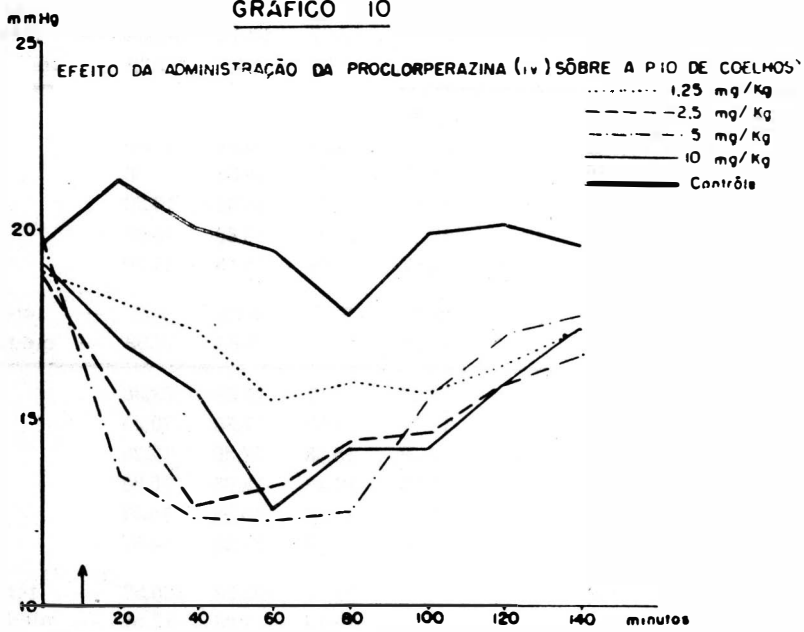
**TABELA X**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de proclorperazina, por via venosa.

0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.		
18,86	18,86	17,30	15,88	14,57	15,88	15,88	17,30		1,25 mg/Kg
17,30	17,30	17,30	15,88	15,88	15,88	15,88	17,30		
20,55	18,86	17,30	15,88	17,30	15,88	17,30	17,30		
20,55	18,86	17,30	14,57	15,88	15,88	17,30	18,86		
18,86	17,30	17,30	15,88	15,88	15,88	15,88	17,30		
17,30	17,30	17,30	14,57	15,88	14,57	15,88	15,88		
113,42	108,48	103,80	92,66	95,39	93,97	98,12	103,94	— total	
18,90	18,08	17,30	15,44	15,89	15,66	16,35	17,32	— média	
20,55	18,86	12,23	12,23	15,88	14,57	15,88	15,88		2,5 mg/Kg
20,55	17,30	12,23	12,23	14,57	13,35	15,88	17,30		
17,30	15,88	12,23	13,35	14,57	14,57	15,88	15,88		
17,30	14,57	12,23	14,57	13,35	13,35	15,88	17,30		
18,86	14,57	12,23	13,35	13,35	15,88	15,88	15,88		
18,86	12,23	14,57	13,35	14,57	15,88	15,88	17,30		
113,42	93,41	75,72	79,08	86,29	87,60	95,28	99,54	— total	
18,90	15,56	12,62	13,18	14,38	14,60	15,88	16,59	— média	
20,55	15,88	11,20	12,23	14,57	14,57	15,88	22,38		5 mg/Kg
17,30	15,88	12,23	12,23	14,57	14,57	17,30	20,55		
20,55	12,23	12,23	12,23	12,23	15,88	17,30	17,30		
17,30	12,23	14,57	12,23	11,20	17,30	18,86	15,88		
22,38	11,20	12,23	12,23	11,20	14,57	15,88	14,57		
20,55	13,35	11,20	12,23	11,20	15,88	17,30	14,57		
118,63	80,77	73,66	73,38	74,97	92,77	102,52	105,52	— total	
19,77	13,46	12,27	12,23	12,49	15,46	17,08	17,54	— média	
17,30	18,86	14,57	12,23	14,57	14,57	15,88	17,30		10 mg/Kg
18,86	17,30	14,57	12,23	14,57	14,57	15,88	17,30		
18,86	17,30	14,57	12,23	13,35	14,57	15,88	17,30		
20,55	15,88	17,30	12,23	13,35	13,35	15,88	17,30		
20,55	17,30	15,88	12,23	14,57	13,35	15,88	17,30		
18,86	15,88	17,30	14,57	14,57	14,57	15,88	17,30		
114,98	102,52	94,19	75,72	84,98	84,98	95,28	103,80	— total	
19,16	17,08	15,69	12,62	14,16	14,16	15,88	17,30	— média	



GRÁFICO 10



**TABELA X-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com proclorperazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
	- 0,75	- 2,45	- 2,77	- 3,58	- 3,16	- 3,93	- 4,24	- 2,23	
	- 2,31	- 4,01	- 2,77	- 3,58	- 1,45	- 3,93	- 4,24	- 2,23	
	+ 0,94	- 2,45	- 2,77	- 3,58	- 0,43	- 3,93	- 2,82	- 2,23	
	+ 0,94	- 2,45	- 2,77	- 3,58	- 1,85	- 3,93	- 2,82	- 0,67	
	- 0,75	- 4,01	- 2,77	- 3,58	- 1,85	- 3,93	- 4,24	- 2,23	
	- 2,31	- 4,01	- 2,77	- 4,89	- 1,85	- 5,24	- 4,24	- 3,65	
	- 4,24	-19,38	-16,62	-22,79	-10,99	-24,89	-22,60	-13,24	= total
	- 0,70	- 3,23	- 2,77	- 4,01	- 1,83	- 4,14	- 3,76	- 2,20	= média
	+ 0,94	- 2,45	- 7,84	- 7,23	- 1,85	- 5,24	- 4,24	- 3,65	
	+ 0,94	- 4,01	- 7,84	- 7,23	- 3,16	- 6,46	- 4,24	- 2,23	
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 6,11	- 3,16	- 5,24	- 4,24	- 3,65	
	- 2,31	- 6,74	- 7,84	- 4,89	- 4,38	- 6,46	- 4,24	- 2,23	
	- 0,75	- 6,74	- 7,84	- 6,11	- 4,38	- 3,93	- 4,24	- 3,65	
	- 0,75	- 9,08	- 5,50	- 6,11	- 3,16	- 3,93	- 4,24	- 2,23	
	- 4,24	-34,45	-44,70	-37,68	-20,09	-31,26	-25,44	-17,64	= total
	- 0,70	- 5,74	- 7,45	- 6,28	- 3,34	- 5,21	- 4,24	- 2,94	= média
	+ 0,94	- 5,43	- 8,87	- 7,23	- 3,16	- 5,24	- 4,24	+ 2,85	
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 7,23	- 3,16	- 5,24	- 2,82	+ 1,02	
	+ 0,94	- 9,08	- 7,84	- 7,23	- 5,50	- 3,93	- 2,82	- 2,23	
	- 2,31	- 9,08	- 5,50	- 7,23	- 6,53	- 2,51	- 1,26	- 3,65	
	+ 2,77	-10,11	- 7,84	- 7,23	- 6,53	- 5,24	- 4,24	- 4,96	
	+ 0,94	- 7,96	- 8,87	- 7,23	- 6,53	- 3,93	- 2,82	- 4,96	
	+ 0,97	-47,09	-46,76	-43,38	-31,41	-26,09	-18,20	-11,93	= total
	+ 0,16	- 7,84	- 7,79	- 7,23	- 5,23	- 4,34	- 3,03	- 1,98	= média
	- 2,31	- 2,45	- 5,50	- 7,23	- 3,16	- 5,24	- 4,24	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 7,23	- 3,16	- 5,24	- 4,24	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 5,50	- 7,23	- 4,38	- 5,24	- 4,24	- 2,23	
	+ 0,94	- 5,43	- 2,77	- 7,23	- 4,38	- 6,46	- 4,24	- 2,23	
	+ 0,94	- 4,01	- 4,19	- 7,23	- 3,16	- 6,46	- 4,24	- 2,23	
	- 0,75	- 5,43	- 2,77	- 4,89	- 3,16	- 5,24	- 4,24	- 2,23	
	- 2,68	-25,34	-26,23	-41,04	-21,40	-33,88	-25,44	-13,38	= total
	- 0,44	- 4,22	- 4,37	- 6,84	- 3,56	- 5,64	- 4,24	- 2,23	= média

**TABELA X-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela X-A.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	101,01	3	33,67	30,06 *
Entre tempos .....	594,97	7	84,99	53,11 *
Interação tempo x dose .	177,36	21	8,44	5,27 *
Entre olhos (dose) .....	22,47	20	1,12	—
Interação olho x tempo (dose) .....	224,79	140	1,60	—
<b>TOTAL</b> .....	<b>1.120,60</b>	<b>191</b>	<b>5,86</b>	

\* Significante para 5%.

**Lote 11 — Animais tratados com a perfenazina.**

Esta droga atuou de maneira semelhante à da mepazina, pois a hipotensão se manifestou irregularmente. Com o uso de 1,25 mg/Kg a hipotensão foi bifásica, ocorrendo um curto período intermediário de discreta hipertensão (Tabela XII); fenômeno semelhante ocorreu quando se administraram 2,5 mg/Kg, sendo que neste caso não houve hipertensão e tão somente volta aos valores iniciais, aos 80 minutos da experiência (Tabela XII). Com 5 mg/Kg foi observada uma curva tensional mais irregular, havendo inicialmente hipotensão, seguida de recuperação (aos 100 minutos) e depois nova queda da PIO sucedida de leve hipertensão (Tabela XII). A dose mais ativa foi a de 10 mg/Kg, a qual produziu abaixamento da PIO por mais de 130 minutos.

As Tabelas XI e XI-A e o gráfico 11 mostram os resultados obtidos neste lote, e a Tabela XI-B a análise de variância.

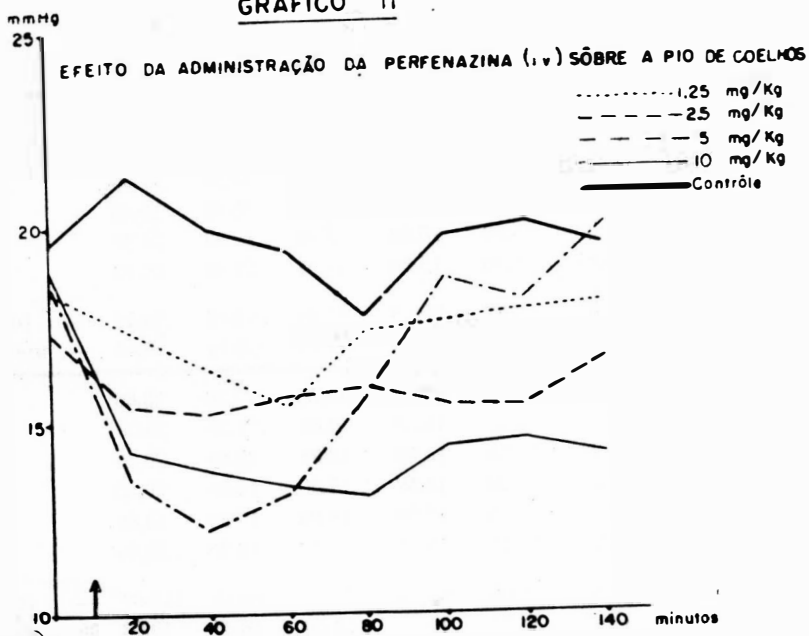
**TABELA XI**

Valores da pressão intra-ocular (mmHg) em coelhos tratados com diversas doses de perfenazina, por via venosa.

0 min. 20 min. 40 min. 60 min. 80 min. 100 min. 120 min. 140 min.

20,55	17,30	17,30	15,88	17,30	17,30	18,86	18,86		
17,30	17,30	17,30	14,57	17,30	15,88	17,30	18,86		
18,86	17,30	15,88	15,88	17,30	17,30	17,30	18,86		
17,30	17,30	15,88	15,88	17,30	18,86	17,30	17,30		
18,86	17,30	15,88	15,88	17,30	17,30	17,30	17,30		
17,30	17,30	15,88	14,57	17,30	18,86	18,86	17,30		
110,17	103,80	98,12	92,66	103,80	105,50	106,92	108,48	—	total
18,36	17,30	16,35	15,44	17,30	17,58	17,82	18,08	—	média
17,30	14,57	15,88	15,88	15,8	15,88	14,57	15,88		
17,30	14,57	14,57	15,88	15,88	15,88	15,88	17,30		
17,30	14,57	14,57	15,88	15,88	15,88	14,57	17,30		
17,30	15,88	15,88	14,57	15,88	14,57	15,88	15,88		
17,30	15,88	15,88	15,88	15,88	15,88	15,88	15,88		
17,30	17,30	14,57	15,88	15,88	14,57	15,88	17,30		
103,80	92,77	91,35	93,97	95,8	92,66	92,66	99,54	—	total
17,30	15,46	15,22	15,66	15,98	15,44	15,44	16,59	—	média
18,86	13,35	12,23	14,57	14,57	18,86	17,30	18,86		
20,55	12,23	12,23	13,35	15,88	18,86	17,30	20,55		
18,86	13,35	12,23	13,35	15,88	18,86	18,86	20,55		
17,30	13,35	12,23	12,23	14,57	17,30	18,86	20,55		
17,30	15,88	12,23	13,35	17,30	18,86	17,30	18,86		
18,86	13,35	12,23	13,35	15,88	18,86	18,86	20,55		
111,73	81,51	73,38	79,08	94,08	111,60	108,48	119,92	—	total
18,64	13,58	12,23	13,18	15,68	18,60	18,08	19,98	—	média
18,86	14,57	13,35	12,23	12,23	14,57	14,57	13,35		
17,30	13,35	12,23	12,23	13,35	14,57	14,57	13,35		
17,30	14,57	14,57	13,35	13,35	14,57	14,57	14,57		
20,55	13,35	13,35	13,35	12,23	13,35	14,57	14,57		
20,55	14,57	14,57	14,57	13,35	14,57	14,57	14,57		
18,86	14,57	14,57	14,57	14,57	14,57	14,57	14,57		
113,42	84,98	82,64	80,30	79,83	82,20	87,42	84,98	—	total
18,90	14,16	13,77	13,38	13,13	14,36	14,57	14,16	—	média

GRAFICO II



**TABELA XI-A**

Valores da pressão intra-ocular (expressos como diferenças em relação às médias do grupo controle) em animais tratados com perfenazina, por via venosa.

	0 min.	20 min.	40 min.	60 min.	80 min.	100 min.	120 min.	140 min.	
1,25 mg/Kg	+ 0,94	- 4,01	- 2,77	- 3,58	- 0,43	- 2,51	- 1,26	- 0,67	
	- 2,31	- 4,01	- 2,77	- 4,89	- 0,43	- 3,93	- 2,82	- 0,67	
	-- 0,75	- 4,01	- 4,19	- 3,58	- 0,43	- 2,51	- 2,82	- 0,67	
	- 2,31	- 4,01	- 4,19	- 3,58	- 0,43	- 0,95	- 2,82	- 2,23	
	- 0,75	- 4,01	- 4,19	- 3,58	- 0,43	- 2,51	- 2,82	- 2,23	
	- 2,31	- 4,01	- 4,19	- 4,89	- 0,43	- 0,95	- 1,26	- 2,23	
	- 7,49	-24,06	-22,30	-24,10	- 2,59	-13,36	-13,80	- 8,70	= total
	- 1,24	- 4,01	- 3,71	- 4,01	- 0,43	- 2,22	- 2,30	- 1,45	= média
2,5 mg/Kg	- 2,31	- 6,74	- 4,19	- 3,58	- 1,85	- 3,93	- 5,55	- 3,65	
	- 2,31	- 6,74	- 5,50	- 3,58	- 1,85	- 3,93	- 4,24	- 2,23	
	- 2,31	- 6,74	- 5,50	- 3,58	- 1,85	- 3,93	- 5,55	- 2,23	
	- 2,31	- 5,43	- 4,19	- 4,89	- 1,85	- 5,24	- 4,24	- 3,65	
	- 2,31	- 5,43	- 4,19	- 3,58	- 1,85	- 3,93	- 4,24	- 3,65	
	- 2,31	- 4,01	- 5,50	- 3,58	- 1,85	- 5,24	- 4,24	- 2,23	
	-13,86	-35,09	-29,07	-22,79	-11,10	-26,20	-28,06	-17,64	= total
	- 2,31	- 5,84	- 4,85	- 3,79	- 1,85	- 4,36	- 4,67	- 2,94	= média
5 mg/Kg	- 0,75	- 7,96	- 7,84	- 4,89	- 3,16	- 0,95	- 2,82	- 0,67	
	+ 0,94	- 9,08	- 7,84	- 6,11	- 1,85	- 0,95	- 2,82	+ 1,02	
	- 0,75	- 7,96	- 7,84	- 6,11	- 1,85	- 0,95	- 1,26	+ 1,02	
	- 2,31	- 7,96	- 7,84	- 7,23	- 3,16	- 2,51	- 1,26	+ 1,02	
	- 2,31	- 5,43	- 7,84	- 6,11	- 0,43	- 0,95	- 2,82	- 0,67	
	- 0,75	- 7,96	- 7,84	- 7,23	- 1,85	- 0,95	- 1,26	+ 1,02	
	- 5,93	-46,35	-47,04	-37,68	-12,30	- 7,26	-12,24	+ 2,74	= total
	- 0,98	- 7,72	- 7,84	- 6,28	- 2,05	- 1,21	- 2,04	+ 0,45	= média
10 mg/Kg	- 0,75	- 6,74	- 6,72	- 7,23	- 5,50	- 5,24	- 5,55	- 6,18	
	- 2,31	- 7,96	- 7,84	- 7,23	- 4,38	- 5,24	- 5,55	- 6,18	
	- 2,31	- 6,74	- 5,50	- 6,11	- 4,38	- 5,24	- 5,55	- 4,96	
	+ 0,94	- 7,96	- 6,72	- 6,11	- 5,50	- 6,46	- 5,55	- 4,96	
	+ 0,94	- 6,74	- 5,50	- 4,89	- 4,38	- 5,24	- 5,55	- 4,96	
	- 0,75	- 6,74	- 5,50	- 4,89	- 3,16	- 5,24	- 5,55	- 4,96	
	- 4,24	-42,88	-37,78	-36,46	-27,30	-32,66	-33,30	-32,20	= total
	- 0,70	- 7,14	- 6,29	- 6,07	- 4,55	- 5,44	- 5,55	- 5,36	= média

**TABELA XI-B**

Análise de variância dos resultados da Tabela XI-A

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F
Entre doses .....	181,42	3	60,47	64,32 *
Entre tempos .....	523,09	7	74,72	118,60 *
Interação tempo x dose .	248,59	21	11,83	18,77 *
Entre olhos (dose) .....	18,98	20	0,94	—
Interação olho x tempo (dose) .....	88,58	140	0,63	—
<b>TOTAL .....</b>	<b>1.060,66</b>	<b>191</b>	<b>5,55</b>	

\* Significante para 5%.

#### IV — RESULTADOS OBTIDOS COM A APLICAÇÃO DO MÉTODO DE TUCKEY

O teste de contraste de Tuckey foi utilizado com duas finalidades: 1) para verificar a significância das diferenças observadas entre as medidas da PIO nos diversos tempos, em relação aos valores iniciais (tempo 0) e 2) para verificar a existência de diferenças significantes entre as várias doses de uma mesma droga.


1 — A Tabela XII relaciona os resultados obtidos com a comparação dos valores da PIO, nos diversos tempos de experiência, com as medidas iniciais, antes de qualquer tratamento.


Em relação às drogas — promazina, prometazina, trimeprazina, dietazina, cloropromazina, fluopromazina e proclorperazina — o referido teste de contraste revelou que todas as medidas da PIO, obtidas após o trata-


**TABELA XII**

Experiências realizadas com derivados da fenotiazina e relativas à pressão intra-ocular. Teste de contraste (Tuckey) entre os diversos tempos de experiência e os valores iniciais de pressão intra-ocular.

DROGA	Dose mg/Kg	T <sub>20</sub>	T <sub>40</sub>	T <sub>60</sub>	T <sub>80</sub>	T <sub>100</sub>	T <sub>120</sub>	T <sub>140</sub>
Promazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Prometazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Trimeprazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Dietazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Cloropromazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Fluopromazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Acepromazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Levomepromazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Mepazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Proclorperazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							
Perfenazina	1,25							
	2,50							
	5,00							
	10,00							

 Valores de PIO significativamente mais baixos que os iniciais (hipotensão ocular)

 Valores de PIO significativamente mais elevados que os iniciais (hipertensão ocular)

 Valores de PIO que não diferiram significativamente dos iniciais.



mento com as mencionadas substâncias, foram significativamente menores que os valores iniciais. Resultados diferentes foram verificados com o uso da acepromazina, da mepazina e da perfenazina.

No lote 7, que recebeu a acepromazina, os valores da PIO, nos tempos de 80 minutos, para a dose de 1,25 mg/Kg e de 140 minutos para a dose de 2,5 mg/Kg, não foram significativamente diferentes em relação aos valores iniciais, enquanto todos os demais valores obtidos com esta substância o foram.

O grupo de animais que recebeu mepazina (lote 9) mostrou os seguintes resultados:

a) os valores da PIO aos 80 minutos, com as doses de 1,25 e 10,00 mg/Kg, e aos 60 minutos com a de 10,00 mg/Kg, mostraram-se significativamente mais elevados que os correspondentes ao tempo inicial ( $T_0$ );

b) os valores da PIO aos 20 e 100 minutos (com a dose de 10,00 mg/Kg), aos 80 minutos com a dose de 5 mg/Kg e aos 140 minutos com a de 1,25 mg/Kg não se mostraram diferentes de  $T_0$ ;

c) todas as demais medidas da PIO foram significativamente inferiores às obtidas em  $T_0$ .

No lote 11, que recebeu perfenazina, os seguintes resultados foram observados:

a) os valores correspondentes ao tempo de 80 minutos, com a dose de 1,25 mg/Kg e ao de 140 minutos com a de 5 mg/Kg, foram mais elevados ( $P < 0,05$ ) que os valores de  $T_0$ ;

b) os valores correspondentes ao tempo de 80 minutos, com a dose de 2,5 mg/Kg, ao de 100 minutos com a de 5 mg/Kg e ao de 140 minutos com 1,25 mg/Kg não diferiram ( $P > 0,05$ ) dos valores iniciais;

c) todos os demais valores da PIO foram mais baixos que os obtidos em  $T_0$  ( $P < 0,05$ ).

2 — Por outro lado, o teste de Tuckey, aplicado às várias doses de uma mesma droga, mostrou que todas elas foram diferentes ( $P < 0,05$ ) e produziram hipotensão ( $P < 0,05$ ), apesar da ocorrência, com algumas dessas drogas, de breves períodos de hipertensão ocular em determinados tempos.

## V — RESULTADOS OBTIDOS COM A APLICAÇÃO DO MÉTODO DE SCHEFFÉ

O método de Scheffé foi utilizado para comparar o efeito hipotensor global de diferentes drogas ou grupos de drogas, sendo os seguintes os resultados obtidos:

a) a mepazina, a proclorperazina e a perfenazina mostraram menor efeito hipotensor que as demais drogas estudadas ( $P < 0,05$ ); sendo a mepazina menos hipotensora que as outras duas;

b) a prometazina, a trimeprazina, a cloropromazina e a fluopromazina foram mais hipotensoras que a promazina, dietazina, acepromazina e levomepromazina ( $P < 0.05$ );

c) não foram constatadas diferenças entre os efeitos hipotensores da cloropromazina e da fluopromazina, quando testadas contra a prometazina e a trimeprazina ( $P > 0.05$ ).

## D I S C U S S Ã O

O estudo do efeito de drogas sobre a pressão intra-ocular, quando se utiliza a medida tonométrica, exige cuidados especiais no planejamento e na apreciação dos resultados. De fato, as variações individuais, a dificuldade das medidas devido à movimentação inevitável do animal apenas sujeito a uma anestesia tópica, assim como as próprias limitações da tonometria, podem levar a resultados irregulares e dificultar a avaliação dos efeitos das drogas administradas. Deve ser considerada, ainda, a possibilidade de compressão da câmara anterior durante a tonometria causando maior escoamento do humor aquoso e conseqüente diminuição da PIO.

Em pesquisas anteriores, quando foram iniciadas as experiências sobre o efeito de drogas na PIO, as medidas foram efetuadas com o tonômetro eletrônico. No entanto, foi dada preferência ao tonômetro de Schiötz porque, além de propiciar a obtenção de resultados equivalentes aos obtidos com o tonômetro eletrônico, é de aplicação muito mais simples. Além disto HEUSCHER & FLOCKS (1960) e MAGALHÃES (1963) também admitem que o tonômetro de Schiötz melhor se aplica aos estudos realizados em coelhos.

Por outro lado, convém salientar que a tonometria oferece vantagens, em estudos deste gênero, sobre a manometria direta. Com este último método, é praticada a punção da câmara anterior, implica na necessidade absoluta da aplicação de anestesia geral, e esta é capaz, por si, de influir nos resultados. Aliás, esta influência de agentes anestésicos já foi verificada em outras oportunidades. MAGALHÃES (1963) observou um efeito sinérgico entre o pentobarbital sódico e a solução hipertônica de uréia. RAMOS e col. (1963) mostraram que esse barbitúrico potencia o efeito hipotensor ocular do humor aquoso administrado por via venosa. Além disso, a manometria direta pode ainda causar um aumento reflexo do tono ocular por irritação da íris (WISTRAND, 1958), crescendo-se ainda o fato desse procedimento lesar a córnea do animal impedindo ou dificultando a posterior utilização do mesmo.

A compressão demasiada da câmara anterior pelo tonômetro pode ser atenuada por meio de medidas efetuadas cuidadosamente e sempre pela mesma pessoa. No entanto, mesmo nestas circunstâncias, as variações nas

medidas são relativamente grandes e exigem não só tratamento estatístico, mas também obrigam ao confronto dos resultados obtidos nos animais tratados com um controle apropriado que não tenha recebido qualquer droga, a não ser o anestésico local em aplicação tópica na córnea.

Pelas razões acima enumeradas é que o primeiro lote de animais, deste trabalho, constituiu-se de um grupo que apenas foi submetido à instilação de anestésico local na córnea e no qual foram realizadas medidas sucessivas da PIO, a fim de se avaliar quais as variações do tono ocular no decorrer da experimentação e quais as diferenças individuais que poderiam manifestar-se. Convém lembrar que, embora os dois olhos de um mesmo animal se comportem paralelamente, eles nem sempre apresentam a mesma PIO. Por isto, julgou-se mais satisfatório trabalhar com os valores obtidos em cada olho e não com a média da PIO em um determinado animal, pois, desta forma, pode-se ter uma avaliação mais exata das variações existentes entre as observações.

A apreciação estatística dos resultados do grupo controle (Lote A), mostrou que as medidas não variaram significativamente no tempo. Aliás, fato semelhante havia sido constatado por MAGALHÃES (1963) e RAMOS e col. (1963). Entretanto, foi verificada variação significativa entre as diversas observações, mostrando, desse modo, que diferenças "entre olhos" contribuem de maneira marcada para a diversidade das medidas da PIO encontradas no lote controle.

É oportuno salientar que, embora a variação "entre tempos" no lote controle não fosse significativa, o valor de  $F$  esteve muito próximo ao do  $F$  crítico, expresso na Tabela de Snedecor. Assim, o  $F$  encontrado foi 2,08, enquanto que o  $F$  crítico era 2,11. Se o nível de probabilidade considerado fosse de 1%, a variação "entre tempos" teria sido considerada significativa. Em vista desses fatos, resolveu-se avaliar a ação hipotensora das drogas em estudo através dos valores da PIO expressos como diferenças em relação aos valores médios do lote controle, procurando-se, desse modo, afastar as variações atribuíveis às condições basais da experimentação para poder afirmar que as variações "entre tempos" obtidas nos lotes tratados se devem à ação das drogas administradas. Tal intento foi plenamente alcançado, como se pode verificar da comparação entre as Tabelas A-1 e B. Na primeira, pode-se observar que as variações "entre olhos" foram altamente significantes, enquanto que na segunda o quadrado médio dessa fonte de variação atingiu valores mínimos. Ao contrário, depreende-se facilmente, da Tabela B, que as variações observadas nas experiências dependeram quase totalmente das variações "entre-drogas", "entre doses" e "entre tempos", que refletem, em última análise, a influência das drogas administradas.

Pelos resultados apresentados verifica-se que todas as substâncias estudadas produziram diminuição do tono oftálmico por mais de 130 minutos;

no entanto, puderam ser observadas diferenças de comportamento entre as diversas drogas.

A mepazina, a proclorperazina e a perfenazina mostraram-se muito menos ativas que os demais compostos experimentados. A observação da estrutura química destas substâncias revela que as mesmas apresentam, em comum, núcleos heterocíclicos na cadeia lateral apenas à fenotiazina, sugerindo, dessa maneira, uma relação entre estrutura química e atividade farmacológica. Parece, pelo acima exposto, que a presença de radicais heterocíclicos em compostos fenotiazínicos diminui a atividade hipotensora ocular da droga.

Paralelamente, foi observada uma grande atividade hipotensora dos derivados halogenados da fenotiazina, como a fluopromazina e a cloropromazina, sugerindo que a halogenação dos compostos fenotiazínicos aumenta os seus efeitos hipotensores oculares. Aliás esta sugestão é corroborada pelo fato de que, entre os derivados menos potentes portadores de núcleos heterocíclicos, os mais ativos são os que também apresentam cloro em suas moléculas.

Fenômeno de difícil explicação é a inexistência de relações definidas entre dose e efeito, nas experiências realizadas. Somente com a acepromazina é que foi observado aumento do efeito hipotensor ocular em correspondência com o aumento da posologia. Com as demais substâncias não houve essa correspondência, notando-se, mesmo, apreciável irregularidade. De maneira geral, os efeitos foram aumentando até determinada dose — na maioria das drogas com 5,00 mg/Kg e, para a cloropromazina com 2,50 mg/Kg — e depois diminuíram significativamente com o uso de posologia maior.

Os resultados obtidos confirmam os trabalhos anteriormente citados sobre o efeito da cloropromazina na pressão intra-ocular, mostrando, outrossim, a atividade hipotensora ocular de outros derivados da fenotiazina que ainda não haviam sido ensaiados.

A finalidade do presente trabalho não foi a de estudar o mecanismo de ação das substâncias utilizadas; no entanto, algumas considerações devem ser feitas para melhor compreensão da atividade hipotensora ocular destes compostos.

Certos fatos sugerem que os derivados da fenotiazina exercem efeitos na pressão intra-ocular por atuarem no sistema nervoso central. Assim, CONSTANT & BECKER (1956) e PAUL & LEOPOLD (1956) observaram que a cloropromazina, administrada tópicamente no globo ocular, foi incapaz de produzir diminuição da PIO. Estes resultados foram confirmados por observações de RAMOS & RAMOS (não publicadas) segundo as quais a cloropromazina só provoca, quando instilada na córnea ou no saco conjuntival, uma discreta diminuição da PIO se houver manifestação conco-

mitante de efeitos gerais. ZOLOG & POPESCU (1958) sugeriram um sítio hipotalâmico de ação da clorpromazina, relacionado com a sua atividade hipotensora ocular, pois observaram que esta droga impede a hipertensão ocular produzida pela injeção subconjuntival de cloreto de sódio a 5%. Segundo estes AA., a resposta hipertensora, no método usado, dependeria da integridade da região hipotalâmica. Por outro lado, FRADKIN & LEVINA (1961<sup>a</sup>) observaram que a hipertensão ocular devida à punção direta da câmara anterior do olho contra-lateral é impedida pela administração venosa de clorpromazina, indicando uma regulação central da pressão intra-ocular. Sabe-se, outrossim, que existem centros reguladores da PIO localizados no hipotálamo, relacionados ou não com a regulação autonômica (SCHMERL & STEINBERG, 1948; von SALLMAN & LOWENSTEIN, 1955; GLOSTER & GREAVES, 1957). Tanto a clorpromazina como outros derivados da fenotiazina são neurolépticos que exercem acentuadas ações no sistema nervoso central, sendo conhecido o fato de que outros depressores deste sistema podem influenciar a PIO, geralmente determinando queda da tensão ocular. Entre os barbitúricos, citam-se o pentobarbital sódico, como droga capaz de abaixar a PIO (PRIJOT & STONE, 1951; MAGALHÃES e col., 1963) e o fenobarbital que, segundo FRADKIN & LEVINA (1961), é capaz de inibir a resposta hipertensora provocada pela irritação da íris quando da punção da câmara anterior. LIPOVSKAYA (1961) refere-se à ação benéfica, no glaucoma, de hipnóticos como o fenobarbital e brometos, e KOBOZEVA (1961) relata discreta atividade hipotensora ocular da reserpina em casos semelhantes. LEOPOLD & COMROE (1948) descreveram a ação hipotensora ocular da morfina. LITH (1963) estudou o efeito de anestésicos de inalação na PIO, verificando a ação hipertensora do éter, do ciclopropano e do protóxido de nitrogênio, em contraposição à diminuição da PIO produzida pelo halotano e o tricloroetileno. MAGORA (1962), também verificou a atividade hipotensora ocular destes dois últimos agentes, bem como do clorofórmio e do succinato sódico de hidroxidione.

A constatação de que a prometazina e a trimeprazina, poderosos anti-histamínicos, foram das mais ativas entre as drogas estudadas, indica a conveniência de se investigar a eventual relação entre a regulação da PIO e a libertação de histamina, mesmo porque já se tem referido a atividade hipotensora ocular de outros anti-histamínicos — não fenotiazínicos —, como a difenidramina (FRADKIN & LEVINA, 1961; LIPOVSKAYA, 1961). Assinale-se que a histamina pode estar presente no humor aquoso (EMMELIN & PALM, 1944; EMMELIN, 1945).

A relação existente entre a atividade dos derivados da fenotiazina no sistema nervoso autônomo (simpático) e a sua atividade na PIO mereceria investigação, de vez que a dibenamina (CHRISTENSEN & SWAN, 1949; BLOOMFIELD & HAIMOVICI, 1950; CLARK & DUGGAN, 1951;

NEWELL e col., 1951), a fentolamina (CONSTANT & BECKER, 1956) e a guanetidina (DRANCE, 1963) diminuem o tono oftálmico.

Dentre os derivados fenotiazínicos dotados de atividade depressora do sistema nervoso central, somente a cloropromazina tem sido utilizada em clínica com a finalidade de promover hipotensão ocular. Aliás. GRAMBERG-DANIELSEN (1956) e KAREL (1961) a preconizaram como agente hipotensor ocular na medicação pre-anestésica, considerada a transitoriedade desse seu efeito. Todavia, no presente estudo, observou-se que 10 outros desses compostos também provocam hipotensão ocular. Nessas condições, feita a reserva para os exemplos que não induzem efeitos uniformes, várias dessas substâncias talvez mereçam ser investigadas clinicamente com semelhante objetivo. É de se considerar, outrossim, o fato de que algumas delas mostraram-se, em coelhos, tanto ou mais ativas que a solução hipertônica de uréia em valores absolutos, conforme se pode apreciar através de confronto com os resultados obtidos por MAGALHÃES (1963).

### C O N C L U S Õ E S

1 — Todos os derivados de fenotiazina estudados no presente trabalho produziram hipotensão ocular estatisticamente significativa e cuja intensidade variou com a droga e a dose utilizadas.

2 — Todas as drogas em estudo foram capazes de manter a PIO, por mais de 130 minutos, em níveis inferiores aos inicialmente observados.

3 — Da administração de doses crescentes de acepromazina resultaram efeitos hipotensores que aumentaram em correspondência direta com a posologia. Com os demais derivados da fenotiazina, entretanto, não se observou o mesmo fenômeno. Para cada droga houve uma dose mais eficaz, nem sempre a dose mais elevada sendo a mais ativa.

4 — A mepazina, a proclorperazina e a perfenazina, substâncias que possuem radicais heterocíclicos na cadeia lateral ligada ao núcleo da fenotiazina, mostraram menor atividade hipotensora ocular que os demais compostos estudados. Dessas 3 drogas, manifestaram mais intensa atividade a perfenazina e a proclorperazina, as quais possuem cloro na molécula.

5 — Os fenotiazínicos que não apresentam núcleos heterocíclicos na cadeia lateral foram os mais ativos, revelando-se com maior intensidade de ação a cloropromazina, a fluopromazina, a prometazina e a trimeprazina, os dois primeiros sendo halogenados.

### R E S U M O

1. — No presente trabalho foi investigada a atividade de 11 derivados da fenotiazina sobre a pressão intra-ocular (PIO) em coelhos submetidos a anestesia tópica da córnea com tetracaína a 0,5%. As medidas da PIO foram efetuadas em ambos os olhos a intervalos de 20 minutos e os expe-

mentos tiveram a duração de 140 minutos. As seguintes substâncias foram investigadas, todas administradas por via venosa: promazina, prometazina, trimeprazina, dietazina, clorpromazina, fluopromazina, acepromazina, levomepromazina, mepazina, proclorperazina e perfenazina .

2 — Os 139 animais utilizados no presente trabalho foram distribuídos em 12 lotes a saber:

- a) Lote A — constituído de 7 animais somente submetidos a anestesia tópica da córnea e que serviu para controle da PIO.
- b) Lotes de 1 a 11, correspondentes às 11 drogas utilizadas, cada um constituído de 12 animais, as substâncias em estudo sendo administradas 10 minutos após a primeira medida da PIO.

3 — Cada lote referido em b (item 2) foi subdividido em 4 subgrupos de 3 animais, em correspondência com as 4 doses usadas de cada droga: 1.25; 2.50; 5.00 e 10.00 mg/Kg.

4 — Todas as substâncias em estudo produziram hipotensão ocular que se prolongou pelo menos até 130 minutos e cujo grau de intensidade dependeu da natureza da droga e da dose utilizada.

5 — Os efeitos obtidos com os derivados da fenotiazina, em relação à pressão intra-ocular, não foram uniformes. Para cada droga houve uma dose mais eficaz, nem sempre a dose mais elevada sendo a mais ativa.

6 — Os derivados da fenotiazina mais ativos foram a clorpromazina, a flucpromazina, a prometazina e a trimeprazina, sendo os menos potentes a proclorperazina, a perfenazina e a mepazina.

7 — Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente e discutidos, tendo-se sugerido, entre outros fatos, que a presença de radicais heterocíclicos na molécula dos fenotiazínicos se relacione com a menor atividade hipotensora ocular destes compostos, enquanto que a halogenação dos mesmos contribua para a manifestação de efeitos mais intensos.

## B I B L I O G R A F I A

- BERQUÓ, E. & MURILLO MARQUES, R., 1964 — Análise de variância. Publicação da Disciplina Autônoma de Estatística Matemática da Faculdade de Hig. e Saúde Públ. da U.S.P..
- BIERENT, M. P., 1954 — La chlorpromazine en ophtalmologie. Presse Med, 62: 1217.
- BLOOMFIELD, S. & HAIMOVICI, H., 1950 — Effect of dibenamine in chronic simple glaucoma. Arch. Ophth., 43: 969-978.
- BUNIN, A. Ya. & CHERNYAVSKII, G. Ya., 1961 — Data on the mechanism of hypotensive effect of aminazine (chlorpromazine) in glaucoma. From the book: Glaucoma (Uch. Zap. Inst. Glaz. Bolez. im Gelmgoltsa, Moskva), 6: 251-258. In Exc. Med. — Ophthalmol., 1962, 16(445), p. 100.

- CHRISTENSEN, L. & SWAN, K. C., 1949 — Adrenergic blocking agents in the treatment of glaucoma. *Tr. Am. Acad. Opth.*, 53: 489-498.
- CLARK, W. B. & DUGGAN, J. W., 1951 — The use of dibenamine in the treatment of acute congestive glaucoma. *Am. J. Opth.*, 34: 535-542.
- CONSTANT, M. A. & BECKER, B., 1956 — Experimental tonography: II. The effects of vasopressin, chlorpromazine and phentoamine methanesulfonate. *Arch. Opthal.*, 56(1): 19-25.
- M. A. *Arch. Opth.*, 70: 261-282.
- DRANCE, S. M., 1963 — Annual review: Pharmacology and Toxicology. **A**
- EMMELIN, N., 1945 — On the presence of histamine in plasma in a physiologically active form. *Acta Physiol. Scan.* (supl. 34), 11: 1-71.
- EMMELIN, N. & PALM, E., 1944 — Presence of histamine on aqueous humor. *Acta Opthal.*, 22: 117-130.
- FRADKIN, M. Ya., & LEVINA, F. S., 1961 — Elements for devising and experimental therapy of increased intraocular pressure. From the book: *Glaukoma* (Uch. Zap. Inst. Glaz. Bolez. im Gelmgoltsa, Mcskva), 6: 152-163. In *Exc. Med.* — *Ophthalmol.*, 1962, 16(451) p. 102.
- FRADKIN, M. Ya. & LEVINA, F. S., 1961<sup>a</sup> — Experimental studies on the neuroplegic drugs on the intraocular pressure. From the book: *Glaukoma* (Uch. Zap. Inst. Glaz. Bolez. im Gelmgoltsa, Mcskva), 6: 171-179. In *Exc. Med.* — *Ophthalmol.*, 1962, 16(453), p. 102.
- GLOSTER, J. & GREAVES, D. P., 1957 — Effect of diencephalic stimulation upon intraocular pressure. *Brit. J. Opthal.*, 41: 513-532.
- GRAMBERG-DANIELSEN, B., 1955 — Treatment of glaucoma with mephen. *Ophthalmologica, Basel.*, 130(6): 403-412.
- HENSCHER, R. & FLOCKS, M., 1960 — Experimental tonometry and tonography on rabbits. *Arch. Opthal.*, 63: 201-211.
- HORODENSKY, S., 1961 — Effect of a lytic mixture on intrabulbar pressure in acute attack of glaucoma. *Klin. Oczna*, 31: 365-366. In *Exc. Med.* — *Ophthalmol.*, 1962, 16(351), p. 78.
- KAREL, I., 1961 — Chlorpromazine in the treatment of acute glaucoma. *C. E. L. Oftal.*, 17(6): 473-478. In *Exc. Med.* - *Ophthalmol.*, 16(726), p. 170.
- KOBOZEVA, O. I., 1961 — The state of intraocular pressure and pressure in the central retine artery in patients with hypertensive disease and glaucoma following reserpine administration. *Oftalm. Zh.*, 3: 139-144. In *Exc. Med. Ophthalmol.*, 1962, 16(465) p. 106.
- LEOPOLD, I. H. & COMROE, J. H., 1948 — Effect of intra-muscular administration of morphine, atropine, scopolamine and neostigmine on the human eye. *A. M. A. Arch. Opth.*, 40: 285-290.
- LEVY, J. P., 1955 — Le largactil in injection retrobulbaire. *Bull. Soc. Opht. France*, 5: 299-302.
- LIPOVSKAYA, A. I., 1961 — Effect of ganglion-blocking and neuroplegic



- agents upon the ophthalmotonus of the eye. From the book: *Materialy 2 — i Vsesoyuznoi Konferentsii oftalmologov (Tbilisi)*: 31-32. In *Exc. Med. — Ophthalmol.*, 1963, 17(210), p. 53.
- LITH, G.H.M., 1963 — The influence of inhalation narcotics on the course of intraocular pressure in rabbits. Thesis Utrecht. In *Exc. Med. — Ophthalmol.*, 1964, 18(3): p. 3.
- MAGALHÃES, P.B., 1963 — Contribuição para o estudo do efeito hipotensor ocular da uréia em solução hipertônica — investigação experimental em coelhos. Tese Cátedra de Oftalmologia, Fac. Med. Univ. S. Paulo.
- MAGALHÃES, P.B.; CARVALHO, C.A.; RAMOS, L. & RAMOS, A.O., 1963 — O efeito hipotensor ocular do pentobarbital sódico em coelhos. *Rev. Bras. Oftalmol.*, 22(3): 27-30.
- MAGORA, F. & COLLINS, V.J., 1961 — The influence of general anesthetic agents on intraocular pressure in man. *A.M.A. Arch. Ophth.*, 66:806-811.
- NERVELL, F. W.; RIDGWAY, W.L. & ZELLER, R.W., 1951 — The treatment of glaucoma with dibenamine. *Am. J. Ophth.*, 34(4): 527-535.
- OHELING, R.; CORBETT, C.E.P.; RAMOS, L. & RAMOS, A.O., 1964 — Atividade farmacológica do humor aquoso humano e de diversas espécies animais. *Rev. Fac. Farm. Bioquim. S. Paulo* (aceito para publicação).
- PAUL, S.D. & LEOPOLD, I.H., 1956 — The effect of chlorpromazine (Thorazine) on intraocular pressure in experimental animals. *A.M.A. Amer. J. Ophthalmol.*, 42: 107-112.
- PRIJOT, E. L. & STONE, H. H., 1955 — The effect of a barbiturate and paraldehyde on aqueous humor dynamics in rabbits. *A.M.A. Arch. Ophth.*, 54: 834-840.
- RAMOS, L., 1962 — Atividade farmacológica de material protéico no humor aquoso. Tese de doutoramento, Fac. Med. Univ. S. Paulo.
- RAMOS, L.; CARVALHO, C.A.; MAGALHÃES, P.B. & RAMOS, A.O., 1963 — Influência da administração de humor aquoso bovino na pressão intraocular de coelhos. *Rev. Bras. Oftalmol.*, 22(3): 33-43.
- RAMOS, L. & RAMOS, A.O., 1961 — Atividade farmacológica do humor aquoso. *Acta Physiol. Lat.-Amer.*, 11: 273.
- SANNA, M., 1956 — Retrobulbar injection of chlorpromazine in acute glaucoma. La retrobulbare de largactil nel glaucoma acuto. *Atti Soc. Ottal. Lombarda*, 1: 19-23. In *Exc. Med. Ophthalmol.*, 1958, 12(484), p. 116.
- SANNA, M., 1957 — Sull'azione della clorpromazina (4560 RP) per via retrobulbare in oftalmologia. II. Le modificazioni dell'ottalmotono. *Ann. Ottalm.*, 83(10): 545-553.
- SCHMERL, E. & STEINBERG, B., 1948 — Role of the diencephalon in regulating ocular tension. *Am. J. Ophth.*, 31(2): 155-163.
- von SALLMANN, L. & LOEWENSTEIN, O., 1955 — Responses of intra-

- ocular pressure, blood pressure and cutaneous vessels to electric stimulation in the diencephalon. *Am. J. Ophth.*, **39**: 11-25.
- WAITZMAN, M.B., 1963 — Influences of chlorpromazine on aqueous humor dynamics. *Acta Ophthalm.*, **41**: 1-8.
- WISTRAND, P., 1958 — The failure of promethazine and chlorpromazine to prevent the eye-pressure response to local irritation of the iris. *Acta Ophth.*, **36**(1): 26-32.
- ZOLOG, N. & POPESCU, E., 1958 — The inhibitory effect of chlorpromazine on ocular hypertension produced in man by subconjunctival injections of 5% NaCl. 18.<sup>o</sup> Congresso Intern. de Oftal. — Bruxelas, set. 1958. In *Exc. Med. — Ophthalmol.*, 1958, 9: p.C. 38.

#### S U M M A R Y

1. The influence of phenothiazines on the intraocular pressure was tested in rabbits. Corneal anesthesia was obtained with 0.5% tetracaine. The pressure was determined every 20 minutes, using a Schiötz tonometer and the experiment lasted 140 minutos. Promazine, promethazine, trimeprazine, diethazine, chlorpromazine, fluopromazine, acepromazine, levomepromazine, mepazine, prochlorperazine or perphenazine was given intravenously.

2. A total of 139 animals were used. The control group represented by 7 animals was only submitted to corneal anesthesia and tonometry. The remained 132 rabbits were divided into 11 groups with 12 animals each, corresponding to the 11 drugs tested, which were administered 10 minutes after the initial tonometry.

3. Every group of animals receiving drugs was divided into 4 lots with 3 rabbits, respectively related to the doses of 1.25, 2.50, 5.0 and 10.0 mg/Kg.

4. Fall of ocular pressure was observed with all drugs for at least 130 minutos. The fall was related to the drug and doses.

5. The fall of ocular pressure caused by phenothiazines was not uniform. There was a more effective dose for each drug; the heaviest dose was not always the most effective.

6. Chlorpromazine, fluopromazine, promethazine and trimeprazine caused the more striking fall of ocular pressure, prochlorperazine, perfenazine and mepazine being the less active ones.

7. The results were submitted to statistical analysis. It seems that heterocyclic radicals in the molecule reduces and the halogenic radicals enhance the hypotensive ocular action.