

Avaliação do comportamento da pressão intraocular em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto assimétrico submetidos ao teste provocativo da ibopamina

Evaluation of the intraocular pressure behavior in patients with asymmetric primary open-angle glaucoma submitted to ibopamine provocative test

Fernando Paulo Alves Lima¹, Letícia Trevisan Tecchio², Luciana Amizo Ferreira³, Maurício Magarifuchi⁴, Ricardo Giacometti Machado⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito da ibopamina a 2% tópica e comparar a variação na pressão intraocular (PIO) em olhos com glaucoma primário de ângulo aberto assimétrico (GPAA). **Métodos:** Quinze pacientes (30 olhos) com GPAA com evolução assimétrica da neuropatia entre os dois olhos, onde comparamos em cada paciente a resposta a ibopamina e o defeito perimétrico, caracterizado por uma diferença de pelo menos 5dB de MD entre os olhos. O teste estatístico utilizado foi o t Student bicaudal e para significância estatística estabeleceu-se $p < 0,05$. **Resultados:** Em 80% dos casos, (12/15 pacientes) o olho mais afetado pelo defeito perimétrico apresentou um aumento da PIO e/ou uma variação da PIO pós-ibopamina maior, sendo o resultado estatisticamente significativo ($p < 0,0001$ e $p = 0,0006$), respectivamente. **Conclusão:** Este estudo mostrou que o defeito perimétrico no GPAA é significativamente relacionado com a positividade do teste de ibopamina sendo que olhos com maior defeito no campo visual apresentam maiores picos de PIO (max-PIO) pós-ibopamina e/ou uma maior variação em relação a sua PIO prévia ao teste (v-PIO).

Descritores: Pressão intraocular/efeito de drogas; Glaucoma de ângulo aberto/quimioterapia; Campo visual; Perimetria/métodos; Soluções oftálmicas/administração & dosagem; Desoxiepinefrina/administração & dosagem; Desoxiepinefrina/análogos & derivados; Midriáticos/uso diagnóstico

¹Residente do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal - São Paulo (SP), Brasil;

²Estagiário do Setor de Glaucoma do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal - São Paulo (SP), Brasil;

³Oftalmologista Assistente do Setor de Glaucoma do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal - São Paulo (SP), Brasil;

⁴Oftalmologista Chefe do Setor de Glaucoma do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal - São Paulo (SP), Brasil;

⁵Oftalmologista Assistente do Setor de Glaucoma do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

O glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) é definido como uma neuropatia óptica crônica progressiva, geralmente bilateral, não necessariamente simétrica, caracterizada por um típico dano à cabeça do nervo óptico, com defeitos característicos no campo visual, cursando geralmente com aumento da pressão intraocular (PIO), sem uma causa aparente⁽¹⁾.

Em geral, afeta mais de 67 milhões de pessoas no mundo, dos quais 10% são considerados legalmente cegos, sendo o de ângulo aberto o mais frequente dentre todos os glaucomas, acometendo, no Brasil, dois em cada 100 de uma população geral com mais de 40 anos de idade. A estimativa para 2020 é a de que 79.6 milhões de pessoas no mundo serão afetadas pelo glaucoma, sendo que 74% destas serão portadoras de glaucoma primário de ângulo aberto. A raça negra apresenta uma maior incidência; ambos os sexos são acometidos igualmente⁽²⁻⁵⁾.

O curso da doença é silencioso, progressivo e bilateral, porém, com frequência, apresenta-se com um padrão assimétrico entre os olhos. Dessa forma, os sintomas subjetivos em geral aparecem em graus moderadamente avançados da doença, sob a forma de escotomas isolados detectados na perimetria, uma vez que há evidências de que essas alterações de campo visual surgem apenas quando 20 a 40% das fibras nervosas já foram destruídas⁽⁶⁻⁸⁾.

A variação da PIO é um fator de risco importante para a progressão da doença, sendo fundamental sua observação para o tratamento adequado.

Acredita-se que a característica principal da doença seja a variação da PIO, com diferenças geralmente superiores a 5 mmHg. Aproximadamente um terço dos pacientes com PIO dentro da normalidade em mensurações realizadas em horário de consultório apresentam picos de pressão ao longo do dia, principalmente pela manhã, que levam a progressão da doença^(9,10). Desta maneira, para a detecção desses picos, é realizada a curva de tensão diária (CTD), com medidas a partir das 6h às 24h, com aferições a cada três horas, calculando em seguida a média e a variabilidade da PIO. A curva isolada, apesar de não diagnosticar o glaucoma, é um dado a mais para o diagnóstico de casos duvidosos. Além da CTD, existe o teste de sobrecarga hídrica (TSH), que consiste na ingestão de 1000 ml de água em 5 min. A PIO é medida imediatamente antes do teste e a cada 15min após a ingestão até que a PIO volte ao nível basal. O teste baseia-se na teoria de que olhos glaucomatosos irão apresentar um maior aumento e variação dos níveis pressóricos em comparação com indivíduos normais.^(11,12)

Estudos indicam que um teste provocativo, utilizando a ibopamina a 2%, pode ser muito útil na avaliação do glaucoma.^(13,14) A ibopamina^(3,4) (di-isobutirilester de N-metildopamina) é um análogo da epinina, que é uma catecolamina que exibe atividade tanto nos receptores adrenérgicos como dopaminérgicos. A ação adrenérgica causa uma midríase não cicloplégica, enquanto que a ação dopaminérgica leva a um aumento da produção do humor aquoso. Desta maneira, visto que muitos pacientes com glaucoma apresentam um sistema de drenagem alterado, este teste foi postulado para detectar precocemente o glaucoma, uma vez que os pacientes com glaucoma apresentariam um pico e uma variação de PIO mais importante que pacientes normais.^(14,15) A hipótese aventada é a de que o olho com dano glaucomatoso mais avançado apresenta um pico pressórico e/ou uma variação mais ampla da PIO em relação ao olho contralateral.

MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal, sendo o mesmo conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki.

Os critérios de inclusão foram pacientes com > ou = 40 anos de idade; glaucoma primário de ângulo aberto (definido como defeito localizado ou difuso de rima neural e com defeitos característicos em campo visual); gonioscopia compatível com ângulo aberto (definida como seio cameral aberto até pelo menos o esporão escleral em 360°); uso de medicações idêntico em ambos os olhos (monoterapia ou terapia conjugada); assimetria no valor do “mean deviatio” (MD) maior ou igual a cinco decibéis (5 db) entre um olho e outro.

Os critérios de exclusão foram doenças retinianas associadas, cirurgias oculares prévias, laser e catarata.

Dois gotas de ibopamina a 2% foram instiladas com uma diferença de cinco minutos entre elas e a PIO foi mensurada antes da instilação, 30, 60 e 180 minutos após a instilação da gota inicial, utilizando-se o tonômetro de Goldmann. A amplitude de variação da PIO e a PIO máxima pós-ibopamina foi comparada com a severidade do glaucoma. Em cada paciente, a PIO do olho mais afetado foi comparada utilizando-se os parâmetros: PIO prévia ao uso da ibopamina (prev-PIO), PIO máxima após o uso da ibopamina (max-PIO), Variação PIO após ibopamina (v-PIO).

Para análise do trabalho foram concebidos dois grupos: A - olhos que apresentavam maior defeito de

campo visual; e B - olhos que apresentavam menor defeito de campo visual.

No momento da realização dos exames, os examinadores desconheciam qual olho do paciente apresentava maior lesão demonstrada pela perimetria.

As médias foram comparadas pelo test t Student bicaudal e para significância estatística estabeleceu-se $p < 0,05$.

RESULTADOS

A população que foi submetida ao teste era composta de 15 pacientes (nove homens e seis mulheres), com média de idade de 69,4 anos, com faixa de variação entre 40 a 84 anos.

Todos os pacientes utilizavam medicações anti-hipertensivas pertencentes à classe dos beta-bloqueadores, inibidores da anidrase carbônica e agonistas alfa-adrenérgicos, sendo utilizada em ambos os olhos, dos quais quatro utilizavam análogos das prostaglandinas. As medicações eram utilizadas pelos pacientes em monoterapia ou de maneira combinada.

A média do defeito perimétrico no olho mais afetado foi de -11,82 dB (Octopus 1-2-3) e a média do defeito perimétrico no olho menos afetado foi de -5,27 dB (Octopus 1-2-3).

Houve um cuidado particular para instilar a mesma quantidade de droga em ambos os olhos, visto que o efeito hipertensivo da ibopamina é dose dependente. Além disso, duas amostras de ibopamina a 2% foram necessárias, uma vez que o efeito hipertensivo, diferentemente do efeito midriático, pode diminuir sete dias após a preparação do colírio e, em nosso estudo, um grupo foi submetido aos testes em dezembro de 2007 e outro grupo em janeiro de 2008.

Após o teste de ibopamina, em 80% (12/15) dos pacientes, o olho com maior defeito no campo visual foi o que apresentou o maior pico pressórico pós-ibopamina e/ou uma variação mais ampla da PIO.

Max - PIO e v - PIO, dentro de nossa análise, foram significativamente diferentes no olho mais e menos afetado (tabela 1).

DISCUSSÃO

A ibopamina a 2% é um midriático não cicloplégico que aumenta a produção do humor aquoso⁽³⁾, induzindo hipertensão ocular em olhos glaucomatosos, onde o sistema de drenagem geralmente encontra-se prejudicado, o que tem sido demonstrado em uma série de estudos⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. Dessa forma, objetivamos

Tabela 1

Médias e desvio padrão da pressão intraocular prévia ao teste, Pico de PIO pós-ibopamina e variação de PIO pós-ibopamina

	Grupo A Olho com > defeito	Grupo B Olho com < defeito	Diferença	Valor de p
PIO Prévia	14,8 ± 4,0	13,4 ± 3,2	1,3 ± 2,2	0,0359
PIO Máxima	22,7 ± 6,1	19,4 ± 4,7	3,2 ± 2,3	<0,0001
Variação PIO	7,9 ± 3,5	6,0 ± 3,0	1,9 ± 1,7	0,0006

formular a hipótese de que em indivíduos com GPAA assimétrico, os olhos com defeitos perimétricos mais avançados apresentariam maiores valores de pico de PIO e/ou uma maior variação da PIO, pela presença de uma drenagem menos eficiente nestes olhos.

Em relação à variação da PIO, estudos têm demonstrado que estas variações têm associação com a aparente progressão do campo visual, independente da média da PIO⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Em nosso estudo, onde consideramos uma diferença mínima de 05 dB entre os olhos, observamos que 12 dos 15 pacientes apresentaram um maior pico de PIO pós-ibopamina (max-PIO) e/ou uma maior variação da PIO (v-PIO) nos olhos com maior defeito perimétrico, indo de encontro ao que foi descrito na literatura⁽²⁰⁾. Todavia, em outro estudo mais recente, esta relação não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido ao fato de não ter sido feita uma seleção rigorosa dos pacientes em relação à diferença no MD⁽²¹⁾.

Dos pacientes de nosso estudo, quatro faziam uso de análogos de prostaglandinas para o controle da PIO, isoladamente ou associado a outras drogas e em todos estes pacientes o teste provocativo foi positivo, compactando com o que já havia sido descrito em um amplo estudo com um grupo de 52 pacientes em uso de Latanoprost, onde foi evidenciado que o aumento da PIO pós-administração de ibopamina não é influenciado pelo uso da droga em questão⁽²²⁾.

Todavia, esta relação ibopamina e análogos da prostaglandina, ainda necessita de mais estudos, uma vez que há trabalhos que indicam que o uso destas drogas levam a uma diminuição da sensibilidade do teste provocativo da ibopamina⁽²¹⁾.

É importante ressaltar que em pacientes com GPAA avançado, o teste deve ser realizado com maior cautela, visto que dois pacientes de nosso estudo com GPAA avançado desenvolveram, após o teste, picos pressóricos muito elevados, iguais ou acima de 30 mmHg.

No presente estudo, o teste provocativo da ibopamina mostrou-se uma ferramenta auxiliar para a propedêutica do glaucoma, auxiliando na avaliação do sistema de drenagem do aquoso dos olhos dos pacientes, podendo realmente revelar defeitos no equilíbrio hidrodinâmico do aquoso.

Estudos comparando o teste provocativo da ibopamina e a curva tensional diária em pacientes com glaucoma têm sido realizados, mostrando correlação estatisticamente significativa⁽²³⁾, porém mais estudos comparando o teste provocativo da ibopamina, a curva tensional diária e a curva hídrica fazem-se necessários. Diante disso, sugere-se que, nos próximos estudos, seja feita a comparação do teste provocativo da ibopamina e de seus resultados nos glaucomas iniciais, avaliando os pacientes que apresentaram uma resposta assimétrica anos após o teste, para saber se o olho que apresentou uma resposta mais acentuada no primeiro momento apresentou também defeito perimétrico mais acentuado, o que pode, no futuro, ajudar no seguimento desses pacientes.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que o defeito perimétrico no GPAA é significativamente relacionado com a severidade do defeito de drenagem e com a positividade do teste de ibopamina, sendo que olhos com maior defeito no campo visual apresentaram maiores picos de PIO (max-PIO) pós-ibopamina e/ou uma maior variação em relação a sua PIO prévia ao teste (v-PIO).

ABSTRACT

Objective: To evaluate the topic 2% ibopamine effect in the intraocular pressure (IOP) of eyes with asymmetric primary open-angle glaucoma (POAG). **Methods:** 15 patients (30 eyes) with primary open-angle glaucoma showing asymmetric nerve disease evolution were assessed. We compared in all patients, the ibopamine response and the visual field defect between both eyes. The visual field, to be considered, should have at least 5 dB in MD difference between them. The statistical analysis was done with the Two-Tailed Student Test, with a Statistics significance of $p < 0.05$. **Results:** In 80% of the cases, (12/15 patients), the most affected eye in the visual field presented a greater variation and/or higher intraocular pressure after the ibopamine provocative test. The difference was statistically significant ($p < 0.00001$ and $p = 0.0006$) respectively. **Conclusion:** This study showed that the visual field defect in GPAA is significantly

connected with the positivity of the ibopamine test. The most affected eyes in the visual field presented a higher intraocular pressure (max-PIO) and/or a greater variation (v-PIO) after the ibopamine provocative test.

Keywords: Intraocular pressure/drug effects; Glaucoma, open-angle/drug therapy; Visual fields; Perimetry/methods; Ophthalmic solutions/administration & dosage; Deoxyepinephrine/administration & dosage; Deoxyepinephrine/analogs & derivatives; Mydriatics/diagnostic use.

REFERÊNCIAS

1. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open-angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39(1):23-42.
2. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):262-7. Comment in: *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):253-4.
3. Cavalli-Sforza LL, Menozzi P, Piazza A. The history and geography of human genes. Princeton, N.J.: Princeton University Press; c1994. p.158-94.
4. Silva FA. Conceito, pressão intra-ocular, outros fatores de risco e diagnóstico. In: Silva FA, editor. Glaucoma primário de ângulo aberto: I Consenso da Sociedade Brasileira de Glaucoma. São Paulo: Sociedade Brasileira de Glaucoma; 2001. p 1-7.
5. Le A, Mukesh BN, McCarthy CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(9):3783-9.
6. Sheldrick JH, Sharp AJ. Glaucoma screening clinic in general practice: prevalence of occult disease, and resource implications. *Br J Gen Pract.* 1994;44(389):561-5. Comment in: *Br J Gen Pract.* 1995;45(396):383.
7. Realini T, Barber L, Burton D. Frequency of asymmetric intraocular pressure fluctuations among patients with and without glaucoma. *Ophthalmology.* 2002;109(7):1367-71.
8. Quingley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;107(5):453-64.
9. Drance SM. The uniocular therapeutic trial in the management of elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 1980;25(3):203-5.
10. Sampaolesi R, Reça R. La courbe tensionnelle journalière dans le diagnostic précoce du glaucoma. Étude statistique. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol.* 1964;77:252-61.
11. Armaly MF. Water-drinking test. I. Characteristics of the ocular pressure response and the effect of age. *Arch Ophthalmol.* 1970;83(2):169-75.
12. Susanna R Jr, Vessani RM, Sakata L, Zacarias LC, Hatanaka M. The relation between intraocular pressure peak in the water drinking test and visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1298-301.
13. Virno M, Taverniti L, De Gregorio F, Sedran L, Longo F. Increase in aqueous humor production following D1 receptors activation by means of ibopamine. *Int Ophthalmol.* 1996;20(1-3):141-6.

14. De Gregorio F, Pecori Giraldi J, Pannarale L, Saccucci S, Virno M. Ibopamine in glaucoma diagnostics: a new pharmacological provocative test. *Int Ophthalmol*. 1996;20(1-3):151-5.
15. Brogliatti B, Boles Carenini A, Bogetto C, Vadalà G, Grignolo FM, Boles Carenini B. Ibopamine test in healthy and glaucomatous eyes: tonometric and pupillographic study. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000;232:13-4.
16. Lima FE, Guimarães NLD, Santos LM, Costa LP, Ávila M. Ibopamina tópica na propedêutica do glaucoma. *Rev Bras Oftalmol*. 2002;61(2):109-13.
17. Virno M, Gregorio FD, Saccucci S, Angelini MJ, Palmieri M. Ibopamine test and frequency doubling perimetry in early glaucoma diagnosis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2002;236:31.
18. Bergeå B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of intraocular pressure regulation on visual fields in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 1999;106(5):997-1004; discussion 1004-5.
19. Saccà SC, Rolando M, Marilleta A, Macrí A, Cerqueti P, Ciurlo G. Fluctuations of intraocular pressure during the day in open-angle glaucoma, normal-tension glaucoma and normal subjects. *Ophthalmologica*. 1998;212(2):115-9.
20. De Gregorio F, Pecori-Giraldi J, De Stefano C, Virno M. Correlation between ocular hypertension induced by ibopamine and perimetric defect in primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 1997;7(2):152-5.
21. Magacho L, Lima FE, Costa ML, Fayad FA, Guimarães NL, Ávila MP. Ibopamine provocative test and glaucoma: consideration of factors that may influence the examination. *Curr Eye Res*. 2004;28(3):189-93.
22. Pecori Giraldi J, Mollicone A, Seguto D, Simeone L, Zaccara F. Latanoprost and the ibopamine test: A year's experience. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000;232:70-1.
23. Magacho L, Costa ML, Reis R, Rios N, Ávila MP. Correlation between the ibopamine test and the diurnal tension curve in glaucoma patients. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(4):477-80.

Endereço para correspondência:
Instituto de Oftalmologia Tadeu Cvintal
Rua Maria Figueiredo, nº 283 - Paraíso
CEP 04002-001 - São Paulo (SP), Brasil
Email: fpalima@ig.com.br