

Investigação de teste simplificado de medida da reação pupilar à tropicamida em portadores da doença de Alzheimer

Investigation of a simplified method of measurement of pupillary reaction to tropicamide in patients with Alzheimer's disease

Christiane Baddini Caramelli⁽¹⁾
Paulo Caramelli⁽²⁾
Ricardo Nitrini⁽³⁾
Roberto Batistella⁽⁴⁾
Carlos Alberto Rodrigues-Alves⁽⁵⁾

RESUMO

Introdução: O diagnóstico definitivo da doença de Alzheimer (DA) só é possível mediante exame neuropatológico, sendo que os critérios para diagnóstico clínico se baseiam essencialmente na exclusão de outras causas de demência. Em 1994, Scinto et al. observaram hipersensibilidade pupilar à tropicamida em pacientes com DA, dado compatível com a existência de redução dos níveis de acetilcolina na doença. Entretanto, estudos posteriores não confirmaram esses resultados.

Objetivo: Avaliar a hipótese de hipersensibilidade pupilar à tropicamida no diagnóstico da DA, utilizando para este fim metodologia de simples execução.

Material e Métodos: Dez pacientes com diagnóstico clínico de DA e dez indivíduos idosos controles completaram o protocolo. As medidas pupilares foram realizadas com o paciente sentado em ambiente com iluminação padronizada, olhando para um ponto focal localizado a seis metros de distância. Utilizou-se régua milimetrada para medir o diâmetro pupilar horizontal antes e após 15 e 30 minutos da instilação de uma gota de tropicamida a 0,02% em cada olho.

Resultados: Não foram observadas diferenças significativas entre a dilatação pupilar de pacientes e de controles para nenhum dos tempos das medidas ou no percentual de variação total do diâmetro pupilar. Observou-se tendência a valores maiores de dilatação pupilar no grupo de portadores de DA em relação ao grupo controle, embora sem significância estatística.

Conclusões: O emprego de metodologia simplificada para medida do diâmetro pupilar não permitiu diferenciar pacientes com DA de controles no teste de reação pupilar à tropicamida a 0,02%.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer; Pupila; Tropicamida.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais frequente de demência no idoso, sendo sua prevalência superior a 25% em indivíduos com idade acima de 85 anos¹⁻³. A DA caracteriza-se clinicamente por perda progressiva de memória associada a declínio de outras funções cognitivas e transtornos do comportamento, com conseqüente limitação do desempenho social e profissional.

O diagnóstico definitivo da DA somente é possível através de exame anátomo-patológico de tecido cerebral obtido em biópsia ou autópsia⁴, com o achado de emaranhados neurofibrilares e de placas senis, que cons-

⁽¹⁾ Médica pós-graduanda do Departamento de Oftalmologia.

⁽²⁾ Médico Assistente-Doutor da Clínica Neurológica.

⁽³⁾ Professor Associado do Departamento de Neurologia.

⁽⁴⁾ Médico Estagiário do Serviço de Oftalmologia.

⁽⁵⁾ Professor Associado do Departamento de Oftalmologia.

Serviço de Oftalmologia e Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

Endereço para correspondência: Dra. Christiane Baddini Caramelli - Al. Joaquim Eugênio de Lima, 1475/91. São Paulo (SP) CEP 01403-003.

tituem as lesões características da doença. Dessa forma, o diagnóstico em vida é essencialmente clínico, baseando-se na identificação de perfil neuropsicológico compatível e na exclusão de outras causas de demência ⁵.

Apesar dos critérios de diagnóstico clínico vigentes apresentarem sensibilidade de cerca de 90% ⁶, nos últimos anos diversos trabalhos têm explorado a aplicação de novos métodos para o diagnóstico da DA. Estes métodos incluem desde técnicas de neuroimagem até a dosagem de proteínas específicas no líquido cefalorraqueano ⁷⁻⁹. A disponibilidade de teste objetivo, não invasivo e de fácil realização, que permitisse o diagnóstico precoce, seria de grande importância na prática clínica.

Baseados na reconhecida existência de redução dos níveis de acetilcolina na DA ¹⁰, Scinto et al. ¹¹ investigaram a resposta pupilar à tropicamida diluída a 0,01%, encontrando hipersensibilidade nos pacientes com diagnóstico clínico da doença quando comparados a grupo controle. Posteriormente, estes mesmos autores relataram a eficácia do teste para o diagnóstico precoce ou pré-clínico de DA ¹².

Entretanto, estudos mais recentes em outros centros de pesquisa, utilizando diferentes equipamentos para avaliar as respostas pupilares não constataram a mesma hipersensibilidade pupilar em portadores de DA. Estes fatos colocaram em dúvida as primeiras observações ¹³⁻¹⁹. Deve ser realçado que a metodologia empregada para o registro das medidas pupilares nos estudos publicados (pupímetria vídeo-computadorizada com luz branca e infra-vermelha e impressora vídeo-gráfica conectada a refrator automático) é complexa, não sendo disponível de forma rotineira em consultórios de Neurologia ou Oftalmologia. Por este motivo, esta equipe estruturou protocolo, servindo-se de instrumental e procedimentos bastante simples, buscando avaliar a hipótese de hipersensibilidade pupilar à tropicamida em pacientes portadores de DA.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Treze pacientes com diagnóstico de DA provável ⁵ acompanhados no Ambulatório de Neurologia do HC-FMUSP e dez indivíduos idosos controles foram inicialmente selecionados para o estudo. Os critérios de seleção dos indivíduos controles foram ausência de antecedentes de doença neurológica ou psiquiátrica e de queixas de déficit de memória no momento do estudo, além de apresentarem total autonomia para as atividades de vida diária.

Os critérios de exclusão empregados na seleção de pacientes e controles para a avaliação oftalmológica incluíram diabetes mellitus, sífilis, hipertensão arterial grave, doenças desmielinizantes, trauma e cirurgias de crânio, uso atual de drogas parassimpatolíticas ou quimioterápicos. Também foram excluídos pacientes com paralisias oculomotoras, anomalias das vias lacrimais, corneanas e irianas, portadores de moléstias oculares, usuários de colírios, e aqueles com antecedentes de trauma mecânico ocular.

Todos os indivíduos testados foram submetidos a avaliação oftalmológica que incluiu exame pupilar, motilidade ocular extrínseca, biomicroscopia e exame de fundo de olho. Nenhum agente tóxico foi administrado anteriormente ao teste, sendo a tonometria realizada apenas após o término das medidas pupilares.

As medidas pupilares foram realizadas com o paciente sentado em ambiente com iluminação padronizada em 380 a 400 Lux, olhando para um ponto focal localizado a seis metros de distância. Utilizou-se régua milimetrada para medir o diâmetro pupilar horizontal.

A medida do diâmetro pupilar foi considerada com intervalo mínimo de 0,5 milímetro. Os profissionais que realizaram o estudo oftalmológico eram cientes da condição neurológica ou da normalidade do indivíduo examinado.

Após a medida inicial dos diâmetros pupilares, uma gota de tropicamida a 0,02% era colocada no fórnice inferior de cada olho, com novas medidas repetidas a cada 15 minutos, durante 30 minutos. Adicionalmente, foi registrada a diferença entre o diâmetro pupilar inicial e a 30 minutos após instilação da droga.

A análise estatística foi realizada pelo teste t de Student, comparando os valores de dilatação pupilar de pacientes e controles, antes, 15 e 30 minutos após a instilação do colírio, além do percentual de variação do diâmetro pupilar. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Dos 13 pacientes inicialmente avaliados, dois foram excluídos por falta de colaboração devido ao estágio avançado da doença e um por possuir câmara anterior rasa e risco potencial de bloqueio pupilar pela dilatação. Portanto, dez pacientes completaram o teste, sendo que em todos os casos os dois olhos foram incluídos. A idade média dos pacientes foi de 67,1 \pm 10,2 anos, sendo três indivíduos do sexo masculino e sete do sexo feminino.

Dez indivíduos foram selecionados para o grupo controle. Destes, um teve a medida de um dos olhos desconsiderada por obstrução da via lacrimal ipsilateral. Com exceção deste caso, os demais tiveram ambos os olhos incluídos na análise. A idade média do grupo controle foi de 64,1 \pm 8,7 anos, sendo quatro indivíduos do sexo masculino e seis do sexo feminino. Não houve diferença estatística significativa em relação à idade entre os grupos com DA provável e controle ($p = 0,48$; teste t de Student).

Portanto, dados de um total de 20 olhos no grupo de pacientes com DA e 19 olhos no grupo controle foram computados (Tabela 1). Não houve diferença significativa entre o grupo com DA provável e o grupo controle para nenhum dos tempos das medidas, bem como na diferença entre os diâmetros pupilares inicial e final e em relação ao percentual de variação. Observa-se tendência a valores maiores de dilatação pupilar no grupo de portadores de DA em relação ao grupo controle.

DISCUSSÃO

No presente estudo, buscamos investigar a hipersensibilidade pupilar ao colírio de tropicamida no diagnóstico da DA, utilizando para este fim metodologia de simples execução. Não foram observadas diferenças significativas entre a dilatação pupilar de pacientes e de controles à tropicamida diluída a 0,02%.

O diagnóstico clínico de DA ainda é essencialmente baseado em critérios de exclusão. Embora a sensibilidade dos critérios de diagnóstico clínico seja elevada⁶, a busca de métodos objetivos para diagnóstico precoce ganha importância à medida em que surgem as primeiras drogas efetivas para o tratamento dos sintomas da doença. Os maiores avanços diagnósticos têm ocorrido com o emprego de métodos de neuroimagem e na dosagem de proteínas específicas no líquido cefalorraqueano⁷⁻⁹. No entanto, o fator econômico deve ser necessariamente levado em consideração e os métodos em investigação têm como inconveniente o custo elevado.

Os trabalhos de Scinto et al.¹¹⁻¹² investigando a hipersensibilidade pupilar ao colírio de tropicamida a 0,01% foram baseados na constatação de que na DA ocorre redução marcante dos níveis de acetilcolina em diversas regiões cerebrais, particularmente no núcleo basal de Meynert, situado no prosencéfalo basal¹⁰. Os autores avaliaram 58 indivíduos idosos, incluindo pacientes com diagnóstico de DA provável e controles, observando que, ao utilizarem como valor de corte a porcentagem de 13% de variação no diâmetro pupilar, foram capazes de discriminar com alta sensibilidade os pacientes dos controles. No entanto os autores empregaram pupilometria video-computadorizada para a medida do diâmetro pupilar, fato que, além da limitação financeira, cria obstáculo para seu uso de forma rotineira em ambiente de ambulatório ou de consultório.

Por este motivo, procuramos verificar a possibilidade de o emprego de metodologia mais simples, como a medida do diâmetro pupilar com régua milimetrada, permitir a confirmação do diagnóstico da doença. Entretanto, os diâmetros pupilares de pacientes e controles após a instilação do colírio, a diferença entre o diâmetro pupilar final e inicial, bem como o percentual de variação do diâmetro, não foram significativamente distintos.

Pelo menos sete estudos recentes, em que foram empregados métodos computadorizados para a medida do diâmetro

pupilar com protocolos semelhantes ou modificados em relação àquele descrito por Scinto et al.¹¹, não encontraram nenhuma diferença significativa entre pacientes com DA e controles idosos¹³⁻¹⁹. Em nosso meio, Khatalian empregou metodologia semelhante ao do presente estudo, embora sem especificar as condições de iluminação do ambiente de exame²⁰. O autor também não foi capaz de diferenciar pacientes com DA de controles, observando considerável sobreposição dos percentuais de variação do diâmetro pupilar.

Em todas estas pesquisas, assim como no presente trabalho, os pacientes com DA apresentaram tendência não significativa a ter maior grau de dilatação pupilar do que idosos normais com a tropicamida diluída. Tal fato sugere que o déficit colinérgico existente na DA manifesta-se também a nível da inervação parassimpática pupilar mas que haveria grande superposição de resultados, limitando o emprego de um valor de corte bem definido.

Outra questão importante diz respeito aos critérios de exclusão adotados neste e nos demais estudos. As doenças oculares, apenas para citar uma das condições para exclusão, têm prevalência elevada em indivíduos idosos. Isto faz com que, mesmo que este método demonstrasse alta sensibilidade e especificidade, seu emprego de rotina para o diagnóstico de DA fosse em parte limitado.

Em conclusão, nesta pequena amostra de pacientes com doença de Alzheimer e idosos controles, o emprego de metodologia simplificada para medida da resposta pupilar ao colírio de tropicamida diluída a 0,02% não mostrou utilidade diagnóstica.

SUMMARY

Background: *Definite diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is only possible through neuropathological examination, and criteria for clinical diagnosis are essentially based on exclusion of other dementing conditions. In 1994, Scinto et al. observed pupil hypersensitivity to tropicamide in patients with AD, which is compatible with the reduced levels of acetylcholine in the disease. However, later studies did not confirm these results.*

Purpose: *To investigate the hypothesis of pupil hypersensitivity to tropicamide for the diagnosis of AD, using a simple methodology.*

Material and Methods: *Ten patients (20 eyes) with clinical*

Tabela 1. Média e desvio padrão dos diâmetros pupilares nos grupos com DA e controle

	DP inicial (mm)	DP a 15' (mm)	DP a 30' (mm)	Δ DP (mm)	% de variação
DA	2,95 ± 0,22	3,60 ± 0,50	4,75 ± 0,83	1,80 ± 0,82	61,5 ± 28,8
Controle	2,82 ± 0,38	3,53 ± 0,72	4,42 ± 0,69	1,60 ± 0,49	52,8 ± 14,9
p	0,18	0,71	0,19	0,38	0,25

Obs.: DP = diâmetro pupilar; Δ DP = DP a 30 minutos menos DP inicial; % de variação = percentual de variação do diâmetro pupilar após instilação do colírio de tropicamida.

diagnosis of AD and ten age-matched controls completed the study. Pupil measurements were done with patients and controls seated in a place with standardized illumination, looking at a focal point six meters away. We have used a millimeter ruler to measure the horizontal pupil diameter before and after 15 and 30 minutes of instillation of one drop of 0.02% tropicamide in each eye.

Results: There were no significant differences between pupil dilation in patients and controls for any of the measuring times nor for the percentage of total pupil diameter variation. We have observed a tendency to higher values of pupil dilation in the group of patients with AD when compared to controls, although without reaching statistical significance.

Conclusion: In the present study, the use of a simplified methodology for measuring pupil diameter following instillation of 0.02% tropicamide did not allow differentiation between patients with AD and controls.

Keywords: Alzheimer's disease; Pupil; Tropicamide.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994;150:898-913.
2. Nitrini R, Mathias SC, Caramelli P et al. Evaluation of 100 patients with dementia in São Paulo, Brazil: correlations with socioeconomic status and education. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995;9:146-51.
3. Jorm A, Korten A, Henderson A. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:465-79.
4. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097-105.
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group. *Neurology* 1984;34:939-44.
6. Klatka LA, Schiffer RB, Powers JM, Kazee AM. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1996;53:35-42.
7. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:949-54.
8. Buchpiguel CA, Mathias SC, Itaya LY et al. Brain SPECT in dementia: a clinical-scintigraphic correlation. *Arq Neuropsiquiatr* 1996;54:375-83.
9. Arai H, Terajima M, Miura M et al. Tau in cerebrospinal fluid: a potential diagnostic marker in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995;38:649-52.
10. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981;10:122-6.
11. Scinto LFM, Daffner KR, Dressler D et al. A potential noninvasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266:1051-4.
12. Scinto LF, Rentz D, Cohen L, Preston L, Daffner K. Pupil dilation as an early marker for AD: longitudinal findings in elderly subjects. *Neurobiol Aging* 1996;17(Suppl.):S148.
13. Loupe DN, Newman NJ, Green RC et al. Pupillary response to tropicamide in patient with Alzheimer disease. *Opthalmology* 1996;103:495-503.
14. Treloar AJ, Assin M, Macdonald AJ. Pupillary response to topical tropicamide as a marker for Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:256-7.
15. Litvan I, FitzGibbon EJ. Can tropicamide eye drop response differentiate patients with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease from healthy control subjects? *Neurology* 1996;47:1324-6.
16. Fridh M, Havelius U, Elofsson G, Hindfelt B. The pupillary response to tropicamide in Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:276-9.
17. Arai H, Terajima M, Nakagawa T, Higuchi S, Mochizuki H, Sasaki H. Pupil dilatation assay by tropicamide is modulated by apolipoprotein E epsilon 4 allele dosage in Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1996;7:918-20.
18. Gómez-Tortosa E, Del Barrio A, Jiménez-Alfaro I. Pupil response to tropicamide in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Acta Neurol Scand* 1996;94:104-9.
19. Growdon JH, Graefe K, Tennis M, Hayden D, Schoenfeld D, Wray SH. Pupil dilation to tropicamide is not specific for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997;54:841-4.
20. Khatolian C. Dificuldades na realização do teste não invasivo (tropicamida) para diagnóstico da doença de Alzheimer em consultório médico. *Gerontologia* 1995;3:69-72.

I Congresso USP de Oftalmologia

Coordenação: Dr. Newton Kara José

20 a 22 de novembro de 1998

Centro de Convenções Rebouças - SP

Informações: CBO Eventos

Tel: (011) 284 9020 - Fax: (011) 285 4509

Email: Eventos@cbo.com.br