

Efeitos da nimodipina na circulação retrobulbar em glaucoma de pressão normal: análise por Doppler colorido

Effects of nimodipine on the retrobulbar circulation in normal tension glaucoma: a color Doppler imaging analysis

Wilma Lelis Barboza ⁽¹⁾
Vital Paulino Costa ⁽²⁾
Lazio Molnar ⁽³⁾
Giovani Guido Cerri ⁽⁴⁾

RESUMO

O objetivo deste estudo é avaliar a repercussão do uso de nimodipina na circulação retrobulbar de pacientes com glaucoma de pressão normal. Utilizando o Doppler colorido, examinamos doze pacientes, num estudo duplo mascarado, cruzado e controlado por placebo. Foram avaliadas as velocidades de fluxo máxima na sístole, velocidade diastólica final e calculado o índice de resistência vascular nas artérias oftálmica, central da retina e ciliar posterior curta. O presente estudo sugere que a nimodipina não resulta em melhora dos parâmetros hemodinâmicos, pela análise por Doppler colorido, em pacientes com glaucoma de pressão normal.

Palavras-chave: Doppler colorido; Glaucoma de pressão normal; Nimodipina.

INTRODUÇÃO

O glaucoma de pressão normal (GPN) é caracterizado por dano ao nervo óptico e alterações glaucomatosas típicas de campo visual, na vigência de pressão intra-ocular normal. Sugere-se que este quadro possa ser resultado de uma circulação inadequada da cabeça do nervo óptico, possivelmente em consequência a vasoespasmos. Esta hipótese é fortalecida pela freqüente associação de GPN com fenômeno de Raynaud, angina de Prinzmetal, hemorragias, enxaquecas e outras patologias associadas à vasoconstricção ¹.

Se a isquemia do nervo óptico realmente participa da patogênese do dano glaucomatoso, é natural que se investigue a ação de drogas vasoativas sobre a circulação retrobulbar.

Bloqueadores de canais de cálcio são agentes que diminuem o influxo

de cálcio nas células musculares lisas, inibindo o vasoespasma ². Assim, através desse mecanismo, é possível que o uso de bloqueadores de canais de cálcio melhore o suprimento sanguíneo da cabeça do nervo óptico de pacientes com GPN.

O exame de Doppler colorido permite a avaliação qualitativa e quantitativa do fluxo sanguíneo retrobulbar, mais especificamente das artérias oftálmicas, central da retina e ciliares posteriores curtas ³. Esta técnica já se mostrou reprodutível ⁴ e vem sendo utilizada na avaliação de doenças oculares onde há participação de isquemia ^{5,6}.

Realizamos um estudo duplo mascarado cruzado e controlado por placebo, para avaliar a repercussão do uso da nimodipina, um bloqueador de canais de cálcio de ação central, sobre a circulação retrobulbar de pacientes com glaucoma de pressão normal, empregando-se o exame de Doppler colorido.

⁽¹⁾ Médica Pós-graduanda, Nível Doutorado, da F.M.U.S.P.

⁽²⁾ Médico Assistente da Clínica Oftalmológica do H.C.F.M.U.S.P., Pós-graduando, Nível Doutorado, da F.M.U.S.P. e Chefe do Setor de Glaucoma do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

⁽³⁾ Médico Assistente da Divisão de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração da F.M.U.S.P.

⁽⁴⁾ Médico Professor Associado da F.M.U.S.P. e Chefe da Divisão de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração da F.M.U.S.P.

Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Dr. Vital P. Costa - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 255 - 6º andar - Cerqueira César - São Paulo - S.P. - CEP 05403-000

PACIENTES E MÉTODOS

Foram analisados doze pacientes com glaucoma de pressão normal, do setor de Glaucoma do Departamento de Oftalmologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os seguintes critérios de inclusão foram obedecidos:

- pressão intra-ocular 22 mmHg, em todas as 7 medidas obtidas na curva tensional de 24 horas, sem uso de medicação hipotensora ocular;
- dano glaucomatoso do disco óptico;
- características glaucomatosas de perda de campo visual;
- à gonioscopia: ângulo aberto;
- ausência de patologias oculares, história de trauma ou uso de medicação que justifiquem a perda do campo visual ou o aspecto do nervo óptico;
- ausência de cirurgias oculares prévias.

Os campos visuais foram obtidos pelo perímetro automatizado Humphrey 640, programa 30-2, e graduados em:

1. degrau nasal ou escotoma paracentral;
2. degrau nasal e escotomas paracentrais ou escotoma arqueado completo em um hemisfério;
3. escotoma arqueado em um hemisfério e perda de campo visual no outro hemisfério;
4. ameaça à fixação (defeito se aproximando dos 5° de fixação);
5. perda completa da fixação.

Estes pacientes foram submetidos a um exame duplo mascarado cruzado, controlado por placebo, incluindo três exames de Doppler colorido em datas diferentes. O primeiro exame foi realizado com o paciente usando medicação tópica e sistêmica de rotina. Nos exames seguintes, os pacientes (mantendo o uso da medicação anterior) receberam de forma aleatória, nimodipina 30 mg (01 comprimido) e substância placebo (01 comprimido), administrados por via oral, uma hora antes do exame. Observou-se entre os exames

um intervalo de, pelo menos, 7 dias.

O exame de Doppler colorido foi realizado no Instituto do Coração da F.M.U.S.P. por um dos autores (V.P.C.), utilizando-se o aparelho P - 700 da Philips, com um transdutor linear de 7,5 MHz. O paciente era colocado em decúbito dorsal horizontal, com os olhos fechados e gel de contato sobre a pálpebra superior do olho a ser examinado. Obtida uma imagem ecográfica, modo B, em tempo real, observamos os vasos orbitários auxiliados por um código de cores, que classificava em vermelho o fluxo sanguíneo que se move em direção ao transdutor (artéria), e em azul o fluxo sanguíneo que se move em direção oposta ao transdutor (veia). Realizava-se assim, a análise do perfil espectral das artérias: oftálmica, central da retina e ciliares posteriores curtas. Obtivemos para cada vaso os valores de velocidade sistólica máxima (VSM) e velocidade diastólica final (VDF) do fluxo sanguíneo. Calculou-se em seguida o índice de resistência vascular dado pela fórmula: $VSM - VDF / VSM$.

A análise do fluxo é indireta e se baseia nas velocidades do fluxo sanguíneo e nos índices de resistência, pois a resolução dos aparelhos não permite a determinação do calibre dos vasos, o que seria necessário para o cálculo do fluxo. Assim, admitimos que em situações de baixa velocidade de fluxo e índice de resistência aumentado teremos baixo fluxo, e com velocidade alta e índice de resistência baixo, fluxo elevado.

No presente estudo, apenas um olho de cada paciente foi avaliado. Em casos onde havia defeito de campo visual em ambos os olhos, escolheu-se o olho com defeito de campo visual mais avançado, ou, se os defeitos fossem equivalentes, selecionava-se o olho direito.

Na análise dos resultados utilizamos a análise de variância de medidas repetidas. Comparamos os valores obtidos no primeiro exame com os obtidos após o uso de nimodipina e subs-

tância placebo. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados como sendo estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A média de idade dos doze pacientes com glaucoma de pressão normal foi de $67,9 \pm 9,3$ anos, com tempo médio de diagnóstico de $44,3 \pm 29,9$ meses. Destes pacientes 07 eram do sexo feminino e 05 masculino. Quanto à raça, eram 06 brancos, 04 negros e 02 pertenciam à raça amarela.

Cinco pacientes eram portadores de hipertensão arterial sistêmica e 01 apresentava diabetes mellitus. Estes pacientes mantiveram suas medicações sistêmicas durante o estudo, porém nenhum deles fazia uso de bloqueadores de canais de cálcio.

A pressão intra-ocular máxima durante a curva tensional diária, sem uso de drogas anti-glaucomatosas, foi de $14,4 \pm 2,23$ mmHg. À época dos exames de Doppler, 03 pacientes usavam colírio de levobunolol, 06 usavam betaxolol e 03 maleato de timolol 0,5 %. Apresentavam alterações do campo visual do tipo 1 - três pacientes, do tipo 2 - três pacientes, do tipo 3 - três pacientes, do tipo 4 - dois pacientes e do tipo 5 - um paciente.

A tabela 1 mostra os valores médios dos parâmetros hemodinâmicos da artéria central da retina no exame inicial, após nimodipina e placebo. Comparando-se os valores obtidos no exame ini-

TABELA 1
Parâmetros hemodinâmicos na artéria central da retina (ACR):

	INICIAL	NIMODIPINA	PLACEBO	p
ACR Sistólica	9,63 ± 2,36	10,03 ± 2,58	10,60 ± 2,81	NS
ACR Diastólica	2,47 ± 1,57	2,86 ± 1,42	3,14 ± 1,08	NS
ACR Ri	0,74 ± 0,16	0,71 ± 0,14	0,68 ± 0,12	NS

Ri = índice de resistência
NS = não significativo estatisticamente

cial com os medidos após a ingestão de nimodipina e placebo, não encontramos diferenças estatisticamente significativas. ($p > 0,05$, análise de variância de medidas repetidas)

A tabela 2 mostra os valores médios obtidos na artéria oftálmica no exame inicial, após a nimodipina e placebo. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas quando comparamos o exame inicial com os exames após nimodipina e placebo. ($p > 0,05$, análise de variância de medidas repetidas).

A tabela 3 mostra os valores médios dos parâmetros hemodinâmicos das artérias ciliares posteriores curtas no exame inicial, após nimodipina e placebo. Não houve diferença estatisticamente significativas entre os valores médios obtidos no exame inicial e após placebo e nimodipina. ($p > 0,05$, análise de variância de medidas repetidas)

TABELA 2
Parâmetros hemodinâmicos na artéria oftálmica (AO)

	INICIAL	NIMODIPINA	PLACEBO	p
AO Sistólica	31,5 ± 11,88	33,01 ± 8,43	27,80 ± 8,26	NS
AO Diastólica	8,37 ± 3,68	8,14 ± 2,67	6,90 ± 3,22	NS
AO Ri	0,72 ± 0,08	0,75 ± 0,06	0,75 ± 0,09	NS

Ri = índice de resistência

NS = não significativo estatisticamente

TABELA 3
Parâmetros hemodinâmicos nas artérias ciliares posteriores curtas (ACPC)

	INICIAL	NIMODIPINA	PLACEBO	p
ACPC Sistólica	13,01 ± 5,75	14,51 ± 4,87	11,48 ± 2,19	NS
ACPC Diastólica	4,19 ± 1,96	5,03 ± 1,68	4,29 ± 1,00	NS
ACPC Ri	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,05	0,62 ± 0,07	NS

Ri = índice de resistência

NS = não significativo estatisticamente

DISCUSSÃO

Kitazawa e cols.⁷ demonstraram que pacientes com glaucoma de pressão normal que usaram bloqueadores de canais de cálcio tiveram uma melhora dos campos visuais. Netland e cols.⁸ avaliaram pacientes com glaucoma de pressão normal que faziam uso de bloqueadores de canais de cálcio por indicação clínica e concluíram que o curso do glaucoma era mais estável nesses pacientes. Piltz e cols.⁹ utilizaram nimodipina nos pacientes com glaucoma de pressão normal e não observaram alterações no campo visual, mas constataram uma melhora da função visual pelo teste de sensibilidade de contraste. Estes autores atribuíram esses resultados a uma possível melhora da circulação do nervo óptico induzida pelos bloqueadores de canais de cálcio.

Harris e cols.¹⁰ examinaram 10 pacientes com GPN e constataram uma redução das velocidades diastólicas finais e aumento dos índices de resistência nas artérias ciliares posteriores curtas em relação a um grupo controle. Após indução de aumento de pCO_2 em 15%, observou-se uma elevação das velocidades de fluxo sanguíneo e queda dos índices de resistência nas mesmas artérias. Estes achados sugerem que o fluxo retrobulbar pode estar comprometido em pacientes com GPN e que um vasodilatador cerebral como o CO_2 atua no sentido de normalizar este fluxo. A resposta hemodinâmica observada após a inalação de CO_2 sugeriu que o mesmo pudesse ser observado após a introdução de um bloqueador de canal de cálcio de ação central.

Neste estudo, utilizamos a nimodipina, um bloqueador de canal de cálcio de ação central (classe das diidropiridinas) que apresenta ação sobre a musculatura lisa dos vasos e pouca interferência na contractilidade e no sistema de condução cardíacos. A nimodipina é mais lipofílica que a nifedipina,

o que resulta em maior penetração na barreira hemato-encefálica e vasodilatação das artérias cerebrais. A absorção destes agentes é praticamente completa após administração oral, seus efeitos são evidentes após 30 a 60 minutos e seus metabólitos são inativos.²

A ausência de efeitos hemodinâmicos dos bloqueadores de canais de cálcio na circulação retrobulbar foi recentemente confirmada por outros autores. Neudorfer e cols.¹¹ não observaram alterações nos parâmetros hemodinâmicos de 11 pacientes com GPN após uso de nifedipina. Evans e cols.¹² não constataram qualquer modificação nas velocidades de fluxo sanguíneo de 16 pacientes com GPN que receberam nifedipina por 6 meses. Christ e cols.¹³ empregaram a fluxometria por laser Doppler para avaliar a circulação da cabeça do nervo óptico de 16 indivíduos normais e não detectaram alterações induzidas pelo uso de 60 mg de nimodipina.

O presente estudo sugere que a nimodipina não resulta em melhora dos parâmetros hemodinâmicos, analisados pelo Doppler, em pacientes com glaucoma de pressão normal. É possível que os efeitos dos bloqueadores de canais de cálcio sobre a função visual (campo visual, sensibilidade de contraste) se dê através de outros mecanismos, por exemplo, através de estimulação direta das células ganglionares.

SUMMARY

Color Doppler imaging (CDI) was employed to investigate the effects of nimodipine on the retrobulbar circulation of twelve patients with normal tension glaucoma. In a crossed, double masked, placebo controlled study, we measured the peak systolic and end diastolic velocities and the vascular resistance index of the ophthalmic, central retinal and short posterior ciliary

arteries. Our results suggest that nimodipine does not improve the hemodynamic parameters in normal tension glaucoma patients by CDI analysis.

Key words: Color Doppler, Normal tension glaucoma, Nimodipine.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GASSER, P.; FLAMMER, J.; GUTHAUSER, U.; MAHLER, F. - Do vasospasm provoke ocular diseases? *Angiology*, 41(3): 213-220, 1990.
2. GOODMAN AND GILMAN'S - The calcium channel blockers. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics I. Mc GRAW- HILL I. E., 1992, pp 774-778.
3. COSTA, V. P. - O uso do Color Doppler em Oftalmologia. *Arq. Bras. de Oftalmol.* 57(3): 150-153, 1994.
4. COSTA, V. P.; SUZUKI, R.; MOLNAR, L.; CERRI, G. G. - A reprodutibilidade do exame de Doppler colorido. *Rev. Bras. de Oftalm.*, 55: 43-47, 1996.
5. LIEB, W. E.; FLAHARTY, P. M.; SERGOTT, R. C. et al - Color Doppler imaging provides accurate assessment of orbital blood flow in occlusive carotid artery disease. *Ophthalm.* 98: 548-552, 1991.
6. SERGOTT, R. C.; FLAHARTY, P. M.; LIEB, W. E., et al - Color Doppler imaging identifies four syndromes of the retrobulbar circulation in patients with amaurosis fugax and central retinal artery occlusions. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.*, 90: 383-398, 1992.
7. KITAZAWA, Y.; SHIRAI, H.; GO, F. J. - The effect of calcium antagonist on visual field in low tension glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalm.* 227: 408, 1989.
8. NETLAND, P. A.; CHATURVEDI, N.; DREYER, E. B. - Calcium channel blockers in management of low tension and open angle glaucoma. *Am. J. Ophthalm.* 115: 608 -613, 1993.
9. PILTZ, J. R.; BOSE, S.; GRUNWALD, J. E.; PETRIG, B. L.; RIVA, C. E. - Effect of nimodipine on automated threshold perimetry, spatial contrast sensitivity and macular blood flow in normal tension glaucoma and controls. *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 34: 2881, 1993.
10. HARRIS, A.; SERGOTT, R. C.; SPAETH, G. L.; KATZ, J. L.; SHOEMAKER, B. A.; MARTIN, B. J. - Color Doppler analysis of ocular blood velocity in normal tension glaucoma. *Am. J. Ophthalm.* 118: 642-649, 1994.
11. NEUDORFER, M.; ALMOG, Y.; KESSLER, A.; LAZAR, M.; GEYER, O. - Calcium channel blockers do not alter ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Invest. Ophth. Vis. Sci.* 37: S271, 1996.
12. EVANS, D. W.; HARRIS, A.; CANTOR, L. B.; WILSON, R.; MASTER, B. J. - Changes in retrobulbar hemodynamics and visual function in low tension glaucoma patients after six months of treatment with nifedipine. *IVOS* 37: S 271, 1996.
13. CHRIST, A.; PILLUNOT, L. E.; KUBA, G. B.; BAUNERT, S.; LANG, G. K. - Contrast sensitivity and optic nerve blood flow after applications of calcium channel blockers. *IVOS* 37: S271, 1996.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE RETINA E VÍTREO

REUNIÕES CIENTÍFICAS PARA 1997

- **Julho (2 a 5)** - Congresso Internacional em comemoração do vigésimo aniversário de fundação da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, sob a coordenação da Dra. Liane de Rezende. Que será realizado no Hotel Intercontinental do Rio de Janeiro.
- **Setembro (3)** - Reunião Científica durante o XXIX Congresso Brasileiro de Oftalmologia em Goiânia.

Os Interessados em associar-se à SBRV devem entrar em contato com Srta. Danielle através do
FONE/FAX: (041) 232-4031.