

Ibopamina 2% vs. sobrecarga hídrica como teste provocativo para glaucoma

2% ibopamine vs. water-drinking test as a provocative test for glaucoma

Leopoldo Magacho¹
Ricardo Reis²
Mara Agi Pigini³
Marcos Pereira de Ávila⁴

RESUMO

Objetivo: Comparar o teste da ibopamina 2% com o teste de sobrecarga hídrica como testes provocativos para glaucoma. **Métodos:** Pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto, e indivíduos normais foram selecionados do CEROF-Universidade Federal de Goiás - UFG, e submetidos, de forma randomizada, e com intervalo mínimo de 1 semana, aos testes provocativos da ibopamina 2%, e sobrecarga hídrica. A pressão intra-ocular (Pio) antes e após os testes, confrontação entre os métodos (gráfico de Bland-Altman) além da melhor relação sensibilidade/especificidade (realizados por meio de curvas ROC) foram obtidos. **Resultados:** Foram incluídos 47 olhos de 25 pacientes (27 olhos de 15 pacientes com glaucoma e 20 olhos de 10 pacientes normais), com idade média de $54,2 \pm 12,7$ anos. O MD médio dos pacientes com glaucoma foi de $-2,8 \pm 2,11$ dB. Nos pacientes com glaucoma, não houve diferença estatisticamente significativa na Pio basal ($p=0,8$), ao passo que se notou diferença na Pio após os testes provocativos ($p=0,03$), e na variação da Pio após os testes ($4,4 \pm 1,3$ mmHg para ibopamina e $3,2 \pm 2,2$ mmHg para ingestão hídrica, $p=0,01$). Nos pacientes normais, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para todos os parâmetros avaliados. O gráfico de Bland-Altman mostrou grande dispersão dos resultados. Finalmente, obteve-se áreas abaixo das curvas ROC de 0,987 para o teste da ibopamina e 0,807 para a ingestão hídrica. **Conclusão:** O teste provocativo da ibopamina apresentou melhor relação sensibilidade/especificidade que o teste de ingestão hídrica nesse subgrupo selecionado de pacientes com glaucoma com dano perimétrico inicial.

Descritores: Glaucoma ângulo aberto/diagnóstico; Pressão intra-ocular/efeito de drogas; Agonistas dopaminérgicos/uso diagnóstico; Soluções oftálmicas; Ingestão de líquidos; Água; Técnicas de diagnóstico oftalmológico; Testes visuais; Sensibilidade e especificidade; Estudo comparativo

Trabalho realizado no Setor de Glaucoma do CEROF - Universidade Federal de Goiás - UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

¹ Doutor em Oftalmologia pela Unicamp. Coordenador do Setor de Glaucoma do CEROF, Professor da Pós-graduação da Universidade Federal de Goiás - UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

² Responsável pelo Setor de Glaucoma da Santa Casa de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP) - Brasil.

³ Pós-graduanda em Oftalmologia pela UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

⁴ Professor Doutor e Chefe do CEROF da UFG - Goiânia (GO) - Brasil.

Endereço para Correspondência: Leopoldo Magacho. Rua 131, número 313 - Setor Sul - Goiânia (GO) CEP 74093-200
E-mail: lmagacho@brturbo.com.br

Os autores não possuem interesse comercial sobre qualquer produto mencionado no texto.

Recebido para publicação em 12.07.2007

Última versão recebida em 18.03.2008

Aprovação em 23.04.2008

Nota Editorial: Depois de concluída a análise do artigo sob sigilo editorial e com a anuência do Dr. Marcelo Jordão Lopes da Silva sobre a divulgação de seu nome como revisor, agradecemos sua participação neste processo.

INTRODUÇÃO

Vários testes foram estudados como indicadores prognósticos do glaucoma, como os testes de sobrecarga hídrica⁽¹⁻²⁾, testes provocativos de midríase⁽³⁾ e ensaios terapêuticos⁽⁴⁾. Como o glaucoma é uma doença silenciosa que pode levar à cegueira irreversível se não tratado, a iniciativa de buscar testes indicativos de glaucoma com boa eficácia é justificado. Entretanto, ainda não existe um consenso sobre a real aplicabilidade dos mesmos na avaliação do paciente glaucomatoso.

Estudos indicam que a ibopamina é útil na avaliação do glaucoma, com sensibilidade e especificidade elevadas no seu diagnóstico⁽⁵⁻⁹⁾. A ibopamina (3,4 di-isobutirilester de N-metildopamina) é hidrolisada em epinina, um

análogo da dopamina. Por sua vez, a epinina atua em receptores α -adrenérgicos, causando uma midríase não cicloplégica, e em receptores D-1 dopaminérgicos, provocando um aumento na produção do humor aquoso⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Como vários subtipos de glaucoma são causados por uma dificuldade de drenagem no trabeculado, a ibopamina pode atuar como teste provocativo, já que teoricamente aumenta a pressão intraocular (Pio) de uma forma mais evidente em olhos glaucomatosos que em olhos normais. O teste de sobrecarga hídrica consiste na ingestão de uma grande quantidade de água (0,6 a 1 litro) em um curto período de tempo (cerca de 5 minutos). O mecanismo é incerto, mas acredita-se que a osmolaridade diminuída levaria a um aumento na produção do humor aquoso, atuando, portanto, de forma semelhante ao teste da ibopamina^(1,12-13).

Entretanto, não existe estudo comparando a ibopamina com outros testes como ensaios provocativos para o glaucoma. Este estudo visa comparar o teste da ibopamina 2% com o teste de sobrecarga hídrica como testes provocativos para glaucoma.

MÉTODOS

O estudo selecionou pacientes com glaucoma provenientes do ambulatório da especialidade do Centro de Referência em Oftalmologia (CEROF) da Universidade Federal de Goiás. Indivíduos normais foram selecionados de amigos e parentes dos pacientes, médicos, funcionários e voluntários dentro da Universidade Federal de Goiás. Ambos os olhos de todos os indivíduos selecionados foram incluídos se elegíveis.

Pacientes com glaucoma foram incluídos se apresentassem glaucoma primário de ângulo aberto: pressão intra-ocular (Pio) ≥ 21 mmHg em pelo menos duas ocasiões, medidas com tonômetro de aplanção de Goldmann; gonioscopia revelando ângulo aberto; neuropatia óptica glaucomatosa, ou seja, presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: perda localizada da rima neural, escavação $\geq 0,6$, hemorragia de disco óptico e perda localizada da rima neural e presença de lesões típicas glaucomatosas em exame perimétrico confiável branco-branco em pelo menos duas ocasiões⁽¹⁴⁾, campo visual SITA Standard 24-2 confiável e recente (pelo menos 6 meses)⁽¹⁴⁾ demonstrando lesão glaucomatosa leve ou moderada. No presente estudo, definido como “mean deviation” - MD melhor que -8 dB), sem utilização de drogas anti-glaucomatosas e após consentimento livre, informado e assinado. Os critérios de exclusão para pacientes glaucomatosos foram: glaucoma de ângulo estreito ou secundário, hipertensos oculares ou suspeitos de glaucoma, qualquer alteração à fundoscopia que pudesse interferir nos resultados da perimetria computadorizada (exceto glaucoma) ou à biomicroscopia (sinéquias posteriores, edema de córnea, catarata maior que incipiente, uveíte ativa), presença de anormalidades corneanas que pudessem interferir no exame de tonometria (como transplante de córnea, ceratocone ou cicatrizes), história de utilização de derivados das prostaglandinas^(6,15), história de cirurgia antiglaucomato-

sa funcionante ou laserterapia recente (6 meses), paciente com glaucoma avançado ou ameaçando a área de fixação⁽¹⁴⁾, incapacidade de realizar o exame de campo visual e recusa, por parte do paciente, de participar do estudo.

Os pacientes normais foram incluídos após consentimento livre, informado e assinado e exame oftalmológico completo, incluindo tonometria de Goldmann (Pio < 21 mmHg), fundoscopia apresentando disco óptico sem alterações sugestivas de glaucoma (descritas acima), ângulo aberto à gonioscopia e campimetria computadorizada, estratégia SITA Standard 24-2 confiável e dentro dos limites da normalidade⁽¹⁴⁾. A presença de anormalidade ao exame de biomicroscopia ou fundoscopia capaz de alterar os exames de tonometria e/ou campo visual exclui o paciente do protocolo.

Todos os pacientes foram submetidos ao teste da ibopamina e sobrecarga hídrica com intervalo mínimo de uma semana, realizados de forma randomizada. O teste provocativo com colírio de ibopamina 2% seguiu um protocolo padrão: aferição prévia da Pio, instilação de duas gotas do colírio de ibopamina com intervalo de 5 minutos, seguido da aferição da Pio 45 minutos após a segunda gota⁽⁵⁾. O teste será considerado positivo se ocorrer um aumento da Pio acima de 3 mmHg. Para o teste de sobrecarga hídrica, o paciente foi orientado a permanecer por 2 horas sem a ingestão de qualquer tipo de líquido. Em seguida, foi orientado a beber 1 litro de água (mínimo de 600 ml) em um intervalo de 5 minutos. A Pio considerada foi a máxima obtida aos 30 ou 45 minutos do término da ingestão hídrica.

A Pio considerada foi a média de duas medidas independentes e consecutivas (sempre no mesmo tonômetro de Goldmann), sendo que o examinador (mantido) era mascarado à aferição. Se os valores fossem muito diferentes (>2 mmHg), uma terceira medida se faria necessária, e a mais discrepante descartada. As medidas de ambos os testes foram realizadas no mesmo tonômetro.

A análise estatística foi realizada com o software SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, EUA), versão 11.5. Como não existe consenso na literatura sobre o ponto de corte para o teste de sobrecarga hídrica como teste provocativo, curvas ROC foram criadas para se avaliar a melhor relação sensibilidade/especificidade e o melhor ponto de corte do mesmo. Curvas ROC também foram criadas para o teste provocativo da ibopamina e para o teste de sobrecarga hídrica para se comparar sensibilidade e especificidade de ambos os testes. A Pio antes e após os testes provocativos, bem como entre eles, foi comparada pelo Teste *t* de Student pareado. O gráfico de Bland-Altman foi utilizado para comparar os resultados obtidos com ambos os métodos nos pacientes individualmente. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Foram incluídos 47 olhos de 25 pacientes (27 olhos de 15 pacientes com glaucoma e 20 olhos de 10 pacientes normais),

com idade média de $54,2 \pm 12,7$ anos ($56,6 \pm 13,4$ anos nos pacientes com glaucoma e $51,1 \pm 11,1$ anos nos pacientes normais). O MD médio dos pacientes com glaucoma foi de $-2,8 \pm 2,11$ dB (variando de 0,2 a $-7,8$ dB).

Nos pacientes com glaucoma, não houve diferença estatisticamente significativa na Pio basal ($20,1 \pm 3,7$ mmHg para ibopamina e $20,2 \pm 3,5$ para ingestão hídrica, $p=0,8$), enquanto notou-se diferença na Pio após os testes provocativos ($24,6 \pm 4,2$ mmHg para ibopamina e $23,5 \pm 4,1$ mmHg para ingestão hídrica, $p=0,03$), e na variação da Pio após os testes ($4,4 \pm 1,3$ mmHg para ibopamina e $3,2 \pm 2,2$ mmHg para ingestão hídrica, $p=0,01$).

Nos pacientes normais, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para Pio antes e após os testes provocativos, e para a variação da Pio ($15,2 \pm 2,1$ mmHg, $15,3 \pm 2,7$ mmHg, $0,1 \pm 1,3$ mmHg para ibopamina vs. $15,1 \pm 1,8$ mmHg, $15,9 \pm 2,3$ mmHg, $0,8 \pm 1,6$ mmHg para ingestão hídrica, $p=0,7$, $0,6$ e $0,6$, respectivamente).

Considerando um aumento da Pio maior que 3 mmHg como ponto de corte após os testes provocativos, obteve-se sensibilidade de 81,5% para ibopamina e 40,7% para a ingestão hídrica, com especificidade de 100% para o teste da ibopamina e 95,0% para a ingestão hídrica. Como não há consenso sobre o ponto de corte mais adequado, especialmente para o teste de sobrecarga hídrica, refizemos os cálculos reduzindo em 1 mmHg o ponto de corte para ambos os testes (aumento da Pio maior ou igual a 3 mmHg), obteve-se sensibilidade de 88,9% para ibopamina, e 63,0% para a ingestão hídrica, com especificidade de 95,0% para a ibopamina e 90,0% para o teste de ingestão hídrica. Em seguida, construiu-se curvas ROC para se testar a relação sensibilidade/especificidade dos testes, obtendo-se áreas abaixo das curvas de 0,987 para o teste da ibopamina e 0,807 para a ingestão hídrica (Figura 1). A concordância entre os métodos está ilustrada na figura 2.

DISCUSSÃO

Como o glaucoma é uma doença silenciosa na maioria dos casos e que pode levar à cegueira irreversível, o diagnóstico precoce e seu tratamento são essenciais para o prognóstico visual do paciente. Dessa maneira, testes provocativos de fácil realização, baixo custo, com mínimo de inconvenientes, e com boa relação sensibilidade/especificidade, podem ser úteis na avaliação do paciente glaucomatoso.

Os indivíduos incluídos no estudo, tanto normais, quanto glaucomatosos, apresentaram Pio basal semelhante antes da realização dos testes ($20,1 \pm 3,7$ mmHg para ibopamina e $20,2 \pm 3,5$ para ingestão hídrica, $p=0,8$). Dessa maneira, não houve viés de inclusão. Entretanto, notou-se que a ibopamina induziu um aumento maior da Pio que o teste de ingestão hídrica nos pacientes com glaucoma ($4,4 \pm 1,3$ mmHg vs. $3,2 \pm 2,2$ mmHg, $p=0,01$). Em pacientes normais, apesar de leve diferença em relação ao teste de ingestão hídrica, a mesma não foi significativa ($0,1 \pm 1,3$ mmHg vs. $0,8 \pm 1,6$ mmHg, $p=0,06$). O pequeno

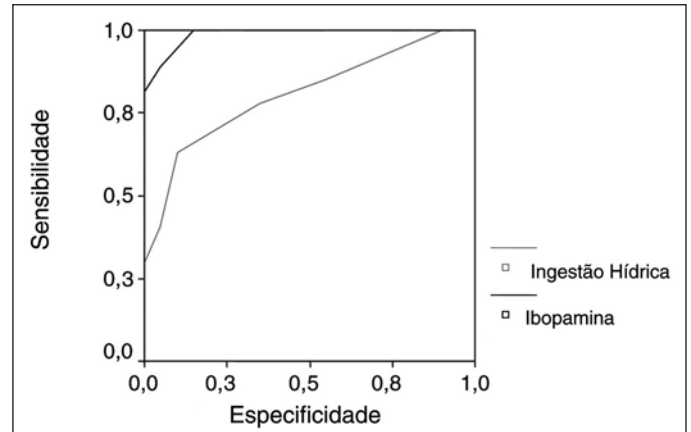


Figura 1 - Curvas ROC dos testes provocativos da ibopamina e ingestão hídrica

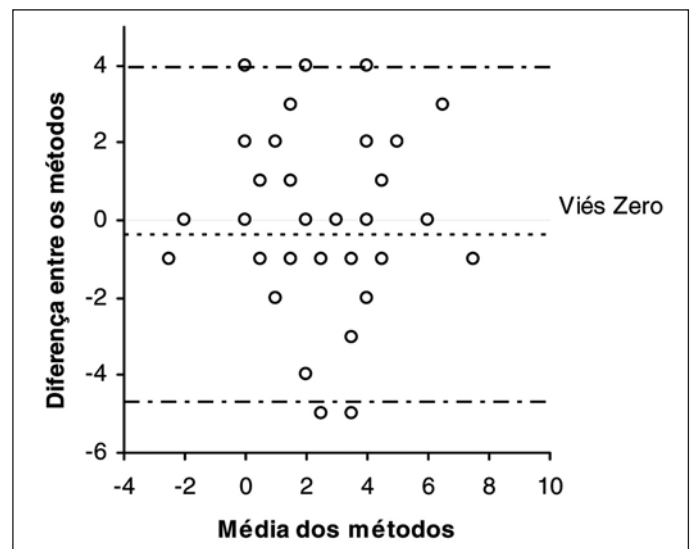


Figura 2 - Comparação entre os métodos por meio do gráfico de Bland-Altman

aumento da Pio nos pacientes normais pode ser explicado pelo fato de que as vias de escoamento do humor aquoso estão, pelo menos teoricamente, preservadas. Assim, o excesso da produção pode ser rapidamente escoado. Esses fatores aliados podem explicar a melhor relação sensibilidade/especificidade em favor do teste da ibopamina, mesmo quando utilizamos diferentes pontos de corte para a validação do mesmo.

Para o presente estudo, selecionou-se basicamente pacientes com glaucoma inicial (MD médio de $-2,8 \pm 2,11$ dB), que são o objetivo principal dos testes provocativos, já que pacientes com glaucoma já instalados não necessitam ser submetidos a confirmação diagnóstica através desses testes. Como esses pacientes teoricamente apresentam o sistema de drenagem menos danificado que outros com glaucoma em estágios mais avançados, a variação da Pio esperada é menor após a indução da produção do humor aquoso, seja

pela ibopamina, seja pela ingestão hídrica. Outros trabalhos utilizando a ibopamina já confirmaram essa hipótese^(6,16). Assim, podemos explicar por quê pontos de corte menores que os previamente utilizados⁽⁶⁾ foram suficientes para se estabelecer uma boa relação sensibilidade/especificidade para o teste provocativo da ibopamina. Estudos anteriores variam na relação sensibilidade/especificidade, porém com valores próximos ao encontrados no presente estudo (87%/95%^(6,15), 92%/100%^(8,10)). Como a ingestão hídrica gera um aumento menor da Pio que a ibopamina, um ponto de corte menor foi superior para estabelecer a eficácia do teste (aumento da Pio maior ou igual a 3 mmHg). Mesmo assim, ao plotar-se as áreas abaixo das curvas ROC, notou-se que a ibopamina foi superior ao teste de ingestão hídrica nesse grupo selecionado de pacientes (Figura 1).

O teste de sobrecarga hídrica, apesar de ter sido preconizado há vários anos^(1-2,4), vem mostrando outras indicações. Em estudo anterior⁽¹²⁾, avaliando pacientes com Pio isoladas de consultório semelhantes, foi verificado que aqueles que apresentaram progressão campimétrica tinham um pico maior da Pio no teste de sobrecarga hídrica. Entretanto, como no caso do teste da ibopamina⁽¹⁷⁾, não foi possível verificar associação direta da sobrecarga hídrica com a flutuação diurna da Pio⁽¹³⁾, evidenciando que ambos são complementares, e não devem ser substituídos.

Ao se confrontar os resultados obtidos com ambos os métodos (Gráfico de Bland-Altman, Figura 2), nota-se grande dispersão nos resultados obtidos em cada paciente do estudo. Dessa maneira, mesmo com resultados próximos, os métodos aparentemente não apresentam resultados coincidentes. É possível que resultados discrepantes, mas em pacientes diferentes nos testes provocativos façam essa compensação. Assim, não podemos extrapolar os resultados de um método para o outro.

Como limitações do estudo, cita-se o número relativamente reduzido de pacientes com diagnóstico previamente feito de glaucoma inicial. A performance dos testes provocativos em uma triagem populacional, onde o número de indivíduos com glaucoma é teoricamente baixo, não é conhecida.

CONCLUSÃO

O teste provocativo da ibopamina apresentou melhor relação sensibilidade/especificidade que o teste de ingestão hídrica nesse subgrupo selecionado de pacientes com glaucoma com dano perimétrico inicial.

ABSTRACT

Purpose: To compare the 2% ibopamine provocative test with the water drinking test as a provocative test for glaucoma. **Methods:** Primary open-angle glaucoma patients and normal individuals were selected from CEROF-Universidade Federal

de Goiânia UFG, and underwent the 2% ibopamine provocative test and the water drinking test in a randomized fashion, at least 1 week apart. Intraocular pressure (IOP) before and after both tests, Bland-Altman graph, sensitivity and specificity (as measured by ROC curves) were obtained for both methods. **Results:** Forty-seven eyes from 25 patients were included (27 eyes from 15 glaucoma patients and 20 eyes from 10 normal individuals), with a mean age of 54.2 ± 12.7 years. The mean MD of glaucoma patients was -2.8 ± 2.11 dB. There was no statistically difference in the baseline IOP ($p=0.8$) comparing glaucoma patients, but positive after the provocative tests ($p=0.03$), and in the IOP variation (4.4 ± 1.3 mmHg for ibopamine and 3.2 ± 2.2 mmHg for water drinking test, $p=0.01$). There was no difference in all studied parameters for normal individuals. The Bland-Altman graph showed high dispersion comparing both methods. The areas under the ROC curve were 0.987 for the ibopamine provocative test, and 0.807 for the water-drinking test. **Conclusion:** In this selected subgroup of glaucoma patients with early visual field defect, the ibopamine provocative test has shown better sensitivity/specificity than the water drinking test.

Keywords: Glaucoma open-angle/diagnosis; Intraocular pressure/drugs effects; Dopamine agonists/diagnostic use; Ophthalmic solutions; Drinking; Water; Diagnostic techniques, ophthalmological; Vision tests; Sensibility and specificity; Comparative study

REFERÊNCIAS

1. Armaly MF. Water-drinking test. I. Characteristics of the ocular pressure response and the effect of age. *Arch Ophthalmol*. 1970;83(2):169-75.
2. Spaeth GL. The water drinking test. Indications that factors other than osmotic considerations are involved. *Arch Ophthalmol* 1967;77(1):50-8.
3. Harris LS, Galin MA. Cycloplegic provocative testing. *Arch Ophthalmol* 1969; 81(3):356-8.
4. Spaeth GL. Effects of topical dexamethasone on intraocular pressure and the water drinking test. *Arch Ophthalmol*. 1966;76(6):772-83.
5. Magacho L, Costa ML, Dessimoni A, de Avila MP. Comparison between the 1% and 2% ibopamine provocative test in primary open-angle glaucoma patients: sensitivity, specificity and tolerability. *Arq Bras Oftalmol*. 2006;69(5):695-9.
6. Magacho L, Lima FE, Costa ML, Fayada FA, Guimarães NL, Avila MP. Ibopamine provocative test and glaucoma: consideration of factors that may influence the examination. *Curr Eye Res*. 2004;28(3):189-93.
7. Lima FE, Guimarães NL, Santos LM, Costa LP, Ávila M. Ibopamina tópica na propedêutica do glaucoma. *Rev Bras Oftalmol*. 2002;61(2):109-13.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Virno M, Taverniti L, Pecori Giraldi J. Ibopamina: nuevo midriático non cicloplegico (nota preliminar). *Boll Ocul*. 1986;65:1135-6.
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. Meirelles SH, Yamane R, Alvares RM, Botelho PB, Morais FB, Moreira PB, et al. Estudo comparativo entre a curva diária de pressão intra-ocular e a associação da curva ambulatorial com o teste de sobrecarga hídrica no glaucoma primário de ângulo aberto, glaucoma de pressão normal e olhos normais. *Arq Bras Oftalmol.* 2007;70(3):471-9.
 14. Anderson. DR, Patella VM. *Automated static perimetry.* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1999.
 15. Magacho L, Costa ML, Lima FE, Magacho B, Ávila MP. Análogos das prostaglandinas diminuem a sensibilidade do teste provocativo da ibopamina no glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(2):193-6.
 16. 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.
 17. Magacho L, Costa ML, Reis R, Rios N; Ávila MP. Correlação entre o teste provocativo da ibopamina e a curva diurna de pressão intra-ocular em paciente com glaucoma. *Arq Bras Oftalmol.* 2006;69(4):477-80.
-