

Resultados do tratamento da ambliopia com levodopa combinada à oclusão

Results of amblyopia treatment with levodopa associated with occlusion therapy

Edson Procianoy¹
Letícia Procianoy²
Fernando Procianoy³

RESUMO

Objetivo: Verificar a melhora da acuidade visual com levodopa/benzerazida combinada à oclusão parcial e seguida por oclusão total, em pacientes com ambliopia considerada irreversível. **Métodos:** Realizou-se estudo experimental aberto, envolvendo 37 pacientes entre 7 e 40 anos de idade, com ambliopia por estrabismo ou anisometropia, durante 9 semanas. Todos os pacientes foram tratados com levodopa (0,70 mg/kg/dia) e benzerazida 25% associada à oclusão de 4 horas/dia do olho dominante por 5 semanas e, nas 4 semanas seguintes foi realizada somente a oclusão total (24 h) do olho dominante. A acuidade visual foi medida na tabela do ETDR (Early Treatment Diabetic Retinopathy) com escala logMAR (logaritmo do mínimo ângulo de resolução) antes de iniciar o tratamento e após 1, 3, 5 e 9 semanas de tratamento. As adesões ao tratamento de oclusão e a ingestão do medicamento foram verificadas por meio de questionário e pela contagem das cápsulas. Os efeitos adversos foram avaliados por exame clínico e questionário. **Resultados:** Após 9 semanas de tratamento, a acuidade visual média melhorou em logMAR de $0,58 \pm 0,16$ para $0,23 \pm 0,16$ (melhora de 4 linhas na tabela ETDR). **Conclusão:** Levodopa, na dose de 0,70 mg/kg/dia, é bem tolerada e associada à oclusão produz melhora significativa na acuidade visual de pacientes com ambliopia considerada irreversível.

Descritores: Acuidade visual; Ensaio clínico [tipo de publicação]; Ambliopia/etiologia; Ambliopia/quimioterapia; Levodopa/uso terapêutico; Estrabismos/complicações; Anisometropia/complicações

INTRODUÇÃO

A ambliopia é a causa mais freqüente de perda visual na criança, afetando 2 a 5% da população⁽¹⁾. Estrabismo e anisometropia são as causas mais freqüentes de ambliopia. Embora se discuta a idade limite para se recuperar ambliopia, considera-se, sob o ponto de vista prático, irreversível a não tratada até os 8 anos de idade⁽²⁾.

A função das catecolaminas na plasticidade sensorial da visão já foi demonstrada em vários estudos⁽³⁻⁶⁾.

A levodopa é precursora da dopamina, um dos principais neurotransmissores do sistema extrapiramidal. Seu emprego tradicional é na doença de Parkinson, uma situação clínica classicamente atribuída à depleção de dopamina no estriado⁽⁴⁾. Pelo fato da dopamina não atravessar a barreira hemato-encefálica, o tratamento que intenta aumentar sua concentração no sistema nervoso central utiliza a levodopa, que transportada através da barreira, transforma-se em dopamina e subsequentemente em norepinefrina. Como a levodopa também pode ser convertida em dopamina a nível periférico, o que ocasiona efeitos indesejáveis, administra-se carbidopa ou benzerazida simultaneamente para inibir esta transformação.

Trabalho realizado no Setor de Estrabismo do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

¹ Professor Chefe do Setor de Estrabismo do Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

² Oftalmologista, Fellow do Setor de Estrabismo no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

³ Médico Residente do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS.

Endereço para correspondência: Edson Procianoy
Av. Carlos Gomes, 1200 / 805, Porto Alegre (RS)
CEP 91340-430 - E-mail: eprocianoy@terra.com.br

Recebido para publicação em 20.10.2003

Versão revisada recebida em 25.03.2004

Aprovação em 23.06.2004

Nos últimos anos vários trabalhos⁽¹⁻²⁰⁾ estudaram os efeitos da levodopa para melhorar a visão em pacientes com ambliopia. Alguns autores⁽¹⁶⁾ demonstraram melhora clínica e estatisticamente significativa da acuidade visual em pacientes tratados com a dose média de 0,51 mg/kg/dia (0,38 - 0,68 mg/kg/dia) de levodopa quando comparada com placebo. Esta dose média era aproximadamente 1/3 da recomendada como efetiva na literatura. Este estudo foi o único a apresentar um delineamento em paralelo, testando o efeito de 3 doses. Outros autores⁽¹¹⁾, mostraram que há vantagem de se usar levodopa por mais de uma semana, mas não por mais de 5 semanas, e que levodopa associada à oclusão parcial (3 h/dia) é mais efetiva que o uso isolado de levodopa⁽¹⁵⁾. Até o momento, os trabalhos realizados que demonstraram os benefícios da levodopa associada à oclusão, não mostram os resultados da oclusão de 24 horas após o uso do medicamento.

O objetivo deste estudo é verificar a melhora da acuidade visual, em pacientes com ambliopia considerada irreversível, com o tratamento de levodopa/benzerazida combinada com a oclusão parcial do olho dominante e seguida de um período de oclusão total.

MÉTODOS

Foram estudados pacientes entre 7 e 40 anos, com ambliopia por estrabismo ou anisometropia no período de junho de 1999 a junho de 2003. As características basais dos pacientes são apresentadas na tabela 1. Os pacientes estudados já haviam feito oclusão total e eram considerados ambliópes que não respondiam mais com a terapia de oclusão ou penalização. A acuidade visual do olho ambliópe variou em logaritmo do mínimo ângulo de resolução (logMAR) de 0,3 a 1 (0,5 a 0,1 na escala Snellen). Os pacientes foram recrutados do ambulatório de estrabismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Clínica do autor. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição.

Delineamento e procedimento

Realizou-se um estudo experimental aberto por 9 semanas. Nas primeiras 5 semanas os pacientes foram instruídos a fazer oclusão do olho dominante de 4 h/dia e a tomar 0,70 mg/kg/dia de levodopa com 1/4 de benzerazida divididas em 3 doses diárias, que foram sempre administradas após as refeições. Levodopa/benzerazida na proporção de 4:1, foram preparadas em

cápsulas por um laboratório referido por nossa Universidade. Nas quatro semanas seguintes foram orientados a fazer oclusão total (24 h/dia) do olho dominante. Como estes pacientes também faziam parte de uma pesquisa na qual verificou-se o tempo ideal de uso da levodopa, a acuidade visual foi avaliada após 1, 3 e 5 semanas nas primeiras cinco semanas. A acuidade visual final foi avaliada ao término das quatro semanas de oclusão total. A adesão ao tratamento foi verificada pela contagem de cápsulas que restavam nos frascos e por questionário respondido pelo paciente ou pelos pais quando menor de 18 anos.

Os pacientes foram submetidos a exame clínico e oftalmológico antes e após o tratamento. A acuidade visual foi verificada em logMAR, com as cartas do ETDR (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study/ Lighthouse for the Blind, New York), na mesma sala e com a mesma luminosidade (sala escura com iluminação somente dos optotipos). Para evitar a memorização das letras, o olho ambliópe foi sempre testado primeiro. A acuidade visual foi medida com correção óptica e com estenopeico sobre a correção, registrando-se a melhor acuidade. Os pacientes foram estimulados, a fim de obter a melhor acuidade visual, apontando-se cada optotipo. Considerou-se que a acuidade visual era a da linha em que o paciente conseguia ler mais da metade dos optotipos. O exame foi realizado sempre pelo mesmo médico.

Efeitos adversos

A ocorrência de efeitos adversos como náuseas, vômitos, anorexia, epigastralgia, hipotensão postural e alterações do humor foram sistematicamente verificadas pelo exame clínico.

Análise

Todas as estatísticas foram feitas com o logaritmo do mínimo ângulo de resolução (logMAR) empregando-se testes paramétricos (ANOVA). Inicialmente participaram 60 pacientes, dos quais foram excluídos 20 por terem sido considerados insensíveis ao tratamento (melhora inferior a uma linha após uma semana de tratamento).

O critério de exclusão destes pacientes baseou-se na experiência do trabalho de Procyanoy e cols.⁽¹⁶⁾ com levodopa. Neste estudo, ao final de 7 dias, a acuidade visual melhorou pelo menos uma linha em 40 - 68,2% dos pacientes que receberam levodopa associada à oclusão de 3 h por dia. Foram também excluídos da análise os pacientes que não fizeram a oclusão recomendada ou deixaram de tomar o medicamento por mais de um dia, restando um total de 37 pacientes.

RESULTADOS

Todos os pacientes, exceto dois casos, realizaram a oclusão recomendada. A adesão à medicação só não aconteceu com um paciente. Não foram observados efeitos adversos ao longo de todo o estudo.

Tabela 1. Características basais dos pacientes

Variáveis	Ambliopia-Estrabismo (n=29)	Ambliopia-Anisometropia (n=8)
Sexo masculino	16 (59,3%)	2 (28,6%)
Peso (kg)	36,17 ± 16,87	47,75 ± 14,46
Idade (anos)	10,79 ± 4,88	17,50 ± 12,17

Tabela 2. Média da acuidade visual, em LogMAR, basal e após 9 semanas de tratamento

Acuidade Visual (LogMAR)	Ambliopia - Estrabismo +		
	Ambliopia - Anisometropia (n=37)	Ambliopia - Estrabismo (n=29)	Ambliopia - Anisometropia (n=8)
Basal	0,58 ± 0,16	0,57 ± 0,16	0,60 ± 0,20
9 semanas	0,23 ± 0,16	0,25 ± 0,16	0,18 ± 0,14

A tabela 2 mostra a acuidade visual basal e após 9 semanas de tratamento, expressa em logMAR, nos 37 pacientes e, separadamente, conforme a causa da ambliopia. Não houve diferença significativa na melhora da acuidade visual entre os grupos com ambliopia anisométrica e por estrabismo.

A acuidade visual média, em logMAR, ao final de 5 semanas melhorou de 0,58 (0,25 Snellen) para 0,37 (0,40 Snellen) ($p < 0,001$) e após as 4 semanas de oclusão total melhorou para 0,23 (0,66 Snellen) ($p < 0,001$).

Ao final das 9 semanas a acuidade visual melhorou em média 4 linhas, ficando 0,3 logMAR (0,5 Snellen), ou melhor, em 78,3% dos 37 pacientes. Em três pacientes (8,1%), a acuidade visual ficou 0,0 logMAR (1 Snellen).

DISCUSSÃO

Os resultados do nosso estudo mostraram uma melhora estatística e clinicamente significativa da acuidade visual em pacientes que eram considerados amblíopes irreversíveis.

Após 5 semanas de 0,70 mg/kg/dia de levodopa associada à oclusão de 4 h/dia houve melhora média na acuidade visual de 37,5%. Leguire e cols.⁽¹¹⁾, empregando 1,65 mg/kg/dia de levodopa associada à oclusão de 3 h/dia, obtiveram uma melhora de 37% ao final da quinta semana.

Nossos resultados com a oclusão total após uso de levodopa por 5 semanas corroboram com o estudo de outros autores⁽¹¹⁾ que mostrou a manutenção dos efeitos da levodopa após parada de sua ingestão. Nosso estudo é o único a quantificar a melhora da acuidade visual com a oclusão total (24 h) de 4 semanas após emprego de levodopa associada com oclusão parcial. É também, o estudo que inclui o maior número de pacientes que fizeram oclusão parcial combinada com levodopa por 5 semanas.

CONCLUSÃO

Considerando-se que a acuidade visual de 0,3 logMAR (0,5 escala de Snellen) em cada olho é suficiente para obter-se carteira de direção nos Estados Unidos, e que a acuidade de 1 logMAR (0,1 escala Snellen) é considerado cegueira legal, nossos resultados mostram que a levodopa associada com a oclusão pode ser um tratamento valioso para pacientes consi-

derados amblíopes irreversíveis. A melhora da acuidade visual de nossos pacientes, que eram considerados amblíopes irreversíveis, fortalece a idéia de que a levodopa restabelece a plasticidade sensorial da visão. Verificar a manutenção destes resultados será importante para a consagração do uso da levodopa no tratamento da ambliopia.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate visual acuity improvement with levodopa/benzerazide associated with partial occlusion and followed by total occlusion therapy in patients with amblyopia considered irreversible. **Methods:** A 9-week experimental open study was performed involving 37 patients, between 7 and 40 years old, with strabismic and/or anisometropic amblyopia. All patients were treated with levodopa (0.70 mg/kg/day) and 25% benzerazide associated with 4-hour/day occlusion of the dominant eye for 5 weeks. In the last 4 weeks, only the total occlusion (24 h) of the dominant eye was performed. Visual acuity was measured by the Early Treatment Diabetic Retinopathy (ETDR) table with the logarithmic minimum angle of resolution (logMAR) scale before the beginning of the treatment and after 1, 3, 5 and 9 weeks of treatment. Adhesions to occlusion therapy and to drug intake were checked through a written questionnaire and capsule counting. Adverse effects were evaluated by clinical examination and questionnaire. **Results:** After 9 weeks of treatment visual acuity improved from 0.58 ± 0.16 to 0.23 ± 0.16 logMAR (4 lines of improvement in the ETDR table). **Conclusion:** Levodopa dose of 0.70 mg/kg/day is well tolerated and, when associated with occlusion therapy, significantly improves visual acuity in patients with amblyopia considered irreversible.

Keywords: Visual acuity; Clinical Trial [publication type]; Amblyopia/etiology; Amblyopia/drug therapy; Levodopa/therapeutic use; Strabismus/complications; Anisometropia/complications

REFERÊNCIAS

1. Simons K, Reineke RD. Amblyopia screening and stereopsis. In: Symposium on strabismus. St. Louis: CV Mosby; 1978. p.15-50.
2. Greenwald MO, Parks MM. Amblyopia. In: Duane TD, editor. Clinical ophthalmology. Philadelphia: Lippincott; 1992. vol.1
3. Kasamatsu T. Enhancement of neuronal plasticity by activating the norepinephrine system in the brain: a remedy for amblyopia. Hum Neurobiol. 1982;1(1):49-54.
4. Fuchs FD, Wannmacher L. Antiparkinsonianos. In: Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p.309-21.
5. Kasamatsu T, Imamura K. Ocular dominance plasticity in kitten visual cortex: integration of noradrenergic and cholinergic regulation. In: Richardson RT, editor. Activation to acquisition: functional aspects of the basal forebrain cholinergic system. Boston: Birkhauser; 1991. p.289-324.
6. Kasamatsu T, Heggelund P. Single cell responses in cat visual cortex to visual stimulation during iontophoresis of noradrenaline. Exp Brain Res. 1982;45(3):317-27.

7. Gottlob I, Stangler-Zuschrott E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990;31(4):776-80.
8. Bartholini G, Pletscher A. Cerebral accumulation and metabolism of C14-dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase. J Pharmacol Exp Ther. 1968;161(1):14-20.
9. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34(11):3090-5.
10. Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1995;233(7):407-13.
11. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1995;32(3):143-51.
12. Gottlob I, Charlier J, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33(9):2722-8.
13. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson P, Hadjiconstantinou-Neff M. Levodopa and childhood amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1992;29(5):290-8.
14. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Longitudinal study of levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1993;30(6):354-60.
15. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DI, McGregor ML. Occlusion and levodopa-carbidopa treatment for childhood amblyopia. J AAPOS. 1998;2(5):257-64.
16. Procianny E, Fuchs FD, Procianny L, Procianny F. The effect of increasing doses of levodopa on children with strabismic amblyopia. J AAPOS. 1999;3(6):337-40.
17. Mohan K, Khankar V, Sharma A. Visual acuities after levodopa administration in amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2001;38(2):62-7.
18. Pandey PK, Chaudhuri Z, Kumar M, Satyabala K, Sharma P. Effect of levodopa and carbidopa in human amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2002;39(2):81-9.
19. Bhartiya P, Sharma P, Biswas NR, Tandon R, Khokhar SK. Levodopa-Carbidopa with occlusion in older children with amblyopia. J AAPOS. 2002;6(6):368-72.
20. Leguire LE, Komaromy KL, Nairus TM, Rogers GL. Long-term follow-up of L-dopa treatment in children with amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2002;39(6):326-30.

FÓRUM 2005 DO INSTITUTO PENIDO BURNIER

2 a 5 de Junho de 2005

**The Royal Palm Plaza
Campinas - SP**

Tema: Cirurgia da Catarata

**INFORMAÇÕES: Tel.: (19) 3232-5866 - Ramal 2147
Fax: (19) 3233-4492
E-mail: penido@penidoburnier.com.br**