

Tese de Doutorado

Ano: 1999

Autor: Edson Procianoy

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

**O EFEITO DE DOSES CRESCENTES DE LEVODOPA EM
CRIANÇAS COM AMBLIOPIA POR ESTRABISMO**

Edson Procianoy

Orientador: Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs

Ficha Catalográfica

P963e Procianoy, Edson

O efeito de doses crescentes de levodopa em crianças com ambliopia por estrabismo / Edson Procianoy ; orient. Flávio Danni Fuchs. – Porto Alegre, 1999.
56 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina : Clínica Médica.

1. Ambliopia. 2. Estrabismo. 3. Levodopa : Administração e dosagem. I. Fuchs, Flávio Danni. II. Título.

NLM: WW 276

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Agradecimentos

- Ao colega, amigo e orientador Prof. Dr. Flávio Fuchs, pela especial atenção e pelos conhecimentos transmitidos durante minha formação como pesquisador.
- Ao Prof. Dr. Pedro Petrovick e à Faculdade de Farmácia, que tornaram possível a preparação das doses do medicamento ativo e do placebo empregadas.
- Aos meus filhos Leticia e Fernando, que, como acadêmicos de Medicina, participaram ativamente da preparação, coleta de dados e tradução desta tese.
- A todos os residentes que fizeram parte do ambulatório de Estrabismo.

*Dedico esta tese a **Doris, Leticia e Fernando.***

INTRODUÇÃO

Ambliopia é definida como uma diminuição da acuidade visual unilateral (o mais freqüente) ou bilateral, decorrente de privação visual e/ou de interação binocular anormal. Não tem causa orgânica detectável ao exame físico do olho, ocorrendo no período de imaturidade do sistema visual. É reversível quando tratada em tempo e de modo apropriado.

Diagnostica-se ambliopia quando a diferença de visão entre os olhos é de duas ou mais linhas ou quando a visão é 20/30 ou menos na escala de Snellen.

Estrabismo e anisometropia são as causas mais freqüentes de ambliopia, ocorrendo em 2% a 5% da população (1). Nos estrabismos, encontra-se ambliopia em 60% dos casos.

A visão se desenvolve nos seis primeiros anos de vida. A plasticidade sensorial é maior nos dois primeiros anos, isto é, até esta idade qualquer obstáculo ao desenvolvimento da visão causa diminuição rápida da acuidade visual, assim como o tratamento neste período promove pronta recuperação. Após os quatro anos de idade, esta plasticidade é significativamente menor, resultando em ambliopia mais intensa e de mais difícil tratamento. Ching, Parks e Friendly (2) demonstraram que a melhora da visão do olho ambliope se mantém quando a ambliopia é eliminada nos primeiros anos de vida e monitorizada com oclusão parcial, quando necessário, até os 9 anos de idade. Embora ainda se discuta a idade limite em que é possível recuperar ambliopia, considera-se como irreversível a ambliopia não tratada em criança acima de 8 anos de idade (3). Nestes casos, a maioria não colabora com o tratamento de oclusão e a manutenção de uma melhora significativa é questionável.

O tratamento da ambliopia consiste, há mais de um século, na oclusão do olho de melhor visão para forçar o uso do olho ambliope. Assim, dois fatores são importantes na adesão ao tratamento: acuidade visual inicial e intensidade da ambliopia.

Objetivando obter maior efetividade do tratamento, bem como recuperar pacientes considerados irrecuperáveis, pesquisas com tratamento farmacológico vêm sendo desenvolvidas. A levodopa tem sido o fármaco mais empregado com esta finalidade.

A possibilidade não só de alterar o período crítico de recuperação da visão como também de facilitar o tratamento da ambliopia realça a importância de tais pesquisas em oftalmologia. Independentemente dos possíveis mecanismos pelos quais a dopamina atua, os resultados das investigações sugerem que a dopamina melhora a acuidade visual em ambliopes. Persiste, no entanto, uma série de questões, pois a maioria dos estudos foram cruzados, um delineamento inapropriado pelo possível efeito de *carry-over*, com amostras pequenas e pacientes com causas diferentes de ambliopia. Além disto, na maioria dos trabalhos as análises estatísticas compararam valores iniciais com finais dentro dos grupos e não entre os grupos. Não se esclareceu, também, qual a dose ideal. Esta realidade justifica a realização de um estudo com adequado delineamento e poder estatístico para investigar se a levodopa melhora a acuidade visual em pacientes com ambliopia, considerada irreversível, por estrabismo e, em caso afirmativo, delimitar as doses eficazes.

REVISÃO DA LITERATURA

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

A privação visual diminui a concentração de dopamina na retina de galinhas e de macacos (5). Em animais com ambliopia por privação, estudos sugeriram que os neurotransmissores estão envolvidos com a plasticidade da visão e podem restabelecer parcialmente a acuidade visual em gatos adultos (5). No homem, foi detectada grande quantidade de dopamina nas células amácrinas e interplexiformes (5). Nos portadores da doença de Parkinson, em que há deficiência generalizada de dopamina, observam-se alterações em potenciais evocados e em eletrorretinograma, indicando a participação da dopamina na fisiologia da visão (5).

O primeiro trabalho que estudou o efeito da levodopa em ambliopia no homem foi realizado por Gottlob e Stangler-Zuschrott (5) em 1990. Foram avaliados 9 pacientes adultos com ambliopia severa por estrabismo ou anisometropia em um estudo cruzado, duplo-cego com grupo placebo controle. Após 90 minutos da ingestão de uma dose de 200 mg

de levodopa, houve significativa melhora do teste de sensibilidade ao contraste bem como significativa diminuição do escotoma em relação ao período placebo.

Em 1991, Leguire e cols. (6) apresentaram os resultados de um estudo piloto, planejado para verificar a tolerância e a eficácia de levodopa/carbidopa. Participaram do estudo 5 crianças (7 a 12 anos) com ambliopia (4 por anisometropia e uma por estrabismo) e dois adultos normais. Após a ingestão de uma dose de 100/25 mg ou 400/100 mg (levodopa/carbidopa respectivamente), correspondendo a dose de aproximadamente 4 mg/kg para as crianças e de 5 e 8 mg/kg nos dois adultos, os autores verificaram a ocorrência de efeitos adversos nas três primeiras horas e mediram a acuidade visual após 1 e 5 horas. Não foi observada nenhuma alteração de frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial e temperatura. Náusea e vômitos apareceram em 4 dos 7 casos nas primeiras duas horas. Após ingestão de alimentos com pouca proteína (2 horas após a administração do medicamento), somente um paciente ainda teve náusea e vômito. A acuidade visual dos olhos ambliopes, medida pela escala de Snellen, mostrou melhora significativa máxima em 1 hora, diminuindo após 5 horas. A acuidade visual basal média, convertida em logaritmo, aumentou de 20/158 para 20/83. A sensibilidade ao contraste melhorou em ambos os olhos dos pacientes ambliopes, mas mais intensamente no olho ambliope. Os potenciais evocados melhoraram em 3 dos 5 ambliopes e não se alteraram nos pacientes normais. A farmacocinética mostrou-se semelhante no adulto e na criança: máximo efeito entre 30 minutos e 1 hora após ingestão do medicamento, diminuindo em 50% após 2 a 4 horas. Estes resultados foram reapresentados em outra publicação, em 1992 (7).

Gottlob e cols. (8), em 1992, publicaram os resultados de estudo cruzado, duplo-cego, com grupo placebo controle, avaliando o efeito de levodopa ingerida por uma semana. Empregaram a dose de 2 mg/kg da droga (sem adicionar carbidopa) em três administrações diárias (6 mg/kg/dia). Desse estudo participaram 20 pacientes (12 a 58 anos) que apresentavam ambliopia por anisometropia (4 casos), anisometropia e estrabismo (7 casos), estrabismo (8 casos) e estrabismo e nistagmo (1 caso). Após completar uma semana de uso de levodopa ou placebo, o período de *wash-out* foi de uma semana, quando os pacientes

cruzaram para o grupo oposto. Houve melhora significativa ($p = 0,0013$) da acuidade visual na semana de uso de levodopa em 70% dos casos. Em 10 pacientes a melhora foi de menos de uma linha e, em 4, de mais de uma linha (o máximo foi uma linha e meia). A acuidade visual do primeiro grupo que tomou levodopa permaneceu significativamente melhor do que a basal nas três semanas seguintes (final do estudo). Na fase placebo, somente 25% melhoraram a acuidade visual, não havendo melhora significativa da visão após uma semana de tratamento. O campo de visão melhorou na fase de ingestão de levodopa mas não com a ingestão de placebo. O aumento da frequência dos pacientes que melhoraram a acuidade visual neste estudo (70%), quando comparado com o de dose única (22%), pode ser atribuído a um maior efeito da dose prolongada e/ou à diferença entre os grupos. Comparando seus resultados com os de Leguire e cols. (6, 7), os autores atribuíram a melhora mais acentuada da acuidade visual ao fato de terem empregado dose maior e/ou por terem estudado pacientes com menos de 12 anos. Recomendaram investigar o efeito de doses mais altas e de tratamento prolongado, com adequada amostra.

Em 1993, Leguire e cols. (9) apresentaram os resultados de uma investigação objetivando determinar, em crianças, se doses menores de levodopa/carbidopa associadas com oclusão melhoravam a acuidade visual e apresentavam menor incidência de efeitos adversos (náusea e vômitos). Realizaram um estudo randomizado em paralelo, duplo-cego controlado por placebo. Participaram 20 crianças (4 a 14 anos), sendo 6 com ambliopia por estrabismo, 9 por anisometropia e 5 por anisometropia e estrabismo. Tendo em vista que em estudo anterior (6) levodopa/carbidopa mostrou maior efeito na melhora da acuidade visual do que na sensibilidade ao contraste e nos potenciais evocados, foi medida somente a acuidade visual. Após 1 e 5 h, os efeitos das doses de 25 mg ($n = 6$) e 50 mg ($n = 8$) de levodopa foram avaliados e, a seguir, comparados com os do grupo que recebeu placebo ($n = 6$). Durante o estudo todos os pacientes ficaram com o olho dominante ocluído. Como o peso dos participantes variou de 15 até 60 kg, a dose média dada ao grupo que recebeu 25 mg de levodopa foi de 0,95 mg/kg (a variabilidade não foi publicada) e a do grupo a que foram administradas 50 mg foi 1,94 mg/kg (0,76 até 3,014 mg/kg). Os autores analisaram o

logaritmo da fração de Snellen e verificaram que a melhora da acuidade visual média no grupo placebo foi 0,063 (SD = 0,073), não significativamente diferente de zero. No grupo que tomou 25/6,25 mg e 50/12 mg de levodopa/carbidopa, a melhora média foi, respectivamente, 0,143 (SD = 0,079) e 0,125 (SD = 0,124), para um $p < 0,05$. Os pacientes com ambliopia por anisometropia tenderam a apresentar melhor resultado do que os amblíopes por estrabismo. Não houve correlação significativa do efeito com idade e dose baseada no peso (mg/kg). Não foi vista diferença de sintomas nos três grupos, ocorrendo náusea em 4% do grupo placebo, em 3% do grupo que tomou 25 mg e em 1% do grupo que tomou 50 mg de levodopa.

Leguire e cols. (10), em 1993, dando continuidade à pesquisa de tolerabilidade e eficácia de levodopa/carbidopa, publicaram o primeiro trabalho em que crianças tomaram levodopa/carbidopa ao longo de 3 semanas. Tratou-se de estudo duplo-cego, cruzado, com grupo placebo controle, com 10 crianças de 6 a 14 anos (5 amblíopes por estrabismo, 3 por anisometropia e 2 por anisometropia com estrabismo). Devido à falta de conhecimento dos efeitos adversos de um tratamento prolongado em crianças, foram empregadas doses semanais crescentes por três semanas: 10/2,5 mg, 20/5 mg e 30/7,5 mg de levodopa/carbidopa. Durante cada semana, de maneira randomizada, um grupo recebia a dose descrita de 8/8 h, e outro, placebo, ficando as crianças com o olho de melhor visão ocluído por 3 h no final do dia. Ao final de cada semana a acuidade visual era medida e a ocorrência de potenciais efeitos adversos era avaliada. Não houve alteração significativa de peso, pressão arterial, temperatura, pulso e respiração entre os grupos. Não ocorreram episódios de náuseas e vômitos. Houve melhora da acuidade após a terceira semana de administração de medicamento em todos os grupos. O maior efeito foi verificado no grupo que tomou 20/5 mg (dose média = 0,48/0,12 mg/kg) de levodopa/carbidopa, em segundo lugar no que tomou 10/2,5 mg (dose média = 0,24/0,06 mg/kg) e o menor nos que tomou 30/7,5 mg (dose média = 0,72/0,18 mg/kg). Após uma semana sem medicamento (quarta semana), a acuidade visual do grupo que tomou levodopa/carbidopa comparada com a acuidade basal mostrou-se ainda significativa ($p < 0,03$), o que não aconteceu com o grupo placebo ($p > 0,05$).

Gottlob e cols. (11), em 1995, apresentaram os resultados do maior estudo duplo-cego, em paralelo, com grupo placebo controle. Participaram do estudo 29 pacientes (16 a 63 anos) com ambliopia por anisometropia e por estrabismo. O grupo tratado (14 pacientes) recebeu doses crescentes de levodopa/carbidopa nos primeiros 5 dias, iniciando com 6 mg/kg/dia e indo até 9 mg/kg/dia. Esta dose foi dividida em três tomadas diárias e administrada por 3 semanas. Mediram o campo de visão e a acuidade visual por quatro vezes (antes do início da administração do fármaco, no final de três semanas, e um e dois meses após o término do tratamento). Encontraram melhora significativa da acuidade visual e do campo de visão (diminuição do escotoma) no grupo tratado, entre os exames, e não no grupo placebo (15 pacientes). O aumento da dose de 6 mg/kg/dia para 9 mg/kg/dia bem como seu emprego por maior tempo não intensificaram a melhora da acuidade e três pacientes tiveram de interromper o uso da medicação por náuseas e vômitos. A melhora da acuidade e do campo visual persistiu por 2 meses após se completar o tratamento com levodopa. Os autores concluíram pela necessidade de estender as observações, investigando, especialmente, a terapia de oclusão para aumentar o efeito da levodopa em pacientes adulto e a resposta de levodopa em crianças.

Em 1995, Leguire e cols. (12) avaliaram os efeitos da levodopa empregada por 7 semanas e após 6 semanas sem tratamento. Analisaram, em 15 crianças, o efeito das doses médias de 0,55 mg/kg (0,45 – 0,60 mg/kg) de levodopa com 25% de carbidopa, administradas em intervalos de 8 horas, associadas à oclusão de 3 horas por dia. A idade das crianças variou de 6 a 15 anos e a causa da ambliopia foi anisometropia em 7, estrabismo em 4, privação em 2 e anisometropia com estrabismo em 2. A acuidade visual média basal no olho amblíope era 20/170 (logMAR = 0,93). A acuidade melhorou sistematicamente nas primeiras 5 semanas de tratamento, estabilizando-se nas duas semanas seguintes. A acuidade visual média, na quinta semana de tratamento, foi 20/103 (logMAR = 0,71) e, após a sétima semana, 20/107 (logMAR = 0,73). Transcorridas seis semanas sem tratamento, a acuidade visual média permaneceu em 20/107 (logMAR = 0,73). Esta melhora de acuidade visual foi significativa ($p < 0,01$) quando comparada com a média da acuidade visual basal.

As crianças com ambliopia por anisometropia e por estrabismo mostraram melhoras semelhantes. Ao término do tratamento, não houve correlação da melhora da acuidade visual com a idade dos pacientes, a acuidade basal e a adesão ao tratamento de oclusão. Foram descritos como efeitos adversos: náuseas (N = 9), cefaléia (N = 9), mudança de comportamento (N = 8), cansaço (N = 5), boca seca (N = 4) e vômitos (N = 3). Os autores aventaram que estes sintomas possam ter decorrido de outros quadros clínicos concomitantes, como otites e resfriados. Peso, pressão arterial, temperatura, freqüências cardíaca e respiratória basais e hemograma não se alteraram. Concluíram pela necessidade de determinar a melhor dose e o efeito máximo a ser obtido em crianças mais velhas e em adultos, bem como de realizar mais estudos sobre a influência dos neurotransmissores no sistema visual.

A publicação mais recente sobre o tratamento da ambliopia com levodopa foi de Leguire e cols. (13). Avaliaram o efeito da levodopa com e sem oclusão parcial. Estudaram 13 crianças de 7 a 12 anos (6 com ambliopia por estrabismo e anisometropia, 4 com ambliopia por anisometropia, 2 com ambliopia por estrabismo e 1 com ambliopia por catarata congênita), que foram randomizadas para receber levodopa/carbidopa na dose média de 1,02/0,25 mg/kg 3 vezes ao dia, por 7 semanas. A acuidade visual do olho ambliope melhorou no grupo que fez oclusão 2,1 linhas ($p < 0,0001$) e, no grupo que não fez oclusão, melhorou 0,8 ($p = 0,037$). A comparação entre os dois grupos mostrou que a melhora no grupo que fez oclusão é clínica e estatisticamente significativa ($p = 0,002$). Os autores concluíram que seus resultados sugerem que levodopa com oclusão parcial é mais efetiva do que somente levodopa em melhorar a acuidade visual de crianças mais velhas com ambliopia. A máxima melhora que pode ser obtida com levodopa foi colocada como uma questão a ser investigada.

A revisão apresentada delimita diversos pontos em aberto na investigação dos efeitos da levodopa em pacientes com ambliopia. Parte deles constituem os objetivos da presente investigação.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar o efeito de levodopa/carbidopa na melhora da acuidade visual de crianças com ambliopia entre 7 e 17 anos de idade ao longo de 7 dias.

Objetivos Específicos

- 1 - Investigar o efeito de doses crescentes de levodopa/carbidopa.
- 2 - Comparar a incidência de efeitos adversos entre os grupos experimentais, com especial atenção para náuseas e vômitos.
- 3 - Comparar a proporção de pacientes cooperativos com oclusão do olho dominante durante 3 horas por dia.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Simon K, Reineke RD. Amblyopia screening and stereopsis. Transaction of the New Orleans Academy of Ophthal. Symposium of Strabismus 1978;15-50.
2. Ching FC, Parks MM, Friendly DS. Practical management of amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1986;23:12-16.
3. Paliaga GP. Controversies in functional amblyopia. Binocular Vision 1997;12:155-166.
4. Fuchs FD, Wannmacher L. Antiparkinsonianos. Farmacologia Clínica, Editora Guanabara Koogan S.A. 1992;309-321.
5. Gottlob I, Strangler-Zuschratt E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990;31:776-780.
6. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson P and Wali N. Levodopa treatment for childhood amblyopia. Invest Ophthalmol Visc Sci 32 (suppl):820,1991.
7. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson P, Hadjiconstantinou-Neff M. Levodopa and childhood amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1992;29:290-298.
8. Gottlob I, Charlier J, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 1992;33:2722-2728.
9. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. Invest Ophthalmol Vis Sci 1993;34:3090-3095.
10. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DI, McGregor ML. Longitudinal study of levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1993;30:354-360.

11. Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:407-413.
12. Leguire LE, Walson PD, Roger GL, Bremer DL, McGregor ML. Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:143-149.
13. Leguire LE, Rogers GL, Walson PD, Bremer DL, McGregor ML. Occlusion and Levodopa-carbidopa treatment for childhood amblyopia 1998;2:257-264.

THE EFFECT OF INCREASING DOSES OF LEVODOPA ON CHILDREN WITH STRABISMIC AMBLYOPIA

Edson Procianoy¹, M.D.; Flávio Danni Fuchs², M.D. PhD.; Leticia Procianoy³; Fernando Procianoy⁴

¹Chief of the Strabismus Division, Department of Ophthalmology, Faculdade de Medicina da UFRGS, Brazil

²Associate Professor of Cardiology and Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina da UFRGS, Brazil

³ Medical student, Faculdade de Medicina da PUCRS, Brazil

⁴ Medical student, Faculdade de Medicina da UFRGS, Brazil

From the Departments of Ophthalmology and Internal Medicine, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding Author: Edson Procianoy

Address: Av. Carlos Gomes 1200/805

Bela Vista - Porto Alegre - Rio Grande do Sul

Zip Code: 90480-001 BRAZIL

Fax Number: 55-51-3331585

E-Mail: edson @ orion.ufrgs.br

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study was to determine the efficacy, tolerance and to test a dose-effect response to levodopa/carbidopa combined with occlusion therapy for childhood amblyopia. **Methods:** A 1-week randomized, double-blind, parallel and placebo-controlled study was performed with 78 amblyopic children between 7 and 17 years old. Children weighting less than 40 kg were randomly assigned to receive 5, 10 or 20 mg of levodopa or placebo (three times a day) and those weighting 40 kg or more were randomly assigned to receive 10, 20 or 40 mg of levodopa or placebo. Subjects were instructed to occlude the dominant eye (3 hours/day). Snellen visual acuity was measured at baseline and 2 hours after ingestion of the last capsule. Compliance with occlusion and capsule consumption was verified by questionnaire and capsules counting. Adverse effects were checked by physical examination and questionnaire. **Results:** From baseline to the follow-up test trial, the improvement in the logarithm of Snellen fraction was: 0.05 ± 0.11 in the placebo group; 0.18 ± 0.21 in group I; 0.08 ± 0.11 in group II; 0.16 ± 0.15 in group III ($p = 0.031$). Visual acuity improved from 0.59 to 0.45 in the levodopa/carbidopa group and from 0.69 to 0.63 in the control group ($p = 0.023$). The compliance with occlusion was similar in all groups. None complained of adverse side effects. **Conclusion:** Levodopa, at an average dose of 0.51 mg/kg/day, is well tolerated and produces a clinical and statistically significant short-term improvement of visual acuity in amblyopic children.

INTRODUCTION

Amblyopia is the most frequent cause of visual loss in childhood, affecting between 2% and 5% of the general population (1). Most often associated with strabismus and anisometropia, if left untreated, results in a permanent loss of visual acuity. The age beyond which the treatment is not effective is still an open question. From a practical point of view, amblyopia untreated until the age of 8 years is considered irreversible (2). The conventional treatment for amblyopia has been, for more than a century, the occlusion of the dominant eye to force the use of the amblyopic eye. Two factors are important to improve the compliance with this conventional therapy: basal visual acuity and the intensity of amblyopia.

Several studies have shown the role of catecholamines on sensorial plasticity (3-5). It was demonstrated in young cats that the plasticity can be interrupted by depletion of catecholamines and reestablished by its exogenous infusion, specifically with norepinephrine, infused into the brain (5). Visual deprivation reduces the concentration of dopamine in the retina of chickens and monkeys (6). Levodopa crosses the blood-brain barrier, and is converted into dopamine and subsequently into norepinephrine in the central nervous system (7). Carbidopa prevents the peripheral conversion of levodopa into dopamine and allows more levodopa to cross the blood-brain barrier.

The effect of levodopa/carbidopa has been tested with the objective of improving visual function in patients with previously stable amblyopia. The studies, however, had small sample sizes, included patients with amblyopia of different causes (8-14), and most of them employed crossover designs. Only three studies were parallel randomized trials (8, 9, 14).

In this report, we present the results of a randomized, placebo-controlled, double blind, parallel clinical trial testing the effects of increasing doses of levodopa in patients with amblyopia due to strabismus.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Subjects were children with amblyopia due to strabismus aged 7 to 17 years old. Their baseline characteristics are shown in Table 1. The subjects were considered either stable amblyopic (subjects who did not respond to occlusion or penalization therapy because of advanced age) or difficult-to-treat amblyopic (younger than 9 years but who did not comply with occlusion or penalization). Snellen visual acuity of the amblyopic eye ranged from 20/30 to 20/200. The participants were recruited from patients already registered in the ambulatory of strabismus of our Hospital or referred by other Services. The study was approved by the Ethic Committee of our institution and all children and at least one parent gave a full-informed oral and signed consent to participate.

Design and Procedure

A randomized, double blind, parallel, placebo-controlled study was performed, comparing three different doses of levodopa and placebo combined with part-time occlusion (3 hours/day) of the dominant eye for one week. The absence of a liquid presentation of levodopa precluded the administration of exact doses by Kg of body weight. Based on the doses used in studies reported in the literature, and on a weight/age percentile table, we decided to give doses of 5 mg, 10 mg, 20 mg or placebo, three times daily (tid), to children weighting less than 40 kg, and to double these doses in participants weighting 40 kg or more (10, 20 and 40 mg tid, respectively). Patients were randomly allocated to one of these three

treatment groups or placebo after stratification by body weight in blocks of eight patients. Table 2 shows that the doses that the participants of each group have actually received were different and did not overlap among the participants of the three experimental groups. Levodopa/carbidopa (Cronomet) in the proportion of 4:1 and placebo capsules were prepared at the department of pharmacy of our University.

The patients were instructed to take one capsule 3 times a day (8 hr intervals) after meals in order to reduce the possibility of occurrence of nausea and vomiting. They were instructed to occlude the dominant eye for 3 hours per day, at evening. This instruction was also given to the parents, especially in the case of small children. They were examined 2 hours after the last dose. Compliance with the treatment was checked by counting of the remaining capsules and by the filling of a chart with the time of each administration of the medication along the week. All patients were informed that there would be remaining capsules, but the quantity was not revealed.

The patients were submitted to a clinical and ophthalmological examination before and after the treatment. The clinical examination included the verification of heart rate, blood pressure and weight. By a questionnaire, name, age, sex, skin color, the age of strabismus onset, and the treatments done before were recorded. Snellen visual acuity was measured under standardized lighting conditions, in the same room, with the same projector unit, and at a viewing distance of 6 meters. To prevent memorization within a test session, the amblyopic eye was always tested first and one line was presented at each time. Visual acuity was measured with optical correction and with pinhole, registering the best performance. The patients were stimulated in order to obtain the maximum visual acuity by pointing to each optotype. The line in which the patient could read more than half of the letters was considered the line of visual acuity. The examination was done always by the same physician.

Side Effects

The occurrence of side effects, such as nausea, emesis, anorexia, epigastralgia, postural hypotension, mood changes, involuntary movements or other effects were systematically checked by clinical examination and by a structured questionnaire. The patients or their parents were instructed to contact, if necessary, the principal investigator by telephone 24 hours a day.

Analysis

The sample size was calculated considering as a clinically relevant effect the improvement of one line in visual acuity measured by the Snellen scale. Estimating that 10% of children in placebo group could present such an improvement and that a clinically significant difference would be the increase of visual acuity in 40% of treated children, it was estimated that 100 patients would be needed to demonstrate such an effect for a p alpha of 0.05 with a power of 80%. Patients who could not read the biggest letter of the scale in the regular distance of 6 meters, but who were able to count fingers, were also randomized. Since none of them showed any improvement in visual acuity after treatment, and could not have their visual acuity measured by the Snellen chart, they were excluded from the final analysis, leaving a total of 78 patients. Among the 100 participants originally randomized, 9 in the placebo group, 5 in groups I and II and 3 in group III were excluded

The measurements made with the Snellen scale were logarithmically transformed and tested for normal distribution through the Kolmogorov test. Because of discrepancy between the shape of distribution (tending to normality) and the test results (negating the normality), parametric (ANOVA) and non-parametric (Kruskal-Wallis) tests were performed. Subsequent analyses were done with parametric statistics, giving the similar significance levels of both approaches. All statistics were done with the logarithm of the decimal Snellen acuity.

The main effect was the difference between the values of log-Snellen measured before and after intervention. The imbalance in visual acuity at baseline, age, and age of beginning of strabismus was controlled through analysis of covariance (ANCOVA). In the cases in which the patients or responsables did not remember the age when strabismus had begun, it was computed, exclusively for the multivariate analysis, the mean value of the entire sample as a substitutive for the unknown data. The difference in the proportion of patients who improved at least one line in visual acuity was tested by the χ -Square test. We used a logistic regression model (method enter) to control for confounding. Any degree of improvement (yes or no) was included as the dependent variable and treatment (any dose versus placebo), age, age of beginning of strabismus and baseline acuity as explanatory variables. All statistical analyses were two-tailed

RESULTS

All patients complied with three hours daily of visual occlusion. The adherence to the medication was close to 100%, according to the number of remaining capsules in the bottles and to the time chart of the administrations. None complained of an adverse effect of any dose used during one week.

Table 3 shows the visual acuity expressed by the log Snellen fraction and Snellen decimal acuity at baseline, after one week of treatment and the observed and adjusted differences in the four experimental groups. Visual acuity improvement was higher in the subjects who used the smallest and the highest dose of levodopa. The groups treated with any dose of levodopa were pooled and compared with patients who received placebo, showing a statistically significant improvement in the visual acuity: from 0.59 (20/65) to 0.45 (20/47) in patients treated with levodopa versus 0.69 (20/83) to 0.63 (20/67) in patients receiving placebo capsules ($t = 2.39$, $p = 0.023$).

At the end of 7 days, visual acuity had improved at least one line in 31.3% of the patients from the placebo group, in 60% of patients of group I, in 40% of patients of group II and in 68.2% of patients of group III (Pearson χ -Square: $p = 0.082$). This trend persisted in the logistic regression model after adjusting for the baseline imbalance in age, age of beginning of strabismus and visual acuity: relative risk for improvement of at least one line in visual acuity by drug treatment = 2.86 (95% confidence interval from 0.83 to 10.0).

DISCUSSION

Our study demonstrate that a mean dose of 0.51 mg/kg/day of levodopa, ranging from 0.38 to 0.68 mg/kg/day, produced a clinical and statistically significant improvement of visual acuity when compared to placebo in the amblyopic eyes of previously stable or difficult-to-treat children. This average dose corresponds to approximately 1/3 of the smallest dose indicated so far in the literature as effective. Patients who received 0.51 mg/kg/day, for one week, presented a mean improvement in visual acuity of 30% versus 8% in the placebo group. Leguire *et al.* (10), in a 7-week study, using the dose of 1.65 mg/kg/day, found an improvement of 11% after one week and 37% at the end of the fifth week.

One unexpected finding of our investigation was the absence of a dose-response gradation in the effect of levodopa, since the effect of the intermediate dose (1.05 mg/kg/day, ranging from 0.76 to 1.36 mg/kg/day) was not different from the variation in the placebo group, and the highest dose (2.29 mg/kg/day, ranging from 1.60 to 3.16 mg/kg/day) produced an effect similar to the smallest dose. The most plausible explanation for this discrepancy, the imbalance in baseline of several prognostic factors, such as age, age of beginning of strabismus and severity of amblyopia, was controlled in the multivariate analysis. In this analysis the effect in the intermediate dose group increased, but an absence of a dose-response curve persisted. We do not have an *a priori* alternative hypothesis to explain this behavior. It might be speculated that the dose-effect plateau begins at the smallest dose, and that the variation in the subsequent doses could be ascribed to chance alone.

The proportion of children that complied with the three hours daily of eye occlusion was not modified by treatment, since even the children who received placebo followed the recommendation. Probably, the high motivation of the participants and their parents to find a cure for their visual deficit contributed to this degree of cooperation.

Our study is unique in its parallel, three doses, design. It is, also, the study which included the highest number of patients. It investigated, however, just the short-term effects of levodopa. The studies of Gotttlob *et al.* (9) and Leguire *et al.* (10) suggested that the improvement in visual acuity lasts at least 6 weeks following cessation of treatment. Leguire (10) concluded that levodopa/carbidopa combined with part-time occlusion in older amblyopic children improves visual acuity for 5 weeks and stabilizes thereafter. Leguire *et al.* (14) have also found that levodopa combined with part-time occlusion, is more effective in improving visual function in the amblyopic eye than levodopa without occlusion.

In conclusion, our study collaborates the promising utility of levodopa in the management of ambliopia. The determination of the ideal duration of treatment, the confirmation of the effects of the smallest dose of levodopa, the effect of occlusion after treatment, and the identification of other factors that can influence the response to medication, are still open questions about the effect of levodopa in patients with amblyopia.

ACKNOWLEDGMENT: *To Pedro Petrovick, Ph.D., and to the Laboratory of Galenic Development of the Faculdade de Farmácia, UFRGS, for the helpful collaboration in the preparation of the doses of the active medication and placebo.*

REFERENCES

1. Simons K, Reineke RD. Amblyopia screening and stereopsis transaction of the New Orleans Academy of Ophtal. Symposium of Strabismus 1978; 15-50.
2. Greenwald MO, Parks MM. Amblyopia. Clinical Ophthalmology, Duane TD. Vol. I. Ed Lippincott, Philadelphia 1992;
3. Kasamatsu T. Enhancement of neuronal plasticity by activating the norepinephrine system in the brain: a remedy for amblyopia. Hum Neurobiol 1982;1:49-54.
4. 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.
5. Kasamatsu T, Heggelund P. Single cell responses in cat visual cortex to visual stimulation during iontophoresis of noradrenaline. Exp Brain Res 1982;45:317-27.
6. Gottlob I, Strangler-Zuschratt E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. Invest Ophtalmol Vis Sci 1990;31:776-780.
7. Bartholine G, Pletscher A. Cerebral accumulation and metabolism of ¹⁴C-dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase. J Pharmacol Exp Ther 1968;161:14-20.
8. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. Invest Ophtalmol Vis Sci 1993;34:3090-3095.

9. Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:407-413.
10. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DI, McGregor ML. Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:143-149.
11. Gottlob I, Charlier J, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2722-2728.
12. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson P, Hadjiconstantinou-Neff M. Levodopa and childhood amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:290-298.
13. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Longitudinal study of levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993;30:354-360.
14. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DI, McGregor ML. Occlusion and Levodopa-carbidopa treatment for childhood amblyopia *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;2:257-264.

TABLE 1
Subject demographic information

Variables	Placebo (n = 16)	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 22)	p
Weight (kg)	36.3 ± 12.6	42.2 ± 15.9	38.2 ± 16.6	38.0 ± 15.0	0.683
Height (m)	1.43 ± 0.1	1.46 ± 0.2	1.40 ± 0.2	1.44 ± 0.2	0.708
Age (meses)	124.9 ± 34.4	128.9 ± 36.3	118.45 ± 27.9	123.52 ± 37.3	0.813
Male	7 (44%)	10 (50%)	14 (70%)	9 (41%)	0.248
Age of strabismus onset (months)	19.8 ± 21.5 (n = 15)	22.3 ± 18.2 (n = 17)	14.9 ± 18.7 (n = 20)	23.7 ± 23.8 (n = 19)	0.603
Age of treatment onset (months)	48.2 ± 28.1 (n = 6)	59.7 ± 28.9 (n = 12)	52.8 ± 19.9 (n = 13)	50.9 ± 26.2 (n = 11)	0.780
Proportion correctly treated before	33% (n = 2)	33% (n = 4)	25% (n = 3)	30% (n = 3)	0.971

TABLE 2

Doses of levodopa effectively received by the experimental groups (mg/kg/day)

Doses	Experimental Groups			
	Placebo (n = 16)	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 22)
Mean \pm SD	0.00 \pm 0.00	0.51 \pm 0.10	1.05 \pm 0.16	2.29 \pm 0.38
Minimum	0,00	0.38	0.76	1.60
Maximum	0.00	0.68	1.36	3.16

TABLE 3

Mean Log Snellen Fraction (Snellen Visual Acuity) at baseline, after one week treatment, and the observed and adjusted * differences between baseline and post treatment visual acuity

	Placebo (n = 16)	I (n = 16)	II (n = 20)	III (n = 22)	p
Baseline	0.69 ± 0.29 (0.24 ± 0.14)	0.63 ± 0.28 (0.29 ± 0.19)	0.64 ± 0.28 (0.28 ± 0.19)	0.52 ± 0.24 (0.35 ± 0.18)	0.173
One week	0.63 ± 0.31 (0.30 ± 0.22)	0.44 ± 0.30 (0.44 ± 0.25)	0.56 ± 0.28 (0.34 ± 0.22)	0.36 ± 0.27 (0.52 ± 0.27)	0.023
Observed difference	0.06 ± 0.11 (0.06 ± 0.13)	0.19 ± 0.21 (0.15 ± 0.20)	0.08 ± 0.11 (0.06 ± 0.08)	0.16 ± 0.15 (0.15 ± 0.18)	0.026
Adjusted difference	0.05 ± 0.11	0.18 ± 0.21	0.08 ± 0.11	0.16 ± 0.15	0.031

* adjusted for the baseline acuity, age, and age of strabismus onset.

O EFEITO DE DOSES CRESCENTES DE LEVODOPA EM CRIANÇAS COM AMBLIOPIA POR ESTRABISMO

RESUMO

Objetivo: Determinar a eficácia, tolerância e curva dose-efeito de levodopa/carbidopa associada à oclusão, para tratar ambliopia em crianças. **Métodos:** Realizou-se um estudo randomizado, duplo-cego, em paralelo e controlado por placebo, envolvendo 78 crianças entre 7 e 17 anos, com ambliopia por estrabismo, durante uma semana. As crianças com peso abaixo de 40 kg receberam, aleatoriamente, 5, 10 ou 20 mg de levodopa ou placebo 3 x/dia; as com 40 kg ou mais receberam 10, 20 ou 40 mg de levodopa ou placebo 3 x/dia. Todos os pacientes foram instruídos a ocluir o olho dominante durante 3 horas/dia. A acuidade visual foi medida na tabela de Snellen, antes de a criança tomar o medicamento e duas horas após ingerir a última cápsula. A adesão ao tratamento de oclusão e a ingestão do medicamento foram verificadas através de questionário e pela contagem das cápsulas. Os efeitos adversos foram avaliados por exame físico e questionário. **Resultados:** Após uma semana de tratamento, a melhora da acuidade visual, em logaritmo da fração de Snellen, foi: $0,05 \pm 0,11$ no grupo placebo; $0,18 \pm 0,21$ no grupo I; $0,08 \pm 0,11$ no grupo II e $0,16 \pm 0,15$ no grupo III ($p = 0,031$). A acuidade visual aumentou, nos que usaram levodopa, de 0,59 para 0,45 e, no grupo controle, de 0,69 para 0,63 ($p = 0,023$). A colaboração com a oclusão foi semelhante em todos os grupos e não ocorreram efeitos adversos. **Conclusão:** Levodopa, na dose média de 0,51 mg/kg/dia, é bem tolerada e produz melhora clínica e estatisticamente significativa, a curto prazo, na acuidade visual de crianças com ambliopia.

INTRODUÇÃO

A ambliopia é a causa mais freqüente de perda visual na criança, afetando 2 – 5% da população (1). Estrabismo e anisometropia são as causas mais freqüentes de ambliopia, que, se não tratada, resulta em perda permanente da acuidade visual. Embora se questione a idade limite para recuperar a ambliopia, considera-se, sob o ponto de vista prático, irreversível a não tratada até os 8 anos de idade (2). Há mais de um século, o tratamento convencional da ambliopia tem sido a oclusão do olho dominante para forçar o uso do ambliope. Dois fatores são importantes para melhorar a colaboração com a terapia convencional: a acuidade visual basal e a intensidade da ambliopia.

Vários estudos demonstraram a função das catecolaminas na plasticidade sensorial (3-5). Foi observado, em gatos jovens, que a plasticidade sensorial pode ser interrompida pela depleção de catecolaminas e restabelecida por sua infusão exógena, especificamente de norepinefrina, no cérebro (5). Mostrou-se que a privação visual reduz a concentração de dopamina na retina de galinhas e macacos (6). A levodopa cruza a barreira hematoencefálica e, no sistema nervoso central, é convertida em dopamina e, após, em norepinefrina (7). A carbidopa inibe a conversão periférica de levodopa em dopamina, permitindo que mais levodopa cruze a barreira hematoencefálica (8).

O efeito da levodopa/carbidopa tem sido testado com o objetivo de melhorar a acuidade visual de pacientes com ambliopia considerada irreversível. Os estudos publicados até o momento valeram-se de pequenas amostras e incluíram pacientes com diferentes causas de ambliopia (8-14), tendo a maioria deles empregado um delineamento cruzado. Ape-

nas três estudos foram randomizados e em paralelo (8, 9, 14).

Neste trabalho, apresentamos os resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e em paralelo, testando os efeitos de doses crescentes de levodopa em pacientes com ambliopia decorrente de estrabismo.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

Foram estudadas crianças, entre 7 e 17 anos, com ambliopia por estrabismo. As características basais dos pacientes são apresentadas na tabela 1. Os pacientes estudados eram considerados ambliopes estáveis (pacientes que não responderam à terapia de oclusão ou à penalização devido à idade avançada) ou ambliopes de difícil tratamento (com menos de 9 anos, mas que não colaboraram com oclusão ou penalização). A acuidade visual do olho ambliope variou de 20/30 até 20/200. Os pacientes foram recrutados entre crianças do ambulatório de estrabismo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou encaminhadas por outros Serviços. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e todas as crianças e pelo menos um dos pais receberam informação oral e assinaram um consentimento informado.

Delineamento e Procedimento

Realizou-se um estudo randomizado, duplo-cego, em paralelo, com grupo placebo controle, comparando três doses diferentes de levodopa e placebo, combinadas com a oclusão de 3 horas por dia do olho dominantes, por uma semana. Tendo em vista não existir levodopa em apresentação líquida, não foi possível administrar doses exatas por kg de peso. Assim, baseando-se nas doses usadas em estudos publicados e em percentis de peso por idade, decidimos administrar doses de 5 mg, 10 mg, 20 mg ou placebo, três vezes ao dia, para as crianças que pesavam menos de 40 kg e duplicar as doses para os partici-

pantes com 40 kg ou mais (10, 20 e 40 mg, três vezes ao dia, respectivamente). Os pacientes foram aleatoriamente alocados em um destes três grupos ou no grupo placebo após estratificação pelo peso corporal em blocos de oito pacientes. A tabela 2 mostra que as doses recebidas pelos participantes de cada grupo são diferentes e não há sobreposição de dose entre os participantes dos três grupos experimentais. Levodopa/carbidopa (Cronomet) na proporção fixa de 4:1 e placebo, foram preparados em cápsulas pelo Departamento de Farmácia da nossa Universidade.

Os pacientes foram instruídos a tomar uma cápsula 3 vezes ao dia (intervalo de 8 horas) após as refeições para evitar a ocorrência de náuseas e vômitos. Foram também orientados a ocluir o olho dominante no final do dia, por 3 horas. Estas instruções foram dadas também aos pais, especialmente aos de crianças menores. Todos os pacientes foram examinados 2 horas após ingerir a última dose. A adesão ao tratamento foi verificada pela contagem das cápsulas que restavam nos frascos e pela marcação, em uma planilha, dos horários em que tomaram o medicamento ao longo da semana. A todos foi avisado que sobriariam cápsulas, mas não em que quantidade.

Os pacientes foram submetidos a exame clínico e oftalmológico antes e após o tratamento. O exame clínico incluiu a verificação da frequência cardíaca, da pressão arterial e do peso. Através de um questionário, registraram-se nome, idade, sexo, cor, idade do início do estrabismo e tratamentos anteriores. A acuidade visual foi sempre medida na mesma sala, com mesma luminosidade (sala escura com iluminação somente dos optotipos) em uma tabela de Snellen a 6 metros. Para evitar a memorização das letras, a acuidade do olho ambliope foi sempre testada em primeiro lugar e uma linha era apresentada de cada vez. A acuidade visual foi medida com correção óptica e com estenopeico sobre a correção, registrando 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, alterações do humor, movimentos involuntários e outros foram sistematicamente verificados pelo exame clínico e preenchimento de questionário estruturado. Os pacientes e seus pais foram instruídos a contatar, se necessário, o pesquisador principal, pelo telefone, 24 horas por dia.

Análise

O tamanho da amostra foi calculado considerando-se como clinicamente relevante a melhora de uma linha na medida da acuidade visual na escala de Snellen. Estimando que 10% das crianças do grupo placebo pudessem apresentar esta melhora e considerando-se clinicamente significativa esta melhora em 40% dos pacientes tratados, foi estimado que seriam necessários 100 pacientes para demonstrar o efeito do medicamento, para um p alfa de 0,05 com poder de 80%. Os pacientes que não conseguiam ler o maior optotipo da escala a 6 metros, mas que eram capazes de contar dedos, foram também randomizados. Como nenhum deles mostrou melhora da acuidade visual após o tratamento, e não puderam ter suas acuidades visuais medidas na escala de Snellen, eles foram excluídos da análise final, restando um total de 78 pacientes. Dos 100 participantes inicialmente randomizados foram excluídos: 9 no grupo placebo, 5 nos grupos I e II e 3 no grupo III.

As medidas de acuidade visual, feitas na escala de Snellen, foram logaritmicamente transformadas e testadas para normalidade pelo teste de Kolmogorov. Devido à discrepância entre a forma de distribuição (tendendo à normalidade) e os resultados do teste (negando a normalidade), testes paramétricos (ANOVA) e não-paramétricos (Kruskal-Wallis) foram executados. As análises subseqüentes foram realizadas com estatísticas paramétricas, em razão dos níveis de significância similares em ambos métodos. Todas as estatísticas foram feitas com o logaritmo da acuidade decimal de Snellen.

O principal efeito foi a diferença entre os valores do logaritmo de Snellen medido

antes e após a intervenção. Desbalanço na acuidade visual inicial, idade e idade de início do estrabismo foram controlados por análise de covariância (ANCOVA). Nos casos em que os pacientes ou responsáveis não lembravam a idade de início do estrabismo, foi utilizado, exclusivamente para análise multivariada, o valor médio de toda a amostra como substituto do dado desconhecido. A diferença na proporção de pacientes que melhorou ao menos 1 linha na acuidade visual foi testada pelo teste do χ -quadrado. Foi usado um modelo de regressão logística (método de entradas forçadas) para controle de fatores de confusão. Qualquer grau de melhora (sim ou não) foi incluído como a variável dependente, e tratamento (qualquer dose contra placebo), idade, idade de início do estrabismo e acuidade inicial, como variáveis explicativas. Todas as análises estatísticas foram bi-caudais.

RESULTADOS

Todos os pacientes colaboraram com a oclusão de 3 horas por dia. A adesão à medicação foi próxima a 100%, de acordo com o número de cápsulas remanescentes nos frascos e a planilha de horário das administrações. Não foram observados efeitos adversos, com qualquer dose, usada durante uma semana.

A tabela 3 mostra a acuidade visual basal e após uma semana de tratamento, expressa pelo logaritmo da fração de Snellen e decimal de Snellen, bem como as diferenças observadas e ajustadas nos quatro grupos do experimento. A melhora da acuidade visual foi maior nos grupos que usaram a menor e a maior dose de levodopa. Os grupos tratados com qualquer dose de levodopa foram combinados e comparados com os pacientes que receberam placebo, mostrando uma melhora estatisticamente significativa na acuidade visual: de 0,59 (20/65) para 0,45 (20/47) nos pacientes tratados com levodopa, contra 0,69 (20/83) para 0,63 (20/67) nos pacientes que receberam placebo ($t = 2,39$, $p = 0,023$).

Ao final de 7 dias, a acuidade visual melhorou pelo menos 1 linha em 31,3% dos pacientes do grupo placebo, em 60% dos do grupo I, em 40% dos do grupo II e em 68,2% dos do grupo III (Pearson χ -quadrado: $p = 0,082$). Esta tendência persistiu no modelo de regressão logística após ajuste para o desbalanço basal na idade, idade de início do estrabismo e acuidade visual: risco relativo para melhora de pelo menos uma linha na acuidade visual com tratamento medicamentoso = 2,86 (intervalo de confiança – 95% – de 0,83 a 10,0).

DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou que a dose média de 0,51 mg/kg/dia de levodopa, variando de 0,38 a 0,68 mg/kg/dia, produziu melhora clínica e estatisticamente significativa da acuidade visual quando comparada com placebo em olhos ambliopes de crianças previamente estáveis ou de difícil tratamento. Esta dose média corresponde a aproximadamente 1/3 da menor dose recomendada como efetiva na literatura. Pacientes que receberam 0,51 mg/kg/dia, por uma semana, apresentaram uma melhora média na acuidade visual de 30% contra 8% no grupo placebo. Leguire e cols. (10), em um estudo de 7 semanas, utilizando a dose de 1,65 mg/kg/dia, obtiveram uma melhora de 11% após uma semana e de 37% ao final da quinta semana.

Um achado inesperado de nossa investigação foi a ausência da graduação dose-efeito da levodopa, já que o efeito da dose intermediária (1,05 mg/kg/dia, variando de 0,76 a 1,36 mg/kg/dia) não foi diferente da variação no grupo placebo, e a dose mais alta (2,29 mg/kg/dia, variando de 1,60 a 3,16 mg/kg/dia) produziu um efeito similar ao da menor dose. A explicação mais plausível para esta discrepância, o desbalanço basal de vários fatores prognósticos, como idade, idade de início do estrabismo e acuidade visual, foi controlado na análise multivariada. Nesta análise, o efeito no grupo que recebeu a dose intermediária aumentou, mas persistiu a ausência de uma curva dose-efeito. Não temos uma hipótese alternativa, *a priori*, para explicar este comportamento. Pode ser especulado que o platô dose-efeito comece na menor dose e que a variação nas doses subsequentes possa ser atribuída ao acaso.

A proporção de crianças que colaborou com as três horas diárias de oclusão não foi modificada pelo tratamento, já que, mesmo as que receberam placebo, seguiram a recomendação. Provavelmente, a alta motivação dos participantes e de seus pais para encontrar cura para a deficiência visual tenha contribuído para esse grau de cooperação.

Nosso estudo é o único que apresenta um delineamento em paralelo, testando o efeito de três doses. É, também, o estudo que incluiu o maior número de pacientes. Foram investigados, porém, apenas os efeitos da levodopa a curto prazo. Os estudos de Gottlob e cols. (9) e de Leguire e cols. (10) sugeriram que a melhora na acuidade visual dura pelo menos 6 semanas após cessado o tratamento. Leguire e cols. (10) concluíram que levodopa/carbidopa combinadas com oclusão parcial, em crianças ambliopes mais velhas, melhoraram a acuidade visual nas primeiras 5 semanas, estabilizando-se após este período. Leguire e cols. (14) também demonstraram que levodopa combinada com oclusão parcial é mais efetiva na melhora da função visual do olho ambliope, do que levodopa sem oclusão.

Concluindo, nosso estudo corrobora a promissora utilidade da levodopa no tratamento da ambliopia. Determinar a duração ideal do tratamento, confirmar os efeitos de doses menores de levodopa, estudar o efeito da oclusão após o tratamento e identificar outros fatores que possam influenciar a resposta à medicação, ainda são questões abertas sobre o efeito da levodopa em pacientes com ambliopia.

CONCLUSÕES

1 - Levodopa, na dose média de 0,51 mg/kg/dia, empregada por uma semana, melhora a acuidade visual de pacientes com ambliopia por estrabismo.

2 - Não houve graduação dose-efeito na amplitude das doses empregadas.

Agradecimento: *A Pedro Petrovick, PhD., e ao Laboratório de Desenvolvimento Galênico da Faculdade de Farmácia da UFRGS, pela valiosa colaboração na preparação das doses de medicação e placebo.*

REFERÊNCIAS

1. Simons K, Reineke RD. Amblyopia screening and stereopsis transaction of the New Orleans Academy of Ophtal. Symposium of Strabismus 1978; 15-50.
2. Greenwald MO, Parks MM. Amblyopia. Clinical Ophthalmology, Duane TD. Vol. I. Ed Lippincott, Philadelphia 1992;
3. Kasamatsu T. Enhancement of neuronal plasticity by activating the norepinephrine system in the brain: a remedy for amblyopia. Hum Neurobiol 1982;1:49-54.
4. 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.
5. Kasamatsu T, Heggelund P. Single cell responses in cat visual cortex to visual stimulation during iontophoresis of noradrenaline. Exp Brain Res 1982;45:317-27.
6. Gottlob I, Strangler- Zuschratt E. Effect of levodopa on contrast sensitivity and scotomas in human amblyopia. Invest Ophtalmol Vis Sci 1990;31:776-780.
7. Bartholine G, Pletscher A. Cerebral accumulation and metabolism of ^{14}C -dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase. J Pharmacol Exp Ther 1968;161:14-20.
8. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson PD, McGregor ML. Levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. Invest Ophtalmol Vis Sci 1993;34:3090-3095.

9. Gottlob I, Wizov SS, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after 3 weeks' levodopa administration in adult amblyopia. *Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol* 1995; 233:407-413.
10. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DI, McGregor ML. Levodopa/carbidopa treatment for amblyopia in older children *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1994;35:1895.
11. Gottlob I, Charlier J, Reinecke RD. Visual acuities and scotomas after one week levodopa administration in human amblyopia. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 1992;33:2722-2728.
12. Leguire LE, Rogers GL, Bremer DL, Walson P, Hadjiconstantinou-Neff M. Levodopa and childhood amblyopia. *J Pediatr Ophtalmol Strabismus* 1992;29:290-298.
13. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DL, McGregor ML. Longitudinal study of levodopa/carbidopa for childhood amblyopia. *J Pediatr Ophtalmol Strabismus* 1993; 30:354-360.
14. Leguire LE, Walson PD, Rogers GL, Bremer DI, McGregor ML. Occlusion and Levodopa-carbidopa treatment for childhood amblyopia *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998;2:257-264.

TABELA 1
Características basais dos pacientes

Variáveis	Placebo (n = 16)	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 22)	p
Peso (kg)	36,3 ± 12,6	42,2 ± 15,9	38,2 ± 16,6	38,0 ± 15,0	0,683
Altura (m)	1,43 ± 0,1	1,46 ± 0,2	1,40 ± 0,2	1,44 ± 0,2	0,708
Idade (meses)	124,9 ± 34,4	128,9 ± 36,3	118,45 ± 27,9	123,52 ± 37,3	0,813
Sexo masculino	7 (44%)	10 (50%)	14 (70%)	9 (41%)	0,248
Idade de início do estrabismo (meses)	19,8 ± 21,5 (n = 15)	22,3 ± 18,2 (n = 17)	14,9 ± 18,7 (n = 20)	23,7 ± 23,8 (n = 19)	0,603
Idade de início do tratamento (meses)	48,2 ± 28,1 (n = 6)	59,7 ± 28,9 (n = 12)	52,8 ± 19,9 (n = 13)	50,9 ± 26,2 (n = 11)	0,780
Proporção corretamente tratada anteriormente	33% (n = 2)	33% (n = 4)	25% (n = 3)	30% (n = 3)	0,971

TABELA 2

Doses de levodopa efetivamente recebidas pelos grupos experimentais (mg/kg/dia)

Doses	Grupos Experimentais			
	Placebo (n = 16)	I (n = 20)	II (n = 20)	III (n = 22)
Média ± DP	0,00 ± 0,00	0,51 ± 0,10	1,05 ± 0,16	2,29 ± 0,38
Mínima	0,00	0,38	0,76	1,60
Máxima	0,00	0,68	1,36	3,16

TABELA 3

Média do logaritmo da fração de snellen (acuidade em decimal de snellen) basal, após uma semana de tratamento, e as diferenças observadas e ajustadas* entre a acuidade visual basal e pós-tratamento

	Placebo (n = 16)	I (n = 16)	II (n = 20)	III (n = 22)	p
Basal	0,69 ± 0,29 (0,24 ± 0,14)	0,63 ± 0,28 (0,29 ± 0,19)	0,64 ± 0,28 (0,28 ± 0,19)	0,52 ± 0,24 (0,35 ± 0,18)	0,173
Uma Semana	0,63 ± 0,31 (0,30 ± 0,22)	0,44 ± 0,30 (0,44 ± 0,25)	0,56 ± 0,28 (0,34 ± 0,22)	0,36 ± 0,27 (0,52 ± 0,27)	0,023
Diferença Observada	0,06 ± 0,11 (0,06 ± 0,13)	0,19 ± 0,21 (0,15 ± 0,20)	0,08 ± 0,11 (0,06 ± 0,08)	0,16 ± 0,15 (0,15 ± 0,18)	0,026
Diferença Ajustada	0,05 ± 0,11	0,18 ± 0,21	0,08 ± 0,11	0,16 ± 0,15	0,031

* ajustada para a acuidade basal, idade e idade de início do estrabismo.

CONSENTIMENTO INFORMADO

AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA

NOME DO ESTUDO: Avaliação do efeito de levodopa/carbidopa no tratamento da ambliopia em crianças

NÚMERO DO PROTOCOLO:

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: Edson Procianoy e Flávio D. Fuchs

NÚMERO:

NOME DO PACIENTE:

1 - Objetivos deste estudo

A finalidade deste estudo é avaliar os bons efeitos e os efeitos indesejáveis de levodopa/carbidopa no tratamento da diminuição da visão que acontece em olhos com estrabismo (popular vesgo). A levodopa/carbidopa já foram testadas nos Estados Unidos em 25 crianças de 6 a 14 anos e verificou-se que nas doses empregadas não houve efeitos indesejáveis significativos.

2 - Explicação dos procedimentos

Será feita a medida do grau de deficiência de visão e após seu filho(a) receberá o medicamento que será dado 3x ao dia (após café, almoço e jantar) durante 7 dias. Durante estes dias o olho de melhor visão deverá ficar tapado 3 horas por dia. No oitavo dia será verificada a visão e realizado um exame clínico. Após estes exames será feita a oclusão do olho de melhor visão durante o dia inteiro por mais 7 dias. Na manhã seguinte ao último dia deste tratamento será avaliada a visão.

A participação de seu filho(a) é voluntária. Se concordar, ele(a) receberá o medicamento em estudo ou uma cápsula que não contém nenhum medicamento. Nem você nem seu médico saberão qual cápsula tem carbidopa/levodopa. Como a seleção é feita ao acaso, há uma chance em duas (50%) de tomar o medicamento em estudo. Para sua segurança, essa informação pode ser fornecida ao médico a qualquer momento.

Se, ao terminar a pesquisa, julgar-se útil o emprego de carbidopa/levodopa, no caso de seu filho(a) não ter recebido o medicamento, este será fornecido gratuitamente durante o mesmo tempo usado no estudo.

3 - Possíveis riscos e desconfortos

Experiências anteriores demonstram que podem ocorrer alguns efeitos indesejáveis, que raramente requerem suspensão do tratamento. Os mais comuns são náuseas e vômitos, embora possa haver perda de apetite, irritabilidade, palidez e aumento ou diminuição da atividade.

Efeitos adversos desconhecidos até o presente também podem ocorrer, mas você será sempre informado(a) a respeito.

4 - Possíveis benefícios deste estudo

Todas as consultas e exames necessários à pesquisa serão fornecidos gratuitamente. Embora seu filho(a) possa ter uma resposta favorável ao tratamento, nenhuma garantia pode ser dada de que conseguirá a manutenção da melhora da visão. Outros pacientes com situação semelhante poderão se beneficiar, no futuro, com as conclusões deste trabalho.

5 - Exclusão do estudo

O investigador responsável pode excluir seu filho(a) do estudo, sem o seu consentimento, quando julgar necessário, para o melhor encaminhamento do seu caso ou se ele(a) não cumprir o programa estabelecido.

6 - Cobertura

Não há cobertura financeira para qualquer perda ou inconveniente decorrentes da participação neste estudo.

7 - Direito de desistência

Seu filho(a) pode desistir de participar do estudo a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa depois de iniciada não afetará o atendimento médico posterior. Em caso de desistência, não deixe de procurar o hospital para os procedimentos de rotina.

8 - Sigilo

Todas as informações obtidas através deste estudo bem como o prontuário hospitalar podem ser publicados com finalidade científica, mantendo-se o sigilo pessoal.

9 - Consentimento

Declaro ter lido – ou me foram lidas – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas. Por este instrumento, tomo parte, voluntariamente, no presente estudo.

Assinatura do representante legal ou pai/mãe

data

Testemunha

data

ANEXO

AVALIAÇÃO DO EFEITO DE LEVODOPA/CARBIDOPA NO TRATAMENTO DE AMBLIOPIA EM CRIANÇAS

1. Número do Caso: 2. Código do tratamento:
3. Nome:
4. Idade: 5. Sexo: 1. M 2. F 6. Cor:
7. Endereço:
8. Peso: 9. Altura: 10. Perímetro braquial:
11. Frequência cardíaca antes do tratamento: 1. 2.
12. Frequência cardíaca após tratamento: 1. 2.
13. Pressão arterial antes do tratamento: 1. 2.
14. Pressão arterial após tratamento: 1. 2.
15. Idade em que apareceu estrabismo: 1. Não sabe 2. Meses 3. Anos
16. Tratamento anterior de ambliopia: 1. Sim 2. Não
17. Qual o tratamento feito:
18. Criança já fez oclusão: 1. Sim : Semanas Meses 2. Não
19. Pais participaram do tratamento: 1. Sim 2. Não
20. Anisometropia: 1. Sim 2. Não
21. Acuidade visual com correção antes do tratamento: 1. OD = 2. OE =
22. Acuidade visual com correção após oclusão de 7 dias: 1. OD = 2. OE =
23. Quantidade de cápsulas que retornaram:
24. Colaboração à oclusão de 3 hs por dia em dias: Dias

**PLANILHA PARA MARCAR HORÁRIOS DE INGESTA DO
MEDICAMENTO E POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS**

	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia
MANHÃ							
TARDE							
NOITE							