



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E AMBIENTAIS

CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA

**DESAFIOS CLÍNICOS DA IMUNOPATOLOGIA
E INFLAMAÇÃO OCULAR EM EQUÍNOS.**

CURITIBA, SETEMBRO DE 2001.

ANTÔNIO FELIPE PAULINO DE FIGUEIREDO WOUK

DESAFIOS CLÍNICOS DA IMUNOPATOLOGIA E INFLAMAÇÃO OCULAR EM EQÜINOS.

Trabalho apresentado à Pontifícia
Universidade Católica do Paraná,
Centro de Ciências Agrárias e
Ambientais, como requisito
parcial do Concurso para
Professor Titular do Curso de
Medicina Veterinária.

CURITIBA, SETEMBRO DE 2001.

II) CASOS CLÍNICOS.

II. 1) UVEÍTE ANTERIOR COMPLICADA COM CERATITE MICÓTICA EM EQÜINO.

IDENTIFICAÇÃO: animal da espécie eqüina, fêmea, de três anos de idade, da raça Quarto de Milha, no terço final da gestação, pesando quinhentos quilos.

HISTÓRIA: o colega que referiu o caso relatou que durante três dias o animal lacrimejava do olho esquerdo e evitava a luz; na seqüência ocorreu secreção ocular acinzentada e o olho “fechou”. Há seis dias fazia o tratamento com um colírio de gentamicina três vezes ao dia sem sucesso.

ACHADOS CLÍNICOS INICIAIS: OD sem alterações. OE: dor ocular importante manifestada por fotofobia, epífora e bléfarospasmo; tendência ao fechamento das pálpebras que estavam edemaciadas, enoftalmia e protrusão da terceira pálpebra por retração do bulbo do olho, secreção mucosa e hipópio (figura 1). Após bloqueio anestésico do nervo auriculopalpebral esquerdo (dois ml de lidocaína a 2% sem adrenalina) e anestesia ocular tópica (colírio de proparacaina a 0,5%), realizou-se exame oftálmico instrumental com lâmpada de fenda, oftalmoscópio direto e tonômetro de aplanção e pôde-se então constatar: quemose generalizada, hiperemia ativa conjuntival e episcleral, edema de córnea pérvio a transiluminação, hipópio, miose, íris enegrecida e hipotonia ocular (14 mm de Hg). Após dilatação pupilar com colírio de atropina a 2% e colírio de fenilefrina a 10%, examinou-se o segmento posterior com oftalmoscópio indireto, sem evidência de alterações.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: conjuntivite catarral serosa, uveíte anterior e panuveíte. A história e o conjunto de sinais clínicos com ausência de alterações no

segmento posterior permitiram o diagnóstico de uveíte anterior subaguda, de etiologia não determinada.

TRATAMENTO INICIAL JUSTIFICADO: a base do tratamento da uveíte eqüina constitui-se na imunossupressão ocular e manutenção da íris em repouso. Com esta última finalidade, instituiu-se colírio de atropina a 2% duas vezes ao dia durante cinco dias e colírio de fenilefrina a 10%, duas vezes ao dia durante quatro semanas. Para a imunossupressão tópica, instituiu-se colírio de prednisona a 1%, cinco vezes ao dia e pomada de prednisona a 1%, uma vez ao dia, à noite, durante quatro semanas. No primeiro dia de tratamento, fez-se uma única injeção sub-conjuntival bulbar de sete mg (1ml) de uma solução de betametasona . Ao final deste tratamento o olho revelou-se calmo e sem alterações.

EVOLUÇÃO CLÍNICA: três semanas após, o proprietário referiu os mesmos sintomas no olho esquerdo. Ao exame oftálmico não instrumental e instrumental de rotina (biomicroscopia, tonometria, oftalmoscopia direta e indireta), constatou-se OD sem alterações e recidiva da uveíte anterior em OE. Diferenças a assinalar do quadro clínico em relação ao episódio inicial: ausência de hipópio e presença de Tyndall, pressão intraocular (PIO) um pouco mais alta, de 20 mm de Hg, caracterizando ainda assim uma hipotonia. Voltou-se a instituir o mesmo tratamento, à exceção da aplicação noturna da pomada de prednisona que foi substituída por pomada de ciclosporina a 2%, com vistas a um maior efeito imunossupressivo. Com 10 dias de medicação havia ocorrido uma grande atenuação da sintomatologia e o tratamento prosseguiu como prescrito. No vigésimo quinto dia, os dois olhos passaram a apresentar fotofobia, epífora e bléfarospasmo. O exame biomicroscópico revelou, na região central das duas córneas, úlceras com bordos elevados e irregulares, com infiltrado branco acinzentado e lesão satélite, sem vascularização, fixando fluoresceína e apresentando placa endotelial (figura 2 e figura 3). Devido a estes achados clínicos suspeitou-se de úlcera fúngica, suspendendo-se o tratamento imunossupressivo em curso. Na seqüência decidiu-se pela realização de citologia e biopsia das conjuntivas e das córneas.

Sob bloqueio anestésico do nervo auriculopalpebral e anestesia ocular tópica, utilizando espátula de Kimura, colheu-se material para citologia das conjuntivas tarsais dorsal e ventral por raspagem, sem provocar sangramento. Em seguida o material foi transferido para três lâminas a fim de corar-se pelo Gram (fixação pelo calor) e pelo Giemsa e Acridine Orange (fixação por álcool metílico e secagem ao ambiente). Também com espátula de Kimura, colheu-se material do centro e dos bordos das úlceras, semeando-se em agar sangue, agar chocolate e agar Sabouraud, tomando-se cuidado para não rasgar o meio. Finalmente, para a realização da biópsia, procedeu-se ceratectomia dos bordos elevados das úlceras com tesoura e pinça de córnea. O conjunto destes exames complementares colocaram em evidência um fungo filamentoso, *Aspergillus spp.*, e assim o diagnóstico de ceratite ulcerativa micótica. Existia igualmente a participação de cocos gram positivos na infecção: *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.*. Para combater estes últimos micro-organismos, instituiu-se colírio de ciprofloxacina a 1% em condroitin sulfato A, duas vezes ao dia. Para tratar a ceratite micótica, com base em experiências anteriores animadoras -80% de sucesso- (BALL et al. 1996), optou-se pelo uso tópico de uma pomada oftálmica de Itraconazole a 1%, em 30% de Dimetilsulfóxido (DMSO), a cada 4 horas. Após 15 dias de tratamento não mais havia sinais clínicos de dor ocular, as lesões satélites não fixavam mais fluoresceína e as placas endoteliais não mais existiam. Em OD a úlcera ainda fixava fluoresceína. Sob tratamento, uma semana após a égua pariu, dando à luz a um potro que nasceu bem. Face ao comportamento indolente da úlcera em OD e uma vez que a égua já havia parido, foi proposto, sem riscos maiores neste momento para a mãe e o potro, realizar ceratectomia superficial e retalho conjuntival bulbar de 180 graus em OD, sob anestesia geral (figura 4). O ato cirúrgico e a recuperação anestésica transcorreram normalmente. O tratamento tópico com o itraconazole prosseguiu nos dois olhos por mais 30 dias, totalizando 45 dias de administração. Neste momento, suspendeu-se o tratamento em OE, que estava normal, e retiraram-se os pontos do retalho conjuntival em ~~OE~~; este olho seguiu sob tratamento medicamentoso por mais uma semana, quando o paciente, então, recebeu alta clínica. Nesta ocasião, os dois olhos apresentaram mínimo leucoma e o paciente sem déficit visual.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CONFIRMAÇÃO: o quadro inicial foi de uma uveíte anterior subaguda, de etiologia indeterminada, que na seqüência recidivou. O tratamento imunossupressivo crônico com corticosteróide e ciclosporina alterou a biota ocular e favoreceu a infecção oportunista por *Aspergillus spp.*. Esta foi confirmada por citologia, cultura e biópsia, associadas às características anatomo-clínicas das úlceras. O diagnóstico definitivo foi de ceratite micótica ulcerativa.

RESUMO, COMENTÁRIOS RETROSPECTIVOS E CONCLUSÕES. Junto às bactérias, existe uma ampla variedade de fungos saprófitos no olho do cavalo, cujas espécies podem variar sazonalmente e geograficamente; a ceratomicose é mais incidente no verão e início do outono. As afecções da córnea por fungo podem ser ulcerativas ou não e para que ocorram, é necessária uma lesão ocular prévia. O olho possui uma resposta imune alternativa conhecida como “desvio imune associado à câmara anterior”. Esta resposta imune resulta numa supressão específica para um antígeno do tipo hipersensibilidade retardada (hipersensibilidade do tipo IV). Este mecanismo limita o excesso de reação inflamatória no olho, o que previne a morte de tecidos normais; a desvantagem é que ao mesmo tempo ele compromete a habilidade do organismo em eliminar certos agentes patogênicos como os fungos (ENGLISH, 1999). No caso presente, face à necessidade de medicações freqüentes devido a uveíte, é possível que tenha ocorrido uma erosão acidental das córneas, a lesão ocular prévia necessária para a instalação do fungo. Responsabiliza-se pelo aparecimento de ceratite fúngica, também, o uso tópico prolongado de corticóide e ciclosporina, o que determina uma queda da barreira imunológica. Os fungos mais comuns em eqüinos são *Aspergillus spp.* e *Fusarium spp.*. As manifestações clínicas são características e correspondem àquelas aqui relatadas. As lesões corneanas não eram profundas e por isto não vascularizadas.

O curso da ceratomicose é lento e quando evolui para endoftalmite, recomenda-se a enucleação porque o olho pode permanecer como um reservatório da infecção. O diagnóstico clínico pode ser dificultado quando houver infecção bacteriana concomitante. Exames citológicos, histopatológicos e cultura para fungos permitem o

diagnóstico definitivo. As drogas antifúngicas empregadas usualmente são: pimaricina, miconazol, anfotericina B, nistatina, flucitosina e mais recentemente (BALL et al., 1996), o itraconazole. Após seleção por uma delas, a aplicação deve ser freqüente e por longos períodos. A ceratectomia superficial para remover fungos e tecido morto, assim como a auto-enxertia conjuntival, auxiliam no controle das formas rebeldes. O enxerto lamelar de córnea também é uma alternativa, sobretudo em casos de abscessos estromais. O DMSO auxilia na penetração do antimicótico e o itraconazole constitui-se em uma nova e boa opção terapêutica, não havendo evidências de toxicidade ocular, até o momento, desta associação.



FIGURA 1: Olho esquerdo eqüino com quadro de uveíte anterior: notar a secreção mucosa, bléfarospasmo e hipôpio.



FIGURA 2: Olho direito eqüino com ceratite por *Aspergillus spp.* : úlcera central, infiltrado branco acinzentado, bordos irregulares, lesão satélite.



FIGURA 3: Olho esquerdo eqüino com ceratite por *Aspergillus spp.* : úlcera central, infiltrado branco acinzentado, bordos irregulares, lesão satélite.

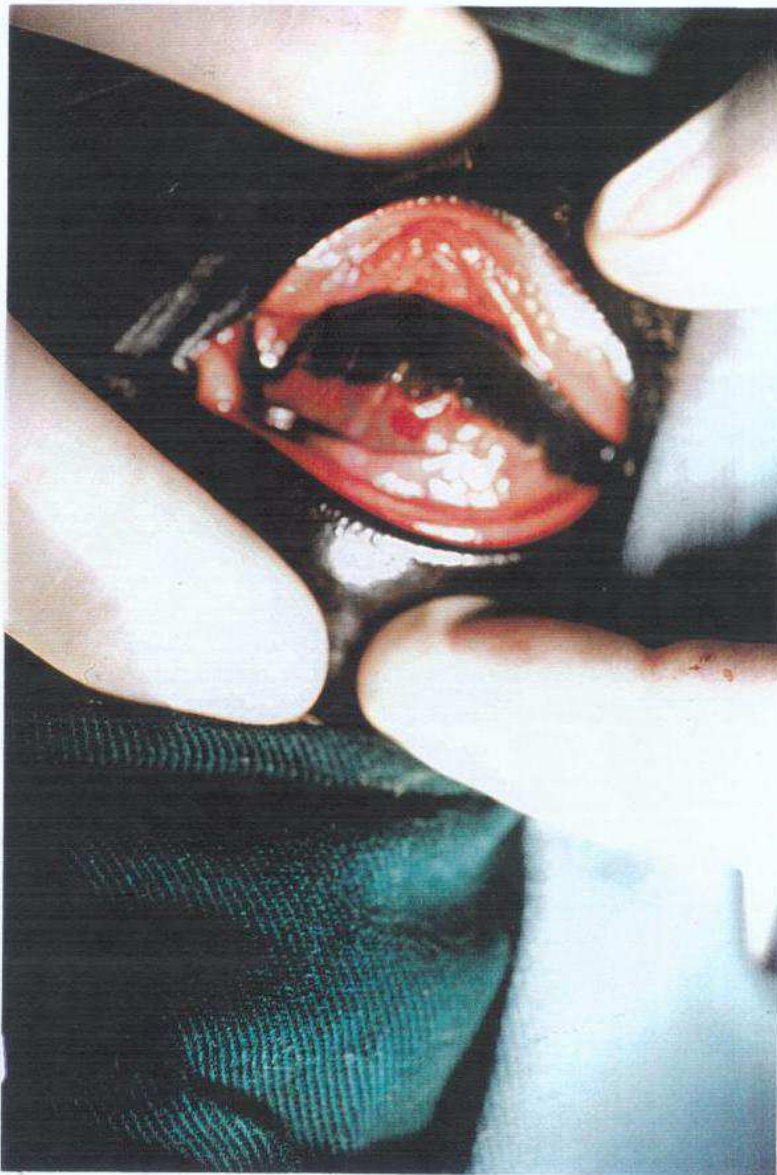


FIGURA 4: Olho direito eqüino com ceratite micótica: retalho conjuntival bulbar de 180 graus.



FIGURA 5: Olho direito eqüino no momento da alta clínica: notar o discreto leucoma.

II. 2) CONJUNTIVITE LENHOSA EM EQUINO: RELATO DE UM CASO PIONEIRO COM TREZE MESES DE EVOLUÇÃO.

IDENTIFICAÇÃO: animal da espécie eqüina, raça Puro Sangue Inglês, fêmea, seis meses de idade quando da primeira consulta.

HISTÓRIA: secreção ocular mucopurulenta presente há dois dias em OD. O proprietário aplicou uma pomada oftálmica à base de cloranfenicol durante cinco dias, sem sucesso.

ACHADOS CLÍNICOS INICIAIS: a inspeção aproximada dos olhos permitiu constatar conjuntivite mucopurulenta bilateral, mais importante em OE onde a descarga ocular era mais abundante, bléfarospasmo, quemose tarsal e bulbar. Seguiu-se exame oftálmico instrumental com biomicroscópio, oftalmoscópio indireto e direto, que permitiu visualizar em OE uma úlcera superficial linear entre três e cinco horas que fixava fluoresceína.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS: conjuntivite bacteriana, conjuntivite fúngica, ceratite ulcerativa, necrose estromal liquefativa.

EXAMES LABORATORIAIS COMPLEMENTARES: com espátula de Kimura colheu-se material dos fundos de saco conjuntivais, para cultura em agar sangue, agar chocolate e agar Sabouraud, com antibiograma. O resultado mostrou tratar-se de uma infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, sensível a tobramicina.

TRATAMENTO INICIAL JUSTIFICADO: com base no exame microbiológico, instituiu-se colírio de tobramicina (15 mg/ml, seis vezes ao dia) e pomada oftálmica de tobramicina (15 mg/g, uma vez à noite), durante três semanas; a fim de evitar dor e uveíte secundária, colírio de atropina a 2%, e colírio de diclofenaco sódico a 0,1%, duas vezes ao dia durante cinco dias.

EVOLUÇÃO CLÍNICA: quando da revisão ao final da terceira semana, OD estava calmo e sem alterações; OE apresentava uma conjuntivite tarsal membranosa, com descarga ocular serosa mínima. Suspeitou-se de conjuntivite alérgica, prescrevendo-se colírio de cromoglicato dissódico a 4%, cinco vezes ao dia durante uma semana. Apesar da atenuação do quadro inflamatório, as membranas conjuntivais, sobretudo no tarso dorsal, permaneciam. Decidiu-se pelo debridamento cirúrgico das membranas sob sedação, bloqueio do nervo auriculopalpebral e anestesia tópica. O material obtido foi enviado para exame histopatológico. Este evidenciou tecido conjuntivo com acúmulo de fibrina e neutrófilos, proliferação de capilares revestidos por células endoteliais sem atipias, áreas de hemorragia e massas fibrinosas amorfas e acidófilas, com neutrófilos íntegros e degenerados; não foram vistos sinais de malignidade. A partir deste momento, o diagnóstico provável foi de conjuntivite lenhosa, com base em alguns relatos em humanos e em um cão. Após a biopsia, houve sinais de recidiva das formações membranosas e por isto substituiu-se o cromoglicato por colírio de prednisolona a 1%, quatro vezes ao dia, durante três semanas. Ao final deste período, encontrou-se um olho com discreta quemose tarsal dorsal e hiperemia, sem conjuntivite membranosa. Como terapia de manutenção, manteve-se uma instilação matinal do corticóide durante 30 dias. Quando da revisão encontrou-se um olho calmo, suspendendo-se a administração de drogas. Cinco meses mais tarde, ao telefone, o proprietário relata que uma "pele" começava a cobrir o olho esquerdo do animal. Ao exame oftálmico, verificou-se recidiva da conjuntivite membranosa, com depósitos hialinos tarsais dorsal e ventral, visíveis macroscopicamente (figuras 1 e 2). As membranas invadiam a córnea, reduzindo o eixo pupilar, sobretudo no quadrante nasal, causando ceratite pigmentar temporal. Passou-se a aplicar pomada de ciclosporina a 2%, duas vezes ao dia e realizou-se uma nova biopsia. Confirmou-se o quadro histopatológico anterior e o infiltrado era formado principalmente, por células mononucleares. Os depósitos de substância hialina eram mais abundantes. Ficou patente o diagnóstico de conjuntivite lenhosa recidivante. Diante deste quadro, optou-se por uma ampla ressecção cirúrgica das membranas e cauterização dos vasos com diatermia, sob anestesia geral (figura 3). No pós-operatório, medicou-se com colírio de prednisolona a 1%, e de tobramicina a

1,5%, cinco vezes ao dia e passou-se a instilar heparina (5.000 UI/ml) três vezes ao dia. O tratamento assim prosseguiu durante 30 dias. Na seqüência, foi retirado o antibiótico, reduzido o corticóide a duas instilações diárias e mantido o esquema para a heparina tópica. Há dois meses o paciente segue sem corticóide e heparina tópicos, revelando um olho calmo, totalizando treze meses de evolução do caso.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E CONFIRMAÇÃO: a descarga ocular purulenta associada à úlcera linear em OE, permite o diagnóstico de trauma ocular em OE complicado por infecção que atingiu o olho adelfo. O exame bacteriano permitiu afirmar tratar-se de conjuntivite bacteriana por *Pseudomonas aeruginosa*. A condição de um traumatismo associado a uma infecção, pode ter favorecido a instalação da conjuntivite lenhosa (ROCHA & SOARES, 1955; DIAMOND et al. 1991; RUBIN et al. 1991; RAMSEY, 1996).

A conjuntivite lenhosa é uma conjuntivite membranosa crônica, com a presença de membranas especialmente nas conjuntivas tarsais superiores; uma patologia rara, de etiologia desconhecida, descrita pela primeira vez em humanos por Von Graeffe em 1854 (ROCHA & SOARES, 1955) e por RAMSEY (1996) em cães.

A base do diagnóstico é o exame histopatológico. Este tem como características, tal como foi aqui descrito, acúmulo de massas fibrinosas amorfas (hialinas) acidófilas, sem sinais de atipias e de malignidade.

COMENTÁRIOS RETROSPECTIVOS, RESUMO E CONCLUSÕES: o que parecia ser apenas uma conjuntivite bacteriana como complicação de uma úlcera traumática em um jovem eqüino, ganhou um aspecto de conjuntivite membranosa, chegando-se ao diagnóstico histopatológico de conjuntivite lenhosa, pela primeira vez diagnosticada nesta espécie. Em Medicina Veterinária, existe apenas um outro relato em cão. Em seres humanos, ocorre mais em crianças, sem predisposição por sexo e é rara. O prognóstico é variável, podendo permanecer por meses ou anos, até chegar a uma remissão completa, podendo ocorrer recidiva. Em humanos ainda, as nubéculas, leucomas, cicatrizes da conjuntiva tarsal e atrofia do bulbo do olho, são seqüelas freqüentes desta oftalmopatia. Segundo ASPIAZU e colaboradores (1999),

as propostas terapêuticas, em humanos, só passam a ter eficácia quando baseadas nos achados histológicos. Sendo assim, se utiliza ciclosporina caso exista infiltrado linfoplasmocitário; cromoglicato dissódico se houver mastócitos; antibióticos na presença de infecção secundária; corticóides devido ao quadro inflamatório e heparina tópica quando de grande fibroplasia. Em humanos, segundo os mesmos autores, o protocolo mais preconizado constitui-se de ressecção das membranas, cauterização dos vasos, uso tópico de heparina e corticosteróides. Comentam, ainda, que estudos de hemostasia e genética molecular, em crianças, têm mostrado resultados promissores na busca da etiologia e do melhor tratamento desta grave doença. Estudos nesta linha também devem ser iniciados em Medicina Veterinária. O caso relatado é o primeiro em eqüinos e a base da terapêutica médica e cirúrgica instituída baseou-se na experiência em humanos. A azatioprina empregada via oral, com sucesso, em um cão (RAMSEY, 1996), não foi utilizada pela falta de dados sobre seu uso em eqüinos e a seu alto custo.

Durante dois meses após a remoção cirúrgica das membranas por diatermia, fez-se uso tópico de corticóide e heparina, sem recidiva. Neste momento, como já foi assinalado, o quadro clínico apresenta treze meses de evolução, os dois últimos sem medicação, e o olho permanece calmo. A conjuntivite lenhosa em eqüino, a exemplo do que ocorre em humanos e no cão, é de tratamento difícil e não totalmente satisfatório.



FIGURA 1: Olho esquerdo eqüino, conjuntivite lenhosa com oito meses de evolução: notar a ceratite com vascularização superficial e pigmentação temporal da córnea.



FIGURA 2: Olho esquerdo eqüino, conjuntivite lenhosa com oito meses de evolução: membranas hialinas nas conjuntivas do farso dorsal, ventral e da terceira pálpebra projetando-se sobre a córnea vascularizada e pigmentada.



FIGURA 3: Olho esquerdo eqüino com conjuntivite lenhosa: aspecto do pós-operatório imediato da remoção das membranas.

III) RELATO PRELIMINAR.

EFEITOS CLÍNICOS DE UM COLÍRIO DE ÁCIDO SALICÍLICO: DADOS PRELIMINARES.

(Ocular toxicity acute test of a salicylic acid eyedrops)

ANTÔNIO FELIPE P. DE F. WOUK (1); GIULIANA GELBCKE KASECKER (2);
FÁBIO BAPTISTA QUEIROZ (3); CYNTHIA F. W. BORDIN (3);
ANA LETÍCIA G. DE SOUZA (4)

RESUMO

O glaucoma, caracterizado por uma elevação na pressão intraocular, é uma das doenças que mais produz cegueira nos animais e no homem. Um dos desafios do seu tratamento cirúrgico é a manutenção, por longo prazo, da drenagem do humor aquoso. Para isso é necessário impedir a fibrose do sítio operatório.

Recentemente, pôde-se evidenciar a ação antifibrótica e não tóxica do ácido acetilsalicílico em cães com glaucoma experimental submetidos a cirurgias de filtração. Neste trabalho realizou-se um teste de toxicidade oftálmica de um colírio de ácido salicílico na concentração de 0,3%. Foram utilizados quinze ratos de laboratório, quatorze cães, três gatos e vinte coelhos. Todos estes exemplares foram submetidos à instilação do colírio no olho direito, permanecendo o esquerdo como controle. Os olhos foram examinados com oftalmoscópio direto, oftalmoscópio indireto e lâmpada de fenda. Entre todos os indivíduos testados, apenas 7 mostraram alterações. Cinco ratos apresentaram episódios de blefarospasmo e dois gatos blefarospasmo e fotofobia. Estas poucas e discretas alterações foram provocadas pela alta viscosidade do colírio, associada à reação individual, notadamente em gatos. Concluiu-se que o colírio de ácido salicílico a 0,3%, possui baixo potencial tóxico e que os estudos com esta formulação podem prosseguir.

Palavras-chave: glaucoma, antifibrótico, ácido salicílico

- (1) Professor Titular do Departamento de Medicina Veterinária da UFPR e Professor Adjunto do Curso de Medicina Veterinária da PUCPR.
- (2) Médica Veterinária, Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFPR
- (3) Farmacêuticos Bioquímicos e Docente (BORDIN) do Curso de Farmácia e Bioquímica da PUCPR.
- (4) Aluna de Graduação em Medicina Veterinária da UFPR; bolsista PIBIC.

ABSTRACT

The glaucoma, characterized for an intraocular elevation pressure, is one of the diseases that more produce blindness in the animal and in the man. One of the challenges of your surgical treatment is the maintenance, for long term, of the aqueous humor drainage. For that is necessary to inhibit postoperative fibrosis. Recently, it was showed the antifibrotic and not toxic action of the acetylsalicylic acid in dogs with experimental glaucoma submitted to filtration surgeries. In this work it was accomplished an ophthalmic clinical test for a 0,3 % salicylic acid eyedrops .. For that were going used fifteen rats, fourteen dogs, three cats and twenty rabbits. All of these individuals were going submitted to one drop of salicylic acid preparation in the right eye, remaining the left as control. All eyes were examined with direct ophtalmoscope, indirect ophtalmoscope and slit lamp. Between all of the tried individuals, just seven showed alterations. Five rats introduced blepharospasm episodes and two cats blepharospasm and photofobia. This ones few and discreet alterations could have been provoked for eyedrops high viscosity, associates to the individual reaction, notedly in cats. It concludes that the studies with the salicylic acid 0,3% eyedrops, may be pursued due to his low toxic potential and good preliminary clinical results.

Key words: glaucoma, antifibrotic, salicylic acid

Introdução.

O glaucoma é caracterizado por uma elevação da pressão intra-ocular (PIO) suficiente para lesar o nervo óptico e causar cegueira temporária ou permanente. O objetivo da terapia antiglaucomatosa é a redução da PIO com a finalidade de evitar a lesão ao nervo óptico e por esse motivo pode ser considerada como uma terapia de emergência.

O glaucoma é, das doenças que efetivamente afetam a visão, a mais comumente diagnosticada em cães nos últimos anos. KURAL *et al.* (1995) relataram uma incidência de 0,5%, ou seja, um animal em cada 200. Estes índices são alarmantes visto que o glaucoma é uma doença de difícil controle, mesmo cirurgicamente, pois a melhor estratégia cirúrgica ainda não foi encontrada. A cirurgia deve reduzir a PIO sem destruir a visão remanescente. Dentre as técnicas mais utilizadas estão cirurgias filtrantes como a ciclodiálise e a trabeculectomia, as quais têm sucesso a curto termo, mas, com três a seis meses de evolução, tem o orifício de drenagem obliterado por uma cicatriz e, com isto, a recorrência do glaucoma (GIONFRIDDO, 1995).

A inflamação aguda acompanhada de fibrose e neovascularização são sérias complicações do tratamento cirúrgico do glaucoma. Cada vez mais dados sugerem que tais complicações são mediadas por prostaglandinas encontradas em quantidades aumentadas no humor aquoso de pacientes humanos com

glaucoma. Fator de Crescimento Básico do Fibroblasto (bFGF) e o Fator de Transformação de Crescimento β (TGF β) modulam a síntese e a liberação de prostaglandinas e podem estar envolvidos na etiologia da fibrose inflamatória intra-ocular e na neovascularização (GODDARD, 1996).

A mitomicina é um agente alquilante que interrompe a replicação do DNA e interfere no processo mitose, inibindo a fibroplasia e é de 100 a 300 vezes mais potente que o 5-fluorouracil. Possui um efeito tóxico sobre as células endoteliais vasculares causando falta de vascularização, observada freqüentemente no sítio cirúrgico, e alterações no corpo ciliar, que contribuiriam para a prolongada hipotonia pós-operatória, após a trabeculectomia associada ao uso de mitomicina (SKUTA, 1996).

Estudos prévios comparando o uso intraoperatório de Mitomicina C e ácido acetilsalicílico (WOUK *et al*, 2000) demonstraram que a Mitomicina C causou graves complicações pós-operatórias como olhos hipotônicos ou “bolhas” sem filtração adequada, enquanto os olhos tratados com o ácido acetilsalicílico apresentaram-se normotensos e com bolha de filtração satisfatória durante cerca de um ano após a cirurgia. Os mesmos autores sugeriram a realização de outros estudos com o ácido acetilsalicílico como um novo agente antifibrótico ocular.

O ácido salicílico é um derivado do ácido acetilsalicílico, é um conhecido fármaco com propriedades antiflogísticas, antitrombóticas e analgésicas. O ácido acetilsalicílico inibe a ciclooxigenase e diminui a síntese de prostaglandinas, implicadas na dor e na resposta inflamatória. Esta ação justifica seus efeitos analgésicos periféricos, antiinflamatórios e antitérmicos. Seu mecanismo de ação também compreende a inibição da passagem de ácido araquidônico a prostaglandinas G e H, as quais são precursoras do tromboxano A₂ nas plaquetas e da prostaciclina no endotélio vascular, diminuindo assim a agregação plaquetária. O ácido salicílico possui ainda uma ação queratolítica mais acentuada que seu precursor (TASAKA, 1996).

Propõe-se, devido às ações terapêuticas elencadas, uma formulação oftálmica de ácido salicílico, que atenda a todas as especificações farmacêuticas como: precisão de composição, apresentações límpidas (livre de suspensões), isotonicidade, pH compatível com o do líquido lacrimal e esterilidade. Finalmente, objetiva-se que seja eficaz na modulação do processo cicatricial, exercendo uma ação antifibrótica. Para atender esta última finalidade, chegou-se à concentração de 0,3% como a dose inicial efetiva.

O presente trabalho objetiva realizar um teste agudo de toxicidade ocular de um colírio de ácido salicílico na concentração de 0,3% em olhos sadios de coelhos, ratos de laboratório, cães e gatos, com vistas ao seu emprego futuro em olhos doentes onde o limiar inflamatório é reduzido.

Material e método

O colírio de ácido salicílico foi desenvolvido nos laboratórios de indústria farmacêutica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, atendendo às especificações bioquímicas e farmacológicas necessárias à sua formulação.

A precisão na composição foi respeitada, garantindo-se a concentração de 3 mg de ácido salicílico em cada um ml do colírio (solução a 0,3%).

O colírio foi formulado em veículo oleoso, conferindo maior viscosidade e, conseqüentemente, um tempo de contato mais prolongado com o olho do paciente. Isso possibilita uma maior biodisponibilidade e ação prolongada do medicamento. O pH final do colírio, compatível com o pH lacrimal, objetiva proporcionar um menor desconforto ao paciente e garante a estabilidade do fármaco, bem como a dissociação do ácido salicílico. Realizaram-se, ainda, testes de isotonicidade e esterilidade, propriedades indispensáveis a qualquer medicamento de uso ocular.

Para o teste de toxicidade, foram utilizados quinze ratos de laboratório, provenientes do biotério do centro politécnico da Universidade Federal do Paraná, todos eles mantidos dentro de padrões ideais de sanidade; ~~seis cães~~, sem raça definida, com peso médio de dez kg, provenientes do canil municipal de Curitiba e de São José dos Pinhais; vinte coelhos de propriedade de um criatório particular e três gatos, sem raça definida. → 14 cães

Os ratos foram separados em três caixas, contendo cinco animais cada e foram identificados numericamente de um a 15. Em todos estes exemplares foi instilada uma gota de ácido salicílico 0,3% no olho direito, permanecendo o olho esquerdo como controle. Os parâmetros observados foram ocorrência de quemose, blefarospasmo, fotofobia, edema de córnea, modificações da coloração da íris, do diâmetro pupilar e do aspecto da câmara anterior. A freqüência de observação foi a cada quinze minutos durante a primeira hora e, após este período, a cada 30 minutos, até a sexta hora. Os exames foram realizados com o auxílio de oftalmoscópio indireto, oftalmoscópio direto e lâmpada de fenda.

Os cães, coelhos e gatos foram submetidos aos mesmos procedimentos, variando a freqüência de observação. Nos cães e gatos, a freqüência foi a cada cinco minutos durante a primeira hora e, após este período, a cada 30 minutos até a sexta hora. Os coelhos foram observados durante cerca de uma hora e diariamente por mais três dias.

Os parâmetros foram avaliados conforme a intensidade da ocorrência do evento, seguindo a graduação abaixo:

(0) ausência; (+) leve; (++) moderado e (+++) acentuado

Resultados.

Dos quinze ratos submetidos ao teste de toxicidade, dez não apresentaram nenhuma alteração durante todo o tempo de observação. Os demais, blefarospasmo, cuja distribuição encontra-se demonstrada na tabela 1.

Tabela 1- Ocorrência de bléfarospasmo em ratos após instilação de colírio à base de ácido salicílico, segundo o período de observação.

N° do animal	Horas de observação										
	1	1 ½	2	2 ½	3	3 ½	4	4 ½	5	5 ½	6
5	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0
7	++	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
10	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
11	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0

Entre os gatos, dois apresentaram apenas fotofobia e blefarospasmo, distribuídos conforme as tabelas 2 e 3.

Tabela 2-Ocorrência de bléfarospasmo em gatos após a instilação de colírio à base de ácido salicílico, segundo o período de observação.

N° do animal	Horas de observação										
	1	1 ½	2	2 ½	3	3 ½	4	4 ½	5	5 ½	6
1	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	++	++	++	++	++	++	++	+	+	+	+

Tabela 3- Ocorrência de fotofobia em gatos após a instilação de colírio à base de ácido salicílico, segundo o período de observação.

N° do animal	Horas de observação										
	1	1 ½	2	2 ½	3	3 ½	4	4 ½	5	5 ½	6
1	++	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+
2	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

Os quatorze cães e os 20 coelhos submetidos ao teste, não apresentaram qualquer alteração.

Discussão

Devido ao fato das cirurgias de filtração para o glaucoma em cães terem o orifício de drenagem obliterado por cicatriz fibrótica em três a seis meses (GIONFRIDDO, 1995), seguindo a sugestão de vários autores (GODDARD, 1996;

KHAW, 1996; LEE, 1996; SKUTA, 1996; WOUK *et al.*, 1999) quanto à necessidade de busca de novos agentes inibidores da cicatrização sobre o olho, dado aos resultados por vezes pobres com agentes antimetabólicos com esta finalidade no homem (HYUNG *et al.*, 1996; IGARASHI *et al.*, 1996; SANDERS *et al.*, 1996; ZIEL & JOHNSTONE, 1996) e no cão (WOUK *et al.*, 1999) e face aos resultados preliminares animadores obtidos por WOUK *et al.* (1999) com o ácido acetilsalicílico como inibidor tópico da cicatrização em olhos de cães, decidiu-se obter uma formulação ocular de ácido salicílico sob a forma de colírio.

A maioria das drogas oftalmológicas é administrada topicamente. Esta via garante os maiores níveis de droga para a conjuntiva, córnea e câmara anterior. Os colírios também apresentam uma menor incidência de efeitos colaterais em relação às medicações sistêmicas (STADES *et al.*, 1999).

O colírio de ácido salicílico mostrou-se praticamente inerte às estruturas oculares, visto que, em todos os animais testados, ocorreram apenas episódios de blefarospasmo e fotofobia. Os episódios de blefarospasmo podem ser atribuídos à grande viscosidade do colírio, fato que causa uma pequena perturbação aos animais e faz com que alguns deles coçam os olhos no momento da aplicação. Segundo STADES *et al.* (1999), a estimulação da córnea é freqüentemente aumentada pelo mecanismo de piscar das pálpebras e estes estímulos podem levar à maior sensibilidade dolorosa das camadas superficiais da córnea e fotofobia, explicando a alta relação entre blefarospasmo e fotofobia nos gatos testados.

Os coelhos, animais comumente utilizados em testes na área de cosmetologia por apresentarem maior sensibilidade ocular, não apresentaram qualquer alteração, assim como os cães. Isto reforça a teoria de que as alterações observadas nos outros animais se devem, sobretudo, a propriedades físicas do colírio.

As propriedades antifibróticas do ácido acetilsalicílico, já haviam sido comprovadas em estudos anteriores (WOUK *et al.*, 2000) onde esta substância foi estudada no período intra-operatório em comparação com a Mitomicina C. Os resultados obtidos foram bastante animadores e incentivaram os pesquisadores a prosseguir os testes com o ácido salicílico, estendendo seu uso também no período pós-operatório.

O presente trabalho permite concluir que, o colírio de ácido salicílico a 0,3 %, face ao seu baixo potencial tóxico, pode ser utilizado em testes futuros, no período pré-operatório e pós-operatório de cirurgias filtrantes antiglaucomatosas.

Referências:

- GIONFRIDDO, J. R. Recognizing and managing acute and chronic cases of glaucoma. Symposium on red eye in small animals. **Veterinary Medicine**. Lenexa, KS, p. 265-275, mar. 1995.
- GODDARD, D. Mechanisms of inflammatory fibrosis in glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-423, fev. 15, 1996.

- HYUNG, S. M. ; CHOI, M. Y.; JEAN, W. C. Effects of postoperative mitomycin C eyedrop on trabeculectomy in refractory glaucoma patients. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-24, fev. 15, 1996.
- IGARASHI, S.; SIMMONS, R. B.; IGARASHI, H.; MONTENEGRO, M. H. KASAHARA, N.; YOSHIDA, A.; SIMMONS, R. J. Use of trans conjunctival mitomycin C for internal revision of glaucoma filtration surgery. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-423, fev. 15, 1996.
- KURAL, E.; LINDLEY, D. & KROHNE, S. Canine glaucoma. **Continuing education**. v. 17, n. 8, p. 1017-1025, aug. 1995.
- KHAW, P. T. Animal models of wound healing: lessons from the laboratory to the clinic. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA v.37n.3, s-422, fev.15, 1996.
- LEE, D. A. Animal models and cellular studies of wound healing. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-422, fev.15, 1996.
- SANDERS, S. P.; CANTOR, L. B. ; DOBLER, A. A.; HOOP, J. S.; SPONSEL, W. E. Mitomycin C in complicated trabeculectomy: a prospective comparison of 0,2 to 0,4 mg/cc. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA,v. 37, n. 3, s-25, fev.15, 1996.
- SKUTA, G. L. Adjunctive mitomycin in glaucoma filtering surgery. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-422, fev.15, 1996.
- STADES *et al.* Diagnóstico e terapêutica para doenças oculares. In: _____. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. São Paulo : Manole, 1999. p. 22-30.
- TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não-esteróides. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1996. p. 195-207.
- WOUK *et al.* Novo modelo experimental de glaucoma em cão para o estudo da cicatrização após cirurgia filtrante associada ao uso de agente antifibrótico. **Arch. Vet. Scienc.** Curitiba, Brazil, v.4, n.1, p. 103-109, 1999.
- ZIEL, C. J. JOHNSTONE, M. A. Combined phacoemulsification and trabeculectomy with mitomycin and postoperative 5-fluouracil (5-FU). Eye Clinic of Wisconsin, Wausau, WI. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, fev.15, 1996.

IV) IMUNOPATOLOGIA E INFLAMAÇÃO OCULAR E TERAPÊUTICA.

Imunidade pode ser entendida como a resposta do organismo a substâncias que ele reconhece como estranhas e sua habilidade em elimina-las ou neutraliza-las. A capacidade imune pode ser pré-existente (inata) ou adquirida por meio de contacto prévio com um **antígeno**, substância que incita uma resposta imune. Esta resposta pode resultar na formação de **anticorpos**, os quais são proteínas globulinas fabricadas por plasmócitos.

Alternativamente, um antígeno pode induzir a formação de **linfócitos sensibilizados**. A partir deste momento, a interação entre antígeno e um anticorpo específico pode resultar um efeito benéfico e eliminar o antígeno ou, um efeito indesejável e deletério, levando a um estado de **hipersensibilidade ou alergia**.

Os efeitos adversos podem ser conseqüência de:

- Um antígeno combinando-se com um mastócito ligado a um anticorpo, provocando a liberação de componentes celulares vasoativos. Verifica-se uma reação imediata (anafilaxia) mediada principalmente por IgE. É a **Hipersensibilidade do Tipo I**;
- Um anticorpo citotóxico (IgG ou IgM), agindo diretamente contra um tipo específico de célula ou tecido, tornando-o mais suscetível à destruição. Não é freqüente em patologia ocular. É a **Hipersensibilidade do Tipo II**;
- Formação de complexos imunes que podem se localizar em órgãos e assim exacerbar uma reação inflamatória e, também, determinar uma reação de Arthus, necrose e hemorragia (**Hipersensibilidade do Tipo III**); as hipersensibilidades do Tipo II e III requerem a participação do **complemento**, uma série de co-fatores do plasma fresco normal, a fim de que haja a plena expressão e atividade dos anticorpos IgG e IgM nas células;

- A interação de um antígeno específico com linfócitos sensibilizados (**Hipersensibilidade do Tipo IV**), provoca a liberação de substâncias a partir das células chamadas de **linfocinas**, as quais exercem uma série de ações como inibição da migração de macrófagos e quimiotaxia de células mononucleares, que pode culminar na formação de um granuloma. Esta é uma hipersensibilidade retardada (PEIFFER , 1980).

No processo imunológico do olho as conjuntivas sofrem, sobretudo, de hipersensibilidade do tipo I. A córnea, sendo avascular, permite reações do tipo I ou IV. Nas pálpebras, a sensibilização por micróbios, pode induzir reações do tipo II e III. A esclera, com grande presença de complexos imunes, passa por reações do tipo III. A úvea, por ser o tecido ocular mais vascularizado, é o mais implicado com o depósito de complexos imunes e reações de hipersensibilidade do tipo III. (REGNIER, 1984) Vê-se que o olho constitui um microcosmo imunológico no qual todos os tipos de reação imune podem ser reconhecidos.

Existe uma controvérsia sobre a possibilidade da produção de anticorpos no olho. Os linfócitos e plasmócitos oculares, uma vez drenados pelo sistema linfático, induzem no linfonodo uma resposta imune distante do olho. No caso de uma nova apresentação do antígeno, ocorre uma reação muito rápida mediada por linfócito T; o efector assim sensibilizado produz linfócitos e plasmócitos que retornam ao olho, onde ficarão aguardando um novo contacto com o antígeno.

Os antígenos que são carregados para o interior do olho pelo sangue permanecem sem produzir reações por um tempo mais prolongado que em outras regiões do organismo. Esta condição é o "privilégio imunológico do olho". Trata-se do "desvio da resposta imune associada à câmara anterior", a ACAID da literatura inglesa ("*anterior chamber associated immune deviation*"), que é o principal mecanismo imunorregulador do olho. No homem foi mostrado que ela depende do complexo maior de histocompatibilidade. O centro deste "arco reflexo" imunológico seria o baço. Os anticorpos produzidos localmente no olho ou os anticorpos circulantes, combinando-se com o antígeno produzem complexos imunes que

somados ao complemento podem desenvolver um fenômeno de Arthus (ROZE, 1993).

As particularidades anatômicas, fisiológicas e bioquímicas do olho, levam a distinguir características especiais para as reações imunes. A córnea, por ser avascular, é um sítio, particularmente, imunologicamente privilegiado; seus fatores antigênicos chegam com dificuldade e em baixa concentração aos centros de atividade linfóide. Por este motivo, anticorpos e Linfócitos T oriundos da resposta ao estímulo tem pouco acesso à fonte. Os mesmos princípios permanecem verdadeiros para a lente, que não é apenas avascular, mas também isolada imunologicamente no interior de sua cápsula.

O bulbo do olho não possui linfonodos; os antígenos são drenados diretamente na corrente sanguínea, diluindo-os, o que pode levar a um estado de tolerância imune. Caso os antígenos estejam presentes em concentração adequada, antes de uma resposta local, desencadeia-se uma resposta sistêmica.

As barreiras anatômicas como a membrana de Descemet e a cápsula da lente, minimizam a difusão de antígenos e imunoglobulinas. As junções celulares estreitas do epitélio não pigmentar do corpo ciliar, dos vasos retinianos e do epitélio pigmentar da retina, permitem aos antígenos persistirem por longos períodos sem serem afetados pela resposta imune no interior do humor aquoso, humor vítreo e retina, respectivamente (resposta desviada imune da câmara anterior). Em contraste, o corpo ciliar e a vascularização coroidiana possuem uniões celulares "frouxas", permeáveis, permitindo que complexos imunes circulantes no plasma sejam depositados nos tecidos uveais, envolvendo o olho secundariamente a partir de um distúrbio primário distante. O limbo e a úvea servem como um tecido linfóide acessório.

Após o processamento de um antígeno em um sítio distante, linfócitos T e B sensibilizados migram em direção ao antígeno; alguns podem permanecer no limbo e na úvea como "células de memória". Mais tarde, uma exposição ao antígeno sensibilizante pode precipitar uma uveíte recorrente (ENGLISH, 1999).

Sumarizando, DUMONDE e colaboradores (1985), postularam como importantes, quatro **mecanismos imunopatológicos nas doenças inflamatórias oculares**:

- A deposição de antígenos extrínsecos no interior do olho, seguindo-se reações locais de hipersensibilidade com base nas rotas efetoras mediadas por anticorpos e células;
- O depósito de complexos imunes solúveis da circulação sanguínea no trato uveal com inflamação subsequente;
- O seqüestro prévio de células linfóides imunologicamente reativas no interior do trato uveal e que aí ficam aguardando a liberação sistêmica de antígeno; o transporte do antígeno até estes linfócitos resulta em sua ativação metabólica e imunológica;
- O desenvolvimento de doença auto-imune a partir de componentes específicos de estruturas oculares. Ela é mediada por anticorpos específicos ou por células linfóides especificamente sensibilizadas.

A inflamação é a resposta natural do organismo à lesão tecidual. No momento em que ela defende o organismo de um estímulo externo nocivo, a resposta inflamatória pode causar lesão tecidual e cicatriz. A **inflamação ocular** produz lesão importante devido sua característica hiper-aguda e por isto, freqüentemente, pode causar perda visual permanente. A inflamação ocular pode ser classificada, segundo sua evolução e tipo celular em: aguda, crônica, recorrente, granulomatosa ou não granulomatosa.

Uma inflamação com um curso de alguns dias ou semanas é aguda. Processos que persistem por meses ou anos, de forma imprevisível, são as inflamações crônicas. As inflamações recorrentes são episódios agudos que ocorrem freqüentemente no mesmo local ou próximo a ele, por um longo período.

Segundo o tipo celular de resposta, a inflamação ocular pode ser granulomatosa ou não granulomatosa, segundo a habilidade do sistema imune em eliminar o estímulo. As inflamações granulomatosas são caracterizadas pela

presença de histiócitos epiteliais (células epitelióides) e células gigantes (células multinucleadas). Elas são crônicas e estão associadas a estímulos resistentes. Os leucócitos polimorfonucleares predominam na fase aguda das inflamações não granulomatosas; na fase crônica destas inflamações ocorre um aumento de plasmócitos e linfócitos.

Em algum ponto do processo inflamatório, ocorre a regeneração ou reparação do tecido inflamado. A **regeneração** é a substituição do tecido inflamado por outro idêntico ou funcionalmente equivalente, o que ocorre somente no caso do agente causal ser eliminado. A **reparação** é a substituição do tecido lesado por tecido fibroso, uma cicatriz que poderá ser mínima ou importante, na dependência da quantidade de tecido destruído.

A extensão da inflamação em qualquer tecido é limitada por complexos mecanismos de regulação imune envolvendo várias classes de linfócitos. A falha no “desligamento” da resposta inflamatória, a ponto dos tecidos do hospedeiro serem lesados, está relacionada com a falha destes mecanismos de regulação envolvendo a classe de linfócitos T supressores. Tem sido possível identificar defeitos no número e na função de linfócitos T supressores na uveíte do homem (MURRAY & RAHI, 1985).

O controle dos processos inflamatórios oculares constitui emergência clínica, antes que danos permanentes ocorram, causando cegueira. O dilema terapêutico enfrentado é o controle da resposta inflamatória exacerbada sem afetar a eliminação do agente inflamatório (principalmente os agentes infecciosos: bactérias, fungos e vírus) e/ou impedir a síntese de colágeno, fundamental para a integridade dos tecidos.

Para o uso clínico efetivo de drogas antiinflamatórias, o clínico deve possuir um bom entendimento dos mecanismos e dos efeitos da inflamação ocular. O objetivo a ser buscado na terapia é o de definir e controlar o agente causal e assim controlar a inflamação. Ao mesmo tempo é proposto um tratamento antiinflamatório não específico. Em casos de etiologia não determinada, esta é a única alternativa terapêutica.

Os glicocorticóides são os agentes **imunossupressores e antiinflamatórios** mais utilizados em Medicina Veterinária. Devido a este mecanismo duplo, antiinflamatório e imunossupressor, os **corticosteróides** são os medicamentos de eleição no tratamento de doenças auto-imunes com grande componente inflamatório (BONAMIN & PAULINO, 1999). A partir da década de 50, quando foram introduzidos na oftalmologia, os corticóides assumiram o papel central no tratamento de doenças inflamatórias oculares.

Os corticóides diminuem a infiltração celular e a exsudação de fibrina, inibem a atividade fibroblástica e a formação de colágeno, retardam a regeneração epitelial e endotelial, diminuem a neovascularização pós-inflamatória e diminuem a permeabilidade excessiva dos capilares inflamados (quebra da barreira hemato-ocular). O grau de resposta é dependente da dose empregada sendo necessário individualizar as doses de acordo com a gravidade da doença (ROCHA et al., 1995).

Existem **complicações** associadas ao uso, principalmente crônico, de corticosteróides. No homem (VAN CAUWENBERGE & GENARD, 1978), pode ocorrer catarata subcapsular, glaucoma, aumento da espessura da córnea e sensibilidade aumentada para infecções. Em animais (REGNIER, 1984), os efeitos secundários não são exatamente os mesmos. Na córnea, o corticóide retarda a regeneração epitelial e endotelial, diminui a atividade fibroblástica do estroma e, em altas doses, diminui a resistência das bordas da ferida cirúrgica. Não existem relatos do aumento da espessura da córnea. Eles não elevam a pressão intraocular visto que, ao contrário do homem, não se verifica aumento da resistência à drenagem do humor aquoso. A catarata subcapsular posterior é um achado excepcional em animais domésticos. Assim como no homem, os relatos de favorecimento de estados infecciosos não são raros.

A **ciclosporina** é um peptídeo que exerce seus efeitos diretamente sobre os linfócitos T e B. Ela é capaz de interferir nos estágios iniciais de ativação do linfócito T, inibindo assim a indução da resposta imune. A ação imunossupressora é dependente da dose. Em tratamentos prolongados, aumenta a susceptibilidade a infecções (BONAMIN&PAULINO, 1999).

ROCHA e colaboradores (1995) dizem que a teoria de que os **antiinflamatórios não esteróides** atuam inibindo a síntese de prostaglandinas tem sido questionada. Alguns potentes inibidores de prostaglandinas *in vitro*, acabam mostrando pequena ação antiinflamatória *in vivo*. Esta discrepância seria atribuída ao fato de que somente os antiinflamatórios ácidos, com constante de dissociação inferior a quatro, se ligam às proteínas plasmáticas e alcançam altas concentrações em tecidos inflamados. Os valores de pH são mais baixos nos tecidos extracelulares do que no interior do olho, forçando a passagem dos antiinflamatórios ácidos para o olho.

O ácido acetilsalicílico e o ácido salicílico são antiinflamatórios ácidos, inibidores de prostaglandinas *in vivo* e por esta razão, podem ser excelentes antiinflamatórios oculares. Nossa experiência anterior, com o uso oral do ácido acetilsalicílico, e a mais recente, com o uso tópico, sob a forma de colírio, do ácido salicílico, comprovam esta eficaz ação antiinflamatória nos tecidos oculares. Trata-se ainda de uma droga barata e acessível. São fortes razões para fazerem desta, uma droga a ser mais pesquisada no olho.

V) A UVEÍTE EQÜINA.

A uveíte, em todas as espécies, é um complexo clínico dependente de um grupo de doenças variáveis sendo freqüentemente difícil definir sua etiologia. O olho normal não produz imunoglobulinas, com uveíte sim. A inflamação uveal é estimulada pela lesão tecidual local e provoca a quebra das barreiras oculares com subsequente fuga de líquido, proteína e células para dentro do bulbo do olho. Estas mesmas barreiras anatômicas dificultam a eliminação de complexos imunes de antígenos estranhos, favorecendo a persistência do estímulo alergênico.

A úvea, por ser provida de rica trama vascular, é altamente suscetível a reações inflamatórias e imunes de hipersensibilidade, agudas e crônicas. Existem evidências de que a úvea e a conjuntiva possam funcionar como linfonodos regionais para o olho. A introdução experimental de antígenos, através da conjuntiva ou por via intra-ocular, pode sensibilizar o animal como um todo e induzir localmente a formação de anticorpos por células linfóides. Estas são capazes de infiltrar o trato submucoso e uveal do próprio olho. Este conceito de auto-imunidade em uveíte foi apresentado pela primeira vez por ELSCHNIG em 1911, no contexto da oftalmia simpática em seres humanos.

A barreira sangue-olho pode impedir o eventual desenvolvimento de tolerância aos auto-antígenos. Desta maneira, a lesão tecidual favorece a ocorrência de reações auto-imunes superpostas às reações de hipersensibilidade a antígenos extrínsecos (MAIR&CRISPIN, 1989). Um outro fato, o seqüestro de células linfóides na úvea após a resolução de um processo inflamatório ocular, cria um mecanismo onde a liberação sistêmica de múltiplos estímulos pode induzir uma recidiva da uveíte.

A incidência de uveíte recorrente no cavalo é de 12%, sendo a causa principal de cegueira nesta espécie. Embora a doença seja conhecida desde o século quatro antes de Cristo (HINES, 1984), alguns aspectos patogênicos permanecem obscuros. Ela se assemelha a uveíte recorrente do homem. Em ambas as espécies existem evidências da condição ser imunomediada.

Uma ampla variedade de doenças tem sido associadas ao desenvolvimento de uveíte no cavalo, incluindo oncocercose, brucelose, leptospirose, toxoplasmose, estreptococose, infecções virais e rodococose. O estudo destas doenças em casos clínicos de uveíte tem se mostrado infrutífero para a identificação da agressão inicial.

Em 1965, WACKER e LIPTON mostraram, em porcos da Índia (*Cricetus*), que com uma única injeção sistêmica de tecido retiniano homólogo era possível produzir e reproduzir uma uveíte severa, que eles denominaram uveoretinite alérgica experimental. Desde então, vários estudos de córioretinite experimental têm sido realizados, com antígenos retinianos em diferentes estágios de purificação (NUSSENBLATT et al., 1981).

Em 1977, WACKER e colaboradores, isolaram uma proteína solúvel específica da retina em bovinos, que chamaram de antígeno S, que se mostrou efetivo na produção de uveíte importante em várias espécies. Em pacientes humanos com uveíte, foram encontrados títulos séricos elevados de anticorpos ao antígeno S, dando assim suporte ao conceito de auto-imunidade nesta afecção (UUSITALO et al., 1985).

Na terapêutica da uveíte eqüina, o fato dos corticosteróides serem fundamentais reforça uma patogênese imunomediada. Uma boa opção de tratamento é a injeção sub-conjuntival bulbar de cinco miligramas de betametasona, associada a corticoterapia tópica com prednisona. São úteis também as drogas anti-prostaglandinas, como a aspirina, a fenilbutazona e a flunixinina meglumina, visto que as prostaglandinas são importantes mediadoras da inflamação ocular. A ciclosporina A, um imunossupressor com alta especificidade contra as ações do linfócito T, em estudos experimentais, tem prevenido a uveíte alérgica auto-imune por imunização com antígeno S retiniano. É aconselhável manter a ciclopegia, a fim de evitar a dor por espasmo ciliar e, também, prevenir a formação de sinéquias. Os colírios de atropina e fenilefrina são úteis para esta finalidade. O tratamento específico para a causa, se for possível, não deve ser omitido. No diagnóstico causal, vale-se do exame do humor

aquoso (cultura e dosagem de imunoglobulinas), biopsia de conjuntiva, título sérico para leptospirose, brucelose e toxoplasmose (HINES, 1984).

VI) COMENTÁRIOS RETROSPECTIVOS, PERSPECTIVOS, RESUMO E CONCLUSÕES.

Para ilustrar esta discussão, foram apresentados dois casos clínicos recentes. A uveíte recorrente do cavalo é de há muito conhecida. Sabe-se que em sua patogenia existe um componente auto-imune e ela ainda se constitui em um desafio diagnóstico e terapêutico para o oftalmologista veterinário.

A conjuntivite lenhosa é uma conjuntivite membranosa crônica, rara em seres humanos, de etiologia desconhecida, que responde parcialmente a tratamentos antiinflamatórios e imunossupressivos e que aqui foi relatada pela primeira vez em equino.

Ambos os casos tiveram um tratamento difícil, envolvendo o uso de antiinflamatórios e imunossupressores. O arsenal terapêutico empregado foi o atualmente disponível e indicado. Dada a recorrência nas duas situações e à complicação infecciosa fúngica no caso da uveíte, percebe-se que não nos encontramos ainda diante do protocolo terapêutico ideal.

Apresentamos também um trabalho recente, em vias de publicação, com o emprego tópico ocular de ácido salicílico por acreditarmos que este novo uso para esta antiga molécula vem enriquecer o tratamento da inflamação ocular. O colírio encontra-se em fase de registro de propriedade da idéia para futura patente. Também em relação ao colírio, possuímos dados já publicados no glaucoma experimental do cão e outros, em vias de publicação (duas dissertações de mestrado), no glaucoma e uveíte experimental no cão e no gato. Estamos acumulando também, dados sobre o uso clínico do colírio em uveítes no cavalo, no cão e no gato, com resultados muito bons. Já o empregamos na rotina do pós-operatório de cirurgias filtrantes do glaucoma clínico em cão, onde igualmente os resultados são animadores. Em breve, todas estas evidências serão publicadas.

O estágio atual do entendimento sobre a patogenia, o diagnóstico e o tratamento das inflamações oculares, de fundo imune ou não, requer

aperfeiçoamento. Por esta razão vale a pena comentar sobre algumas pesquisas experimentais que vêm sendo desenvolvidas neste campo.

O exame de amostras de tecidos oculares para o estudo de células linfóides e inflamatórias tem trazido informações importantes sobre a natureza de várias formas de uveíte no homem. Estes trabalhos têm sido amplamente favorecidos pelo uso de anticorpos monoclonais contra vários antígenos celulares de superfície (STEVENS et al. 1987).

Tanto no homem como no equino, reconhece-se uma infiltração da íris por linfócitos. O trabalho de STEVENS e colaboradores (1987), no homem, revelou que existe uma predominância de linfócitos T, seguidos de plasmócitos e linfócitos B. Esta predominância de células T, também vista na úveoretinite experimental, sugere a existência de uma hipersensibilidade do tipo IV (mediada por célula) na patogênese da uveíte humana.

Desde 1988 estão sendo desenvolvidos anticorpos monoclonais de eqüinos que poderão vir a ser usados para identificar diferentes subclasses de linfócitos (WYATT et al., 1988). Futuros estudos imunocitoquímicos de tecidos oculares obtidos de eqüinos com uveíte poderão vir a contribuir para o esclarecimento da intrincada e complicada patogenia desta doença no cavalo.

Em estudos de panuveíte endotóxica induzida em ratos (*Salmonella typhimurium*), para investigar o papel dos macrófagos nesta condição, empregou-se lipossomas contendo diclorometileno difosfonato, uma droga que depleta macrófagos e não outras células imunocompetentes. A pesquisa conclui que os macrófagos possuem um papel chave na patogênese da uveíte (POUVREAU et al., 1998).

MIWA & SONG (2001), evidenciaram experimentalmente que para prevenir as lesões teciduais induzidas pelo complemento, o organismo emprega proteínas reguladoras ligadas à membrana celular. O fato é importante na patogênese e em futuras abordagens terapêuticas da inflamação ocular.

Diferentes ações são atribuídas a adenosina: citoprotetora, promotora de crescimento e imunossupressiva. Em relação à atividade imunossupressiva, ela inibe a síntese de citocinas, a adesão de células imunes às paredes endoteliais

dos vasos sanguíneos, inibe macrófagos e outras células de defesa. Os agonistas e antagonistas dos receptores de adenosina possuem um potencial terapêutico na inflamação ocular (KAISER et al., 1999; SPYCHALA, 2000).

O fator de crescimento do hepatócito é uma citocina multipotencial que pode produzir uma gama variada de respostas em diferentes células alvo. No olho sadio e doente, o seu papel apenas começa a ser estudado. Na cicatrização da córnea, o fator de crescimento do hepatócito é produzido pelos ceratócitos estromais e promove a regeneração epitelial. Também está presente na lágrima, no humor aquoso e no humor vítreo, em níveis acima daqueles verificados no plasma. O fator de crescimento do hepatócito presente no humor aquoso influencia na sobrevivência do epitélio da lente, do endotélio corneano e do trabéculo. Níveis elevados do fator de crescimento do hepatócito são encontrados na vitreoretinopatia proliferativa e na retinopatia diabética, onde ficou comprovada uma ação angiogênica (GRIERSON et al., 2000).

Desde um estudo na Clínica Mayo nos EUA em 1949, quando pela primeira vez demonstrou-se a eficiência dos corticosteróides na supressão imunológica, nenhuma evolução realmente importante ocorreu neste campo. Isto a despeito de outras drogas imunossupressoras estarem disponíveis como a ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida e o clorambucil.

Estudos recentes visam uma nova abordagem terapêutica da inflamação ocular e prevenção da doença auto-imune pelo bloqueio das citocinas inflamatórias (O'GARRA et al., 1997; KING & SARVETNICK, 1997; FALCONE & SARVETNICK, 1999; CHYNN, 2000).

A aplicação de auto-antígenos, como recurso terapêutico, tem sido validada em modelos animais de doença auto-imune. Os mecanismos de tolerância induzida por antígeno (desvio imune, apoptose, anergia e mecanismos reguladores de células T), têm sido pesquisados. A tolerância mediada por mucosa é o modo de terapia por antígeno específico mais estudado, muito embora ainda careça de demonstração da eficácia clínica em doenças auto-imunes do homem (HARRISSON & HAFLER, 2000).

A Leflunamida, nos Estados Unidos da América, foi recentemente aprovada pelo FDA para o tratamento da artrite reumatóide. Demonstrou-se em modelos animais de auto-Imunidade que a droga possui uma ação imunomoduladora diferente de todas as outras até agora existentes no mercado e poderá vir a ser empregada, também, em inflamações oculares de origem imunológica (HERMANN et al., 2000).

Ratos e camundongos têm sido empregados para o estudo do genoma de doenças auto-ímmunes inflamatórias. Já foram identificados alguns genes candidatos a uma futura terapêutica genômica (GRIFFITHS et al., 1999).

Tudo o que aqui foi discutido, justifica o título do trabalho. Ainda hoje, a imunopatologia e a inflamação ocular são desafios clínicos, que exigem um melhor entendimento de suas patogenias, novas alternativas de diagnóstico e protocolos terapêuticos mais eficazes e com menores colateralidades.

Percebe-se que a imunopatologia, a imunofarmacologia e a genética médica têm feito progressos recentes e que por isto, em breve, teremos novas drogas e procedimentos que serão de grande impacto no tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas do olho.

VII) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABREU, G.B. et al., Conjuntivite lenhosa: apresentação de um caso. **Arquivos do IPB**, v.34, n.2, p.85-87, 1992
- ASPIAZU, J.V.N. et al., Conjuntivite lenhosa: apresentação de um caso com oito anos de evolução. **Arquivos do IPB**, v.41, n.1, p.24-27, 1999.
- BALL, M. et al. Evaluation of a 1% Itraconazole-30% DMSO topical ophthalmic ointment: corneal concentrations and toxicologic evaluation (Part 1) and prospective clinical trial (Part 2). **AAEP Proceedings**, v. 42, p. 289-291, 1996
- BARNETT, K.C., Córnea, in: **Equine Ophthalmology**, London, Mosby-Wolfe ed., cap. 8, p. 98-135, 1995.
- BONAMIN, L.V. & PAULINO, C.A., Imunofarmacologia, In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M., **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**, 2^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999, p.516-522.
- CHYNN, E.W., Resposta imunológica ocular pode ser uma faca de dois gumes, **Ophthalmology Times**, Cleveland, v.4, n.6, p.51-53, 2000.
- DIAMOND, J.P. et al. Tranexamic acid-associated ligneous conjunctivitis with gengival and peritoneal lesions. **British Journal of Ophthalmology**, v.75, p. 753-754, 1991.
- DUMONDE, D.C. et al. Autoimmune mechanisms in inflammatory eye disease, **Trans. Ophthalmol. Soc., U.K.**,v.104, p. 232-238, 1985
- ELSCHNIG, A. Studien zue symphathischen ofthalmie. **Albretch von Graefe's Arch. Ophthalm.**, v.78, p.549-585, 1911.
- ENGLISH, R.V. Immune responses and the eye, In: GELATT, K.N., **Veterinary Ophthalmology**, ed.3, Baltimore: Williams & Wilkins, 1999, p.239-258
- FALCONI, M. & SARVETNICK, N. Cytokines that regulate autoimmune responses. **Current Opinion in Immunology**, v. 11, p. 670-676, 1999.
- GERY, I & STREILEIN, W. Autoimmunity in the eye and its regulation. **Current Opinion in Immunology**, v. 6, p. 938-945, 1994.
- GIRARD, L.J. et al. Ligneous conjunctivitis after pingueculae removae in an adult, **Cornea**, v.8, n.1, p.7-14, 1989.

- GRIERSON, I. et al. Hepatocyte growth factor/Scatter factor in the eye. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 19, n. 6, p. 779-802, 2000.
- GRIFFITHS, M.M. et al. Mapping autoimmunity genes. **Current Opinion in Immunology**, v.11, p.689-700, 1999.
- HAIKAL, J.A. Conjuntivite lenhosa. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v.52, n.3, p.65-68, 1993.
- HARRISON, L.C. & HAFNER, D.A. Antigen-specific therapy for autoimmune disease (*Review*). **Current Opinion in Immunology**, v.12, n. 6, p.704-711, 2000.
- HERRMANN, M.L.; SCHLEYERBACH, R.; KIRSCHBAUM, B.J. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune disease (*Review*). **Immunopharmacology**, v.47, n.2-3, p.273-289, 2000.
- HIDAYAT, A.A. & RIDDLE, P.J. Ligneous conjunctivitis: a clinicopathologic study of 17 cases. **Ophthalmology**, v.94, n.8, p.949-959, 1989
- HINES, M.T.. Immunologically mediated ocular disease in the horse, **The Vet. Clin. of North Am. - Large An. Pract.**, v.6, n.3, p.501-512, 1984.
- JONGH, O. Pathologie de la conjonctive et de la membrane nictitante. **Prat. Med. Chir. Anim. Comp.**, v.32 (supl), p.67-74, 1997.
- KAISER, S.M., & QUINN, R.J. Adenosine receptors as potential therapeutic targets (*Therapeutic focus*). **Drug Discovery Today**, v.4, n.12, p. 542-551, 1999.
- KING, Ç. & SARVETNICK, N. Organ-specific autoimmunity (*Review article*). **Current Opinion in Immunology**, v.9, p.863-871, 1997.
- MAIR, T.S. & CRISPIN, S.M.. Immunological Mechanisms in Uveitis, **Equine Veterinary Journal**, v. 21, n.6, p.391-393, 1989.
- MEDLE, L. et al. Itraconazole for the treatment of cryptococcosis in cats, **J. Vet. Intern. Med.**, v.9, p.39-42, 1995.
- MIWA, T. & SONG, W.C. Membrana complement regulatory proteins: insight from animal studies and relevance human diseases (*Review*). **International Immunopharmacology**, v.1, n.3, p. 445-459, 2001.
- MURRAY, P.L. & RAHI, A.H.S., New concepts in the control of ocular inflammation, **Trans. Ophthalmol. Soc., U.K.**, v. 104, p.152-158, 1985
- NUSSENBLATT, R.B. et al. S-Antigen uveitis in primates. A new model for human disease, **Arch. Ophthalmol.**, v.99, n.6, p.1090-1092, 1981.

- O'GARRA, A.; STEINMAN, L.; GIJBELS, K. CD4+ T-cell subsets in autoimmunity. **Current Opinion in Immunology**, v.9, p.872-883, 1997.
- PEIFFER JR., R.L. Ocular immunology and mechanisms of ocular inflammation. **The Vet. Clin. of North Am. – Small An. Pract.**, v.10, n.2, p.281-302, 1980.
- POUVREAU, I. et al. Effect of macrophage depletion by liposomes containing dichloromethylene -diphosphonate on endotoxin- induced uveitis. **Journal of Neuroimmunology**, v.86, n.2, p.171-181, 1998.
- RAMSEY, D.T. Ligneous conjunctivitis in four Doberman pinschers. **J. Amer. Anim. Hosp. Assoc.**, v. 32, p. 439-447, 1996.
- REGNIER, A. La Corticothérapie oculaire. **Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v. 19, n.4, p.45-48, 1984.
- ROCHA, F.J.; LACERDA, R.; VIEIRA, L.A.. Antiinflatórios. In: LIMA, A. L. H. et al. **Terapêutica Clínica Ocular**. São Paulo: Roco Editora, 1995, cap. 14, p.127-139.
- ROCHA, H. & SOARES, R. Conjuntivite lenhosa. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 14, n.1, p.17-36, 1955
- ROZE, M. & CLERC, B. Oeil et immunologie. **Encyclopédie Vétérinaire**. Paris: Encyclopedie Medico Chirurgicale, 1993, Ophthalmologie 3800, p. 1-21.
- RUBIN, B.I. et al. Response of reactivated ligneous conjunctivitis to topical ciclosporine. **American Journal of Ophthalmology**, v.112, n.1, p.95-96, 1991
- STEVENS, G. et al., Íris Lymphocitic infiltration in patients with clinically quiescent uveitis, **Am. J. Ophthalmol.**, v.104, p.508-515, 1987.
- SPYCHALA, J. Tumor-promotion functions of adenosine (*Review article*). **Pharmacology and Therapeutics**, v.87, n.2-3, p. 161-173, 2000.
- UUSITALO, R.J. et al. Serum antibody level to S-antigen in children with chronic uveitis, **Brit. J. Ophthalmol.**, v. 69, n.2, p.212-216, 1985.
- VAN CAUWENBERGE, H. & GENARD, P. . Indications actuelles et contre-indications de la corticothérapie. **Bruxelles-Médical**, v.58, n.3, p. 141-150, 1978.
- WACKER, W.B. et al. Experimental Allergic uveitis. Isolation, characterisation and localisation of a soluble uveitopathogenic antigen from bovine retina, **J. Immunol**, v.119, , p.1949-1958, 1977.
- WACKER, W.B. & LIPTON, M.M. Experimental allergic uveitis. Homologous retina as uveitogenic antigen, **Nature**, v.206, p.253-254, 1965.

WOODS, A.C. & LITTLE, M.F. Uveal pigment: hypersensitivity and therapeutics, **Arch. Ophthalmol.** v.9, n.1, p. 200-226, 1933

WYATT, C. R. et al. T Lymphocyte development in horses. I. Characterization of monoclonal antibodies identifying three stages of T lymphocyte differentiation, **Vet. Immunol. Immunopathol.**, v.18, n.1, p.3-18, 1988.