



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**MELOXICAM E PREDNISONA: EFEITO DO TRATAMENTO ORAL DE CURTO
PRAZO NOS NÍVEIS DE PRESSÃO INTRA-OCULAR DE CÃES (*CANIS
FAMILIARIS*)**

MARIA ALICE FUSCO DE SOUZA

Sob a Orientação do Professor

Paulo de Tarso Landgraf Botteon

E Co-orientação do Professor

João Telhado Pereira

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências** pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Clínica Médica.

Seropédica, RJ

Agosto de 2006

636.70897

S729m

T

Souza, Maria Alice Fusco de, 1977-
Meloxicam e prednisona:efeito do
tratamento oral de curto prazo nos níveis
de pressão intra-ocular de cães (Canis
familiaris) / Maria Alice Fusco de Souza.
- 2006.

54f. : il.

Orientador: Paulo de Tarso Landgraf
Botteon.

Dissertação (mestrado) - Universidade
Federal Rural do Rio de Janeiro, Instituto
de Veterinária.

Bibliografia: f. 40-46.

1. Cão - Doenças - Teses. 2.
Oftalmologia veterinária - Teses. 3.
Glaucoma - tratamento - Teses. I. Botteon,
Paulo de Tarso Landgraf, 1964- II.
Universidade Federal Rural do Rio de
Janeiro. Instituto de Veterinária. III.
Título.

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

MARIA ALICE FUSCO DE SOUZA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Clínica Médica.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 25 DE AGOSTO DE 2006.

Prof. João Telhado Pereira. Dr. – UFRRJ
(co-orientador)

Prof. Wellington Da Silva Cortes. Ph.D. - UFRRJ

Prof^{ta}. Ana Maria Barros Soares. Dr^a – UFF

AGRADECIMENTOS

Durantes estes dois anos tantas pessoas queridas estiveram de maneira mais próxima a mim, me ajudando, apoiando, incentivando, e outras tantas que eu nem conhecia mostraram-se tão solícitas que a todas elas, devo meus sinceros agradecimentos.

Agradeço à minha mãe, Maria Helena Fusco, e à minha irmã, Adriana Fusco, pelo amor incondicional, pelo incentivo aos meus sonhos, pelo zelo e pelo amparo nos meus momentos de incredulidade; sem elas o meu objetivo de vida estaria adormecido pela minha realidade financeira.

Agradeço ao meu amado, Paulo Afonso, primeiro incentivador deste meu projeto de vida que é o Magistério; agradeço à sua confiança na minha capacidade de ingressar no curso, agradeço à sua companhia e auxílio sem hesitação, e compreensão nos momentos mais tensos.

Agradeço ao Professor Dr. João Telhado por orientar meus passos nesta área apaixonante que é a Oftalmologia, desde os tempos de estágio na graduação até os dias de hoje; durante essa caminhada conheci muito mais que o professor; conheci o amigo de todas as horas, aquele que me faz ver a vida de uma maneira mais leve e humorada, o meu "psicólogo de plantão"! Sentirei saudades do convívio diário.

Agradeço ao Professor Dr. Paulo de Tarso Ladgraf Botteon por ter me aceito como sua orientada. Sou grata pela confiança em meu trabalho.

Agradeço ao médico veterinário, mestre, Jorge Pereira, pela sua generosidade em compartilhar seus conhecimentos tão preciosos.

Agradeço ao Professor Fabio Barbour Scott e à doutoranda Thais Ribeiro Correia Azevedo por ceder os cães do Canil do Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Parasiticidas do Departamento de Parasitologia Animal do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, utilizados na realização do experimento. É indiscutível a importância dos animais no experimento, e qualquer tentativa de agradecimento será ainda somente, uma tentativa.

Agradeço à médica veterinária Juliana Braga Vieira pelo empréstimo do primeiro tonômetro de aplanção utilizado no experimento, e pela compreensão durante o período de espera do conserto do seu instrumento de trabalho.

Agradeço à médica veterinária Fernanda Guimarães Januzzi pelo empréstimo do segundo tonômetro de aplanção utilizado no experimento, bem como sua presença nos dias de aferição da pressão intra-ocular. Sua presença e boa-vontade foram imprescindíveis.

Agradeço aos alunos de graduação em Medicina Veterinária da UFRRJ Eriane de Lima Caminotto, Fernanda Mendes Diniz, Francis Arthur Seco Prando, Marcelle Cabral da Mota, Paula Cunha Correa da Silva pela ajuda durante a primeira tentativa de realização do experimento. Estes alunos não obtiveram nenhuma vantagem com este ato, mas com certeza conquistaram minha admiração, amizade e minha vontade de um dia poder retribuir tamanha ajuda.

Agradeço também a aluna de graduação Lucila Malosá Sampaio, pela ajuda durante todo o período de realização do experimento, bem como por todo o suporte que necessitei além do horário de realização do experimento, a esta amiga que fiz durante os tensos meses finais de mestrado fica aqui meu reconhecimento.

Agradeço às amigas que fiz no curso de mestrado, Katia Barão Corgozinho e Rachel Andresa da Silva Trani, que esta amizade continue se consolidando além das salas de aula.

Agradeço à generosidade do estatístico Fábio Tadeu Montesano, pela realização da análise estatística e pela tradução da linguagem matemática em algo mais acessível para mim; esta amizade que começou virtualmente será certamente próspera.

E nos momentos decisivos, quando todas as alternativas possíveis e viáveis foram esgotadas mesmo cercada de tantos amigos e companheiros desta difícil jornada, minhas súplicas aos céus me mostraram que, mesmo aquilo que é impossível aos olhos humanos, torna-se possível para aqueles que crêem em Deus.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1	Fisiologia da Pressão Intra-Ocular	12
2.2	Mecanismo de Ação dos Glicocorticóides e Antiinflamatórios Não-Esteroidais e Reflexo do Uso Destes Medicamentos ao Olho	14
2.2.1	Processo inflamatório	14
2.2.2	Glicocorticóides e hipertensão ocular	15
2.2.3	Antiinflamatórios não-esteroidais: Possível efeito hipertensor ocular?	19
2.3	Hipertensão Ocular	23
2.4	Glaucoma	25
2.5	Tratamento da Hipertensão Ocular e do Glaucoma	28
3	MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1	Animais	31
3.2	Delineamento Experimental	31
4	RESULTADOS	33
4.1	Perfis Individuais	33
4.2	Medidas Descritivas Da Pressão Intra-Ocular Por Grupo	35
4.3	Perfis Médios dos Grupos Quanto à Pressão Intra-ocular ao Longo do Tempo	35
4.4	Análise Inferencial	36
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÕES	39
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS		47
Anexo I	Principais Classes de Drogas Disponíveis para o Tratamento Medicamentoso da Hipertensão Ocular e do Glaucoma	48
Anexo II	Distribuição dos Animais Entre os Grupos A, B E C	53
Anexo III	Valores de Pressão Intra-Ocular dos Olhos Direito e Esquerdo dos 28 Cães Aferidos nas Horas 8 e 16 nos Dias 0 (Zero) e 5 (Cinco)	54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1:	Medidas descritivas da pressão intra-ocular dos cães às 8h e às 16h, nos dias 0 (zero) e 5 (cinco), nos grupos A, B e C.....	35
TABELA 2:	Resultados das comparações do comportamento entre os grupos e entre as horas 8 e 16, dos dias 0 (zero) e 5 (cinco).....	36

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1:	Perfil individual dos níveis de pressão intra-ocular dos cães tratados, <i>per oris</i> , com meloxicam, na dosagem de 0,2 mg/Kg (dia 1) e 0,1mg/Kg (dias 2 a 5) (Grupo A).....	33
FIGURA 2:	Perfil individual dos níveis de pressão intra-ocular dos cães tratados, <i>per oris</i> , com prednisona, na dosagem de 1,0 mg/Kg (dia 1 a 5) (Grupo B).....	34
FIGURA 3:	Perfil individual dos níveis de pressão intra-ocular dos cães-controle (Grupo C).....	34
FIGURA 4:	Perfis médios dos Grupos A, B e C quanto à pressão intra-ocular nos dias 0 (cinco) e 5 (cinco).....	36

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Principais classes de drogas hipotensoras oculares e mecanismos de ação (HEAT, 2002; BRUBAKER, 2003).....	51
--	----

RESUMO

SOUZA, Maria Alice Fusco. **Meloxicam e prednisona: efeito do tratamento oral de curto prazo nos níveis de pressão intra-ocular de cães (*Canis familiaris*)**. Seropédica: UFRRJ, 2006. 55 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Clínica Médica). Instituto de Veterinária, Departamento de Medicina e Cirurgia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2006.

É reconhecido o papel hipotensor ocular das prostaglandinas e mais recentemente, a observação da expressão de COX-2 constitutiva em olhos saudáveis e ausência desta isoenzima em olhos glaucomatosos. Estas descobertas geram a hipótese de que o uso de antiinflamatórios apresente como efeito colateral, a hipertensão ocular pela inibição da expressão da COX e diminuição da produção de prostaglandinas. O aumento de pressão intra-ocular, mesmo que transitório, é um fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma. Para possível observação da hipertensão ocular com o uso de antiinflamatórios, foram selecionados 28 cães da raça beagle pertencentes ao Canil do Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Parasiticidas do Departamento de Parasitologia Animal do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. No dia 0 (zero) todos os animais tiveram a pressão intra-ocular mensurada com o uso do tonômetro de aplanção às 08 horas e às 16 horas, para avaliação da pressão intra-ocular antes do tratamento; no dia seguinte dez cães receberam meloxicam, junto à porção de ração úmida, na dosagem de 0,2 mg/Kg e 0,1mg/Kg nos restantes quatro dias, nove cães receberam prednisona, junto à porção de ração úmida, na dosagem de 1,0 mg/Kg durante cinco dias e nove cães receberam somente a porção de ração úmida. No quinto dia do tratamento todos os animais tiveram novamente a pressão intra-ocular mensurada com o uso do tonômetro de aplanção às 08 horas e às 16 horas. Em todos os grupos, incluindo o grupo-controle, as maiores médias de pressão intra-ocular foram observadas no dia 5 (cinco). A diferença dos valores de pressão intra-ocular observada entre as medições das 08 horas e das 16 horas foi significativa, independente do tratamento e do dia considerado. O uso dos antiinflamatórios esteroidal e não-esteroidal não foi capaz de causar hipertensão ocular e alguns fatores podem ser incriminados, como via de administração, dosagem e duração do tratamento utilizados, além da herança genética e ausência de doença glaucomatosa nos cães selecionados.

Palavras chave: hipertensão ocular, antiinflamatório não-esteroidal, glicocorticóide

ABSTRACT

SOUZA, Maria Alice Fusco. **Meloxicam and prednisone: the effect of orally short term treatment on the intra-ocular pressure levels of dogs (*Canis familiaris*)**. Seropédica: UFRRJ, 2006. 55 p. Dissertation (Master Science in Veterinary Medicine, Small Animal Practice) Veterinary Institute, Department of Medicine and Surgery, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2006.

It is recognized the role of prostaglandins in lowering de intraocular pressure, and more recently, the observation of constitutive expression of COX-2 in the healthy eyes and the absence of this isoenzyme in glaucomatous eyes. These discoveries bring the hypothesis that the use of anti-inflammatory drugs may cause, as unwanted effects, ocular hypertension through the inhibition of COX expression and the reduction of prostaglandins production. The increase of intraocular pressure, even in a transient way, is a risk factor for the development of the glaucoma. In order to observe a possible ocular hypertension associated with the use of anti-inflammatory drugs, 28 beagle dogs were selected from the kennel of the Laboratory of Development of Parasiticide Products, Department of Animal Parasitology, Veterinary Institute, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. On day 0 (zero) the totality of animals had their intraocular pressure measured using applanation tonometry at 8 a.m. and 4 p.m., for evaluation of intraocular pressure before treatment; on the following day 10 animals received meloxicam, associated with wet feeding, on dosage of 0.2 mg Kg⁻¹ and 0.1 mg weight on the remainder of the four days, nine dogs received prednisone, associated with wet feeding, on dosage of 1,0 mg Kg⁻¹ during five days and nine dogs received only wet feeding. On the fifth day of treatment the totality of dogs had their intraocular pressure measured again using applanation tonometry at 8 a.m. and 4 p.m. For all groups, including control-group, the highest average values of intraocular pressure were observed on day 5 (five). The difference between intra-ocular pressure mensurations of the 08 hours and of the 16 hours was significant, independent of treatment and of the considered day. The use of both steroidal or non-steroidal anti-inflammatory were not capable of causing ocular hypertension and some factors can be incriminated, such as route of administration, dosage and duration of therapy chosen, besides genetic inheritance and absence of glaucomatous disorder between the selected dogs.

Key words: ocular hypertension, non-steroidal anti-inflammatory, glucocorticoid

1 INTRODUÇÃO

Descobertas recentes nos levam à hipótese de que as prostaglandinas possam ter papel na regulação fisiológica da drenagem do humor aquoso, e consequentemente, na manutenção da pressão intra-ocular.

A primeira refere-se ao efeito hipotensor ocular das prostaglandinas e à introdução das prostaglandinas sintéticas, ou análogos de prostaglandina, entre as opções para o tratamento medicamentoso do glaucoma.

Outra observação mais recente refere-se à expressão de COX-2 de forma constitutiva no segmento anterior do olho humano, e à diminuição ou ausência total desta enzima no epitélio não-pigmentado do corpo ciliar em olhos portadores de glaucoma de ângulo aberto ou induzido por corticosteróides.

A enzima COX-2 contribui, de forma constitutiva, para a regulação fisiológica em tecidos altamente diferenciados, como sistema nervoso central, rim, e olho.

Com o conhecimento destes fatores, podemos concluir, teoricamente, que o uso de antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais apresente como efeito colateral a elevação da pressão intra-ocular, pois estes medicamentos atuam inibindo a expressão de COX-2 e consequentemente a produção de prostaglandinas.

A elevação da pressão intra-ocular é um fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma.

O glaucoma induzido pelo uso de corticosteróides por qualquer via de administração é uma entidade bem reconhecida em pacientes humanos, e a enorme quantidade de efeitos colaterais limita a terapia em longo prazo com esta classe de medicamentos; Os antiinflamatórios não-esteroidais tornaram-se então uma alternativa na terapia antiinflamatória sem o aparecimento dos efeitos colaterais possuindo, além dos efeitos antiinflamatórios, efeitos analgésico e antipirético sendo comumente usados no tratamento da dor e doenças músculo-esqueléticas, tornando-se bastante popular a prescrição desta classe de medicamentos por médicos veterinários.

O objetivo deste estudo é observar a variação da pressão intra-ocular em cães tratados, por via oral, com meloxicam ou prednisona.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Fisiologia da Pressão Intra-Ocular

O humor aquoso contido no olho exerce pressão contra a parede do globo ocular com uma força que é denominada “pressão intra-ocular” (BROSS-SORIANO *et al.*,2004). O valor da pressão intra-ocular normal nos cães é de 16,8 mmHg com variação de 4 mmHg para cima e para baixo deste valor, avaliada através do uso do tonômetro de aplanção Tono-Pen (MILLER, 2001). A relativa alta resistência da drenagem do humor aquoso através da região justacanalicular da malha trabecular, associado à formação do humor aquoso, pressuriza o globo ocular a manter sua forma e transparência óptica (WEINREB *et al.*,2002).

Para Weinreb *et al.* (2002), a pressão intra-ocular é determinada através de alguns parâmetros na dinâmica do humor aquoso, parâmetros estes que incluem a produção do humor aquoso, a facilidade de drenagem trabecular, a pressão venosa episcleral e a drenagem uveoescleral. Basicamente a pressão intra-ocular é determinada pelo balanço entre a produção (influxo) e drenagem do humor aquoso para fora do olho (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997; BRUBAKER, 2003; BROSS-SORIANO *et al.*,2004).

O humor aquoso é um fluido transparente que preenche as câmaras anterior e posterior e que em condições normais não coagula e contém menos proteína e uréia do que o plasma, porém é mais rico em ácido ascórbico além de outras variações nas concentrações iônicas entre as espécies animais (COULTER & SCHMIDT, 1996). A enzima $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ presente no epitélio ciliar possui papel importante na determinação da composição iônica do humor aquoso (GHOSH *et al.*,1991). O humor aquoso é produzido pelo epitélio não-pigmentado do corpo ciliar (GHOSH *et al.*,1991) por difusão, ultrafiltração passiva e secreção ativa, este último utiliza a enzima anidrase carbônica, requer energia e é responsável por cerca de 70% do volume total de fluido produzido (MILLER, 2001). A enzima anidrase carbônica cataliza a seguinte reação: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ (WILLIS *et al.*,2002). No corpo ciliar, a formação de bicarbonato move sódio e consequentemente água para dentro do olho, formando assim o humor aquoso (WILLIS *et al.*,2002). O processo de secreção ativa é mantido mesmo na presença de elevada pressão intra-ocular, provavelmente visando o suprimento de nutrientes para o olho (MILLER, 2001). Portanto, o humor aquoso possui dois componentes: (1) hidrostático, secundário da filtração do líquido derivado do sangue e (2) secretório, induzido pelo transporte ativo de sódio e outros íons do epitélio ciliar (BROSS-SORIANO *et al.*,2004).

A movimentação do humor aquoso dentro do olho é estudada frequentemente através da injeção de várias substâncias dentro da corrente sanguínea ou dentro do globo ocular, e conseqüente observação da movimentação de partículas, materiais radioativos ou corantes (SAMUELSON *et al.*,1984; MARK, 2003). A circulação do humor aquoso na câmara anterior dá-se em virtude da convecção (diferenças de temperatura) entre a córnea e a íris (COULTER & SCHMIDT, 1996). Após produção nos processos ciliares, o humor aquoso passa da câmara posterior para a câmara anterior através da pupila e na câmara anterior é então drenado principalmente pelo ângulo de drenagem iridocorneal, passando entre os ligamentos pectinados e penetrando a fenda ciliar, que contém a malha trabecular composta por feixes de tecidos elástico e colágeno, coberto por células que formam um filtro com poros de tamanho pequeno (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997; MILLER, 2001; SLATTER, 2005). A contração do músculo ciliar através da sua inserção na malha trabecular aumenta o tamanho do poro e, portanto, a proporção de drenagem do humor aquoso (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997). Após ser filtrado, o humor aquoso penetra no plexo aquoso angular venoso livre de sangue e então no plexo venoso escleral, antes de penetrar novamente no sistema venoso

(SLATTER, 2005). A via trabecular é uma rota de drenagem do humor aquoso dependente de pressão (WEINREB *et al.*, 2002). Através da via de drenagem iridocorneal, o humor aquoso é drenado para as veias episclerais, o que cria uma pressão interna, que quando elevada, bloqueia a saída de forma correta do humor aquoso e contribui para a elevação da pressão intra-ocular (BROSS-SORIANO *et al.*, 2004). A drenagem do humor aquoso também acontece através da via uveoscleral, no interstício do corpo ciliar e íris (MILLER, 2001). No ser humano o fluxo uveoscleral pode responder por até 20% da drenagem do humor aquoso (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997) e no cão este percentual é de 15% (SLATTER, 2005). Por esta via de drenagem o humor aquoso passa da câmara anterior para os espaços intersticiais entre os feixes de fibras musculares do corpo ciliar, alcança os espaços supraciliar e supracoroidal para dentro da esclera adjacente, e deixa o globo ocular através dos vasos esclerais e coroidais para a circulação venosa (WEINREB *et al.*, 2002). A drenagem do humor aquoso pela via uveoscleral ocorre pela falta de barreira epitelial entre a câmara anterior e o músculo ciliar (NILSSON, 1997). O humor aquoso é absorvido por forças osmóticas coloidais dentro dos vasos sanguíneos da coróide e esclera (BARRIE *et al.*, 1985b). Esta via de drenagem secundária tem um papel importante durante processos inflamatórios, pois a malha trabecular pode estar prejudicada diretamente pela inflamação ou obstruída por debris celulares e proteínas do humor aquoso (WEINREB *et al.*, 2002). Portanto a via de drenagem uveoscleral funciona como uma válvula de segurança impedindo ou prevenindo o aumento da pressão intra-ocular (GUVEN *et al.*, 1999; WEINREB *et al.*, 2002) e protegendo a úvea do excesso de proteínas e debris celulares (GUVEN *et al.*, 1999), pois serve de rota de saída, através da úvea, para proteínas de moléculas maiores e outros constituintes teciduais durante episódios inflamatórios (GUVEN *et al.*, 1999). Assim, a via de drenagem uveoscleral parece ser independente da pressão intra-ocular (SAMUELSON *et al.*, 1984; BARRIE *et al.*, 1985a; BARRIE *et al.*, 1985b).

A via de drenagem uveoscleral tem sua função diminuída com a idade em humanos e macacos (WEINREB *et al.*, 2002) e parece estar diminuída nos cães beagle glaucomatosos, em comparação aos cães beagle normotensos (BARRIE *et al.*, 1985a; BARRIE *et al.*, 1985b; SAMUELSON, 1985; NILSSON, 1997), mas Weinreb *et al.* (2002) especulam que em estágios iniciais de glaucoma, a drenagem pelas rotas iridocorneal e uveoscleral esteja reduzida, e com o progresso da doença, ocorreria um favorecimento da drenagem pela rota secundária uveoscleral, concomitante ao progressivo declínio da drenagem pelo ângulo iridocorneal. Num quadro de pressão intra-ocular estável, as taxas de produção e drenagem do humor aquoso estão em equilíbrio através de vias dependentes e não-dependentes de pressão (BRUBAKER, 2003).

A drenagem do humor aquoso dependente de pressão ajuda a manter a estabilidade da pressão intra-ocular após aumento de pressão acarretado por atividade cotidiana, como ingestão de água, estresse, ou simplesmente o despertar (BRUBAKER, 2003). Algumas causas de variações na formação do humor aquoso são relatadas. Em seres humanos, a pressão intra-ocular varia significativamente, desde o período de vigília até o sono, e os perfis de variações da pressão intra-ocular são similares nos dois olhos (LIU *et al.*, 2005). As pressões intra-oculares são discretamente mais altas durante o dia do que à noite em todas as espécies investigadas e acredita-se que este evento esteja relacionado a uma combinação de influências metabólicas, hormonais e neurogênicas (SLATTER, 2005). Outro fator é a idade, e tanto em humanos quanto em animais, a facilidade com que o humor aquoso deixa o olho (facilidade de fluxo aquoso) declina com a idade, e assim, para a pressão intra-ocular diminuir, a produção deve cair a uma taxa correspondente menor (SLATTER, 2005). Relatos apontam uma variação sazonal da pressão intra-ocular em humanos, em que a pressão intra-ocular mais elevada foi observada durante o inverno comparado ao verão (HERRING *et al.*, 2004).

2.2 Mecanismo de Ação dos Glicocorticóides e Antiinflamatórios Não-Esteroidais e Reflexo do Uso Destes Medicamentos ao Olho

2.2.1 Processo inflamatório

Uma injúria seja ela de natureza química, física ou mecânica, ou uma influência endógena de origem celular ou humoral secundária à infecções ou causas imuno-mediadas, danifica a membrana de células. Com isso, há liberação de fosfolipídeos de membrana e hidrólise deste componente pela ação enzimática da fosfolipase A₂ (PLA₂) resultando na formação de frações de fosfolipídeos denominados ácido araquidônico (JERICÓ, 1999; TASAKA, 1999; GIULIANO, 2004). O ácido araquidônico forma mediadores químicos fundamentais para o desenvolvimento do processo inflamatório. E esses mediadores químicos só são formados através da ação das enzimas cicloxigenase (COX) e lipoxigenase (LIPOX) (TASAKA, 1999). Em todos os tecidos oculares de todas as espécies estudadas a via da ciclooxigenase é a mais ativa (BAZAN & ALLAN, 1997). O ácido araquidônico sofre primeiramente adição de duas moléculas de oxigênio pela função da enzima prostaglandina G/H sintase, coloquialmente conhecida como cicloxigenase (MCADAM *et al.*, 1999), dando origem à prostaglandina instável PGG₂ e posteriormente ocorre conversão da PGG₂, através da atuação de uma peroxidase, na prostaglandina mais estável PGH₂ (GIERSE *et al.*, 1995). A prostaglandina PGH₂ é então degradada em prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}), prostaglandina E₂ (PGE₂), prostaciclina (PGI₂), tromboxano A₂ (TXA₂) e tromboxano B₂ (TXB₂) (TASAKA, 1999; GIULIANO, 2004). A atividade da lipoxigenase resulta na formação de leucotrienos (LTs) (GIULIANO, 2004).

Existem pelo menos dois tipos de cicloxigenase, que determinam no organismo diferentes funções fisiológicas: a cicloxigenase-1 (COX-1) e a cicloxigenase-2 (COX-2) (TASAKA, 1999; TEIXEIRA, 2005).

A COX-1 é expressa no retículo endoplasmático de todas as células incluindo plaquetas, mucosa gastrointestinal, endotélio vascular, ductos coletores medulares renais, interstício e em sítios pulmonares, hepáticos, esplênicos e cerebrais (GIULIANO, 2004; GIERSE, 1995), e por isso esta isoforma é denominada COX-1 constitutiva, sendo importante para as funções fisiológicas normais renais, gastrointestinais e vasculares (TASAKA, 1999; STREPPA *et al.*, 2002; TEIXEIRA, 2005). A presença da COX-1 nos mais variados tecidos confere a produção de prostanóides de papel principal nas funções homeostáticas e protetoras (STREPPA *et al.*, 2002; GIULIANO, 2004; WILSON *et al.*, 2004).

Já a enzima COX-2 tem sua expressão fortemente induzida, nos mais variados tecidos, por citocinas e fatores de crescimento produzidos por macrófagos e células inflamatórias (GIERSE, 1995; STREPPA *et al.*, 2002; GIULIANO, 2004; TEIXEIRA, 2005), lipopolissacarídeos bacterianos e também tem sido associada à gênese tumoral (MCADAM *et al.*, 1999), por isso esta isoforma é denominada COX-2 induzida (STREPPA *et al.*, 2002). Os prostanóides sintetizados pela COX-2 são considerados pró-inflamatórios, pois esta enzima leva a formação de prostaglandinas que participam do processo inflamatório (TASAKA, 1999; TEIXEIRA, 2005). A inibição da COX-2 é obtida pelos glicocorticóides, antiinflamatórios não-esteroidais, e citoquinas antiinflamatórias interleucina-10 e interleucina-4 (MCADAM *et al.*, 1999; MAIHOFNER *et al.*, 2001; STREPPA *et al.*, 2002; TEIXEIRA, 2005). A COX-2 é relacionada à dor e à inflamação (GIULIANO, 2004), sendo considerada essencialmente, mas não exclusivamente inflamatória, uma vez que fisiologicamente existem tecidos que produzem a COX-2 em baixas concentrações, como os tecidos renal, pulmonar e cerebral (MCDAM *et al.*, 1999; MAIHOFNER *et al.*, 2001; TEIXEIRA, 2005).

Os prostanóides são os principais mediadores químicos sobre os quais atuam os

medicamentos antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais (TEIXEIRA, 2005). As prostaglandinas, uma classe de prostanóides, são importantes mediadores nas respostas fisiológicas e inflamatórias (MCADAM *et al.*,1999), tendo sido descobertas na década de 30 do século passado e incriminadas nos anos de 1960 e 1970 por afetar possivelmente todos os tecidos (MCADAM *et al.*,1999; BITO *et al.*,2001). As prostaglandinas são moléculas autócrinas e parácrinas (GUVEN *et al.*,1999) por isso são considerados hormônios autacóides (WEINREB *et al.*,2002) modulando o processo inflamatório através de seus diferentes subtipos de receptores, mesmo não sendo mediadores primários (GUVEN *et al.*,1999). As várias prostaglandinas apresentam efeitos diferentes entre elas e nos diferentes tecidos (ALM, 1998).

2.2.2 Glicocorticóides e hipertensão ocular

Os glicocorticóides agem de forma a inibir a ação de enzimas chaves como a fosfolipase A-2 que age no ácido araquidônico membranal e a cicloxigenase que age no ácido araquidônico livre (JERICÓ, 1999).

Os glicocorticóides são hormônios esteróides sintetizados e liberados quando necessários pela zona fasciculada das glândulas adrenais. As células adrenais não estocam glicocorticóides e o principal estímulo para a sua secreção é o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) produzido pelas células basófilas da adeno-hipófise. Afetam marcadamente o metabolismo de carboidratos e de proteínas, mas paralelamente, apresentam atividade antiinflamatória e imunossupressora. Ainda não é possível a dissociação destas duas características dos efeitos metabólicos gerais, mesmo em preparações sintéticas (JERICÓ, 1999).

Em 1949 deu-se a descoberta, por Hench, dos efeitos benéficos da cortisona em indivíduos com artrite reumatóide. Desde então, os esteróides adrenais e seus derivados sintéticos têm sido grandemente utilizados, e de certo modo até de forma exagerada, tanto na Medicina Humana como na Veterinária. Os glicocorticóides possuem potentes efeitos antiinflamatórios e imunossupressores, os quais, entretanto, são acompanhados de efeitos metabólicos gerais. Por sua característica lipossolúvel, os glicocorticóides são capazes de atravessar a membrana celular e se ligar às proteínas receptoras localizadas no interior do núcleo e encontradas em virtualmente todos os tecidos. Agem por modificar a expressão gênica destes receptores e esse complexo receptor-esteróide/DNA estimula ou previne a transcrição gênica, interferindo na produção de ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) que intermedia a síntese de proteínas. Sendo assim, atuam na globalidade das células do organismo de maneira fisiológica ou farmacológica, na dependência da dose utilizada. Esta ação global dos glicocorticóides no organismo pode-se dever ao fato de que os glicocorticóides de ocorrência natural apresentam efeitos antiinflamatórios e imunossupressores também em nível fisiológico, mantendo a homeostase contra agentes agressores (RENFRO & SNOW, 1992; JERICÓ, 1999).

As indicações terapêuticas dos glicocorticóides incluem imunossupressão, inibição da inflamação e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (RENFRO & SNOW, 1992; JERICÓ, 1999). Os glicocorticóides são capazes de bloquear desde a fase mais precoce do processo inflamatório (calor, rubor, dor) até as mais tardias (reparação e proliferação tecidual) e agem em todos os tipos de resposta inflamatória. A dose imunossupressora é cerca de duas vezes maior do que a dose antiinflamatória e esta por sua vez, é cerca de 10 vezes maior do que as doses fisiológicas (JERICÓ, 1999).

Os efeitos adversos do uso dos glicocorticóides incluem, a saber: hiperglicemia, glicosúria, *diabetes mellitus*, pancreatites, doenças renais, retenção de sódio e perda de potássio, ulceração gastrointestinal, retardo na cicatrização, imunossupressão com

conseqüente aumento da incidência de infecções, osteoporose, hipertensão arterial, falência cardíaca, miopatias, trombose venosa, interferência na secreção de diversos hormônios hipofisários e hiperadrenocorticismo iatrogênico (Síndrome de Cushing) com o uso prolongado ou insuficiência adrenal iatrogênica com a interrupção brusca da terapia, além de convulsões e retardo no crescimento de crianças e insônia, alterações de humor e episódios psicóticos em adultos (RENFRO & SNOW, 1992; JERICÓ, 1999).

Devido aos efeitos colaterais alcançados com o uso prolongado dos corticosteróides sistêmicos, estes medicamentos apresentam limitação de uso sendo utilizados em situações onde se deseja uma resposta rápida ou quando o uso local dos corticosteróides não é suficiente (BROSS-SORIANO *et al.*, 2004).

Na oftalmologia, a relação entre glicocorticóides e pressão intra-ocular é bastante estudado e relatado e as oscilações circadianas dos níveis plasmáticos de glicocorticóides endógenos podem muito bem contribuir para o ritmo circadiano da pressão intra-ocular (MAIHOFNER *et al.*, 2001). A relação entre os valores plasmáticos de glicocorticóide natural e os valores máximos e mínimos de medição diurna da pressão intra-ocular já foi estabelecido em humanos (CHEN *et al.*, 1980), e a incidência de pressão intra-ocular elevada também é grande nos casos de pacientes portadores da Síndrome de Cushing (JONAS *et al.*, 1990; LANGMAN *et al.*, 2005).

A hipertensão ocular como resposta ao uso de corticosteróides em pacientes humanos adultos vem sendo descrita a algumas décadas refletindo o volume de observação desta desordem na prática clínica (HERRING *et al.*, 2004; BROOKES, 2005; LANGMAN *et al.*, 2005) sendo o glaucoma um efeito colateral intra-ocular dos glicocorticóides exógenos em humanos (RAIZMAN, 1996). McLean, em 1950, descreveu pela primeira vez a habilidade da cortisona em elevar a pressão intra-ocular (RAIZMAN, 1996). Covell em 1958 observou em três de seus pacientes, em um período de seis meses, um aumento da pressão intra-ocular sem causa aparente (doença ocular ou sistêmica, ou ainda estreitamento do ângulo iridocorneal). Todos os pacientes apresentavam em comum o fato de estarem fazendo uso de corticóide (prednisona) para o tratamento de artrite. Evidências recentes sugerem que a hipertensão ocular induzida por corticosteróides é ainda mais severa nas crianças, em relação ao patamar de pressão alcançado, tempo de alcance deste patamar e dosagem do corticosteróide administrada (BROOKES, 2005).

Os corticosteróides causam elevação da pressão intra-ocular através do aumento da resistência à drenagem do humor aquoso (RAIZMAN, 1996). Entretanto, mesmo após mais de 40 anos de conhecimento sobre a relação entre o uso de corticosteróides e o aumento da pressão intra-ocular, a patogênese da resistência à drenagem do humor aquoso permanece desconhecido (JOHNSON *et al.*, 1997). Especulações iniciais davam conta de que o aumento da pressão intra-ocular induzida por corticosteróides acontecia pelo decréscimo na permeabilidade dos capilares, diminuindo assim a permeabilidade dos canais de drenagem do ângulo de filtração (CHEN *et al.*, 1980). Atualmente muitos pesquisadores acreditam que esse prejuízo na drenagem se deva pela inibição da degradação de glicosaminoglicanos na malha trabecular com conseqüente aumento da deposição de material extracelular nas travas trabeculares e tecidos justacaniculares no ângulo iridocorneal; isto causaria um decréscimo nos espaços intratrabeculares e conseqüente aumento da resistência à drenagem do humor aquoso (RENFRO & SNOW, 1992; HERRING *et al.*, 2004). Estudos envolvendo o uso de culturas de células trabeculares de olhos humanos indicam que os corticosteróides podem causar mudanças nos proteoglicanos da matriz extracelular, aumento na expressão de elastina e fibronectina, decréscimo da atividade protease, alterações nas sínteses de proteínas específicas, aumento no tamanho do núcleo e conteúdo do DNA, estabilização da malha microfilamentar de actina dentro das células e decréscimo na capacidade fagocitária, porém este material extracelular presente na malha trabecular de olhos glaucomatosos induzidos por

corticosteróides (de uso tópico ou sistêmico) difere profundamente daquele material observado em olhos portadores de glaucoma primário de ângulo aberto. Em olhos normais, pequenas quantidades de um novo material extracelular produzido, seja ele proteoglicano, membrana basal ou colágeno, causariam mínimos efeitos na resistência à drenagem do humor aquoso, mas se há um pré-comprometimento dos canais trabeculares como no caso de portadores de glaucoma primário de ângulo-aberto, até mesmo uma pequena quantidade de material extracelular formado é capaz de aumentar a pressão intra-ocular (JOHNSON *et al.*,1997). A indução da hipertensão ocular por corticosteróides também já foi demonstrada em coelhos, gatos e macacos, contudo não foram observadas as alterações histológicas descritas para os olhos humanos (JOHNSON *et al.*,1997).

O aumento do influxo de humor aquoso também é especulado visto que estudos em gatos mostraram o aumento da atividade ciliar da Na^+K^+ -ATPase com a administração tópica de dexametasona sugerindo assim algum efeito dos corticosteróides nas bombas iônicas, mesmo com a falência de outros estudos em demonstrar o aumento do influxo de humor aquoso (HERRING *et al.*,2004). Os componentes do sistema renina-angiotensina estão presentes em órgãos periféricos, e a presença da ECA no epitélio não-pigmentado do corpo ciliar sugere sua participação na produção do humor aquoso (HASHIMOTO *et al.*,2002).

Além destes achados, outros mecanismos múltiplos podem estar envolvidos na produção da hipertensão induzida por corticosteróides, incluindo a via de administração, dose, frequência, duração do tratamento, tipo de corticosteróide utilizado, doença ocular concomitante como glaucoma primário de ângulo-aberto, susceptibilidade individual, e parentesco com portadores de glaucoma (RENFRO & SNOW, 1992; JOHNSON *et al.*,1997; HERRING *et al.*,2004).

Pacientes humanos usuários de corticosteróides podem sofrer aumento da pressão intra-ocular e subsequente glaucoma secundário de ângulo-aberto, independente da dosagem, dose total, duração do tratamento droga (RUTGEERTS, 2001) e via de administração do medicamento, tendo já sido observada em pacientes humanos a resposta hipertensiva ocular com o uso de corticosteróides por via oral, intravenosa, tópica dermatológica (mesmo de aplicação não-facial), tópica ocular, periocular, nasal e inalatória (RENFRO & SNOW, 1992; RAIZMAN, 1996; RUTGEERTS, 2001; BROOKES, 2005; LAM *et al.*,2005), e quanto maior a capacidade antiinflamatória do corticosteróide, maior a probabilidade de elevação da pressão intra-ocular (RENFRO & SNOW, 1992; RAIZMAN, 1996). A incidência de hipertensão ocular associada ao uso de corticosteróides por via sistêmica parece ser bem menor em comparação ao uso por via tópica ocular devido à baixa concentração intra-ocular alcançada com o uso sistêmico desta classe de medicamentos (JOHNSON *et al.*,1997) e a injeção periocular apresenta um risco ainda maior de surgimento da hipertensão ocular em relação ao uso tópico (JONAS *et al.*,1990). O glaucoma induzido por glicocorticóides é bem observado em pacientes portadores de uveíte ou conjuntivite alérgica ou sazonal, usuários de colírios de corticosteróides por longo período (RENFRO & SNOW, 1992), e a quase totalidade dos pacientes humanos portadores de glaucoma primário de ângulo-aberto apresenta aumento da pressão intra-ocular com a aplicação tópica de corticosteróides (RAIZMAN, 1996), enquanto que pacientes usuários de corticosteróides sistêmico apresentarão pressão intra-ocular elevada após muitos anos de terapia (RENFRO & SNOW, 1992).

Aproximadamente um terço da população humana mundial é classificada como responsiva em relação ao aumento da pressão intra-ocular com o uso de corticosteróides oculares tópicos, e este efeito é mais pronunciado em pacientes glaucomatosos do que naqueles não-glaucomatosos (HERRING *et al.*,2004; GEROMETTA *et al.*,2004). Para Armaly (1965) a resposta hipertensiva ao uso de glicocorticóide possui um componente genético, assim seres humanos portadores do alelo recessivo, seja eles homocigoto recessivo

ou heterozigoto, apresentariam uma resposta mais exacerbada ao uso desta classe de medicamentos.

Nos pacientes humanos enquadrados na classe dos altamente responsivos ao uso de corticosteróides, a hipertensão ocular ocorre após muitas semanas de terapia (JOHNSON *et al.*, 1997). Após algumas poucas semanas da interrupção do uso de corticosteróides em pacientes humanos, a pressão intra-ocular geralmente retorna ao nível considerado normal e este é um modo de diferenciar o glaucoma secundário ao uso de corticosteróides, do glaucoma primário de ângulo-aberto. Entretanto pacientes usuários de corticosteróides por um período maior que 18 meses podem apresentar hipertensão ocular irreversível (RENFRO & SNOW, 1992; JOHNSON *et al.*, 1997). Alguns pacientes podem experimentar um aumento da pressão intra-ocular de forma aguda, e provavelmente este aumento deve-se ao *turn-over* de proteoglicanos e outros componentes solúveis da matriz extra-celular e não devido à rápida síntese e posterior degradação de componentes estruturais, como membrana basal ou colágeno, observados com o uso crônico de glicocorticóides (JOHNSON *et al.*, 1997).

Em suma, a hipertensão ocular pode acontecer em pacientes humanos que fazem uso de corticosteróides por qualquer via de administração e duração do tratamento. Estes pacientes devem ser examinados periodicamente, pois a hipertensão pode se dar em qualquer fase da terapia com corticosteróides (RENFRO & SNOW, 1992). Este aumento de pressão intra-ocular geralmente é reversível, mas capaz de causar neuropatia óptica glaucomatosa se a terapia com glicocorticóides possuir longa duração (GEROMETTA *et al.*, 2004; BROOKES, 2005). No caso de manutenção da hipertensão ocular o uso de medicação antiglaucomatosa se faz necessário (RENFRO & SNOW, 1992).

Deve-se sempre buscar alternativas terapêuticas ao uso dos glicocorticóides a fim de se evitar os efeitos colaterais com o uso desta classe de drogas. Mas se outras terapias se mostram ineficazes ou inaplicáveis, há de se ter o cuidado de usar a menor dose terapêutica durante o menor período de tempo. Para a prevenção do aparecimento de hipertensão ocular, deve-se selecionar sempre o glicocorticóide com menor poder de penetração no segmento anterior do olho (RAIZMAN, 1996; JERICÓ, 1999).

Em relação aos animais, são poucos os relatos de hipertensão ocular associada ao uso de glicocorticóides; Gerometta *et al.* (2004) observaram hipertensão ocular em bovinos tratados topicamente com acetato de prednisolona, três vezes ao dia, durante 49 dias com alteração da pressão a partir da terceira ou quarta semana de tratamento e manutenção da alta pressão até o final do experimento; Chen *et al.* (1980) observaram valores maiores de cortisol sérico em beagles glaucomatosos em relação aos beagles normotensos, apesar de os níveis de cortisol encontrarem-se dentro dos valores normais para cães; Gelatt & Mackay (1998b) observaram que, em cães glaucomatosos da raça beagle, a instilação de dexametasona a 0,1% a cada 6 horas produz como efeito a elevação da pressão intra-ocular em aproximadamente 5 mmHg tanto no olho tratado como o olho contra-lateral tratado com placebo, durante os primeiros sete a 10 dias de um total de quatro semanas de experimento, efeito este que é abolido com a interrupção da instilação do corticosteróide; Herring *et al.* (2004) avaliaram as possíveis alterações na pressão intra-ocular nos dois olhos de nove cães sem raça definida não-glaucomatosos tratados com hidrocortisona oral, na dosagem de 3,3 mg/Kg a cada 8 horas durante cinco semanas, em comparação com oito cães não-tratados e observaram diferenças de pressão intra-ocular maiores de 4-5 mmHg entre os dois grupos, mas devido ao pequeno número de animais no experimento, a hipertensão ocular associada ao uso de glicocorticóide oral não pôde ser considerado como significativo neste estudo; Zhan *et al.* (1992) observaram hipertensão ocular em gatos normotensos tratados durante 22 dias com colírio de dexametasona a 1% a cada oito ou 12 horas, com reversão dos valores de pressão intra-ocular após 7 dias da interrupção do tratamento.

2.2.3 Antiinflamatórios não-esteroidais: Possível efeito hipertensor ocular?

A terapia antiinflamatória teve evolução significativa a partir de 1971 com as descobertas de John Vane sobre os mecanismos de ação das drogas antiinflamatórias, e no final dos anos 80, com a descoberta da existência de duas isoformas de ciclooxigenase. Sendo assim os pesquisadores passaram a buscar uma conduta terapêutica antiinflamatória mais eficaz e com menor incidência de efeitos colaterais como observado com o uso dos glicocorticóides (ALENCAR *et al.*,2003). Os antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) têm como efeito a inibição das enzimas ciclooxigenases (COX), assim inibindo também os componentes do sistema enzimático no metabolismo do ácido araquidônico e formação de prostanóides (STREPPA *et al.*,2002; TEIXEIRA, 2005). Portanto a ação destes medicamentos baseia-se principalmente na sua habilidade de inibir a produção de prostaglandinas pró-inflamatórias pela COX (WANNMACHER & BREDEMEIER, 2004; GIERSE *et al.*,1995).

Os antiinflamatórios não-esteroidais são medicamentos para tratamentos inespecíficos, não interferindo na história natural das doenças inflamatórias. Possuem ações terapêuticas de caráter periférico, destacando além da ação antiinflamatória, propriedade analgésica, antitrombótica e antiendotóxica, e central, destacando a ação antipirética e analgésica (TASAKA, 1999; WANNMACHER & BREDEMEIER, 2004). Os antiinflamatórios não-esteroidais são comumente utilizados na medicina veterinária de pequenos animais e têm se tornado medicamentos de escolha por muitos veterinários não só pela ação antiinflamatória, mas também com o objetivo de debelar a dor de leve a moderada, febre, artrite, além da possibilidade do uso em cirurgias abdominais com o intuito de reduzir a formação de adesões e o uso tópico em tratamento dermatológico e oftalmológico (TASAKA, 1999; WILSON *et al.*,2004; TEIXEIRA, 2005).

Mas a descoberta da isoforma COX-2 em 1991 (WILSON *et al.*,2004) revelou a importância da utilização de antiinflamatórios não-esteroidais mais seletivos para esta enzima (GIERSE, 1995; GIULIANO, 2004; TEIXEIRA, 2005; WANNMACHER, 2005), visto que os antiinflamatórios não-esteroidais utilizados até então inibiam não só as prostaglandinas pró-inflamatórias originadas da atividade da COX-2, mas também as prostaglandinas derivadas da COX-1, de função homeostática (DENEUCHE *et al.*,2004). Como a isoforma COX-1 está presente nos mais variados tecidos como estômago e rins, sua inibição acarreta efeitos colaterais como discrasia sanguínea, melena, vômito, diarreia, hematemese, gastrites difusas, erosões gástricas, ulcerações, gastroenterite hemorrágica fatal, falhas renais agudas, injúrias renais crônicas, síndromes necróticas e nefrites, anormalidades no metabolismo hídrico e desequilíbrios nos níveis de sódio e potássio, hipoproteinemia, broncoconstrição, hepatopatia, anormalidades fetais quando administrados em animais prenhes, celulite, tromboflebite, e necrose tecidual nos locais de aplicação parenteral (TASAKA, 1999; DENEUCHE *et al.*,2004; GIULIANO, 2004). Os sinais gástricos estão entre os efeitos colaterais mais observados com a utilização dos antiinflamatórios não-esteroidais por qualquer via de administração (DENEUCHE *et al.*, 2004), e os cães parecem possuir menor tolerância, principalmente gástrica, quando comparados aos humanos (WILSON *et al.*,2004). Este efeito adverso resulta tanto de uma ação irritativa local, como da inibição da biossíntese de PGI₂ e PGE₂, importantes prostaglandinas que controlam a secreção de HCl, promovem a secreção de muco citoprotetor, aumentam a secreção de bicarbonato, aumentam o fluxo sanguíneo e mantém a integridade endotelial (ALENCAR *et al.*,2003).

A partir da década de 1990, o mercado vem sendo abastecido por antiinflamatórios não-esteroidais com maior especificidade para COX-2, como por exemplo, o meloxicam, que representaria então uma vantagem em relação aos antiinflamatórios não-esteroidais convencionais (ALENCAR *et al.*,2003; WANNMACHER & BREDEMEIER, 2004).

O meloxicam, um ácido enólico derivado do grupo oxicam de antiinflamatórios não-esteroidais (MONTTOYA *et al.*,2004), possui ação inibitória preferencial sobre COX-2 sendo, portanto um potente inibidor de tromboxanos e prostaglandinas (TASAKA, 1999; MONTTOYA *et al.*,2004) e possui também uma leve ação inibitória da COX-1 em plaquetas e rins (DENEUCHE *et al.*,2004). Em humanos o meloxicam apresenta excelente tolerância, boa absorção digestiva e ótima biodisponibilidade e longa meia vida de eliminação, o que permite sua administração em dose única diária, contudo estudos na medicina veterinária devem determinar as particularidades farmacocinéticas e deletérias em cada espécie animal (ALENCAR *et al.*,2003).

Na medicina veterinária o meloxicam é um dos antiinflamatórios não-esteroidais mais utilizados através da administração oral, via de administração de escolha para o tratamento da dor crônica e inflamação em pequenos animais (MONTTOYA *et al.*,2004), além de se mostrar seguro no uso pré-operatório como analgésico, por não interferir na função plaquetária em cães (FRESNO *et al.*,2005).

O meloxicam deve ser utilizado nos cães na dosagem menor ou igual a 0,2 mg/Kg por via oral (única dose) e depois disso na dosagem menor ou igual a 0,1 mg/Kg por via oral a cada 24 horas, para obtenção da ação antiinflamatória, de acordo com Giuliano (2004). Para Teixeira (2005), o meloxicam deve ser utilizado em cães na dosagem de 0,1 – 0,2 mg/Kg a cada 24 horas, por via oral. De acordo com Montoya *et al.* (2004), o tempo em que a concentração máxima do meloxicam ($0,82 \pm 0,29 \mu\text{g/ml}$) é alcançado na dosagem de 0,2 mg/Kg por via oral é de $8,5 \pm 1,91$ horas, e devido ao tempo prolongado de início de ação deve-se optar pelas vias de administração subcutânea ou intramuscular. Em se tratando do tempo de meia-vida (tempo necessário para que a concentração, em $\mu\text{g/mL}$ de sangue, de um determinado agente terapêutico se reduza à metade), Montoya *et al.* (2004) afirma ser este tempo de $12,13 \pm 2,15$ horas, e para Tasaka (1999) a meia-vida do composto em cães é de cerca de 12-36 horas. Por apresentar tempo de meia-vida longo, este medicamento mostra ser mais efetivo e também mais tóxico (MONTTOYA *et al.*,2004). Assim a dose terapêutica do meloxicam deve ser respeitada na íntegra, sob sérios riscos de aparecimentos de efeitos colaterais severos, podendo levar o paciente à morte (ALENCAR *et al.*, 2003).

Seu uso é aprovado na veterinária para o manejo da dor pós-operatória e para o tratamento de condições inflamatórias agudas e crônicas músculo-esqueléticas em cães (DENEUCHE *et al.*,2004).

Apesar da grande vantagem do uso do meloxicam nos seres humanos (ALENCAR *et al.*,2003), a seletividade das drogas podem se alterar entre as espécies, sugerindo que a estrutura ou atividade da enzima COX sejam heterogêneos entre as espécies (STREPPA *et al.*,2002; WILSON *et al.*,2004). Para citar um exemplo, o carprofeno mostra ser uma droga seletiva para COX-2 em cães, o que não acontece em humanos (WILSON *et al.*,2004). Diferentes testes *in vitro* são propostos para avaliar a seletividade (ou não) das enzimas COX de determinados antiinflamatórios não-esteroidais; os diferentes métodos de análise bem como o uso de diferentes linhagens celulares, incluindo o uso de plaquetas, macrófagos, monócitos, ou ainda o sangue total, tornam a comparação entre os dados *in vitro* e o uso clínico nos cães uma tarefa difícil começando pela escolha de um, entre os mais variados testes *in vitro* que seja capaz de refletir mais apropriadamente a atividade *in vivo* (STREPPA *et al.*,2002). O uso do sangue total para testes *in vitro* reflete de maneira mais fisiológica a atividade dos antiinflamatórios não-esteroidais, em relação ao uso de linhagens celulares ou tipos celulares isolados, devido à presença de proteínas plasmáticas e outros potenciais cofatores (STREPPA *et al.*,2002; WILSON *et al.*,2004).

Apesar da popularidade do meloxicam entre os médicos veterinários por apresentar maior seletividade para COX-2, com a conseqüente idéia de que este antiinflamatório não-esteroidal seria muito mais seguro em relação aos efeitos colaterais, Alencar *et al.* (2003)

sugerem que o meloxicam não apresenta substancial seletividade para a enzima COX-2 em cães *in vivo*, pois produzem efeitos deletérios, dose-dependentes no trato gastrointestinal e série celular sanguínea. Alencar *et al.* (2003) visando testar a margem de segurança (intervalo entre a dose terapêutica e a dose tóxica) do meloxicam em cães, estudaram os efeitos deletérios nas células sanguíneas e trato gastrointestinal de cães tratados com este antiinflamatório não-esteroidal; No grupo dos cães tratados com meloxicam na dosagem de 0,2 mg/Kg, 80% dos cães apresentaram discretas alterações clínicas, como episódios de vômito e fezes pastosas a partir do quinto dia de medicação mas nenhum animal apresentou alterações significativas nas séries branca e vermelha; No grupo dos cães tratados com meloxicam na dosagem de 1,0 mg/Kg, todos os cães apresentaram anemia e redução da taxa de hemoglobina além de sinais gastrointestinais (vômito e diarreia sanguinolenta) e 80% dos cães apresentaram leucocitose com neutrofilia e linfopenia relativa e redução do hematócrito após 16 dias de tratamento; No grupo dos cães tratados com meloxicam na dosagem de 2,0 mg/Kg, todos os animais apresentaram sinais gastrointestinais severos (vômitos profusos, diarreia e melena) a partir do quarto dia de tratamento, além de anemia, leucocitose, neutrofilia, e linfopenia relativa, redução no hematócrito e na hemoglobina.

Ricketts *et al.* (1998) demonstraram que o meloxicam em linhagem celular de hitiocitoma canino *in vitro*, apresenta apenas uma discreta seletividade para a enzima COX-2.

O elevado número de fármacos antiinflamatórios não-esteroidais, incluindo os antiinflamatórios não-esteroidais inibidores seletivos da COX-2 (COXIB), disponíveis no mercado mostra que até o momento, nenhuma destas preparações tem se mostrado ideal no controle ou modificação dos sinais de inflamação sem o concomitante aparecimento dos efeitos colaterais (ALENCAR *et al.*, 2003), pois como já citado, alguns tecidos apresentam a COX-2 de maneira fisiológica (MCDAM *et al.*, 1999; MAIHOFNER *et al.*, 2001; TEIXEIRA, 2005), além do fato de que recentemente estudos indicaram que a COX-2 pode apresentar algum efeito protetor na manutenção da integridade gastrointestinal, cicatrização de úlcera e em colite experimental em ratos (DENEUCHE *et al.*, 2004). Somado a este fato, os COXIBs estão associados a efeitos colaterais graves como gastropatia, maior incidência de infarto do miocárdio, risco aumentado de eventos cardiovasculares, hipertensão arterial sistólica, disfunção renal, infecção na ferida operatória, maior incidência de acidentes vasculares e cerebrais e distúrbio visual grave (WANNMACHER & BREDEMEIER, 2004; WANNMACHER, 2005).

Sendo observada a presença, e reconhecida a importância da enzima COX em praticamente todos os tecidos, Maihofner *et al.* (2001) investigaram a localização e expressão das enzimas cicloxigenase (COX)-1 e -2 em olhos humanos normais e glaucomatosos. Em olhos saudáveis humanos enucleados poucas horas após a morte dos pacientes, as enzimas COX-1 e -2 imunorreativas eram mais proeminentes nas células do epitélio não-pigmentado do corpo ciliar, enquanto uma expressão mínima destas enzimas estava presente em outras áreas do segmento anterior. Olhos glaucomatosos dolorosos ou cegos também foram utilizados na avaliação, sendo cinco olhos com estágio final de glaucoma primário de ângulo aberto, cinco olhos portadores de glaucoma de ângulo fechado secundário a rubeosis iridis e três olhos portadores de glaucoma congênito juvenil. Nos olhos portadores de glaucoma primário de ângulo aberto em estágio final, não foi observada a expressão de COX-2 no epitélio não-pigmentado do corpo ciliar, mas a expressão da COX-2 ainda era observada nas células do tecido conectivo do corpo ciliar e estroma da íris; a expressão da COX-1 permanecia inalterada. Em cinco olhos portadores de glaucoma de ângulo aberto em estágios mais precoces da doença, dois eram completamente destituídos de COX-2 imunorreativa, e os outros três olhos ainda apresentavam alguma resposta espalhada pelo epitélio ciliar. Em contraste, todos os outros olhos glaucomatosos exibiam expressão de COX-2 muito similares àquela observada em olhos-controle normais. Os autores também estudaram olhos

glaucomatosos de pacientes que fizeram uso de glicocorticóides tópicos por um período prolongado. Todos os quatro olhos estudados após a morte do paciente não apresentavam qualquer expressão da enzima COX-2 no epitélio ciliar. O aumento da pressão intra-ocular não é a causa da perda da expressão da COX-2, visto que esta enzima estava presente em olhos portadores de outras modalidades de glaucoma. Além disto, a expressão da COX-2 já estava reduzida em estágios iniciais do glaucoma de ângulo aberto. Estas observações levam a conclusão de que a enzima COX-2 está presente de maneira constitutiva nos olhos saudáveis e há pouca ou nenhuma expressão desta isoenzima em olhos portadores de glaucoma primário de ângulo aberto e de glaucoma induzido por corticóide. O decréscimo na expressão da COX-2 pode ser a explicação para o aumento da pressão intra-ocular nestes casos.

A prostaglandina PGE₂ também foi mensurada do humor aquoso através do teste Elisa; a observação da redução da concentração de prostaglandinas no humor aquoso de pacientes portadores de glaucoma primário de ângulo aberto ou glaucoma induzido por corticóide pode contribuir para a resistência à drenagem do humor aquoso, sabendo-se do papel das prostaglandinas como facilitadoras da drenagem do humor aquoso pela via uveoescleral. Ainda não se sabe qual das várias prostaglandinas é a mais importante no olho humano, mas sabe-se que pelo menos parte dos efeitos das prostaglandinas F_{2α} ocorre através da liberação de prostaglandina E₂ induzida pela prostaglandina F_{2α} (MAIHOFNER *et al.* 2001). As prostaglandinas também são produzidas e liberadas por vários tecidos oculares durante processo inflamatório ocular (WEINREB *et al.*,2002).

No olho, as prostaglandinas são as principais substâncias que levam às manifestações clínicas da inflamação, potencializa os efeitos de outros mediadores inflamatórios, causam a quebra da barreira hemato-aquosa, exacerba a fotofobia e diminui o limiar de dor ocular (BITO *et al.*,2001; GIULIANO, 2004), além de constituírem potentes mióticos em algumas espécies, como no cão e no gato (ALM, 1998). Durante a uveíte, o acúmulo de prostaglandinas no humor aquoso não ocorre tão somente por uma maior produção de prostaglandinas, mas também pelo prejuízo na remoção pela barreira hemato-aquosa, e este acúmulo ocorre concomitantemente ao menor valor da medição da pressão intra-ocular (BITO *et al.*,2001). A redução da pressão intra-ocular é um efeito comum das prostaglandinas em todas as espécies estudadas (ALM, 1998). O efeito hipotensor ocular das prostaglandinas é alcançado através do aumento em grande escala da drenagem pela via uveoescleral, acompanhado de pouco ou nenhum efeito na formação do humor aquoso ou pressão venosa episcleral, e ainda pouco ou nenhum efeito na drenagem trabecular (WEINREB *et al.*,2002). As prostaglandinas provavelmente possuem papel na regulação endógena normal da drenagem do humor aquoso, pois são produzidas na via de drenagem do humor aquoso (GUVEN *et al.*,1999; WEINREB *et al.*,2002). Somado a este fato está a aplicação, com sucesso, dos colírios análogos de prostaglandina no tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto (MAIHOFNER *et al.* 2001).

Portanto o uso de antiinflamatórios não-esteroidais poderia acarretar a inibição da enzima COX-2 constitutiva do olho, com prejuízo na produção de prostaglandinas e conseqüente aumento da pressão intra-ocular, mesmo em olhos sadios. E para Maihofner *et al* (2001) esse também seria o mecanismo pelo qual os glicocorticóides geram hipertensão ocular, ou seja, através da inibição da enzima COX-2, e não através da inibição da enzima fosfolipase A₂ pois para estes autores a inibição da fosfolipase A₂ só ocorreria através da administração de dosagens extremamente altas de glicocorticóides. Sabe-se que a elevação da pressão intra-ocular é um importante fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma (HASHIMOTO *et al.*,2002; WEINREB *et al.*, 2002; WILLIS *et al.*,2002; STROUX *et al.*,2003; GOLDBERG, 2003; GUO *et al.*,2005), portanto, a hipertensão ocular ocasionada com o uso de medicamentos antiinflamatórios, seja glicocorticóides ou antiinflamatórios não-esteroidais, é um evento de importância a ser considerada na terapêutica veterinária.

2.3 Hipertensão Ocular

A hipertensão ocular é caracterizada pelo aumento da pressão intra-ocular (valores de pressão superiores a 21 mmHg em humanos¹) e ausência de perda visual. O ângulo de drenagem iridocorneal é aberto e desprovido de qualquer desordem ocular que pudesse gerar a elevação da pressão intra-ocular. Nesta desordem ocular não são observadas as demais alterações características no disco óptico e no campo visual observadas no glaucoma (MILLER, 2001; STROUX *et al.*, 2003; ABEL & SORENSEN, 2005). Este conceito foi desenvolvido através da observação de pacientes portadores de pressão intra-ocular acima de 21 mmHg e que não desenvolviam perda do campo visual durante um período não menor a cinco anos (SCHWARTZ & TALUSAN, 1980).

Na medicina veterinária, o fenômeno da hipertensão ocular pode ser observado algumas horas após a cirurgia intra-ocular ou em animais estressados (MILLER, 2001).

A elevação da pressão intra-ocular pode causar paralisia do esfíncter pupilar, atrofia de íris, catarata, congestão tecidual da lâmina crivosa, interrupção do transporte axoplasmático e atrofia do nervo óptico, daí a importância da medição da pressão intra-ocular (CHAN & BROWN, 2000; STROUX *et al.*, 2003).

Abel & Sorensen (2005) associam mudanças no disco óptico às alterações no campo visual nos casos de glaucoma para diferenciação da hipertensão ocular. Mas para Bitto *et al.*, (2001), mesmo episódios curtos de aumento da pressão intra-ocular podem ser suficientes para causar danos glaucomatosos importantes permanentes à cabeça do nervo óptico, pois de acordo com Goldberg (2003) os danos funcionais causados pela alta pressão intra-ocular são em níveis exponenciais. Somado a este fato, a hipertensão ocular pode progredir para glaucoma primário de ângulo aberto (ABEL & SORENSEN, 2005; MILLER, 2001; WILLIS *et al.*, 2002), apesar de Schwartz & Talusan (1980) e Stroux *et al.* (2003) considerarem a progressão para o glaucoma um evento relativamente raro.

A pressão no interior do olho resulta em tensão na córnea e esclera e vários métodos usam esta tensão para estimar a pressão intra-ocular (SLATTER, 2005). A pressão intra-ocular não pode ser determinada clinicamente, pois para isso seria necessária a punção da parede ocular para conectar um manômetro ao líquido intra-ocular (BROSS-SORIANO *et al.*, 2004). Portanto a tonometria é a medida clínica da pressão intra-ocular, sendo, os instrumentos utilizados, denominados tonômetros que aplicam uma força contra a córnea provocando uma deformação na sua superfície, a qual pode ser uma depressão ou aplanção (LAURETTI & LAURETTI FILHO, 1997). Na tonometria de indentação, uma força padronizada é aplicada com um bastão de metal sobre a córnea anestesiada e a distância que o bastão deprime ou indenta a córnea é relacionada à pressão intra-ocular que desta forma é aferida (SLATTER, 2005). Este é o princípio do tonômetro de Shiotz (SLATTER, 2005). O princípio da aplanção é o de que a força requerida para aplanar determinada área de uma esfera é igual à pressão no interior desta esfera. Sendo a fórmula $P=f/A$ e sendo A, a área do pedicelo conhecida e se a força for mensurada, a pressão pode ser calculada (SLATTER, 2005). O tonômetro eletrônico Tono-pen é um exemplo de tonômetro de aplanção (SLATTER, 2005) e de acordo com Slatter (2005), este é o mais útil para aferição da pressão intra-ocular em animais domésticos. As vantagens dos tonômetros de aplanção na medicina veterinária incluem: precisão e fácil manuseio, contenção mínima do paciente requerida, leituras em córneas irregulares e doentes em consequência da pequena extremidade anterior do instrumento que entra em contato com a córnea, e necessidade de somente a formação de um ângulo reto entre a sonda e a superfície corneana, sem a necessidade de que a cabeça do animal fique em posição vertical (requerimento necessário com o uso do tonômetro de

¹ A faixa de pressão intra-ocular normal no ser humano é de 10-24 mmHg, e entre 20-24 mmHg é considerada linha limite (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997)

indentação). Entre as desvantagens, estão o alto custo inicial e os custos de calibração regular (SLATTER, 2005).

Os valores da tonometria podem variar de acordo com o instrumento utilizado, perícia do examinador, e comportamento do animal; outras possíveis variáveis incluem sexo, idade e raça do cão (GELATT & MacKAY, 1998a). Além destes fatores, os valores da pressão intra-ocular podem variar ao longo do dia revelando uma variação pressórica diurna fisiológica. Nos cães as maiores médias de pressão são observadas pela manhã (GELATT *et al.*, 1981; GELATT & MacKAY, 1998a; HEAT, 2002). Por isso, para o controle da hipertensão ocular ou do glaucoma, é preferível mais de uma mensuração da pressão intra-ocular durante o dia (GELATT & MacKAY, 1998a; HEAT, 2002). Para diagnóstico da hipertensão ocular em cães, podemos tomar como valores normais de referência, aqueles mensurados e postulados para cada raça de cães portadores de olhos saudáveis (GELATT & MacKEY, 1998a).

A decisão de tratar a hipertensão ocular com colírios anti-glaucomatosos (Anexo I) ainda é motivo de controvérsia entre os estudiosos. Um dos pontos de discussão refere-se à progressão ou não da hipertensão em glaucoma com conseqüente dano à visão, já mencionado (SCHWARTZ & TALUSAN, 1980; BITO *et al.*, 2001; STROUX *et al.*, 2003). Para Schwartz & Talusan (1980) a hipertensão ocular em muitos pacientes humanos é uma condição estável ou mesmo transitória com tendência à decréscimo dos valores de pressão com o tempo, portanto nestes pacientes o uso de medicação seria desnecessária. Para Abel & Sorensen (2005) e Medeiros *et al.* (2005) outros parâmetros, além da pressão intra-ocular, deveriam ser levados em consideração para estimar o risco de progressão para glaucoma em pacientes humanos portadores de hipertensão ocular. Entre estes estão a idade, diminuição na espessura da córnea central, aumento proporcional do escavamento do disco óptico e aumento dos valores padrão de perda de campo visual. Para Kass *et al.* (2002), fundadores do Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), o tratamento prévio com o uso de anti-glaucomatosos diminui a incidência de alterações no disco óptico e perda visual. Ainda para estes autores, o risco individual de desenvolvimento do glaucoma deve ser levado em consideração na decisão de tratar ou não os pacientes hipertensos. Na medicina veterinária, Chahory *et al.* (2003) preconizam o uso de colírios anti-glaucomatosos nas primeiras horas de pós-operatório. Para estes autores, um grande aumento na pressão intra-ocular, mesmo que transitório como nos casos observados após cirurgia de catarata em cães, pode ser prejudicial aos axônios do nervo óptico ocasionando lesões irreversíveis na retina.

Como conseqüência destas afirmações, os pacientes humanos devem ser periodicamente examinados para suspeita de glaucoma, se a pressão intra-ocular apresenta-se intermitentemente elevada, na presença de disco óptico e campo visual normais (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997). A oftalmoscopia deve ser um exame de rotina nos pacientes portadores de hipertensão ocular, buscando a visualização de escavamento do disco óptico, ou diferença significativa na aparência do disco óptico entre os dois olhos (RAIT, 2000). Quando ocorre a conversão de hipertensão ocular para glaucoma, as alterações no disco óptico e na camada de fibras nervosas geralmente aparecem antes das alterações no campo visual, sendo estes sinais de grande utilidade para do diagnóstico precoce do glaucoma (STROUX *et al.*, 2003). Este fato é de grande importância na medicina veterinária, pelo fato de nossos pacientes serem não-verbais impossibilitando a realização de exame campimétrico.

A hipertensão ocular pode persistir por longos períodos sem sinais clínicos aparentes, mas quando estes aparecem como dor e atrofia retiniana, a condição deve ser tratada como qualquer outro glaucoma (SLATTER, 2005).

2.4 Glaucoma

O glaucoma primário de ângulo aberto encontra-se entre o grupo de doenças oculares mais observadas em pacientes humanos de países industrializados (MAIHOFNER *et al.*, 2001; ABEL & SORENSEN, 2005), e muitas pessoas nem sabem que possuem a doença (GOLDBERG, 2003).

O glaucoma é uma desordem de etiologia complexa, multi-fatorial (RAIT, 2000), e ainda não totalmente conhecida (MAIHOFNER *et al.*, 2001). Por isso é considerado uma síndrome, em que diferentes mecanismos ocorrem em conjunto causando cegueira irreversível (MARTINS *et al.*, 2003) se a desordem não for tratada em tempo (DE NATALE *et al.*, 2004; GUO *et al.*, 2005; RUIZ-EDERRA & VERKMAN, 2005).

O glaucoma é definido como uma neuropatia óptica anterior progressiva caracterizada por escavação e atrofia do disco óptico e decréscimo na funcionalidade da retina, geralmente acompanhada por pressão intra-ocular elevada (HASHIMOTO *et al.*, 2002; CVENKEL, 2004; RUIZ-EDERRA & VERKMAN, 2005). Na medicina veterinária, o glaucoma é definido como sendo um grupo de desordens prejudiciais à visão, com prejuízo da função retiniana e do nervo óptico e elevação da pressão intra-ocular a valores geralmente maiores que 25 mmHg nos cães como característica comum deste grupo de desordens. Entretanto, observa-se cegueira também em cães portadores de pressão intra-ocular considerada normal (MILLER, 2001).

Mas nem sempre a elevada pressão intra-ocular é a responsável pelo dano neuronal típico, e a causa do dano ao nervo óptico no glaucoma ainda não é bem compreendida (LIU *et al.*, 1997; RAIT, 2000). Muitos pacientes apresentam a neuropatia típica glaucomatosa associada a valor de pressão intra-ocular considerado dentro da faixa de normalidade sendo então esta desordem conhecida como “glaucoma de pressão normal” (RAIT, 2000).

Portanto a perda da visão é resultado não da pressão intra-ocular elevada, mas da atrofia celular ganglionar difusa, que conduz à escassez das camadas fibrosas nervosas e nuclear interna da retina e perda dos axônios do nervo óptico (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997; MILLER, 2001). A perda de considerável tecido axonal resulta no escavamento do disco óptico, o achado patognomônico do glaucoma (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997; MILLER, 2001).

Mesmo assim, o aumento da pressão intra-ocular ainda é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma (HASHIMOTO *et al.*, 2002; WEINREB *et al.*, 2002; WILLIS *et al.*, 2002; STROUX *et al.*, 2003; GOLDBERG, 2003; GUO *et al.*, 2005). Geralmente este aumento da pressão é resultante da drenagem prejudicada do humor aquoso e produção contínua mesmo que em menor quantidade de humor aquoso (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997; MILLER, 2001). Parece existir uma relação “dose-resposta” entre o fator de risco e a doença, ou seja, quanto maior a pressão, maior o risco de ocorrência do glaucoma (RAIT, 2000; HASHIMOTO *et al.*, 2002).

Estudos sobre a neuropatia óptica observada no glaucoma indicam que as células ganglionares da retina morrem pelo processo de apoptose, e este “suicídio celular” pode ser ativado por uma variedade de estímulos (RAIT, 2000). Alguns autores relacionam a elevação da pressão intra-ocular ao dano no nervo óptico supondo ser este dano originado pela distorção da arquitetura laminar da *pars scleralis* (LIU *et al.*, 1997). Os axônios das células ganglionares da retina correm paralela à superfície retiniana e então tomam 90 graus para adentrar a lâmina crivosa na esclera antes de deixar o globo ocular (MILLER, 2001). Com o aumento da pressão intra-ocular, a lâmina crivosa escleral se curva posteriormente. Isto gera compressão axonal do nervo óptico na lâmina crivosa, bloqueio do fluxo axoplasmático e interferência no transporte retrógrado de neurotrofina para as células ganglionares da retina. Como consequência há morte das células por força mecânica da pressão intra-ocular (LIU *et*

al.,1997; GUO *et al.*, 2005), e também prejuízo no fluxo sanguíneo ocular gerando danos isquêmicos nos fotorreceptores e retina posterior, podendo gerar a cascata de apoptose (LIU *et al.*,1997; MILLER, 2001). A célula ganglionar retiniana é menos propensa a se recuperar mesmo após breve período de isquemia (SLATTER, 2005). A morte das células ganglionares libera glutamato, que leva ao aumento da concentração de potássio, cálcio e radicais livres no interior das células nervosas, iniciando o ciclo auto-perpetuante de apoptose em células ganglionares anteriormente não afetadas (RAIT, 2000; MILLER, 2001). Por isso ocorre o progresso da neuropatia mesmo após a redução da pressão intra-ocular em níveis até abaixo da pressão considerada “alvo” (RAIT, 2000). Outra teoria para a apoptose das células ganglionares da retina relaciona as alterações na composição e arranjo da matriz extracelular, com decréscimo da produção de laminina que é responsável pela adesão celular e sobrevivência de diversas células, incluindo as células ganglionares (GUO *et al.*,2005). Portanto, a elevação da pressão intra-ocular seria o gatilho para o aparecimento das alterações independentes da pressão intra-ocular, tais como aminoácidos excitotóxicos, defeitos na microcirculação da cabeça do nervo óptico e anormalidades na matriz extracelular do disco óptico que contribuem para o dano do nervo óptico (GELATT, 2003). Em relação ao escavamento óptico patognomônico, os astrócitos podem estar envolvidos na alteração característica do disco óptico, pois estas células são ativadas pela elevada pressão intra-ocular e produzem metaloproteinases que afetam o padrão de remodelagem da matriz (GUO *et al.*,2005).

Os sinais clínicos do glaucoma incluem: edema corneano, devido à alteração endotelial e assim permitindo que mais água entre no estroma corneano distanciando as fibras colágenas e causando a opacidade; dor grave e blefarospasmo, que se não tratada podem ser substituídos por dor crônica de grau mais baixo; pupila fixamente dilatada por paralisia do músculo constritor da pupila devido à alta pressão intra-ocular; vasos episclerais engurgitados que ocorre pela alta pressão intra-ocular que reduz o fluxo através do corpo ciliar para as veias vórtice e um fluxo aumentado passa adiante pelas veias episclerais em anastomose no limbo; câmara anterior rasa relacionada ao estreitamento do ângulo de drenagem; acuidade visual diminuída; escavação do disco óptico; atrofia retiniana e óptica; buftalmia e estrias de Descemet; atrofia de íris; luxação da lente por rompimento das zônulas lenticulares devido ao aumento do globo (SLATTER, 2005).

Apesar da apresentação clínica do glaucoma ser quase que constante na maioria dos pacientes caninos, isto é, dor ocular e desconforto, edema corneal, congestão episcleral e conjuntival, a etiologia do glaucoma é complexa (BEDFORD, 1980). Duas grandes categorias de glaucoma podem ser descritas no cão, o glaucoma primário, que resulta de um defeito hereditário anatômico ou fisiológico no ângulo iridocorneal, e o glaucoma secundário que ocorre em consequência de uma doença ocular antecedente, como uveíte, luxação de cristalino e neoplasias (BEDFORD, 1980). Todos os tipos relatados de glaucoma canino podem ser relacionados ao ângulo iridocorneal, com prejuízo na função desta via de drenagem ou uma alteração na sua anatomia (BEDFORD, 1980). O glaucoma primário de ângulo aberto pode ser classificado como agudo, subagudo ou crônico; o glaucoma agudo é a forma mais encontrada em cães, caracterizado por aparecimento súbito de sinais clínicos a um marcante aumento da pressão intra-ocular. O subagudo é caracterizado por ataques repetidos, auto-limitantes, com pouco ou nenhum sinal clínico. A forma crônica é o estágio final da doença caracterizado por pressão intra-ocular cronicamente elevada (MILLER, 2001). O glaucoma primário é tipicamente bilateral, sem associação com outra desordem ocular ou sistêmica aparentemente (MILLER, 2001). Em cães da raça beagle pode ser observado o glaucoma de ângulo aberto primário hereditário, com traço autossômico recessivo (GELATT & GUM, 1981; GELATT, 2003) e relacionado a mudanças no trabeculado, incluindo compressão, desorganização e acúmulo de matérias extracelulares. Nestes cães a elevação da pressão intra-

ocular acontece em torno dos oito a 16 meses de idade, mas os sinais clínicos de glaucoma só aparecem entre dois e cinco anos de idade. Nestes cães o ângulo de drenagem iridocorneal está aberto e desprovido de qualquer anormalidade quando examinados no aparecimento da elevação da pressão intra-ocular (GELATT, 2003). Em um período de dois a quatro anos após a observação da elevação da pressão intra-ocular, o ângulo iridocorneal gradualmente se fecha, podendo apresentar ainda luxação do cristalino, buftalmia, escavamento do disco óptico e atrofia, e perda da visão (GELATT & GUM, 1981).

Gelatt & MacKay (2004) analisaram a prevalência de glaucoma em cães de raça definida, através de um estudo retrospectivo envolvendo 9.778 cães diagnosticados para glaucoma entre os anos de 1964 e 2002. As raças american cocker spaniel, basset hound, cairn terrier, chow chow, english cocker spaniel, samoieda e husky siberiano estavam sempre presentes entre as dez raças com maior prevalência de glaucoma entre as 4 décadas estudadas. A idade também mostrou ser um importante fator de risco para o aparecimento do glaucoma, variando entre as raças estudadas. Na colônia de cães da raça beagle portadora de glaucoma primário de ângulo aberto, a hipertensão ocular teve início entre 12 e 18 meses de vida dos cães, mas os sinais clínicos (como aumento do globo ocular e midríase) eram visíveis entre três e seis anos de idade. Na maioria das diferentes raças analisadas, o diagnóstico do glaucoma foi realizado aos seis anos de vida dos cães, em média. Em relação à proporção de machos e fêmeas afetados pelo glaucoma, a prevalência se altera entre as raças, sendo as fêmeas da raça american cocker spaniel mais afetadas pela doença durante as quatro décadas de estudo e os machos da raça akita mais afetados pelo glaucoma entre os anos de 1974-1983 e 1994 e 2002.

Sendo o dano glaucomatoso irreversível, o diagnóstico e tratamento precoces seriam formas eficientes de retardar o glaucoma (MAGACHO *et al.*, 2004). O diagnóstico do glaucoma na oftalmologia humana baseia-se na avaliação da pressão intra-ocular, observação do escavamento do disco óptico e as alterações campimétricas. A tonometria, a oftalmoscopia e a campimetria, portanto, constituem-se no tripé da sustentação do diagnóstico e controle da doença em pacientes humanos (LAURETTI & LAURETTI FILHO, 1997; VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997).

O aumento da pressão intra-ocular tem sido considerado por anos como sinônimo de glaucoma, (RAIT, 2000), por isso durante muito tempo a tonometria foi utilizada isoladamente no rastreamento de pacientes humanos glaucomatosos. Mas atualmente o diagnóstico do glaucoma não depende somente dos valores de pressão intra-ocular; muitos pacientes portadores de pressão intra-ocular elevada não apresentam danos ao nervo óptico sendo assim considerados portadores de hipertensão ocular, enquanto outros pacientes possuem pressão intra-ocular em níveis considerados normais, mas apresentam danos ao nervo óptico e são assim considerados portadores de glaucoma de pressão normal (RAIT, 2000; COSTA *et al.*, 2004). O valor da pressão intra-ocular só pode ser considerado isoladamente, quando este valor está exageradamente elevado, e na maioria dos casos, precisa ser complementada com outras tantas informações, além do raciocínio clínico (MONTEIRO, 2002).

Na oftalmologia veterinária, todos os olhos vermelhos devem ser examinados quanto ao valor da pressão intra-ocular, se estes olhos não estão afetados por uma condição infecciosa ou purulenta, ou não apresentam córnea corada pela fluoresceína, casos em que os olhos também podem apresentar-se vermelhos (SLATTER, 2005). Entre os tonômetros de aplanção avaliados em cães, o Tono-Pen está entre os aparelhos de maior confiança atualmente disponíveis no comércio (GELATT & MacKAY, 1998a). Os valores de pressão intra-ocular mensurados são comparados aos valores de referência observados na população de cães portadores de olhos saudáveis (GELATT & MacKEY, 1998a). Uma única aferição da pressão intra-ocular pode revelar um valor dentro dos limites de normalidade, mas o animal

pode estar perdendo a visão devido à cascata de apoptose observada após ataque agudo do glaucoma primário de ângulo aberto, ou em olhos cronicamente glaucomatosos com degeneração de corpo ciliar (MILLER, 2001).

O diagnóstico de glaucoma em humanos é realizado de maneira mais efetiva através da oftalmoscopia. Este exame tem como finalidade a visualização da escavação característica do disco óptico em olhos glaucomatosos (LAURETTI & LAURETTI FILHO, 1997; RAIT, 2000; CVENKEL, 2004). O acompanhamento desta alteração patognomônica é uma maneira útil de acompanhar o progresso da doença (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997).

Outro teste bastante útil no diagnóstico do glaucoma em humanos é o teste de campo visual, para detecção da extensão da perda do campo visual (RAIT, 2000; CVENKEL, 2004). As alterações campimétricas só serão observadas tardiamente no curso da doença glaucomatosa, quando um considerável número de fibras do nervo óptico tiver sido perdido (STROUX *et al.*, 2003). Mesmo assim, este teste mostra-se útil para avaliação do progresso ou estabilização da doença, e para avaliação da eficácia da terapia proposta.

A eletrorretinografia é o estudo dos potenciais elétricos produzidos quando a luz estimula a retina e é um teste de função retiniana, mas não da função visual (SLATTER, 2005). Entretanto os registros da eletrorretinografia podem ser usados para diagnosticar e monitorar o progresso do glaucoma em pacientes não-verbais, como os animais (OFRI *et al.*, 1993). Fortune *et al.* (2004) observaram através do uso da eletrorretinografia em ratos experimentalmente glaucomatosos, a perda da função de células ganglionares seletivas da retina, antes mesmo do aparecimento dos danos estruturais observados em discos ópticos de olhos glaucomatosos.

O estudo do ângulo de drenagem iridocorneal através da gonioscopia classifica o mecanismo pelo qual a pressão intra-ocular se torna alta (LAURETTI & LAURETTI FILHO, 1997). Neste exame o comprimento dos ligamentos pectinados (distância entre a origem dos ligamentos pectinados e a superfície anterior corneal) é visualizado (LAURETTI & LAURETTI FILHO, 1997; MILLER, 2001; SLATTER, 2005). Assim o ângulo é classificado como aberto, fechado ou obstruído por remanescentes mesodermais (goniodisgenesia), e ainda pode-se observar a presença de corpos estranhos, tumores e exsudatos inflamatórios (VAUGHAN & RIORDAM-EVA, 1997; SLATTER, 2005). A gonioscopia deve fazer parte do exame de pacientes suspeitos de terem glaucoma ou hipertensão ocular, quando a tonometria é inconclusiva (SLATTER, 2005), apesar de o glaucoma primário de ângulo aberto apresentar exame de gonioscopia normal (MILLER, 2001).

Outros testes para diagnóstico do glaucoma de ângulo-aberto são raramente utilizados (ABEL & SORENSEN, 2005). A tonografia é o estudo da facilidade com que o humor aquoso é drenado em resposta a uma pressão aplicada ao globo ocular (SLATTER, 2005). O teste de sobrecarga hídrica trata-se da administração de grande quantidade de água por via oral, absorção no trato gastrointestinal e observação da magnitude do aumento da pressão intra-ocular com a adição de água ao volume do olho pelo efeito hipotônico no plasma (BRUBAKER, 2003; SLATTER, 2005).

Depois de alcançada e estabilizada a pressão “alvo”, o monitoramento do disco óptico (e campimetria em pacientes humanos) se faz necessário para avaliar a progressão da doença (RAIT, 2000).

2.5 Tratamento da Hipertensão Ocular e do Glaucoma

Em 1835 cogitou-se o papel da pressão intra-ocular elevada no glaucoma e a partir daí a prescrição de agentes oculares hipotensores para os pacientes glaucomatosos começou a ser difundida, mesmo antes do total entendimento sobre a atuação dessas drogas. Com o aparecimento da lâmpada de fenda e gonioscopia a partir de 1920, permitiu-se o exame da

anatomia do olho glaucomatoso e a compreensão da patofisiologia. Com isso, houve a distinção entre glaucoma primário de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado, e o desenvolvimento de estudos sobre o modo de ação das drogas hipotensoras e por que motivo algumas drogas agiam em alguns pacientes e não em outros (GOLDBERG, 2003).

O medicamento anti-glaucomatoso ideal seria aquele capaz de reduzir a pressão intra-ocular, aumentar o fluxo sanguíneo e prevenir a apoptose e perda das células ganglionares da retina (RAIT, 2000). Entretanto, o único fator de risco para o aparecimento do glaucoma, passível de tratamento é a hipertensão ocular (WILLIS *et al.*, 2002; TINGEY *et al.*, 2005).

A redução da pressão intra-ocular em pacientes glaucomatosos limita a progressão da doença e reduz a velocidade da perda visual, incluindo os pacientes portadores de glaucoma de pressão normal (KASS *et al.* 2002; GOLDBERG, 2003). A redução imediata da pressão intra-ocular na fase inicial do glaucoma de ângulo aberto reduz o risco de progressão do glaucoma pela metade (LESKE *et al.*, 2003). Além da diminuição da pressão intra-ocular, faz-se necessária a manutenção da baixa pressão em valores constantes para a manutenção do campo visual (GOLDBERG, 2003). A variação nos valores de pressão intra-ocular também é um fator importante na progressão do glaucoma, com perda visual significativamente maior nos pacientes que apresentam uma instabilidade na manutenção do valor “alvo” de pressão intra-ocular, e mesmo nos pacientes que apresentam oscilações no valor de pressão durante o dia e a noite (GOLDBERG, 2003; NOURI-MAHDAVI *et al.*, 2004).

Sendo assim podemos considerar como objetivo do tratamento do glaucoma, a redução da pressão intra-ocular em níveis considerados seguros para a prevenção do dano ao disco óptico e ao campo visual. Este objetivo se dá através do alcance de um valor de pressão considerado “alvo”, ou seja, valor de pressão intra-ocular que precisa ser atingido e mantido de forma estável durante todo o dia e por toda a vida do paciente glaucomatoso, mesmo nos casos de “glaucoma de pressão normal” (RAIT, 2000; MONTEIRO, 2002; BRUBAKER, 2003; GOLDBERG, 2003; TINGEY *et al.*, 2005).

Em relação à hipertensão ocular, estudos epidemiológicos indicam um aumento na prevalência do glaucoma, com o desenvolvimento de dano ao disco óptico e ao campo visual, nos casos de pressão intra-ocular mais elevada (GOLDBERG, 2003).

Para Rait (2000) o tratamento anti-glaucomatoso fica indicado nos pacientes humanos portadores de hipertensão ocular quando sucessivos valores acima de 20 mmHg de pressão intra-ocular forem mensurados ou quando a hipertensão ocular estiver associada a outros fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma (como histórico familiar de glaucoma, diabetes ou doença vascular, alterações suspeitas no disco óptico). Ainda, o tratamento anti-hipertensivo ou anti-glaucomatoso deve visar à redução em até um terço da pressão intra-ocular. No tratamento dos cães portadores de hipertensão ocular ou glaucoma a determinação de valores de pressão intra-ocular considerados seguros e a obtenção da pressão intra-ocular “alvo” deve ser baseado, em parte, na distribuição da pressão intra-ocular da população de cães não-glaucomatosos (GELATT & MACKAY, 1998a).

A terapia medicamentosa continua sendo um componente importante no tratamento da hipertensão ocular e do glaucoma, apesar dos avanços alcançados na resolução cirúrgica desta desordem oftálmica (HEAT, 2002; WILLIS *et al.*, 2002; BRUBAKER, 2003). É de grande importância conhecer e considerar o mecanismo de ação das drogas para assim selecionar o regime terapêutico adequado (BRUBAKER, 2003), devido ao crescimento recente na variedade de opções terapêuticas medicamentosas (TINGEY *et al.*, 2005). Concluir que uma droga anti-glaucomatosa é efetiva na diminuição da pressão intra-ocular nos cães baseando-se somente no fato de que esta droga possui resultados satisfatórios na espécie humana constitui um erro, visto que algumas características anatômicas e fisiológicas próprias a cada espécie podem alterar a absorção da droga e assim a resposta do tecido-alvo (WILLIS *et al.*, 2002).

A escolha do tratamento medicamentoso mais adequado ao paciente baseia-se na

maximização dos benefícios clínicos associado ao menor risco de aparecimento de efeitos colaterais, e na simplificação da terapia com menor custo financeiro (RAIT, 2000; TINGEY *et al.*,2005). A escolha do tratamento pode variar consideravelmente, devendo ser observadas as condições únicas de cada paciente, o valor inicial da pressão intra-ocular, a extensão do prejuízo visual, condições médicas concomitantes, contra-indicações e escolha preferencial do médico oftalmologista (TINGEY *et al.*,2005). Rait (2000) preconiza a terapia tópica unilateralmente, para que o efeito hipotensor no olho tratado seja comparado ao olho-controle oposto, garantindo assim que as oscilações no ciclo circadiano da pressão intra-ocular não seja um empecilho à interpretação da resposta terapêutica. Mesmo assim alguns medicamentos tópicos, como os beta-bloqueadores, podem reduzir a pressão nos dois olhos, mesmo tendo sido administrado unilateralmente (HEAT, 2002).

Desde o início dos anos 80, os beta-bloqueadores tem sido a droga de escolha para a redução da pressão intra-ocular. Mais recentemente, o número de drogas disponíveis para a escolha do oftalmologista cresceu consideravelmente, incluindo as drogas dos grupos dos inibidores da anidrase carbônica, α_2 -agonistas, e análogos de prostaglandinas. Os análogos de prostaglandinas, apesar do valor elevado, mostraram-se extremamente eficazes e úteis na diminuição da pressão intra-ocular quando utilizados isoladamente (DE NATALE *et al.*,2004) apresentando ainda, longa duração com apenas uma aplicação diária (BITO, 2001).

Os receptores de prostaglandina do tipo F aparecem em maior concentração no músculo ciliar longitudinal e músculo esfíncterico da íris (WILIS *et al.*,2002). Sendo assim a aplicação tópica dos análogos de prostaglandina agem por aumentar a expressão de certas metaloproteinases nesta região, com conseqüente redução dos componentes da matriz extracelular. Possivelmente este aumento da remodelagem da matriz extracelular contribui para o aumento da drenagem do humor aquoso ela via uveoescleral. Mecanismos adicionais incluem o relaxamento da musculatura ciliar, alteração no formato celular e citoesqueleto e alargamento e descompressão dos espaços preenchidos por tecido conjuntivo (BAZAN & ALLAN, 1997; BITO, 2001; WEINREB *et al.*,2002). Este mecanismo de ação das protaglandinas ocorreria de forma semelhante durante o processo inflamatório (WEINREB *et al.*,2002) e mesmo sob condições não-traumáticas as prostaglandinas são incriminadas como potentes hipotensoras oculares (BAZAN & ALLAN, 1997).

As classes de drogas antiglaucomatosas utilizadas na oftalmologia veterinária são descritas no Anexo I.

Considerando a hipótese de que o glaucoma pode ser visto como uma doença neurodegenerativa, pesquisas estão sendo desenvolvidas na trilha da neuroproteção, pois embora necessária para a terapêutica do glaucoma, a redução da pressão intra-ocular é insuficiente para evitar os danos ao nervo óptico (MONTEIRO, 2002).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram selecionados e utilizados 28 animais da espécie canina (*Canis familiares*) da raça beagle, não castrados, machos e fêmeas, e idade variando entre seis meses e seis anos, peso variando entre oito e 20 quilos (Anexo II), sem alterações clínicas oculares, pertencentes ao Canil do Laboratório de Desenvolvimento de Produtos Parasiticidas (sob responsabilidade do Prof. Dr. Fábio Barbour Scott) do Departamento de Parasitologia Animal do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. A alimentação destes animais constava de ração seca industrializada e água fresca *ad libitum*.

Os animais foram identificados através do uso de coleiras. Em caso de perda da coleira, o registro fotográfico dos cães permitia a re-identificação e colocação de outra coleira de identificação.

3.2 Delineamento experimental

Os 28 cães foram distribuídos, de forma aleatória, entre três grupos de tratamentos (A, B e C) (Anexo II), sendo administrado aos cães:

Grupo A – meloxicam, misturado a algumas porções de ração úmida industrializada².

Grupo B – prednisona, misturado a algumas porções de ração úmida industrializada².

Grupo C – algumas porções de ração úmida industrializada² (grupo controle).

No dia 0 (zero) todos os 28 animais tiveram a pressão intra-ocular mensurada com o uso do tonômetro de aplanção³ às 08 horas e às 16 horas. A pressão intra-ocular considerada normal encontra-se entre os limites de 16,8 mmHg \pm 4 citado por Miller (2001). A medição da pressão intra-ocular neste dia visava à observação da pressão intra-ocular de todos os cães antes do tratamento.

No dia 1 (hum) todos os dez cães correspondentes ao grupo A receberam meloxicam por via oral, misturado com duas ou três porções de ração úmida, na dosagem de 0,2 mg/Kg, às 8 horas da manhã, de acordo com Giuliano (2004) e Teixeira (2005). Ainda neste dia, todos os nove cães correspondentes ao grupo B receberam prednisona por via oral, misturado com duas ou três porções de ração úmida, na dosagem de 1,0 mg/Kg, às 8 horas. Os nove cães correspondentes ao grupo C receberam somente duas ou três porções de ração úmida no mesmo horário

Nos dias 2 (dois), 3 (três) e 4 (quatro), todos os dez cães correspondentes ao grupo A receberam meloxicam por via oral, misturado com duas ou três porções de ração úmida, na dosagem de 0,1 mg/Kg, às 8 horas da manhã, de acordo com Giuliano (2004) e Teixeira (2005). Ainda neste dia todos os nove cães correspondentes ao grupo B receberam prednisona por via oral, misturado com duas ou três porções de ração úmida, na dosagem de 1,0 mg/Kg, às 8 horas. Os nove cães correspondentes ao grupo C receberam somente duas ou três porções de ração úmida.

No dia 5 (cinco) os dez cães do grupo A tiveram a pressão intra-ocular mensurada com o tonômetro de aplanção³ às 8 horas da manhã, e logo em seguida estes cães receberam meloxicam por via oral, misturado com duas ou três porções de ração úmida, na dosagem de 0,1 mg/Kg, de acordo com Giuliano (2004) e Teixeira (2005). Ainda neste dia, os nove cães do grupo B também tiveram a pressão intra-ocular mensurada com o tonômetro de aplanção³

² Pedigree® Original carne (em lata); Masterfoods Brasil Alimentos Ltda.

³ Tono-Pen® XL (Medtronic Ophthalmics, Jacksonville, FL, EUA)

às 8 horas da manhã, e logo em seguida estes cães receberam prednisona por via oral, misturado com duas ou três porções de ração úmida, na dosagem de 1,0 mg/Kg. Os nove cães do grupo C também tiveram a pressão intra-ocular mensurada com o tonômetro de aplanção³ às 8 horas da manhã, e logo em seguida era ofertado a estes animais somente a ração úmida. Às 16 horas do dia 5 (cinco), todos os 28 cães tiveram a pressão intra-ocular novamente mensurada através do tonômetro de aplanção³.

Os 28 cães foram manipulados em uma mesma seqüência, em todos os seis dias de manejo dos mesmos, de forma que todos os animais tiveram a pressão intra-ocular mensurada no mesmo horário entre os dias 0 (zero) e 5 (cinco) e de forma que todos os animais receberam as medicações sempre no mesmo horário, respeitando o intervalo de administração de 24 horas .

O aparelho de aplanção³ utilizado em todas as medições foi o mesmo. Todas as medições foram realizadas por um único examinador. A ração foi padronizada para todos os 28 cães utilizados neste experimento (GELATT & MACKAY, 1998a).

Os valores de pressão intra-ocular serão comparados entre os grupos nos resultados, entre os dias 0 (zero) e 5 (cinco) e entre as horas 8 e 16 do mesmo dia e entre os dias 0 (zero) e 5 (cinco). Com a medição da pressão intra-ocular após cinco dias de tratamento busca-se um possível efeito aditivo do uso do meloxicam após determinado período, e a medição da pressão às 16 horas visa a um possível efeito imediato após 8 horas da administração do medicamento, visto ser este o tempo em que a concentração plasmática do meloxicam é máxima (MONTROYA *et al.*,2004).

4 RESULTADOS

4.1 Perfis Individuais

O perfil individual da pressão intra-ocular dos cães durante o dia 0 (zero) e dia 5 (cinco) pode ser visto nas Figuras de 1 a 3 e no Anexo III.

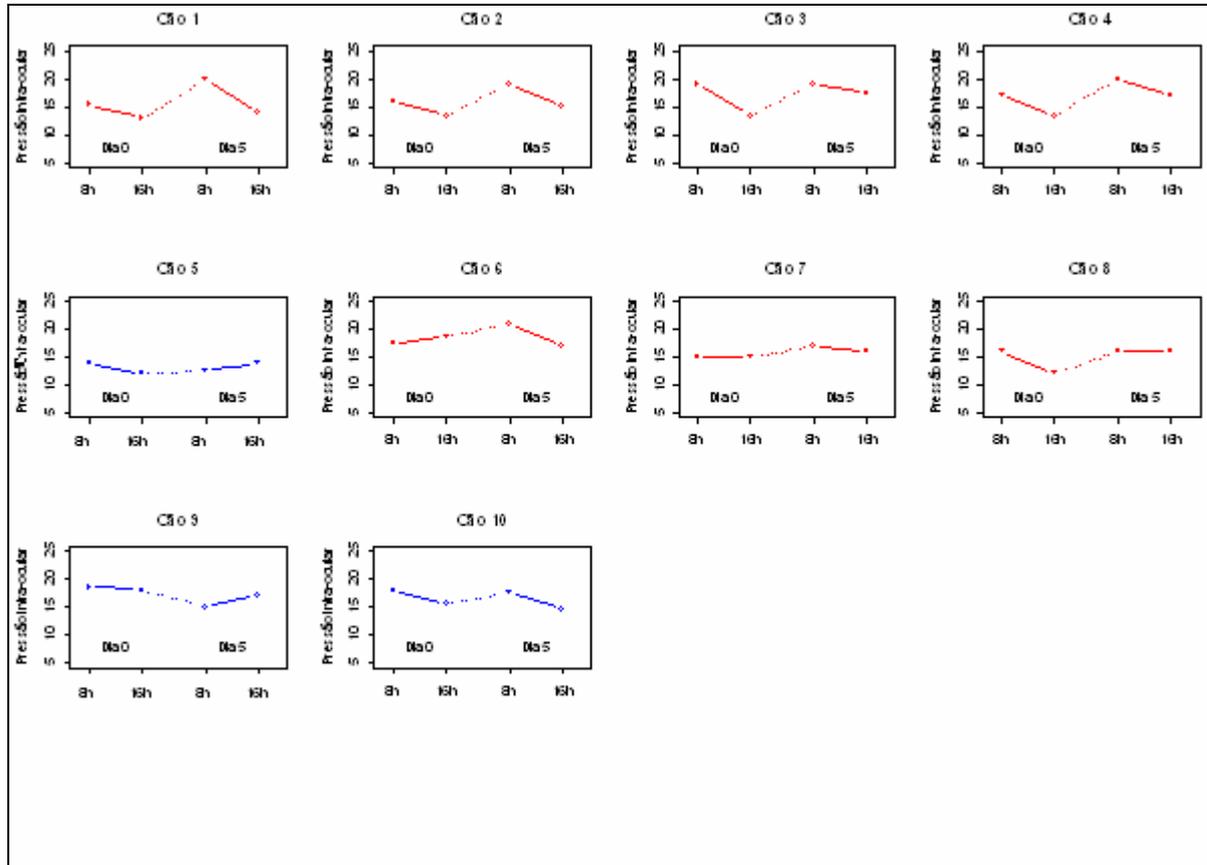


Figura 1: Perfil individual dos níveis de pressão intra-ocular dos cães tratados, *per oris*, com meloxicam, na dosagem de 0,2 mg/Kg (dia 1) e 0,1mg/Kg (dias 2 a 5) (Grupo A).

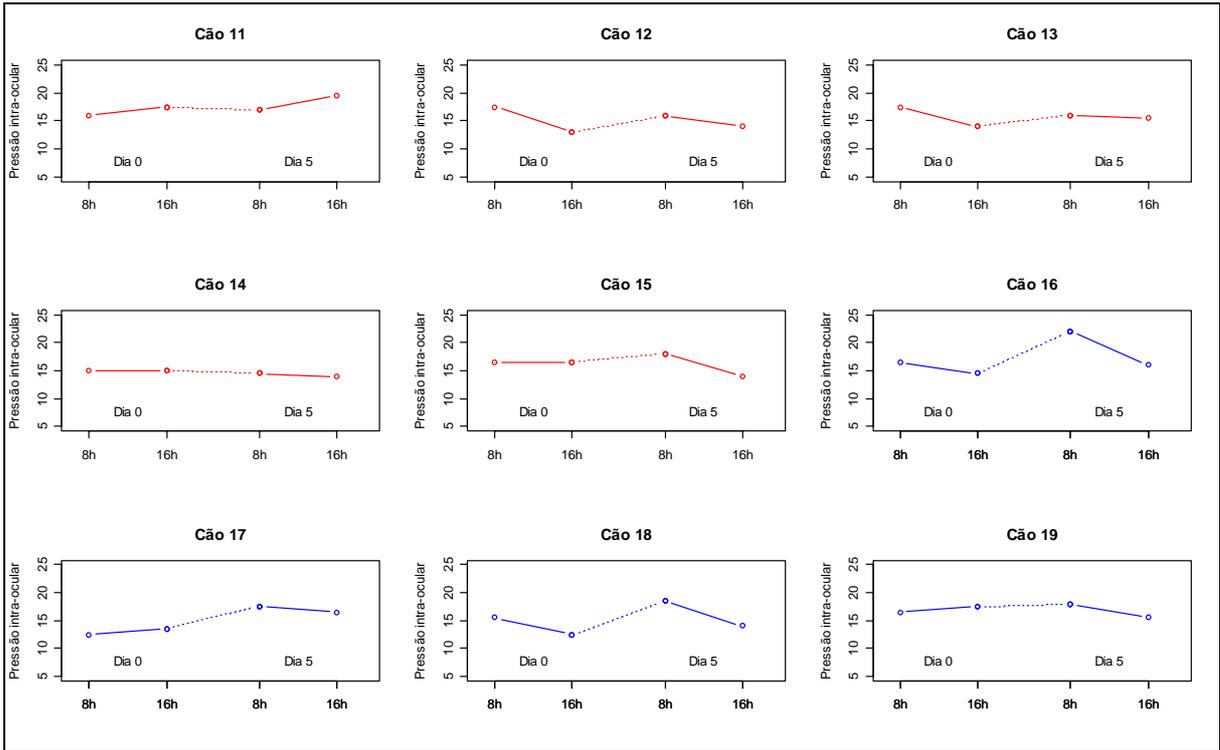


Figura 2: Perfil individual dos níveis de pressão intra-ocular dos cães tratados, *per oris*, com prednisona, na dosagem de 1,0 mg/Kg (dia 1 a 5) (Grupo B).

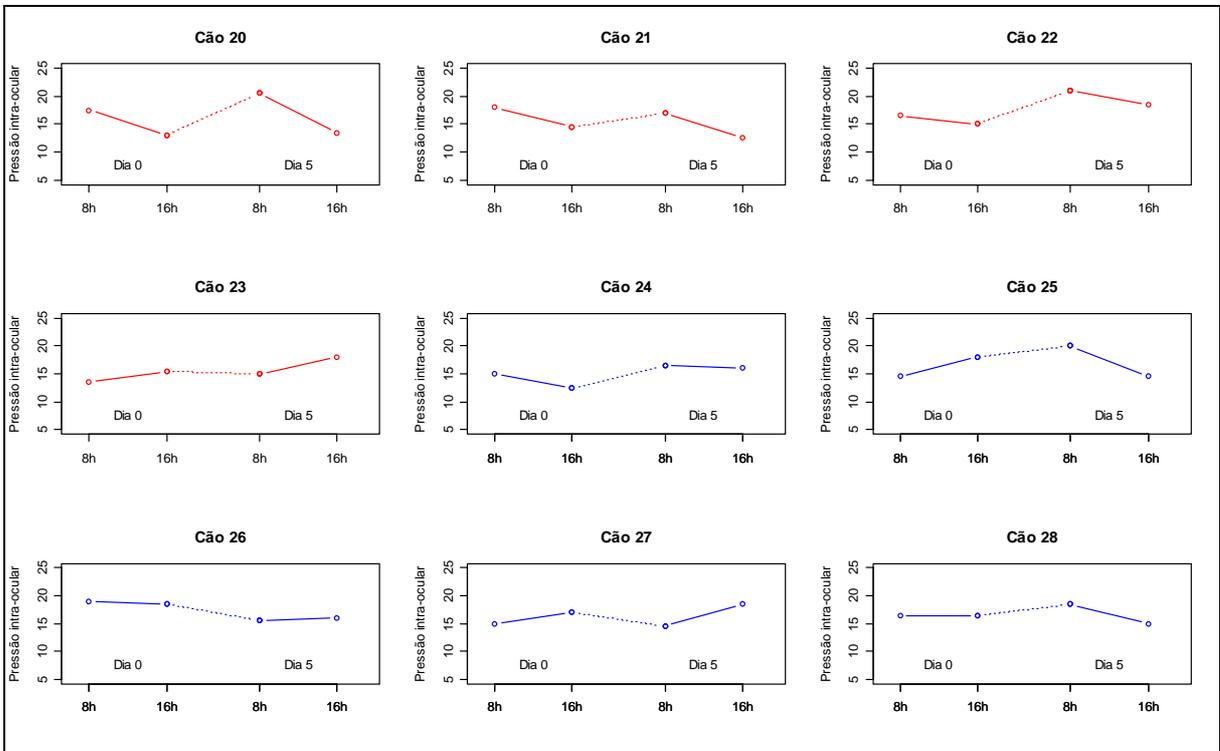


Figura 3: Perfil individual dos níveis de pressão intra-ocular dos cães-controle (Grupo C).

4. 2 Medidas Descritivas Da Pressão Intra-Ocular Por Grupo

O resumo dos valores de pressão intra-ocular mensurados às 8h e às 16h dos dias 0 (zero) e 5 (cinco) encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1: Medidas descritivas da pressão intra-ocular dos cães às 8h e às 16h, nos dias 0 (zero) e 5 (cinco), nos grupos A, B e C:

		Dia 0		Dia 5	
		8h	16h	8h	16h
Grupo A	Média	16,7	14,5	17,7	15,8
	Desvio-padrão	1,6	2,3	2,6	1,3
	Mínimo	14,0	12,0	12,5	14,0
	Máximo	19,0	18,5	21,0	17,5
Grupo B	Média	15,9	14,9	17,5	15,4
	Desvio-padrão	1,5	1,9	2,1	1,8
	Mínimo	12,5	12,5	14,5	14,0
	Máximo	17,5	17,5	22,0	19,5
Grupo C	Média	16,2	15,6	17,6	15,8
	Desvio-padrão	1,8	2,1	2,5	2,2
	Mínimo	13,5	12,5	14,5	12,5
	Máximo	19,0	18,5	21,0	18,5

Grupo A – cães tratados com meloxicam por via oral, misturado a algumas porções de ração úmida industrializada, na dosagem de 0,2 mg/Kg no primeiro dia, 0,1mg/Kg nos restantes 4 dias.

Grupo B – cães tratados com prednisona por via oral, misturado a algumas porções de ração úmida industrializada, na dosagem de 1,0 mg/Kg durante os cinco dias

Grupo C – cães tratados com algumas porções de ração úmida industrializada.

4. 3 Perfis Médios dos Grupos Quanto à Pressão Intra-ocular ao Longo do Tempo:

O perfil comportamental das médias de pressão intra-ocular entre os grupos A, B e C encontram-se na Figura 4.

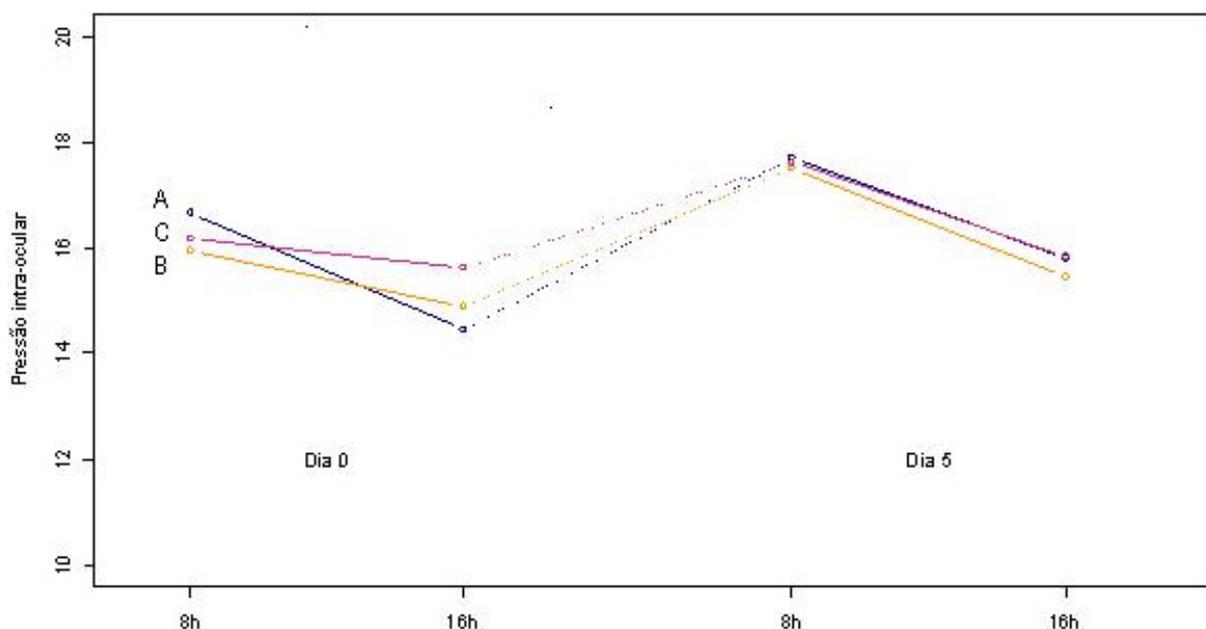


Figura 4: Perfis médios dos Grupos A, B e C quanto à pressão intra-ocular nos dias 0 (cinco) e 5 (cinco).

4.4 Análise Inferencial

Para comparar o comportamento dos Grupos ao longo do tempo, considerando-se a relação existente entre medidas tomadas em um mesmo animal, foi empregado o modelo de análise de variância com medidas repetidas.

Tabela 2: Resultados das comparações do comportamento entre os grupos e entre as horas 8 e 16, dos dias 0 (zero) e 5 (cinco):

	Nível descritivo
Grupo A x Grupo B x Grupo C	0,810
Dia 0 x Dia 5	0,008
8h x 16h	0,001
Interação(Grupo, Dia)	0,913
Interação(Grupo, Hora)	0,678
Interação(Dia, Hora)	0,291

Os valores médios das pressões intra-oculares entre Grupos não variaram significativamente ($p=0,810$).

Os valores médios aferidos no dia 0 e no dia 5 diferiram significativamente ($p=0,008$) em todos os Grupos. A diferença verificada foi a mesma nos três Grupos ($p=0,913$).

A diferença da pressão intra-ocular média observada entre as medições das 08 horas e das 16 horas foi significativa ($p=0,001$). A diferença observada independe do dia considerado ($p = 0,291$) e foi a mesma nos três Grupos ($p=0,678$).

5 DISCUSSÃO

Mesmo após a publicação da descoberta da expressão das enzimas ciclooxigenase-1 e ciclooxigenase-2 em olhos humanos sadios e da perda da expressão da enzima ciclooxigenase-2 em olhos portadores de glaucoma (MAIHOFNER *et al.*,2001), houve dificuldade no conhecimento de publicações ou pesquisas que objetivassem uma possível relação entre uso de drogas inibidoras da enzima COX (como os antiinflamatórios não-esteroidais) e a pressão intra-ocular.

Neste experimento foram selecionados animais sem alterações clínicas oculares que pudessem apresentar alteração prévia de pressão intra-ocular, e nestes cães não foram realizados exame de gonioscopia, pois no dia 0 (zero) todos os animais apresentaram valores de pressão intra-ocular dentro da faixa de normalidade descrita por Miller (2001), além do fato de que nos cães beagle o glaucoma primário de ângulo aberto é a situação mais observada, e neste caso o ângulo de drenagem iridocorneal encontra-se desprovido de qualquer anormalidade (GELATT & GUM, 1981; GELATT, 2003; ABEL & SORENSEN, 2005).

A duração do tratamento (cinco dias) e a via de administração (via oral) utilizados neste experimento procuraram mimetizar a indicação de uso do antiinflamatório não-esteroidal rotineiramente aplicada na prática veterinária (DENEUCHE *et al.*,2004; GIULIANO, 2004; MONTROYA *et al.*, 2004; TEIXEIRA, 2005). O uso da prednisona através da mesma via de administração e durante o mesmo período foi utilizado com base na vasta literatura a respeito do efeito hipertensivo ocular dos corticóides. Por isso, objetivou-se uma possível comparação de efeitos entre os corticóide o antiinflamatório não-esteroidal nos níveis de pressão intra-ocular.

O fator genético está relacionado à resposta hipertensiva com o uso de antiinflamatórios (ARMALY, 1965; RENFRO & SNOW, 1992; JOHNSON *et al.*,1997; HERRING *et al.*,2004) e sabe-se que os cães da raça beagle apresentam hereditariedade para o glaucoma de ângulo aberto (GELATT & GUM, 1981; GELATT, 2003), portanto este foi um motivo de escolha desta raça de cão para a realização do experimento, baseando-se na hipótese de uma maior propensão à observação da hipertensão ocular nestes cães.

Os efeitos colaterais associados ao uso de antiinflamatórios não-esteroidais (TASAKA, 1999; DENEUCHE *et al.*,2004; GIULIANO, 2004; WILSON *et al.*,2004), incluindo as desordens gastrointestinais observadas com o uso do meloxicam citadas por Alencar *et al.* (2003) não puderam ser observados neste estudo, uma vez que os animais eram mantidos soltos em canis abertos com chão de terra. Entretanto, durante o manejo dos animais, não foi observada qualquer intercorrência que pudesse acarretar a interrupção do tratamento.

Este experimento visou tão somente a observação clínica de um possível efeito hipertensivo ocular com o uso de antiinflamatórios, e não as alterações histológicas que pudessem gerar este aumento de pressão (CHEN *et al.*,1980; RENFRO & SNOW, 1992; JOHNSON *et al.*,1997; HERRING *et al.*,2004) por isso a tonometria, como medida clínica da pressão intra-ocular, foi utilizada (LAURETTI & LAURETTI FILHO, 1997). A importância do fenômeno hipertensivo associado ao uso de drogas que inibem a expressão da enzima COX reside no fato de que, para Bito *et al.* (2001), mesmo episódios transitórios de aumento da pressão intra-ocular são suficientes para gerar danos glaucomatosos graves e permanentes.

Durante a realização deste trabalho, a fragilidade do tonômetro de aplanção utilizado já referida por Slatter (2005) foi observada, sendo que o primeiro aparelho utilizado quebrou sendo repetido o experimento com um novo aparelho para evitar o viés decorrente da utilização de dois aparelhos.

Como os valores de tonometria podem variar de acordo com o instrumento utilizado, a habilidade individual de cada examinador e raça do cão, estes fatores foram mantidos constantes neste experimento, uma vez que foi utilizado, pelo mesmo examinador, o mesmo tonômetro de aplanção em cães da mesma raça (beagle), permitindo eliminar as possíveis fontes de erro mais frequentemente citadas pelos autores (GELATT & MACKAY, 1998a). Outras possíveis variáveis como sexo e idade (GELATT & MACKAY, 1998a; GELATT & MACKAY, 2004) não foram passíveis de controle devido ao limitado número de cães disponíveis no canil. Entretanto, para Gelatt & MacKay (2004), os níveis de pressão intra-ocular não seguem uma padronização em relação ao sexo, entre as raças.

Todos os animais deste estudo apresentaram valores médios de pressão intra-ocular dentro dos limites de pressão considerados seguros, segundo Miller (2001) e foi observada a variação de pressão intra-ocular ao longo do dia, não havendo alteração com a medicação utilizada, com valores maiores sendo observados às 8 horas e valores mais baixos de pressão intra-ocular sendo observados às 16 horas, concordando com Gelatt *et al.* (1981), Gelatt & MacKay (1998a), Heat (2002) e Slatter (2005).

Os Grupos A, B e C não diferiram, em média, quanto à pressão intra-ocular ao longo das medidas tomadas nos dois horários e entre os dias 0 (zero) e 5 (cinco). Entretanto nos três grupos, as maiores médias de pressão intra-ocular foram observadas no dia 5. Este efeito também foi observado por Herring *et al.* (2004) em um estudo para determinar o efeito da administração oral de hidrocortisona na pressão intra-ocular de cães normotensos. A explicação para este aumento estatisticamente significativo nas médias das pressões intra-oculares de todos os grupos não é conhecida. A variação diurna fisiológica da pressão intra-ocular não pode ser implicada na tentativa de esclarecimento sobre este fato, uma vez que todas as medições foram realizadas no mesmo horário. Uma possível variação sazonal da pressão intra-ocular citado por Herring *et al.* (2004) também não pode ser aqui implicado, devido ao curto período (5 dias) utilizado neste experimento.

Com as informações coletadas na revisão de literatura, teorizava-se que a administração de antiinflamatórios traria como consequência a hipertensão ocular. Entretanto neste experimento, o uso por via oral, tanto do meloxicam no regime de administração de 0,2 mg/Kg no primeiro dia e 0,1 mg/Kg nos quatro dias subsequentes, a cada 24 horas quanto da prednisona no regime de administração de 1,0 mg/Kg a cada 24 horas durante 5 dias, não foi capaz de causar hipertensão intra-ocular nos cães.

Em relação à prednisona, sabe-se que a incidência de hipertensão associada ao uso de corticóide em humanos por via sistêmica é pequena (JOHNSON *et al.*, 1997). Além da via de administração, outros fatores também são importantes no aparecimento da hipertensão ocular e do glaucoma, como dosagem, frequência diária, duração do tratamento e potência do corticóide utilizado. Renfro & Snow (1992) e Johnson *et al.*, (1997) citam também a pré-existência do glaucoma como fator para observação do aumento da pressão com o uso de corticóide. De fato, Gelatt & Mackay (1998b) observaram aumento da pressão intra-ocular com o uso tópico de corticóide em cães da raça beagle com diagnóstico prévio de glaucoma.

Em relação ao meloxicam, de acordo com Ricketts *et al.* (1998) e Alencar *et al.* (2003) este antiinflamatório não-esteroidal não possui uma maior seletividade para COX-2 em cães. Portanto a ausência do fenômeno de hipertensão ocular pode ser o resultado desta pouca seletividade na inibição desta isoenzima presente nos tecidos oculares. A escolha da administração do meloxicam, por via oral nesta dosagem e duração do tratamento, também pode ter influência na resposta na pressão intra-ocular, todavia, como já citado, a falta de publicações sobre este assunto dificulta a discussão.

O fato de não ter sido observado hipertensão ocular com o uso do meloxicam ou da prednisona não exclui a possibilidade de observação do fenômeno hipertensivo com a utilização de outro regime de administração, dosagem e duração do tratamento.

6 CONCLUSÕES

O uso do meloxicam por via oral a cada 24 horas na dosagem de 0,2 mg/Kg no primeiro dia e 0,1 mg/Kg nos quatro dias subseqüentes não causa hipertensão intra-ocular em cães da raça beagle.

O uso da prednisona por via oral a cada 24 horas na dosagem de 1,0 mg/Kg durante 5 dias não causa hipertensão intra-ocular em cães da raça beagle.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEL, S. R.; SORENSEN, S. J. **Eye Disorders**. Disponível em: <<http://connection.lww.com/Products/koda-kimble/TOC.asp>> Acesso em 14 de abril de 2005.

ALENCAR, M. M. A.; PINTO, M. T.; OLIVEIRA, D. M.; PESSOA, A. W. P.; CÂNDIDO, I. A.; VIRGÍNIO, C. G.; COELHO, H. S. M.; ROCHA, M. F. G. margem de Segurança do Meloxicam Em Cães: Efeitos Deletérios nas Células Sanguíneas e Trato Gastrintestinal. **Ciência Rural**, v.33, n.3, p. 525-32, 2003.

ALM, A. Prostaglandin Derivates as Ocular Hypotensive Agentes. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 17, n. 3, p. 291-312, 1998.

ARMALY, M. F. Statistical Attributes of the Steroid Hypertensive Response in the Clinically Normal Eye I. The Demonstration of Three Levels of Response. **Investigative Ophthalmology**, v.4, n.2, p.187-97, 1965.

BAZAN, N. G.; ALLAN, G. Signal Transduction and Gene Expression in the Eye: A Contemporary View of the Pro-Inflammatory, Anti-Inflammatory and Modulatory Roles of Prostaglandins and Other Bioactive Lipids. **Survey of Ophthalmology**, v.41, n.2, p. s23-s34, 1997.

BARRIE, K. P.; GUM, G. G.; SAMUELSON, D. A.; GELATT, K. N. Quantitation of Uveoscleral Outflow in Normotensive and Glaucomatous Beagles by ³H-labeled Dextran. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n.1, p. 84-8, 1985a.

BARRIE, K. P.; GUM, G. G.; SAMUELSON, D. A.; GELATT, K. N. Morphologic Studies of Uveoscleral Outflow in Normotensive and Glaucomatous Beagles With Fluorescein-labeled Dextran. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n.1, p. 89-97, 1985b.

BEDFORD, P. G. C. The Aetiology of Canine Glaucoma. **The Veterinary Record**, v. 107, n. 4, p. 76-82, 1980.

BITO, LAZZLO Z. A New Approach to the Medical Management of Glaucoma, From the Bench to the Clinic, and Beyond. **Investigate Ophthalmology & Visual Science**, v.42, n.6, p.1126-33, 2001.

BROOKES, J. L. Steroid Response in Children. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 33, n. 3, p. 229-30, 2005.

BROSS-SORIANO, D.; HANENBERG-MILVER, C.; SCHIMELMITZ-IDI, J.; ARRIETA-GOMEZ, J. R.; DEL TORO, R. A.; BRAVO-ESCOBAR, G. Effects of Three Nasal Topical Steroids In The Intraocular Pressure Compartment. **Archives Of Otolaryngology-Head & Neck Surgery**, v.130, n.2 , p. 187-91, 2004.

BRUBAKER, R. F. Targeting Outflow Facility in Glaucoma Management. **Survey of Ophthalmology**, v. 48, n. 1, p. S17-S20, 2003.

CARLSSON, A. M.; CHAUHAN, B. C.; LEE, A. LEBLANC, R. The Effect of Brimonidine Tartrate on Retinal Blood Flow in Patients With Ocular Hypertension. **American Journal of**

Ophthalmology, v.129, n.3, p. 297-301, 2000.

CHAHORY, S.; CLERC, B.; GUEZ, J.; SANAA, M. Intraocular Pressure Development After Cataract Surgery: A Prospective Study In 50 Dogs (1998-2000). **Veterinary Ophthalmology**, v.6, n.2, p.105-112, 2003.

CHAN, H. H. L.; BROWN, B. Pilot Study of the Electroretinogram in Ocular Hypertension. **British Journal of Ophthalmology**, v.84, n.10, p. 1147-53, 2000.

CHEN, C. L.; GELATT, K. N.; GUM, G. G. Serum Hydrocortisone (Cortisol) Values in Glaucomatous and Normotensive Beagles. **American Journal of Veterinary Research**, v. 41, n. 9, p.1516-1518, 1980.

COSTA, R. M. S.; VELASCO, T. R.; COSTA, L. S.; RODRIGUES, M. L. V. Eficácia da Associação de Métodos Diagnósticos no Rastreamento do Glaucoma. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.67, n.1, p.37-41, 2004.

COULTER, D. B.; SCHMIDT, G. M. Sentidos Especiais I: Visão. In: SWENSON, M. J.; REECE, W. O. **Dukes. Fisiologia dos Animais Domésticos**. Rio de Janeiro:Guanabara-Koogan, 11º ed, 1996, p. 724-740.

COVELL, LESTER, L. Glaucoma Induced by Systemic Steroid Theraopy. **American Journal of Ophthalmology**, v.45, n.1, p.108-109, 1958.

CVENKEL, B. Retinal Thickness at the Posterior Pole in Glaucoma and Ocular Hypertension. **Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v.242, n.11, p. 920-925, 2004.

DE NATALE, R.; DRAGHI, E.; DORIGO, M.T. How prostaglandins Have Chenaged The Medical Approach To Glaucoma And Its Costs: An Observational Study Of 2228 Patients Treated With Glaucoma Medications. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v.82, n.4, p.393-396, 2004.

DENEUCHE, A. J.; DUFAYET, D.; GOBY, L.; FAYOLLE, P.; DESBOIS, C. Analgesic Comparison of Meloxicam or Ketoprofen for Orthopedic Surgery in Dogs. **Veterinary Surgery**, v. 33,n.6, p. 650-60, 2004.

FRESNO, L.; MOLL, J.; PEÑALBA, B.; ESPADA, Y.; ANDALUZ, A.; PRANDI, D.; GOPEGUI, R. R.; GARCIA, F.; Effects of Preoperative Administration of Meloxicam on Whole Blood Platelet Aggregation, Buccal Mucosal Bleeding Time, and Haematological Índices in Dogs Undergoing Elective Ovariohysterectomy. **The Veterinary Journal**, v. 170, n. 1, p. 138-40, 2005.

FORTUNE, B.; BUI, B. V.; MORRISON, J. C.; JOHNSON, E. C.; DONG, J.; CEPURNA, W. O.; JIA, L.; BARBER, S.; CIOFFI, G. A. Selective Ganglion Cell Functional Loss in Rats With Experimental Glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.45, n.6, p. 1854-62, 2004.

GELLAT, K. N. **Manual de Oftalmologia Veterinária**, Barueri:Manole, 1ºed, 2003. 594 p.

GELATT, K. N.; GUM, G. G. Inheritance of Primary Glaucoma in the Beagle. **American Journal of Veterinary Research**, v. 42, n. 10, p. 1691-1693, 1981.

GELATT, K. N.; GUM, G. G.; BARRIE, K. P.; WILLIAMS, W. W. Diurnal Variations in Intraocular Pressure in Normotensive and Glaucomatous Beagles. **Glaucoma**, v. 3, p.21-24, 1981.

GELATT, K. N. & MacKAY, E. O. Distribution of Intraocular Pressure in Dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.1, n. 2-3, p. 109-114, 1998.

GELATT, K. N. & MacKAY, E. O. The Ocular Hypertensive Effects of Topical 0,1% Dexamethasone in Beagles With Inherited Glaucoma. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v.14, n.1, p.57-66, 1998.

GELATT, K. N. & MacKAY, E. O. Prevalence of the Breed-related Glaucomas in Pure-bred Dogs in North America. **Veterinary Ophthalmology**, v.7, n.2, p. 97-111, 2004.

GEROMETTA, R.; PODOS, S. M.; CANDIA, O. A.; WU, B.; MALGOR, L. A.; MITTAG, T.; DANIAS, J. Steroid-Induced Ocular Hypertension in Normal Cattle. **Archives of Ophthalmology**, v. 122, n. 10, p.1492-1497, 2004.

GHOSH, S.; HERNANDO, N.; MARTÍN-ALONSO, J. M.; MARTIN-VASALLO, P.; COCA-PRADOS, M. Expression of Multiple Na⁺, K⁺-ATPase Genes Reveals a Gradient of Isoforms Along the Nonpigmented Ciliary Epithelium: Functional Implications In Aqueous Humor Secretion. **Journal of Cellular Physiology**, v. 149, n.2, p. 184-194, 1991.

GIERSE, J. K.; HAUSER, S. D.; CREELY, D. P.; KOBOLDT, C.; RANGWALA, S. H.; ISAKSON, P. C.; SEIBERT, K. Expression and Selective Inhibition of the Constitutive and Inducible Forms of Human Cyclo-oxygenase. **Biochemical Journal**, v. 305, n.2, p. 479-84, 1995.

GIULIANO, E. A. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs In Veterinary Ophthalmology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal**, v.34, n.3, p. 707-23, 2004.

GOLDBERG, I. Relationship Between Intraocular Pressure and Preservation of Visual Field in Glaucoma. **Survey of Ophthalmology**, v.48, n.1, p. s3-7, 2003.

GUO, L.; MOSS, S. E.; ALEXANDER, R. A.; ALI, R. R.; FITZKE, F. W.; CORDEIRO, M. F. Retinal Ganglion Cell Apoptosis in Glaucoma Is Related to Intraocular Pressure and IOP-Induced Effects on Extracellular Matrix. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.46, n. 1, p. 175-182, 2005.

GUVEN, D.; KARAKURT, A.; SABAN, E.; HASIRIPI, H. The Effect of Latanoprost on Aqueous Humor PGF_{2α} Levels in Glaucoma Patients. **International Ophthalmology**, v.23, n.2, p.91-96, 1999.

HASHIMOTO, M.; SILVA, M. R. B. M.; NETO, F. J. T. Efeito de Drogas Utilizadas no Tratamento de Hipertensão Arterial Sistêmica Sobre a Pressão Intra-Ocular: Estudo Experimental no Cão. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.65, n.2, p.229-33, 2002.

HEAT, G. **Ocular Therapeutic Case Studies: Medical Management of Glaucoma.** *Optometry Today*, 2002, 6 p. Disponível em: <http://www.optometry.co.uk/files/afc0987a3c71c842159bb92a95f4634c_heath20020726.pdf>. Acesso em: 04 de maio de 2006.

HERRING, I. P.; HERRING, E. S.; WARD, D. L. Effect of Orally Administered Hydrocortisone on Intraocular Pressure in Nonglaucomatous Dogs. **Veterinary Ophthalmology**, v.7, n.6, p. 381-4, 2004.

JERICÓ, M. M. Antiinflamatórios Esteroidais. In: SPINOSA, HELENICE SOUZA; GÓRNIK, SILVANA MARTHA; BERNARDI, MARIA MARTHA. **Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária**. 2º edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan S.A., 1999. Cap 22, p.227-237.

JOHNSON, D.; GOTTANKA, J.; FLUGEL, C.; HOFFMAN, F.; FUTA, R.; LUTJEN-DRECOLL, E. Ultrastructural Changes in the Trabecular Meshwork of Human Eyes Treated With Corticosteroids. **Archives Of Ophthalmology**, v.115, n.3, p.375-383, 1997.

JONAS, J. B.; HUSCHLE, O.; KONISZEWSKI, G.; BUCHFELDER, M.; FAHLBUSCH, R. Intraocular Pressure In Patients With Cushing's Disease. **Graefe's Archive For Clinical And Experimental Ophthalmology**, v.228, p.407-409, 1990.

KASS, M. A.; HEUER, D. K.; HIGGINBOTHAM, E. J.; JOHNSON, C. A.; KELTNER, J. L.; MILLER, J. P.; PARRISH II, R. K.; WILSON, M. R.; GORDON, M. O. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. **Archives Of Ophthalmology**, v. 120, n. 6, p. 701-13, 2002.

LAM, D. C.; FAN, D. S.; NG, J. S.; YU, C. B.; WONG, C. Y.; CHEUNG, A. Y. Ocular Hypertensive And Anti-Inflammatory Respondes To Different Dosages Of Topical Dexamethasone in Children: A randomized Trial. **Clinical And Experimental Ophthalmology**, v.33, n.3, p.252-258, 2005.

LANGMAN, M. J. S.; LANCASHIRE, R. J.; CHENG, K. K.; STEWART, P. M. Systemic Hypertension And Glaucoma: Mechanisms In Common And Co-Occurrence. **British Journal Of Ophthalmology**, v.89, n.8, p.960-963, 2005.

LAURETTI, C. R.; LAURETTI FILHO, A. Glaucomas. **Medicina Ribeirão Preto**, vol.30, p. 56-65, 1997.

LESKE, M. C.; HEIJL, A.; HUSSEIN, M.; BENGTSSON, B.; HYMAN, L.; KOMAROFF, E. Factors for Glaucoma Progression and the Effect of Treatment. The Early Manifest Glaucoma Trial. **Archives Of Ophthalmology**, v. 121, n. 1, p. 48-56, 2003.

LIU, C. J.; CHOU, Y.; CHOU, J. C.; CHIOU, H.; CHIANG, S.; LIU, J. Retrobulbar Haemodynamic Changes Studied By Colour Doppler Imaging In Glaucoma. **Eye**, v.11, n.6, p.818-826, 1997.

LIU, J. H. K.; SIT, A. J.; WEINREB, R. N. Variation of 24-Hour Intraocular Pressure in Healthy Individuals: Right Eye Versus Left Eye. **Ophthalmology**, v. 112, n. 10, p. 1670-5,

2005.

MCADAM, B. F.; CASTELLA-LAWSON, F.; MARDINI, I. A.; KAPOO, S.; LAWSON, J. A.; FITZGERALD, G. A. Systemic Biosynthesis of Prostacyclin by Cyclooxygenase (COX)-2: The Human Pharmacology of a Selective Inhibitor of COX-2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol.96, n.1, p.272-77, 1999.

MAGACHO, L.; MARCONDES, A. M.; COSTA, V. P. Discriminação entre olhos normais e glaucomatosos mediante polarimetria de varredura a laser. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 67, n.2, p. 249-54, 2004.

MAIHOFNER, C.; SCHLOTZER-SCHREHARDT, U.; GUHRING, H.; ZEIHOFER, H. U.; NAUMANN, G. O. H.; PAHL, A.; MARDIN, C.; TAMM, E. R.; BRUNE, K. Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 in Normal and Glaucomatous Human Eyes. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.42, n.11, p.2616-24, 2001.

MARK, HARRY H. Aqueous Humor Dynamics and the iris. **Medical Hypotheses**, v. 60, n.3, p. 305-308, 2003.

MEDEIROS, FELIPE A.; WEINREB, ROBERT N.; SAMPLE, PAMELA A.; GOMI, CINTIA F.; BOWD, CHRISTOPHER, CROWSTON, JONATHAN G.; ZANGWILL, LINDA M. Validation of a Predictive Model to Estimate the Risk of Conversion From Ocular Hypertension to Glaucoma. **Archives Of Ophthalmology**, v.123, n.10, p. 1351-60, 2005.

MILLER, PAUL E. **Glaucoma: Diagnosis and Therapy**. The 25th Annual Waltham/OSU Symposium, Small Animal Ophthalmology, 2001, 14 p. Disponível em: <<http://www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00522.pdf>>. Acesso em: 22 de janeiro de 2006

MITCHELL, P.; LEE, A. J.; WANG, J. J.; ROCHTCHINA, E. Intraocular Pressure Over The Clinical Range Of Blood Pressure: Blue Mountains Eye Study Findings. **American Journal of Ophthalmology**, v.140, n.1, p.131-2, 2005.

MONTEIRO, J. V. **Glaucoma**. Universo Virtual. A revista da Oftalmologia. 2002. Disponível em: <http://www.universovisual.com.br/publisher/preview.php?edicao=1102&id_mat=183>. Acesso em: 03 de abril de 2006.

MONTOYA, L.; AMBROS, L.; KREIL, V.; BONAFINE, R.; ALBARELLOS, G.; HALLU, R.; SORACI, A. A Pharmacokinetic Comparison of Meloxicam and Ketoprofen Following Oral Administration to Healthy Dogs. **Veterinary Research Communications**, v.28, n.5, p.415-28, 2004.

NILSSON, S. F. E. The Uveoscleral Outflow Routes. **Eye**, v. 11, n.2, p. 149-154, 1997.

NOURI-MAHDAVI, KOUROS; HOFFMAN, DOUGLAS; COLEMAN, ANNE L.; LIU, GANG; LI, GANG; GAASTERLAND, DOUGLAS; CAPRIOLI, JOSEPH. Predictive Factors for Glaucomatous Visual Field Progression in the Advanced Glaucoma Intervention

Study. **Ophthalmology**, v.111, n.9, p. 1627-35, 2004.

OFRI, R.; DAWSON, W. W.; FOLI, K.; GELATT, K. N. Chronic Ocular Hypertension Alters Local Retinal Responsiveness. **British Journal of Ophthalmology**, v.77, n.8, p.502-508, 1993.

RAIT, J. L. Management of Ocular Hypertension and Primary Open Angle Glaucoma. **Clinical and experimental Optometry**, v. 83, n. 3, p. 136-44, 2000.

RAIZMAN, M. Corticosteroid Therapy of Eye Disease. Fifty Years Later. **Archives of Ophthalmology**, v.114, n.8, p.1000-1, 1996.

RENFRO, L.; SNOW, J. S. Ocular Effects of Topical and Systemic Steroids. **Dermatologic Clinics**, v. 10, n. 3, p. 505-12, 1992.

RICHTER, M.; KRAUSS, A. H. P.; WOODWARD, D. F.; LUTJEN-DRECOLL, E. Morphological Changes in the Anterior Eye Segment After Long-Term Treatment With Different Receptor Selective Prostaglandin Agonists and A Prostanoid. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 44, n. 10, p. 4419-26, 2003.

RICKETTS, A. P.; LUNDY, K. M.; SEIBEL, S. B. Evaluation of Selective Inhibition of Canine Cyclooxygenase 1 and 2 by Carprofen and Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. **American Journal Of veterinary Research**, v.59, n.11, p, 1441-6, 1998.

RUIZ-EDERRA, J; VERKMAN, A. S. Mouse Model of Sustained Elevation In Intraocular Pressure Produced By Episcleral Vein Occlusion. **Experimental Eye Research**, v. 82, n. 5, p. 879-84, 2005.

RUTGEERTS, P. J. Review Article: The Limitations of Corticosteroid Therapy in Crohn's Disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 15, n. 10, p. 1515-25, 2001.

SAMUELSON, A. A.; GUM, G. G.; GELATT, K. N.; BARRIE, K. P. Aqueous outflow in the Beagle: Unconventional Outflow, Using Different-Sized Microspheres. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 1, p. 242-48, 1984.

SCHWARTZ, B.; TALUSAN, A. G. Spontaneous Trends In Ocular Pressure In Untreated Ocular Hypertension. **Archives Of Ophthalmology**, v.98, n.1, p.105-11, 1980.

SLATTER, D. **Fundamentos de Oftalmologia Veterinária**, São Paulo:Roca,1º ed, 2005. 686 p.

STREPPA, H. K.; JONES, C. J.; BUDSBERG, S. C. Cyclooxygenase selectivity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs In Canine Blood. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, n.1, p.91-94, 2002.

STROUX, A.; KORTH, M.; JUNEMANN, A.; JONAS, J. B.; HORN, F.; ZIEGLER, A.; MARTUS, P. A Statistical Model for the Evaluation of Sensory Tests in Glaucoma, Depending on Optic Disc Damage. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.44, n.7, p. 2879-84, 2003.

TASAKA, ANA CRISTINA. Antiinflamatórios Não-Esteroidais. In: SPINOSA, HELENICE SOUZA; GÓRNIK, SILVANA MARTHA; BERNARDI, MARIA MARTHA. **Farmacologia Aplicada À Medicina Veterinária**. 2º edição, Rio de Janeiro: Editora Guanabara-Koogan S.A., 1999. Cap 21, p.212-26.

TEIXEIRA, MARCELO WEINSTEIN. Dor em Pequenos Animais. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**, n 34, p. 31-41, 2005.

TINGEY, D.; BERNARD, L. M.; GRIMA, D. T.; MILLER, B.; LAM, A. Intraocular Pressure Control And Persistence On Treatment In Glaucoma And Ocular Hypertension. **Canadian Journal Of Ophthalmology**, v.40, n.2, p.161-9, 2005.

VAUGHAN, D.; RIORDAM-EVA, P. Glaucoma. In: VAUGHAN, D.; ASBURY, T.; RIORDAM-EVA, P. **Oftalmologia Geral**. 4º edição. São Paulo: Atheneu, 1997, cap. 11, p.208-225.

WANNMACHER, L. Inibidores Seletivos de Cicloxigenase-2 Revisitados Um Ano Depois. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**. v.2, n.2, p. 1-6, 2005.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Antiinflamatórios não-esteróides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. **Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados**. v.1, n.2, p. 1-6, 2004.

WEINREB, R. N.; TORIS, C. B.; GABELT, B. T.; LINDSEY, J. D.; KAUFMAN, P. L. Effects Of Prostaglandins On The Aqueous Humor Outflow Pathways. **Survey Of Ophthalmology**, v.47, n.1, p. S53-64, 2002.

WILLIS, A. M.; DIEHL, K. A.; ROBBIN, T. E. Advances in Topical Glaucoma Therapy. **Veterinary Ophthalmology**, v.5, n.1, p.9-17, 2002.

WILSON, J. E.; CHANDRASEKHARAN, N. V.; WESTOVER, K. D.; EAGER, K. B.; SIMMONS, D. L. Determination of Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 Isozymes In Canine Tissues and Their Differential Sensitivity to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **American Journal of Veterinary Research**, v.65, n.6, p.810-18, 2004.

ZHAN, G. L.; MIRANDA, O. C.; BITO, L. Z. Steroid glaucoma: corticosteroid-induced ocular hypertension in cats. **Experimental Eye Research**, v.54, n.2, p. 211-8, 1992.

ZHAO, X.; PEARSON, K. E.; STEPHAN, D.A.; RUSSELL, P. Effects of Prostaglandin Analogues on Human Ciliary Muscle and Trabecular Meshwork Cells. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v.44, n.5, p.1945-52, 2003.

ANEXOS

Anexo I: Principais Classes de Drogas Disponíveis para o Tratamento Medicamentoso da Hipertensão Ocular e do Glaucoma

Anexo II: Distribuição dos Animais Entre os Grupos A, B E C

Anexo III: Valores De Pressão Intra-Ocular Dos Olhos Direito E Esquerdo Dos 28 Cães (Grupos A, B E C) Aferidos Nas Horas 8 E 16 Nos Dias 0 (Zero) E 5 (Cinco)

ANEXO I: PRINCIPAIS CLASSES DE DROGAS DISPONÍVEIS PARA O TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA HIPERTENSÃO OCULAR E DO GLAUCOMA

1 Colinérgicos

Os agentes colinérgicos mióticos, como pilocarpina tornaram-se menos populares com a introdução de novas drogas com menos efeitos colaterais (RAIT, 2000).

Os agentes colinérgicos estimulam a contração do músculo ciliar e abre espaço entre os feixes da malha trabecular, o que melhora a drenagem do olho (RAIT, 2000). Sendo assim a pilocarpina aumenta a drenagem pela via sensível à pressão (BRUBAKER, 2003).

Produzem visão ofuscada pela constrição pupilar e dor na frente associado a miopia pela contração crônica do músculo ciliar (RAIT, 2000). A pilocarpina pode ser utilizada na concentração de 2 ou 4% , a cada 12 horas (RAIT, 2000).

2 Antagonistas beta-adrenérgicos

Os colírios antagonistas beta-adrenérgicos suprimem a produção de humor aquoso pelo corpo ciliar, mas nem sempre são satisfatórios na diminuição da pressão intra-ocular em níveis “alvo” quando utilizados unicamente (RAIT, 2000).

Além disso, algumas drogas deste grupo, como o timolol, são absorvidas em pequena quantidade sistemicamente podendo os pacientes apresentar sérios efeitos colaterais cardíacos e vasculares (RAIT, 2000). A estimulação dos receptores alfa-adrenérgicos, alfa-1 e alfa-2 resulta em taquicardia e dilatação bronquial, respectivamente (HEAT, 2002). O timolol, por ser beta-bloqueador não-seletivo (HEAT, 2002), pode apresentar sérios efeitos colaterais cardiopulmonares nos animais de menor peso corporal, além de diminuir a pressão sanguínea basal e batimentos cardíacos em cães anestesiados (WILLIS *et al.*,2002).

Ainda no grupo dos antagonistas beta-adrenérgicos, o betaxolol possui certa vantagem pelo seu efeito bloqueador dos canais de cálcio (apesar de um menor efeito hipotensor), que especula-se ser favorável no fluxo sanguíneo e no bloqueio do influxo de cálcio em neurônios degenerados que poderia levar à apoptose da células ganglionares da retina (RAIT, 2000).

3 Inibidores da anidrase carbônica

As drogas inibidoras da anidrase carbônica têm sido utilizadas no tratamento do glaucoma há aproximadamente 50 anos (RAIT, 2000).

A enzima anidrase carbônica faz parte da bomba redox do corpo ciliar que carrega bicarbonato e secreção aquosa para o interior da câmara posterior do olho (RAIT, 2000).

A acetazolamida, inibidor da anidrase carbônica com via de administração oral reduz a pressão intra-ocular em 25 a 30% em pacientes humanos, mas apresenta como efeitos colaterais, inibição da anidrase carbônica renal, acidose metabólica e depleção de sódio e potássio, além de mal-estar, alterações mentais como confusão e depressão e reações alérgicas (RAIT, 2000). O aparecimento destes efeitos colaterais levou os pesquisadores ao desenvolvimento de inibidores da anidrase carbônica tópicos oculares (RAIT, 2000).

A dorzolamida e a brinzolamida são drogas inibidoras da enzima anidrase carbônica, atuando por alterar a posição da histidina-64 no sítio ativo da enzima ao se encaixarem no átomo de zinco coordenado a histidina; Este átomo metálico coordena a ligação de uma molécula de H₂O que posteriormente irá reagir com o CO₂ para formar o H₂CO₃ e a droga então impede a ligação da água à enzima (WILLIS *et al.*,2002).

A terapia em curto prazo utilizando tanto a dorzolamida quando a brinzolamida em

cães normotensos mostrou que estas drogas são efetivas na diminuição da pressão intra-ocular quando utilizadas em um regime de administração da droga a cada oito horas (WILLIS *et al.*,2002). A dorzolamida reduz a pressão intra-ocular em até 15% e atua muito bem em combinação a drogas antagonistas beta-adrenérgicas (RAIT, 2000). A dorzolamida instilada a cada oito ou 12 horas durante um curto período de tratamento mostrou um decréscimo significativo da pressão intra-ocular em cães da raça beagle portadores de glaucoma (WILLIS *et al.*,2002). Em um estudo utilizando coelhos, o uso da dorzolamida e brinzolamida tópicos melhorou o fluxo sanguíneo ao disco óptico, indicando um potencial efeito vasodilatador local envolvendo a circulação do disco óptico (WILLIS *et al.*,2002).

Os cães tratados com dorzolamida podem apresentar blefarite, com melhora do quadro após suspensão do uso da medicação (WILLIS *et al.*,2002). A brinzolamida a 1,0% possui pH 7,5 o qual é mais fisiológico que o pH 5,6 apresentado pela dorzolamida a 2,0%, o que faz da brinzolamida uma droga inibidora da anidrase carbônica de primeira escolha para os cães (WILLIS *et al.*,2002).

A dorzolamida e a brinzolamida são indicadas nos casos de glaucoma primário e secundário em cães (WILLIS *et al.*,2002).

4 Agonistas alfa-adrenérgicos

As drogas alfa-agonistas mais recentes no mercado incluem a brimonidina e apraclonidina.

O sistema adrenérgico consiste dos receptores alfa₁, alfa₂, beta₁ e beta₂ e as drogas deste grupo de anti-glaucomatosos agem por reduzir a produção de humor aquoso pelo sistema beta-adrenérgico e aumentar a drenagem pela via uveoscleral através do sistema alfa-adrenérgico (HEAT, 200), este último efeito em menor intensidade quando comparado aos análogos de prostaglandinas (RAIT, 2000).

A apraclonidina, potente e seletivo α -2 agonista usado no manejo do glaucoma em humanos, atua por estimular os receptores α -2 do epitélio não-pigmentado do corpo ciliar e inibir (hipoteticamente) a atividade da adenilato ciclase, assim impedindo a conversão do ATP em AMP-cíclico e a produção de humor aquoso (WILLIS *et al.*,2002). Outro mecanismo especulado é a vasoconstrição das arteríoloas aferentes do corpo ciliar reduzindo assim a produção do humor aquoso (WILLIS *et al.*,2002). A apraclonidina pode ainda possuir efeito na via de drenagem uveoscleral (WILLIS *et al.*,2002). A avaliação da apraclonidina em cães normotensos reduziu a pressão intra-ocular após 8 horas de tratamento (WILLIS *et al.*,2002). Em um modelo experimental de glaucoma utilizando ratos, a apraclonidina foi efetiva na prevenção do aumento da pressão intra-ocular e na proteção das fibras do nervo óptico (WILLIS *et al.*,2002). O uso da apraclonidina em um estudo com cães causou redução dos batimentos cardíacos e midríase e devido ao seu efeito na redução da pressão sanguínea, deve ser usado com cautela em pacientes usuários de beta-bloqueadores (oftálmico ou sistêmico), agentes anti-hipertensivos e glicosídeos cardíacos (WILLIS *et al.*,2002). O uso da apraclonidina é contra-indicado em pacientes usuários de inibidores da MAO ou antidepressivos tricíclicos (WILLIS *et al.*,2002). A apraclonidina pode causar reação alérgica ocular (RAIT, 2000).

A brimonidina é um hipotensor ocular α -2 agonista que age na diminuição da produção do humor aquoso bem como no aumento da drenagem pela via uveoscleral através do seu uso por período prolongado (BRUBAKER, 2003) sendo utilizado no tratamento do glaucoma e da hipertensão ocular com a vantagem de não produzir efeito sobre o sistema nervoso central, hipotensão sistêmica, alergia ou irritação ocular como observados com o uso de outras drogas da mesma classe de drogas da brimonidina (CARLSSON *et al.*,2000). O uso tópico da brimonidina a 0,2% reduz a pressão intra-ocular em pacientes portadores de

hipertensão ocular, sem causar alteração no fluxo sanguíneo da retina e este é um fator importante se considerarmos a possibilidade de que o dano ao nervo óptico observado no glaucoma possa ser causado pela alteração do fluxo sanguíneo (CARLSSON *et al.*,2000). A brimonidina pode causar efeitos sistêmicos indesejáveis nos pacientes humanos, como sonolência e boca seca (RAIT, 2000).

5 Análogos de prostaglandina

Os prostanóides tópicos constituem uma nova classe de agentes hipotensores tópicos representantes do maior avanço na terapia antiglaucomatosa desde o lançamento do timolol (RAIT, 2000).

Nesta classe encontra-se o latanoprost, um análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$ reduz a pressão intra-ocular por aumentar a drenagem uveoescleral como consequência sobre seu efeito no relaxamento da musculatura ciliar e também por alterar ou remodelar a matriz extracelular do músculo ciliar levando ao decréscimo na resistência a drenagem do humor aquoso pela via uveoescleral (GUVEN *et al.*,1999; WEINREB *et al.*,2002; WILLIS *et al.*,2002), via de drenagem não-sensível à pressão (BRUBAKER, 2003).

A administração de análogo de prostaglandina durante o período de um ano em macacos mostrou um alargamento dos espaços intermusculares do corpo ciliar além de perda de componentes da matriz extracelular em regiões da malha trabecular, indicando uma possível ação também na via de drenagem convencional (RICHTER *et al.*,2003). Essa remodelagem da matriz extracelular acontece através da produção de metaloproteinase-1, -2, -3, -9 e plasmina (um ativador de metaloproteinase) e consequente redução na produção de fibronectina, laminina, hialuronano, e colágenos do tipo I, III e IV, componentes da matriz extracelular dentro do músculo ciliar, íris e esclera, causando então aumento do *turnover* e remodelagem da matriz extracelular (WEINREB *et al.*,2002; WILLIS *et al.*,2002). Essa remodelagem é similar àquela induzida pelo processo inflamatório sendo assim a $PGF_{2\alpha}$ pode ser considerada como um hormônio local mediador da resposta da via uveoescleral ao estímulo inflamatório (WEINREB *et al.*,2002). Mecanismos adicionais que podem contribuir para o aumento da drenagem pela via uveoescleral mediado por prostaglandina incluem o relaxamento do músculo ciliar, mudanças no formato das células, alterações no citoesqueleto e compactação da matriz extracelular em tecidos componentes da rota de drenagem uveoescleral (WEINREB *et al.*,2002).

O efeito hipotensor ocular do análogo de prostaglandina $F_{2\alpha}$ é ainda mais efetivo em humanos que em macacos (WEINREB *et al.*,2002).

Após administração tópica, o latanoprost é absorvido através da córnea e a pró-droga isopropil éster é rapidamente hidrolizada à ácido, sua forma ativa (WILLIS *et al.*,2002). A $PGF_{2\alpha}$ é rapidamente metabolizada a 15-ceto- $PGF_{2\alpha}$ através da 15-hidroxi PG desidrogenase e subsequentemente em 15-ceto-13,14-dihidro- $PGF_{2\alpha}$ através da Δ^{13} redutase (GUVEN *et al.*,1999).

A avaliação da ação da droga em cães mostrou grande eficácia na diminuição da pressão intra-ocular nos animais normotensos (WILLIS *et al.*,2002). O latanosprost, assim como outros análogos de prostaglandinas, possui um efeito dose-dependente na redução da pressão intra-ocular, e pacientes humanos que fizeram uso do latanoprost duas vezes ao dia apresentaram uma redução na diminuição da pressão, mesmo efeito observado com a administração da droga durante a manhã (melhores efeitos da droga são observados com seu uso à noite) (WILLIS *et al.*,2002).

O latanoprost possui seletividade superior para o receptor de prostaglandina do tipo F, não sendo assim observada a hiperemia conjuntival e nem os efeitos colaterais sensoriais corneanos (BITO *et al.*,2001). Entretanto o latanosprost causou hiperemia conjuntival quando

utilizados uma vez ao dia nos cães normotensos utilizados no estudo da eficácia do latanoprost na redução da pressão intra-ocular nesta espécie, e também miose sem observação de sinais de dor ocular, que se especula ser responsável pela drástica redução da pressão intra-ocular através da drenagem do humor aquoso também pela via primária, ou seja, o ângulo iridocorneal (WILLIS *et al.*,2002).

Ao contrário das prostaglandinas naturais que possuem afinidade para mais de um receptor prostanóide (ALM, 1998), o latanoprost é um agonista seletivo para o receptor FP com pouca afinidade para o receptor-EP₂ o qual está envolvido na quebra da barreira hemato-ocular (GUVEN *et al.*,1999). Por isso Guven et al. (1999) afirma que o uso do latanoprost aumenta a drenagem pela via uveoscleral, mas não causa reação inflamatória significativa, entretanto Willis *et al.* (2002) afirma que o latanoprost deve ser utilizado com cautela em pacientes que apresentam inflamação intra-ocular ativa ou outras desordens que possam predispor a quebra da barreira hemato-retiniana.

Em humanos o análogo de PGF_{2α} causa redução da pressão intra-ocular em 30 a 35% dos pacientes humanos, quando administrados somente uma vez ao dia, mas pode apresentar como efeitos adversos, leve hiperemia ou sensação de corpo estranho e escurecimento da íris (RAIT, 2000). O latanoprost a 0,005% deve ser usado no olho glaucomatoso uma vez ao dia (WILLIS *et al.*,2002).

Um maior efeito hipotensor tem sido observado com a combinação de latanoprost com outras medicações anti-glaucomatosas como antagonistas beta-adrenérgicos (maleato de timolol), agonistas alfa-adrenérgicos e inibidores de anidrase carbônica (dorzolamida) (WILLIS *et al.*,2002). Tingey *et al.* (2005) observaram, em pacientes humanos portadores de hipertensão ocular ou glaucoma, que a eficácia do tratamento e conseqüente manutenção na terapia era mais observada com o uso de latanoprost, associado ou não a agentes beta-bloqueadores em comparação à terapia baseada no uso de beta-bloqueadores associado a outros agentes hipotensores oculares.

O latanoprost fica indicado para o tratamento do glaucoma primário em cães (WILLIS *et al.*,2002) e hipertensão ocular (GUVEN *et al.*,1999; ZHAO *et al.*,2003), glaucoma de ângulo aberto (GUVEN *et al.*,1999) e glaucoma de ângulo fechado em humanos (WILLIS *et al.*,2002).

Quadro 1: Principais classes de drogas hipotensoras oculares e mecanismos de ação (HEAT, 2002; BRUBAKER, 2003).

Classe de Drogas	Medicação Representante	Ação
Beta-bloqueadores	Timolol	Diminuição da produção de humor aquoso
Mióticos	Pilocarpina	Aumento da drenagem trabecular por constrição da musculatura ciliar e abertura da malha trabecular
Alfa ₂ agonistas	Brimonidina	Redução da produção de humor aquoso e aumento da drenagem
Inibidores da anidrase carbônica	Dorzolamida	Redução da produção de humor aquoso
Análogos de prostaglandinas	Latanoprost	Aumento da drenagem pela via uveoscleral

Ainda, o uso de agentes hiperosmóticos sistêmicos, como manitol a 20% na dosagem de 7,5 mL/Kg de solução por 15 a 20 minutos, ajuda a reduzir a pressão intra-ocular, porém de maneira transitória (SLATTER, 2005).

ANEXO II: DISTRIBUIÇÃO DOS ANIMAIS ENTRE OS GRUPOS A, B E C

		Sexo	Idade	Peso (Kg)
Grupo A	1 ^a	fêmea	1 ano	10
	2 ^a	fêmea	1 ano	10
	3 ^a	fêmea	1 ano	10
	4 ^b	fêmea	1 ano	10
	5	macho	4 anos	12
	6 ^c	fêmea	8 meses	08
	7 ^c	fêmea	8 meses	08
	8 ^c	fêmea	8 meses	08
	9 ^d	macho	3 anos	12
	10 ^e	macho	3 anos	15
Grupo B	1 ^b	fêmea	1 ano	10
	2 ^e	fêmea	3 anos	10
	3	fêmea	2 anos	10
	4 ^f	fêmea	5 anos	10
	5 ^d	fêmea	3 anos	13
	6 ^c	macho	6 meses	12
	7 ^d	macho	3 anos	15
	8 ^c	macho	6 meses	14
	9 ^b	macho	1 ano	20
Grupo C	1 ^b	fêmea	1 ano	10
	2	fêmea	6 anos	10
	3	fêmea	3 anos	10
	4	fêmea	6 anos	10
	5 ^d	macho	3 anos	13
	6 ^d	macho	3 anos	15
	7 ^g	macho	3 anos	15
	8 ^f	macho	5 anos	20
	9 ^b	macho	1 ano	13

a: cães da mesma ninhada; progenitora: C2

b: cães da mesma ninhada

c: progenitora: C4

d: cães da mesma ninhada

e: cães da mesma ninhada

f: cães da mesma ninhada

g: progenitora: C

ANEXO III: VALORES DE PRESSÃO INTRA-OCULAR DOS OLHOS DIREITO E ESQUERDO DOS 28 CÃES (GRUPOS A, B E C) AFERIDOS NAS HORAS 8 E 16 NOS DIAS 0 (ZERO) E 5 (CINCO)

Animal	Dia 0				Dia 5				
	8h		16h		8h		16h		
	olho direito	olho esquerdo							
Grupo A	1	16	15	14	12	17	23	15	13
	2	17	15	14	13	20	18	13	17
	3	19	19	15	12	18	20	17	18
	4	17	17	15	12	21	19	18	16
	5	14	14	14	10	14	11	15	13
	6	16	19	18	19	21	21	15	19
	7	15	15	17	13	19	15	17	15
	8	15	17	11	13	18	14	17	15
	9	19	18	19	17	15	15	17	17
	10	18	18	15	16	17	18	15	14
Grupo B	1	15	17	18	17	17	17	20	19
	2	17	18	13	13	17	15	13	15
	3	18	17	16	12	18	14	17	14
	4	15	15	15	15	16	13	15	13
	5	17	16	17	16	19	17	15	13
	6	17	16	12	17	20	24	15	17
	7	13	12	14	13	20	15	16	17
	8	16	15	11	14	18	19	13	15
	9	16	17	16	19	19	17	15	16
Grupo C	1	18	17	12	14	20	21	14	13
	2	18	18	15	14	14	20	13	12
	3	17	16	16	14	21	21	20	17
	4	15	12	17	14	13	17	16	20
	5	15	15	13	12	16	17	15	17
	6	16	13	18	18	21	19	15	14
	7	17	21	19	18	14	17	17	15
	8	15	15	17	17	12	17	18	19
	9	17	16	19	14	18	19	17	13

