

# Uso simultâneo de acetil-cisteína e vitamina "C" na terapêutica das queimaduras corneanas por álcali\*

Samir Jacob Bechara<sup>1</sup>; Ibere Anselmo Garcia<sup>1</sup>; Edmund Kobinger<sup>2</sup>; Consuelo Junqueira Rodrigues<sup>3</sup>; Newton Kara José<sup>4</sup>; Jorge Alberto F. Caldeira<sup>5</sup>

## INTRODUÇÃO

As lesões por álcali diferenciam-se de outras agressões químicas da córnea pela gravidade e rapidez com que provocam danos e pelas complicações tardias que determinam.

A gravidade da lesão está relacionada com a concentração do agente agressor, o tempo de contato com o globo ocular, a extensão da queimadura e o pH da solução<sup>13</sup>. Acrescenta-se a isso que os ácalis apresentam rápida velocidade de penetração no olho, comprometendo o prognóstico.

Quanto à conduta imediata, é fundamental a irrigação abundante com água ou solução fisiológica, por tempo suficiente para que o papel de tornassol revele pH neutro<sup>11, 12, 13, 17, 19</sup>, ou, na prática, por 30 minutos.

Na conduta mediata, vários métodos terapêuticos têm sido preconizados, tais como:

- enxerto de mucosa<sup>1</sup>;
- ceratoplastia lamelar ou penetrante<sup>20</sup>;
- lentes de contato coladas<sup>7</sup>;
- lentes de contato hidrofílicas<sup>3</sup>;
- inibidores da colagenase<sup>2, 4, 18</sup>;
- ácido ascórbico<sup>8, 10, 15, 16</sup>;
- peritonmia límbica<sup>6, 9</sup>.

Estudos sobre a patogenia das lesões corneanas por álcali têm demonstrado um balanço entre duas forças antagonistas: de um lado, a produção de colágeno por fibroblastos do estroma e, de outro, a liberação de enzimas proteolíticas, por polimorfonucleares e células epiteliais<sup>5, 13</sup>. A ocorrência ou não de úlcera dependeria, finalmente, de força predominante.

O objetivo deste estudo é avaliar o uso simultâneo da acetil-cisteína e vitamina "C" na terapêutica de queimaduras corneanas graves por álcali, a partir de possíveis efeitos sinérgicos, onde, simultaneamente, inibe-se a ação proteolítica de enzimas liberadas (acetil-cisteína) e estimula-se a produção de colágeno (Vitamina "C").

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados dez coelhos albinos, machos, pesando de 2 a 3 kg (20 olhos). A anestesia foi obtida com pentobarbital sódico endovenoso (Nembutal) e instilação tópica de proparacaina ("Anestalcon" 0,5% Alcon) em ambos os olhos.

Em cada olho, após provocar-se protopeste, foi aplicado um disco de papel de filtro Whatman n.º 41 (8 mm de diâmetro), imbebido em solução de NaOH 4 N no centro da córnea, por um período de 2 minutos, tomando-se cuidado para não envolver a córnea periférica, conjuntiva e pálpebras.

Logo após a execução da queimadura, foi feita irrigação com 10 ml de solução salina 0,85% e instiladas duas gotas de colírio de cloranfenicol.

No olho direito dos coelhos, instilaram-se colírios de acetil-cisteína a 10% e de vitamina "C" a 10%, na dosagem de uma gota, 4 vezes ao dia, tendo sido iniciado tratamento 48 horas após a queimadura.

Os 10 olhos restantes serviram de controle e receberam nos mesmos horários das medições anteriores, solução salina a 0,85%. Também foi instilada uma gota diária de colírio de Cloranfenicol 0,5% em cada um dos olhos.

Os olhos foram examinados diariamente, a fim de se avaliar a superfície corneana quanto à presença de ulceração, perfuração, vascularização e infecção.

O tratamento foi mantido por 8 semanas, após as quais os animais foram sacrificados, e os olhos enucleados. As córneas foram fixadas em formalina neutra a 10% e a seguir submetidas a cortes histológicos, utilizando-se a coloração pela hematoxilina-eosina.

## RESULTADOS

A incidência de úlceras (90%) e perfurações (10%) foi a mesma no grupo tratado e no grupo controle (tabelas I e II). Na maio-

\* Do Laboratório de Investigação em Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>1</sup> Médico Residente da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>2</sup> Médico Residente da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

<sup>3</sup> Médica Patologista.

<sup>4</sup> Professor Adjunto da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>5</sup> Professor Titular da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ria dos coelhos, observou-se ulceração, que, em média, aparecia na segunda semana (variando do 5.<sup>o</sup> ao 20.<sup>o</sup> dia), vindo a cicatrizar por volta da 4.<sup>a</sup> semana (do 13.<sup>o</sup> ao 30.<sup>o</sup> dia).

**TABELA I**  
Ocorrência de úlceras e sua duração em olhos de coelhos tratados com acetil-cisteína e vitamina C

Olho n.º	Úlcera	Dia de inicio da úlcera	Dia de cicatrização
1	+	20. <sup>o</sup>	30. <sup>o</sup>
3	+	8. <sup>o</sup>	20. <sup>o</sup>
5	+	14. <sup>o</sup>	perfurou-17. <sup>o</sup>
7	+	7. <sup>o</sup>	29. <sup>o</sup>
9	+	10. <sup>o</sup>	26. <sup>o</sup>
11	+	10. <sup>o</sup>	30. <sup>o</sup>
13	+	7. <sup>o</sup>	28. <sup>o</sup>
15	-	-	-
17	+	8. <sup>o</sup>	18. <sup>o</sup>
19	+	5. <sup>o</sup>	20. <sup>o</sup>

**TABELA II**  
Ocorrência de úlceras e sua duração em olhos controle

Olho n.º	Úlcera	Dia de inicio da úlcera	Dia de cicatrização
2	-	-	-
4	+	15. <sup>o</sup>	26. <sup>o</sup>
6	+	16. <sup>o</sup>	perfurou-19. <sup>o</sup>
8	+	11. <sup>o</sup>	22. <sup>o</sup>
10	+	7. <sup>o</sup>	23. <sup>o</sup>
12	+	10. <sup>o</sup>	25. <sup>o</sup>
14	+	10. <sup>o</sup>	30. <sup>o</sup>
16	+	7. <sup>o</sup>	30. <sup>o</sup>
18	+	10. <sup>o</sup>	25. <sup>o</sup>
20	+	10. <sup>o</sup>	19. <sup>o</sup>

Os olhos que não perfuraram apresentaram considerável grau de vascularização. Nenhum olho se infectou durante o experimento.

A análise histológica das córneas, no final das 8 semanas, não mostrou diferença significativa entre os olhos tratados e os não tratados. As úlceras corneanas cicatrizadas apresentavam, ao nível da camada epitelial, um grande número de leucócitos polimorfonucleares e discreta vascularização. Nas córneas não ulceradas, havia densidade menor de polimorfonucleares, ao passo que a vascularização era mais intensa. Ambos os grupos apresentavam estroma desorganizado, com alterações importantes no paralellismo das fibras colágenas.

## DISCUSSÃO

As queimaduras corneanas por ácali constituem uma das mais devastadoras emergências oculares. Apesar dos vários métodos terapêuticos propostos, ainda não existe um esquema definitivo e amplamente aceito para evitar complicações e perfurações corneanas. Todavia, entre os inúmeros experimentos constantes da literatura, destacam-se alguns de significado inegável.

O uso isolado de inibidores da colagenase e do ácido ascórbico na terapêutica das queimaduras corneanas por ácali de intensidade moderada tem sido estudado por vários autores, e sua eficácia experimentalmente provada. Brown e col., em 1969<sup>2</sup>, mostraram que as úlceras e perfurações corneanas foram evitadas em 80% dos olhos com queimaduras por ácali (NaOH 0,5 N, 30 segundos, córnea e esclera), pelo uso de inibidores da colagenase, como o EDTA e a cisteína, concluindo, assim, ser a ação da colagenase a causa dessas complicações. Após um ano, esse mesmo autor<sup>5</sup> apresentou provas complementares do papel da colagenase na produção de úlceras, quando, pela injeção de pequenas quantidades da enzima extraída de córneas queimadas por ácali, em córneas intactas, pôde produzir úlceras corneanas. Além disso, mostrou ser a enzima produzida por células do epitélio e do estroma. Ainda em 1970<sup>4</sup>, comparando o efeito terapêutico da cisteína, edetato de sódio, e de edetato de cálcio, concluiu ser a cisteína o mais eficaz inibidor da colagenase na prevenção de úlceras.

A ação terapêutica do ácido ascórbico foi estudada por Pfister e col.<sup>8</sup> que, em 1976, através do uso diário de 1,5 grama de ácido ascórbico subcutâneo, reduziu a incidência de ulcerações de 60% no grupo controle, para 22% no grupo tratado. Quando usada topicalmente numa concentração de 10%<sup>15</sup>, reduziu-se a incidência de ulcerações corneanas de 47,7% no grupo controle para 5,6% no grupo tratado. Em ambos os experimentos, a queimadura foi produzida expondo-se 12 mm da córnea ao NaOH 1%, durante 20 segundos. O autor considera que o mecanismo de ação do ácido ascórbico seria pelo incremento da produção de colágeno, uma vez que o processo de síntese do colágeno ao nível dos ribossomos, requer o ácido ascórbico como co-fator na hidroxilação da prolina.

Na presente pesquisa, a acetil-cisteína a 10% e o ácido ascórbico a 10%, quando usados topicalmente em queimaduras corneanas graves por ácali, não foram eficientes para prevenir a ocorrência de complicações.

Embora haja, na literatura, vários estudos sobre a ação da acetil-cisteína e da vitamina "C" em queimaduras corneanas por ácali, poucos são os que se preocuparam com as queimaduras graves. Pfister e col.<sup>14</sup>, ao associar a acetil-cisteína e a vitamina "C" no tratamento de queimaduras graves de córnea por ácali (NaOH 4 N, 12 mm, 45 segundos), verificaram que a incidência de ulcerações e/ou perfurações foi de 100% contra 75% nos controles; supreendentemente, a acetil-cisteína, o ácido ascórbico de forma isolada, apresentaram índice de ulcera-

ções de 81% e de 88%, respectivamente. Tais achados foram justificados pelo autor por se tratar de uma queimadura bastante grave. Por outro lado, Slansky e col.<sup>18</sup> anteriormente consideraram a acetil-cisteína e a cisteína eficazes para evitar úlceras de córnea em queimaduras graves por ácali (NaOH 4 N, 10 mm, 1 minuto).

Em nosso trabalho, lidando-se com queimaduras corneanas graves por ácali (NaOH 4 N, 8 mm, 2 minutos), verificamos que a incidência de úlceras e perfurações foi a mesma nos grupos tratado e controle, o que está de acordo com os achados de Pfister.

A razão desses resultados ainda não está clara, havendo algumas hipóteses:

- no caso do ácido ascórbico, devido à severidade da queimadura, haveria uma importante redução de fibroblastos na área queimada; como o mecanismo de ação do ácido ascórbico depende de produção de colágeno pelos fibroblastos, seu efeito estaria diminuído.
- quanto à acetil-cisteína, seu efeito estaria prejudicado pela extensa destruição dos elementos produtores de colágeno, bem como pela maior produção de collagenase por polimorfonucleares levados ao local pela intensa reação inflamatória.
- há que se ressaltar que, na presente pesquisa, a freqüência de instilações, de 4 vezes por dia, pode ter contribuído para os resultados negativos observados. Os trabalhos, em geral, utilizam-se de freqüências superiores a 10 instilações por dia.

Considerando-se o uso clínico de acetil-cisteína e vitamina "C" em queimaduras graves por ácali, devemos lembrar que os modelos animais não têm, necessariamente, aplicação direta em seres humanos e, rigorosamente, apenas um estudo clínico controlado poderá mostrar se tais achados são válidos para córneas humanas. De qualquer forma, já é bem estabelecida a eficácia desses agentes em queimaduras leves e moderadas.

#### RESUMO

Vinte olhos, divididos em dois grupos, submetidos a queimadura grave por ácali (2 minutos, 8 mm, NaOH 4N), foram tratados com ácido ascórbico a 10% associado à acetilcisteína a 20%, ou com solução salina normal.

Todos os olhos foram avaliados diariamente, e após 8 semanas de tratamento foi feito estudo histológico das córneas.

Em ambos os grupos, a incidência de ulcerações (90%) e perfurações (10%) corneanas foi a mesma, assim como o aspecto histológico.

Os resultados mostram que o uso simultâneo de ácido ascórbico a 10% e acetil-cisteína a 20% não tem efeito benéfico na evolução das queimaduras corneanas graves por ácali.

#### SUMMARY

Twenty severe alkali-burned eyes (2 minutes, 8 mm, 4N NaOH) divided into two groups, were subjected to topical treatment with 10% ascorbate together 20% acetylcysteine, or with normal saline solution.

The eyes were examined daily and after 8 weeks of treatment a histologic study of the corneas was carried out.

In both groups, the incidence of corneal ulcerations (90%) and perforations (10%) was the same, as well as the microscopic examination.

These results show that topical 10% ascorbate and 20% acetylcysteine have no favorable effect on the outcome of severe alkali-burned eyes.

#### REFERÉNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALLEN, P. — Mucous membrane grafts in chemical (eye) burns. Am. J. Ophthalmol., 55: 302-312, 1963.
- BROWN, S. I.; AKIYA, S. & WELLER, C. A. — Prevention of the ulcers of the alkali-burned cornea. Arch. Ophthalmol., 82: 95-97, 1969.
- BROWN, S. I.; TRAGAKIS, M. P. & PEARCE, D. B. — Treatment of the alkali-burned cornea. Am. J. Ophthalmol., 71: 316-320, 1972.
- BROWN, S. I. & WELLER, C. A. — Collagenase inhibitors in prevention of ulcers of alkali-burned cornea. Arch. Ophthalmol., 83: 352-353, 1970.
- BROWN, S. I.; WELLER, C. A. & AKIYA, S. — Pathogenesis of ulcers of the alkali-burned cornea. Arch. Ophthalmol., 83: 205, 1970.
- HOLLWICH, F. & HUISNANS, H. — On Passow's early operation in lime burns. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 153: 233, 1968.
- KENYON, K. R.; BERMAN, M.; ROSE, J. & GAGE, J. — Prevention of stromal ulceration in the alkali-burned rabbit cornea by glued-on contact lens. Evidence for the role of polymorphonuclear leukocyte in collagen degradation. Invest. Ophthalmol. Visual Sci., 18: 570-587, 1979.
- LEVINSON, R. A.; PATERSON, C. A. & PFISTER, R. R. — Ascorbic acid prevents corneal ulceration and perforation following experimental alkali burns. Invest. Ophthalmol., 15: 986-993, 1976.
- PASSOW, A. — Ambulant durchführbare fröhoperation bei Verätzungen des Auges Zur Behandlung und Verhütung Von Hornhautrubbungen und Neirosin. Klin. Monatsbl. Augenheilkd., 127: 129, 1955.
- PETROUTSOS, G. & POULIQUEN, Y. — Effect of ascorbic acid on ulceration in alkali burned corneas. Ophthalmic Res., 16: 185-189, 1984.
- PFISTER, R. R. — Chemical injuries of the eye. Ophthalmology, 90: 1246-1253, 1983.
- PFISTER, R. R. — Chemical corneal burns. Int. Ophthalmol. Clin., 24(2): 157-168, 1984.
- PFISTER, R. R. & KOSKI, J. — Alkali burns of the eye: pathophysiology and treatment. South Med. J., 75: 417-422, 1982.
- PFISTER, R. R.; NICOLARO, M. L. & PATERSON, C. A. — Sodium citrate reduces the incidence of corneal ulcerations and perforations in extreme alkali-burned eyes — acetylcysteine and ascorbate have no favorable effect. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 21: 486-490, 1981.
- PFISTER, R. R.; PATERSON, C. A. & HAYES, S. A. — Tropical ascorbate decreases the incidence of corneal ulceration after experimental alkali burns. Invest. Ophthalmol. Visual Sci., 17: 1019-1024, 1978.
- PFISTER, R. R.; PATERSON, C. A. & HAYES, S. A. — Effect of topical 10% ascorbate solution on established corneal ulcers after severe alkali burns. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 22: 382-385, 1982.
- REIM, M. & SCHMIDT-MARTEUS, F. W. — Behandlung von Verätzungen Klin. Mbl. Augenheilk., 181: 1-8, 1982.
- SLANSKY, H. H.; BERMAN, M. B.; DOHLMAN, C. H. & ROSE, J. — Cysteine and acetylcysteine in the prevention of corneal ulcerations. Ann. Ophthalmol., 2: 488-491, 1970.
- WRIGHT, P. — The chemically injured eye. Trans. Ophthalmol. Soc. U.K., 102: 85-87, 1982.
- ZAUBERMAN, H. & REFOJO, M. F. — Keratoplasty with glued-on lenses for alkali burns. Arch. Ophthalmol., 89: 46-48, 1973.