

Prostaglandinas: sua ação sobre a espessura corneana*

Walter Y. Takahashi ** & Teruo Tanishima ***

Desde que Ambache (1, 2) isolou a substância "irin" que possui uma potente ação sobre a musculatura lisa, muitos trabalhos tem sido realizados sobre o que posteriormente foi identificado como prostaglandinas (PG). Ela pode provocar o aparecimento de alterações características de inflamação ocular, tais como vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, miose e elevação da pressão intraocular (3, 4, 12).

Em trabalhos de cromatografia, Ambache e cols (5, 6) demonstraram que "irin" é constituído pela presença de prostaglandina E2 e F2 α . Posteriormente, foi isolado PGE1 e PGF2 α em íris de porcos (7).

Traumas mecânicos no globo ocular induzem sintomas característicos de inflamação ocular, mediados pelas PGs; trauma direto à íris, paracentese e fotocoagulação (2, 8, 9, 10, 11, 13). Em uveítes, PGs também são encontradas em altas concentrações, tais como crises glaucomatocicliticas (14, 26), doença de Behçet (15) e uveítes anteriores (16).

A síntese das PGs pode ser inibida por certas drogas, como o ácido acetil salicílico (11, 17), indometacina (18). Essas substâncias inibem a síntese das PGs a partir do ácido aracdônico (bloqueia a PG sintetase). PPP (fosfato de poly floretina) é antagonista das PGs (19), e está relacionado com as formas de peso moleculares.

A indometacina age inibindo a síntese da PG (18) e também inibe o transporte da PG para fora do globo ocular através do corpo ciliar (25) e suprimiu a atividade da desidrogenase (15) que inativa a PG. Portanto, a indometacina pode não prevenir as respostas oculares da PG, senão administrada previamente a uma cirurgia e impedir a sua produção (15).

Em recente trabalho, Mochizuki e cols (20) demonstraram que a instilação pré operatória de indometacina a 0,5% suprime a inflamação intraocular pós operatória, representada pela diminuição do número de células na câmara anterior, flare e resposta pupilar à aplicação tópica de atropina comparados ao controle. Sabese que a miose provocada pela prostaglandina é atropina resistente (15). Também chegaram a uma con-

clusão significativa: o aumento da espessura corneana foi muito menor nos pacientes submetidos a instilação de indometacina a 0,5%, pré-operatoriamente do que nos controles.

O propósito deste trabalho é verificar se as prostaglandinas tem algum efeito sobre o endotélio corneano, passível de ser detectado por variações da espessura corneana.

MATERIAL E MÉTODOS

Coelhos albinos com peso entre 2 e 3 kg foram sacrificados com uma super dose de Nembutal. Os olhos foram enucleados imediatamente após a morte dos coelhos e montados num sistema de perfusão com 2 câmaras, idealizado por Dikstein e Maurice (21, 22, fig. 1). A perfusão foi efetuada a 37°C, a 15 mmHg e a uma velocidade de 0027 ml/min., durante 8 horas. De hora em hora, a espessura corneana foi medida (5 medidas de cada vez, sendo utilizado somente a média) assim como fotografado o endotélio corneano com o microscópio especular. As medidas de espessura corneana foram submetidas a análise de regressão. A solução utilizada foi glutatona-bicarbonato Ringer (GBR) (23) e foi utilizada como controle. Prostaglandinas (PGE1, PGE2 e PGF2 α) foram diluídos a uma concentração de 1mg/ml em solução de GBR.

TABELA I
Composição química de GBR

Constituinte Químico	GBR (mM)
NaCl	118.4
KCl	4.7
CaCl ₂	3.3
MgSO ₄	2.5
KH ₂ PO ₄	1.2
MgCl ₂	—
NaHCO ₃	25.0
Glicose	5.0
Adenosina	0.5
Glutatina Reduzida	0.3
Acetato de NA	—
Citrato de NA	—
Lactato de NA	—
Osmolaridade (mOsm)	306
pH	7.4

* Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Escola de Medicina da Universidade de Tokyo.

** Médico-assistente do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da F.M.U.S.P.

*** Professor Adjunto do Departamento de Oftalmologia da Escola de Medicina da Universidade de Tokyo.

RESULTADOS

A composição química da solução de GBR encontra-se na tabela I.

Os resultados da perfusão corneana com GBR resultou em um aumento médio da espessura corneana de $0,78 \mu\text{m/h}$ (fig. 2). Perfusão corneana com PGF 2α resultou em aumento médio da espessura corneana de $0,64 \mu\text{g/h}$ (fig. 3) e aquelas córneas perfundidas com PGE1 e PGE2, resultaram em diminuição da espessura corneana de $-0,56 \mu\text{m/h}$ (fig. 4) e $-1,82 \mu\text{m/h}$ (fig. 5).

Não se conseguiu demonstrar diferença estatisticamente significativa entre as soluções contendo prostaglandinas e a solução GBR controle.

A figura 6 demonstra o aspecto do endotélio corneano sob microscopia especular, após 8 horas de perfusão com GBR, PGE1, PGE2, PGF 2α . Não se notam diferenças significativas entre as quatro figuras.

DISCUSSÃO

Os sintomas oculares provocados pelas PGs incluem miose, hiperemia, elevação da pressão intraocular e quebra da barreira hem-aquosa.

Hiperemia é encontrada após administração ou aumento da produção de PGs, induzidos por trauma direto à íris (2), foto-

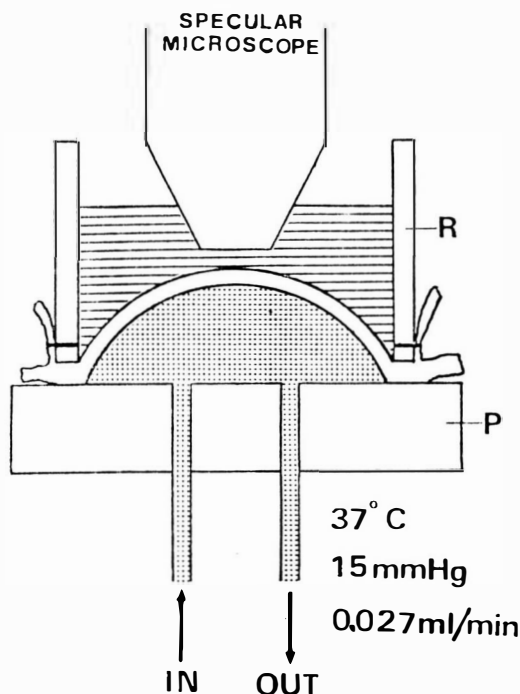


Fig. 1 — Diagrama da câmara de perfusão do microscópio especular, mostrando a córnea clampeada entre a base de plástico (P) e anel (R).

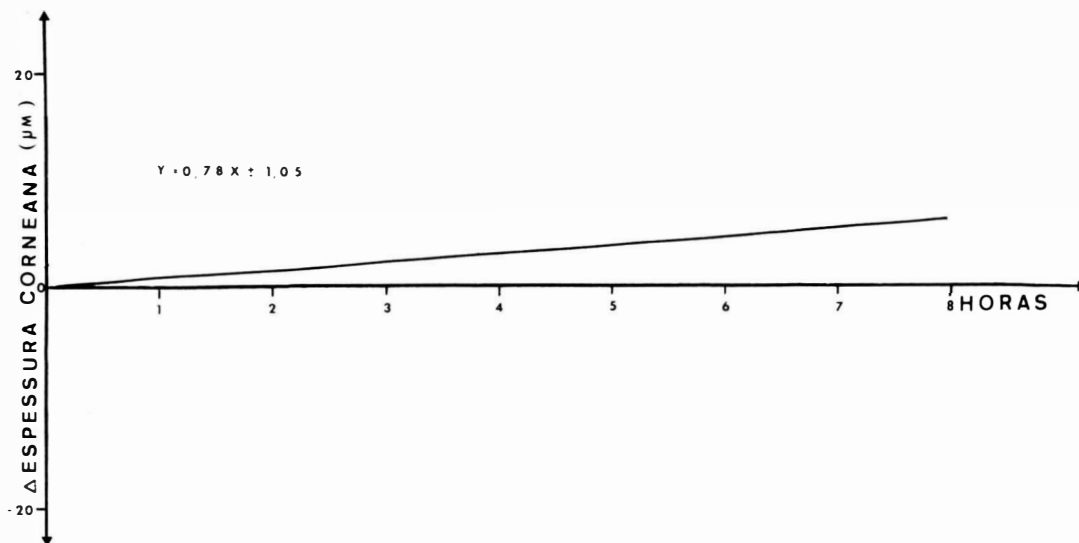


Fig. 2 — Alterações da espessura corneana durante perfusão "in vitro" com solução de GBR. A linha sólida é linha de regressão para taxa de aumento de espessura corneana. $n = 4$ $y = b.x \pm \text{S.E.M.}$

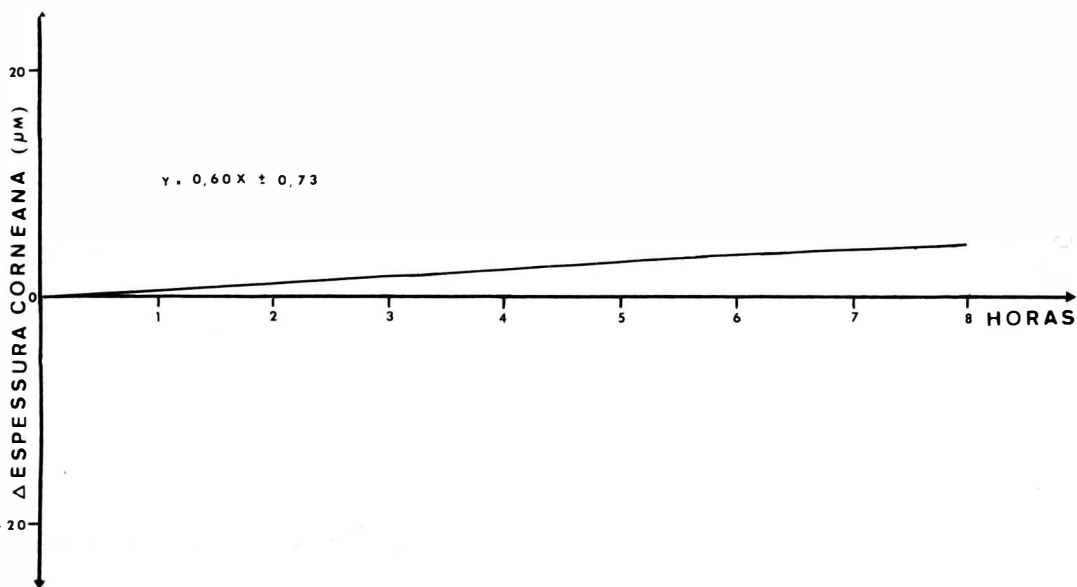


Fig. 3 — Alterações da espessura corneana durante perfusão "in vitro" com PG F2 α . A linha sólida é linha de regressão para taxa de aumento de espessura corneana. $n = 4$ $y = b.x \pm S.E.M.$

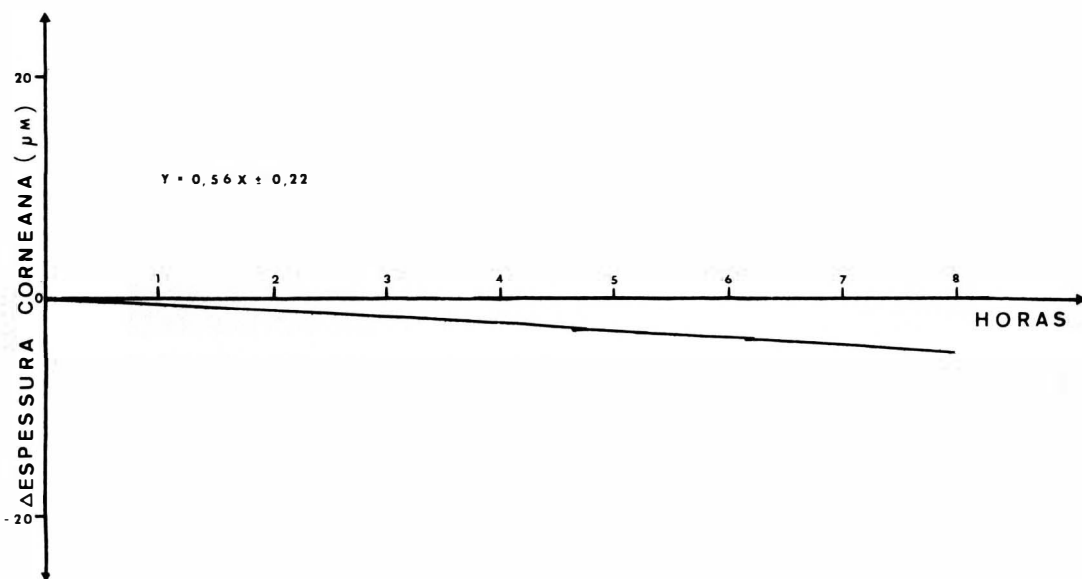


Fig. 4 — Alterações da espessura corneana durante perfusão "in vitro" com PGE1. A linha sólida é linha de regressão para taxa de aumento de espessura corneana. $n = 4$ $y = b.x \pm S.E.M.$

coagulação da íris (13), além de outras condições como uveíte anterior (16) e crises glaucomatociclíticas (14).

O mecanismo de aumento da pressão intraocular parece ser uma quebra de barreira hemo-aquosa por um aumento da per-

meabilidade vascular e consequente entrada de grandes quantidades de proteínas plasmáticas no humor aquoso (24).

Foi também demonstrado que a pressão capilar intraocular média aumenta, e portanto, também aumento da ultra filtração, e au-

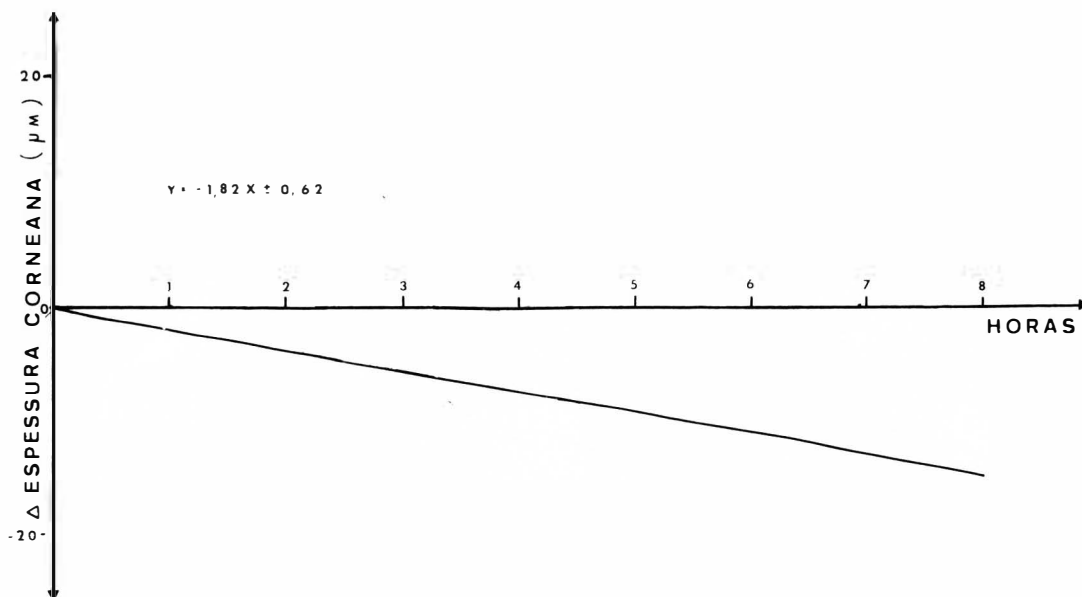


Fig. 5 — Alterações da espessura corneana durante perfusão "in vitro" com PGE_2 . A linha sólida é linha de regressão para taxa de aumento de espessura corneana. $n = 5$ $y = b.x \pm \text{S.E.M.}$

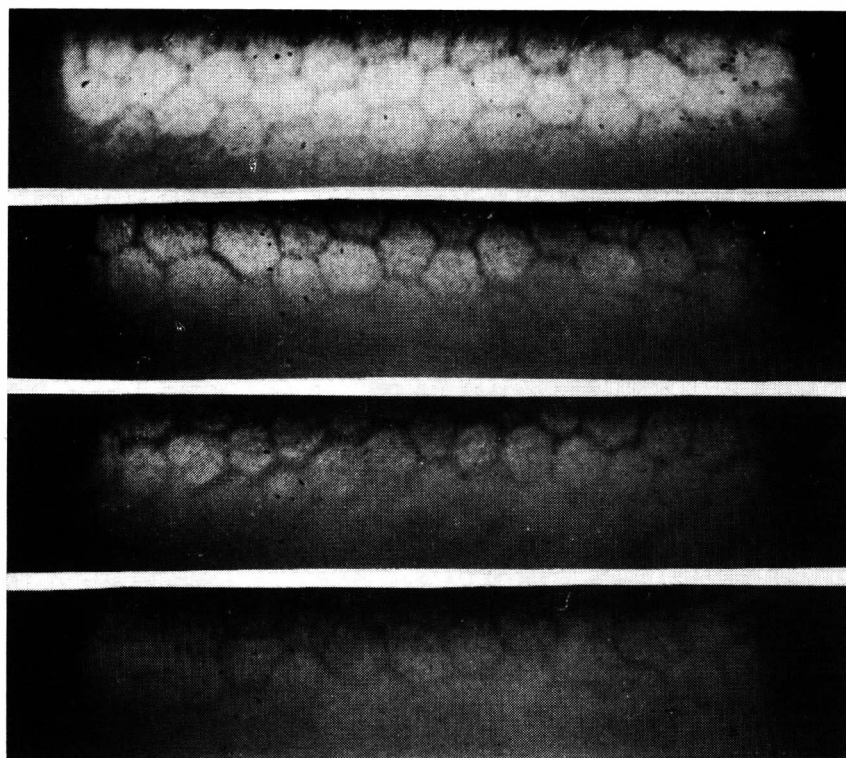


Fig. 6 — Fotografias especulares do endotélio de córneas de coelhos, após 8 horas de perfusão com GBR (ao alto), $\text{PGF}_{2\alpha}$ (2.ª foto de cima para baixo), PGE_1 (3.ª foto de cima para baixo) e PGE_2 (abaixo).

mento da facilidade de escoamento (pseudo facilidade) (12-26).

Nenhum trabalho foi publicado, ao nosso conhecimento, sobre a ação das PGs sobre o endotélio corneano.

Embora não se conheça nada a respeito da penetração das PGs nas células endoteliais da córnea, parece pouco provável que a diferença significativa de espessura cora a facotomia e tratados previamente com indometacina a 0,5% e aqueles do grupo controle, possa ser relacionada com a liberação de PGs, induzida pelo ato cirúrgico.

RESUMO

O endotélio de córneas de coelhos foi submetido a perfusão "in vitro" utilizando-se o sistema de perfusão com microscopia especular de Maurice. As soluções utilizadas como perfusato foram GBR e prostaglandinas. Não se conseguiu evidenciar uma possível ação das prostaglandinas nas alterações da espessura corneana.

SUMMARY

Albino rabbit corneal endothelium were submitted to "in vitro" perfusion by means of the Maurice's specular microscope perfusion system. The solutions used were GBR and prostaglandins PGE₁, PGE₂ and PGF₂ α diluted in GBR. We were not able to determine any PG action on the corneal thickness.

BIBLIOGRAFIA

1. AMBACHE, N. — Irin, a smooth-muscle-contracting substance present in rabbit iris. *J. Physiol.* 129: 65, 1955.
2. AMBACHE, N.; KAVANAGH, L.; WHITING, J. — Effect of mechanical stimulation on rabbit eyes: Release of active substance in anterior chamber perfusates. *J. Physiol.* 176: 378, 1965.
3. EAKINS, K. E. — Increased IOP produced by PGE₁, PGE₂ in cat eye. *Exp. Eye Res.* 10: 87, 1970.
4. STARR, M. S. — Further studies on the effect of Prostaglandin on Intraocular pressure in the rabbit. *Exp. Eye* 11: 170, 1971.
5. AMBACHE, N.; BRUNNMER, H. C.; ROSE, J. G.; WHITING, J. — Thin-layer chromatography of spasmogenic unsaturated hydroxyacids from various tissues. *J. Physiol.* 185: 77, 1966.
6. AMBACHE, N.; BRUNNMER, H. C. — A simple chemical procedure for distinguishing E from F prostaglandins with application to tissue extracts. *Br. J. Pharmac. chemother.* 33: 162, 1968.
7. VANDORP, D. A.; JOUVENAZ, G. H.; STRUIJK, C. B. — The biosynthesis of prostaglandins in pig eye iris. *Biochem. Biophys. Acta* 137: 396, 1967.
8. WAITZMAN, M. B. — Possible new concepts relating prostaglandins to various ocular functions. *Surv. Ophthalmol.* 14: 301, 1970.
9. HALL, D. W. R.; BONTA, I. L. — Prostaglandins and ocular inflammation. *Documenta Ophthalmol.* 44: 421, 1977.
10. NEUFELD, A. H.; SEARS, M. L. — Prostaglandins and eye. *Prostaglandins* 4: 157, 1973.
11. MILLER, J. D.; EAKINS, K. E.; ATWAL, M. — The release of PGE₂ — like activity into aqueous humor after paracentesis and its prevention by aspirin. *Invest. Ophthalmol.* 12: 939, 1973.
12. MASUDA, K.; MISHIMA, S. — Effects of prostaglandins on inflow and outflow of the aqueous humor in rabbits. *Jpn. J. Ophthalmol.* 17: 300, 1973.
13. IZAWA, Y.; MASUDA, K.; HAYASAKA, S.; SEARS, M. L. — Prostaglandins and lysosomal enzymes in breakdown of the blood-aqueous barrier after trauma in rabbit eyes. *Bollettino Oculis.* 58: 1, 1979.
14. MASUDA, K.; IZAWA, Y.; MISHIMA, S. — Prostaglandins and glaucomatocyclitis crisis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 19: 368, 1975.
15. MISHIMA, S.; MASUDA, K. — Clinical implications of prostaglandins and synthesis inhibitors — in "Symposium on ocular therapy". 10: 1, 1977.
16. WHITELOCKE, R. A. F.; EAKINS, K. E. — Acute anterior uveitis and prostaglandins. *Proc. R. Soc. Med. (Section of Ophthalmology).* 66: 429, 21-26, 1973.
17. VANE, J. R. — Inhibition of prostaglandins biosynthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Advances in the Biosciences*, Pergamon Press, Oxford 9: 395, 1973.
18. PODOS, S. M.; BECKER, B. — Indomethacin blocks arachidonic acid associated with elevation of aqueous humor prostaglandin E. *Invest. Ophthalmol.* 12: 621, 1973.
19. BETHEL, R. A.; EAKINS, K. E. — The mechanisms of the antagonism of experimentally induced ocular hypertension by polyphlorethin fosfate. *Exp. Eye Res.* 13: 83, 1972.
20. MOCHIZUKI, T.; SAWA, M.; MASUDA, K. — Topical indomethacin in the intracapsular extraction of senile cataract. *Jpn. J. Ophthalmol.* 21: 215, 1977.
21. DIKSTEIN, S. MAURICE, D. M. — The metabolic basis to the fluid pump in the cornea. *J. Physiol.* 221: 29, 1972.
22. TAKAHASHI, W. Y.; TANISHIMA, T. — Intraocular irrigating solutions "in vitro perfusion". *Jpn. J. Ophthalmol.* (em publicação).
23. MCCAREY, B. E. — In vitro specular microscope perfusion of M.K. and moist chamber. stored human corneas. *Invest. Ophthalmol.* 16: 743, 1977.
24. WHITELOCKE, R. A. F.; EAKINS, K. E. — Vascular changes in the anterior uvea of the rabbit produced by prostaglandins. *Arch. Ophthalmol.* 89: 495, 1973.
25. BITO, L. Z. — Some inhibitors of prostaglandin biotransport. *Fed. Proc.* 33: 589, 1974.
26. PODOS, S. M.; BECKER, B.; KASS, M. A. — Prostaglandin synthesis inhibition and intraocular pressure. *Invest. Ophthalmol.* 12: 426, 1973.