

E.D.T.A.

João Engelberg — São Paulo

O Etileno Diamino Tetracetato Dissódico — E.D.T.A. — é o sal dissódico do ácido etilenodiaminotetracético, conhecido também pelos nomes comerciais de :Titriplex, Sequestrene, Endrate, Mosatil etc., sendo preparado pela primeira vez pela I. G. Farbenindustrie., e posteriormente por muitas outras.

Este ácido é insolúvel, formando com a maioria dos metais di e trivalentes (Mg, Al, Ca, Cr, Mn, Fe, Ni, Co, Cu, Zn, Pb, etc) complexos nos quais o metal perde a maioria das suas propriedades características tornando-se desta feita solúveis em água, estáveis e insolúveis em soluções orgânicas.

Adquire uma ação inibidora na proliferação de certos germes por fixar os metais essenciais a sua proliferação.

Exerce também uma ação anticoagulante do sangue, similar a do citrato de sódio (1).

Em relação as aplicações do E.D.T.A. em oftalmologia, podemos dividi-las em dois capítulos, a saber:

- 1) Ação do EDTA sobre as lesões produzidas na córnea pela cal.
- 2) Ação do EDTA sobre os depósitos patológicos de cálcio corneano.

E' enorme a quantidade de estudos publicados quanto as primeiras com observações laboratoriais e clínicas aonde encontrar-se-á vasta literatura.

Recentemente, portanto muito menos numerosos, surgiram os trabalhos sobre o emprêgo do EDTA na terapêutica das úlceras de córnea não produzidas pela cal.

Passaremos a tentar resumir o que de maior interêsse encontramos quanto ao 1.º capítulo acima referido.

As lesões oculares produzidas pela cal, são bastante freqüentes, constituindo sempre problemas ao oculista e ao paciente.

Entendemos aqui as queimaduras produzidas por cal viva, cal extinta, cimento ou carbureto de cálcio. Oksala (1) cita as palavras de Amsler e Hubert "Tôda a queimadura por cal deve ser julgada prognosticamente como sendo grave", pois é bastante difícil dissolver pequenas partículas de cal e as queimaduras cicatrizam muito lentamente.

Oksala da às lesões provocadas pela cal, as seguintes características:

- a) Reação fortemente alcalina.
- b) Lesão evolutiva.
- c) A cal enfraquece a adesão entre epitélio e parênquima.

A lesão corneana, no caso de queimaduras por cal, é atribuída por H. Lohse (2) à imigração de íons de cálcio com a formação de proteínatos de cálcio com a conseqüente desnaturalização das substâncias proteicas, a este fato se deveria a diminuição da transparência da córnea e portanto a baixa de visão.

W. Morton Grant (3) afirma que na maioria dos casos, a seriedade da lesão do estroma corneal depende mais do pH do que da natureza do cation. Assim demonstrou que, Sódio, Potássio, Cálcio, Bário e Estrôncio se fixados pela córnea em meio neutro ou próximo a neutralidade, seu efeito ocasionando lesões irreversíveis, mesmo após a eliminação daqueles agentes.

No tratamento destas lesões deve-se afastar com urgência, a cal da superfície corneana e eliminar sua ação alcalina e corrosiva. Linhart (4) aconselha o uso de uma solução de ácido clorídrico a 2%.

K. Feller e Graupner (5), relatam o uso de ácido ascórbico numa solução de $\text{pH} = 6,2$.

Na escolha destas soluções as alternativas propostas são bastante variadas e numerosas.

Tendo-se em conta o grande número de acidentes, dos quais 25% deverão ser de natureza grave segundo as estatísticas, acrescidos ainda de outros casos não acidentais (patológicos) que veremos mais adiante, percebe-se a grande importância da introdução de uma medicação objetiva, simples e que seja não só eficiente mas, e principalmente desprovida de riscos.

Aqui surgem as soluções de EDTA, como mais credenciadas a reunir mais número daqueles quesitos. Senão vejamos: o EDTA pertence a categoria dos **agentes quelantes**, isto é, compostos que produzem complexos solúveis com metais específicos (e também com outros compostos), podendo afastá-los do ambiente químico em que se achavam, por separação.

Segundo G. M. Breinin (16) este processo se realiza tanto em soluções como em tecidos, oferecendo-nos um bom meio para exame; e uma boa arma terapêutica.

H. Honnegger (7) assinala que as primeiras experiências no sentido de aproveitamento das soluções quelantes para fins terapêuticos procedem de H. K. Muller (1937) que usava tiosulfato de sódio para eliminar partículas de cobre da córnea.

é inócuo; mas com o aumento do pH estes cations aderem ao colágeno oca-

Outras soluções usadas como quelante, foram as do ácido nitrilotriacético (Dithison, Difenil Tio Carbozon) que agia mesmo em uma diluição de 1:2000.

O mecanismo de ação do EDTA pelo qual se formam complexos solúveis facilmente afastados da córnea por gotejamento, e conseqüente eliminação do cal, foi aproveitado pela primeira vez por W. M. Grant em 1952,

que com este processo conseguiu dissolver e afastar da córnea antigas deposições de cal.

A experimentação em animais foi processada por vários autores:

Charles P. Charpenter e col. (10) em exaustivo trabalho aonde utilizou mais de 4.000 olhos de cobaias, procurou classificar as diversas lesões segundo os agentes químicos que a produziram, publicando inclusive uma tabela com mais de 160 substâncias classificadas de acordo com a gravidade das lesões que produziam. As suas conclusões foram as seguintes:

1) As lesões produzidas por uma substância na córnea de cobaia são controláveis e dependem das concentrações usadas.

2) Moléculas alcalinas quando alcançam a córnea, ligam-se as células epiteliais não sendo mais possível afastá-las por soluções salinas ou água.

3) A neutralização do material alcalino mediante a lavagem prolongada com solução fraca de ácido cítrico, provoca série agravamento das condições do olho.

4) A substância alcalina na córnea é penetrante, levantando muito seu pH, comprometendo as estruturas oculares internas.

W. Morton Grant (11) aponta como fatores característicos a serem computados; a penetrabilidade, a toxicidade e a atividade solubilizante. Em confronto com sais amoniacais, citratos e hexametáfosfatos em experiências "in vitrum" e em cobaias, concluiu aquele autor pela escolha do EDTA por ser mais ativo e não apresentar efeitos secundários.

A. Oksala (1), realizou experiências em olhos de boi recentemente abatidos, aonde após uma perfuração com trépano, depositava micro-partículas de cal, irrigando a seguir com várias substâncias e concluindo pelos melhores resultados com EDTA que limitava a lesão afastando reação oculares mais graves, ocasionando mais rápido transparência das lesões. Mostrou ainda nestas experiência que no olho controle tratado apenas com água destilada, surgiam fortes reações, com edema generalizado sobre vindo cicatrizes de forte opacidade. Usou soluções de 1, 2, 3 e 4% surgindo os bons resultados mais precocemente nas soluções a 3 e 4%.

H. Loese e H. Giesecke (2), dosaram o teor cálcico nas soluções utilizadas para lavagem das córneas que apresentavam depósitos de cal, apurando que era maior a presença desta substâncias, nas soluções mais concentradas de EDTA, ou seja as de concentração a 10%. Desaconselham todavia estas concentrações pelo fato do aparecimento de fenômenos irritativos pronunciados nas mucosas. Ponderou todavia que as soluções muito fracas não apresentavam vantagens sobre o soro fisiológico, utilizados nas lavagens.

Dos mais importantes, o recente trabalho de Brown e cols. (1969), (12)

Estes pesquisadores, utilizando-se da técnica de Gross e Lapiere para cultura de tecidos, demonstraram que os tecidos ulcerados de córneas causticadas por álcalis, produziam um enzima que agia sobre o colágeno recém formado, destacando-o. Deste fato tiraram os AA. a conclusão de que este

enzima collagenolítico possa ser a causa das úlceras. Pensaram então em uma prevenção desta destruição tecidual mediante inibidores da collagenase, tais como: a cisteína, o ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), e também o sôro.

A meta desta pesquisa foi determinar se estes inibidores têm condições de evitar o aparecimento de úlceras em córneas que sofreram ação de álcalis.

O resultado deste estudo confirmou que as córneas expostas a ação de álcalis e tratadas com perfusões de cisteína seguida de EDTA, apresentavam um acentuado retardamento no aparecimento de úlceras de até 10 semanas. A perfusão com o sôro de coelho mostrou-se ineficaz, com o aparecimento de úlceras já na 4.^a semana, semelhante, aliás, ao grupo de controle. Não subsistiu nenhuma dúvida de que a collagenase está envolvida intimamente na produção de úlceras de córneas de animais queimados por álcalis, do que ressalta a importância terapêutica dos inibidores da collagenase nas condições graves das córneas que receberam este tipo de queimadura.

Segundo Brown e Cols., estes inibidores da collagenase podem ter certa importância no tratamento de outras condições corneanas.

Esta conclusão baseia-se na grande quantidade de collagenase encontrada em córneas com perfurações resultantes de moléstias diversas oculares ou não. Acreditam que nestas condições as úlceras de córneas possam ser prevenidas mediante tratamento com inibidores da collagenase. Prognosticam também seu uso nos transplantes de córnea aonde há tendência para cicatrizações lentas.

Outra interessante observação apontada nestas experiências é a de que todas as córneas tratadas com sôro ou solução fisiológica apresentavam um certo grau de neo-vascularização, enquanto as tratadas com inibidores da collagenase (EDTA) não apresentavam estes vasos neo-formados. Isto sugere que se existe uma substância vaso-estimulante, esta poderá ser inativa de uma maneira semelhante a collagenase, podendo até ser esta o próprio enzima.

Quanto a **técnica de aplicação** em seres humanos, não há grande divergência entre os autores, a saber:

Grant (11), usava uma solução 0,01M (aproximadamente 0,33%), instilando-a repetidas vezes durante 15 minutos. Preferia esta baixa concentração por não ser irritante, lembrando o que iríamos tratar de córneas com superfícies despitelizadas, o que fala a favor do uso de soluções mais fracas.

Oksala (1.9), tratou lesões recentes, produzidas por cal, lavando a córnea com soluções de EDTA a 1 e 2%, após instilar pantocaina, sem observar nenhum efeito irritativo. A eliminação de micro-partículas de cal aderidas a superfície corneana foi possível quimicamente, sem que se tornasse necessária a aplicação de medidas mecânicas falhas em precisão e traumatizantes. Houve rápida cura com perfeita re-epitelização das lesões.

G. M. Breinin, dá uma descrição mais detalhada de sua técnica:

- 1) Anestesiou perfeitamente a córnea.
- 2) Curetar totalmente o epitélio até o limbo (para facilitar a penetração do EDTA).
- 3) Usar uma concentração de EDTA de acordo com a infiltração sofrida. Assim: 0,01M para as superfícies e 0,05M para as mais profundas.
- 4) Usar solução aquecida. (o autor utiliza cuba iontoforética).
- 5) Remover com espátula as partículas não dissolvidas. (Estas são facilmente removíveis após o uso de EDTA, que se separam do Estroma por processo químico).
- 6) Completar com a aplicação de pomada antibiótica e oclusão.

Neste método o autor enfatiza a questão de curetagem sem o que o EDTA não agiria, pela presença do epitélio íntegro.

Honnegger (7), não participa da mesma opinião, afirmando que o EDTA tem condições para atravessando o epitélio íntegro, dissolver o cálcio no próprio tecido. Utilizava soluções a 1% e não fazia a abração epitelial.

Priani (3.17), usa soluções a 0,50% em instilações cada 15 minutos durante 2 horas, precedida se necessário de anestesia de superfície.

Ooesterhuis (4.18), obteve bons resultados com sol. a 0,05M tanto para o caso de queimaduras por cal, como para os casos de depósitos patológicos de cálcio na córnea.

Lohse (2.7) achava de absoluta necessidade uma intensa limpeza mecânica do saco conjuntival para o afastamento de todo e qualquer partícula de cal, iniciando por uma lavagem de soro fisiológico, seguida por instilação de EDTA a 10% (5 a 15 cc) precedida de anestesia corneana. De acordo com a gravidade da queimadura, recomenda a instilação de uma solução a 2% de EDTA cada hora ou cada 2 horas.

Honnegger (7), no tratamento das distrofias corneanas, preconiza o uso além do colírio, da pomada de EDTA a 1%.

Grant (11), descreve o caso de um paciente, em cujo olho D, caiu cal. O olho foi irrigado com água depois de 30 minutos. Não melhorando procurou o autor após 20 horas do acidente, apresentando opacidade difusa de coloração cinzenta, com o aspecto de vidro moido, mais acentuada na parte nasal da córnea, cobrindo a visão da íris desse lado. Epitélio ausente.

O olho foi irrigado durante 15 minutos com solução neutra de EDTA a 0,01M. Após estes 15 minutos, desapareceu a opacidade macro e microscópicamente, regenerando-se o epitélio no decorrer da semana seguinte, permanecendo por mais alguns dias a hiperemia conjuntival. Decorridos 2 meses, o olho se mostrava clinicamente curado, com exceção de pequena irregularidade corneana a altura da lesão.

Ainda Grant descreve alguns casos de depósitos de cálcio na córnea, não procedente do meio exterior, mas sim de procedência patológica.

Relatou caso de ceratopatia cintural em paciente de 24 anos tratado com curetagem do epitélio (após anestesia com tetracaina) seguida por ir-

rigação de solução de EDTA. A mesma conduta foi usada para uma paciente portadora do mesmo mal, esta porém com a presença de cálcio em camadas mais profundas do estroma. Para ambos os casos usou uma solução a 0,05M do que resultou inicialmente o desaparecimento da sensação de desconforto apresentada pelos pacientes para em seguida curarem-se ambos, com o total desaparecimento dos depósitos.

Usou uma solução a 0,01M de EDTA, para um paciente portador de Hodgking, de 44 anos e em mau estado geral, apresentando uma deposição cálcica em forma de cinta em ambas as córneas, que ocasionavam sensação de corpo estranho em AO. O tratamento produziu segundo o autor, excelente resultado, clínica e objetivamente.

Como já descrevemos, Brenin (6) usava a técnica de alternar instilações com iontoforese. Relata inicialmente o caso de uma paciente de 61 anos apresentando em ambas as córneas uma opacidade anelar, encobrindo a região pupilar, com vascularização e infiltração em planos mais profundos. Iris em alguns pontos com sinéquias posteriores, pupilas mióticas e irregulares.

Os olhos foram tratados separadamente por instilação e por iontoforese. Neste último a quemose foi mínima, sendo em ambos resultados obtido, muito favorável a iontoforese.

Outro caso descrito por Brenin, é o de um paciente de 49 anos que há 3 anos apresentava-se com uma tênue opacidade corneana, de aspecto acinzentado, paciente este com queixas típicas de miopia alta. Após o uso de uma solução de 0,05M de EDTA, houve substancial melhora da visão com maior transparência corneana.

Quin (19), descreve um caso de paciente do sexo feminino, com 45 anos de idade, apresentando certas deformidades ósseas similares as artríticas nos membros superiores e inferiores, com tendência a Hallux Valgus, osteoporose e em alguns pontos, sinais de distúrbios na formação do esqueleto. Em AO; ceratopatia cinturiforme. Usou a técnica de Grant (córnea curetada e solução aquecida de concentração 0,01M) conseguindo bom resultado.

Buchmann (23), revela que obteve sucesso em 9 casos de queimaduras por cal, onde esta se havia encrustado na córnea.

Litricim (21), obteve resultados positivos com o uso do EDTA, em casos de ceratites fiveliformes.

Oesterhuis (18) observou a solução a 0,05M, em casos de depósitos patológicos de cálcio corneano e 5 de queimaduras traumáticas. Classificou o tratamento de muito cômodo, simples e altamente efetivo.

Opinião igualmente favorável é a de W Gorska, que concluiu não ser irritante a solução de EDTA, diminui o tempo de evolução da lesão, e seu precoce previne a penetração dos ions de cálcio em camadas mais profundas da córnea.

CONTRA INDICAÇÕES — Em todos os trabalhos consultados, não foi encontrada nenhuma contra-indicação. Nos casos em que a visão não normalizou com o tratamento foram encontradas outras lesões independentes da tratada, responsáveis pela baixa de visão.

RESUMO E CONCLUSÃO — Após a revisão de 24 trabalhos de diferentes autores aonde são descritas 4.200 experiências em animais, aproximadamente 130 casos clínicos, 15 comparações entre o modo de ação de várias substâncias, chegamos as seguintes conclusões:

1) Não encontramos (senão insignificantes) divergência entre os autores consultados.

2) Seus trabalhos levaram a uníssono resultado, completando-se e complementando-se uns aos outros, sem discrepâncias.

3) Concluem todos que o sal dissódico do ácido Etileno DiaminoTetraAcético (EDTA) retira (ou no mínimo facilita a ablação) o cálcio depositado na córnea tanto proveniente de queimaduras como de outras fontes.

4) Para os casos de lesões mais superficiais, mais recentes e portanto menos graves concluem pelo uso de soluções menos concentradas 0,01M (0,34%).

5) Para os mais graves a solução a 0,05M (1,7%) foi a escolhida.

6) Agente terapêutica quelante por excelência, deve ser usado logo nos primeiros socorros, instilando-se durante 15 minutos com pequenas interrupções, repetindo o tratamento nos dias subsequentes e de acordo com a evolução das lesões.

7) Sobre uma superfície desepitelizada (por curetagem corneana após prévia anestesia superficial) o tratamento será mais eficaz, com restauração do epitélio após 3 a 4 dias.

8) Além da instilação foi proposta a aplicação por meio da cuba eletrolítica, com as vantagens e desvantagens inerentes a este método.

9) O EDTA retira também outros ions metálicos, mas isto foi apenas mencionado.

SUMMARY

4 200 experiences in animals, more than 130 clinical observations more than 15 comparisons between different drugs and a lot of further considerations of 24 publications of several authors, without any divergency, only completing one another were consulted and we concluded that the dinatrium salt of the Ethylenediaminetetracetic acid (EDTA) in its solution 0,01M to general purposes, and the 0,05M solution to use in more serious cases, is an excelent chelatic agent and so it is proper to extract form the eyes calcium deposited as a consequence of an eye burn or by other means. The capacity to retain other metallic ions is not being discussed here. The application could, be by instillations or by means of an electrophoretic cell. The application of the EDTA may be effected on the desepitelised cornea. The epitelium will then be cured in three or four days.

It was also mentioned the interference of the collagenase at the eye's ulceration. As being the EDTA an collagenase-inhibitor, it stops a greater neo-vascularisatio, so that it is an advantage to use it in cornea transplantsations also.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Arvo Oksala: Aethylendiamintetraessigsäure in der Behandlung von Verletzungen des Auges durch Kalk. *Klin. Monatbl. Augenheilk.* 125, 1 1954, pg. 99.
- 2 — H. Lohse & H. Giesecke: Tierexperimentelle Untersuchung mit ADTA und deren therapeutische Anwendung bei Kalkverätzungen der Augen. *Dtsch. Gesundh. Wes* 1968

- 3 — W Morton Grant, M. D. and Harold L. Kern, Sc. D. Boston: Action of Alkalies on the Corneal Stroma. Arch. Ophthalm. (U.S.A.) 931-939, 1955.
- 4 — Linhart R. W.: Calcareous Film of the cornea. Am. Journ. Opht. 35 pg. 1947, 1952.
- 5 — K Feller e K. Graupner: Concentração hidrogeniônica na câmara anterior da cabaia, após queima experimental por hidróxido de cálcio e sua influência por diversas substâncias tampões. Albert v. Graefes Arch. klin. exp. Ophtalm. 173, 71-77, 1967.
- 6 — Goodwin M. Breinin, M. D. and A. Gerard de Voe, M.D.: Chelation of calcium with edathamil calcium disodium in band keratopathy and corneal calcium affections. A.M.A. Arch. Apht. 52 n.º 6 845-851, Jul-Dec. 1954.
- 7 — Heinrich Honegger: Experimentelle Untersuchungen zur Spülungsbehandlung frische Kalkverätzungen mit komplexbildenden Lösungen. Klin. Mgl. Augenheilk. 135, 347-352, 1959.
- 8 — Index Merck, 1968.
- 9 — Lebeau M. M. Janot Pram. chimique 1955-56, pg. 1423.
10. — Charles P. Carpenter, Ph. D., and Henry F. Smyth, Jr. Ph. D., Chemical burns of the rabbit cornea. Am. J. Opht. 29, 1363-1372, 1946.
- 11 — W. Morton Grant, M. D.: New treatment for calcific corneal opacities. Arch. Opht. (U.S.A.) 48, 681-685, 1952.
- 12 — S. I. Brown, S. Akiya, C. A. Weller: Prevention of the ulcers of the alkali-burned Cornea. Arch. Ophtalm. 82, 95-97, 1969.
- 14 — R. Brückner, R. Hess, H. Kerbele, C. Paricin, J. Tripod: Tierexperimentelle pathologische Linsenveraenderungen nach langdauerender Verabreichung hoher Dosen von Desferal. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 25/1, 62-77, 1967.
- 15 — Loretta Leive, Virginia K. Shovlin & Stephan E. Mergenhausen: Physical, Chemical and Immunological Properties of Lipopolysaccharide Released from Escherichia coli by Ethylenediaminetetracetate. The Journ. Biological Chem. 243 n.º 24, 6384-6391, Dec. 1968.
- 16 — F. Szeszák, G. Szabó, J. Erdei and F. Mueller: Change of resistance to lysozyme and ultrasonic disintegration of the mycelium of Streptomyces griseus under the influence of chelating agents and polyvalent cations. Canad. J. Microbiol 14, 769-773, 1968.
- 17 — Pedro Priani: Plano de tratamiento de las quemaduras oculares agudas. Arch. Oft. Buenos Ayres, 38 Maio 1963.
- 18 — Ooesterhuis: Tratamento de depósitos de cálcio na córnea por irrigação e aplicação de EDTA. Ophtalmologia (Basel) 145/2 161-174 1963.
- 19 — Catherine A. Quinn and G.P. Crookes: Bilateral band-shaped keratopathy associated with endogenous uveitis and rheumatoid arthritis. Treatment with EDTA. Trans. Opht. Soc. Un. Kingdom, 75, 705, 1955.
- 20 — R. Krueger: Experimentelle und klinische Beobachtungen zur Behandlung der Alkaliverätzung mit Ascorbinsäure. Ber Dtsch Ophtalm. Ges, 62, 255-258, 1959.
- 21 — O-Litricin e B. Jocevic: Esperienze sperimentali e cliniche coll'uso de EDTA in oftalmologia. Atti 42, Congr. Soc. Oft. Ital. 16, 377-383, 1957.
- 22 — Wieslawa Gorska, Ludwig Zubowski: The influence of Sodium Versenate on eye burns produced by calcium hydroxide. Klinika Oczna 38, n.º 1, 25, 1968.
- 23 — Buchmann H. Behandlung frischer Verätzungen. Klin. Mbl. Augenheilk., 131, 686, 1957.
- 24 — H. Honegger: Demonstração de um anel corneano de Kayser-Fleischer, etc. Klin. Monatll. Augenheilk. 130, 404, 1957.