

## **PESQUISA EM OFTALMOLOGIA FARMACO-OFTALMOLOGIA (\*)**

**LAONE RAMOS (\*\*)**

O emprêgo de drogas em oftalmologia tem dois objetivos fundamentais: o diagnóstico e o terapêutico. Abrangendo essas duas finalidades, as drogas que despertam o interesse do oftalmologista são aquelas cujos efeitos se manifestam no globo ocular exercendo ações sobre as estruturas aí presentes. Assim, são de particular importância as substâncias que promovem alterações do diâmetro pupilar (midriase ou miose), produzindo ou não ciloplegia ou espasmo do músculo ciliar, drogas que interfiram com a produção, composição ou drenagem do humor aquoso, drogas que promovam a irritação dos vasos sanguíneos da região, drogas que comprometam a transparência do cristalino, anestésicos locais, substâncias que influenciem a pressão intra-ocular (PIO), bem como inúmeras outras drogas com vários efeitos sejam antissépticos, desinfetantes, antibióticos, quimioterápicos, anti-inflamatórios, estimulantes ou depressores do metabolismo celular, estimulantes ou depressores do sistema nervoso central e inúmeras outras classes de drogas.

A investigação da ação de drogas sobre o globo ocular abrange diversos aspectos que deverão ser sempre considerados, quer no que se refere às propriedades físico-químicas da droga propriamente dita — que eventualmente limitariam a via de administração ou poderiam condicionar uma determinada duração de ação, etc. — quer no que concerne às diferentes estruturas do órgão segundo suas características anatômicas e fisiológicas.

Para o estudo da ação farmacológica de uma substância sobre o globo ocular, devemos nos preocupar, preliminarmente, em conhecer sua solubilidade (em água e em veículo oleoso), o pH e a tonicidade das soluções ob-

---

(\*) Apresentado em Sessão de Pesquisa em Oftalmologia do dia 10/9/67 ao XIV Congresso Brasileiro de Oftalmologia e VIII Congresso Sul-americano Meridional de Oftalmologia.

(\*\*) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Livre-Docente de Farmacologia.

tidas a partir dela, sua capacidade de irritação dos tecidos, etc. Após o conhecimento dêstes dados, em experiências que poderiam ser denominadas "experiências piloto", precisam ser observados os efeitos que são provocados pela droga e a reprodução dêsses efeitos quando da utilização das diferentes vias de administração -- visando principalmente a verificação da eficácia da droga através da instilação sobre a córnea observando-se o tempo necessário para o aparecimento dos efeitos, segundo a via utilizada, bem como a intensidade e a duração dos mesmos. De acordo com o tipo de efeito que pretendemos observar e se possível elucidar o mecanismo de ação que o provoca, devemos dentro da investigação experimental laboratorial, utilizar diversas espécies animais, diversas técnicas que incluem o emprêgo de animais anestesiados ou não, animais intatos ou ainda a realização de técnicas com órgãos ou estruturas isoladas, bem como a feitura das mais diversas dosagens bioquímicas.

Para o estudo de uma droga que determine alteração do diâmetro pupilar, afóra a metodologia oftalmológica de mensuração da pupila, incluindo inspeção, fotografia e filmagem com luz comum ou infra-vermelha, é necessário que se investigue através de qual mecanismo de ação foi promovido o efeito observado e, então passamos para a farmacodinâmica desta droga. Se o efeito foi uma midriase, obviamente pensaremos em técnicas que esclareçam se se trata de um midriático ativo — simpatomimético — ou de um midriático passivo, anticolinérgico, e dentro desta última hipótese deve ser investigada a existência ou não de cicloplegia simultânea. No caso de o efeito observado ser miose, endereçamos o estudo para métodos que evidenciem ações e efeitos colinérgicos, lembrando também a possibilidade de tratarmos com uma droga anticolinesterásica. Diversas experiências serão então efetuadas, tais como registros de pressão arterial, eletrocardiográfico, movimentação de alça intestinal "in situ", contração de membrana nictitante e outros, bem como dosagem de glicose plasmática. Estas experiências devem ser realizadas em animais reserpinados ou não, para averiguação, no caso de um simpatomimético, se seria um adrenérgico de ação direta, indireta ou mista e, evidentemente na vigência de bloqueadores dos receptores adrenérgicos para se afiançar tratar-se de um alfa ou de um beta estimulador dos receptores dos efetuadores simpáticos. Em se tratando de um anticolinesterásico, além das experimentações anteriormente mencionadas, devem ser efetuadas algumas demonstrações "in vitro" que comprovem a capacidade desta substância em inibir a colinesterase. Paralelamente às experimentações qualitativas, devem ser efetuadas avaliações quantitativas, que aquilatarão da potência da droga em estudo, comparati-

vamente a outras substâncias de uso clássico ou padrão. Devemos atentar também para a apreciação da duração de ação da droga em estudo, pois, lógicamente, é ela que determinará o eventual esquema terapêutico da substância. Falando-se em eventual uso terapêutico de uma substância não podemos deixar de mencionar as experiências que devem ser realizadas no tocante à dose efetiva, dose letal e respectivo índice terapêutico da mesma. Para a obtenção destes dados também recomendamos o uso de mais de uma espécie animal e o emprêgo de mais de uma via de administração para comparação dos resultados obtidos.

Se através das experiências efetuadas concluirmos que a ação da droga em aprêço além da íris envolve também o músculo ciliar, devemos atentar para as possíveis interferências com o diâmetro do canal de Schlemm, facilitando ou dificultando o escoamento do humor aquoso e segundo a intensidade deste efeito, quais as repercussões para o lado da PIO, que possam indicar ou contra-indicar o uso dessa substância em determinadas condições patológicas.

Para o lado de atividade farmacológica que promova alteração da PIO, devem ser consideradas modificações no sentido de elevação ou de diminuição da mesma. Diversas drogas são reconhecidamente ativas sobre a PIO e em algumas delas o mecanismo de ação por meio do qual atuam é mais ou menos conhecido. Dentre os vários métodos para a avaliação da atividade de drogas sobre a PIO podem ser mencionados a manometria, a tonometria, a tonografia e como métodos que coadjuvam esta investigação citamos a observação dos vasos que contém o humor aquoso, determinação do fluxo do aquoso através do uso de substâncias traçadoras (como a fluorescina, por exemplo), estudo da permeabilidade da barreira sangue-aquoso e mesmo gonioscopia, embora parcialmente prejudicada em animais pela dificuldade oferecida pelos ligamentos pectinados. Todas as técnicas citadas, evidentemente são passíveis de críticas e apresentam vantagens ao par de desvantagens, com variações de sensibilidade, etc. No entanto, o seu emprêgo, com ponderação e discernimento, bem como o uso da associação das mesmas permite que obtenhamos dados com segurança satisfatória da atividade das drogas sobre a PIO.

Uma vez verificada a atividade de substância sobre a PIO, é de todo interesse, pelo menos, a tentativa de elucidação do mecanismo pelo qual esta atividade se faz presente. Buscamos, então, inicialmente dentre os mecanismos já conhecidos, alguns nos quais possamos enquadrar a droga em estudo. Assim, são relembrados os mióticos — colinérgicos e antocoli-

nesterásicos —, as drogas que diminuem a formação do aquoso (glicosídeos cardioativos, por exemplo), as drogas que modificam a composição dêste fluido ocular, as drogas osmóticamente ativas, como a uréia, glicose; manitol; os inibidores da anidrase carbônica, os depressores do sistema nervoso central com inúmeros exemplos citados em literatura nacional e estrangeira e outros. Devem ser lembrados ainda, mecanismos que alteram a PIO por modificações do leito vascular intra-ocular.

Outro aspecto que deve ser abordado na pesquisa de drogas que atuam sobre a pressão intra-ocular, principalmente quando se focalizam ações que se traduzam por efeitos hipotensores oculares, é aquele relacionado com alterações da PIO em olhos normais e em olhos glaucomatosos. É sobejamente conhecida a dificuldade de obtenção de animais com pressões intra-oculares elevadas que possibilitem um estudo de drogas que afeitem então, olhos portadores de hipertensões oculares. Assim sendo, trabalhamos com olhos que apresentam PIO normal e observamos quedas da PIO, podendo daí, transpor a possibilidade de os resultados obtidos serem pelo menos iguais, se não mais intensos para os casos onde houvesse **prèviamente** uma elevação da pressão intra-ocular.

As drogas cujas ações se exercem no sentido de produzir alterações no diâmetro pupilar ou modificações da PIO, são indubitavelmente aquelas sobre as quais recai o maior interesse do oftalmologista, com finalidade objetiva de sua utilização como drogas que auxiliem o diagnóstico ou a terapêutica de diversas afecções do globo ocular. O farmacologista, entretanto, com sua atenção mais voltada para a elucidação do mecanismo íntimo de ação das drogas, procura, através dos meios de que dispõe, efetuar uma pesquisa mais objetiva neste sentido. E, atualmente, com recursos de moderna aparelhagem, com o uso de fisiógrafos munidos de eletromanômetros, que permitem o registro simultâneo de pressão arterial, venosa, intra-ocular, eletrocardiograma, eletroencefalograma, na vigência ou não de estimulações efetuadas em diversas regiões do sistema nervoso central, certamente estará mais apto, com o concurso do oftalmologista a desvendar alguns dos muitos pontos obscuros das ações das várias drogas.

No entanto a oftalmologia não tem problemas únicamente com o uso de drogas com finalidade terapêutica ou diagnóstica e deve ser mencionada toda uma gama de efeitos colaterais de drogas utilizadas por oftalmologistas ou não e, que exercem suas ações sobre o globo ocular. Assim, com o uso de várias drogas podem se manifestar perturbações visuais devendo ser mencionadas as alterações que possivelmente ocorram com o uso

terapêutico de quinina, digitálicos, anti-helmínticos e Triparsamida; ou as alterações decorrentes da intoxicação pela nicotina e pelos alcóois metílico e etílico, bem como não podem ser esquecidos os distúrbios do globo ocular determinados pela deficiência de vitamina A. Cumpre mencionar ainda, a existência de drogas com atividade lesiva para o cristalino, podendo ser citada a opacificação de cristalino, descrita por diversos autores, após o uso prolongado do triparanol. A ação tóxica de diversas drogas é manifesta no cristalino determinando o aparecimento de catarata, como por exemplo, a galactose, o dinitrofenol, o naftaleno e outras. Como e porque se manifestam todos êsses efeitos colaterais são pontos que merecem pesquisas, não sómente farmaco-oftalmológicas, mas também em diversos outros campos de investigação científica.

Ainda outras drogas existem, com mecanismos de ação conhecidos ou não que atuam sobre o globo ocular, produzindo o que poderíamos denominar de efeitos especiais. Entre elas, devemos fazer referências, principalmente à morfina, à reserpina, aos anestésicos gerais que determinem um comportamento especial e característico da pupila e ainda às drogas que promovendo lacrimejamento e vasodilatação intensos dos vasos da conjuntiva são utilizados com fins específicos, como, por exemplo "os gases lacrimogênicos" representados pela acetofenona ou ainda deve ser citada a dionina.

A presença de drogas ou substâncias farmacològicamente ativas no globo ocular foi e deve continuar sendo objeto de pesquisa em farmaco-oftalmologia. A presença no globo ocular, de diversas substâncias ativas já foi objeto de inúmeras publicações e os diversos autores já constataram a existência de mediadores autonônicos — adrenalina e acetilcolina —, histamina, de um "tonic factor", que também foi denominado substância tonogênica (tanto em olhos normais como em olhos glaucomatosos), serotonina, irina, uma substância protéica, possivelmente uma glicoproteína e outras. A investigação sobre estas ou outras substâncias propiciaria um maior conhecimento sobre o papel por elas desempenhado na fisiologia ocular e as eventuais consequências de aumentos ou diminuições em seus teores nos tecidos ou líquidos oculares, que possam traduzir ações de drogas administradas ou características de entidade patológicas.

Evidentemente, o planejamento de uma pesquisa difere se ela estiver orientada no sentido de uma pesquisa laboratorial efetuada em animais ou no de uma pesquisa clínica realizada na espécie humana, mas em qualquer delas, é oportuno salientar que o planejamento é sempre muito importante, pois proporcionará uma maior riqueza na obtenção de resultados e possibi-

litará, com a ordenação apropriada dos dados obtidos, a aplicação de qualquer dos métodos de análise estatística, que óbviamente, nos dará a última palavra sobre a significância dos efeitos observados.

Para finalizar, gostaríamos de ressaltar, aquilo que já está implícito no título destas poucas palavras que é a integração da farmacologia e da oftalmologia, ou seja, a farmaco-oftalmologia, que felizmente é uma realidade em nosso meio e que, esperamos, produza muitos frutos que beneficiem não só a pesquisa nos diversos campos da investigação científica, como também possa propiciar um maior conforto e amparo à espécie humana.