

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO MELOXICAM E DO CARPROFENO  
ADMINISTRADOS POR DIFERENTES VIAS NO CONTROLE DA  
UVEÍTE EM CÃES (*Canis familiaris* – LINNAEUS, 1758)**

**Alexandre Pinto Ribeiro**  
Médico veterinário

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL  
2007

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**EFEITOS DO MELOXICAM E DO CARPROFENO  
ADMINISTRADOS POR DIFERENTES VIAS NO CONTROLE DA  
UVEÍTE EM CÃES (*Canis familiaris* – LINNAEUS, 1758)**

**Alexandre Pinto Ribeiro**

**Orientador: Professor Dr. José Luiz Laus**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária (Área de Concentração em Cirurgia Veterinária)

Jaboticabal – SP

Julho de 2007

Ribeiro, Alexandre Pinto  
R484e Efeitos do meloxicam e do carprofeno administrados por  
diferentes vias no controle da uveíte em cães (*Canis familiaris* –  
LINNAEUS, 1758) / Alexandre Pinto Ribeiro. – – Jaboticabal, 2007  
vii, 52 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,  
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2007

Orientador: José Luiz Laus

Banca examinadora: Carlos Augusto Araújo Valadão, Paula Diniz  
Galera

Bibliografia

1. Uveíte em cães. 2. Aintinflamatórios não esteroidais. 3. Humor  
aquoso. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e  
Veterinárias.

CDU 619:617.7-089:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço  
Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**Alexandre Pinto Ribeiro** – nascido em 27 de dezembro de 1973. Graduiu-se em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual de Santa Catarina em julho de 2002. Durante o período de graduação foi bolsista do Programa de Iniciação Científica do CNPq durante dois anos (2000 - 2002). Foi Residente (área de Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais) da Universidade Luterana do Brasil, no período de setembro de 2002 à setembro de 2003. Posteriormente, atuou como médico veterinário autônomo até junho de 2005. Em agosto de 2005 ingressou no Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Veterinária na FCAV/UNESP.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, por me dar saúde, permitindo com que eu possa ir em busca por meus ideais.

A minha mãe, Vera, pela sua dedicação excepcional aos filhos e principalmente, por ser mãe e pai ao mesmo tempo.

Ao meu pai, Fernando, por sempre me apoiar em tudo o que faço e por me incentivar a continuar fazendo.

A todos os meus avós, Afra, Zézus e Manoela, aos meus irmãos Dani, Gui, Fernandinho e Vitor pelo apoio, confiança e incentivo. Amo todos vocês.

Ao professor Laus, por me receber e abrir as portas não só da pós-graduação, mas também do serviço de oftalmologia desta universidade que tanto sonhei fazer parte. Também pelos ensinamentos, tanto os profissionais quanto os pessoais.

A todas as pessoas que compuseram e compõem a minha casa, vocês são minha segunda família: Roberto (Beto), João Paulo, Gustavo, Cida, Daniel da Cardio (Bozo), Thiago (Aladim), André (Long), André (Andrezão), Luis (Paraná querido), Sérgio (Mini malandro), Emílio (Violeiro), Alexandre (Gaúcho), Marcos (Marcão), Daniel (Vassoura), Gerardi (Fag malandro) e ao Luciano. Realmente não há o que dizer dessas pessoas, pois não haveria espaço suficiente... Obrigado pela amizade, apoio e por sempre estarem dispostos a ajudar.

A minha mini, super-namorada, Tathiana, pelo seu amor, confiança, bom humor, paciência e dedicação. Você é muito importante!!

A todos os colegas do serviço de oftalmologia do hospital veterinário (presentes e as que por lá passaram): Juan, Bianca, Fábio, Fabrício, Ana Letícia, Emílio, Denise e Andréia. Obrigado pelo auxílio, dicas e ensinamentos profissionais e pessoais

A professora Rosângela, ao Tiago Mineo e à Pós-Graduanda Gisele pelo auxílio prestado para a realização do ELISA.

Ao CNPq pela bolsa de estudos e à FAPESP pelo auxílio pesquisa

Aos colaboradores: André Escobar e Vera, por prepararem tudo enquanto eu ficava paramentado e só podia olhar!! Também ao Professor Alvimar do CPPAR, pela atenção prestada e por ceder os animais. Igualmente ao Cláudio do CPPAR por cuidar deles. E é claro, aos 25 cães que sem de nada saber, aceitaram participar de todos os procedimentos deste experimento, respondendo sempre a todos nós com carinho. Sem todos vocês nada do que fiz seria possível!!

**DEDICO,**

A minha cadela Alice, por me mostrar a luz no final do túnel. Sem a sua existência,  
talvez esse momento não existisse. Esteja onde você estiver...

Fique com Deus!

## SUMÁRIO

	<b>Página</b>
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ii
LISTA DE TABELAS.....	lii
LISTA DE GRÁFICOS.....	lv
LISTA DE FIGURAS.....	vi
RESUMO.....	vii
SUMMARY.....	viii
1.0 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	1
2.0 MATERIAL E MÉTODOS.....	11
2.1 Aspectos Éticos.....	11
2.2 Animais.....	11
2.3 Uveíte Experimental e Acondicionamento das Alíquotas de Humor Aquoso.....	12
2.4 Grupos Experimentais e Protocolos Terapêuticos.....	14
2.5 Avaliação Oftálmica.....	16
2.6 Determinação da Proteína Total do Humor Aquoso.....	16
2.7 Determinação da Prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) do Humor Aquoso.....	17
2.8 Biópsia Conjuntival e Histopatologia.....	18
2.9 Estatística.....	19
3.0 RESULTADOS.....	20
3.1 Avaliação Oftálmica.....	20
3.2 Concentração de Proteína Total do Humor Aquoso.....	22
3.3 Concentração de Prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) no Humor Aquoso.....	24
3.4 Correlação entre as concentrações de Proteína Total e de Prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) no Humor Aquoso.....	25
3.6 Histopatologia.....	28
4.0 DISCUSSÃO.....	30
5.0 CONCLUSÕES.....	42

6.0 REFERÊNCIAS.....	43
----------------------	----

### LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs	Antiinflamatórios não esteróides
COX-1	ciclooxigenase 1
COX-2	ciclooxigenase 2
DP	Diâmetro pupilar
GIm	Grupo I – meloxicam subcutâneo
GIIIm	Grupo II – meloxicam subconjuntival
GIIM	Grupo III – meloxicam tópico
Glc	Grupo I – carprofeno subcutâneo
GIIc	Grupo II – carprofeno subconjuntival
GIIC	Grupo III – carprofeno tópico
Kg	Kilograma
mg	Miligramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
ml	mililitros
M0	Momento 0
M1	Momento 1
PIO	Pressão intra-ocular
pg	picogramas
PGs	Prostaglandinas
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PGF <sub>2</sub> α	Prostaglandina F <sub>2</sub> α
PGD <sub>2</sub>	Prostaglandina D <sub>2</sub>
μv	microvolts

**LISTA DE TABELAS**

		<b>Página</b>
Tabela 1	Média e erro padrão da média dos resultados obtidos para os valores de pressão intra-ocular (PIO) e diâmetro pupilar (DP) em todos os grupos estudados, nos momentos M0 e M1. Jaboticabal, 2007.....	21
Tabela 2	Média e erro padrão da média dos resultados obtidos para os valores de proteína total, em ambos os grupos estudados, nos momentos M0 e M1. Jaboticabal, 2007.....	23
Tabela 3	Média e erro padrão da média quanto às concentrações de Prostaglandina E <sub>2</sub> (pg/ml) no humor aquoso de cães, em todos os grupos estudados, nos momentos M0 e M1. Jaboticabal, 2007.....	24
Tabela 4	Número de animais acometidos por alterações histopatológicas após aplicação de meloxicam e carprofeno pela via subconjuntival.....	29

## LISTA DE GRÁFICOS

	<b>Página</b>
Gráfico 1 Média e erro padrão da média, quanto à pressão intra-ocular (mmHg) em cães, nos momentos M0 e M1, relativamente aos grupos controle, GIm e Glc, GIIIm e GIIC, GIIIm e GIIC. Jaboticabal, 2007.....	22
Gráfico 2 Média e erro padrão da média, quanto à concentração de proteínas (mg/dl) no humor aquoso de cães, nos momentos M0 e M1, nos grupos controle, GIm e Glc, GIIIm e GIIC, GIIIm e GIIC. Jaboticabal, 2007.....	23
Gráfico 3 Média e erro padrão da média, relativamente à concentração de Prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) (pg/ml) no humor aquoso de cães, nos momentos M0 e M1, nos grupos GIm e Glc, GIIIm e GIIC, GIIIm e GIIC. Jaboticabal, 2007.....	25
Gráfico 4 Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) (pg/ml) no humor aquoso no grupo GIm. Jaboticabal, 2007.....	26
Gráfico 5 Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) (pg/ml) no humor aquoso no grupo Glc. Jaboticabal, 2007.....	26
Gráfico 6 Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) (pg/ml) no humor aquoso no grupo GIIIm . Jaboticabal,	

	2007.....	27
Gráfico 7	Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) (pg/ml) no humor aquoso no grupo GIIIc . Jaboticabal, 2007.....	27
Gráfico 8	Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ) (pg/ml) no humor aquoso no grupo GIIIm . Jaboticabal, 2007.....	28

#### LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagem fotográfica de paracentese de câmara anterior em olho direito de cão (A). Aplicação de meloxicam em injeção subconjuntival (B). Ocorrência de “bolha”, imediatamente à injeção subconjuntival de meloxicam (C). Conjuntiva bulbar dorsal de cão sendo biopsiada (D). Jaboticabal, 2007.....	14
Figura 2	Fotomicrografia de conjuntiva bulbar de cão do GIIc, apresentando edema subepitelial moderado e infiltrado inflamatório misto leve (A). Hematoxilina e Eosina (40 X). Fotomicrografia de conjuntiva bulbar de animal do GIIc, apresentando congestão de vasos de sangüíneos. Hematoxilina e Eosina (20 X) (B). Jaboticabal, 2007.....	30

**EFEITOS DO MELOXICAM E DO CARPROFENO ADMINISTRADOS POR  
DIFERENTES VIAS NO CONTROLE DA UVEÍTE EM CÃES (*Canis familiaris* –  
LINNAEUS, 1758)**

**RESUMO** - Estudou-se a eficácia do meloxicam e do carprofeno, aplicados por diferentes vias, em uveítes experimentais em cães. Realizou paracentese de câmara anterior em dois momentos (M0 e M1), com intervalo de cinco horas entre si. Em M0 e M1, colheram-se 0,2 ml de humor aquoso e determinou-se a concentração de proteína total e de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Em um primeiro período, constituíram-se quatro grupos (n = 5), que receberam meloxicam ao final de M0 pelas vias subcutânea (GIm), subconjuntival (GIIm) e tópica (GIllm). Um quarto grupo não recebeu tratamento (Controle). Decorridos sete dias, os animais foram submetidos aos mesmos procedimentos adotados previamente e receberam carprofeno. Avaliação clínica foi também realizada, assim como histopatologia da conjuntiva dos animais dos grupos GIIm e GIlc. Os resultados foram avaliados estatisticamente ( $p \leq 0,05$ ). Em todos os grupos, encontrou-se aumento significativo dos níveis protéicos e de PGE<sub>2</sub> em M1 ( $p < 0,001$ ). Não se observou diferença significativa entre os grupos para os valores de proteína total e de PGE<sub>2</sub> em M1 ( $p > 0,05$ ). Observou-se correlação positiva entre proteína total e PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ) apenas no GIm, Glc, GIllm, GIllc e GIIm. Exsudado inflamatório de caráter agudo e hemorragia discreta foram vistos à histopatologia após a aplicação de ambos os fármacos ( $p > 0,05$ ). O meloxicam e o carprofeno foram ineficazes em inibir a síntese de PGE<sub>2</sub> e o influxo de proteínas para a câmara anterior, por qualquer uma das vias testadas. A redução nos níveis de 44% proteínas, quando o carprofeno foi utilizado pela via tópica, sugere que por esta via, ele pode ser utilizado como adjuvante no controle da uveíte em cães.

**Palavras chave:** uveíte, meloxicam, carprofeno, proteína total, prostaglandina E<sub>2</sub>, cães

**EFFECTS OF MELOXICAN AND CARPROFEN ADMINISTERED BY  
DIFFERENT ROUTES IN THE CONTROL OF UVEITIS IN DOGS (*Canis familiaris*  
– LINNAEUS, 1758)**

**SUMMARY** - Efficacy of meloxicam and carprofen, administered by different routes, in experimental uveitis in dogs were studied. Anterior chamber paracenteses was accomplished at two different moments (M0 and M1), with a five hour interval among them. At M0 and M1, 0,2 ml of aqueous humor were collected and total protein and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) concentration was determined. Four groups were formed in a first period (n = 5), which received meloxicam at the end of M0, by the following routes: subcutaneous (GIm), subconjunctival (GIIm), and topical (GIIM). A fourth group that received no treatment was instituted (Control). Seven days after, animals underwent the same procedures described previously and received carprofen. Clinical evaluation was also performed, as well as conjunctival histopathology of the conjunctiva of the animals of GIIm and GIIC. Results were evaluated statistically ( $p \leq 0,05$ ). In all groups, protein and PGE<sub>2</sub> values enhanced significantly in M1 ( $p < 0,001$ ). Protein and PGE<sub>2</sub> values, did not change significantly between groups at M1 ( $p > 0,05$ ). Positive correlation among total protein and PGE<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ) was only noted in GIm, GIc, GIIM, GIIC and GIIm. Inflammatory exudate of acute character and mild hemorrhage were seen at histopathology, after both agents were administered. Meloxicam and carprofen were unable to inhibit PGE<sub>2</sub> synthesis and the protein influx to the anterior chamber by any of the tested routes. The lowering of 44% in protein levels, when carprofen was used by the topical route, suggests that by this route, it can be used as an adjuvant to control uveitis in dogs.

**Keywords:** uveitis, meloxicam, carprofen, total protein, prostaglandin E<sub>2</sub>, dog

## 1.0 INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O olho é constituído pelas túnicas fibrosa, vascular e nervosa. A túnica vascular é composta pela íris, corpo ciliar e coróide (GUM, 1999).

Define-se uveíte como a inflamação do trato uveal. A condição cursa com a maioria das doenças intra-oculares, por ser a úvea altamente vascularizada e contígua a outras estruturas do olho (COLLINS & MOORE, 1999). Os fatores causais são múltiplos. Podem ser exógenos, por trauma direto ou decorrente de cirurgias intra-oculares, secundários a ceratites ou a esclerites (van der WOERDT, 2001), a infecções (COLLINS & MOORE, 1999; MASSA et al., 2002; HONSHO et al., 2003; ORIÁ et al., 2004; BRITO et al., 2006), imunomediados (HONSHO et al., 2002; DENIS et al., 2003; GODOY et al., 2004; LAUS et al., 2004; CARTER et al., 2005) ou, ainda, por neoplasias (MASSA et al., 2002).

O humor aquoso primário, gerado no corpo ciliar, é um fluido transparente que preenche as câmaras anterior e posterior, e o espaço pupilar (van der WOERDT, 2001). Ele nutre os tecidos avasculares por ele banhados, como a córnea posterior, a malha trabecular, a lente e o vítreo anterior (GUM, 1999). Sua taxa de formação equivale à de sua eliminação, mantendo, em níveis relativamente constantes, a pressão intra-ocular (PIO). O aquoso primário assemelha-se a um ultra-filtrado plasmático, composto por proteínas, imunoglobulinas, enzimas e por lipídeos (GUM, 1999).

O segmento anterior do olho possui barreira seletiva (barreira hemato-aquosa), que controla o fluxo entre a corrente circulatória e o humor aquoso (GUM et al., 1999).

A barreira hemato-aquosa depende, para a sua função, de *tight junctions* no epitélio não pigmentado do corpo ciliar, que controla o influxo do fluido para a câmara posterior. Uveítes anteriores podem ensejar a sua ruptura. Decorrem alterações na permeabilidade vascular, permitindo o influxo protéico e celular. Decorre o aumento de turbidez do humor aquoso, conhecido por *flare* do aquoso. Tais eventos são responsáveis pela formação do humor aquoso secundário.

Mediadores químicos têm sido estudados, relativamente à patogênese das uveítes em cães. Destacam-se a histamina, os leucotrienos B<sub>4</sub> e D<sub>4</sub>, metabólitos reativos do oxigênio e o fator de necrose tumoral (WARD et al., 1992; COLLINS & MOORE, 1999; PINARD et al., 2006). Não obstante, nenhum deles pareceu exercer papel importante sobre a perda da integridade da barreira hemato-aquosa, em uveítes experimentais em cães (DIZIEZYC et al., 1992; WARD et al., 1992; COLLINS & MOORE, 1999; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006).

As prostaglandinas (PGs) são os mediadores químicos mais considerados no âmbito da inflamação intra-ocular (MILLICHAMP et al., 1991; DIZIEZYC et al., 1992; ROSE et al., 1996; COLLINS & MOORE, 1999; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006). Como a maioria dos eicosanóides, elas não se encontram pré-formadas em reservatórios celulares. Quando as células são ativadas ou o ácido aracdônico é liberado da parede celular, PGs são sintetizadas a partir das ciclooxigenases e lançadas ao espaço extracelular (COLLINS & MOORE, 1999). Sob condições fisiológicas, as concentrações da PGF<sub>2</sub>α e de PGD<sub>2</sub> do humor aquoso variam com o ciclo circadiano (LIU, 2000). Em contraste, as de PGE<sub>2</sub> parecem não ser sujeita a tal interferência (LIU, 2000).

Ciclooxigenases foram identificadas em diversas células, com exceção dos eritrócitos, sendo, portanto, produzidas na íris de todas as espécies domésticas. Os eventos mais importantes, que decorrem da liberação de PGs no meio intra-ocular, incluem miose, hiperemia, alterações na permeabilidade vascular e queda da PIO (COLLINS & MOORE, 1999). Adjunto, as PGs liberadas nos sítios de inflamação interagem com outros mediadores, como a bradicinina e a histamina, estimulando terminações nociceptoras (FORSYTH et al., 2000).

Como já comentado, as prostaglandinas favorecem a ruptura das *tight junctions* do no epitélio não pigmentado do corpo ciliar e, em menor extensão, nos vasos da íris, permitindo o influxo de proteínas para o humor aquoso (COLLINS & MOORE, 1999). Sua meia vida no plasma é de 30 segundos, em média (FITZPATRICK et al., 1980). O trato uveal contém pequenas quantidades da enzima Prostaglandina 15-dehidrogenase, responsável por sua inativação e por seu acúmulo no humor aquoso. Sua remoção se dá ativamente pelo corpo ciliar, sendo metabolizada no sangue. Em casos de uveíte, alteram-se as condições desse mecanismo (COLLINS & MOORE, 1999).

O humor aquoso contém cerca de 1/500 da concentração protéica do plasma (LIU et al., 1998; ZHOU & LIU, 2006). Experimentos conduzidos em cães mostraram que os níveis protéicos no aquoso situam-se ao redor de 26,91 mg/dl (GUM, 1999; GALERA, 2002; KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006).

Pela eletroforese em gel de poliacrilamida, Galera (2002) mostrou que há diferenças entre as bandas protéicas de humor aquoso primário e secundário. Pesquisas anteriores mostraram ser a albumina a única proteína detectável à

eletroforese, no humor aquoso secundário de cães (HAZEL et al., 1985). O desequilíbrio entre proteínas e células na câmara anterior, associado a outros eventos clínicos, como miose e PIO diminuída, podem resultar em seqüelas, incluindo sinéquias, catarata, glaucoma, endoftalmite e *phthisis bulbi* (GELATT e GELATT, 2001; van der WOERDT et al., 2001).

Experimentalmente, a barreira hemato-aquosa pode ser rompida por paracentese da câmara anterior, ou instalando-se pilocarpina a 2% ou prostaglandina  $F_2\alpha$  e  $E_2$  (WARD et al., 1991; DIZIEZYC et al., 1992; KROHNE et al., 1998a; GALERA, 2002; HAYASAKA et al., 2003; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006). Adjunto, por ruptura da cápsula anterior da lente, a laser, ou por intercorrências cirúrgicas oftálmicas (MILLICHAMP et al., 1991; ROSE et al., 1996).

A intensidade da inflamação uveal pode ser quantificada por métodos invasivos ou não invasivos. Relativamente aos invasivos, proteínas do humor aquoso e PGs podem ser quantificadas por colheita direta de humor aquoso à paracentese (GIULIANO, 2004). Para os não invasivos, empregam-se protocolos específicos à fluorofotometria ou à flaremetria a laser. O primeiro quantifica o influxo de fluoresceína para a câmara anterior, após a sua aplicação em bolus pela via intravenosa (WARD et al., 1991). Na flaremetria a laser, utiliza-se um biomicroscópio dotado de espectrofotômetro, capaz de converter a turbidez do aquoso secundário em valores mensuráveis (KROHNE et al., 1995) e de permitir correlacionar a concentração de proteínas do humor aquoso em uveítes induzidas por paracentese (KROHNE et al., 1995; RANKIN et al., 2002).

Uveítes são controláveis com a aplicação tópica de midriáticos e de cicloplégicos, em associação com a utilização tópica e sistêmica de antiinflamatórios esteróides e não esteróides, adjunto ao ataque da causa de base (van der WOERDT, 2001). Fármacos com ação fibrinolítica podem ser úteis (GELATT & GELATT, 2001). O emprego de antiinflamatórios pela via subconjuntival constitui-se alternativa em uveítes severas, quando se deseja manter níveis intra-oculares elevados de fármacos (HOLMBERG & MAGGS, 2004).

Os corticosteróides diminuem a síntese de lipocortina, que atua sobre a liberação de fosfolipase A<sub>2</sub>, inibindo a formação do ácido aracdônico e, conseqüentemente, a produção de mediadores da inflamação. Eles são considerados fracos inibidores das prostaglandinas (HOLMBERG & MAGGS, 2004). Os antiinflamatórios não esteróides (AINEs), por sua vez, inibem a via da ciclooxigenase, impedindo a gênese das prostaglandinas (KAY-MUGFORD et al., 2000; GIULIANO, 2004).

Considerando-se que as prostaglandinas factuam como um dos principais responsáveis pela quebra da barreira hemato-aquosa (DIZIEZYC et al., 1992; WARD et al., 1992; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006), o uso de AINEs no controle das uveítes deve ser considerado (KROHNE & VESTRE, 1987; WARD, 1996; KROHNE et al., 1998a; ANDRADE et al., 2003; GIULIANO, 2004; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006), sendo preferíveis, comparativamente aos corticosteróides, em animais diabéticos (MILLER, 1995) e em pacientes com infecção sistêmica (MILLER, 1995; MASSA et al., 2002). São, ainda, recomendáveis por sua

capacidade de impedir a miose (MILLICHAMP et al., 1991; WARD et al., 1992; KROHNE et al., 1998a; GELATT & GELATT, 2001).

A flunixinina meglumina tem sido, com cautela e critérios, um dos AINEs de uso sistêmico mais comumente prescritos por veterinários oftalmologistas (MILLER, 1995). Sua eficácia foi ratificada, quando empregada no controle da uveíte induzida pela facoemulsificação em cães (LAUS et al., 2001). Millichamp et al. (1991) relataram, ao induzirem uveíte a laser em cães, que a flunixinina meglumina diminuiu a síntese de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no humor aquoso e a ocorrência de miose. Pela via tópica, o fármaco mostrou-se mais efetivo, comparativamente à dexametasona, no controle de uveítes de origens diversas em cães (ANDRADE et al., 2003).

Por ser um AINE não seletivo, a flunixinina meglumina é capaz de inibir a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2). AINEs não seletivos, reconhece-se, podem ensejar efeitos adversos como úlceras gástricas, trombocitopenia e falência renal, se comparados aos seletivos para a COX-2 (KAY-MUGFORD et al., 2000; GIULIANO, 2004; BENJAMIN et al., 2007; LUNA et al., 2007).

O meloxicam é um AINE pertencente à classe do ácido enólico, um dos derivados do oxicam (BUSCH et al., 1998). No cão, quando administrado pela via subcutânea, se liga em 97% das proteínas plasmáticas, atingindo o pico de máxima concentração plasmática decorridas, em média, duas horas e meia da sua aplicação. Sua meia vida plasmática é de 24 horas (BUSCH et al., 1998). Sua seletividade é 12 vezes maior para a COX-2, sendo superior ao carprofeno, cuja seletividade é de, aproximadamente, 1,75 vezes (KAY-MUGFORD et al., 2000).

Em veterinária, o meloxicam é utilizado por via sistêmica, para o controle da inflamação e da dor em cães. Seus bons efeitos foram comprovados no pós-operatório de osteossínteses (DENEUCH et al., 2004; LAREDO et al., 2004), de rupturas do ligamento cruzado (BUDSBERG et al., 2002; LAREDO et al., 2004), no controle da dor na osteoartrite (DOIG et al., 2000; PETERSON & KEEFE, 2004), em mialgias (NELL et al., 2002) e na piodermite (VIKING HOGLUND & FRIENDIN, 2002).

Avaliações à endoscopia mostraram que o meloxicam revelou-se menos lesivo à mucosa gastrintestinal, quando comparado com a dexametasona (BOSTON et al., 2003). Em estudo anterior, verificou-se que a substância não ensejou diminuição na concentração de PGE<sub>2</sub> na mucosa gástrica de cães (JONES et al., 2002). Outras pesquisas mostraram tratar-se de substância com propriedades analgésicas semelhantes às do fentanil e superiores às do butorfanol (MATHEWS et al., 2001; BORER et al., 2003; CAULKETT et al., 2003; LAFUENTE et al., 2005).

Estudo clínico em cães com osteoartrite mostrou que o meloxicam pouco altera a função plaquetária e a estabilidade do coágulo, contrariamente ao que se passa com o carprofeno (BENJAMIN et al., 2007). Pesquisas anteriores igualmente comprovaram a sua segurança, relativamente a parâmetros da coagulação, em cães submetidos a procedimentos cirúrgicos diversos (FRESNO et al., 2005; KAZACOS et al., 2005).

O carprofeno é um AINE, não narcótico, com características analgésicas, atividade antipirética e equipotência semelhantes à da indometacina. Ele pertence à classe do ácido propiônico, que inclui o ibuprofeno, o naproxeno e o cetoprofeno (CLARCK et al., 2003). Ainda que considerado um AINE, não se conhece, com

exatidão, o seu mecanismo de ação (KAY-MUGFORD et al., 2000). Admite-se, todavia, que ele inibe a síntese de prostaglandinas (KAY-MUGFORD et al., 2000).

O carprofeno é um inibidor moderadamente potente da fosfolipase  $A_2$  e um inibidor reversível da ciclooxygenase (CLARCK et al., 2003), com maior seletividade para COX-2 (BRIDEAU et al., 2001; STREPPA et al., 2002). Sua seletividade, todavia, é menor, comparativamente à de outros agentes (BRIDEAU et al., 2001).

No cão, quando administrado pela via intravenosa, o carprofeno pouco se liga às proteínas plasmáticas, mantendo cerca de 90% de biodisponibilidade. Quando por via oral ou pela subcutânea, o pico de máxima concentração plasmática ocorre, em média, uma a duas horas após a sua administração. Sua meia vida plasmática varia segundo a via de administração, sendo, em média, de cinco horas para a via oral e de oito para a subcutânea (CLARCK et al., 2003).

Em veterinária, o carprofeno é utilizado pela via sistêmica, visando-se aos mesmos objetivos, quanto ao uso do meloxicam (GIULIANO, 2004). Trata-se do único AINE aprovado nos EUA para o controle da osteoartrite em cães (FDA, 2000). Recentemente, comprovou-se que a substância possui efeito analgésico semelhante ao da morfina (DZIKITI et al., 2006), além de induzir a menor reação gástrica, comparativamente ao meloxicam (LUNA et al., 2007).

No que concerne aos AINEs seletivos para COX-2 em oftalmologia veterinária, Krohne et al. (1998b) relataram a eficácia do carprofeno em reduzir a inflamação intra-ocular na ordem de 68%, quando empregado pela via oral, em uveítes experimentalmente induzidas pela pilocarpina em cães. Estudo recente, comprovou a eficácia do fármaco em diminuir os níveis de  $PGE_2$  no humor aquoso de cães

submetidos a paracentese experimental (PINARD et al, 2006). A concentração de proteínas do humor aquoso, contudo, não tendeu a se alterar. Pesquisas, através das quais se avaliou a integridade da barreira hemato-aquosa em cães submetidos à paracentese experimental, tratados com carprofeno pela via oral, ratificaram esses achados (KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & KENNARD, 2004).

Cães diabéticos, com frequência, desenvolvem catarata mesmo quando o controle glicêmico é instituído (FLEEMAN & RAND, 2001). Neles, o uso de esteróides é desaconselhável por seus reconhecidos efeitos colaterais, obrigando a utilização de fármacos não esteróides (GELATT & GELATT 2001; FLEEMAN & RAND, 2001).

Em veterinária, a cirurgia da catarata é, obrigatoriamente, realizada sob condições de anestesia geral (GLOOVER & CONSTANTINESCU, 1997; GELATT & GELATT, 2001). Antiinflamatórios não esteróides não seletivos para a COX-2 podem induzir à falência renal aguda, quando utilizados sob tais condições (ELWOOD et al., 1992; Mc NAIL et al., 1992). Recentemente, contudo, ficou demonstrado que o meloxicam e carprofeno não induzem a efeitos prejudiciais à função renal, em cães submetidos à anestesia geral com agentes voláteis (CRANDELL et al., 2004; BERGMANN et al, 2005), ou em condições experimentais, em que a hipotensão arterial foi induzida durante a anestesia (BÖSTROM et al., 2002; BÖSTROM et al., 2005).

Kennard & Gilmour (2004) e Gilmour & Kennard (2004) avaliaram as ações do meloxicam e do carprofeno na redução da inflamação intra-ocular em cães, quando administrados pela via oral. Por essa via, os fármacos foram ineficazes em controlar o influxo de proteínas para a câmara anterior (KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & KENNARD, 2004). Sabe-se que a via tópica é vantajosa, relativamente à sistêmica,

na prevenção da quebra da barreira hemato-aquosa. Reconhece-se, que a via subconjuntival reduz a necessidade de instilações freqüentes, além de viabilizar maior concentração intra-ocular de fármacos, comparativamente à tópica e à sistêmica (GIULIANO, 2004; HOLMBERG & MAGGS, 2004; GHATE et al., 2007). Adjunto, que a metilprednisolona, quando utilizada pela via subconjuntival, enseja a formação de placas, na forma de granulomas, no local da aplicação, e desconforto ao paciente (HOLMBERG & MAGGS, 2004), e que a flunixinina meglumina não o faz (GALERA, 2002).

Estudos avaliando o meloxicam quantificaram os níveis de inflamação intra-ocular pela mensuração de proteínas do humor aquoso (KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & KENNARD, 2004). Investigações mais minuciosas, todavia, valendo-se da quantificação dos níveis de  $PGE_2$  não foram ainda realizadas, mas seriam oportunas, porquanto há divergências, relativamente aos métodos empregados (KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & KENNARD, 2004; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006).

Frente à eficácia do meloxicam e à do carprofeno no controle da inflamação, comprovada em diversos tecidos, concebeu-se, no âmbito da oftalmologia, avaliarem-se os seus efeitos pelas vias subconjuntival e tópica, uma vez que ambas ainda não foram comparadas, relativamente às duas substâncias. Pretendeu-se, ainda, compará-las com a via subcutânea, quantificando-se a concentração de proteínas e  $PGE_2$  no humor aquoso, adjunto à avaliação clínica, mensuração da pressão intra-ocular e do diâmetro pupilar. Histopatologia conjuntival foi ainda realizada com o intuito de se averiguar eventuais intercorrências, quanto a sua segurança e a de efeitos colaterais.

Para a obtenção de dados conclusivos às proposições, concebeu-se fazê-lo em uveítes experimentais em cães.

## **2.0 MATERIAL E MÉTODO**

### **2.1 Aspectos Éticos**

A pesquisa foi realizada atendendo a normas internacionais da Association for Research in Vision and Ophthalmology – ARVO (National Institutes of Health Publications N° 85-23: Revised 1985), de consoante com o código de NÜREMBERG (GOLDIN, 1995). Outrossim, após aprovação pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (COBEA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Câmpus de Jaboticabal (Protocolo nº 011964-06).

### **2.2 Animais**

Empregaram-se animais cedidos pelo Centro de Pesquisas em Sanidade Animal da FCAV/UNESP. Utilizaram-se, após prévia seleção, quinze cães da raça Poodle e cinco outros sem raça definida, machos ou fêmeas, pesando entre seis e 12 kg, adultos e clinicamente saudáveis. Para a sua seleção, eles foram submetidos a exame físico e à hematologia, incluindo-se a pesquisa de hemocitozoários. Com os mesmos objetivos, foram, ainda, submetidos à semiotécnica oftálmica, em que se utilizaram o teste da

lágrima de Schirmer<sup>1</sup>, biomicroscopia com lâmpada em fenda<sup>2</sup>, tonometria de aplanção<sup>3</sup>, paquimetria<sup>4</sup>, oftalmoscopia binocular indireta<sup>5</sup>, prova da fluoresceína<sup>6</sup>. Seleccionados, os animais foram mantidos em canis individuais apropriados<sup>7</sup>, com alimentação adequada<sup>8</sup> e água potável *ad libitum*. Foram, ainda, vacinados<sup>9</sup>, vermifugados<sup>10</sup> e ao término do experimento, disponibilizados para adoção.

### 2.3 Uveíte experimental e Acondicionamento das Alíquotas de Humor Aquoso

Os animais foram submetidos a jejum de sólidos por 12 horas e hídrico de duas horas. Após a introdução do cateter nº 22<sup>11</sup> na veia cefálica, aplicou-se uma única dose, em bolus (10mg/kg) de propofol<sup>12</sup>, lentamente pela via intravenosa. Posteriormente, os cães foram intubados com sonda endotraqueal do tipo Magill e ventilados, quando necessário. Optou-se por se utilizar apenas o propofol, pois a substância não enseja hipotonia ocular (BATISTA et al., 2000).

---

<sup>1</sup> Teste de Schirmer®, Ophthalmos – São Paulo – SP

<sup>2</sup> Portable SL 14®, Kowa – Japan

<sup>3</sup> Tonopen XL®, Mentor O&O – Norwell

<sup>4</sup> Oftalmoscópio binocular indireto OHC®, Eye Tec – São Carlos – SP

<sup>5</sup> Fluoresceína Strips®, Ophthalmos – São Paulo – SP

<sup>6</sup> Dimensões: 3,0x2,0m de área coberta e solário com 4,5x2,0 (área total: 15m<sup>2</sup>)

<sup>7</sup> Special Croc®, Royal Canin AS – Descalvado – SP

<sup>8</sup> Duramune Max®, FortDoge Saúde animal – Campinas – SP

<sup>9</sup> Duramune Max®, FortDoge Saúde animal – Campinas – SP

<sup>10</sup> Ivermectina 1%® Ourofino, Ribeirão Preto - SP

<sup>11</sup> Insyte®, BD - Juiz de Fora, Minas Gerais

<sup>12</sup> Diprivan®, Cristália, São Carlos, São Paulo

Para indução das uveítes, utilizou-se paracentese da câmara anterior (FIGURA 1A). Dessa forma, realizou-se anti-sepsia da córnea e da conjuntiva com solução de polivinilpirrolidona, na diluição de 1:50 em solução fisiológica. Em um primeiro momento (M0), procedeu-se a paracentese de câmara anterior, a fim de se promover a quebra da barreira hemato-aquosa e visando-se a colher 0,2 ml de humor aquoso primário. Empregou-se agulha de 13x4,4<sup>13</sup>, acoplada a uma seringa de 1,0 ml<sup>14</sup>, introduzida tangencialmente no limbo temporal. A seguir, a mesma foi retirada delicadamente, sendo deixada no estroma superficial por dez segundos, a fim de se ocluir o orifício de penetração. Ato contínuo, as alíquotas de aquoso primário de cada cão, individualmente, foram transferidas para dois microtubos de Ependorf (0,1 ml em cada). Ambos foram identificados e um deles foi acondicionado à 5° C e processado, uma hora após a colheita, para determinação da proteína total. O outro foi acondicionado à -70° C, para determinação de prostaglandina E<sub>2</sub>.

Decorridas cinco horas de M0, outra paracentese foi realizada (M1) a fim de se obter 0,2ml do humor aquoso secundário. As alíquotas foram divididas, acondicionadas e processadas à similitude do anterior.

---

<sup>13</sup> Precision Glide® agulha descartável 0,30x13, BD– Curitiba, Paraná

<sup>14</sup> Precision Glide® seringa descartável de 1,0 ml, BD– Curitiba, Paraná

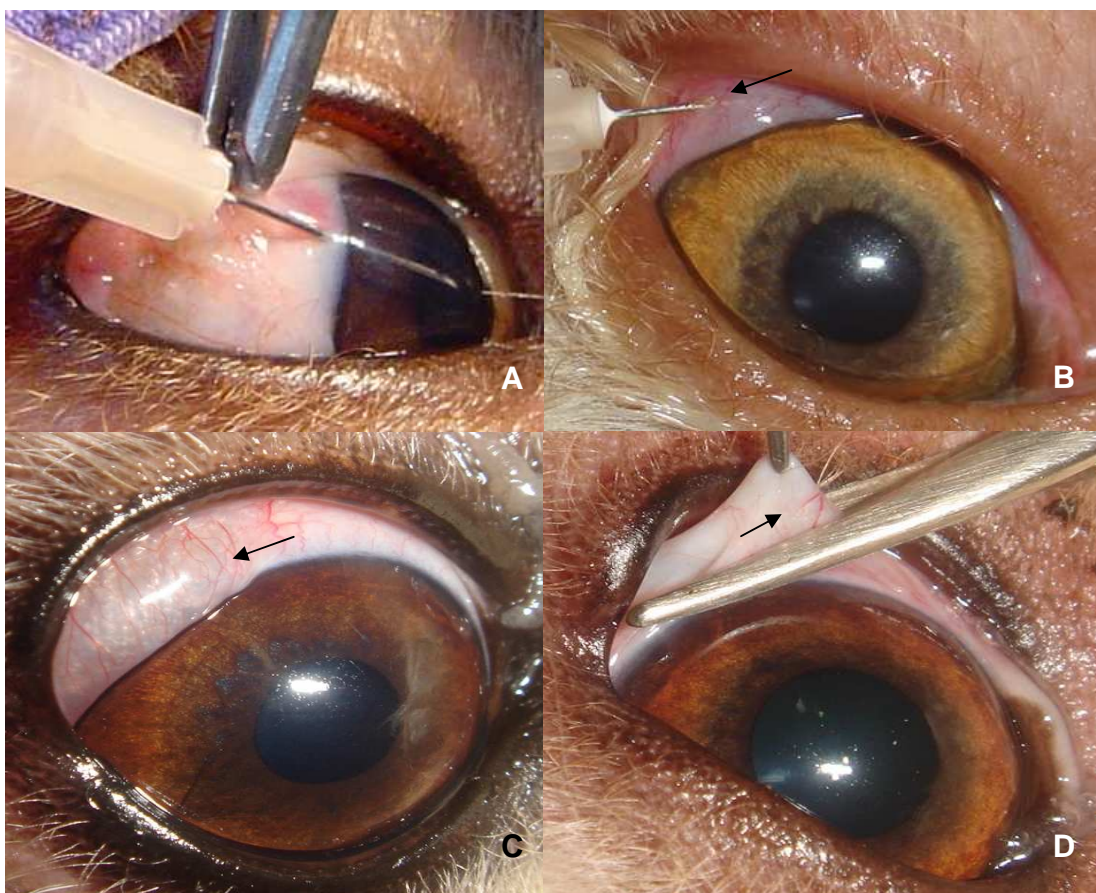


FIGURA 1 - Imagem fotográfica de paracentese de câmara anterior em olho direito de cão (A). Aplicação de meloxicam em injeção subconjuntival (seta) (B). Ocorrência de “bolha” (seta), imediatamente à injeção subconjuntival de meloxicam (C). Conjuntiva bulbar dorsal de cão sendo biopsiada (D). Jaboticabal, 2007.

#### 2.4 Grupos Experimentais e Protocolos Terapêuticos

Conceberam-se dois períodos, cada qual com dois momentos. Para o primeiro, constituíram-se quatro grupos compostos por cinco animais, distribuídos de forma probabilística, por conveniência.

O grupo (GIm) foi tratado com 0,2 mg/kg de meloxicam<sup>15</sup> pela via subcutânea. O grupo (GIIm) recebeu a mesma dose de meloxicam pela via subconjuntival, na conjuntiva bulbar dorsolateral ao limbo do olho direito (OD), não excedendo a um volume final de 0,2 ml (FIGURA 1B). Para as injeções, empregaram-se seringas de 1,0 ml acopladas a agulhas hipodérmicas.

Diluiu-se a formulação comercial do fármaco em água estéril na proporção de 1:1, para se obter uma solução final a 0,5%, a ser utilizada em um terceiro grupo (GIIM), que recebeu uma gota da solução sobre a córnea do OD.

Um quarto grupo (GC) foi mantido como controle. O GIm e o GIIm receberam o tratamento, em dose única, ao final de M0. A literatura recomenda que, ao se utilizar a via tópica no controle de uveítes, fármacos antiinflamatórios devem ser instilados em várias repetições diárias (COLLINS & MOORE, 1999; van der WOERDT, 2001), por essa razão, apenas o GIIM foi tratado ao final de M0 e, posteriormente, a cada hora, até M1.

Decorridos sete dias do primeiro período, os mesmos animais que compuseram os GIm, GIIm e GIIM foram submetidos aos mesmos procedimentos, valendo-se agora do olho esquerdo e obedecendo aos mesmos momentos e horários dos tratamentos adotados para o meloxicam. Eles receberam carprofeno<sup>16</sup> e os grupos concebidos foram: grupo subcutâneo (GIc), grupo subconjuntival (GIc) e grupo tópico (GIIC).

---

<sup>15</sup> Movatec®, Boehringer Ingelheim – Itapeverica da Serra – SP

<sup>16</sup> Rimadyl® solução injetável, Pfizer – Guarulhos, São Paulo

A dose do carprofeno utilizada para o Glc foi de 4,4 mg/kg, e para o GIlc de 2,2 mg/kg, não excedendo 0,2 ml de volume final, relativamente ao último grupo. Com o objetivo de se obter uma solução de carprofeno na mesma concentração que a do meloxicam, diluiu-se a formulação comercial na proporção de 1:3.

Em ambos os períodos e ao final do segundo momento, todos os animais receberam, durante três dias consecutivos, uma gota de colírio de acetato de prednisolona<sup>17</sup>, a intervalos regulares de oito horas, até que se observasse a resolução dos sinais clínicos de uveíte. Receberam, ainda, em dose única, uma gota de colírio de atropina a 1%<sup>18</sup> (van der WOERDT, 2001).

## 2.5 Avaliação Oftálmica

Em M0 e M1, anteriormente à paracentese da câmara anterior, sinais clínicos relativos à hiperemia conjuntival, edema de córnea, quemose, hemorragia subconjuntival, *flare* e oftalmorréia foram avaliados quali-quantitativamente segundo a escala: (+) discreto, (++) moderado e (+++) intenso.

Para a determinação dos valores basais de pressão intra-ocular, dez minutos antes de M0 e de M1, ela foi aferida. Ato contínuo, o diâmetro pupilar horizontal foi mensurado com paquímetro<sup>19</sup>, em sala fechada, e com a mesma intensidade de luz em ambos os momentos.

---

<sup>17</sup> Pred fort®, Allergan – Guarulhos, São Paulo

<sup>18</sup> Atropina 1%, Aleergan - Guarulhos, São Paulo

<sup>19</sup> Jameson Caliper®, Robbins instruments - Chatham, NJ

## 2.6 Determinação da Proteína Total do Humor Aquoso

Amostras de humor aquoso acondicionadas em microtubos de Ependorf e mantidas à temperatura de 5° C, ao final de cada momento, foram centrifugadas durante 5 minutos, a uma velocidade de 3500 rpm. A seguir, elas foram diluídas na proporção de 1:5 a 1:10 e acondicionadas em banho-maria, à temperatura de 37° C, durante 15 minutos.

A concentração de microproteínas totais de cada amostra foi determinada empregando-se o método de Bradford (1976), com reagente colorimétrico azul brilhante de Comassie<sup>20</sup>, cujos valores foram expressos em mg/dl.

## 2.7 Determinação de Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) do Humor Aquoso

Para determinação da PGE<sub>2</sub>, as amostras colhidas no curso de M0 e M1 foram submetidas a Imunoensaio Competitivo Enzimático. Empregou-se conjunto de regentes comercial<sup>21</sup>. Amostras de aquoso foram descongeladas à temperatura ambiente e centrifugadas durante 5 minutos, a uma velocidade de 3500 rpm. Posteriormente, foram diluídas na proporção de 1:10 a 1:40 em água de Milli Q.

Adicionaram-se 50 µl de aquoso, 50 µl de tracer<sup>22</sup> e 50 µl de anticorpo monoclonal<sup>23</sup> em cada poço contido na placa (total de 12 poços por fileira). Repetiu-se

---

<sup>20</sup> Sensiprot®, Labtest – Lagoa Santa, MG

<sup>21</sup> Prostaglandin E<sub>2</sub> EIA KIT (monoclonal)®, Cayman chemical – Ann Arbor, MI, EUA

<sup>22</sup> Prostaglandin E<sub>2</sub> ACh tracer, EIA KIT (monoclonal)®, Cayman chemical – Ann Arbor, MI, EUA

<sup>23</sup> Prostaglandin E<sub>2</sub> monoclonal antibody, EIA KIT (monoclonal)®, Cayman chemical – Ann Arbor, MI, EUA

o procedimento na fileira inferior da mesma placa, para que as amostras fossem processadas em duplicata. Uma vez preenchida, a placa foi coberta com filme plástico e incubada por 18 horas à 4<sup>o</sup> C, em escotofase.

Decorrido o período de incubação, esvaziou-se o conteúdo da placa e a mesma foi lavada com solução de detergente tamponado<sup>24</sup> e seca em temperatura ambiente. Duzentos µl de reagente de Ellmer<sup>25</sup> foram adicionados a cada poço. Cobriu-se a placa para que fosse mantida em escotofase, transferindo-a para um agitador, onde permaneceu por 90 minutos. Realizou-se a leitura em aparelho específico<sup>26</sup>, com filtro de 405 nanômetros, a qual foi corrigida de absorbância, para picogramas por microlitros (pg/ml)<sup>27</sup>.

## 2.8 Biópsia Conjuntival e Histopatologia

Transcorridos 24 horas de M1, instilou-se uma gota de colírio de tetracaína com fenilefrina<sup>28</sup> nos olhos que passaram pela aplicação subconjuntival dos fármacos. Decorridos dez minutos, realizou-se anti-sepsia da superfície ocular e das pálpebras com solução de polivinilpirrolidona em diluição a 1:50 em solução salina.

Colheu-se fragmento da conjuntiva de aproximadamente, 1cm nas áreas próprias à da aplicação dos fármacos em GIIIm e GIIc. Empregou-se, para tal, pinça de

---

<sup>24</sup>EIA buffer, EIA KIT (monoclonal)<sup>®</sup>, Cayman chemical – Ann Arbor, MI, EUA

<sup>25</sup>Ellman's reagent, EIA KIT (monoclonal)<sup>®</sup>, Cayman chemical – Ann Arbor, MI, EUA

<sup>26</sup>Opsys MR™ – [DYNEX Technologies](#)<sup>®</sup>, EUA

<sup>27</sup>[www.caymanchem.com/analysis](http://www.caymanchem.com/analysis)<sup>®</sup>, Cayman chemical – Ann Arbor, MI, EUA

<sup>28</sup>Anestésico<sup>®</sup>, Allergan– Guarulhos, São Paulo

conjuntiva e tesoura curva de MacPherson (FIGURA 1C). Obedecendo-se aos mesmos critérios, colheu-se amostra da conjuntiva bulbar do olho direito de cada indivíduo do grupo controle. Visando-se à contenção de pequenos focos hemorrágicos, instilou-se uma gota de colírio à base fenilefrina a 10%<sup>29</sup> e compressão local com cotonete estéril.

Posteriormente às manobras cirúrgicas, os olhos biopsiados receberam unguento oftálmico à base de cloranfenicol, vitamina A e de aminoácidos<sup>30</sup>, a intervalos regulares de 8 horas, durante dois dias consecutivos.

As amostras colhidas foram fixadas em formalina tamponada a 10%, submetidas à clivagem, processadas e incluídas em blocos de parafina. Posteriormente, foram cortadas a 4 µm de espessura, coradas pela Hematoxilina e Eosina e avaliadas à microscopia de luz.

## 2.9 Estatística

Os valores da PIO, do diâmetro pupilar, de proteína total e da PGE<sub>2</sub>, entre os grupos, foram avaliadas empregando-se o teste de análise de variância de uma via (ANOVA) e ANOVA para médias repetidas e o teste Tukey. Os valores quantitativos da avaliação oftálmica e aqueles vistos à histopatologia foram avaliados ao teste de Mann-Whitney U-test.

Empregou-se o teste de correlação de Person para se verificar a eventual correlação, quanto aos níveis de proteína do humor aquoso e de PGE<sub>2</sub>, entre os

---

<sup>29</sup> Fenilefrina 10%®, Allergan– Guarulhos, São Paulo

<sup>30</sup> Epitezan®, Allergan– Guarulhos, São Paulo

grupos. Adotou-se o nível de significância de 5% (MONTIANI-FERREIRA et al., 2004). Empregou-se programa computacional para a estatística<sup>31</sup>, bem como para a confecção de gráficos<sup>32</sup>.

### 3.0 RESULTADOS

#### 3.1 Avaliação Oftálmica

A avaliação oftálmica permitiu que se constatassem alterações apenas entre os grupos que receberam os fármacos pela via subconjuntival (GIIIm e GIIc), nos quais encontrou-se blefaroespasma imediato à aplicação. A condição se deu de forma fugaz e moderada, não sendo mais observada em M1. No decurso de M0, observou-se hemorragia discreta (+) imediatamente à aplicação do carprofeno em dois dos animais do grupo GIIc. Esses mesmos indivíduos apresentaram hematoma e oftálmorréia moderada (++) em M1. Observou-se quemose discreta (+) em dois animais do GIIIm e em três do GIIc em M1. Portanto não houve diferença estatística entre os grupos, em nenhum dos momentos estudados ( $p > 0,05$ ).

A média e o erro padrão da média dos valores aferidos para a PIO (mmHg), anteriormente à primeira paracentese (M0) não apresentaram diferença significativa ( $p > 0,05$ ).

Após a segunda paracentese (M1), observou-se diferença significativa ( $p = 0,023$ ) entre momentos, apenas no GIIc. A média do GIIc obtida em M1 diferiu significativamente ( $p < 0,05$ ) de GIIIm e de GIIIm em M0. A TABELA 1 e o GRÁFICO 1 ilustram os resultados.

---

<sup>31</sup> SigmaStat 3.0<sup>®</sup>, Systat Software inc - San Jose, CA, USA

<sup>32</sup> Prism 4.0<sup>®</sup>, GraphPad Software inc – San Diego, CA, USA

A média e o erro padrão da média dos valores aferidos para o DP (mm), não diferiram significativamente entre os momentos ( $p > 0,05$ ) e entre os grupos ( $p = 0,465$ ) (TABELA 1).

TABELA 1 - Média e erro padrão da média dos resultados obtidos para os valores de pressão intra-ocular (PIO) e diâmetro pupilar (DP) em todos os grupos estudados<sup>a</sup>, nos momentos M0 e M1. Jaboticabal, 2007.

	PIO (mmHg)	Valor de p	DP (mm)	Valor de p
<b>Controle</b>				
<b>Momento 0</b>	18,80±1,35	0,084 <sup>b</sup>	0,72±0,04	0,132 <sup>b</sup>
<b>Momento 1</b>	13,80±1,49		0,72±0,05	
<b>Glm</b>				
<b>Momento 0</b>	16,40±1,12	0,084 <sup>b</sup>	0,68±0,06	0,132 <sup>b</sup>
<b>Momento 1</b>	13,60±1,99		0,68±0,04	
<b>Glc</b>				
<b>Momento 0</b>	16,00±1,09	0,084 <sup>b</sup>	0,62±0,05	0,132 <sup>b</sup>
<b>Momento 1</b>	14,00±1,94		0,52±0,06	
<b>Gllm</b>				
<b>Momento 0</b>	19,60±2,29	0,244 <sup>b</sup>	0,75±0,02	0,863 <sup>b</sup>
<b>Momento 1</b>	16,20±2,31	0,009 <sup>*</sup>	0,72±0,04	
<b>Gllc</b>				
<b>Momento 0</b>	17,60±1,43	0,244 <sup>b</sup>	0,75±0,07	0,863 <sup>b</sup>
<b>Momento 1</b>	15,20±1,90		0,66±0,11	
<b>Glllm</b>				
<b>Momento 0</b>	19,40±2,06	0,246 <sup>b</sup>	0,64±0,15	0,866 <sup>b</sup>
<b>Momento 1</b>	16,00±2,30	0,011 <sup>*</sup>	0,69±0,04	
<b>Glllc</b>				
<b>Momento 0</b>	17,40±0,87	0,023 <sup>b,*</sup>	0,59±0,07	0,866 <sup>b</sup>
<b>Momento 1</b>	09,60±1,50		0,62±0,09	

<sup>a</sup>Glm e Glc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subcutânea); Gllm e Gllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subconjuntival); Glllm e Glllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via tópica). <sup>b</sup>Valores de p em relação à M0. <sup>\*</sup>Difere de M0 ao teste Tukey em relação à M1 do Glllc ( $p < 0,05$ ).

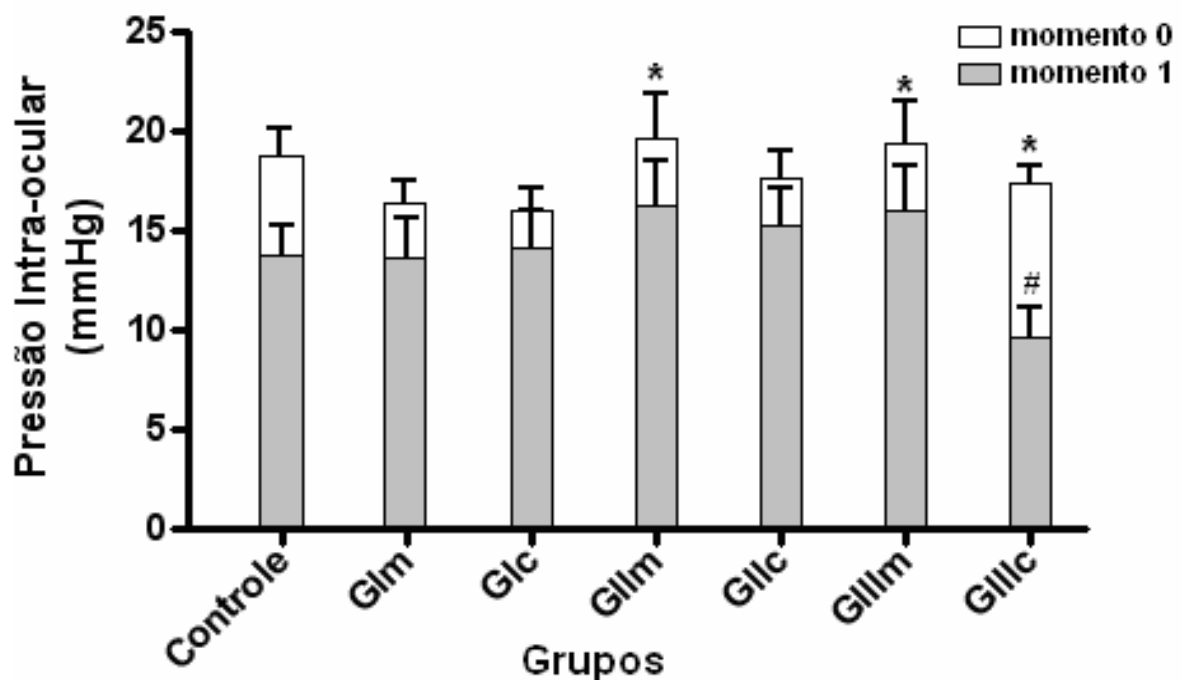


GRÁFICO 1 - Média e erro padrão da média, quanto à pressão intra-ocular (mmHg) em cães, nos momentos M0 e M1, relativamente aos grupos controle, Glm e Glc, Gllm e Gllc, Glllm e Glllc<sup>a</sup>. Jaboticabal, 2007.

<sup>a</sup>Glm e Glc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subcutânea); Gllm e Gllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subconjuntival); Glllm e Glllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via tópica). #Difere de M0 do Gllm\*, Glllm\* e Glllc\* ao teste Tukey ( $p < 0,05$ ).

### 3.2 Concentração de Proteína Total do Humor aquoso

A média e o erro padrão da média dos valores protéicos (mg/dl), obtidos à paracentese (M0), não diferiram significativamente ( $p = 1,00$ ).

Em todos os grupos, observou-se elevação significativa do nível de proteínas no humor aquoso em M1, comparativamente a M0 ( $p < 0,001$ ). Não havendo diferença significativa ( $p = 0,79$ ) entre os grupos em M1. Os resultados encontram-se ilustrados na TABELA 2 e no GRÁFICO 2.

TABELA 2 - Média e erro padrão da média dos resultados obtidos para os valores de proteína total, em todos os grupos estudados<sup>a</sup>, nos momentos M0 e M1. Jaboticabal, 2007.

	<b>Glm</b>	<b>Glc</b>	<b>Gllm</b>	<b>Gllc</b>	<b>Glllm</b>	<b>Glllc</b>	<b>GC</b>
<b>M0</b>	18,22 ± 5,33	14,61 ± 1,65	14,61 ± 1,65	11,37 ± 2,28	17,18 ± 4,08	14,76 ± 2,11	10,25 ± 2,35
<b>M1</b>	268,98 ± 78,52	218,31 ± 63,14	305,83 ± 63,14	295,00 ± 76,17	261,92 ± 60,60	176,43 ± 73,56	314,32 ± 62,06
<b>Valor de p</b>	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*

<sup>a</sup>Glm e Glc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subcutânea); Gllm e Gllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subconjuntival); Glllm e Glllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via tópica). GC (grupo controle). \*Significativo ao teste Tukey em relação à M0 ( $p < 0,05$ ).

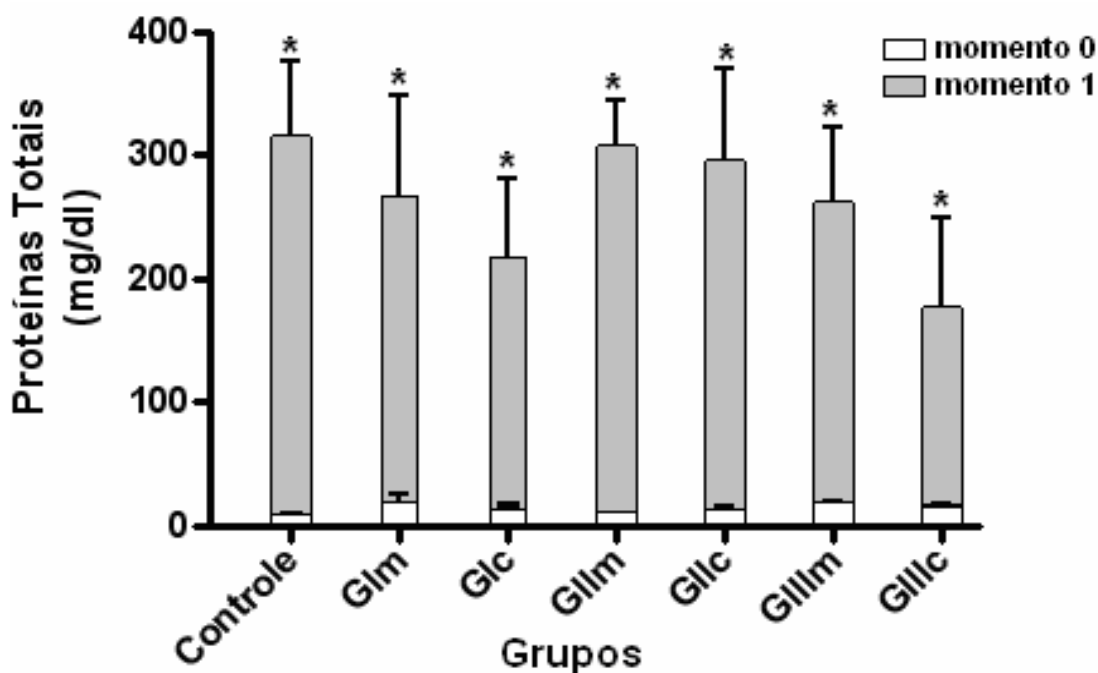


GRÁFICO 2 - Média e erro padrão da média, quanto à concentração de proteínas (mg/dl) no humor aquoso de cães, nos momentos M0 e M1, nos grupos controle, Glm e Glc, Gllm e Gllc, Glllm e Glllc<sup>a</sup>. Jaboticabal, 2007.

<sup>a</sup>Glm e Glc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subcutânea); Gllm e Gllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subconjuntival); Glllm e Glllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via tópica). \*Diferem significativamente de M0 ao teste Tukey ( $p < 0,001$ ).

### 3.3 Concentração de Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no Humor aquoso

Todas as amostras avaliadas no primeiro momento (M0) apresentaram-se abaixo do limite de detecção (15,00 pg/ml). Após a segunda paracentese (M1), 12/40 amostras (30%) revelaram-se acima dele (1000,00 pg/ml). A curva padrão<sup>e</sup>, que correlaciona a concentração de PGE<sub>2</sub> com o nível de absorbância, mostrou correlação de 86% ( $r = 0,86$ ).

Observou-se elevação significativa nos níveis de em M1 ( $p = 0,001$ ). Não obstante, diferença significativa entre os grupos não foi vista em M1 ( $p > 0,05$ ). Os resultados encontram-se ilustrados na TABELA 3 e no GRÁFICO 3.

TABELA 3 - Média e erro padrão da média quanto às concentrações de Prostaglandina E<sub>2</sub> (pg/ml) no humor aquoso de cães, em todos os grupos estudados<sup>a</sup>, nos momentos M0 e M1. Jaboticabal, 2007.

	<b>Glm</b>	<b>Glc</b>	<b>Gllm</b>	<b>Gllc</b>	<b>Glllm</b>	<b>Glllc</b>	<b>GC</b>
<b>M0</b>	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
<b>M1</b>	1000,00	911,29 ± 88,70	999,69 ± 0,30	775,80 ± 224,19	749,73 ± 126,02	807,07 ± 192,92	814,05 ± 185,95
<b>Valor de p</b>	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*

<sup>a</sup>Glm e Glc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subcutânea); Gllm e Gllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subconjuntival); Glllm e Glllc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via tópica); GC (grupo controle). \*Significativo ao teste Tukey em relação à M0.

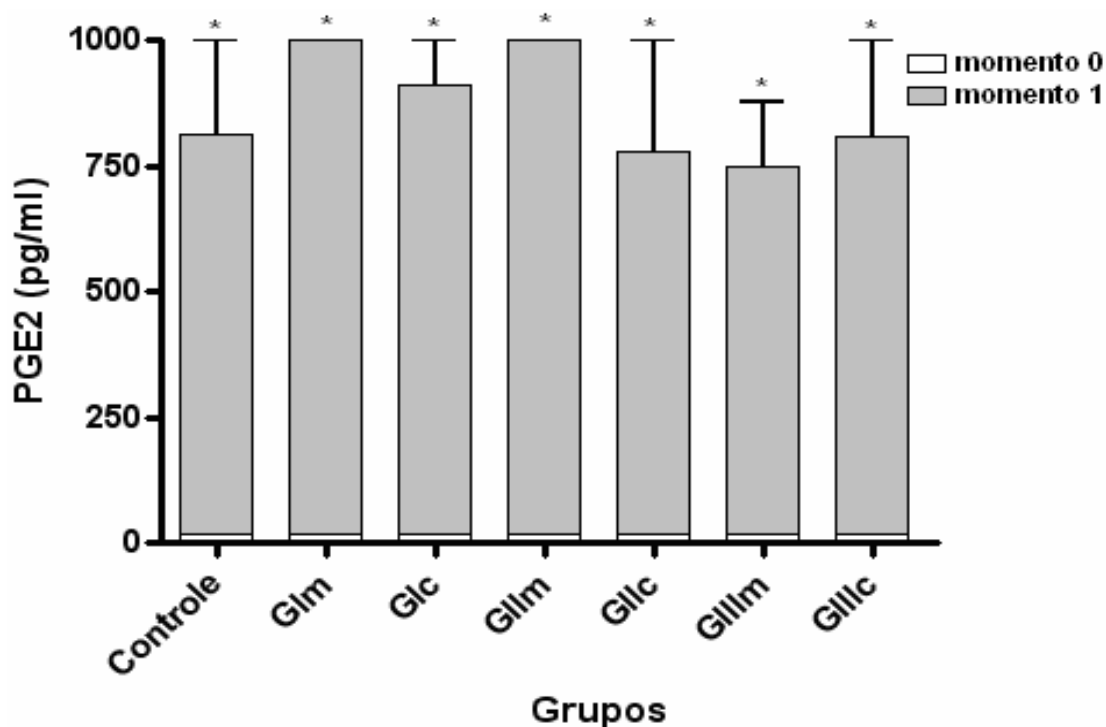


GRÁFICO 3 - média e erro padrão da média, relativamente à concentração de Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (pg/ml) no humor aquoso de cães, nos momentos M0 e M1, nos grupos GIm e Glc, GIlm e GIlc, GIIIIm e GIIlc<sup>a</sup>. Jaboticabal, 2007.

<sup>a</sup>GIm e Glc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subcutânea); GIlm e GIlc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via subconjuntival); GIIIIm e GIIlc (meloxicam e carprofeno, respectivamente pela via tópica). \*Diferem significativamente de M0 ao teste Tukey ( $P < 0,001$ ).

### 3.4 Correlação entre as concentrações de Proteína Total e de Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) no Humor aquoso

Observou-se correlação positiva entre a concentração de proteína total e PGE<sub>2</sub> no humor aquoso nos grupos GIm ( $r^2 = 0,56$ ;  $p = 0,0129$ ) e Glc ( $r^2 = 0,61$ ;  $p = 0,0125$ ), GIIIIm ( $r^2 = 0,44$ ;  $p = 0,0490$ ) e GIIlc ( $r^2 = 0,44$ ;  $p = 0,034$ ) e GIlm ( $r^2 = 0,40$ ;  $p < 0,0001$ ). O grupo controle ( $r^2 = 0,27$ ;  $p = 0,123$ ) e o GIlc ( $r^2 = 0,1442$ ;  $p = 0,3135$ ) não apresentaram. As curvas de regressão linear nos grupos em que houve correlação encontram-se ilustradas nos GRÁFICOS 4, 5, 6, 7 e 8.

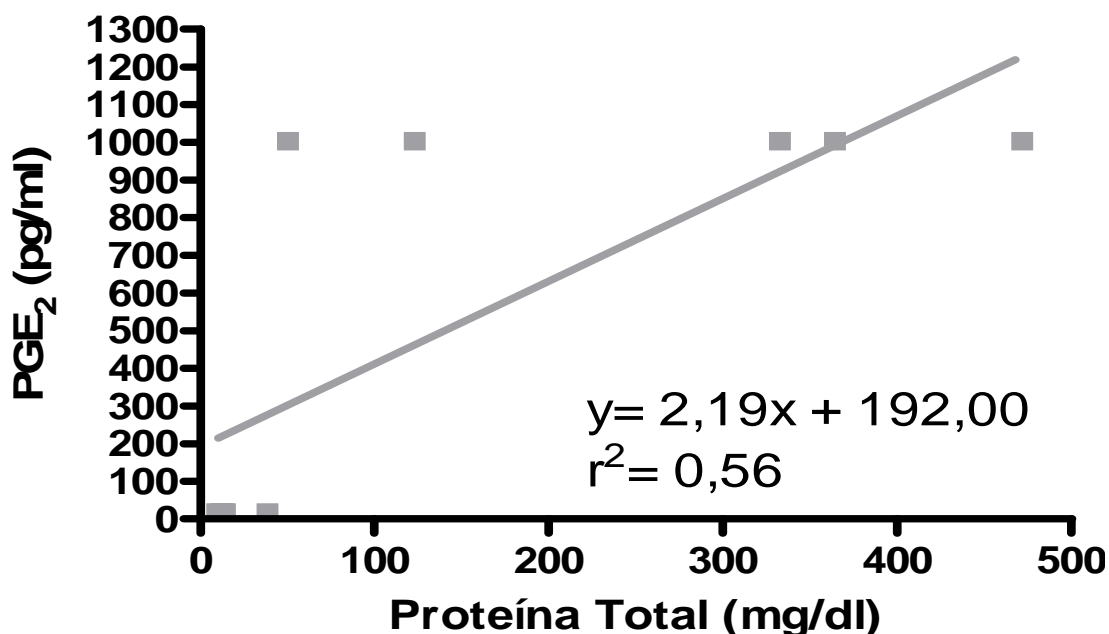


GRÁFICO 4 - Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (pg/ml) no humor aquoso no grupo Glm. Jaboticabal, 2007.

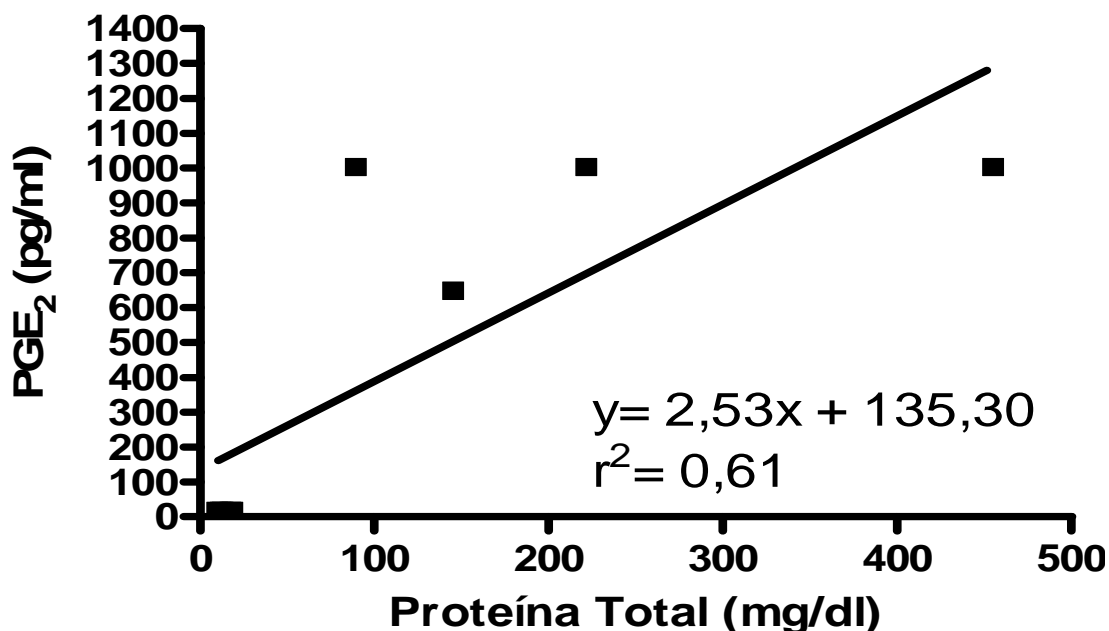


GRÁFICO 5 - Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (pg/ml) no humor aquoso no grupo Glc. Jaboticabal, 2007.

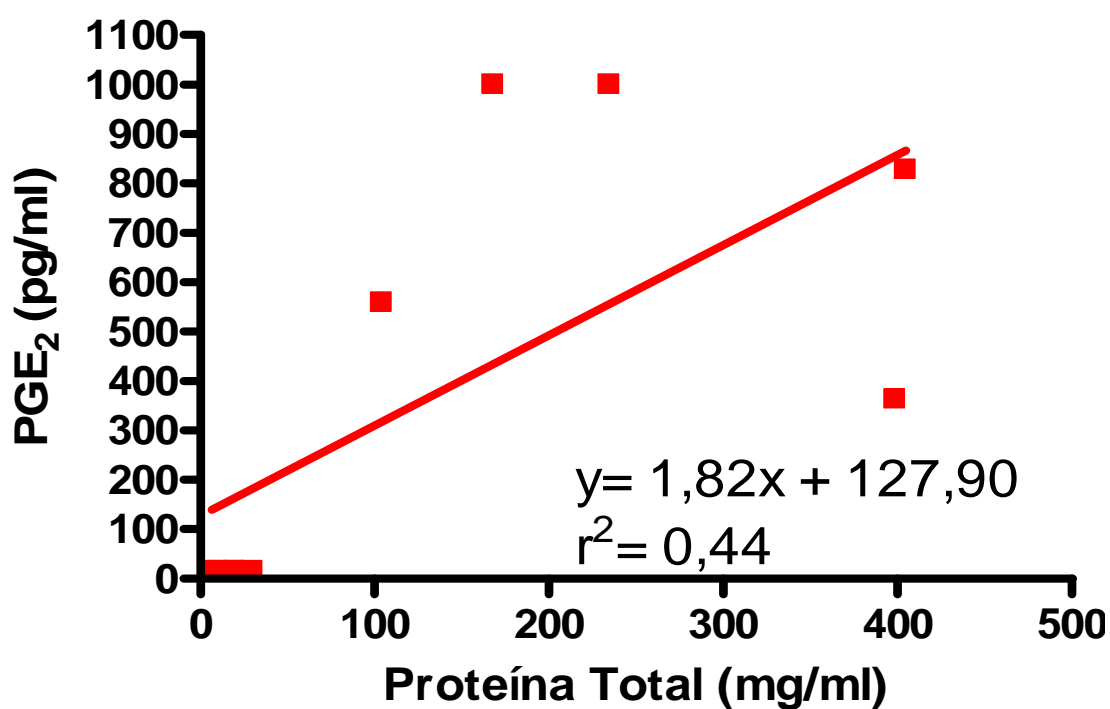


GRÁFICO 6 - Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (pg/ml) no humor aquoso no grupo GIII<sub>m</sub>. Jaboticabal, 2007.

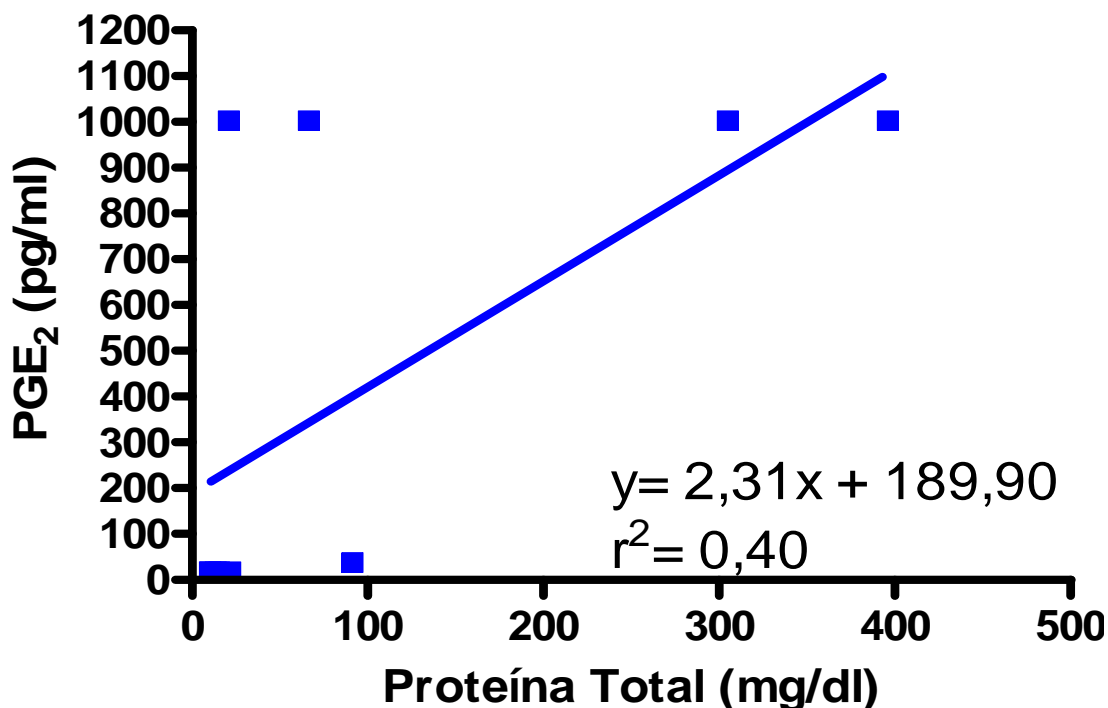


GRÁFICO 7 - Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (pg/ml) no humor aquoso no grupo GIIIc . Jaboticabal, 2007.

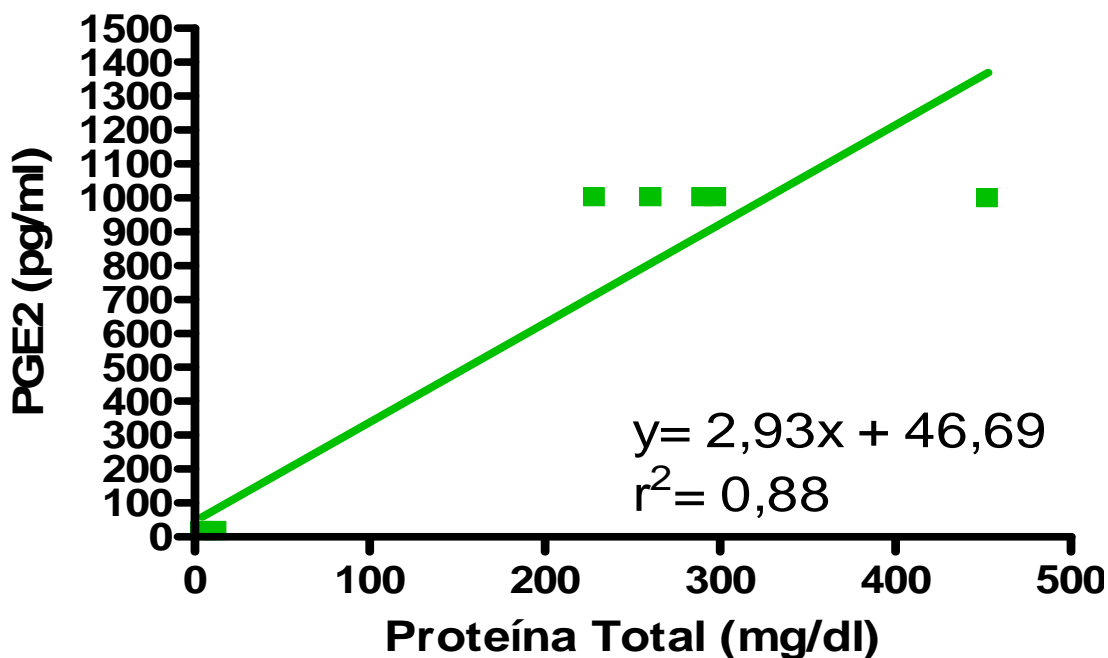


GRÁFICO 8 - Curva de regressão linear ilustrando correlação positiva entre a concentração de proteínas totais (mg/ml) e prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (pg/ml) no humor aquoso no grupo GIIIm . Jaboticabal, 2007.

### 3.6 Histopatologia

A microscopia de luz das preparações conjuntivais revelou infiltrado celular subepitelial misto, caracterizado pela presença moderada de neutrófilos, de plasmócitos e de linfócitos, em dois animais que receberam o meloxicam pela via subconjuntival (GII<sub>m</sub>) (FIGURA 4A). Acantólise epitelial difusa foi identificada em um indivíduo. Foi, ainda, possível constatar congestão discreta em um deles. Relativamente ao grupo que recebeu carprofeno pela mesma via, notou-se infiltrado cuja celularidade foi semelhante, mas manifesta de forma mais intensa, em todos os animais. Observou-se congestão moderada em dois dos animais que compuseram o GII<sub>c</sub> e discreta em um dos cães (FIGURA 4B). Os valores quali-quantitativos observados entre GII<sub>m</sub> e GII<sub>c</sub> não foram significativos ( $p > 0,05$ ) (TABELA 4).

TABELA 4 – Número de animais acometidos por alterações histopatológicas após aplicação de meloxicam<sup>a</sup> e carprofeno<sup>b</sup> pela via subconjuntival.

	<b>Inflamação</b>	<b>Edema</b>	<b>Acantólise</b>	<b>Congestão</b>	<b>Sem alterações</b>
<b>GII<sub>m</sub><sup>a</sup></b>	2/5	3/5	1/5	1/5	1/5
<b>GII<sub>c</sub><sup>b</sup></b>	5/5	4/5	1/5	3/5	0/5
<b>Valor de p*</b>	0,22	0,15	1,00	0,69	1,00

\* Não diferem com relação ao Controle ao Man-Whitney U-test

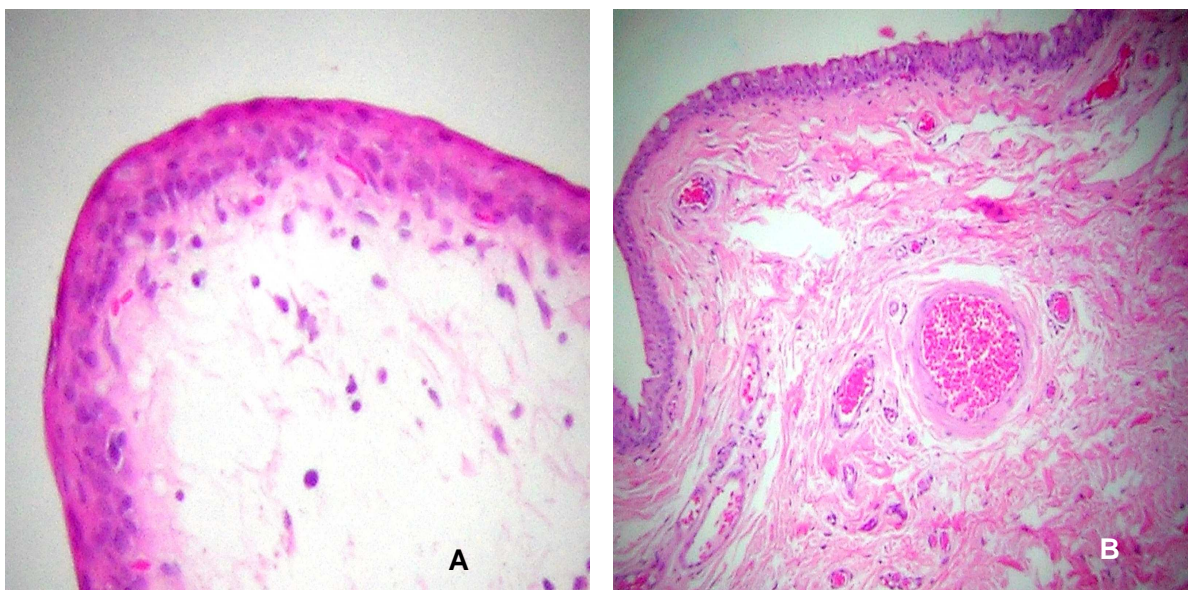


FIGURA 2 – Fotomicrografia de conjuntiva bulbar de cão do GIIc, apresentando edema subepitelial moderado e infiltrado inflamatório misto leve (A). Hematoxilina & Eosina (40 X). Fotomicrografia de conjuntiva bulbar de animal do GIIc, apresentando congestão de vasos de sangüíneos (B). Hematoxilina & Eosina (20 X). Jaboticabal, 2007.

#### 4.0 DISCUSSÃO

A quebra da barreira hemato-aquosa constitui-se no principal evento, relativamente à gênese das uveítes (WARD et al. 1991; WARD, 1996). Uveítes podem ensejar déficit na acuidade visual, sinéquias, catarata, glaucoma, endoftalmite e *phthisis bulbi*. A liberação de mediadores químicos e o influxo de proteínas e de células para a câmara anterior constituem-se nos principais elementos da sua patogênese (GELATT e GELATT, 2001; van der WOERDT, 2001).

Uma vez que as prostaglandinas factuam como o mediador químico mais importante na quebra da barreira hemato-aquosa, antiinflamatórios não esteróides (AINEs) têm sua indicação freqüente na prevenção e manejo das uveítes (KROHNE &

VESTRE, 1987; DIZIEZYC et al., 1992; WARD, 1996; KROHNE et al., 1998a; ANDRADE et al., 2003; GIULIANO, 2004; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006).

Estudaram-se, em cães, os efeitos do meloxicam e do carprofeno, por diferentes vias, em uveítes experimentalmente induzidas. Reconhecem-se as qualidades destes fármacos (GIULIANO, 2004) e o quanto são seguros, comparativamente a outros AINEs não seletivos para a ciclooxygenase-2 (LUNA et al., 2007).

Hematoma e blefaroespasma, que decorreram em alguns dos animais tratados com o meloxicam ou com o carprofeno pela via subconjuntival, se deveram, admite-se, ao trauma e à “bolha” subconjuntival ensejada por sua aplicação. Tais sinais foram mais intensos naqueles que receberam o carprofeno, mas, indistintamente, desapareceram no curso do segundo momento. Resultados semelhantes foram observados quando se utilizou a flunixinina meglumina pela mesma via (GALERA, 2002).

Galera (2002) reportou-se à ocorrência de ceratite decorrente do extravasamento de flunixinina meglumina, do local de aplicação subconjuntival para a superfície corneal. A instilação do meloxicam ou do carprofeno não induziu a qualquer sinal de desconforto ocular.

Com relação à pressão intra-ocular (PIO), houve redução média de 3,82 mmHg, no curso do segundo momento, sem significação estatística ( $P > 0,05$ ). Há diminuição da PIO em casos de uveíte anterior, uma vez que a produção de humor aquoso pode estar diminuída. Todavia, admite-se como causa principal o aumento da sua drenagem pela via uveoescleral (COLINS & MOORE, 1999; van der WOERDT, 2001). Nas

uveítes, a redução da PIO tende a ocorrer de maneira súbita, podendo se manifestar como um dos primeiros sinais clínicos (COLINS & MOORE, 1999).

As substâncias utilizadas, por qualquer das três vias testadas, não foram capazes impedir que a PIO diminuísse no curso do segundo momento ( $P = 0,247$ ). Krohne et al. (1998a) observaram que o flurbiprofeno foi capaz de aumentar os valores da PIO em 6,2%, em uveítes experimentalmente induzidas pela pilocarpina a 2%.

No grupo que recebeu o carprofeno pela via tópica, os valores da PIO foram significativamente mais baixos ( $P < 0,023$ ) no curso do segundo momento, comparativamente aos animais que receberam meloxicam pelas vias subconjuntival e tópica no primeiro momento. Há que se considerar as variações individuais nos animais que compuseram esse grupo.

Em casos de uveíte anterior, a constrição pupilar decorre da ação de mediadores químicos, notadamente das prostaglandinas, as quais atuam sobre o músculo esfíncter da íris (COLLINS & MOORE, 1999; van der WOERDT, 2001). No corpo ciliar, elas ensejam espasmo doloroso (COLLINS & MOORE, 1999). Não foi possível observar redução significativa no diâmetro pupilar, em qualquer dos grupos ( $P = 0,738$ ). Admite-se que tais resultados decorreram porque a uveíte induzida manifestou-se de forma branda ou porque os fármacos pouco agiram sobre a gênese de prostaglandinas, pelas vias em que foram tratadas. Millichamp et al. (1991) relataram que em animais tratados com flunixinina meglumina pela via intravenosa, e com atropina tópica a 1%, previamente à indução experimental de uveíte por capsulotomia a laser, não apresentaram diminuição do diâmetro pupilar.

O valor médio de proteínas no humor aquoso, no primeiro momento, foi de 13,68 mg/dl à similitude do que fora notificado (COLLINS & MOORE, 1999; GALERA, 2002). No segundo momento, o nível se elevou, em média, para 253,87 mg/dl, sendo considerado significativo ( $P < 0,001$ ). Tais achados confirmam que a paracentese controlada da câmara anterior foi efetiva em desestabilizar a barreira hemato-aquosa, como já havia sido mostrado (KROHNE & VESTRE, 1987; WARD et al., 1991; WARD, 1996; KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & KENNARD, 2004; GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006).

Não foi possível se detectar *flare* no aquoso secundário, no curso do segundo momento, em qualquer dos animais. Segundo Collins e Morre (1999), a evidência clínica do *flare* só é factível quando a concentração de proteínas mensuráveis no aquoso secundário eleva-se a valores médios ou superiores a 729 mg/dl.

Krohne & Vestre (1987), ao estudarem a flunixin meglumina e a dexametasona, reportaram-se a um interregno de cinco horas, como o mínimo para se detectar redução significativa na concentração de proteínas totais do humor aquoso em cães submetidos à uveítes experimentais. Considerou-se, ainda, que se os cães fossem submetidos a um ciclo de escuridão, a concentração de proteínas do humor aquoso poderia se elevar, como demonstrado em estudos conduzidos em seres humanos, em coelhos e em ratos (TETSURO et al., 1993; LIU et al., 1998; ZHOU & LIU, 2006). Por essa razão, no presente estudo concebeu-se considerar o intervalo de cinco horas entre a primeira e a segunda paracenteses. Outrossim, visando a se respeitarem parâmetros farmacocinéticos, notadamente o pico de máxima concentração plasmática

dos fármacos, quando da sua utilização pela via subcutânea (BUSCH et al., 1998; CLARCK et al., 2003).

Animais tratados com o meloxicam e o carprofeno, pela via sistêmica, apresentaram redução de 16,67% e 30,83%, respectivamente, quanto à concentração de proteínas do humor aquoso, em comparação com os animais do grupo controle. Todavia, não houve significância estatística ( $p = 0,084$ ). No que concerne ao meloxicam e ao carprofeno, resultados semelhantes foram vistos após paracentese experimental da câmara anterior em cães (KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & KENNARD, 2004).

Relativamente ao carprofeno, os achados do presente estudo divergem do que fora reportado por Krohne et al. (1998b), onde animais que receberam o fármaco, pela via oral, exibiram redução de 68% na concentração de proteínas do aquoso, relativamente aos controles, com significação estatística. Diferenças quanto aos valores protéicos observados neste estudo e no de Krohne et al. (1998b) podem ser admitidos, uma vez que os protocolos utilizados para indução da uveíte não foram os mesmos. Krohne et al. (1998b) empregaram a pilocarpina tópica a 2%, e o método adotado para se quantificar a concentração de proteínas no aquoso foi a flaremetria a laser (KROHNE et al., 1998b).

Uveítes decorrentes de paracentese ou da instilação de pilocarpina podem suscitar diferentes eventos fisiopatológicos. A paracentese induz a dano físico da barreira hemato-aquosa, com liberação de prostaglandinas (WARD, 1996). A instilação tópica de pilocarpina a 2%, por sua vez, tende a ensejar inflamação do trato uveal anterior, por permitir a liberação de neuropeptídeos no humor aquoso, produzidos

secundariamente à estimulação antidrômica do nervo trigêmeo (WARD et al., 1992; KROHNE et al., 1998a). Decidiu-se pela paracentese, pois ela melhor mimetiza eventos decorrentes de cirurgias intra-oculares (GELATT & GELATT, 2001; De BIAGGI et al., 2006).

Concentração protéica do humor aquoso e sua correlação positiva com níveis de proteínas à flaremetria a laser foram relatadas nas espécies canina e felina (KROHNE et al., 1995; RANKIN et al., 2002). Todavia, estudos comparativos, relativamente aos métodos e, posteriormente, a fármacos antiinflamatórios ainda não foram reportados.

Demonstrou-se, recentemente, que a espectroscopia infravermelha é capaz de diferenciar, em seres humanos, condições oftálmicas distintas, à análise do humor aquoso (WEISSBRODT et al., 2007). Estudos dessa natureza, adjunto à quantificação da concentração protéica do aquoso poderiam ser úteis no esclarecimento de eventos fisiopatológicos nas uveítes anteriores.

A via subconjuntival constituiu-se em um dos focos do estudo, por ser vantajosa quando se deseja manterem, temporariamente, os efeitos de substâncias, implicando em menor frequência de administração e em custos mais reduzidos (GIULIANO, 2004). Paralelamente, pela tendência crescente em se evitarem as vias sistêmicas clássicas (MEALEY, 2000) e também porque a absorção de fármacos pelo bulbo do olho, por essa via, é considerada efetiva (COLLINS & MOORE, 1999; GHATE et al., 2007), notadamente quando nas proximidades da região equatorial (GILGER et al., 2006).

Houve redução nos níveis protéicos na ordem de 2,70% para o meloxicam e de 6,14% para o carprofeno, porém, não significativa, comparativamente ao grupo controle

( $P = 0,74$ ). Resultados semelhantes foram reportados, quando da utilização da flunixinina meglumina pela via subconjuntival em cães (GALERA, 2002).

A via subconjuntival foi a menos efetiva em suprimir o influxo de proteínas para o humor aquoso. Estudo anterior reportou-se a ela como mais efetiva em absorver fármacos para o segmento anterior do olho, quando comparada à sistêmica (GHATE et al., 2007). Admite-se que, por ocasião das colheitas, não se teria atingido, ainda, níveis terapêuticos do fármaco no humor aquoso, como reportado por Galera (2002).

A farmacocinética do meloxicam e a do carprofeno, quando empregados pela via subconjuntival, ainda não foi estabelecida. O tempo entre a aplicação das substâncias e a segunda paracentese foi concebido obedecendo-se a extrapolação de parâmetros farmacocinéticos, notadamente o pico de máxima concentração plasmática, que ocorre, em média, duas horas e meia após a administração pela via subcutânea (BUSCH et al., 1998; CLARK et al., 2003). Quando aplicados pela via subconjuntival, os fármacos atingem a câmara anterior e a câmara vítrea, pela via transescleral, preferencialmente na região equatorial, onde a esclera é mais delgada (GILGER et al., 2006). Adicionalmente, a absorção hematogênica ocorre via vasos subconjuntivais, colaborando para que frações do fármaco atinjam a via sistêmica e adentrem ao olho (GHATE et al., 2007). Estudos quanto à farmacocinética de substâncias no humor aquoso são habitualmente complexos, por obrigarem a coletas subseqüentes o que, de *per se*, modificam o meio, resultando em alterações qualitativas desse líquido (ROSE et al., 1996).

No presente estudo, a ineficácia de ambos os fármacos em impedir que inflamação do trato uveal ocorresse, quando aplicados pela via subconjuntival, também

pode ser explicada pelo baixo volume em que eles foram administrados. Estudo recente mostrou que a administração subconjuntival de 0,5ml de uma solução contendo 2,5mg de fluoresceína sódica, atinge maior concentração no meio intra-ocular, comparativamente a 0,1ml da mesma substância na mesma concentração (GHATE et al., 2007). Assim, admite-se que a absorção de substâncias por essa via esteja mais relacionada ao volume administrado do que à concentração da substância (GHATE et al., 2007). A literatura veterinária recomenda que o volume máximo administrado por esta via não exceda 0,5ml (HOLMEBERG & MAGGS, 2004). Não obstante, alta viscosidade das substâncias, notadamente a do carprofeno, impediu que volumes maiores pudessem ser aplicados.

A via tópica tem sido preferida para o manejo de uveítes, uma vez que ela fornece desejável concentração de fármacos no meio intra-ocular. Outrossim, pelos mínimos efeitos colaterais sistêmicos que induz e por sua simpleza técnica (HOLMEMBERG & MAGGS, 2004; GIULIANO, 2004).

A freqüência com que os agentes são instilados varia segundo a severidade da inflamação (HOLMEMBERG & MAGGS, 2004; GIULIANO, 2004). Fatores que afetam a biodisponibilidade dos AINEs pela via tópica incluem a sua capacidade de penetração na câmara anterior, o seu metabolismo no estroma corneal e a sua ligação com proteínas estromais (WARD, 1996). O tamanho das partículas contidas na formulação pode ser determinante para a biodisponibilidade da molécula ativa na suspensão (ROBERTS & NELSON, 2007).

Estudou-se a ação do meloxicam e a do carprofeno também pela a via tópica, considerando-se que os AINEs, em geral, quando administrados por esta via agem à

similitude, ou com maior eficácia, que os esteróides (KROHNE et al., 1998a; ANDRADE et al., 2003). Os AINEs agem na supressão do influxo de proteínas para o aquoso, em média, uma hora após instilados. Os corticosteróides, por sua vez, o fazem decorridas cinco a seis horas (HAYASAKA et al., 2003; ABE et al., 2004).

O intervalo adotado entre as instilações (1 hora) não inibiu significativamente o influxo de proteínas para o humor aquoso ( $P = 0,74$ ). Todavia, notou-se redução nos níveis protéicos em 27,22% para o meloxicam e em 43,86% para o carprofeno, comparativamente os olhos controle. O carprofeno mostrou-se 21,61% mais efetivo que o meloxicam, quando utilizado pela via tópica, admite-se, por sua maior lipossolubilidade. Tais resultados divergem do que fora observado em estudo anterior, que comprovou a eficácia do flurbiprofeno, do diclofenaco e do suprofenos (diluídos a partir de formulações parenterais) em inibir a uveíte experimental por paracentese, em cães (WARD, 1996). Trata-se, todavia, de pesquisa que avaliou a quebra da barreira hemato-aquosa fluorofotometricamente, em que o autor não esclareceu em que concentrações os fármacos foram utilizados (WARD, 1996).

Visto que as prostaglandinas, notadamente a prostaglandina  $E_2$ , factuam como um dos principais mediadores químicos envolvidos na patogênese das uveítes anteriores, pretendeu-se estudá-la. A concentração de prostaglandina  $E_2$ , no primeiro momento, encontrou-se abaixo dos níveis de detecção próprios ao ensaio comercial ( $< 15,00$  pg/ml). Tais resultados estão de acordo com os encontrados por Gilmour & Lehenbauer (2006). Em olhos de seres humanos com catarata, esse mesmo ensaio demonstrou que em 61% dos indivíduos, a concentração de prostaglandina  $E_2$  encontrava-se abaixo dos níveis de detecção, de,  $< 15$  pg/ml (MATSUO, 2004).

No curso do segundo momento, observou-se elevação significativa ( $P = 0,001$ ) em sua concentração, sem que houvesse, entretanto, diferença significativa entre os grupos ( $P = 0,748$ ). Neste momento, 30% das amostras encontraram-se acima dos níveis de detecção do ensaio ( $>1000,00$  pg/ml), contrariamente ao que fora visto por Gilmour & Lehenbauer (2006), que observaram concentração média de 194,17 pg/ml em cães controles e abaixo dos níveis de detecção em cães tratados com tepoxalina pela via oral.

Inibição dos níveis de prostaglandina  $E_2$  foi igualmente observado, em cães que receberam carprofeno pela mesma via (PINARD et al., 2006). Entretanto, os resultados em pg/ml, não foram apresentados (PINARD et al., 2006).

A despeito de Gilmour & Lehenbauer (2006) e Pinard et al. (2006), terem se valido dos mesmos métodos adotados no presente estudo, relativamente à indução e a quantificação da uveíte, a prostaglandina  $E_2$ , só foi mensurada uma hora após a primeira paracentese, diferentemente das cinco horas adotadas no presente estudo. Considerando-se que o trato uveal contém pequenas quantidades da enzima 15-dehidrogenase PG, responsável pela inativação da prostaglandina  $E_2$ , e que sua atividade encontra-se diminuída em casos de uveítes, pode-se entender o aumento exacerbado na concentração de prostaglandina  $E_2$  visto no segundo momento (COLLINS & MOORE, 1999). Os resultados aqui obtidos, igualmente diferem do que fora observado por Millichamp et al. (1991), que relataram a eficácia da flunixinina meglumina em inibir a síntese da prostaglandina  $E_2$  no humor aquoso de cães, decorrida uma hora da sua aplicação intravenosa. Há que se considerar, contudo, que

os autores adotaram a imunofluorescência indireta para a sua detecção no humor aquoso (MILLICHAMP et al., 1991).

Haysaka et al. (2003), relataram que, quanto maior for o intervalo entre a aplicação de fármacos e a indução de uveíte experimental, maior será o efeito desses, em inibir o influxo de proteínas para o humor aquoso. Fato este, pode explicar porque Gilmour & Lehenbauer (2006) e Pinard et al. (2006) observaram inibição nos níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> no humor aquoso dos animais dos grupos tratados, relativamente aos controles. Uma vez que, os fármacos foram administrados 2 horas antes da indução das uveítes (GILMOUR E LEHENBAUER, 2006; PINARD et al. 2006).

Estudo recente demonstrou haver correlação negativa entre a concentração sérica do metabólito da prostaglandina E<sub>2</sub> (13,14-dihidro-15-keto-PGE 2) e os níveis séricos de diferentes AINES (GIAGOUDAKIS & MARKANTONIS, 2005). Como descrito previamente, o tempo de maior concentração plasmática após administração subcutânea foi respeitado para os fármacos testados no presente estudo. Entretanto, informações relativas à farmacocinética do meloxicam e do carprofeno, por outras vias não estão disponíveis.

Avaliaram-se eventuais correlações entre a concentração de proteína do humor aquoso e a concentração de prostaglandina E<sub>2</sub>. Observou-se correlação positiva nos grupos que receberam meloxicam ou carprofeno pela via tópica e sistêmica. No que concerne à subconjuntival, apenas os animais que receberam meloxicam mostraram correlação entre os níveis de proteína e de prostaglandina E<sub>2</sub> no humor aquoso. O mesmo, não foi observado em cães que receberam tepoxalina pela via oral (GILMOUR & LEHENBAUER, 2006).

Pinard et al. (2006), ao estudarem a ação do carprofeno em inibir a uveíte anterior ensejada por paracentese, informaram que o fármaco foi capaz de diminuir a concentração de prostaglandina E<sub>2</sub>. Estudos prévios, que se valeram do mesmo modelo experimental utilizado mostraram que o carprofeno foi ineficaz em inibir o influxo de proteínas para o humor aquoso (KENNARD & GILMOUR, 2004; GILMOUR & KENNARD, 2004).

Estudo recente, mostrou que os níveis de Fator Derivado do Epitélio Pigmentar, um mediador antiinflamatório, apresentaram-se significativamente aumentados em seres humanos portando uveítes (YOSHIDA et al., 2007). Yoshida et al. (2007) afirmaram haver correlação positiva entre esse mediador e o Fator de Necrose Tumoral Alfa. A fim de se melhor compreender a patogênese da uveíte em cães, estudos futuros avaliando o comportamento do Fator Derivado do Epitélio Pigmentar e a sua eventual correlação com os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub>, proteínas e outros mediadores inflamatórios seriam oportunos. Na presente pesquisa, optou-se por dosar a prostaglandina E<sub>2</sub>, visto que outros mediadores químicos como o fator de necrose tumoral alfa, o nitrato, o nitrito e o leucotrieno B não foram detectados no humor aquoso de cães submetidos ao mesmo protocolo de indução experimental de uveíte (GILMOUR & LEHENBAUER, 2006; PINARD et al., 2006). Portanto, não haveria porque fazê-lo.

A histopatologia mostrou nos animais que receberam os fármacos pela via subconjuntival, exsudação inflamatória aguda e hemorragia mais manifesta no grupo tratado com o carprofeno. Os efeitos foram mais intensos nesse grupo, provavelmente, pela maior viscosidade do carprofeno. Não se notaram placas subconjuntivais em

qualquer dos animais que receberam os fármacos, a exemplo do que fora referido por Galera (2002), ao estudar a flunixinina meglumina.

## **5.0 CONCLUSÕES**

Com base nos resultados obtidos com a pesquisa, na forma como ela fora concebida, é factível admitir que, o meloxicam e o carprofeno não induziram a efeitos indesejáveis, mostrando-se seguros quando administrados pelas vias testadas. Entretanto, por qualquer uma dessas vias, eles foram ineficazes em inibir a síntese de prostaglandina E<sub>2</sub> e o influxo de proteínas para a câmara anterior. Apesar da correlação positiva entre os níveis de prostaglandina E<sub>2</sub> e os de proteína, a diminuição de 44% no influxo protéico para a câmara anterior nos animais que receberam carprofeno pela via tópica, sugere que por esta via a substância pode ser útil como adjuvante no manejo da uveíte anterior em cães.

## 6.0 REFERÊNCIAS

ABE, T.; HAYASAKA, Y.; ZHANG, X.; HAYASAKA, S. Effects of intravenous administration of FR122047 (a selective cyclooxygenase 1 inhibitor) and FR188582 (a selective cyclooxygenase 2 inhibitor) on prostaglandin E2 – induced aqueous flare elevation in pigmented rabbits. **Ophthalmic Research**, New York, v.36, n.6, p.321-326, 2004.

ANDRADE, A.L.; COSTA, T.A.C.; CIARLLINI, P.C.; EUGÊNIO, F.R.; PERRI, S.H.V. Uso da flunixinina meglumina tópica no tratamento de uveítes em cães. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.55, n.2, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.com.br>>. Online. Acesso em fev. 2005.

BATISTA, M.B.; LAUS, J.L.; NUNES, N.; SANTOS, P.S.P.; COSTA, J.L.O. Evaluation of intraocular pressure and partial CO<sub>2</sub> pressure in dogs anesthetized with propofol. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.3, n.1, p.17-19, 2000.

BERGMANN, H.M.; NOLTRE I.J.; KRAMER, S. Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.66, n.8, p.1356-1363, 2005.

BORER, L.R.; PEEL, J.E.; SEEWALD, W.; SCHAWADER, P.; SPRENG, D.E. Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with acute induced synovitis. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.64, n.11, p.1429-1437, 2003.

BOSTON, S.E.; MOENS, N.M.; KRUTH, S.A.; SOUTHORN, E.P. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.64, n.11, p.1369-1375, 2003.

BOSTRÖM, I.M.; NYMAN, G.C.; LORD, P.F.; JONES, B.E.; BOHLIN, H.P. Effects of carprofeno on renal function and results of serum biochemical and hematologic analysis in anesthetized dogs that had low blood pressure during anesthesia. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.63, n.5, p.712-721, 2002.

BOSTRÖM, I.M.; NYMAN, G.C.; HOPPE, A.; LORD, P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Veterinary Anesthesia and Analgesia**, Oxford, v.33, n.1, p.62-69, 2005.

BRADFORD, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, New York, v.72, p.248-254, 1976.

BRAINARD, B.M.; MEREDITH, C.P.; CALLAN, M.B.; BUDSBERG, S.C.; SHOFER, F.C.; DRIESSEN, B.; Otto, C.M. Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v.230, n.5, p.689-689, 2007.

BRIDEAU, C.; VAN STADEN, C.; CHAN, C.C. In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.62, n.11, p.1755-1760, 2001.

BRITO, F.L.C.; ALVES, L.C.; MAIA, F.C.L.; SANTOS, E.S.C.; LAUS, J.L.; MEUNIER, I.M.J. Ocular alterations in dogs naturally infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.58, n.5, p.768-775, 2006.

BUDSBERG, S.C.; CROSS, A.R.; QUINDT, J.E.; PABLO, L.S.; RUNK, A.R. Evaluation of intra-venous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.63, n.11, p.1557-63, 2002.

BUSCH, U.; SCHMID, J.; HEINZEL, G.; SCHUMAU, H.; BAIERL, J.; HUBER, C.; ROTH, W. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. **Drug Metabolism and Disposition**, Baltimore, v.26, n.6, p.576-584, 1998.

CARTER, W.J.; CRISPIN, S.M.; GOULD, D.J.; DAY, M. An immunohistochemical study of uveodermatologic syndrome in two Japanese Akita dogs. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.8, n.1, p.17-24, 2005.

CAULKETT, N.; READ, M.; FOWLER, D.; WALDNER, C. A comparison of analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. **Canadian Veterinary Journal**, Guelph, v.44, n.7, p.565-570, 2003.

CLARK, T.P.; CHIEFFO, C.; HUHN, J.C.; NIMZ, E.L.; WANG, C.; BOY, M.G. The steady-state pharmacokinetics and bioequivalence of carprofen administered orally and subcutaneously in dogs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v.26, n.3, p.183-192, 2003.

COLLINS, B.K.; MOORE, C.P. Diseases and surgery of the canine uvea. *In: Veterinary ophthalmology* GEATT, K.N. 3.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p.755-795.

CRANDELL, D.E.; MATHEWS, K.A.; DYSON, D.H. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.65, n.1384-1390, 2004.

De BIAGGI, C.P.; BARROS, P.S.M.; SILVA, V.V.; BROOKS, D.E.; BARROS, S.B.M. Ascorbic acid levels of aqueous humor of dogs after experimental phacoemulsification. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.9, n.5, p.299-302, 2006.

DENEUCHE, A.; DUFAYET, C.; GOBY, L.; FAYOLLE, P.; DESBOIS, C. Analgesic comparison of meloxicam and ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. **Veterinary Surgery**, Oxford, v.33, n.6, p.650-660, 2004.

DENIS, H.M.; BROOKS, D.E.; ALLEMANARA.R.; ANDREW, S.E.; PLUMMER, C. Detection of anti-lens crystallin anti-body in dogs with and without cataract. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.6, n.4, p.321-327, 2003.

DIZIEZYC, J.; MILLICHAMP, N.J.; KELLER, C.; SMITH, W. Effects of prostaglandin F<sub>2α</sub> and leucotriene D<sub>4</sub> on pupil size, intraocular pressure, and blood-aqueous barrier in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.53, n.8, p.1302-1304, 1992.

DOIG, P.A, PURBRICK, K.A.; HARE, J.E.; McKEOWN, D.B. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. **Canadian Veterinary Journal**, Guelph, v.41, n.4, p.296-300, 2000.

DZIKITI, T.B.; JOUBERT, K.E.; VENTER, L.J.; DZIKITI, L.N.\_Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Journal of South African Veterinary Association**, Pretoria, v. 77, n.3, p.120-126, 2006.

ELWOOD, C.; BOSWOOD, A.; SIMPSON, K., CARMICHAEL, S. Renal failure after flunixin meglumine administration, **Veterinary Record**, London, v.130, n.26, p.582-583, 1992.

FDA (2000) Guidance for Industry: Bioequivalence Guidance, **Food and Drug Administration**, Center for Veterinary Medicine, October 10, 2000. <http://www.fda.gov/cvm/guidance/bioeqapril1996.html>.

FITZPATRICK, F.A.; AGUIRRE, R.; PIKE, J.E. LINCOLN, F.H. The stability of 13,14-dihydro-15 keto-PGE<sub>2</sub>. **Prostaglandins**, New York, v.19, n.6, p.917-931, 1980.

FLEEMAN, L.M.; RAND, J.S. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.31, n.5, p.855-880, 2001.

FORD, M.M.; DUBIELZIG, R.R.; GIULIANO, E.A.; MOORE, C.P. NARFSTRÖM, K.L. ocular and systemic manifestations after oral administration of a high dose of enrofloxacin in cats. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.68, n.2, p.190-202, 2007.

FORSYTH, S.F.; GUILFORD, W.G.; PFEIFFER, D.U. Effect of NSAID administration on creatinine clearance in healthy dogs undergoing anesthesia and surgery. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.41, n.12, p.547-550, 2000.

FRESNO, L.; MOLL, J.; PENALBA, B.; ESPADA, Y.; ANDALUZ, A.; PRANDI, D.; RUIZ DE GOPEGUI, R.; GARCIA, F. Effects of preoperative administration meloxicam on whole blood aggregation, bucal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohyterectomy. **Veterinary Journal**, London, v.170, n.1, p.138-140, 2005.

GALERA, P.D. **Estudo do flunixin meglumine (Banamine®) após aplicação subconjuntival, em cães.** 2002. 57f. Tese (Doutora em Cirurgia Veterinária) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal.

GELATT, K.N.; GELATT, J.P. Surgical procedures of the anterior chamber and anterior uvea. In: \_\_\_\_\_ **Small animal ophthalmic surgery.** Oxford: Butterworth & Heinemann, 2001. p.219-243.

GELATT, K.N.; van der WOERDT, A.; KETRING, K.L.; ANDREW, S.E.; BROOKS, D.E.; BIROS, D.J.; DENIS, H.M.; CULTER, T.J. Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.4, n.2, p.99-106, 2001.

GHATE, D.; BROOKS, W.; McCAREY, B.E.; EDELHAUSER, H.F. Pharmacokinetics of intraocular drug delivery by periocular injections using ocular fluorophotometry. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, St. Louis, v.48, n.5, p.2230-2237, 2007.

GIAGOUDAKIS, G.; MARKANTONIS, S.L. Relationships between the concentrations of prostaglandins and the nonsteroidal antiinflammatory drugs indomethacin, diclofenac, and ibuprofen. **Pharmacotherapy**, Boston, v. 25, n.1, p.18-25, 2005.

GILGER, B.C.; REEVES, K.A.; SALMON, J.H. Ocular parameters related to drug delivery in the canine and equine eye: aqueous and vitreous humor volume and scleral surface area and thickness. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.8, n.4, p.265-269, 2005.

GILMOUR, M.A.; LEHENBAUER, T.W. Effects of tepoxalin in reducing intraocular inflammation in the dog. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN COLLEGE OF VETERINARIAN OPHTHALMOLOGISTS, 2006, San Antonio, TX, USA. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.9, n.6, p.414-425, 2006.

GILMOUR, M.; KENNARD, G. Effects of oral meloxicam, deracoxib, tepoxalin and carprofen in reducing intraocular inflammation in the dog. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN COLLEGE OF VETERINARIAN OPHTHALMOLOGISTS, 2004, Washington, DC, USA. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.7, n.6, p.437-453, 2004.

GIULIANO, E.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.34, n.3, p.707-723, 2004.

GLOOVER, T.D.; CONSTANTINESCU, G.M. Surgery for cataracts. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.27, n.5, p.1143-1173, 1997.

GODOY, C.A.L.; SAFATLE, A.M.V.; SOUZA, M.S.B.; BARROS, P.S.M. Síndrome uveodermatológica – relato de caso em chow-chow. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n.52, p.78-84, 2004.

GOLDIM, J.R. **Pesquisa em saúde e direito dos animais**. Porto Alegre: HCPA, 1995. 28p.

GUM, G.G.; GELATT, K.N.; OFRI, R. Physiology of the eye. *In*: GELATT, K.N. **Veterinary ophthalmology**. 3.ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. p.151-182.

HAZEL, S.J.; THRALL, M.A.; SEVERIN, G.A.; LAUERMAN, L.H.Jr.; LAVACH, J.D. Laboratory evaluation of aqueous humor in the healthy dog, cat, horse, and cow. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.46, n.3, p.657-659, 1985.

HAYASAKA, Y.; HAYASAKA, S.; ZHANG, X.Y.; NAGAJI, Y. Effects of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandin E<sub>2</sub> - induced aqueous flare in pigmented rabbits. **Ophthalmic Research**, New York, v.35, n.6, p.341-344, 2003.

HOLMBERG, B.J.; MAGGS, D.J. The use of corticosteroids to treat ocular inflammation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v.34, n.3, p.693-705, 2004.

HONSHO, C. S.; ORIÁ, A.P.; LAUS, J.L. Uveíte induzida pelo cristalino em cães - prevalência em estudo retrospectivo. **Clínica Veterinária**, São Paulo, n.39, p.16-20, 2002.

HONSHO, C. S.; MINE, S.Y.; ORIÁ, A.P.; BENATO, N.; CAMACHO, A.A.; ALESSI, A.C., LAUS, J.L. Generalized systemic cryptococcosis in a dog after immunosuppressive corticotherapy. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.55, n.2, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.com.br>>. Online. Acesso em mar. 2005.

JONES, C.J.; STREPPA, H.K.; HARMON, B.G.; BUDESBERG, S.C. In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v. 63, n.11, p.1527-1531, 2002.

KAZACOS, G.M.; PAPAZOGLU, L.G.; RALLIS, T.; TSIMOPOULOS, G.; ADAMAMA-MORAITOU, K.; TEA, A. Effects of meloxicam on the haemostatic profile of dogs undergoing orthopaedic surgery. **Veterinary Record**, London, v.157, n.15, p.444-446, 2005.

KAY-MUGFORD, P.; BENN, S.J.; LaMARRE, J.; CONLON, P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.61, n.7, p.802-810, 2000.

KENNARD, G.; GILMOUR, M. Effects of ketoprofen, meloxicam and flunixin meglumine in reducing intraocular inflammation. In: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN COLLEGE OF VETERINARIAN OPHTHALMOLOGISTS, 2004, Washington, DC, USA. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.7, n.6, p.437-453, 2004.

KROHNE, G.S.; VESTRE, W.A. Effects of flunixin meglumine and dexamethasone on aqueous protein values after intraocular surgery in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.48, n.3, p.420-422, 1987.

KROHNE, G.S.; KROHNE, D.T.; LINDLEY, D.M.; WILL, M.T. Use of laser flaremeter to measure aqueous humor protein in dogs. **Journal of American Veterinary and Medical Association**, Schaumburg, v.206, n.8, p.1167-1172, 1995.

KRONE, G.S.; GIONFRIDDO, J.; MORRISON, E. Inhibition of pilocarpine-induced aqueous humor flare, hypotony, and miosis by topical administration of anti-inflammatory and anesthetic drugs to dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.59, n.4, p.482-488, 1998a.

KRONE, G.S.; BLAIR, M.J.; BINGAMAN, D.; GIONFRIDDO, J. Carprofen inhibition of flare in the dog measured by laser flare photometry. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.1, n.2-3, p.81-84, 1998b.

LAFUENTE, M.P.; FRANCH, J.; DURALL, I.; DIAZ-BERTRANA, M.C.; MARQUEZ, R.M. Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of a uniplanar external distraction device. **Journal of American Veterinary and Medical Association**, Schaumburg, v.227, n.11, p.1768-1774, 2005.

LAREDO, F.G.; BELDA, E.; MURCIANO, J.; ESCOBAR, M.; NAVARO, A.; ROBINSON, K.J.; JONES, R.S. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopedic surgery. **Veterinary Record**, London, v.155, n.21, p.667-671, 2004.

LAUS, J.L.; BOLZAN, A.A.; VICENTE, F.A.M.; ORIÁ, A.P. Terapia antiinflamatória na cirurgia de catarata pela facoemulsificação em cães. **Vet News**, São Paulo, v.3, p.8-12, 2001.

LAUS, J.L.; SOUZA, M.G.; CABRAL, V.P.; MAMEDE, F.V.; TINUCCI COSTA, M. Uveodermatologic syndrome in a Brazilian filar dog. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.7, n.3, p.193-196, 2004.

LIU, J.H. Circadian variations of prostaglandins in the rabbit aqueous humor. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, New York, v.16, n.1, p.49-54, 2000.

LIU, J.H.K.; LINDSEY, J.D.; WEINREB, R.N. Physiological factors in the circadian rhythm of protein concentration in aqueous humor. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, St. Louis, v.39, n.3, p.553-558, 1998.

LUNA, S.P.L.; BASÍLIO, A.C.; STEAGALL, P.V.M.; MACHADO, L.P.; MOUTINHO, F.Q.; TAKAHIRA, R.T.; BRANDÃO, C.V.S. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.68, n.3, p.258-264, 2007.

MASSA, K.L.; GILGER, B.C.; MILLER, T.L.; DAVIDSON, M.G. Causes of uveitis in dogs: 102 cases (1989-2000). **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.5, n.2, p.93-98, 2002.

MATHEWS, K.A.; PETTIFER, G.; FOSTER, R.; McDONELL, W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.62, n.6, p.882-888, 2001.

MATSUNO, T. Prostaglandins F<sub>2</sub> alpha and E<sub>2</sub> in aqueous humor of patients with cataract surgery. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, New York, v.20, n.2, p.101-106, 2004.

Mc NAIL, P.E. Acute tubulo-interstitial nephritis in a dog after halotane anesthesia and administration of flunixin meglumine and trimethopim-sulphadiazine. **Veterinary Record**, London, v.131, n.7, p.148–151, 1992.

MEALEY, K. Systemic absorption of topically administered drugs. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, New York, v.22, n.7, p.649-655, 2000.

MILLER, T.R. Anti-inflammatory therapy of the eye. *In*: BONAGUARA, J. **Kirk's current veterinary therapy XI, small animal practice**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p.1218-1222.

MILLICHAMP, DIZIEZIC, N. ROHDE, B.H.; CHIOU, G.C.; SMITH, W.B. Acute effects of anti-inflammatory drugs on neodymium: yttrium aluminium garnet laser-induced uveitis in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.52, n.8, p.1279-1284, 1991.

MONTIANI-FERREIRA, F.; CARDOSO, F.F.; PETERSON-JONES, S. Basic concepts in statistics for veterinary ophthalmologists. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.7, n.2, p.79-85, 2004.

NELL, T.; BERGMAN, J.; HOEIJMAKER, M.; VAN LAAR, P.; HARSPool, L.J. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.45, n.5, p.208-212, 2002.

ORIÁ, A.P.; PEREIRA, P.M.; LAUS, J.L.; Uveitis in dogs infected with *Ehrlichia canis*. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.34, n.4, p.1289-1295, 2004.

PINARD, M.M.; MARTEL-PELLETIER, J.; GAUVIN, D.; PELLETIER, J.P.; TRONCY, E. Effect of carprofen on aqueous humor levels of PGE<sub>2</sub>, NOX and TNF-α in an experimental canine uveitis model *In*: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN

COLLEGE OF VETERINARIAN OPHTHALMOLOGISTS, 2006, San Antonio, TX, USA. **Veterinary Ophthalmology**, Oxford, v.9, n.6, p.414-425, 2006.

PETERSON, K.D.; KEEFE, T.J. Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.225, n.7, p.1056-1060, 2004.

RANKIN, A.J.; KROHNE, S.G.; GLICKMAN, N.W.; GLICKMAN, N.T.; STILES, J. Laser flarimetric evaluation of experimentally induced blood-aqueous barrier disruption in cats **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.63, n.5, p.750-756, 2002.

ROBERTS, C.W.; NELSON, P.L. Comparative analysis of prednisolone suspensions. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, New York, v. 23, n.2, p.182-187, 2007.

ROSE, M.; THOMAS, E.; DAVOT, J.L. Tolfenamic acid in the control of ocular inflammation in dog: pharmacokinetics and clinical results obtained in an experimental model. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.37, n.8, p.371-375, 1996.

STREPPA, H.K.; JONES, C.J.; BUDSBERG, S.C. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.63, n.1, p.91-94, 2002.

TETSURO, O.; MASAHICO, S.; MAKOTO, A. A Study on Diurnal Fluctuation of Blood-Aqueous Barrier Permeability to Plasma Proteins. **Experimental Eye Research**, New York, v.56, n.2, p. 129-133, 1993.

van der WOERDT, A. Management of intraocular inflammatory disease. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, Philadelphia, v.16, n.1, p.58-61, 2001.

VIKING HOUGLUND, O.; FRIENDIN, F. Analgesic effect of meloxicam in canine acute dermatitis – a pilot study. **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v.43, n.4, p.247-252, 2002.

ZHOU, L.X.; LIU, J.H.K. Circadian variation of mouse aqueous humor protein. **Molecular Vision**, Atlanta, v.12, p.639-643, 2006.

WARD, D.A. Comparative efficacy of topically applied flurbiprofen, diclofenac, tolmetin, and suprofen for the treatment of experimentally induced blood aqueous barrier

disruption in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.57, n.6, p.875-878, 1996.

WARD, D.A.; FERGUNSON, D.C.; KASWAN, R.L.; GREEN, K.; BELLHORNE, R.W. Fluorophotometric evaluation of blood-aqueous barrier disruption in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, Chicago, v.52, n.9, p.1433-1437, 1991.

WARD, D.A.; FERGUNSON, D.C.; KASWAN, R.L.; GREEN, K.; BELLHORNE, R.W. Leukotrienes and sensory innervation in blood-aqueous barrier disruption in the dog. **Journal of Ocular Pharmacology**, New York, v.8, n.1, p.69-76, 1992.

WEISSBRODT, D.; MUELLER, R.; PERRIN, J.; BACKHAUS, J.; JONAS, J.B. Infrared spectroscopic examination of aqueous humor **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, New York, v. 23, n.1, p.54 -56 , 2007.

YOSHIDA, Y., YAMAGISHI, S.; MATSUI, T.; NAKAMURA, K.; IAMAIZUMI, T; KOICHI, Y, YAMAKAWA, R. Increased levels of pigment epithelium-derived factor in aqueous humor of patients with uveitis. **British Journal of Ophthalmology**, London, v.91, n.2, p.149-150, 2007.