

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ANTIMICROBIANOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS NA TERAPÊUTICA OCULAR**

**REVISÃO DE LITERATURA**

Autor: Gustavo Ekman Tisbierék

**PORTO ALEGRE**

**2021/1**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**ANTIMICROBIANOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS NA TERAPÊUTICA OCULAR:  
REVISÃO DE LITERATURA**

**Autor:** Gustavo Ekman Tisbierék

**Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para a obtenção da graduação em Medicina Veterinária.**

**Orientador:** Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto

**PORTO ALEGRE  
2021/1**

**Gustavo Ekman Tisbierak**  
**ANTIMICROBIANOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS NA TERAPÊUTICA OCULAR:**  
**REVISÃO DE LITERATURA**

**Aprovado em 22/11/2021**

**APROVADO POR:**

---

**Prof. Dr. João Antonio Tadeu Pigatto**  
**Orientador e Presidente da Comissão**

---

**Prof. Dr. Régis Adriel Zanette**  
**Membro da Comissão**

---

**M.V. Tanise Carboni da Silva**  
**Membro da Comissão**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente eu gostaria de agradecer à minha família, que me proporcionou conhecimento e educação, além de me incentivar todos os dias para chegar aonde eu cheguei, em especial meu padrinho e irmão Marcelo que sempre foi um motivo de orgulho e um exemplo a ser seguido.

Aos meus colegas do Setor de Oftalmologia Veterinária – UFRGS, que compartilharam o conhecimento e me trouxeram amor pela área, especialmente à Tanise Carboni, que me orientou na minha iniciação científica e à Maiara Poersch por ter me salvado tantas vezes durante a faculdade e principalmente no TCC com dicas e sugestões.

Ao meu Orientador, professor João Pigatto, que me acolheu como seu orientado e sempre se preocupou com o aprendizado de seus alunos de forma descontraída e com um sorriso no rosto, sendo um exemplo de profissional em suas áreas de atuação.

Por fim, um agradecimento especial para minha companheira Luana, que me motivou a seguir firme e sempre me dedicar a minha carreira, cuidando de mim e puxando meu pé para ser cada vez uma pessoa melhor.

## RESUMO

Na oftalmologia, estímulos patogênicos causam lesões oculares que podem ser irreversíveis, afetando a acuidade visual e a estrutura do bulbo. O objetivo do tratamento ocular é a preservação da visão e a manutenção do conforto ocular. Normalmente nas doenças oculares a antibioticoterapia é feita em casos urgentes. A mesma deve iniciar o quanto antes. É de grande importância conhecer as bactérias mais comuns em infecções oculares e suas resistências para utilizar uma terapia funcional e, a partir disso, fazer cultura e antibiograma para alterar terapia se necessário. Com relação à inflamação ocular os corticoides são amplamente utilizados. No entanto, deve-se ficar atento aos possíveis efeitos adversos. Esses efeitos são muito comuns em todas as vias de aplicação. Por sua vez, os anti-inflamatórios não esteroidais, são utilizados em casos de inflamação e na qual se deseja evitar a utilização de corticoides, devido seus efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Antibióticos; Anti-inflamatórios; Terapia ocular

## **ABSTRACT**

In ophthalmology, pathogenic stimuli cause eye damage that can be irreversible, affecting visual acuity and the structure of the globe, so the focus of eye treatment is the preservation of vision and maintenance of eye comfort. Antibiotic therapy in ophthalmology is generally done in urgent cases, and treatment should be started as soon as possible. It is very important to know the most common bacteria in eye infections and their resistance in order to use a functional therapy and, based on that, carry out a culture and an antibiogram to change the therapy if necessary. When it comes to inflammation, steroids are widely used, however, should be aware of side effects, which are very common in all application routes. On the other hand, non-steroidal anti-inflammatory drugs are used in cases of inflammation in which you want to avoid the use of corticosteroids, due to their adverse effects.

**Keyword:** Antibiotic; Anti-inflammatory; Ocular therapy

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Susceptibilidade à fármacos das principais bactérias isoladas dos olhos de cães ...	10
Tabela 2 – Antimicrobianos de escolha para as bactérias mais comuns e principais lesões. ....	11
Tabela 3 - Efeitos dos antibióticos nas características morfológicas do epitélio corneal de cães. ....	21

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2 TERAPIAS MEDICAMENTOSAS.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Antibióticos .....</b>	<b>9</b>
2.1.1 Penicilinas.....	12
2.1.2 Cefalosporinas .....	13
2.1.2.1 Primeira geração .....	14
2.1.2.2 Segunda geração .....	14
2.1.2.3 Terceira geração.....	15
2.1.3 Cloranfenicol .....	15
2.1.4 Tetraciclinas.....	16
2.1.5 Aminoglicosídeos .....	16
2.1.6 Fluoroquinolonas .....	17
2.1.7 Outros antibióticos.....	18
2.1.7.1 Vancomicina .....	18
2.1.7.2 Ácido fusídico.....	19
2.1.7.3 Bacitracina e polimixina B.....	19
2.1.7.4 Trimetoprim .....	19
2.1.8 Lesões do epitélio corneano associadas ao uso de antibióticos .....	20
<b>2.2 Anti-inflamatórios .....</b>	<b>22</b>
2.2.1 Corticoides .....	22
2.2.2 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE).....	26
<b>3 CONCLUSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>30</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Na oftalmologia, estímulos patogênicos, sistêmicos ou locais, cursam com alterações oculares, podendo ser funcionais ou estruturais. Essas alterações podem vir a ser irreversíveis, afetando a acuidade visual (MEEKINS; RANKIN; SAMUELSON, 2021). O foco do tratamento de doenças oculares é a preservação da visão e manutenção ou recuperação do conforto ocular (GIULIANO, 2004).

Infecções oculares podem causar danos a estruturas importantes, resultando em perda da visão. O globo ocular, sendo um órgão externo, possui uma microbiota natural, apresentando bactérias Gram-positivas e negativas. Portanto, lesões na córnea e diminuições da imunidade proporcionam um ambiente propenso a multiplicação bacteriana que ocasionará infecções. Com isso, é necessário entender a doença para fazer o uso correto de antibióticos para controlar a infecção (SNYDER; GLASSER, 1994; TOLAR *et al.*, 2006).

Infecções bacterianas causam inflamação ocular e as duas afecções causam desconforto e possível perda de visão. Independente da região afetada, a inflamação é uma resposta do corpo comum a muitos estímulos. A inflamação ocular pode causar diversas afecções secundárias, como ceratoconjuntivite seca, pigmentação corneal, catarata, glaucoma, atrofia do nervo óptico, degeneração retiniana, entre outros. Desse modo, observa-se necessidade de reconhecer e aplicar o tratamento correto para evitar afecções secundárias (WILKIE, 1990).

Com esta revisão bibliográfica, objetiva-se descrever o uso de antibióticos e anti-inflamatórios na terapia ocular, incluindo os principais fármacos e seus usos, as vias de administração, disponibilidade do fármaco nos tecidos e efeitos adversos.

## 2 TERAPIAS MEDICAMENTOSAS

### 2.1 Antibióticos

Os fármacos antimicrobianos utilizados em oftalmologia podem ser administrados por via sistêmica ou por via tópica. Quando administrados por via sistêmica, a passagem dos fármacos para os tecidos oculares é dificultada por barreiras biológicas, sendo necessário a utilização de doses mais elevadas, aumentando o risco de efeitos adversos (FIGUEIRA *et al.*, 2010). A via tópica, por sua vez, tem a vantagem da aplicação o fármaco ser diretamente no olho, atingindo altas concentrações. Em oftalmologia, os antibióticos são utilizados para tratar e prevenir infecções (SUBTIL, 2010).

Diversos fatores devem ser levados em consideração no momento em que se escolhe qual antimicrobiano deverá ser prescrito para o paciente, tais como: a natureza da infecção, a identificação do agente patogênico e a sua resistência a fármacos, a farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos a disposição, características do paciente, o custo, a facilidade, a via e a frequência de administração (SLATTER, 2001; WALKER, 2008). A escolha certa é fundamental uma vez que a infecção é uma das causas mais importantes de complicação em afecções oculares. Idealmente, o tratamento deveria ser feito tendo o conhecimento do agente infeccioso e a sua suscetibilidade. No entanto, muitas vezes é inviável devido ao custo dos testes e ao fato da necessidade de instituir o tratamento o mais breve possível (SUBTIL, 2010). Isso leva, muitas vezes, à prescrição de antibiótico antes dos resultados estarem disponíveis. Dessa maneira, é necessário o conhecimento dos microrganismos mais prováveis e os fármacos indicados para aplicar uma terapia empírica, a qual, inicialmente, é direcionada para os mais comuns, como *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Pseudomonas*. Nesse caso se utiliza um antibiótico de largo espectro, em associação com lubrificantes e agentes anticolidases (SLATTER, 2001).

Contudo, deve-se considerar que bactérias, mesmo sendo da mesma espécie, podem ter diferentes suscetibilidades ao mesmo fármaco, uma vez em que elas desenvolvem resistência aos fármacos utilizados para tratamento, especialmente se uso prolongado ou repetido, pois o uso prolongado altera a microbiota local, havendo a prevalência dos organismos menos suscetíveis (MARSHALL; PETROWSKI; LEVY, 1990; SALYERS; AMABILE-CUEVAS, 1997).

Estudos apontam que a flora bacteriana ocular é, em sua maior parte, Gram-positiva, sendo o *Staphylococcus* spp. e o *Streptococcus* spp. os agentes mais isolados, o primeiro sendo assumido como a principal causa de doenças bacterianas da superfície ocular (PRADO *et al.*,

2005; TOLAR *et al.*, 2006b; WILLIAMS, 2017). Contudo, bactérias Gram-negativas também podem ser isoladas em animais hígido, mas se houver multiplicação exacerbada, podem indicar um estado anormal da saúde ocular.

Num estudo realizado por Willians (2017) foram coletadas amostras de 74 olhos diagnosticados com infecção bacteriana da superfície ocular e/ou úlcera de córnea para análise dos agentes infecciosos e suas resistências. Dentre as amostras, 30 apresentaram crescimento bacteriano negativo e as demais obtiveram o resultado apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Suscetibilidade a fármacos das principais bactérias isoladas dos olhos de cães.

Organismo	No. Isolados	Ácido fusídico		Cloranfenicol		Gentamicina		Neomicina	
		%R	%S	%R	%S	%R	%S	%R	%S
<b>G+</b>									
<i>Streptococcus</i> spp.	7	100	0	0	100	100	0	100	0
<i>Staphylococcus</i> coagulase +	5	40	60	20	80	40	60	80	20
<i>Staphylococcus</i> coagulase -	25	68	32	4	96	33	66	63	37
<i>Bacillus</i> sp.	4	66	33	33	66	0	100	33	66
<i>Corynebacterium</i> sp.	3	33	66	0	100	0	100	100	0
<b>G-</b>									
<i>Pseudomonas</i> sp.	13	100	0	58	42	58	42	83	17
<i>Pasteurella</i> sp.	9	89	11	0	100	66	33	100	0
<i>Proteus mirabilis</i>	4	100	0	75	25	50	50	100	0
<i>E. coli</i>	4	80	20	0	100	20	80	100	0
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>72,2</b>	<b>27,8</b>	<b>18,1</b>	<b>81,9</b>	<b>43,4</b>	<b>56,6</b>	<b>74,7</b>	<b>25,3</b>

Fonte: adaptado Willians (2017)

Esse estudo demonstra a maior incidência de isolados bacterianos da superfície serem bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus*, e *Streptococcus*. Mas também há um alto índice de Gram-negativas, em destaque a *Pseudomonas*. Além disso, é relatado que as bactérias apresentaram alta resistência ao ácido fusídico e à neomicina e quanto a gentamicina, as bactérias tendem a apresentar mais resistência ao fármaco., porém, o cloranfenicol apresentou os melhores resultados.

Em caso de suspeita de infecção bacteriana no bulbo ocular a escolha do antibiótico utilizado é, geralmente, baseada nos agentes patogênicos mais prováveis de acordo com as lesões descritas na literatura e sua suscetibilidade (Tabela 2) (SLATTER, 2001).

Tabela 2 – Antimicrobianos de escolha para as bactérias mais comuns e principais lesões.

<b>Bactérias</b>	<b>Principais lesões</b>	<b>Fármacos de escolha</b>
<b>Cocos Gram positivos</b>		
<i>Staphylococcus spp.</i>	Hordéolo, calázio, blefarite,	Neomicina, bacitracina, amoxicilina, cefalosporinas, eritromicina, fluoroquinolonas
<i>Staphylococcus aureus</i>	blefaroconjuntivite, ceratite, úlcera de córnea, caratoconjuntivite flictenular, endoftalmite, celulite pré-septal e orbitária.	Gentamicina, oxacilina, cefalosporinas, fluoroquinolonas
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		Neomicina, gentamicina, eritromicina, fluoroquinolonas
<i>Streptococcus spp.</i>	Conjuntivite purulenta, ceratite, úlcera de córnea, endoftalmite	Penicilina, cloranfenicol, amoxicilina, cefalosporinas
<b>Cocos Gram negativos</b>		
<i>Neisseria spp.</i>	Conjuntivite purulenta, ceratite, úlcera de córnea em melting, endoftalmite	Penicilina, tetraciclina, sulfonamidas (+ trimetoprim)
<b>Bacilos Gram positivos</b>		
<i>Corynebacterium spp.</i>	Conjuntivite membranosa, ceratoconjuntivite, ceratite, úlcera de córnea	Penicilina, tetraciclina, sulfonamidas (+ trimetoprim)
<b>Bacilos Gram negativos</b>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Dacriocistite, ceratite, úlcera de córnea, endoftalmite	Polimixina B, gentamicina, tobramicina, amicacina, fluoroquinolonas
<i>Escherichia coli</i>		Cloranfenicol, tetraciclina, gentamicina, fluoroquinolonas
<i>Enterobacter spp.</i>	Ceratite, úlcera de córnea, endoftalmite	Amoxicilina (+ estreptomicina)
<i>Proteus spp.</i>		Gentamicina, fluoroquinolonas, tobramicina, amicacina, cloranfenicol
<i>Moraxella spp.</i>	Blefarite, conjuntivite purulenta, ceratite, úlcera de córnea	Penicilina, tetraciclina

Fonte: adaptado Figueira *et al.* (2010); Slatter (2001)

Os antibióticos tópicos oculares podem ser classificados de acordo com a sua utilização em três tipos: primário, sendo usados para tratar conjuntivites bacterianas e úlceras simples. Como a flora bacteriana da superfície do bulbo é predominantemente Gram-positiva: utiliza-se antimicrobiano triplo (neomicina, polimixina B e bacitracina), gentamicina e cloranfenicol; secundário, utilizados para patologias específicas do segmento anterior, como a tetraciclina; terciário, para condições infecciosas graves, como úlceras de córnea em *melting* e panoftalmite, em que se utiliza tobramicina, efetiva contra a maioria das bactérias Gram-negativas (BEDFORD; JONES, 2001).

Os antibióticos tópicos normalmente empregados em animais são utilizados com o intuito de tratar infecções bacterianas secundárias e sempre devem ser utilizados na presença de úlceras, de forma profilática (SUBTIL, 2010). Ao persistir a infecção, apesar de ter sido feito um tratamento adequado ao caso clínico, pode ser indicativo dessa ser secundária a outra enfermidade ocular (SLATTER, 2001). Por exemplo, como o caso de, evolução favorável transitória de uma conjuntivite com terapêutica intermitente de antibióticos em pomada, leva-se a suspeitar de ceratoconjuntivite seca como etiologia primária (SUBTIL, 2010).

A frequência de aplicações dos fármacos depende de suas formulações e da alteração presente. Em caso de uma infecção bacteriana na superfície da córnea ou do segmento anterior, ou de forma preventiva, ao utilizar soluções ou emulsões, é necessária a aplicação de antibióticos uma gota a cada seis horas por no mínimo sete dias, ou até a infecção estiver controlada. No caso de pomadas, utiliza-se numa quantidade correspondente a cinco milímetros de espessura aplicada sobre a superfície ocular com intervalos de no mínimo 8 horas até resolver o quadro infeccioso, porém evitar quando há perfuração da córnea por ser irritante a úvea (DOWLING; KRUTH, 2006). As infecções palpebrais, da órbita e úvea necessitam de antibioticoterapia sistêmica, devido à dificuldade de penetração intraocular dos fármacos tópicos. A maioria dos antibióticos sistêmicos penetram nos tecidos intraoculares inflamados, visto que a barreira hemato-ocular foi quebrada. O prognóstico visual depende do controle precoce das infecções intraoculares ou orbitárias (GRAHN; WOLFER, 2001).

A seguir, será feita uma breve referência às principais classes de antibióticos.

### 2.1.1 Penicilinas

Fazem parte do grupo dos beta-lactâmicos, junto das cefalosporinas. Esse grupo de antibióticos atuam na parede celular, ligando-se nos receptores específicos PBP (*penicillin-binding proteins*), impedindo as ligações de estabilização do peptidoglicano na parede celular

(FIGUEIRA *et al.*, 2010). Habitualmente, os fármacos desse grupo são bactericidas, que agem na eliminação da bactéria. Suas distribuições são otimizadas para o sistema nervoso central, incluindo o bulbo ocular, e são pouco tóxicos. (FIGUEIRA *et al.*, 2010).

As penicilinas apresentam um núcleo comum composto por um anel tiazolidínico e um anel betalactâmico. Por apresentarem essa característica em seus fármacos, há um grande desenvolvimento de resistência por parte das bactérias, como as enzimas  $\beta$ -lactamases. Logo, os seus núcleos estão sendo modificados para produzir penicilinas com vantagens únicas. Com isso foram divididas em quatro categorias: penicilinas efetivas contra Gram-positivas, na qual se destaca, na oftalmologia, a penicilina G; penicilinas resistentes a penicilinase, como a flucloxacilina; penicilinas com espectro de ação amplo, com foco pra oftalmologia a amoxicilina + clavulanato (YOLTON; HAESAERT, 2008).

A penicilina G é a principal representante do grupo das penicilinas contra as bactérias Gram – positivas, porém, já existem muitas bactérias resistentes a esse grupo. Com isso, o seu interesse terapêutico é direcionado para infecções de *Streptococcus* sp. e, nos humanos, à sífilis. Utilizada nos casos de ceratite intersticial, episclerite, esclerite, iridociclite, coriorretinite, papilite, vasculite retiniana, descolamento exsudativo da retina, entre outros. Seu efeito adverso é a hipersensibilidade. As vias de administração são intramuscular (IM) e intravenosa (IV) (FIGUEIRA *et al.*, 2010; YOLTON; HAESAERT, 2008).

A flucloxacilina é caracterizada por ser resistente às  $\beta$ -lactamases, através da alteração das PBP do gênero dos *Staphylococcus*, sendo mais indicada a infecção por esses. Utiliza-se no tratamento de foliculite palpebral, hordéolo, celulite pré-septal e orbitária (FIGUEIRA *et al.*, 2010; YOLTON; HAESAERT, 2008).

A amoxicilina é uma aminopenicilina, associada à ampicilina. Essa classificação apresenta um espectro de ação mais vasto em relação às penicilinas comuns, porém, continuam sendo sensíveis a  $\beta$ -lactamases. Portanto, utiliza-se em conjunto com um inibidor de  $\beta$ -lactamases, o clavulanato ou o sulbactam (FIGUEIRA *et al.*, 2010).

### 2.1.2 Cefalosporinas

Assim como as penicilinas, as cefalosporinas também possuem anel  $\beta$ -lactâmico, porém, o anel tiazolidínico é substituído por um anel de di-hidrotizina. Com isso, ambas as classes apresentam mecanismo de ação semelhantes. Sendo assim, muitas bactérias apresentam a produção de  $\beta$ -lactamases, contudo, o *S. aureus*, por exemplo, produz uma  $\beta$ -lactamase que é considerada penicilinase verdadeira, a qual não inibe as cefalosporinas. Além disso, as

cefalosporinas foram sendo modificadas, adicionando cadeias secundárias ao composto original, gerando novos fármacos e alterando seus espectros de ação, e foram classificadas em quatro gerações (YOLTON; HAESAERT, 2008).

#### 2.1.2.1 Primeira geração

Inclui a cafradina, o cefadroxil, a cefalexina e a cefazolina. Seu espectro de ação é mais estreito, sendo efetivo principalmente contra bactérias Gram-positivas, de modo semelhante às aminopenicilinas (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006).

A cefalozina é utilizada topicamente em conjunto com gentamicina ou a tobramicina, através da diluição de altas concentrações em colírios, para tratamento de úlceras de córnea. Porém, com o aumento da taxa de isolamento de *Streptococcus pneumoniae* da superfície ocular, está sendo menos indicada para esse tratamento (YOLTON; HAESAERT, 2008). Segundo Ehlers (2008), a cefalexina e a cefradina orais podem ser utilizadas para tratamento de hordéolo resistente ao tratamento convencional, nas afecções traumáticas das pálpebras e de forma profilática para infecção operatória. O tratamento profilático para infecção operatória utiliza-se cefalozina intracameral após cirurgia de catarata para prevenir endoftalmite (ROMERO *et al.*, 2006).

#### 2.1.2.2 Segunda geração

São exemplos de fármacos desse grupo a cefuroxima, a cefoxitina, o cefaclor, cefprozil e o cefotan. Seus espectros possuem efeito reduzido contra Gram-positivos, mas são mais ativos contra bactérias entéricas Gram-negativas, se assemelhando à combinação amoxicilina + clavulanato. (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006; YOLTON; HAESAERT, 2008).

O cefaclor oral é utilizado para celulite pré-septal leve e a cefuroxima em conjunto com ampicilina + sulbactam pela via parenteral é indicado para os casos mais severos ou irresponsivos (YOLTON; HAESAERT, 2008). A cefuroxima via intracameral é indicada na profilaxia contra endoftalmite pós-cirúrgica, por já ter demonstrado eficiência em cirurgias de facoemulsificação (LUNDSTRÖM *et al.*, 2007; OU; TA, 2006).

### 2.1.2.3 Terceira geração

São componentes do grupo cefixima, ceftibuteno, cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima. O espectro de ação é amplo em bactérias Gram-negativas e razoável em Gram-positivas, e a ceftadizima é o fármaco de eleição para *Pseudomonas aeruginosa* (SPINOSA; GÓRNIK; BERNARDI, 2006; YOLTON; HAESAERT, 2008).

Em oftalmologia, a ceftazidima é utilizada em associação com vancomicina, intravenosa ou intramuscular, para tratar endoftalmites, principalmente por *P. aeruginosa*. Como terapêutica para celulite orbitária utiliza-se ceftadizima e ceftriaxona, IM e IV, e a segunda utiliza-se para celulites pré-septais (FIGUEIRA *et al.*, 2010; YOLTON; HAESAERT, 2008).

### 2.1.2.4 Quarta geração

O fármaco que compõe esse grupo é a cefepima. Apresenta as boas atividades da primeira e da terceira geração, apresentando bons resultados contra Gram-positivas e negativas (ADAMS, 2003).

Não existe indicação para o seu uso na oftalmologia.

Os efeitos adversos das cefalosporinas são principalmente reação de hipersensibilidade à penicilina e podem estar relacionados ao câncer de mama, porém são necessários mais estudos que comprovem essa relação (YOLTON; HAESAERT, 2008). Segundo Ettinger e Feldman (1997) também poderão apresentar efeitos colaterais, incluindo diarreia, nefrotoxicidade, irritação gástrica e pode levar a casos de flebite.

### 2.1.3 Cloranfenicol

Esse fármaco atua por inibição da síntese proteica se ligando ao ribossomo na subunidade 50S. Seu espectro de ação é vasto, englobando Gram-positivas e negativas, *Mycoplasma*, entre outras, mas apresenta resistências crescentes entre as enterobactérias, *Pseudomonas* e micobactérias (BRUNTON, 2006; GUIMARÃES, 2006).

Sua utilização é principalmente por via tópica, visto que apresenta boa penetração ocular. Sistemicamente pode ocasionar anemia hipoplásica. É indicado no tratamento de conjuntivites, blefarites e úlceras de córnea. Pode ser encontrado em forma de pomadas e colírios. Além disso,

também pode estar associado com outros fármacos, como corticoides, vasopressores, estimuladores na produção de colágeno e elastina e aminoácidos (OSSWALD, 2007).

#### 2.1.4 Tetraciclinas

As tetraciclinas atuam inibindo a síntese proteica ao se ligar à subunidade ribossômica 30S (BRUNTON, 2006). Seu espectro de ação é vasto, atuando sobre a maioria das bactérias Gram-positivas e negativas, porém, está ocorrendo um aumento considerado nas resistências bacterianas (PEREIRA *et al.*, 2019). Na classe encontram-se doxiciclina, minociclina, tetraciclina, omadaciclina e eravaciclina (GUIMARÃES, 2006).

A indicação terapêutica da tetraciclina inclui o tratamento de úlcera de córnea superficial. Está indicada também no tratamento da ceratoconjuntivite seca, condição em que o perfil lipídico do filme lacrimal pode estar afetado pela presença de bactérias produtoras de lipases e por apresentar característica imunomoduladora ou em casos de blefarite anterior seborreica e meibomite. Em todos os casos sendo utilizado por via tópica (YOLTON; HAESAERT, 2008).

Além disso, utiliza-se doxiciclina em casos de úlcera de córnea em *melting*, porém, sua atuação não é dada através de ação antibiótica (YOLTON; HAESAERT, 2008). Segundo Smith (1999), a doxiciclina atua inibindo enzimas que degradam colágeno tipo 2, a matriz metaloproteinase (MMP), mais especificamente MMP-8 e MMP-13. Essa ação inibe a degradação do colágeno da córnea, interrompendo o progresso do *melting*.

#### 2.1.5 Aminoglicosídeos

Os principais aminoglicosídeos são a estreptomicina, a gentamicina, a tobramicina, a neomicina e a amicacina. O mecanismo de ação dessa classe de fármacos é a inibição da síntese proteica através de sua ligação a porção 30S do ribossomo, inibindo a síntese e incapacitando a leitura correta do código genético. Seus espectros de ação compreendem as bactérias Gram-negativas aeróbias, como *P. aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, *E.coli*, *Enterobacter* entre outras, e, quando há infecção por Gram-positivas, podem ser associados com vancomicina ou beta-lactâmicos (YOLTON; HAESAERT, 2008).

Atualmente observa-se o desenvolvimento de resistência aos fármacos dessa classe por diversas bactérias Gram-negativas, devido à presença de resistência cruzada, isto tem sido observado igualmente aos diferentes medicamentos. Devido a isso, preconiza-se a substituição

da terapia no caso de não estar apresentando resultado ou apresentado o resultado do antibiograma (CUNHA, 2007). A utilização dos fármacos desse grupo é dada principalmente pela via tópica. No caso da necessidade de aplicação sistêmica deve ser evitada a via oral devido à baixa absorção no trato digestório. Então, as vias intramuscular e intravascular devem ser utilizadas (OSSWALD, 2007; YOLTON; HAESAERT, 2008).

Casos de toxicidade têm sido relatados com o uso de aminoglicosídeos, incluindo epiteliopatia punctata, regeneração epitelial deficiente, úlceras de córnea, quemose, hiperemia conjuntival e possível necrose. A toxicidade geralmente ocorre em tratamentos superiores a sete dias (OU; TA, 2006).

Não é recomendada a utilização intraocular, pois está associado a isquemia retiniana grave e edema macular cistoide (OU; TA, 2006).

A gentamicina é indicada no tratamento de blefarites, conjuntivites ou úlceras de córnea de origem bacteriana ou de forma profilática para as mesmas, contudo em úlceras extensas ou centrais não são indicadas por não serem enriquecidas. Tanto a forma de pomada quanto a forma de colírio têm sido encontradas. Além disso, também estando associados com corticoides e vasoconstritores (EHLERS, 2008; LY *et al.*, 2006).

A tobramicina apresenta ação semelhante à da gentamicina. É utilizada também em casos de suspeita de *P. aeruginosa*, sendo comumente utilizado em úlceras de córnea (EHLERS, 2008). Apresentado em forma de colírio e pomada e podendo estar associado a dexametasona (FIGUEIRA *et al.*, 2010).

A neomicina apresenta espectro de ação semelhante aos outros aminoglicosídeos. Porém, apresenta alta frequência de reações alérgicas, sendo assim pouco utilizada devido a toxicidade conjuntival e corneana (EHLERS, 2008; GUIMARÃES, 2006).

#### 2.1.6 Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas atuam através da inibição da síntese de DNA, atuando na DNA girase e na DNA topoisomerase, sendo assim, bactericidas (GUIMARÃES, 2006). Na oftalmologia são utilizadas as fluoroquinolonas para o tratamento de infecções da superfície ocular, como conjuntivites e blefarites, principalmente em ceratites e úlceras de córnea, mas também na profilaxia pós-traumática do olho e anexos ou pós-operatória da endoftalmite (EHLERS, 2008).

Essa classe de antibióticos compreende muitos fármacos com diferentes espectros de ação. Com isso foram divididos em quatro gerações, mas também podem ser classificados como

fluoroquinolonas clássicas (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina e lomefloxacina) e fluoroquinolonas de geração posterior (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina e besifloxacina) (FIGUEIRA *et al.*, 2010).

Dentre as fluoroquinolonas clássicas, a com utilização mais acentuada na oftalmologia é a ciprofloxacina, em que apresenta ação contra *P. aeruginosa*, porém, sua limitação se deve em apresentar pouca ação contra Gram-positivas, que estão presentes na superfície ocular e palpebral (EHLERS, 2008). A ciprofloxacina tem apresentação em colírios e pomadas, enquanto o restante apenas em colírios, com exceção da ofloxacina que é apresentada também em forma de gel (FIGUEIRA *et al.*, 2010).

Diferentemente das clássicas, as fluoroquinolonas de geração posterior inibem a DNA girase e a topoisomerase das bactérias Gram-positivas, gerando uma maior ação sobre elas e diminuindo o desenvolvimento de resistência, agindo contra *Streptococcus* resistentes a penicilinas e *Staphylococcus* resistentes à meticilina. Além disso, as de geração posterior também apresentam principalmente sobre alguns gêneros como *Mycoplasma* e sobre bactérias anaeróbias. Quanto as Gram-negativas, a atividade é mantida, assim como micobactérias (BRUNTON, 2006). Observa-se excelente biodisponibilidade ao utilizar esses fármacos por via sistêmica, incluindo boa difusão para o bulbo ocular (GUIMARÃES, 2006). A levofloxacina com maior penetração ocular, sendo o mais indicado para profilaxia infecciosa peri e pós-operatória em cirurgia intraocular (ASBELL *et al.*, 2008). As fluoroquinolonas podem ser utilizadas pela via oral ou pela via tópica em forma de colírio.

Os efeitos adversos das fluoroquinolonas são raros, mas em animais jovens observa-se artropatia destrutiva em doses elevadas por longo período de administração, assim como tendinites. No uso tópico ocular, são efeitos leves, o mais citado é reação à ciprofloxacina, com irritação pós-aplicação, sabor amargo, precipitados ceráticos, sensação de corpo estranho, coceira e hiperemia conjuntival. Os precipitados ceráticos não requerem uma pausa no tratamento. A utilização de tratamentos tópicos com fluoroquinolonas não leva ao aparecimento da artropatia destrutiva (YOLTON; HAESAERT, 2008).

## 2.1.7 Outros antibióticos

### 2.1.7.1 Vancomicina

Atua inibindo reações de transglicosidação necessárias para síntese do peptidoglicano formador da parede celular. Seu espectro de ação encontram-se bactérias Gram-positivas incluindo *Staphylococcus*, *Streptococcus*, entre outras (GUIMARÃES, 2006). Na oftalmologia

é indicada para perfuração ocular e celulites pré-septal em caso de agentes resistentes a fármacos de primeira escolha e em endoftalmites através de injeções intravítrea ou intravenosa (EHLERS, 2008).

#### 2.1.7.2 Ácido fusídico

Esse antibiótico atua inibindo a síntese proteica apresentando estrutura química semelhante às cefalosporinas (GUIMARÃES, 2006). Seu espectro de ação é basicamente cepas de *Staphylococcus*, incluindo produtoras de  $\beta$ -lactamases e resistentes à meticilina (OSSWALD, 2007).

#### 2.1.7.3 Bacitracina zíncica e polimixina B

A bacitracina atua inibindo a síntese da parede celular, atuando em bactérias Gram-positivas e sendo ineficaz contra as negativas. Essa é utilizada somente por via tópica em pele e mucosas devido sua alta nefrotoxicidade. Sua formulação é em pomadas devido sua instabilidade em solução e geralmente utilizada em associação a outros antibióticos, principalmente sulfato de neomicina e polimixina B. Por sua vez a polimixina B é eficaz contra Gram-negativas atuando nos fosfolipídeos da membrana citoplasmática (GUIMARÃES, 2006; YOLTON; HAESAERT, 2008). Suas indicações incluem traumas na pálpebra, conjuntiva e córnea, blefarite, foliculite e hordéolo (EHLERS, 2008).

#### 2.1.7.4 Trimetoprim

Esse fármaco impede a síntese de folatos bacterianos através do bloqueio competitivo da enzima redutase do hidrofolato, sendo bacteriostático (BRUNTON, 2006). Apresenta eficácia *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e negativas, porém, não atua contra *Pseudomonas*, sendo assim associada com a polimixina B. Na oftalmologia é utilizada essa associação para tratamento de infecções oculares superficiais, como blefarites, conjuntivites e blefaroconjuntivites. Geralmente é utilizado em associação com sulfas (YOLTON; HAESAERT, 2008).

### 2.1.8 Lesões do epitélio corneano associadas ao uso de antibióticos

Um dos efeitos adversos mais comuns no uso de medicamentos por via tópica ocular é a toxicidade corneana. Essas reações são comumente observadas em antibióticos (RAIZMAN *et al.*, 2017). Os efeitos dos aminoglicosídeos são descritos como ceratite epitelial pontilhada (FRAUNFELDER, 2006). Há relatos na literatura de atraso na reepitelização corneal em altas dosagens de gentamicina e tobramicina tópica com alguns casos de ulcerações corneanas e pseudomembranas conjuntivais (FRAUNFELDER, 2006). Além disso, há relatos de outros fármacos que apresentaram atraso na reepitelização corneal e/ou alteração da densidade celular.

Segundo Petroutsos *et al.* (1983), em um estudo *in vivo* em coelhos, a bacitracina em concentração de 10,000 unidades/mL leva a um acentuado retardo na cicatrização de lesões de córnea, sendo a única do estudo a causar irritação palpebral e hiperemia conjuntival.

Já quanto à neomicina, que há relatos de causar reações alérgicas e ceratite pontuada, não causa atraso na cicatrização da úlcera quando utilizada na concentração de 3,5 mg/mL, enquanto ao ser utilizada a 8 mg/mL já apresentou um retardo na cicatrização (PETROUTSOS *et al.*, 1983).

O sulfato de gentamicina foi bem tolerado quando a 3 mg/mL e um leve atraso quando utilizado a 10 mg/mL, sendo esse e o da neomicina a 8 mg/mL ditos como possivelmente aceitáveis clinicamente quando não houverem outros tratamentos disponíveis. A utilização de cloranfenicol não afetou a cicatrização da córnea (PETROUTSOS *et al.*, 1983).

Diferentemente de alguns estudos, para Lin e Boehnke (2000), em um estudo feito *in vitro* de antibióticos fortificados, vancomicina a 5% e cefalozina a 5% não apresentaram influência na cicatrização, a gentamicina a 2% apresentou diferença em relação ao grupo controle. Enquanto a amicacina 1% e o cloranfenicol 0,5% demonstraram não influenciar a cicatrização, estando de acordo com Petroutsos (1983) e Nakamura (1993). Segundo o autor do estudo, essa diferença pode ter sido apresentada na formulação dos fármacos fortificados, em que não foram utilizados conservantes presentes nos colírios fortificados comercializados.

Em outro estudo *in vitro*, feito por Hendrix *et al.* (2001), foram utilizados antibióticos mais comuns na rotina medicina veterinária em suas soluções comerciais. Observou-se que tobramicina e cloranfenicol apresentaram o menor efeito citopatológico, enquanto gentamicina, neomicina-polimixina B- gramicidina, ciprofloxacino e cefazolina apresentaram efeitos mais severos, sendo que, quanto maior concentração do fármaco e maior o tempo de uso, maiores efeitos, principalmente quanto ao formato e a densidade celular. Esses dados estão representados na Tabela 3.

Tabela 3 - Efeitos dos antibióticos nas características morfológicas do epitélio corneal de cães.

<b>Antibióticos</b>	<b>Concentração (mg/mL)</b>	<b>24h</b>	<b>48h</b>	<b>72h</b>	<b>96h</b>
<b>Cloranfenicol</b>	0,5	N	N	N	N
	1,0	N	N	N	N
	2,0	N	N	N	N
<b>Tobramicina</b>	0,25	N	N	+	+
	0,5	N	+	+	+
	1,0	+	+	+	+
	2,0	+	+	+	+
<b>Gentamicina</b>	0,05	N	N	N	N
	0,25	+	+	++	++
	0,5	++	++	++	+++
	1,0	++	++	+++	++++
<b>PGN</b>	(A)	+	+	++	++
	(B)	+	+	++	+++
	(C)	+	+	+++	+++
	(D)	+	++	++++	++++
<b>Cefazolina</b>	5	N	+	+++	+++
	10	+++	+++	+++	+++
	15	+++	+++	+++	+++
	20	+++	++++	++++	++++
<b>Ciprofloxacino</b>	0,06	+	+	++	++
	0,125	++	+++	+++	+++
	0,25	+++	+++	+++	+++
	0,5	+++	+++	++++	++++

Fonte: adaptado HENDRIX; WARD; BARNHILL, (2001)

No estudo utilizou-se para as letras diferentes  $P < 0,05$ . A sigla PGN se refere a polimixina B, gramidicina, neomicina, sendo suas concentrações: (A) equivalente a polimixina B 2,500 U/ml, gramidicina 0.0063 mg/ml, neomicina 0.438 mg/ml; (B) polimixina B 1,250 U/ml, gramidicina 0.0031 mg/ml, neomicina 0.219 mg/ml; (C) polimixina B 625 U/ml, gramidicina 0.0016 mg/ml, neomicina 0.109 mg/ml; (D) polimixina B 312

U/ml, gramidicina 0.0008 mg/ml, neomicina 0.055 mg/ml. N = características morfológicas normais. + = maioria das células aparentam normais, mas algumas arredondadas. ++ = Maioria das células arredondadas e algumas diminuídas. +++ = maioria das células diminuídas, mas ainda aderidas na placa. ++++ = todas células diminuídas e a maioria desprendidas da placa.

## 2.2 Anti-inflamatórios

O objetivo principal na terapia de doenças oftálmicas é a preservação da visão e permitir que haja o conforto ocular. A maioria das enfermidades que acometem o olho tem como sinal clínico a inflamação de alguma parte do globo, como a uveíte, e essa apresenta relatos de causar ceratoconjuntivite seca, pigmentação e vascularização corneal, fibrose, catarata, glaucoma, sinequia, atrofia do nervo óptico, degeneração de retina, desprendimento da retina, *phthisis bulbi* e cegueira (WILKIE, 1990).

Inicialmente era observado que a produção de cortisol pela glândula adrenal tinha um efeito anti-inflamatório. A partir disso, começou a sintetização de corticosteroides, contudo, o seu uso em doses altas por período de tempo prolongado apresentou efeitos adversos severos. Então, foi formulado um composto que apresenta a ação anti-inflamatória, mas sem os efeitos dos corticoides, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)(SENDROWSKI *et al.*, 2008).

### 2.2.1 Corticoides

Essa classe de fármacos é utilizada para evitar efeitos adversos da resposta inflamatória, em que no olho são apresentados principalmente como neovascularização e cicatrização. O seu efeito é maior em casos inflamatórios agudos e doenças degenerativas. Além disso, os corticoides não apresentam uma ação específica quanto à etiologia, podendo ser alérgica, traumática ou infecciosa, visto que não agem diretamente na doença, mas sim da resposta do corpo à alteração (SENDROWSKI *et al.*, 2008).

Os anti-inflamatórios esteroidais estão disponíveis nas apresentações tópicas de solução, suspensão, emulsão, e implantes de uso oftálmico, sendo encontrados em forma de colírio e pomadas. Essas formulações são produzidas devido a uma baixa solubilidade de alguns fármacos em água, com isso utiliza-se compostos mais complexos (GABALLA *et al.*, 2021). Os corticoides foram alterados quimicamente para que apresentassem classificações diferentes quanto a solubilidade, sendo feito acrescentando fosfato de sódio, álcool ou acetona. São classificados como hidrossolúveis, como o fosfato dissódico de dexametasona e o fosfato

sódico de prednisona, e lipossolúveis, como prednisolona, acetato de prednisona, triancinolona acetonida e triancinolona (AL-MUHAMMED *et al.*, 1996; AWAN *et al.*, 2009). Essa classificação tem importância no quesito de penetração da córnea, a qual apresenta camadas hidrofílicas e hidrofóbicas. Estudos demonstram que em olhos saudáveis e íntegros, ocorre a maior disponibilidade dos corticoides lipossolúveis na córnea e no humor aquoso, enquanto o hidrossolúvel se apresenta mais concentrado no epitélio (SENDROWSKI *et al.*, 2008).

Devido à absorção comprometida através da córnea, os fármacos tópicos apresentam pouca disponibilidade na região posterior do globo, se concentrando na superfície e na câmara anterior (IDREES *et al.*, 2006). Para o tratamento de inflamações na porção posterior, utilizam-se implantes, que liberam de modo contínuo o fármaco, e a via sistêmica (CIULLA *et al.*, 2004; PAN *et al.*, 2015).

O tratamento sistêmico é utilizado quando há inflamações no segmento posterior, nervo óptico ou órbita ocular. O fármaco mais utilizado por via oral é a prednisona, enquanto o por aplicação intravenosa é o metilprednisolona (SENDROWSKI *et al.*, 2008). A utilização de corticoides por longos períodos de tempo podem levar a efeitos colaterais, como, insuficiência adrenal (HYNDIUK; REAGAN, 1968), síndrome de Cushing (BUCHMAN, 2001), osteoporose (STANBURY; GRAHAM, 1998), hipertensão (BARZA, 1978), fraqueza ou atrofia muscular, inibição do crescimento, alteração do humor, atraso na cicatrização e diminuição da imunidade (SENDROWSKI *et al.*, 2008). Com isso estão indicadas terapias individuais com início em doses baixas e aumentando caso não haja melhora no quadro clínico. Quando a prescrição é feita por tempo prolongado deve ser evitada a interrupção do uso abruptamente, sendo assim, a dose é diminuída de maneira gradativa (SENDROWSKI *et al.*, 2008).

As injeções perioculares apresentam a vantagem da penetração ser através da esclera, a qual tem uma permeabilidade para moléculas maiores, devido a sua membrana porosa ser maior que a da córnea (CASTELLARIN; PIERAMICI, 2004; JANORIA *et al.*, 2007). Essa via de aplicação pode ser feita nas seguintes regiões: subconjuntival, sub-tenon, retrobulbar e peribulbar.

A via subconjuntival o fármaco é aplicado a baixo da conjuntiva. Penetra diretamente através da esclera não passando pela barreira conjuntival, a qual diminui a quantidade de fármaco disponível quando aplicado topicamente (GAUDANA *et al.*, 2010). Quando comparado com via sistêmica, o fármaco apresentou concentração 12 vezes maior quando aplicado subconjuntivalmente (LEIBOWITZ; KUPFERMAN, 1977).

Por sua vez, a sub-tenon, a injeção é feita entre a esclera e a cápsula (CARDILLO *et al.*, 2005). Essa rota é utilizada para o tratamento de edema macular (CARDILLO *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2016) e como via de anestésicos para cirurgia ocular (SENDROWSKI *et al.*, 2008).

Na aplicação retrobulbar, a injeção é feita no interior do cone muscular atrás do globo (OLSEN *et al.*, 2006). Utilizada principalmente na aplicação de anestésico durante a cirurgia, mas indicado para uso de anti-inflamatórios devido à alta taxa de penetração do fármaco na câmara posterior. Em contra partida, essa técnica apresenta o risco de lesão do nervo óptico. Para prevenir dano do nervo óptico a agulha não pode penetrar mais que 1,5 cm atrás do globo (OLSEN *et al.*, 1995).

Diferentemente da injeção retrobulbar, a peribulbar não penetra no cone muscular, porém, ainda na região posterior ao globo. Seu efeito é inferior a outra técnica, mas ainda é indicada em cirurgias complicadas (AMBATI *et al.*, 2000). Ao não penetrar no cone muscular, não há grandes riscos de lesão do nervo, por sua vez, apresenta risco de perfuração ocular (OLSEN *et al.*, 1995). Além disso, há riscos da ocorrência de efeitos adversos sistêmicos, como, hemorragia, hiperemia e irritação conjuntival (THAKUR; KADAM; KOMPELLA, 2011).

A injeção intraocular pode ser feita supracoroidal, intracameral e intravitreal. De modo geral, é feita a injeção de corticoides diretamente no interior do globo, ultrapassando as barreiras de absorção das outras formas de aplicação. Sendo assim, a utilização dessa forma é mais indicada para tratamento de doenças mais severas (GABALLA *et al.*, 2021). Contudo, como a concentração do fármaco é muito maior no interior do globo e a aplicação deve ser feita perfurando o olho, há altas chances de efeitos adversos, podendo ser devido ao corticoide ou à injeção. Os efeitos mais comuns relacionadas ao fármaco são catarata, aumento da pressão intraocular (PIO), aumento do potencial infeccioso e redução da cicatrização (GILLIES *et al.*, 2004; HUSSAIN *et al.*, 2006). Já os efeitos relacionados a aplicação incluem dor, aumento do risco da perfuração do globo, hemorragia vítrea, desprendimento da retina, endoftalmite bacteriana e não infecciosas (HARTMAN; KOMPELLA, 2018; TETZ; RIZZO; AUGUSTIN, 2012).

A aplicação supracoroidal é feita acima da coroide e abaixo da retina. Nessa localização ocorre a limitação da quantidade a ser injetada, e seu excesso leva ao desprendimento da coroide ou o seu edema (EDELHAUSER *et al.*, 2014). Contudo, essa aplicação permite uma boa disponibilidade do fármaco na coroide, retina e esclera e não foi detectado no humor aquoso em um estudo em coelhos (PATEL *et al.*, 2012) e apresenta menores efeitos adversos relacionados ao corticoide (EDELHAUSER *et al.*, 2014).

Por sua vez, a injeção intracameral é feita no interior da câmara anterior, sendo necessário um menor volume de fármaco, além de apresentarem menos efeitos adversos quando comparada com as vias tópicas e sistêmicas (SIMAROJ; SINSAWAD; LEKHANONT, 2011). Porém, essa aplicação apresenta efeitos adversos devido a sua posição, como prolapso de íris, hifema cirúrgico, possibilidade de migração do implante, além de síndrome tóxica do segmento anterior (MAMALIS *et al.*, 2006; SIMAROJ; SINSAWAD; LEKHANONT, 2011).

A injeção intravítrea de corticoides, podendo ser associado com antibióticos, está sendo utilizada cada vez mais substituindo a terapia sistêmica para afecções como edema macular e uveíte posterior não infecciosa (GABALLA *et al.*, 2021). A utilização dessa técnica tem a vantagem da utilização de concentrações baixas do fármaco com liberações contínuas, o que faz com que diminua o risco de efeitos adversos e permite uma terapia por um tempo prolongado, porém, necessita reaplicação mensal para poder dar continuidade à terapia (BEER *et al.*, 2003; DURAIRAJ *et al.*, 2009). Contudo, houve o desenvolvimento de implantes com liberação lenta que visam aumentar a meia vida do fármaco, evitando a reaplicação em curtos períodos de tempo, podendo durar até um ano (SANFORD, 2013).

Por fim, a administração por via tópica é a mais indicada nos casos de inflamações na superfície, na córnea e na câmara anterior, visto que possui menor chance de apresentar efeitos adversos. O fármaco atinge concentrações muito elevadas, porém apresenta dificuldades para manter essas concentrações em decorrência do lacrimejamento e do dreno nasolacrimal (BACHU *et al.*, 2018). A terapia tópica deve ser continuada por dias após os sintomas de inflamação cessarem, uma vez em que ao cessar prematuramente ocorre a reincidência da inflamação, pois o corticoide inibe a leucocitose, e, ao cessar, o corpo volta a produzir em grande escala para combater os antígenos residuais (SENDROWSKI *et al.*, 2008).

A terapia tópica pode cursar com catarata subcapsular posterior, hipertensão ocular ou glaucoma, infecção secundária, retardo da cicatrização do epitélio corneano, ceratite, afinamento corneano e escleral, uveíte, midríase, ptose e desconforto ocular (SENDROWSKI *et al.*, 2008). Devido a esses efeitos, principalmente o retardo da cicatrização, a infecção secundária e o afinamento da córnea, preconiza-se a não utilização de corticoides quando há lesões na córnea, a qual não cicatrizará com facilidade e ocorre a predisposição a infecção piorando a lesão. Do mesmo modo, deve-se ter cautela com pacientes que apresentam PIO aumentada e glaucoma. A utilização da via sistêmica é contra indicada em pacientes com úlcera peptídica, osteoporose e psicose e pode ser utilizada com cautela em casos de diabetes *mellitus*, doenças infecciosas, doença renal crônica, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão sistêmica (SENDROWSKI *et al.*, 2008).

### 2.2.2 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os AINEs atuam diretamente na cascata inflamatória, que é uma série de eventos que, a partir de uma lesão ou ação endógena secundária a uma circunstância autoimune ou infecciosa, leva à inflamação. A maioria dos AINEs, com exceção da do ácido acetilsalicílico (aspirina), atua principalmente na inibição reversível da enzima ciclo-oxigenase (COX). Essa é a principal estrutura em um sistema enzimático na qual ocorre a transformação de ácidos graxos, principalmente ácido araquidônico, em prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e tromboxanos (TX) (CAMPBELL, 1990; FLACH, 1992). Além de atuar nas enzimas COX, esse grupo de fármacos apresenta ação de inibição de movimentação das células polimorfonucleares, o que auxilia no controle da inflamação (PERIANIN *et al.*, 1984).

Os AINEs atuam na forma constitutiva (COX-1) e na forma induzível (COX-2). A COX-1 é expressa no retículo endoplasmático de todas as células, essencialmente no trato gastrointestinal (TGI) e no sistema renal atuando para manter a função fisiológica normal. Enquanto isso, a COX-2 é sintetizada por macrófagos e células inflamatórias quando estimuladas por mediadores inflamatórios, principalmente citocina, sendo assim, associada à inflamação e à dor (CROFFORD, 1997; JOHNSTON; BUDSBERG, 1997).

Os anti-inflamatórios podem atuar de forma seletiva na COX-1 ou na COX-2 ou de forma não seletiva, atuando em ambas. Os fármacos que atuam especificamente na COX-2 apresentam uma analgesia e resposta anti-inflamatória mais desejada, uma vez em que inibem a enzima produzida em resposta ao estresse, mantendo a ação da enzima produzida em situações normais do corpo, diminuindo a toxicidade renal e gastrointestinal (BARKIN; SABLE, 2000; PAPICH, 1997), uma vez em que, a inibição da COX-1 leva à diminuição da agregação plaquetária cursando com o anemia, por consequência, risco de úlceras hemorrágicas, especialmente no TGI.

As PGs causam, no olho, vasodilatação, quebra na barreira hematoaquosa e migração de leucócitos para o interior do bulbo. Desse modo, os AINEs possuem uma potência significativa em respostas oculares (KIM; FLACH; JAMPOL, 2010). Além disso, estudos apontam a presença da COX-2 no pigmento da retina em humanos, o que sugere uma importância na terapêutica de doenças retinianas (CHIN *et al.*, 2001).

Os AINEs são subdivididos em diversos grupos, mas, em oftalmologia, em formulações tópicas são interessantes apenas os solúveis em água, sendo eles, derivados dos ácidos indolacético, fenilacético e pirrolalcanoico (AHUJA *et al.*, 2008). Os fármacos

disponíveis para terapia tópica são: diclofenaco de sódio, trometamol ceterolaco, flurbiprofeno, indometacina e nepafenaco, o último apresentando maior absorção na câmara posterior (SENDROWSKI *et al.*, 2008).

A utilização de AINEs sistêmicos na oftalmologia é geralmente indicada para tratamento de uveítes, nas quais o corticoide não é indicado, como em caso de doenças infecciosas e diabetes *mellitus* (MILLER, 1995). Essa indicação está relacionada à quebra da barreira hematoaquosa. Ward e colaboradores (1992) comparam diversos AINEs, tópicos e sistêmicos, quanto a proteção da barreira. O estudo apontou que flunixinina meglumina sistêmica apresentou uma boa proteção, enquanto a aspirina apresentou leve diferença significativa comparada ao placebo, enquanto ambas cursaram com hemorragia no TGI. Millichamp *et al.* (1991) concluiu que flunixinina meglumina apresenta um efeito significativo limitando a miose e a produção de PG no humor aquoso após uma inflamação aguda induzida. Outro estudo feito por Krohne e colaboradores (1998), utilizando pilocarpina para induzir a quebra da barreira hematoaquosa, demonstrou a efetividade de carprofeno em 68% de controle do *flare* no humor aquoso, sendo uma opção de fármaco sistêmico para a oftalmologia.

A utilização de AINEs via sistêmica pode ser associada com fármacos análogos de prostaglandina ou antagonistas de receptor de histamina-2 para evitar o cessamento prematuro da terapia prescrita devido anorexia, anemia severa, hematêmese ou casos de ruptura de úlcera gastroduodenal (WARD *et al.*, 2003). Outros efeitos adversos associados ao uso de AINEs são: discrasias sanguíneas; hipoproteïnemia; broncoconstrição; hepatopatias; nefrotoxicidade; anormalidades fetais, ao utilizar em animais prenhes; celulite, tromboflebite e necrose tecidual associados a injeção intramuscular (JONES; BLIKSLAGER, 2001; MATHEWS, 2002). Sendo assim, deve-se atentar aos sinais de hematoquezia ou melena, polidipsia e vômitos, caso ocorra a presença de algum desses, interromper o uso (MATHEWS, 2002).

A aplicação tópica de AINEs apresenta excelente taxa de absorção e penetração. Segundo Anderson *et al.* (1982), ao fazer uma aplicação de 50 µL de flurbiprofeno 0,03% no olho de um coelho, todas as estruturas da câmara anterior apresentaram fármaco suficiente para inibir 50% das enzimas COX. Porém os níveis no humor vítreo e na lente foram baixos, mas quando o animal não apresentava a lente, os níveis na câmara anterior eram mais elevados. Além dessa boa absorção, estudos demonstraram uma elevada taxa do fármaco na circulação, 76%, quando aplicada topicamente. Isso ocorre devido a absorção através da drenagem nasolacrimal (LING; COMBS, 1987; TANG-LIU; LIU; WEINKAM, 1984). Esse fato demonstra a possibilidade de manifestações tóxicas sistemicamente, especialmente se utilizado a longo prazo (GAYNES; FISCELLA, 2002).

A utilização de colírios AINEs é indicada para redução da inflamação e fotofobia pós-cirurgia de catarata, alívio da dor após cirurgia refrativa, controle dos sintomas de conjuntivite alérgica (GAYNES; FISCELLA, 2002; NICHOLS; SNYDER, 1998). Além disso, os AINEs apresentam eficácia em prevenir mioses não desejadas durante a cirurgia de catarata, inibindo a formação de PG durante a operação (SOLOMON *et al.*, 1997). Não há a indicação da utilização de AINEs para tratamento de uveítes anteriores, visto que corticoides apresentam melhores resultados. Para evitar os efeitos adversos dos anti-inflamatórios esteroidais utiliza-se corticoides alternativos e menos potentes como rimexolone 1% (BISWAS *et al.*, 2004; KIM; FLACH; JAMPOL, 2010).

Os efeitos adversos de aplicações tópicas ditos como espécie específicos, podendo cursar com absorção sistêmica através da mucosa nasal, irritação local na conjuntiva, citopatia corneal e diminuição da drenagem lacrimal (MILLICHAMP; DZIEZYC; OLSEN, 1991; SCHALNUS, 2003). A irritação local se apresenta como hiperemia conjuntival, queimação, prurido e anestesia corneal (FLACH, 1992). Enquanto as citopatias corneais são infiltrados corneais, defeitos epiteliais, ceratite pontilhada superficial e opacidades nas membranas de Descemet e de Bowman (SHER *et al.*, 1994; SHIMAZAKI *et al.*, 1995). Segundo Lee e colaboradores (2015), um estudo realizado *in vitro* utilizando células epiteliais de humanos, demonstrou diferença significativa na migração celular para cicatrização nos fármacos diclofenaco e fluorometolona, sendo retardada em relação ao grupo controle. Quanto a morfologia celular, Lee e colaboradores também encontraram maior alteração no diclofenaco e flourometolona, apresentando condensação nuclear marginal.

A administração oral de indometacina com brimonidina 0,2% tópico resulta numa perda da resposta hipotensiva, objetivo do uso da brimonidina. Não se é descrito em literatura se outros AINEs apresentam efeito similar (SPONSEL *et al.*, 2002).

### **3 CONCLUSÃO**

Como a via mais utilizada na oftalmologia é a tópica, ao selecionar o antibiótico, deve-se atentar para a presença de toxicidade epitelial e retardo na cicatrização na hora da escolha do fármaco, sendo o cloranfenicol o menos tóxico e a bacitracina a que apresenta mais efeitos adversos.

Os corticoides são amplamente utilizados para o controle de inflamação ocular. No entanto, apresentam efeitos adversos graves. Os AINEs são muito utilizados na oftalmologia

principalmente para controlar inflamações. Esses fármacos estão recomendados em situações em que deseja evitar efeitos colaterais de corticoides.

## REFERÊNCIAS

ADAMS, H. R. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

AHUJA, M. *et al.* Topical ocular delivery of NSAIDs. **The AAPS Journal**: revista eletrônica de farmácia, v. 10, n. 2, p. 229–241, Jun. 2008.

AL-MUHAMMED, J. *et al.* A. In-vivo studies on dexamethasone sodium phosphate liposomes. **Journal of Microencapsulation**, Londres, v. 13, n. 3, p. 293–305, Mai. 1996.

AMBATI, J. *et al.* Diffusion of high molecular weight compounds through sclera. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, Filadélfia, v. 41, n. 5, p. 1181–1185, Abr. 2000.

ANDERSON, J. A. *et al.* Disposition of topical flurbiprofen in normal and aphakic rabbit eyes. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 100, n. 4, p. 642–645, Abr. 1982.

ASBELL, P. A. *et al.* Ocular TRUST: nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. **American Journal of Ophthalmology**, Chicago, v. 145, n. 6, p. 951–958, Jun. 2008.

AWAN, M. A. *et al.* Penetration of topical and subconjunctival corticosteroids into human aqueous humour and its therapeutic significance. **British Journal of Ophthalmology**, Londres, v. 93, n. 6, p. 708–713, Mar. 2009.

BACHU, R. D. *et al.* Ocular drug delivery barriers-role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. **Pharmaceutics**, revista eletrônica de farmácia, v. 10, n. 1, p. 27, 28, Fev. 2018.

BARKIN, R. L.; SABLE, K. S. Caution recommended for prescribing and administering COX 1/COX 2 and COX 2 specific NSAIDs. **P AND T**, Chicago, v. 25, n. 4, p. 196–202, 2000.

BARZA, M. Factors affecting the intraocular penetration of antibiotics. The influence of route, inflammation, animal species and tissue pigmentation. **Scandinavian Journal of Infectious Diseases. Supplementum**, Estocolmo, v. 14, p. 151–159, Jun. 1978.

BEDFORD, P. G. C.; JONES, R. G. Abnormal appearance. *In*: PEIFFER, R. L.; PETERSON-JONES, S. M. **Small Animal Ophthalmology: A Problem-oriented Approach**. 3. ed. Filadélfia: W.B. Saunders, 2001. p. 77, 78, 83.

BEER, P. M. *et al.* Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. **Ophthalmology**, San Francisco, v. 110, n. 4, p. 681–686, Abr. 2003.

BISWAS, J. *et al.* Efficacy and safety of 1% rimexolone versus 1% prednisolone acetate in the treatment of anterior uveitis--a randomized triple masked study. **International Ophthalmology**, Boston, v. 25, n. 3, p. 147–153, Mai. 2004.

BRUNTON, L. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11. ed. Nova York: McGraw Hill, 2006.

BUCHMAN, A. L. Side effects of corticosteroid therapy. **Journal of Clinical gastroenterology**, Nova York, v. 33, n. 4, p. 289–294, Out. 2001.

CAMPBELL, W. B. Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor. **Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics**, v. 600, 1990.

CARDILLO, J. A. *et al.* Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. **Ophthalmology**, São Francisco, v. 112, n. 9, p. 1557–1563, Set. 2005.

CASTELLARIN, A.; PIERAMICI, D. J. Anterior segment complications following periocular and intraocular injections. **Ophthalmology Clinics of North America**, Filadélfia, v. 17, n. 4, p. 583–90, Dez. 2004.

CHIN, M. S.; NAGINENI, C. N.; HOOPER, L. C.; DETRICK, B.; HOOKS, J. J. Cyclooxygenase-2 gene expression and regulation in human retinal pigment epithelial cells. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, Filadélfia, v. 42, n. 10, p. 2338–2346, Set. 2001.

CIULLA, T. A.; WALKER, J. D.; FONG, D. S.; CRISWELL, M. H. Corticosteroids in posterior segment disease: an update on new delivery systems and new indications. **Current Opinion in Ophthalmology**, Filadélfia, v. 15, n. 3, p. 211–220, Jun. 2004.

CROFFORD, L. J. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. **The Journal of Rheumatology**, Toronto, v. 49, p. 15–19, Jul. 1997.

CUNHA, B. **Antibiotic Essentials**. 6. ed. Royal Oak: Physicians' Press, 2007.

DOWLING, P. M.; KRUTH, S. A. Antimicrobial therapy of selected organ systems. **Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine**. 4. ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons, p. 363–367, 2006.

DURAIRAJ, C. *et al.* Prediction of vitreal half-life based on drug physicochemical properties: quantitative structure–pharmacokinetic relationships (QSPKR). **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 5, p. 1236–1260, Mai. 2009.

EDELHAUSER, H. F. *et al.* Intraocular distribution and targeting of triamcinolone acetonide suspension administered into the suprachoroidal space. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 55, n. 13, p. 5259–5259, Abr. 2014.

EHLERS, J. **The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease**. 5. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Manoele LTDA, 1997.

FIGUEIRA, L. *et al.* **Antibioterapia Ocular: Superfície Ocular Externa**. 2. ed. Lisboa: Medesign, 2010.

FLACH, A. J. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. **Survey of Ophthalmology**, v. 36, n. 4, p. 259–284, Fev. 1992.

FRAUNFELDER, F. W. Corneal toxicity from topical ocular and systemic medications. **Cornea**, v. 25, n. 10, p. 1133–1138, Dec. 2006.

GABALLA, S. A. *et al.* Corticosteroids in ophthalmology: Drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 11, n. 3, p. 866–893, Jun. 2021.

GAUDANA, R. *et al.* Ocular drug delivery. **The AAPS Journal**, v. 12, n. 3, p. 348–360, Set. 2010.

GAYNES, B. I.; FISCELLA, R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for ophthalmic use. **Drug Safety**, v. 25, n. 4, p. 233–250, Set. 2002.

GILLIES, M. C. *et al.* Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. **Archives of Ophthalmology**, v. 122, n. 3, p. 336–340, Mar. 2004.

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

GRAHN, B. H.; WOLFER, J. Therapeutics. **Small Animal Ophthalmology: A Problem-oriented Approach**. 3. ed. Londres: W.B. Saunders, 2001. p. 43–50.

GUIMARÃES, S. **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas**. 5. ed. Porto: Porto Editora, 2006.

HARTMAN, R. R.; KOMPELLA, U. B. Intravitreal, subretinal, and suprachoroidal injections: evolution of microneedles for drug delivery. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 34, n. 1–2, p. 141–153, Fev. 2018.

HENDRIX, D. V. H.; WARD, D. A.; BARNHILL, M. A. Effects of antibiotics on morphologic characteristics and migration of canine corneal epithelial cells in tissue culture. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 10, p. 1664–1669, Out. 2001.

HOLLANDER, D. A.; ALDAVE, A. J. Drug-induced corneal complications. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 15, n. 6, p. 541–548, Dez. 2004.

HUSSAIN, N. *et al.* Combination therapy of intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin for subfoveal choroidal neovascularization. **Indian Journal of Ophthalmology**, v. 54, n. 4, p. 247–250, Dez. 2006.

HYNDIUK, R. A.; REAGAN, M. G. Radioactive depot-corticosteroid penetration into monkey ocular tissue: I. Retrobulbar and systemic administration. **Archives of Ophthalmology**, v. 80, n. 4, p. 499–503, Oct. 1968.

IDREES, F. *et al.* A review of anterior segment dysgeneses. **Survey of Ophthalmology**, v. 51, n. 3, p. 213–231, Jun. 2006.

JACKSON, W. B. *et al.* Treatment of acute bacterial conjunctivitis: 1% fusidic acid viscous drops vs. 0.3% tobramycin drops. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 37, n. 4, p. 228–237, Jun. 2002.

JANORIA, K. G. *et al.* Novel approaches to retinal drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 4, n. 4, p. 371–388, Jul. 2007.

JOBLING, A. I.; AUGUSTEYN, R. C. What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. **Clinical and Experimental Optometry**, v. 85, n. 2, p. 61–75, Mar. 2002.

JOHNSTON, S. A.; BUDSBERG, S. C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 27, n. 4, p. 841–862, Jul. 1997.

JONES, S. L.; BLIKSLAGER, A. The future of antiinflammatory therapy. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 17, n. 2, p. 245–262, Ago. 2001.

KIM, M. W. *et al.* Effect of posterior subtenon triamcinolone acetonide injection on diabetic macular edema refractory to intravitreal bevacizumab injection. **Korean Journal of Ophthalmology**, v. 30, n. 1, p. 25–31, Feb. 2016.

KIM, S. J.; FLACH, A. J.; JAMPOL, L. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology. **Survey of Ophthalmology**, v. 55, n. 2, p. 108–133, Abr. 2010.

KROHNE, S. G. *et al.* Carprofen inhibition of flare in the dog measured by laser flare photometry. **Veterinary Ophthalmology**, v. 1, n. 2–3, p. 81–84, Mar. 1998.

LEE, J. S.; KIM, Y. H.; PARK, Y. M. The toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory eye drops against human corneal epithelial cells in vitro. **Journal of Korean Medical Science**, v. 30, n. 12, p. 1856, Dez. 2015.

LEIBOWITZ, H. M.; KUPFERMAN, A. Periocular injection of corticosteroids: an experimental evaluation of its role in the treatment of corneal inflammation. **Archives of Ophthalmology**, v. 95, n. 2, p. 311–314, Fev. 1977.

LIN, C.-P.; BOEHNKE, M. Effect of fortified antibiotic solutions on corneal epithelial wound healing. **Cornea**, v. 19, n. 2, p. 204–206, Mar. 2000.

LING, T. L.; COMBS, D. L. Ocular bioavailability and tissue distribution of [14C] ketorolac tromethamine in rabbits. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 4, p. 289–294, Abr. 1987.

LUNDSTRÖM, M. *et al.* Endophthalmitis after cataract surgery: a nationwide prospective study evaluating incidence in relation to incision type and location. **Ophthalmology**, v. 114, n. 5, p. 866–870, Mai. 2007.

LY, C. N. *et al.* Bacteria commonly isolated from keratitis specimens retain antibiotic susceptibility to fluoroquinolones and gentamicin plus cephalothin. **Clinical & Experimental Ophthalmology**, v. 34, n. 1, p. 44–50, Fev. 2006.

MAMALIS, N. *et al.* Toxic anterior segment syndrome. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 32, n. 2, p. 324–333, Fev. 2006.

MARSHALL, B.; PETROWSKI, D.; LEVY, S. B. Inter-and intraspecies spread of *Escherichia coli* in a farm environment in the absence of antibiotic usage. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 87, n. 17, p. 6609–6613, Set. 1990.

MATHEWS, K. A. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 12, n. 2, p. 89–97, 2002.

MEEKINS, J. M.; RANKIN, A. J.; SAMUELSON, D. A. Ophthalmic Anatomy. **Veterinary Ophthalmology**, p. 41, 2021.

MILLER, T. R. Anti-inflammation therapy of the eye. **Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice**, p. 1218–1222, 1995.

MILLICHAMP, N. J.; DZIEZYC, J.; OLSEN, J. W. Effect of flurbiprofen on facility of aqueous outflow in the eyes of dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 9, p. 1448–1451, Set. 1991.

MILLICHAMP, N. J. *et al.* Acute effects of anti-inflammatory drugs on neodymium: yttrium aluminum garnet laser-induced uveitis in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 52, n. 8, p. 1279–1284, Ago. 1991.

NAKAMURA, M. *et al.* Effects of antimicrobials on corneal epithelial migration. **Current Eye Research**, v. 12, n. 8, p. 733–740, Ago. 1993.

NICHOLS, J.; SNYDER, R. W. Topical nonsteroidal anti-inflammatory agents in ophthalmology. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 9, n. 4, p. 40–44, Ago. 1998.

OLSEN, T. W. *et al.* Human scleral permeability. Effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 36, n. 9, p. 1893–1903, Ago. 1995.

OLSEN, T. W. *et al.* Cannulation of the suprachoroidal space: a novel drug delivery methodology to the posterior segment. **American Journal of Ophthalmology**, v. 142, n. 5, p. 777–787, Set. 2006.

OSSWALD, W. **Prontuário Terapêutico**. 7. ed. Algarve: Infarmed, 2007.

OU, J. I.; TA, C. N. Endophthalmitis prophylaxis. **Ophthalmology Clinics of North America**, v. 19, n. 4, p. 449–456, Dez. 2006.

PAN, Q. *et al.* Corticosteroid-loaded biodegradable nanoparticles for prevention of corneal allograft rejection in rats. **Journal of Controlled Release**, v. 201, p. 32–40, Jan. 2015.

PAPICH, M. G. Principles of analgesic drug therapy. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v. 12, p. 80–93, Mai. 1997.

PATEL, S. R. *et al.* Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 53, n. 8, p. 4433–4441, Jul. 2012.

PEREIRA, A. C. *et al.* ESTUDO MICROBIOLÓGICO DAS CERATITES ULCERATIVAS EM CÃES. In: RUIZ, V. R. R. **Estudos em Patologia Veterinária**. Ponta Grossa: Atena, 2019. p. 388-416.

PERIANIN, A. *et al.* In vivo effects of indomethacin and flurbiprofen on the locomotion of neutrophils elicited by immune and non-immune inflammation in the rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 106, n. 2, p. 327–333, Nov. 1984.

PETROUTSOS, G. *et al.* Antibiotics and Corneal Epithelial Wound Healing. **Archives of Ophthalmology**, v. 101, n. 11, p. 1775–1778, Nov. 1983.

PRADO, M. R. *et al.* Survey of bacterial microorganisms in the conjunctival sac of clinically normal dogs and dogs with ulcerative keratitis in Fortaleza, Ceará, Brazil. **Veterinary Ophthalmology**, v. 8, n. 1, p. 33–37, Fev. 2005.

RAIZMAN, M. B. *et al.* Drug-induced corneal epithelial changes. **Survey of Ophthalmology**, v. 62, n. 3, p. 286–301, Nov. 2017.

ROMERO, P. *et al.* Intracameral cefazolin as prophylaxis against endophthalmitis in cataract surgery. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 32, n. 3, p. 438–441, Mar. 2006.

SALYERS, A. A.; AMABILE-CUEVAS, C. F. Why are antibiotic resistance genes so resistant to elimination? **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, n. 11, p. 2321–2325, Nov. 1997.

SANFORD, M. Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien®). **Drugs**, v. 73, n. 2, p. 187–193, Fev. 2013.

SCHALNUS, R. Topical nonsteroidal anti-inflammatory therapy in ophthalmology. **International Journal of Ophthalmology**, v. 217, n. 2, p. 89–98, Mar. 2003.

SENDROWSKI, D. P.; JAANUS, S. D.; SEMES, L. P.; STERN, M. E. Anti-inflammatory drugs. **Clinical Ocular Pharmacology**, 5. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, p. 221–244, 2008.

SHER, N. A. *et al.* Role of topical corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory drugs in the etiology of stromal infiltrates after excimer photorefractive keratectomy. **Journal of Refractive and Corneal Surgery**, v. 10, n. 5, p. 587–588, Set 1994.

SHIMAZAKI, J. *et al.* Persistent epithelial defect following penetrating keratoplasty: an adverse effect of diclofenac eyedrops. **Cornea**, v. 14, n. 6, p. 623–627, Nov. 1995.

SIMAROJ, P.; SINSAWAD, P.; LEKHANONT, K. Effects of intracameral triamcinolone and gentamicin injections following cataract surgery. **Journal of the Medical Association of Thailand**, v. 94, n. 7, p. 819, Jul. 2011.

SLATTER, D. **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**. 3. ed. filadélfia: W.B. Saunders Company, 2001.

SMITH JR., G. N. *et al.* Specificity of inhibition of matrix metalloproteinase activity by doxycycline: Relationship to structure of the enzyme. **Arthritis & Rheumatism**, v. 42, n. 6, p. 1140–1146, Abr. 1999.

SNYDER, R. W.; GLASSER, D. B. Antibiotic therapy for ocular infection. **Western Journal of Medicine**, v. 161, n. 6, p. 579, Dec. 1994.

SOLOMON, K. D. *et al.* Topical 0.5% ketorolac vs 0.03% flurbiprofen for inhibition of miosis during cataract surgery. **Archives of Ophthalmology**, v. 115, n. 9, p. 1119–1122, Set. 1997.

SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2006.

SPONSEL, W. E. *et al.* Latanoprost and brimonidine: therapeutic and physiologic assessment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. **American Journal of Ophthalmology**, v. 133, n. 1, p. 11–18, Jan. 2002.

STANBURY, R. M.; GRAHAM, E. M. Systemic corticosteroid therapy—side effects and their management. **British Journal of Ophthalmology**, v. 82, n. 6, p. 704–708, jun. 1998.

SUBTIL, Sandra Daniela de Oliveira. Bacteriologia ocular em cães: estudo retrospectivo 2002-2010. 2010. 85 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.

TANG-LIU, D. S.; LIU, S. S.; WEINKAM, R. J. Ocular and systemic bioavailability of ophthalmic flurbiprofen. **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, v. 12, n. 6, p. 611–626, Dec. 1984.

TETZ, M.; RIZZO, S.; AUGUSTIN, A. J. Safety of submacular suprachoroidal drug administration via a microcatheter: retrospective analysis of European treatment results. **Ophthalmologica**, v. 227, n. 4, p. 183–189, Mai. 2012.

THAKUR, A.; KADAM, R. S.; KOMPELLA, U. B. Influence of drug solubility and lipophilicity on transscleral retinal delivery of six corticosteroids. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 39, n. 5, p. 771–781, 2011.

TOLAR, E. L. *et al.* Evaluation of clinical characteristics and bacterial isolates in dogs with bacterial keratitis: 97 cases (1993–2003). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 228, n. 1, p. 80–85, Jan. 2006.

WARD, D. A. *et al.* Comparison of the blood-aqueous barrier stabilizing effects of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents in the dog. **Prog Vet Comp Ophthalmol**, v. 2, n. 3, p. 117–124, Jun. 1992.

WARD, D. M. *et al.* The effect of dosing interval on the efficacy of misoprostol in the prevention of aspirin-induced gastric injury. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 3, p. 282–290, Mai. 2003.

WILKIE, D. A. Control of ocular inflammation. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n. 3, p. 693–713, Mai. 1990.

WILLIAMS, David. Bacterial Isolates from Canine External Ocular Disease and their Antimicrobial Sensitivities. **Arc Journal of Animal and Veterinary Sciences**. Cambridge, p. 29-36. mar. 2017.

YOLTON, D. P.; HAESAERT, S. P. Anti-Infective Drugs. **Clinical Ocular Pharmacology**. 5. ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2008. p. 175–217.

