

## $\alpha_1$ Antitripsina no Humor Aquoso no Tratamento pela Ciclosporina

L. PEREIRA NEVES \*, L. PRATA \*, M. SANTOS ROSA \*\*, G. VARANDAS \*\*\*,  
A. MOTA PINTO \*\*\*\*, J. RIBEIRO DA SILVA \*\*\*\*\*

Efectuámos a avaliação da situação clínica de 6 doentes com uveítes intermédias graves, tratados com ciclosporina A, nos quais doseámos a  $\alpha_1$  antitripsina no soro e aquoso antes e ao fim de um mês de terapêutica.

Verificámos que, quer antes ( $p < 0,05$ ), quer ao fim de um mês ( $p < 0,01$ ), os valores do aquoso estão significativamente elevados em relação aos controlos, o que não acontece no soro, havendo mesmo uma subida do valor médio, que consideramos poder ser resultado de activação macrofágica.

### Palavras Chave:

Ciclosporina A, uveíte, nefelometria, imunomodulação,  $\alpha_1$  antitripsina.

### INTRODUÇÃO

A ciclosporina é actualmente o medicamento mais eficaz no controle das reacções inflamatórias a julgar pelo seu efeito nos transplantes alogénicos<sup>1</sup>. Não sendo isenta de efeitos tóxicos, como seja o agravamento da hipertensão arterial, hirsutismo, hepatotoxicidade e hipertrofia gengival<sup>2,8</sup>, é a nefrotoxicidade o seu maior problema<sup>4, 10, 11</sup>.

A sua actividade parece estar limitada aos linfócitos periféricos pois parece não alcançar níveis terapêuticos no interior do olho humano<sup>12</sup> igualmente a sua administração tópica no homem parece estar limitada à córnea<sup>5, 6, 7</sup> (queratoplastias).

O doseamento radioimunológico no sangue total é necessário para manter o nível de ciclosporinémia entre cinquenta e trezentos miligramas por litro<sup>9</sup>, uma vez que a absorção intestinal é muito variável e a nefrotoxicidade está dependente do nível sanguíneo.

Fizemos o estudo imunonefelométrico no humor aquoso da  $\alpha_1$  antitripsina antes e 1 mês depois do início da terapia com ciclosporina em 6 doentes com uveítes intermédias a fim de avaliar a função dos macrófagos.

\* Assistente Hospitalar de Oftalmologia.

\*\* Professor de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

\*\*\* Interna da Especialidade de Oftalmologia.

\*\*\*\* Assistente de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra.

\*\*\*\*\* Professor Catedrático de Oftalmologia e Director do Inst. de Oftalmologia Dr. Gama Pinto.

## MATERIAL E MÉTODOS

Seleccionámos 6 doentes da nossa consulta de uveítes, 4 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, com idade média de 43 anos  $\pm$  9,4. O critério utilizado foi o clínico (Smith e Nosik)<sup>14</sup>: segmento anterior calmo, células e exsudados na cavidade vítrea especialmente exsudado em banco de neve inferior na pars plana. A angiografia mensal foi utilizada para avaliar o grau de vasculite associada bem como a existência de edema macular cistóide.

Os doentes foram seguidos semanalmente por dois oftalmologistas diferentes e o exame incluiu: acuidade visual corrigida, biomicroscopia, oftalmoscopia directa e indirecta, exame com lente de Goldman, tonometria, antes do início da ciclosporina. Foram feitos também os seguintes exames radiológicos e laboratoriais: radiografia do tórax, sacroilíacas, mãos e pés, arcadas dentárias e seios perinasais; hemograma, V.S., urémia, creatinina e glicémia, angiotensina convertase, Waller Rose, R A teste, electroforese das proteínas, testes serológicos para a síflis, adenovírus, influenza A e B e HIV, estudo das fracções do complemento C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> e C<sub>3pa</sub>, CH<sub>50</sub>, pesquisa e caracterização de imunocomplexos, autoanticorpos antimúsculo liso, RNA, DNA, RNP, mitocondria e ANA, anti-génios de histocompatibilidade da classe 1, transaminases, GT e no caso das mulheres, teste de gravidez.

O humor aquoso foi retirado por paracentese da câmara anterior com seringa de insulina (0,36  $\times$  13 mm/128G  $\times$  1/2).

O sangue, 5 cm foi obtido da veia do sangradouro e centrifugado durante 1 hora a 4° C e 1500 g. Sangue e humor aquoso para controle foram obtidos em 16 doentes durante a cirurgia de catarata.

O doseamento da  $\alpha$  1 antitripsina foi feito por imunonefelometria (Instituto Behring) com antisoro anti  $\alpha$  1 antitripsina Behring antes e 1 mês após o início do tratamento com ciclosporina.

A ciclosporina foi doseada no sangue total por RIA (Radioimunoanálise). KIT SANDOZ.

Doente n.º 1 — Uveíte intermédia bilateral com envolvimento macular e acentuada baixa de visão apesar da terapêutica com corticóides (prednisolona 2 mg/Kg/dia per os); ANA positivo.

Doente n.º 2 — Uveíte intermédia unilateral com envolvimento macular resistente aos corticosteróides.

Doente n.º 3 — Uveíte intermédia unilateral resistente aos corticosteróides com envolvimento macular.

Doente n.º 4 — Uveíte intermédia grave unilateral com intolerância aos corticosteróides, úlcera duodenal em actividade e efeitos secundários dos quais destacámos a impotência e perturbações psicológicas graves.

Doente n.º 5 — Uveíte intermédia bilateral com hipertensão ocular e envolvimento do pólo posterior, exsudados típicos em banco de neve chegando até ao equador.

Doente n.º 6 — Uveíte intermédia unilateral com envolvimento macular controlada com 100 mg diários de prednisolona oral e injeções perioculares de betametasona.

Os doentes iniciaram a terapêutica com 5 mg/Kg/dia reduzindo a dose de corticosteróides. As ciclosporinémias foram efectuadas semanalmente no primeiro mês e depois mensalmente. Efectuaram angiografias mensalmente e nefelometria do aquoso antes e 1 mês depois da terapêutica.

## RESULTADOS

No Quadro I visualizamos as angiografias do doente n.º 2 OD e no Quadro II as acuidades visuais antes e 1 mês após o tratamento de todos os doentes.

QUADRO I—ANGIOGRAFIA DO DOENTE N.º 2

A — B = ANTES
C — D = UM MÊS DE TRATAMENTO
E — T = SEIS MESES DE TRATAMENTO

O estudo dos níveis de  $\alpha_1$  antitripsina no soro não foi diferente dos valores controle, no aquoso o valor médio de  $\alpha_1$  antitripsina foi de 4,76 mg/dl  $\pm$  6,70, amplitude = 0,29-16,8,  $p < 0,05$ , N = 6 e ao fim de 1 mês de tratamento 5,3 mg/dl  $\pm$  5,06 com amplitude de 0,71-14,11 para  $p < 0,01$ , N = 6 (valores controle 0,93 mg/dl  $\pm$  0,51, amplitude 0,40-2,01, N = 16).

A toxicidade aos 6 meses manifestou-se em 2 doentes pela elevação moderada da tensão arterial que foi controlada por terapêutica anti-hipertensiva não obrigando a suspensão da terapêutica; no doente n.º 4 foi necessário reduzir a dose por subida da urémia para o dobro do valor normal e descida para metade do valor normal da clearance da creatinina, normalizando a função renal. O doente n.º 5 foi sujeito a vitrectomia do OE

por descolamento de retina secundário e rasgaduras periféricas e organização do vítreo. O olho esquerdo apresentava intensa fibrose do vítreo tendo ao fim de 6 meses a visão reduzida a 3/10 sem sinais inflamatórios quer da periferia quer do vítreo.

## DISCUSSÃO

Consideram-se ser os fenómenos tromboembólicos que surgem durante a terapêutica pela ciclosporina provavelmente originados pelo aumento da actividade macrofágica (aumento da tromboplastina e factor VII) <sup>3</sup>.

O inibidor da elastase macrofágica e leucocitária  $\alpha_1$  antitripsina, é sintetizado no fígado e pelos macrófagos. O seu aumento no aquoso sem elevação idêntica no soro exclui a nosso ver a hipótese de aumento por passagem através da barreira hematoocular estando relacionado com a intensidade do processo inflamatório local <sup>13</sup> quer seja ou não sintetizada localmente.

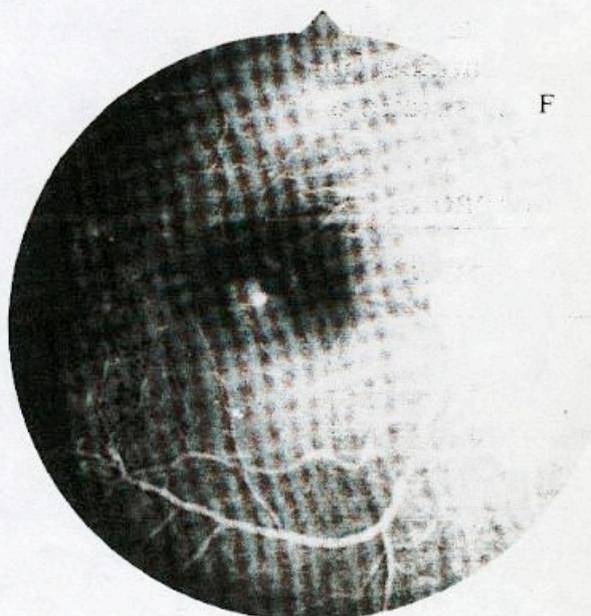
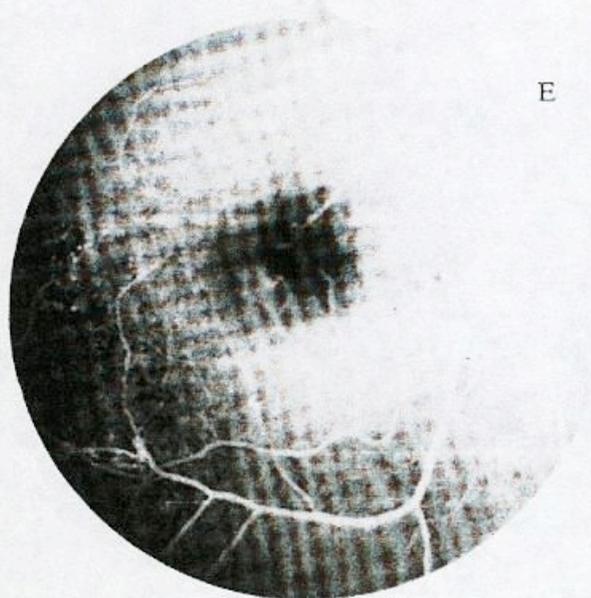
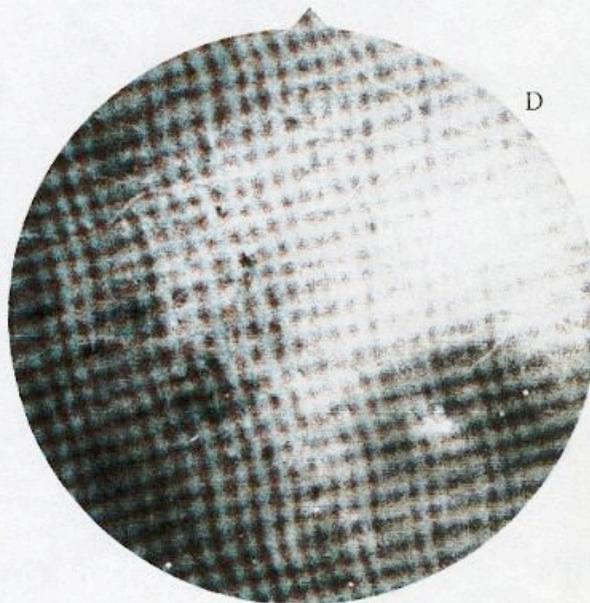
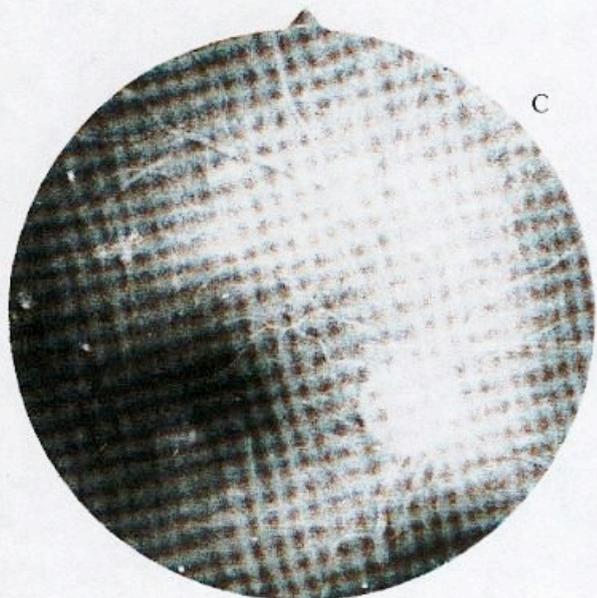
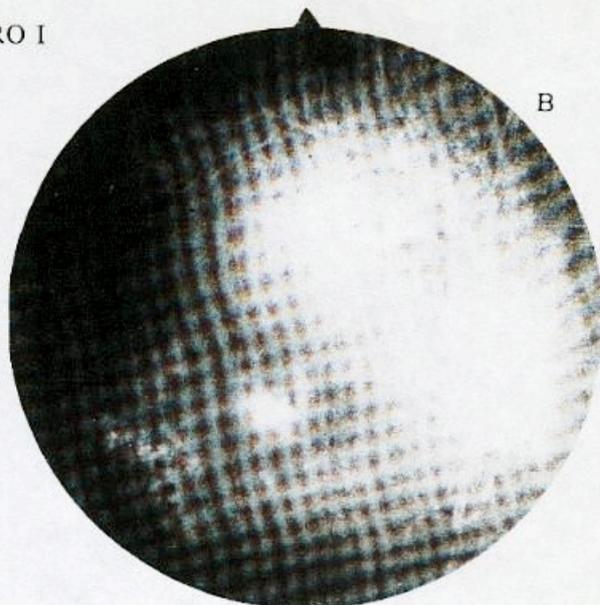
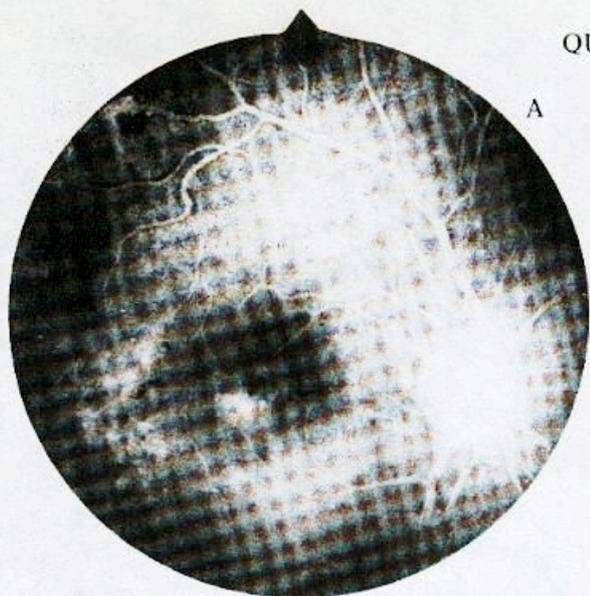
Sem esquecer o papel dos corticosteróides, que os doentes continuaram nalguns casos a tomar, atribuímos à ciclosporina a melhoria clínica verificada.

Verifica-se que a  $\alpha_1$  antitripsina se encontra significativamente elevada em relação aos controles ( $p < 0,05$ ) antes e após 1 mês de tratamento ( $p <$ ) estando mesmo mais elevada, o que

QUADRO II — ACUIDADES VISUAIS ANTES 1 MÊS E 6 MESES DE TRATAMENTO

DOENTE N.º	ANTES		1 MÊS		6 MESES	
	OD	OE	OD	OE	OD	OE
1	2/10	1/10	7/10	3/10	10/10	8/10
2	2/10	10/10	4/10	10/10	10/10	10/10
3	10/10	3/10	10/10	8/10	10/10	9/10
4	9/10	10/10	8/10	10/10	9/10	10/10
5	3/10	10/10	8/10	9/10	0	3/10
6	10/10	3/10	10/10	8/10	10/10	10/10

QUADRO I



pode ter significado idêntico ao dos fenômenos tromboembólicos.

Como é conhecido o papel dos macrófagos nos processos de fibrose, as situações de organização do vítreo podem ser negativamente influenciadas pela terapêutica com ciclosporina.

#### **ABSTRACT**

*$\alpha_1$  Antitrypsine in Aqueous Humor in Cyclosporine Treatment.*

*We evaluated the clinical situation of six patients with severe intermediate uveitis, that have been treated with cyclosporine A during six months.*

*We measured  $\alpha_1$  antitrypsine serum and aqueous levels, before and after one month of therapy.*

*$\alpha_1$  antitrypsine aqueous levels increased above control levels, before ( $p < 0,05$ ) and after one month of therapy ( $p < 0,01$ ). Levels after one month are higher than before therapy, what is perhaps reflecting macrophage activation. With cyclosporine treatment,  $\alpha_1$  antitrypsine serum levels were not increased.*

#### **KEY WORDS**

*Cyclosporine A, uveitis, nephelometry, immunomodulation,  $\alpha_1$  antitrypsine.*