

## **Uso de antioxidantes na adiamento da atrofia progressiva de retina generalizada em cães**

Use of antioxidants in the postponement of generalized retinal progressive atrophy  
in dogs

### **RESUMO**

A atrofia progressiva de retina (gPRA) é uma doença degenerativa e progressiva de fotorreceptores da retina. A predisposição genética é fator essencial, além da característica genética, há estreita correlação entre genótipo e fenótipo, alguns fatores ambientais podem contribuir para a degeneração de estruturas oculares ou progressão das doenças oculares, entre elas o estresse oxidativo, peroxidação de lipídeos e oxidação de proteínas, aumento da intensidade de radiação ultravioleta e alimentação inadequada gerando deficiências de vitaminas antioxidantes. A suplementação mais citada em literatura relacionada a redução na velocidade da progressão de doenças oculares inclui a vitamina C, E, A, carotenóides (principalmente Luteína e zeaxantina), ácidos graxos (ômega 3).

A suplementação vitamínica não pode reverter os danos já acometidos até o momento do diagnóstico, porém alguns estudos comprovam que é possível com a terapia de suplementação vitamínica retardar a progressão da gPRA, quando diagnosticado precocemente, através da diminuição do stress oxidativo fisiológico.

**Palavras-chave:** antioxidantes, atrofia progressiva de retina, doenças da retina

## ABSTRACT

Progressive retinal atrophy (gPRA) is a degenerative and progressive disease of retinal photoreceptors. Genetic predisposition is an essential factor, in addition to the genetic characteristic, there is a close correlation between genotype and phenotype, some environmental factors may contribute to the degeneration of ocular structures or progression of ocular diseases, among them oxidative stress, lipid peroxidation and protein oxidation, increased intensity of ultraviolet radiation and inadequate nutrition leading to deficiencies of antioxidant vitamins. The most mentioned supplementation in literature related to reduction in the speed of progression of ocular diseases includes vitamin C, E, A, carotenoids (mainly Lutein and zeaxanthin), fatty acids (omega 3).

Vitamin supplementation may not reverse the damage that has already occurred up to the time of diagnosis, but some studies have shown that it is possible with vitamin supplementation therapy to delay the progression of gPRA when diagnosed early by reducing physiological oxidative stress.

**Keywords:** antioxidants, progressive retinal atrophy, retinal diseases

## INTRODUÇÃO

As doenças do fundo ocular são comuns em cães e frequentemente causada pela mesma mutação de genes DNA. O tipo clássico de atrofia progressiva de retina, possui tipicamente herança autônômica recessiva (PRCD – progressive rod-cone degeneration), condições alélicas em muitas raças com gene AR de início tardio e não há predisposição sexual para a ocorrência (Gelatt, 2014).

A atrofia progressiva de retina (gPRA) é uma variedade de condições hereditárias que causam distrofia ou degeneração retiniana em cães, um grupo de condições raça específicas, que desenvolvem degeneração progressiva de fotorreceptores da retina com variações na idade de início e progressão da doença. (Bedford, 2015). Alguns tipos apresentam uma displasia de fotorreceptores bastonetes e/ou cones, devido falhas de desenvolvimento, este caso manifesta-se em cães jovens, cerca de 6 a 12 meses, a degeneração de ambos, cones e bastonetes geralmente apresentam-se em média a partir de 5 a 6 anos de idade, a apresentação clínica oftálmica é a mesma. (Turner, 2010)

Pacientes com atrofia progressiva de retina, tem reduzida resposta de bastonetes inicialmente e com a progressão da doença envolvem cones e apresentam redução em todas as amplitudes de ondas. (Turner, 2010)

A predisposição genética é fator essencial, com maior incidência em cães das raças Terriers, Collies, Lhasa Apso, Schnauser, Labradores e Spaniels. Considerando o fator genético, a incidência pode ser reduzida retirando os animais afetados da reprodução. E como a doença apresenta-se numa fase de idade mais avançada, os testes de DNA, através de amostras de sangue, tornam-se indicados para criadores ao invés de esperar que algum animal apresente a doença e já ter sido incluído na reprodução. (Turner, 2010) (Clements, 1996) (Kelawala, 2015) Considerando que o teste genético não está disponível no Brasil. (Gomes et. al., 2013)

Os sinais clínicos incluem observação progressiva de diminuição da capacidade visual, bilateral principalmente em ambientes escuros, em cães idosos ou de meia idade explicado por redução das funções de cones e bastonetes, olhar

“turvo”, brilhante, vidrado, pupilas mais dilatadas mesmo em ambientes com iluminação normal. (Turner, 2010)

A nictalopia (cegueira noturna) apresenta-se inicialmente uma vez que os bastonetes são primeiramente afetados, neste momento com perda de visão periférica, em seguida ocorre a acromatopsia (cegueira diurna) relacionada a morte dos cones, progredindo da periferia para o campo de visão central. (Sampaio et. al., 2015)

O exame clínico geral é livre de alteração. No exame oftalmológico, observa-se maior atenção do animal tentando andar com a cabeça mais baixa cheirando o chão, marcha ligeiramente alta e tropeça entre os objetos. A resposta à ameaça tende a estar reduzida, as pupilas dilatadas em luz ambiente normal e mesmo com forte fonte de luz, reflexo de ofuscamento reduzido, reagindo a luz alta, porém com menor rapidez e intensidade. (Turner, 2010).

Segundo Gomes et. al. (2013), o reflexo de ofuscamento é considerado um bom avaliador da função retiniana, pois na presença de lesão retiniana grave, lesão de nervo óptico ou nervo facial este reflexo está ausente.

Os exames dos anexos e córneas normais, e pode estar associado a catarata, desde uma opacidade cortical incipiente a uma catarata madura completa relacionada ao avanço da doença retiniana. Portanto quando possível, deverá ser realizado a oftalmoscopia indireta, observar se há formação de catarata. (Turner, 2010) Quando a formação de catarata não permitir o exame de fundo de olho adequadamente até mesmo em midríase, a eletroretinografia faz-se necessária, é considerado teste padrão ouro, onde os eletrodos captam a resposta da retina à luz. O procedimento é realizado sob sedação em diferentes intensidades da luz,

permitindo diferenciação das funções de cones e bastonetes. (Sampaio et. al., 2015)

A ultrassonografia (US) ocular é um método de exame por imagem que utiliza ondas sonoras para avaliação de estruturas e alterações no bulbo ocular e na órbita. Pode ser utilizado, não invasivo, permite a avaliação do tecido retrobulbar sem sedação, indicado para diagnóstico e acompanhamento de casos cujas opacidades de meios oculares impossibilitem a fundoscopia, pode ser útil para descartar outras alterações retinianas, como descolamento da retina (total ou parcial), exsudatos subretinianos, edema da retina ou ainda hemorragia vítrea. (Gomes et. al., 2013)

Na oftalmoscopia direta, normalmente revelará além de pupilas dilatadas, hiperreflexia tapetal uniforme ou granular em fases precoces, atenuação de vasos sanguíneos, disco óptico menor e pálido, a região pigmentar do fundo apresenta-se desigual. (Turner, 2010) (Riis, 2001) (Slatter, 2001) (Gelatt, 2014)

O desenvolvimento da catarata inicia-se pelo córtex posterior em seguida evolui por toda lente, ocorre devido a liberação de substâncias anormais, durante o processo degenerativo da retina. (Turner, 2010) Frequentemente a cegueira é associada a catarata, portanto em animais candidatos a facoemulsificação recomenda-se sempre a avaliação de eletroretinografia, já que a presença de gPRA não impede a evolução da cegueira independente da catarata.

Se o animal desenvolver catarata secundaria, o acompanhamento desta catarata é expressamente recomendado, pois sabe-se que a uveíte lente induzida não tratada pode progredir para glaucoma ou luxação de lente. (Turner, 2010)

A atrofia progressiva de retina atravessa diferentes estágios, segundo Gelatt (2014), no estágio inicial, há uma alteração precoce na hiperreflexidade e descoloração acinzentada em fundo tapetal periférico, pode ocorrer uma atenuação em bordos de vasos retinianos em partes médias periféricas e periféricas. Fase moderada, mudanças generalizadas e marcadas na coloração do fundo tapetal assim como maior atenuação dos vasos, e hiperrefletividade em região média periférica, redução de luz na área não tapetal e alteração sutil do nervo óptico para circular, bem como redução inicial na vascularização e perda mielínica. Em estágio avançado, aumento da hiperrefletividade envolvendo todo o fundo tapetal e redução acentuada da vascularização retiniana preservando apenas os vasos sanguíneos grandes e centrais, e vasos fantasmas perda de mielina e redução do nervo óptico.

A degeneração da retina ocorre em tempo bastante variável independente da causa, raça e até mesmo em animais dentro da mesma ninhada, tornando mais difícil prever o tempo de progressão da doença para a cegueira completa. Justificando desta forma, a atenção na tentativa de retardar a evolução da doença e proporcionando maior qualidade de vida aos cães acometidos.

## **DESENVOLVIMENTO**

Além da característica genética, há estreita correlação entre genótipo e fenótipo, alguns fatores ambientais podem contribuir para a degeneração de estruturas oculares ou progressão das doenças oculares, entre elas o estresse oxidativo, peroxidação de lipídeos e oxidação de proteínas, aumento da intensidade de radiação ultravioleta e alimentação inadequada gerando deficiências de vitaminas antioxidantes. O estresse oxidativo ocorre quando há desequilíbrio entre

a geração de radicais livres, gerados por processos metabólicos normais e os mecanismos de defesa de antioxidantes, afetando a integridade da célula. (Cabrera, 2011) (Cooper, 2014) O processo foto oxidativo especialmente tem sido menos estudado porém bastante significativo no processo de degeneração de retina. (Willians, 2000)

O tecido ocular possui um sistema de proteção contra o dano oxidativo que pode ser classificado em antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos. As principais enzimas antioxidantes são a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutaciona peroxidase (GPx) e os principais antioxidantes não enzimáticos presentes no globo são o ácido ascórbico, a vitamina E, a vitamina A e a glutaciona – GSH. (Cabrera, 2011)

A luteína e zeaxantina são carotenoides capazes de dissipar a energia dos radicais livres dos tecidos, que podem desencadear danos celulares, portanto possui propriedade antienvhecimento limitando o stress oxidativo, retarda o progresso degenerativo e melhora a acuidade visual. Em humanos a suplementação com luteína comprovadamente, diminui o stress oxidativo e previne doenças oculares como degeneração macular relacionada a idade, controle de catarata, retinite pigmentar e retinopatia diabética. (Stringueta, 2006)

A deficiência de vitamina A e vitamina E está relacionada ao aumento de lipofuscina no epitélio pigmentar da retina, que regula a fagocitação de produtos da peroxidação lipídicas, bem como o acúmulo de lipofuscina que é um pigmento presente em células envelhecidas, sua presença então indica desgaste celular e envelhecimento. (Hermann, 1984) A vitamina E protege membranas fotorreceptoras de danos oxidativos e retardam o acúmulo de pigmentos, no epitélio

pigmentar enquanto a vitamina A influencia na extensão do dano induzido pela deficiência de vitamina E. (Gerard, 1979) Estudos comprovam que em cães com deficiência de vitamina E a degeneração desenvolveu-se de forma precoce. (Gelatt, 2014)

Os estudos de Cooper (2014) revelaram que a gPRA em cães Vallhund suecos, possuíram níveis mais baixos de vitamina E sérico, apesar de detectarem que esses cães já possuem níveis mais baixos de Vitamina E comparados a cães de raças mistas.

O ácido docosahexaenóico (DHA) é o principal constituinte dos ácidos graxos das membranas do segmento externo dos bastonetes fotorreceptores, a suplementação de DHA aumenta os níveis plasmáticos e hepáticos e principalmente favorece a ação da vitamina A, encurtando o tempo para que a vitamina A tenha um efeito positivo, portanto somente a suplementação de DHA parece não ter eficiência na morfologia ou função da retina, sendo necessário a presença da vitamina A conjuntamente. (Beltran, 2009)

A vitamina A (retinol) é um componente da rodopsina, o ftopigmento visual de bastonetes, o exame de fundo em um animal com hipovitaminose A revela principalmente um tapete pálido, papiledema, margens do disco indistintas e vasos sanguíneos da retina tortuosos. (Slater, 2001)

Em caso de confirmação da doença, não há tratamento que possa reverter o quadro restando apenas realizar o acompanhamento da evolução da doença. Porém alguns estudos comprovam que é possível com a terapia de suplementação vitamínica retardar a progressão da gPRA, quando diagnosticado precocemente, através da diminuição do stress oxidativo fisiológico. (Gellat, 2014)



Os antioxidantes agem sobre as células saudáveis com objetivo de combater o estresse oxidativo. A suplementação mais citada em literatura relacionada a redução na velocidade da progressão de doenças oculares inclui a vitamina C, E, A, carotenóides (principalmente Luteína e zeaxantina), ácidos graxos (ômega 3), importante na preservação de vasos que irrigam o bulbo ocular e zinco, agindo junto a ação de enzimas e reações químicas da retina. (Bartlett, 2004)

As células saudáveis se utilizam da produção de antioxidantes intracelulares naturais, como a glutathione, com objetivo de combater o estresse oxidativo. Dentre os antioxidantes, encontramos: vitaminas C e E, carotenoides, ácidos graxos e zinco. O extrato de uva é considerado melhor captador de radicais livres que a vitamina C, já a luteína e zeaxantina são potentes carotenoides capazes de proteger a retina e diminuir a incidência de catarata. Os ácidos graxos ômega 3, introduzidos por meio da dieta, são importantes para preservarem os pequenos vasos que irrigam o bulbo ocular, protegendo a retina. O zinco é necessário para a ação de mais de 100 enzimas e para as reações químicas da retina, portanto, acredita-se que tenha efeito de limitar o estresse oxidativo (Gomes, 2013).

Seria desejável conhecer o estado antioxidante normal do olho em cada espécie animal e ter formas melhores ou menos invasivas de avaliá-lo, como medir o perfil antioxidante do sangue e determinar como ele se relaciona com o perfil antioxidante ou dano de um tecido ocular específico. (Cabrera, 2011)

Em contrapartida Riis (2001), relata estudos do uso dos suplementos vitamínicos porém não recomenda o uso alegando aceleração do processo de degeneração com a suplementação da vitamina A.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Há mais estudos atuais considerando a suplementação um considerável coadjuvante nas doenças da retina de maneira geral, bastante utilizados e mais estudados em humanos e apesar de utilizarem cães em algumas pesquisas, os estudos em veterinária quanto a dosagem ideal ainda é escasso.

Apesar de não haver uma precisão nas quantidades utilizadas devido à escassez de pesquisas em cães, sabe-se que os modelos para estudar o estresse oxidativo produziram resultados promissores em relação ao uso de antioxidantes na dieta.

Diante desses conhecimentos, e sabendo da interferência do fator ambiental no processo progressivo de doenças relacionadas ao envelhecimento, devemos considerar a possibilidade de interferir de forma positiva na determinação da incidência de doenças oculares e a ingestão de antioxidantes e/ou níveis sanguíneos destes.

O sucesso da terapia restringe-se em retardar o progresso da gPRA e não podem reverter os danos já acometidos até o momento do diagnóstico, porém alguns estudos comprovam que é possível com a terapia de suplementação vitamínica retardar a progressão da gPRA, quando diagnosticado precocemente, através da diminuição do stress oxidativo fisiológico. A suplementação mais citada em literatura relacionada a redução na velocidade da progressão de doenças oculares inclui a vitamina C, E, A, carotenóides (principalmente Luteína e zeaxantina), ácidos graxos (ômega 3).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bartlett H., Eperjesi F. **An ideal ocular nutritional supplement?** Ophthalmic Physiol Opt. 2004 Jul;24(4):339-49.

Beltran, W.A. **The use of canine models of inherited retinal degeneration to test novel therapeutic approaches.** Vet Ophthalmol . 2009 ; 12(3): 192–204.  
doi:10.1111/j.1463-5224.2009.00694.x.

Cabrera, M. P. and Chihuailaf, R. H. **Antioxidante and the integrity of ocular systems.** SAGE-Hindawi Access to Research Veterinary Medicine International. Mar/Mai2011, Article ID 905153, 8 pages doi:10.4061/2011/905153

Clements, P.J.M. et. al. **Recent advances in understanding the spectrum of canine generalized progressive retinal atrophy.** Journal of Small Animal Practice. 1996; 37 (155-162)

Cooper, A. E. et. al. **A novel form of progressive retinal atrophy in Swedish Vallhund dogs.** September, 2014; v.9 (9): doi:10.1371/journal.pone.0106610.g001

Gelatt, Kirk N. **Veterinary Ophthalmology.** 3rd.Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 1544p

Gerard Robinson W.G. Jr, Kuwabara T, Bieri JG. **Vitamin E deficiency and Retina: Photoreceptor and pigment epithelial changes.** Invest Ophthalmol Vis Sci. 1979 Jul;18(7):683-90.

Gomes et. al. **Atrofia Progressiva generalizada da Retina em cães da raça Cocker Spaniel.** Ciência Rural Santa Maria, 2013; v. 43 (8), p. 1405-1414

Herrmann, R.K., Robison, W. G., Bieri; J. G. **Deficiencies of vitamins E and A in the rat: lipofuscin accumulation in the choroid.** Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1984;25(4):429-433.

Kelawala, D. N. et. al. **Clinical Studies on progressive retinal atrophy in 31 dogs.** IJVR, 2017, Vol. 18, No. 2, Ser. No. 59, Pages 119-123

Riis, R. **Small Animal Ophthalmology Secrets.** NY: Elsevier, Oct.2001 322p.  
eBook ISBN: 9781437711356

Sampaio, M. O. B. et.al. **Atrofia progressiva de retina em um gato sem raça definida , tendo como principal diagnóstico diferencial a retinopatia toxica – relato de caso.** Archives of Veterinary Science.2015;20 (3):100-109.

Slatter, D. **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology.** 3rd. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, 640

Stringueta, P.C. et. al. **Luteína: propriedades antioxidantes e benefícios a saúde.** Araraquara: Alim. Nutrição Vol. 17. , n.2, p.229-238, abr/jun 2006.

Turner, Sally M. **Oftalmologia e pequenos animais.** Rio de Janeiro; Elsevier, 2010.

Willians, D. L. **Oxidative Stress and the eye.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. v.38 (1) p. 179-192, January 2008,