

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**FELIPE PIACENTINI PAES DE ALMEIDA**

**Estudo da farmacocinética vítrea e toxicidade da  
ciclosporina intravítrea em olhos de coelhos**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2012**

FELIPE PIACENTINI PAES DE ALMEIDA

Estudo da farmacocinética vítrea e toxicidade da  
ciclosporina intravítrea em olhos de coelhos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto da Universidade de São  
Paulo para obtenção do Título de Doutor em  
Ciências Médicas.

**Área de Concentração:** Mecanismos  
Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e  
Audiovestibular.

**Orientador: Prof. Dr. André Márcio Vieira Messias**

RIBEIRÃO PRETO

2012

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Almeida, Felipe Piacentini Paes de

Estudo da farmacocinética vítrea e toxicidade da ciclosporina intravítrea em olhos de coelhos. Ribeirão Preto, 2012.

93p.: 21il.; 30 cm

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de Concentração: Mecanismos Fisiopatológicos nos Sistemas Visual e Audiovestibular.

Orientador: Messias, André Márcio Vieira

1. Implantes intravítreos 2. Ciclosporina; 3. Eletrorretinografia; 4. Toxicidade retiniana; 5. Farmacocinética intraocular.

**Dedicatória**

Aos meus pais.

## Orientadores

Ao Prof. Dr. André Márcio Vieira Messias, pela paciência,  
confiança e entusiasmo.

&

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge, pela oportunidade e  
ensinamentos.

## Agradecimentos

Ao Prof. Dr. André Márcio Vieira Messias, meu amigo e professor, pela orientação e pelo empenho neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Jorge, pelas oportunidades oferecidas, pelo compartilhamento de seus conhecimentos e incentivo à pesquisa e ao estudo da oftalmologia.

Ao Prof. Armando da Silva Cunha Jr. e à Dra Juliana Barbosa Saliba, da Faculdade de Farmácia da UFMG, pela valiosa colaboração na manufatura do implante e na obtenção de importantes resultados da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Antônio Haddad, do Departamento de Biologia Celular e Molecular e Bioagentes Patogênicos da FMRP-USP, pela importante contribuição na obtenção das imagens histológicas.

Ao Prof. Alfredo Maia, ao veterinário Felipe Curti e ao Hospital Veterinário - UNIRP, pelo auxílio no manuseio com os animais.

Ao Dr. Rubens Siqueira, pelos ensinamentos e aprimoramentos da técnica cirúrgica, além do incentivo a essa pesquisa.

Ao amigo e colega Jefferson Augusto Ribeiro Santana, pela importante colaboração nesta pesquisa.

À Dra. Angélica Gobbi Jorge e Vani Alves Correia, pelas condições que proporcionaram para o estudo histológico.

Aos amigos do Departamento de Oftalmologia: Cecília, Rita, Rogério, Edson Beragua e Edson Lima.

Ao técnico em Cirurgia Experimental da FMRP-USP - Hermes Murtha Oliveira que, com muita dedicação, me auxiliou nas cirurgias, nos exames e no acolhimento dos coelhos.

À Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, pela oportunidade de realização da pós-graduação.

A CAPES, ao CNPQ e à FAEPA, pelo auxílio financeiro para a realização desta pesquisa.

**RESUMO**

---



ALMEIDA, F. P. P. **Estudo da farmacocinética vítrea e toxicidade da ciclosporina intravítrea em olhos de coelhos.** 93f. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

O tratamento de pacientes com doenças inflamatórias oculares crônicas frequentemente implica no uso prolongado de drogas anti-inflamatórias sistêmicas como, corticosteroides e outros imunossupressores, podendo acarretar efeitos colaterais importantes. O uso local destas drogas pode contribuir para aumentar seus efeitos desejáveis e reduzir os efeitos colaterais. Implantes intraoculares biodegradáveis são capazes de disponibilizar o fármaco diretamente na cavidade vítrea em doses terapêuticas por período prolongado. O copolímero do ácido láctico e glicólico (PLGA) é um clássico exemplo entre os polímeros sintéticos biodegradáveis aplicados em sistemas de liberação de fármacos devido à sua biocompatibilidade e ausência de toxicidade em testes *in vivo*. A ciclosporina A (CsA) é um imunossupressor largamente usado na clínica médica, e também tem sido empregada no tratamento de várias doenças inflamatórias intraoculares. O objetivo deste estudo foi avaliar a farmacocinética vítrea da CsA, quando aplicada por meio de implante biodegradável de PLGA intravítreo na concentração de 350 µg em olhos de coelhos, assim como avaliar a ocorrência de toxicidade retiniana causada pela presença intraocular do sistema de liberação de fármacos por meio de eletrorretinografia (ERG) e histopatologia. Dos sessenta coelhos que foram utilizados neste estudo, 38 receberam o implante intravítreo de PLGA contendo CsA e 22 somente os veículos. Somente o olho direito dos coelhos foi analisado na pesquisa. O estudo teve duração de oito semanas. Quatro coelhos do grupo CsA e dois do grupo controle foram sacrificados semanalmente para a coleta do vítreo e posterior estudo farmacocinético. Quatro animais de cada grupo foram escolhidos para terem a pressão intraocular aferida semanalmente. Seis coelhos foram submetidos a ERG no início e ao final do estudo, sendo então sacrificados, e os olhos processados para estudos histológicos da retina. O período inferido de permanência da CsA na cavidade vítrea foi de 17 semanas. Nos dois grupos, com e sem CsA, não foram observadas alterações histológicas na retina, entretanto houve importante redução da onda b nas fases escotópicas da ERG no grupo CsA, indicando toxicidade na via dos bastonetes após as oito semanas de seguimento. Em resumo, estes resultados mostraram que a CsA aplicada por meio de implantes oculares de PLGA na dose de 350 µg não causa alterações histológicas da retina, mas provoca um padrão exclusivo de diminuição da onda b. Em estudos futuros, seria interessante avaliar os efeitos de implantes contendo concentrações inferiores a 350 µg de CsA, e também, veículos que permitam que sua liberação seja mais lenta, evitando-se, assim, a toxicidade observada nos ERGs e confirmar sua aplicabilidade clínica como alternativa interessante para o tratamento de doenças oculares inflamatórias crônicas.

**Palavras-chave:** Retina, Coelho, Eletrorretinografia, Implantes biodegradáveis, Ciclosporina, Farmacocinética intravítrea.

## **ABSTRACT**

---

## Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

