

Liberação prolongada de dexametasona intravítrea em coelhos através de um sistema biodegradável

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor. Área de concentração: Oftalmologia. Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Jorge Co-orientador: Prof. Dr. Armando da Silva Cunha Jr.

RESUMO: O objetivo do estudo foi avaliar o perfil de liberação intravítrea de dexametasona a partir de um sistema biodegradável, em olhos de coelhos, além da ocorrência de possível toxicidade retiniana que pudesse ser causada pela presença da droga ou do polímero na cavidade vítrea. Foram utilizados sessenta coelhos albinos machos no estudo. Os animais foram divididos em dois grupos. O grupo I era composto de 38 coelhos, que receberam implantes intravítreos no olho direito preparados com o polímero derivado dos ácidos láctico e glicólico (PLGA) em proporções iguais (50:50) e contendo 1,0 mg de dexametasona. O grupo II (grupo controle) era formado por 22 animais nos quais foram colocados implantes também no olho direito contendo apenas o PLGA, sem a droga. Para o estudo de dosagem de dexametasona pelo método *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) foram empregados 48 coelhos, sendo escolhidos aleatoriamente 32 animais do grupo I e 16 do grupo II. Para o estudo de toxicidade, 12 coelhos foram utilizados, sendo escolhidos aleatoriamente seis de cada grupo. Vinte e quatro horas antes da cirurgia e na oitava semana, os 6 coelhos do grupo I foram submetidos ao eletrorretinograma. Após oito semanas, esses 12 animais foram sacrificados e tiveram os olhos direitos processados para análise histopatológica. A concentração intravítrea de dexametasona observada nos olhos dos animais do grupo I apresentou média de 613,6 ng/ml na primeira semana de avaliação; nas semanas dois e três as médias foram de 308,6 ng/ml e 326,5 ng/ml, respectivamente. Na quarta semana a média encontrada foi de 856,1 ng/ml, e na quinta semana, 2172,3 ng/ml. Após seis semanas da cirurgia para a colocação do implante a média foi de 2589,3 ng/ml. Na sétima semana esse valor foi de 2660,3 ng/ml e na oitava, de 2559,2 ng/ml. Não foram observadas alterações morfológicas na retina dos animais de ambos os grupos ao exame através de microscopia de luz e eletrônica, assim como sinais de toxicidade retiniana no exame de eletrorretinograma. Um coelho evoluiu com endoftalmite e outro, com descolamento de retina, ambos do grupo I.

Os resultados mostraram que o implante biodegradável contendo dexametasona permitiu a liberação controlada da droga para a cavidade vítrea em níveis terapêuticos, sem causar toxicidade. Estudos futuros poderão garantir sua aplicabilidade clínica, como uma importante alternativa para o tratamento de diversas doenças vítreo-retinianas.

Palavras-chave: Bimplantes biodegradáveis, eletrorretinografia, histopatologia, liberação prolongada, retina, Ozurdex.

ABSTRACT: The purpose of the study was to determine the pharmacokinetic profile of an intravitreal biodegradable drug delivery system designed to release dexamethasone, in rabbits, and evaluate potential signs of toxicity to the retina. Sixty New Zealand white rabbits, divided in two groups, were enrolled in the study. In group I, devices containing dexamethasone were implanted surgically into the vitreous of the right eye of 38 New Zealand White rabbits. Twenty-two control rabbits (group II) received the intravitreal implant without drug. Four animals were euthanized at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 weeks following implantation and intravitreal drug levels were determined in 32 rabbits of group I by *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). The vitreous of two control rabbits of group II were also analyzed weekly. All the rabbits were evaluated at these time periods by external examination and indirect ophthalmoscopy. Ocular pressure of the experimental eye was measured in 4 animals in each group preoperatively and on weeks 4 and 8. Six animals in each group were randomly chosen 8 weeks after surgery for light and electron microscopy examinations. Electroretinography (ERG) was performed on both eyes of each of six rabbits of group I at baseline and 8 weeks after implantation. At 1 week after implantation, the mean dexamethasone intravitreal concentration in the group I was 613,6 ng/ml, dropping to 308,6 ng/ml and 326,5 ng/ml on weeks 2 and 3, respectively. By 4 weeks, the vitreous levels were 856,1 ng/ml and on week 5, 2172,3 ng/ml. After 6 weeks, the mean concentration was 2589,3 ng/ml. Vitreous levels was 2660,3 ng/ml after 7 weeks and 2559,2 ng/ml on week 8. There was no evidence of toxic effects on both groups based on histological and ERG findings. One animal had endophthalmitis and another one had retina detachment, both of them from group I. Our findings showed that the biodegradable device provided prolonged release of dexamethasone in the vitreous within the therapeutic range. No toxic reactions in the retina were observed. Future studies are required to determine its clinical application in various vitreoretinal diseases.

Keywords: Biodegradable implants; drug delivery; electroretinography; histopathology; prolonged release; retina, Ozurdex.