

## VI CONGRESSO INTERNO DO INSTITUTO PSICOLOGIA DA USP

### TOXICIDADE RETINIANA DO ÁCIDO MICOFENÓLICO APÓS INJEÇÃO INTRAVÍTREA EM OLHOS DE COELHOS: AVALIAÇÕES FARMACOLÓGICA, FUNCIONAL (*IN VITRO* E *IN VIVO*) E MORFOLÓGICA

Francisco Max Damico, Fabio Gasparin, Renata G. Aguiar, Gabriela L. Ioshimoto, Armando S. Cunha Jr, Andre M. Liber, Rafael M. Ferraro, Nestor N. Oiwa, Balazs V. Nagy, Marcelo F. Costa, Christina Joselevitch, Dora F. Ventura

**Contato com o autor:** fmdamico@usp.br

**Orientadora:** Profa. Dra. Dora Fix Ventura

**Programa de Pós-Graduação:** Psicologia Experimental

**Nível do trabalho:** Pós-Doutorado

**Introdução:** Mofetil micofenolato (MMF) é um potente imunomodulador eficaz no tratamento das infecções intraoculares (uveítes) crônicas não infecciosas.

No entanto, até 20% dos pacientes apresentam efeitos colaterais e têm o tratamento suspenso. O ácido micofenólico (MPA) é a forma ativa do MMF.

**Objetivos:** Determinar a meia-vida do MPA no vítreo de coelhos após injeção intravítrea, assim como a dose tóxica de MPA na retina de coelhos após injeção intravítrea através da análise das alterações funcionais *in vivo*, *in vitro* e morfológicas.

**Métodos:** Para a determinação da meia-vida do MPA no vítreo, 1 mg de MPA (Roche, Palo Alto, CA) foi injetado no vítreo de 16 coelhos albinos New Zealand. As concentrações de MPA no vítreo após 1, 7, 15 e 30 dias foram determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência. Para os ensaios *in vitro*, culturas de células ARPE-19 e de Müller humana foram tratadas com 25, 50 e 100 µg/mL de MPA e foram avaliadas a viabilidade celular e apoptose (atividade da caspase e potencial da membrana mitocondrial).

Para os ensaios *in vivo*, 24 coelhos receberam injeções de 0,005, 0,05, 0,2, 1 e 10 mg de MPA no OD e veículo no OE. A avaliação funcional da retina foi feita por eletrorretinografia (ERG) antes e 1, 7, 15 e 30 dias após a injeção. Os animais foram sacrificados e a avaliação morfológica foi feita por microscopia de luz. Nove animais foram injetados com 1 e 10 mg de MPA e após 30 dias, os animais foram sacrificados e as retinas foram processadas, coradas com Nissl, fotografadas e a contagem de células ganglionares foi realizada sob microscopia de luz. **Resultados:** A meia-vida biológica do MPA no vítreo do coelho foi de 5 dias ( $P=0,0035$ ) e o MPA foi detectável por 29 dias. Os ensaios com culturas de células mostraram que 100 µg/mL de MPA induz perda da viabilidade celular e apoptose. O ERG mostrou que as doses de 0.05 mg ou mais causaram danos funcionais nos fotorreceptores ou na transmissão sináptica entre fotorreceptores e células bipolares 30 dias após a injeção intravítrea, enquanto a dose de 10 mg causou os mesmos danos já no 15º dia após a injeção. Não foram encontrados danos morfológicos nem alteração do número de células ganglionares em nenhum dos olhos estudados. **Discussão:** Apesar das limitações, este estudo mostrou que a injeção intravítrea de MPA é

uma possível forma de tratamento da uveíte autoimune. A ausência de correlação entre as alterações funcionais e morfológicas sugere que as alterações retinianas podem ter sido localizadas ou que o tempo necessário para que haja lesão morfológica seja maior que 30 dias. **Conclusões:** O MPA tem meia-vida biológica de 5 dias no vítreo de coelhos após injeção intravítrea e é detectável até 29 dias. A injeção intravítrea de doses de 0,05 mg ou maiores causam alterações funcionais dose-dependentes e tempo-dependentes, sugerindo toxicidade retiniana.

**Palavras-chave:** Ácido Micofenólico; Farmacocinética; Eletrorretinografia; Retina; Toxicidade de Drogas; Injeções Intravítreas; Uveíte

**Apoio financeiro:** FAPESP: 07/02696-1, 07/56624-1, 07/56844-1, 10/16469-0, 10/10303-2 e 09/54292-7; CNPq: 150614/2009-8 e 151011/2008-7

**Apresentações em outros eventos científicos:**

*Association for Research in Vision and Ophthalmology*, Fort Lauderdale FL, EUA, 2009 e 2011.

*Congresso da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo*, Campo Grande MS, 2001.

*Congresso Brasileiro de Oftalmologia*, Salvador BA, 2011.

*Congresso de Oftalmologia da USP*, São Paulo SP, 2010.