

Novas fronteiras no tratamento da uveíte não infecciosa: bioativos naturais e sistemas de liberação ocular inovadores

New frontiers in the treatment of non-infectious uveitis: natural bioactives and innovative ocular drug delivery systems

Carolina Nunes da Silva¹ , Larissa Santos Covre Stefanon¹ , Thomas Toshio Inoue¹ , Armando da Silva Cunha Júnior¹ 

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Como citar:

Silva CN, Stefanon LS, Inoue TT, Cunha Júnior AS. Como citar este artigo: Novas fronteiras no tratamento da uveíte não infecciosa: bioativos naturais e sistemas de liberação ocular inovadores. Rev Bras Oftalmol. 2026;85:e0017.

doi:

<https://doi.org/10.37039/1982.8551.20260017>

Descritores:

Uveíte não infecciosa; Fatores imunológicos; Liberação controlada de fármacos

Keywords:

Noninfectious uveitis; Immunologic factors; Controlled drug release

Recebido:
24/6/2025

Aceito:
6/12/2025

Autor correspondente:

Armando da Silva Cunha Júnior
E-mail: armando.cunha.ufmg@gmail.com

Instituição de realização do trabalho:

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Conflitos de interesse:

não há conflitos de interesses.

Fonte de auxílio à pesquisa:

Apoio financeiro recebido do Departamento de Ciência e Tecnologia/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde/Ministério da Saúde e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo: 405733/2024-0. Carolina Nunes da Silva recebe apoio financeiro do CNPq (processo: 380564/2025-4). Larissa Santos Covre Stefanon recebe apoio financeiro do CNPq (processo: 102453/2025-0).

Declaração de Disponibilidade de Dados:

Os conjuntos de dados gerados e/ou analisados durante o estudo atual estão incluídos no manuscrito.

Editor associado:

Ricardo Augusto Paletta Guedes
Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-9451-738X>



Copyright ©2026

RESUMO

A uveíte não infecciosa é uma importante causa de perda visual, sobretudo em adultos em idade produtiva. Trata-se de uma inflamação intraocular mediada por linfócitos T autorreativos, cujas formas graves podem exigir terapias além dos corticosteroides. Este artigo revisa avanços no tratamento da doença, destacando compostos naturais e sistemas inovadores de liberação de fármacos de administração ocular, especialmente aqueles baseados em nanotecnologia farmacêutica. Substâncias como licarina A, lupeol e melitina demonstraram propriedades anti-inflamatórias e antiangiogênicas promissoras em modelos experimentais, com bons perfis de segurança. Também foram analisadas estratégias como a administração intravítrea de ácido micofenólico e talidomida, além do uso de nanopartículas poliméricas de tacrolimo e implantes biodegradáveis de poli(ácido lático-co-glicólico) contendo sirolimo. Esses sistemas prolongam a permanência dos fármacos no segmento posterior do olho, aumentam a biodisponibilidade e reduzem a toxicidade sistêmica. As inovações terapêuticas que combinam bioativos naturais com nanotecnologia oferecem alternativas promissoras diante das limitações dos tratamentos tradicionais, visando à maior eficácia, à segurança e à qualidade de vida para os pacientes. Esses avanços também evidenciam o papel crescente da pesquisa científica brasileira na oftalmologia global.

ABSTRACT

Non-infectious uveitis is a major cause of visual loss, particularly among working-age adults. It is an intraocular inflammatory condition mediated by autoreactive T lymphocytes, and its severe forms may require therapies beyond corticosteroids. This article reviews recent advances in the treatment of the disease, emphasizing natural compounds and innovative ocular drug delivery systems, particularly those based on pharmaceutical nanotechnology. Compounds such as licarin A, lupeol, and melittin have shown promising anti-inflammatory and antiangiogenic properties in experimental models, with favorable safety profiles. Additional strategies include intravitreal administration of mycophenolic acid and thalidomide, as well as the use of polymeric tacrolimus nanoparticles and biodegradable poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) implants containing sirolimus. These systems extend drug residence time in the posterior segment of the eye, enhance bioavailability, and reduce systemic toxicity. Therapeutic innovations that combine natural bioactives with nanotechnology represent promising alternatives to overcome the limitations of conventional treatments, aiming at improved efficacy, safety, and quality of life for patients. These advances also underscore the increasing role of Brazilian scientific research in the field of global ophthalmology.

INTRODUÇÃO

A uveíte é um conjunto heterogêneo de doenças inflamatórias intraoculares que afetam a úvea (íris, corpo ciliar e coróide), podendo também envolver estruturas adjacentes, como retina, vítreo, nervo óptico e esclera (Figura 1). Entre suas distintas etiologias, a uveíte não infecciosa (UNI) destaca-se pelo seu caráter autoimune, resultante da ativação de linfócitos T autorreativos e de um microambiente ocular pró-inflamatório.⁽¹⁾ Clinicamente, manifesta-se por sintomas como fotofobia, dor ocular, visão turva e presença de corpos móveis vítreos (“moscas volantes”).⁽²⁾ A UNI representa uma das principais causas de perda visual irreversível em nível global, sendo responsável por 5 a 25% dos casos de cegueira, com variações relacionadas ao perfil socioeconômico.^(3,4) Sua prevalência é marcante entre adultos jovens e de meia-idade, faixa etária produtiva, o que impõe um significativo impacto socioeconômico.⁽⁵⁾ No Brasil, dados de Silva et al.⁽⁶⁾ evidenciaram que a uveíte figurava como a segunda maior causa de deficiência visual, com uma prevalência de 15,7%, ficando atrás apenas das doenças retinianas não infecciosas. Ademais, estudos realizados no Brasil revelam que a maioria dos pacientes com uveíte está na faixa etária entre 41 e 64 anos de idade, com média de $39,8 \pm 17,8$ anos e predomínio do sexo feminino.^(7,8)

Apesar da elevada carga da doença, a UNI é frequentemente subdiagnosticada ou manejada tardiamente. No entanto, as uveítes representaram apenas 2 a 3% dos atendimentos em unidades de emergência oftalmológica,

conforme descrito nas diretrizes terapêuticas para uveítes.⁽⁹⁾ Esse dado sugere que, embora clinicamente relevantes, os casos de uveíte ainda são considerados relativamente infrequentes. Segundo o relatório As Condições de Saúde Ocular, em 2022 foram realizadas mais de 10,8 milhões de consultas oftalmológicas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em todo o Brasil, o que permite estimar que, de todas essas consultas realizadas, entre 216 mil e 324 mil foram relacionadas a casos de UNI.⁽⁸⁾

Embora a uveíte anterior seja a forma mais frequente, as variantes intermediária, posterior e a panuveíte são clinicamente mais desafiadoras.⁽¹⁰⁾ Nessas formas, a persistência da inflamação pode culminar em complicações graves, como edema macular cistoide, catarata, glaucoma secundário e fibrose retiniana, o que reforça a necessidade de estratégias terapêuticas eficazes e precoces.⁽¹¹⁾ Apesar da eficácia comprovada dos corticosteroides como primeira linha de tratamento, seu uso crônico está associado a eventos adversos relevantes, tanto sistêmicos quanto oculares, demandando a substituição dessa classe farmacológica de medicamento por outras, como o emprego de agentes imunomoduladores. Nesse contexto, cresce o interesse no desenvolvimento de terapias com maior segurança e eficácia, com destaque para compostos bioativos naturais e sistemas de liberação controlada baseados em nanotecnologia. Tais abordagens vêm sendo investigadas por seu potencial em modular vias inflamatórias específicas e promover a liberação intraocular direcionada de fármacos, reduzindo a frequência

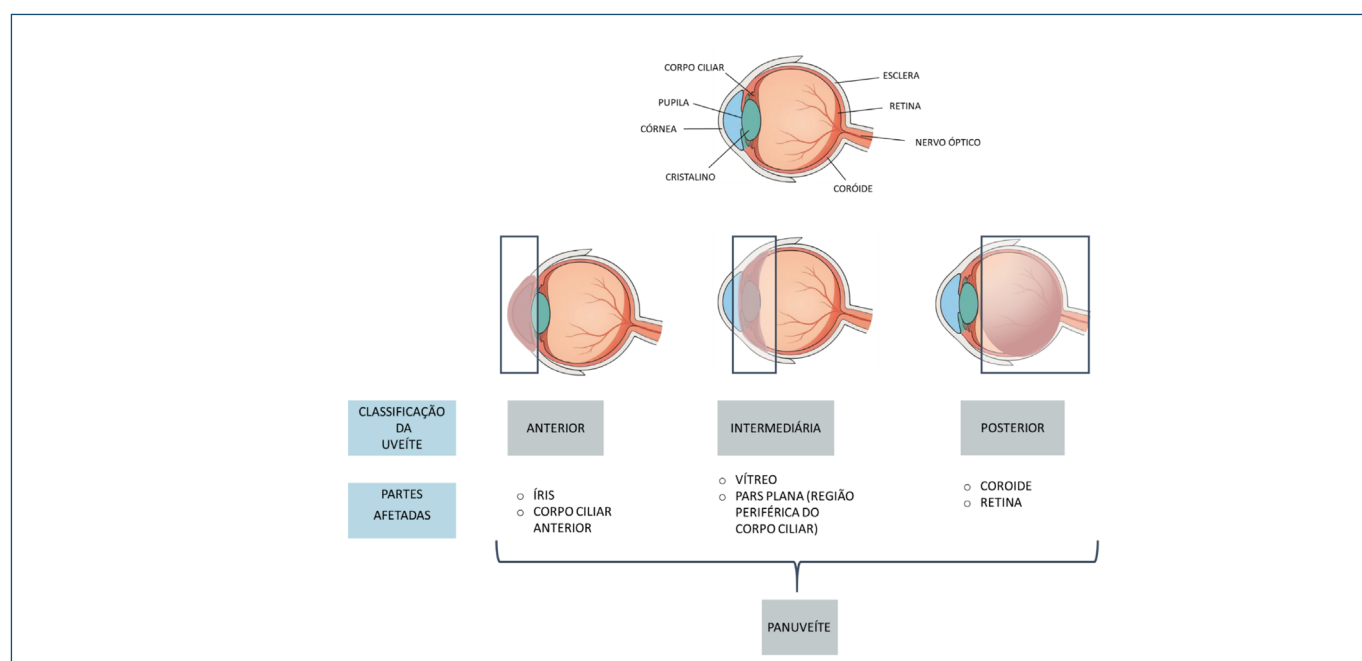


Figura 1. Esquema anatômico da úvea e principais sítios de inflamação.

de administração e os efeitos adversos sistêmicos. Este artigo revisa pesquisas científicas voltadas para a busca de opções terapêuticas para o manejo da UNI, com ênfase na avaliação de substâncias obtidas de produtos naturais, como licarina A (LCA), lupeol e melitina (MEL), e no uso de sistemas inovadores de liberação de fármacos, como as nanopartículas e sistemas implantáveis, destacando seus efeitos imunomoduladores e sua relevância translacional na oftalmologia contemporânea.

LIMITAÇÕES DOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

O manejo da UNI no âmbito do SUS fundamenta-se, principalmente, no uso de glicocorticoides sistêmicos, como a prednisona (1 a 2 mg/kg ao dia) e a metilprednisolona (1 g ao dia, por 3 a 5 dias), além de imunossupressores não biológicos por via oral, como azatioprina (1 a 3 mg/kg ao dia) e ciclosporina (2 a 5 mg/kg ao dia). Também é incluído, por via endovenosa, o anticorpo monoclonal adalimumabe (1 g ao dia por 3 a 5 dias), conforme estabelecido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde.⁽¹²⁾ O regime terapêutico é, em geral, mantido por 6 a 24 meses, com ajustes realizados conforme a evolução do quadro inflamatório ocular. A interrupção do tratamento pode ocorrer diante do controle sustentado da inflamação ou da ocorrência de eventos adversos graves; contudo, pacientes com formas mais graves ou refratárias podem necessitar de imunossupressão contínua para prevenir recidivas e preservar a função visual.

Apesar da ação anti-inflamatória potente, os glicocorticoides estão associados a um amplo espectro de efeitos adversos, como hipertensão ocular, catarata, osteoporose, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica e maior suscetibilidade a infecções.^(11,13) O uso prolongado (acima de 3 meses), especialmente em altas doses, está ligado à toxicidade cumulativa, o que inviabiliza sua utilização crônica. Além disso, a resposta à monoterapia com corticoides

nem sempre é satisfatória, e a interrupção abrupta, por falha terapêutica ou efeitos adversos, pode levar à recidiva precoce da inflamação.⁽¹²⁾

De maneira semelhante, os imunossupressores não biológicos também apresentam um perfil de toxicidade relevante. A azatioprina pode causar hepatotoxicidade, supressão medular e intolerância gastrointestinal, enquanto a ciclosporina é associada a efeitos como nefrotoxicidade, hipertensão e alterações nos níveis dos eletrólitos plasmáticos.⁽¹⁴⁾ Outro ponto crítico é o início de ação lenta desses fármacos, que pode levar várias semanas, o que dificulta o controle rápido da inflamação em casos graves ou refratários.^(13,15)

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras, eficazes e específicas, capazes de promover o controle local da inflamação com menor exposição sistêmica e menor incidência de efeitos adversos. A relevância dessa busca terapêutica no contexto do SUS é reforçada pelo impacto da UNI, tanto econômico quanto na qualidade de vida dos pacientes, considerando sua prevalência entre indivíduos em idade produtiva e o potencial de causar cegueira permanente.

COMPOSTOS NATURAIS COMO ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

Os compostos naturais têm desempenhado papel fundamental na terapêutica humana desde a Antiguidade, sendo amplamente reconhecidos por sua diversidade química, complexidade estrutural e amplo espectro de atividades biológicas.⁽¹⁶⁾ A investigação contínua dessas moléculas tem impulsionado a busca por alternativas terapêuticas mais seguras e eficazes, especialmente em contextos clínicos que demandam novas abordagens anti-inflamatórias. Nesse cenário, compostos bioativos, como a LCA, o lupeol e a MEL (Figura 2), têm demonstrado resultados promissores no manejo de doenças inflamatórias oculares, com destaque para a uveíte.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

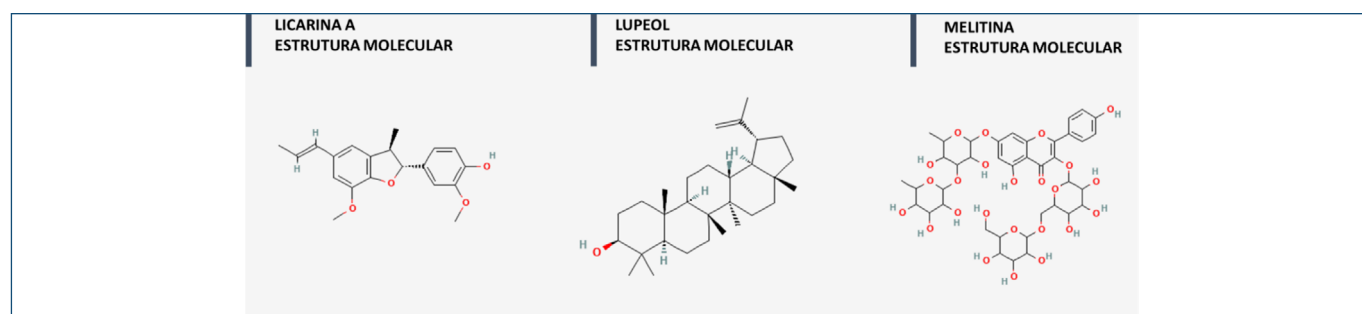


Figura 2. Representação molecular dos compostos naturais (licarina A, lupeol e melitina).

Licarina A

A LCA é uma neolignana do tipo dihidrobenzofurano, obtida sinteticamente a partir do isoeugenol, que possui diversos efeitos biológicos já descritos na literatura, como atividade neuroprotetora, além de ser potente contra *Trypanosoma sp* e *Schistosoma sp* em testes *in vitro*.⁽²⁰⁾ Além disso, apresenta atividades anti-inflamatória, antimicrobiana e antitumoral.^(21,22) Investigações prévias demonstraram que a LCA atenua a produção de citocinas inflamatórias em testes *in vitro* em células RBL-2H3 (células de mastócitos) estimuladas por DNP-HSA (dinitrofenil-HSA).⁽²³⁾ Diante das limitações dos tratamentos convencionais da uveíte, a LCA mostra-se como uma promissora alternativa terapêutica para controle da inflamação ocular.

Um estudo realizado por Paiva et al. revelou que a LCA apresentou baixa citotoxicidade em células epiteliais pigmentadas da retina (ARPE-19 e hES-RPE) em concentrações de até 6 μM .⁽¹⁷⁾ No ensaio com membrana corioalantoide (CAM), a molécula demonstrou significativa atividade antiangiogênica, semelhante ao bevacizumabe, sem induzir toxicidade. Em modelo animal de uveíte induzida por *Mycobacterium bovis*, a administração intravítrea (IVT) de LCA (6 μM) foi segura, não alterando a pressão intraocular nem a função ou estrutura da retina. Além disso, a LCA promoveu redução dos sinais clínicos inflamatórios, preservação da resposta eletrofisiológica retiniana e diminuição significativa das citocinas pró-inflamatórias: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 6 (IL-6), no humor vítreo. Esses achados demonstram o potencial da LCA como uma próspera candidata à terapia de doenças inflamatórias oculares não infecciosas, com perfil de segurança favorável e ação anti-inflamatória e antiangiogênica eficaz.

Lupeol

O lupeol é um triterpeno pentacíclico natural amplamente encontrado em frutas, vegetais e algumas plantas medicinais, reconhecido por suas propriedades anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana, antitumoral e neuroprotetora. Seu efeito anti-inflamatório é particularmente notável, com atuação em múltiplas vias de sinalização celular associadas à inflamação. Em modelos murinos, foi demonstrado que o lupeol inibe a ativação de vias dependentes de cinase N-terminal c-Jun (JNK) e p38 proteína quinase ativada por mitógeno (p38-MAPK) induzidas por lipopolissacarídeos (LPS), suprimindo a produção de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β e óxido nítrico sintase induzível (iNOS).⁽²⁴⁾ Seus efeitos tenham sido amplamente investigados em diversos

modelos inflamatórios, e a avaliação de seu potencial no tratamento de UNI é inédito. Em células ARPE-19 ativadas por LPS, o lupeol (100 μM) reduziu significativamente os níveis de IL-6 e IL-8, com eficácia comparável à da dexametasona. Em modelo experimental de panuveíte em ratos, a administração IVT de lupeol atenuou os sinais clínicos da inflamação, preservou a função retiniana, reduziu a infiltração de neutrófilos e macrófagos e evitou alterações estruturais graves na retina, confirmado por análises histopatológicas. Esses achados revelam que o lupeol não apenas exerce potente ação anti-inflamatória ocular, como também apresenta um perfil de segurança favorável para aplicação IVT, sugerindo seu potencial terapêutico como alternativa inovadora, menos tóxica e não esteroidal.⁽¹⁸⁾

Melitina

A MEL é um peptídeo linear composto de 26 aminoácidos, sendo o principal componente do veneno da abelha *Apis mellifera*. Diversos estudos destacam seu amplo espectro farmacológico, com propriedades anticancerígenas, antimicrobianas, antivirais e, especialmente, anti-inflamatórias.⁽²⁵⁻²⁷⁾ No contexto das inflamações, a MEL tem sido amplamente investigada em diferentes modelos patológicos, incluindo dermatite atópica, acne vulgar, neuroinflamação, aterosclerose, artrite reumatoide, além de condições renais.⁽²⁸⁻³⁰⁾ Embora a MEL tenha sido estudada em diversos modelos inflamatórios sistêmicos, estudos objetivando sua aplicação em doenças oculares ainda são incipientes. Um estudo conduzido por Moreira Castro et al. demonstrou que concentrações de até 2 $\mu\text{g/mL}$ de MEL são seguras para uso intraocular, não afetando a viabilidade das células ARPE-19 nem provocando irritação em modelo de CAM.⁽¹⁹⁾ Além disso, a MEL reduziu significativamente os níveis de marcadores inflamatórios (IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , ligante 1 da quimiocina com motivo CXC [CXCL-1] e óxido nítrico [NO]) em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Além disso, também foi observada atividade antiangiogênica comparável à do bevacizumabe e atenuação significativa dos sinais clínicos e histopatológicos da inflamação em modelo experimental de uveíte em ratos. A função retiniana foi preservada, conforme evidenciado por exame eletrofisiológico (eletrorretinografia [ERG]) e a penetração da MEL até as camadas profundas da retina foi confirmada por microscopia de fluorescência.⁽¹⁹⁾ Esses achados indicam que a MEL é uma candidata promissora e segura para terapias intraoculares, representando alternativa natural e menos tóxica aos corticosteroides no tratamento da UNI.

ALTERNATIVAS LOCAIS AO TRATAMENTO CONVENCIONAL DA UVEÍTE: O PAPEL DO ÁCIDO MICOFENÓLICO E DA TALIDOMIDA

Diante das limitações terapêuticas observadas em casos refratários da UNI, intervenções locais vêm ganhando relevância por combinarem eficácia anti-inflamatória com menor toxicidade sistêmica. Entre essas alternativas, destaca-se a administração IVT de imunomoduladores, que possibilita a liberação direcionada de fármacos no tecido ocular inflamado, reduzindo a dependência de imunossupressão sistêmica prolongada.

Entre as abordagens exploradas, vale ressaltar o ácido micofenólico (MPA) e a talidomida (THD), moléculas com mecanismos de ação distintos, mas complementares, voltados à modulação da resposta imune e ao controle da inflamação intraocular. A seguir, são apresentados os principais achados experimentais envolvendo esses dois compostos, com ênfase na avaliação de sua segurança, farmacocinética e eficácia após IVT em modelos experimentais de uveíte.

Ácido micofenólico

O MPA é um agente imunossupressor que atua por meio da inibição seletiva e reversível da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), enzima-chave na via de novo da síntese de purinas. O MPA apresenta alta afinidade pela isoforma II da IMPDH, predominante em linfócitos ativados, conferindo-lhe especificidade para inibir a proliferação de células T e B e, consequentemente, suprimir a resposta imune adaptativa.⁽³¹⁾

O estudo conduzido por Gasparin et al. representa a primeira investigação sistemática dos efeitos farmacocinéticos, funcionais e morfológicos do MPA administrado por IVT, visando explorar uma alternativa local ao tratamento sistêmico com micofenolato de mofetila (MMF), cuja eficácia na uveíte já é reconhecida após administração oral, embora limitada por efeitos adversos sistêmicos.⁽³²⁾ Os resultados revelaram que o MPA apresenta uma meia-vida no vítreo de $5,0 \pm 0,3$ dias, permanecendo detectável por até 29 dias após uma única IVT, sem detecção na circulação periférica, sugerindo absorção sistêmica irrelevante. Do ponto de vista funcional, observou-se uma diminuição dose-dependente da sensibilidade dos fotorreceptores, detectada por ERG a partir da dose de 0,5 mg, com agravamento em doses mais elevadas, como 100 mg, que induziram alterações significativas no 15º dia. Entretanto, a dose de 0,05 mg não comprometeu parâmetros funcionais nem causou

alterações histológicas detectáveis, sendo considerada segura para uso intraocular. Morfologicamente, mesmo as doses mais elevadas não resultaram em danos estruturais evidentes em avaliação histológica sob microscopia de luz. Os autores destacam, contudo, que possíveis alterações ultramicroscópicas não podem ser descartadas. Em conjunto, os achados sugerem que o MPA apresenta perfil farmacocinético favorável para aplicação IVT e que, na dose de 0,05 mg, pode ser seguro, abrindo perspectivas para seu uso como estratégia terapêutica local em casos de UNI refratária ao tratamento sistêmico.

Talidomida

A THD tem se destacado como uma molécula promissora na terapêutica ocular devido às suas propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antiangiogênicas. Seu mecanismo de ação inclui a inibição de mediadores como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e TNF- α , além de interferir na via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), bloqueando a transcrição de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas como a de adesão intercelular-1 (ICAM-1).⁽³³⁾

No estudo conduzido por Castro et al., foi investigada pela primeira vez a eficácia da THD via IVT em modelo experimental de uveíte induzida por bacilo de *Calmette-Guérin* (BCG) em coelhos.⁽³⁴⁾ Esse modelo mimetiza aspectos relevantes da uveíte humana, sendo caracterizado por inflamação intensa nos segmentos anterior e posterior do olho. O tratamento com THD resultou em melhora clínica significativa, incluindo redução da hiperemia conjuntival, do *flare*, da presença de células na câmara anterior e do turvamento vítreo. O ERG demonstrou restauração da função retiniana, com aumento das amplitudes das ondas a e b, e a análise histopatológica evidenciou redução do infiltrado inflamatório.

Além disso, foi observada diminuição de 64,5% na concentração de proteínas no vítreo, indicando menor ruptura da barreira hemato-ocular, bem como redução significativa nos níveis de mieloperoxidase (MPO) e N-acetilglucosaminidase (NAG), marcadores de infiltração de neutrófilos e macrófagos, respectivamente, na retina e no vítreo, sugerindo menor atividade inflamatória.⁽³⁴⁾ Esses achados reforçam o potencial da THD como agente terapêutico adjuvante, capaz de controlar eficazmente a inflamação intraocular com aplicação local, minimizando os efeitos adversos sistêmicos associados aos corticosteroides, especialmente em casos de panuveíte refratária.

ESTRATÉGIAS INOVADORAS DE LIBERAÇÃO INTRAOCULAR DE FÁRMACOS

Como retratado, a UNI impõe desafios terapêuticos complexos, em virtude da anatomia especializada do globo ocular, da natureza recorrente da inflamação e das limitações associadas às formulações farmacêuticas tradicionais. A baixa biodisponibilidade intraocular, a curta meia-vida dos fármacos e a necessidade de administrações repetidas comprometem a eficácia do tratamento e aumentam o risco de efeitos adversos sistêmicos. Nesse cenário, têm sido propostas estratégias inovadoras de liberação intraocular, com o intuito de aprimorar a biodistribuição dos agentes terapêuticos, maximizar sua eficácia local e minimizar os eventos adversos.

Dentre essas abordagens, destaca-se o emprego de ferramentas de nanotecnologia farmacêutica, que possibilita o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados com capacidade de promover liberação controlada, direcionamento seletivo aos tecidos inflamados e maior biodistribuição nos segmentos anterior e posterior do olho. Além disso, sistemas matriciais de IVT (implantes) também têm sido explorados devido à sua capacidade de prolongar o tempo de ação do fármaco no segmento posterior do olho. Essas tecnologias têm sido aplicadas a agentes imunomoduladores e anti-inflamatórios potentes com o objetivo de superar as limitações tanto da administração tópica quanto sistêmica.

Adicionalmente, o uso de implantes biodegradáveis à base do polímero poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA) tem se mostrado promissor, uma vez que sua biocompatibilidade, seu perfil de liberação prolongada e a ausência de toxicidade para os tecidos oculares, demonstrada *in vivo* em modelos experimentais, reforçam sua aplicabilidade como estratégia segura e eficaz para o tratamento de inflamações oculares crônicas, como a uveíte, reduzindo a necessidade de administrações repetidas e minimizando os efeitos adversos sistêmicos associados ao uso prolongado de imunossupressores.

Dessa forma, a aplicação de sistemas avançados de liberação controlada representa uma estratégia promissora no tratamento da doença, fornecendo uma base sólida para o desenvolvimento de terapias intraoculares seguras e eficazes, incluindo aquelas baseadas em compostos bioativos de origem natural.

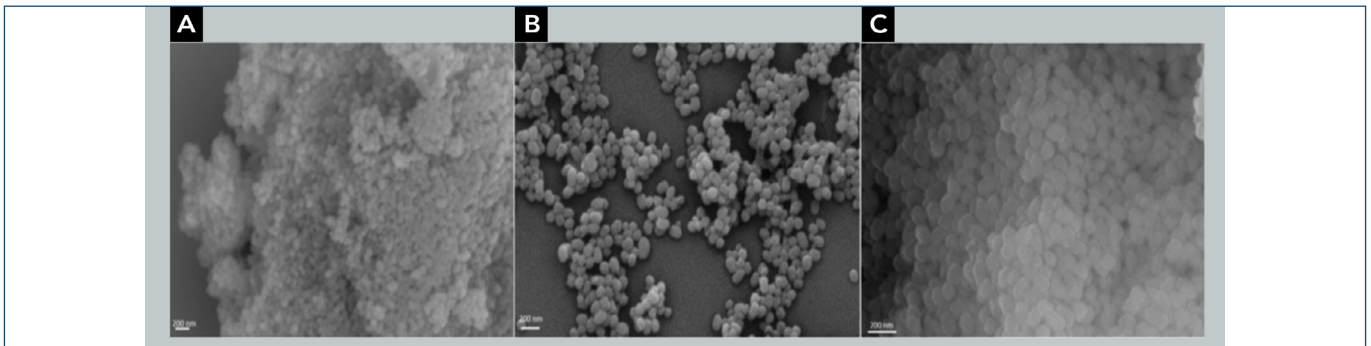
Nanopartículas poliméricas contendo tacrolimus

Tacrolimus (TAC) é um imunomodulador macrolídico com aplicação crescente na oftalmologia, notadamente

como alternativa ao uso prolongado de corticosteroides. Sua atividade imunossupressora é mediada pela ligação à proteína de ligação a FK506 de 12 kDa (FKBP-12), o que inibe a atividade da calcineurina e bloqueia a translocação do fator de transcrição nuclear de células T ativadas (NFAT) para o núcleo celular. Esse mecanismo culmina na redução da expressão de citocinas inflamatórias, receptores imunes e moléculas de adesão, além de inibir a proliferação de linfócitos T. O fármaco também interfere em vias envolvidas na inflamação alérgica e exerce efeitos protetores sobre a superfície ocular e sobre células da retina. Em comparação à ciclosporina, o TAC apresenta maior potência imunossupressora e perfil de tolerabilidade superior.⁽³⁵⁻³⁹⁾ Estudos clínicos têm demonstrado sua eficácia no tratamento de diversas condições oculares, como uveítes, rejeição de enxertos corneanos e doenças da superfície ocular de origem imunológica. Contudo, sua formulação tópica enfrenta importantes desafios farmacotécnicos, incluindo baixa solubilidade em água e elevada massa molecular, fatores que limitam sua penetração nos tecidos oculares.

Com o intuito de superar essas limitações, nanopartículas poliméricas contendo tacrolimus (TAC-NPs) foram desenvolvidas por Castro et al., as quais apresentaram propriedades físico-químicas adequadas à aplicação oftálmica: tamanho nanométrico, alta eficiência de encapsulamento e estabilidade prolongada. Essas nanopartículas demonstraram mucoadesão significativa, biocompatibilidade *in vivo* e ausência de sinais de irritação ocular em modelo animal.⁽³⁹⁾ Em comparação à formulação convencional, as TAC-NPs promoveram liberação sustentada do fármaco por mais de 36 horas e melhor desempenho farmacocinético, com aumento de 1,7 vez na concentração plasmática máxima, 5,3 vezes na área sob a curva e 3,2 vezes na meia-vida, indicando maior penetração ocular e prolongamento da ação terapêutica, fatores cruciais para o controle de inflamações crônicas, como a uveíte.⁽³⁹⁾

Adicionalmente, as nanopartículas de sílica mesoporoosa (MSNs) têm emergido como plataformas promissoras para liberação controlada de fármacos para a via ocular, em virtude de sua biocompatibilidade, ampla área de superfície e elevada porosidade, características que favorecem o transporte de compostos com baixa solubilidade em água.⁽⁴⁰⁾ Um diferencial relevante das MSNs é a presença de grupos silanol em sua superfície, os quais permitem funcionalizações específicas, possibilitando ajustes finos nas propriedades de liberação, afinidade e direcionamento dos fármacos. Após administração IVT, essas nanopartículas tendem a se acumular no segmento posterior do olho, promovendo liberação prolongada do princípio ativo e são



Fonte: reproduzido com permissão de Paiva et al.⁽⁴²⁾

Figura 3. Imagens de microscopia eletrônica de varredura de (A) nanopartículas de sílica mesoporosa (aumento de 40x), (B) nanopartículas de sílica mesoporosa funcionalizadas com 3-aminopropiltriétoxissilano (aumento de 50x) e (C) nanopartículas de sílica mesoporosa funcionalizadas com 3-aminopropiltriétoxissilano contendo tacrolimus – nanopartículas de sílica mesoporosa funcionalizadas com 3-aminopropiltriétoxissilano contendo tacrolimus (aumento de 78,3x), mostrando estrutura esférica.

posteriormente degradadas em ácido silícico, um subproduto fisiologicamente eliminável.⁽⁴¹⁾

Nesse contexto, Paiva et al. desenvolveram nanopartículas (Figura 3) de sílica mesoporosa funcionalizadas com 3-aminopropiltriétoxissilano (MSNAPTES) para veiculação IVT de TAC.⁽⁴²⁾ A presença de grupos amino introduzidos pelo APTES favoreceu a eficiente incorporação do fármaco, conforme demonstrado por análises termogravimétrica e elemental, além de modificar a carga elétrica da superfície das nanopartículas, tornando-as positivamente carregadas e, portanto, mais interativas com tecidos biológicos. A funcionalização também proporcionou maior estabilidade em meio biológico e controle da liberação do fármaco. Aspectos cruciais para o uso intravítreo. Ensaios *in vitro* com células ARPE-19 demonstraram viabilidade celular superior a 80% em concentrações seguras, e o ensaio CAM confirmou a biocompatibilidade das nanopartículas, sem efeitos citotóxicos ou antiangiogênicos relevantes. Em modelo animal, a formulação IVT foi bem tolerada, sem induzir alterações retinianas, variações na pressão intraocular ou sinais de toxicidade ocular.

Os resultados desse estudo sugerem que o sistema MSNAPTES-TAC é seguro, biocompatível e potencialmente eficaz como plataforma de liberação controlada de TAC para uso oftálmico.⁽⁴²⁾ Tal abordagem apresenta vantagens consideráveis, incluindo a possibilidade de reduzir a frequência de administração, melhorar a biodisponibilidade no segmento posterior do olho e minimizar efeitos adversos sistêmicos, configurando-se como alternativa terapêutica promissora para o tratamento de doenças inflamatórias e degenerativas oculares, como a uveíte.

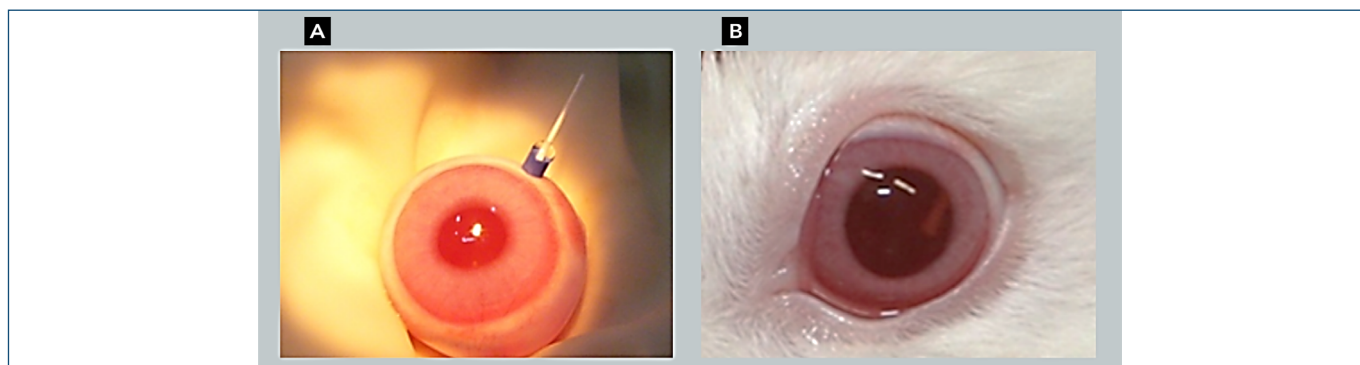
Sirolimo em Implantes de PLGA

O sirolimo (SRL), também conhecido como rapamicina, é um macrolídeo com propriedades imunossupressoras,

anti-inflamatórias, antiproliferativas e antiangiogênicas. Sua ação se dá principalmente pela inibição da via do alvo mecânico da rapamicina (mTOR), bloqueando a transdução do sinal mediado por interleucina-2 e a proliferação de linfócitos T.^(43,44) Devido a essas características, o SRL tem sido estudado como uma alternativa promissora para o tratamento de doenças inflamatórias oculares, como a UNI. No entanto, limitações relacionadas à baixa solubilidade em água, biodisponibilidade reduzida e efeitos adversos sistêmicos decorrentes da administração oral ou injetável dificultam sua aplicação clínica prolongada.

Como alternativa à via sistêmica, a administração do SRL por IVT tem sido avaliada nos últimos anos, com destaque para o desenvolvimento de uma formulação avaliada em estudos clínicos e, recentemente, o grupo de estudo SAKURA (*Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment*) demonstrou que a administração de SRL intravítreo a cada 2 meses pode levar à melhora da inflamação ocular em pacientes com UNI do segmento posterior ativa.⁽⁴⁵⁾ Embora os resultados tenham sido promissores, as administrações repetidas da formulação são necessárias, o que requer deslocamentos frequentes do paciente nem sempre fáceis de serem realizados, além de aumentar as chances de ocorrência de problemas e causar desconforto para o paciente, com possibilidade de abandono do tratamento.

Nesse contexto, o estudo realizado por Paiva et al. avaliou a eficácia terapêutica de implantes de aplicação IVT produzidos com o polímero biodegradável e biocompatível PLGA carregados com SRL em um modelo experimental de uveíte autoimune em coelhos.⁽⁴⁶⁾ Os testes *in vitro* com linhagens celulares ARPE-19 e hES-RPE demonstraram viabilidade celular acima de 70% após exposição por 24 e 72 horas aos implantes, sugerindo baixa citotoxicidade. A figura 4 apresenta fotografias mostrando a



Fonte: reproduzido com permissão de Paiva et al.⁽⁴⁷⁾

Figura 4. Fotografias mostrando a visualização do implante antes (A) e imediatamente após a implantação (B) em olho de coelho.

visualização do implante antes e imediatamente após a implantação em olho de coelho. Nesses experimentos *in vivo*, os implantes proporcionaram liberação sustentada do SRL por até 8 semanas, com concentração máxima no humor vítreo ($C_{max} = 199,8 \text{ ng/mL}$) atingida em 4 semanas. As avaliações clínicas e eletrofisiológicas não identificaram alterações significativas na função retiniana, na morfologia do globo ocular ou na pressão intraocular. A análise histológica também confirmou a integridade estrutural da retina, sem sinais de toxicidade ou inflamação.

Clinicamente, os animais tratados apresentaram redução significativa nos escores inflamatórios, com menor hiperemia conjuntival, opacidade vítrea e presença de membranas inflamatórias. A atividade das enzimas MPO e NAG também foi significativamente reduzida no humor vítreo dos olhos tratados, corroborando a diminuição da inflamação. A análise histopatológica confirmou menor infiltração inflamatória e maior preservação da estrutura retiniana nos olhos tratados em comparação ao grupo controle. Além disso, os níveis de proteína no humor aquoso e vítreo foram significativamente menores no grupo SRL-PLGA, indicando menor ruptura da barreira hemato-ocular.⁽⁴⁷⁾

Esses resultados sustentam que a administração local de SRL via implante intravítreo não apenas é segura, como também eficaz na atenuação da resposta inflamatória intraocular. O estudo avança o estado-da-arte ao oferecer uma estratégia terapêutica de liberação prolongada com potencial para substituir ou reduzir o uso sistêmico de corticosteroides, minimizando efeitos adversos em pacientes com uveíte crônica. No momento, estudos pré-clínicos, em conformidade com a legislação sanitária, no que se refere aos procedimentos estabelecidos para o registro de medicamento, estão em andamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

As inovações tecnológicas exploradas neste artigo representam um marco na busca por alternativas no manejo da

UNI. A sinergia entre o uso de compostos naturais com propriedades anti-inflamatórias e o emprego de sistemas de liberação de fármacos de aplicação IVT, como implantes e nanopartículas, aponta para uma revolução na abordagem terapêutica dessa complexa doença. A avaliação desses sistemas em modelos experimentais não só sugere viabilidade terapêutica e técnica, mas também ressalta o imenso potencial de translacionalidade para a prática clínica, prometendo otimizar a adesão ao tratamento e, crucialmente, garantir a segurança do paciente a longo prazo.

É imperativo ressaltar que esses avanços são frutos de pesquisas realizadas em instituições de pesquisa brasileiras, com o imprescindível apoio de agências nacionais de fomento. Esse cenário reafirma a posição de destaque do Brasil na realização de pesquisas na busca por soluções inovadoras para as doenças oftalmológicas, um testemunho do investimento e da excelência científica do país.

Olhando para o futuro, os resultados aqui apresentados oferecem uma nova e promissora esperança para pacientes que sofrem com a UNI, uma doença debilitante e com prevalência significativa em uma faixa etária produtiva. Ao buscar alternativas mais eficazes e com um perfil de segurança superior aos tratamentos convencionais, esses estudos contribuem diretamente para que, futuramente, seja possível uma melhoria significativa da qualidade de vida dos indivíduos afetados e para a sustentabilidade de nossos sistemas de saúde pública. Acreditamos firmemente que a continuidade e o financiamento dessas linhas de pesquisa são essenciais para que essas descobertas transformem o paradigma do tratamento da UNI, mitigando seu impacto na saúde ocular e no bem-estar social.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem pelo apoio financeiro recebido do Departamento de Ciência e Tecnologia/Secretaria

de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde/Ministério da Saúde e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo: 405733/2024-O.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Silva CN, Stefanon LSC, Inoue TT e Silva-Cunha A contribuíram na concepção e delineamento do estudo, redação e revisão crítica do conteúdo do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e são responsáveis por todos os seus aspectos, incluindo a garantia de sua precisão e integridade.

REFERÊNCIAS

- de Smet MD, Taylor SR, Bodaghi B, Miserocchi E, Murray PI, Pleyer U, et al. Understanding uveitis: The impact of research on visual outcomes. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(6):452-70.
- Keino H, Watanabe T, Taki W, Nakayama M, Nakamura T, Yan K, et al. Clinical features of uveitis in children and adolescents at a tertiary referral centre in Tokyo. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(4):406-10.
- Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology.* 2004;111(3):491-500.
- Gritz DC, Schwaber EJ, Wong IG. Complications of Uveitis: The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(4):584-94.
- Yeh BY, Shantha JG. The burden of noninfectious uveitis of the posterior segment: A review. *Retin Today.* 2016;47-51.
- Silva LM, Muccioli C, De Oliveira F, Arantes TE, Gonzaga LR, Nakanami CR. Visual impairment from uveitis in a reference hospital of Southeast Brazil: a retrospective review over a twenty years period. *Arq Bras Oftalmol.* 2013;76(6):366-9.
- Gonzalez Fernandez D, Nascimento H, Nascimento C, Muccioli C, Belfort R. Uveitis in São Paulo, Brazil: 1053 New Patients in 15 Months. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(3):382-7.
- Umbelino CC, Ávila MP. As condições de saúde ocular 2023. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia; 2023 [citado 2025 Dez 6]. Disponível em: https://www.cbo.net.br/admin/docs_upload/050515Publicacao_condicoes_saude_ocular_brasil_2023_cbo_atualizacao_2023.pdf
- Biancardi AL, Lani AA, Moraes Jr HV. Uveítes: diretrizes terapêuticas. *eOftalmo.* 2015 [Citado 2025 Dez 4];1(4):1-7. Disponível em: <http://eoftalmo1.hospedagemdesites.ws/details/47/pt-BR/uveites--diretrizes-terapeuticas>
- Mcneil R. Grading of ocular inflammation in uveitis: an overview. *Eye News.* 2016;22(5).
- Pan J, Kapur M, McCallum R. Noninfectious immune-mediated uveitis and ocular inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(1).
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Das Uveítes Não Infecciosas. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado 2025 Jun 19]; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/publicacoes_ms/pcdt_uvete-no-infecciosas-isbn.pdf
- Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492-513.
- Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis: A National Post-Marketing Perspective. *Arthritis Rheumatol.* 1989;32(7):837-43.
- Christina Kim E, Stephen Foster C. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: Evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(2):141-64.
- Viegas C, Bolzani VS, Barreiro EJ. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. *Quim Nova.* 2006;29(2):326-37.
- Paiva MR, Vasconcelos-Santos DV, Coelho MM, MacHado RR, Lopes NP, Silva-Cunha A, et al. Licarin A as a Novel Drug for Inflammatory Eye Diseases. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021;37(5):290-300.
- Toledo CR, Paiva MR, Castro BF, Pereira VV, Cenachi SP, Vasconcelos-Santos DV, et al. Intravitreal lupeol: A new potential therapeutic strategy for noninfectious uveitis. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112145
- Moreira Castro BF, Nunes da Silva C, Barbosa Cordeiro LP, Pereira de Freitas Cenachi S, Vasconcelos-Santos DV, Machado RR, et al. Low-dose melittin is safe for intravitreal administration and ameliorates inflammation in an experimental model of uveitis. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2022;3:100107.
- Pereira AC, Magalhães LG, Januário AH, Pauletti PM, Cunha WR, Bastos JK, et al. Enantiomeric resolution of (±)-licarin A by high-performance liquid-chromatography using a chiral stationary phase. *J Chromatogr A.* 2011;1218(39):7051-4.
- Park BY, Min BS, Kwon OK, Oh SR, Ahn KS, Kim TJ, et al. Increase of caspase-3 activity by lignans from *Machilus thunbergii* in HL-60 cells. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(8):1305-7.
- León-Díaz R, Meckes-Fischer M, Valdovinos-Martínez L, Campos MG, Hernández-Pando R, Jiménez-Arellanes MA. Antitubercular Activity and the Subacute Toxicity of (–)-Licarin A in BALB/c Mice: A Neolignan Isolated from *Aristolochia taliscana*. *Arch Med Res.* 2013;44(2):99-104.
- Matsui T, Ito C, Masubuchi S, Itoigawa M. Licarin A is a candidate compound for the treatment of immediate hypersensitivity via inhibition of rat mast cell line RBL-2H3 cells. *J Pharm Pharmacol.* 2015;67(12):1723-32.
- Badshah H, Ali T, Shafiq-ur Rehman, Faiz-ul Amin, Ullah F, Kim TH, et al. Protective Effect of Lupeol Against Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation via the p38/c-Jun N-Terminal Kinase Pathway in the Adult Mouse Brain. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2016;11(1):48-60.
- Rady I, Siddiqui IA, Rady M, Mukhtar H. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2017;402:16-31.
- Wehbe R, Frangieh J, Rima M, El Obeid D, Sabatier JM, Fajloun Z. Bee Venom: Overview of Main Compounds and Bioactivities for Therapeutic Interests. *Molecules.* 2019;24(16):2997.
- Aufschnaiter A, Kohler V, Khalifa S, El-Wahed AA, Du M, El-Seedi H, et al. Apitoxin and Its Components against Cancer, Neurodegeneration and Rheumatoid Arthritis: Limitations and Possibilities. *Toxins (Basel).* 2020;12(2).
- An HJ, Kim JY, Kim WH, Han SM, Park KK. The protective effect of melittin on renal fibrosis in an animal model of unilateral ureteral obstruction. *Molecules.* 2016;21(9).
- Lee G, Bae H. Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects. *Molecules.* 2016;21(5).
- Kim WH, An HJ, Kim JY, Gwon MG, Gu H, Jeon M, et al. Beneficial effects of melittin on ovalbumin-induced atopic dermatitis in mouse. *Sci Rep.* 2017;7(1):17679.31.
- Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology.* 2000;47(2-3):85-118.
- Gasparin F, Aguiar RG, Ioshimoto GL, Silva-Cunha A, Fialho SL, Liber AM, et al. Pharmacokinetics, electrophysiological, and morphological effects of the intravitreal injection of mycophenolic acid in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(6):502-11.
- Song T, Ma X, Gu K, Yang Y, Yang L, Ma P, et al. Thalidomide represses inflammatory response and reduces radiculopathic pain by inhibiting IRAK-1 and NF-κB/p38/JNK signaling. *J Neuroimmunol.* 2016;290:1-8.
- Castro BF, Vieira LC, Vasconcelos-Santos DV, Cenachi SP, Cotta OA, Guerra MC, et al. Intravitreal thalidomide ameliorates inflammation in a model of experimental uveitis induced by BCG. *Int Immunopharmacol.* 2020;81:106129.
- Zhai J, Gu J, Yuan J, Chen J. Tacrolimus in the treatment of ocular diseases. *BioDrugs.* 2011;25(2):89-103.

36. Kandikattu HK, Mishra A. Immunomodulatory effects of tacrolimus (FK506) for the treatment of allergic diseases. *Int J Cell Biol Physiol*. 2018;1(1-2):5-13.
37. Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(5):804-13.
38. Shoughy SS, Aljassar FM, Tabbara KF. Aqueous penetration of topical tacrolimus. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;17:100582.
39. Castro BF, Fulgêncio GO, Domingos LC, Cotta OA, Silva-Cunha A, Fialho SL. Positively charged polymeric nanoparticles improve ocular penetration of tacrolimus after topical administration. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;60:101912.
40. Sousa A, Souza KC, S. Mohallem ND, Sousa RG. Multifunctional nanocomposites based on mesoporous silica: potential applications in Biomedicine. In: Reddy BS, editor. *Advances in diverse industrial applications of nanocomposites*. IntechOpen; c2011.
41. Nieto A, Hou H, Sailor MJ, Freeman WR, Cheng L. Ocular silicon distribution and clearance following intravitreal injection of porous silicon microparticles. *Exp Eye Res*. 2013;116:161-8.
42. Paiva MR, Andrade GF, Dourado LF, Castro BF, Fialho SL, Sousa EM, et al. Surface functionalized mesoporous silica nanoparticles for intravitreal application of tacrolimus. *J Biomater Appl*. 2021;35(8):1019-33.
43. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: A target for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(5):335-48.
44. Forrest ML, Won CY, Malick AW, Kwon GS. In vitro release of the mTOR inhibitor rapamycin from poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone) micelles. *J Control Release*. 2006;110(2):370-7.
45. Merrill PT, Clark WL, Banker AS, Fardeau C, Franco P, LeHoang P, et al.; Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Study Group. Efficacy and Safety of Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis of the Posterior Segment: Results from the Sirolimus Study Assessing Double-Masked Uveitis Treatment (SAKURA) Program. *Ophthalmology*. 2020;127(10):1405-15.
46. De Paiva MR, Lage NA, Guerra MC, Mol MP, Ribeiro MC, Fulgêncio GO, et al. Toxicity and in vivo release profile of sirolimus from implants into the vitreous of rabbits' eyes. *Doc Ophthalmol*. 2019;138(1):3-19.
47. Paiva MR, Vasconcelos-Santos DV, Vieira LC, Fialho SL, Silva-Cunha A. Sirolimus-Loaded Intravitreal Implant for Effective Treatment of Experimental Uveitis. *AAPS PharmSciTech*. 2021;22(1):35.