



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**LIBERTAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS EM TERAPIA
OCULAR**

Trabalho submetido por
Ana Sofia Martins Camões
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Doutora Ana Paula Serro

Outubro de 2014

Índice de Figuras	5
Índice de Tabelas	7
Lista de Abreviaturas	8
Resumo	9
Abstract	10
1. Introdução.....	11
2. Aspectos gerais sobre a Anatomia e Fisiologia do Olho	13
3. Patologias Oculares	15
3.1. <i>Conjuntivite</i>	15
3.2. Blefarite	15
3.3. Queratite	16
3.4. Glaucoma	17
3.5. Edema macular.....	17
3.6. Retinite causada por Citomegalovírus	18
3.7. Uveíte	19
3.8. Xeroftalmia	19
4. Tratamentos Farmacológicos	20
4.1. Via sistémica	20
4.2. Via tópica	21
4.2.1. Métodos Convencionais	22
4.2.1.1. Soluções	22
4.2.1.2. Emulsões	23
4.2.1.3. Suspensões	25
4.2.1.4. Pomadas	26
4.2.2. Novos sistemas de libertação controlada	26
4.2.2.1. Compostos promotores da viscosidade	27
4.2.2.2. Compostos promotores de penetração	28
4.2.2.3. Ciclodextrinas	29
4.2.2.4. Nanotransportadores à base de lípidos	29
4.2.2.5. Nanopartículas	40
4.2.2.6. Dendrímeros	43
4.2.2.7. Lentes de contacto	44
4.2.2.8. Implantes oftálmicos tópicos	51
4.2.2.9. Tampões do canal nasolacrimal	55

4.3. Via periocular	57
4.3.1. Polímeros biodegradáveis e não biodegradáveis	58
4.3.1.1. Microesferas	59
4.3.1.2. Dendrímeros	59
4.3.1.3. Hidrogeles	60
4.3.1.4. Lipossomas	60
4.4. Via intra-vítrea	61
4.4.1. Injeções intra-vítreas	62
4.4.1.1. Lipossomas.....	62
4.4.1.2. Lipossomas dispersos em gel	63
4.4.1.3. Microemulsões	64
4.4.1.4. Microcápsulas	64
4.4.1.5. Microesferas	64
4.4.1.6. Nanopartículas	64
4.4.2. Implantes intra-vítreos	65
4.4.2.1. Não biodegradáveis	65
4.4.2.2. Biodegradáveis	69
5. Conclusão	73
Referências	75

Índice de Figuras

Figura 1 - Apresentação esquemática da estrutura ocular	14
Figura 2 – Constituição da barreira corneal e da camada de fluído lacrimal	22
Figura 3 – Representação gráfica da eliminação de fármacos no olho de um coelho albino	23
Figura 4 – Representação da interacção de uma emulsão óleo em água com o fluido lacrimal	30
Figura 5 – Estrutura de um lipossoma unilamelar com representação de fármacos hidrófilos e hidrofóbicos.....	31
Figura 6 – Estrutura de um niossoma com representação de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos.....	33
Figura 7 – Representação da concentração de timolol disponível em função do tempo quando usado em solução ou em sistemas contendo niossomas	35
Figura 8 – Estrutura de um cubossoma contendo fármacos hidrofílico e hidrofóbico....	35
Figura 9 – Representação esquemática de uma nanomicela normal (A) e de uma nanomicela reversa (B)	36
Figura 10 - Representação gráfica da concentração de dexametasona no humor aquoso depois da administração tópica ocular em coelhos sob a forma de solução e em micelas de PHEA-PEG-C16	37
Figura 11 – Representação gráfica da concentração de tobramicina presente no humor aquoso após administração ocular tópica em solução e em NLS	38
Figura 12 – Representação gráfica da penetração de flurbiprofeno na córnea após a administração ocular tópica em solução e em NCL	39
Figura 13 – Estrutura das nanoesferas e nanocápsulas	41
Figura 14 – Representação da libertação de fármacos através de sistemas poliméricos	42
Figura 15 – Representação gráfica do perfil de libertação in vitro de esparfloxacina veiculada por nanopartículas e numa formulação comercial da solução	42
Figura 16 – Estrutura de um dendrímero com grupos funcionais à superfície	43
Figura 17 – Concentração de gatifloxacina em diferentes tecidos/zonas do olho após administração tópica ocular da solução oftálmica Zymar® e quando veiculada por dendrímeros (DPT-GFX).....	44
Figura 18 – Representação esquemática do tempo de permanência de fármaco quando aplicado em gotas e incorporado em lentes de contacto	45

Figura 19 – Diferentes estratégias para administração de fármacos através de lentes de contacto	45
Figura 20 – Representação esquemática de um hidrogel pHEMA-co-GMA com ciclodextrinas β	48
Figura 21 – Representação esquemática de lente de contacto contendo nanopartículas dispersas	48
Figura 22 – Representação esquemática da síntese de polímeros moleculares impressos	50
Figura 23 – Classificação dos implantes de acordo com a solubilidade	51
Figura 24 – Representação esquemática de um implante oftálmico insolúvel controlado por difusão	52
Figura 25 – Ocusert®	53
Figura 26 – Representação de um tampão nasolacrimal no canal nasolacrimal inferior	55
Figura 27 – Representação de alguns tipos de tampão do canal nasolacrimal	56
Figura 28 – Representação das vias de administração de fármacos perioculares.	57
Figura 29 – Representação esquemática de carboplatina incorporada no dendrímero de PAMAM	59
Figura 30 – Representação gráfica da taxa cumulativa de libertação in vitro da HBPM encapsulada em lipossomas vs tempo de libertação	61
Figura 31 – Representação de alguns sistemas de administração de fármacos pela via intra-vítrea	62
Figura 32 – Representação gráfica da concentração vítrea de ciclosporina	63
Figura 33 – Representação gráfica da concentração de dexametasona administrada pela via intra-vítrea em solução e encapsulada em nanopartículas	65
Figura 34 – Implante intra-vítreo Vitrasert®	66
Figura 35 – Representação esquemática da estrutura do implante Retisert®	67
Figura 36 – Iluvien®	68
Figura 37 – I-vation®	69
Figura 38 – Ozurdex®	71

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Características e tratamento das conjuntivites alérgica, viral e bacteriana....	15
Tabela 2 – Características das blefarites anterior e posterior	16
Tabela 3 – Características,microorganismos e tratamento da queratite bacteriana e viral	16
Tabela 4 – Características de vários tipos de Edema Macular	18
Tabela 5 – Fármacos aprovados que contêm ciclodextrinas e se encontram disponíveis no mercado	29
Tabela 6 – Tamanho das diferentes categorias de lipossomas	32
Tabela 7 – Tensioactivos não iónicos que podem fazer parte da estrutura dos niossomas	34
Tabela 8 – Constituição e vantagens de nanoestruturas carregadas com lípidos (NCL) .	39
Tabela 9 – Exemplos de polímeros e proteínas que podem fazer parte da constituição de nanopartículas	40
Tabela 10 - Fármacos veiculados por nanopartículas.....	41

Lista de Abreviaturas

AAO - Academia Americana de Oftalmologia

AINE – Anti-inflamatório não esteróide

APV - Ácido Polivinílico

AVE - Acetato de Vinilo Etileno

CD - Ciclodextrina

CMV – Citomegalovírus

DPTs - Dendrímeros poliguanidilados translocados

EM - Edema Macular

EMC - Edema Macular Cistóide

EMD - Edema Macular Diabético

FDA - Food and Drug Administration

GUVs - Vesículas gigantes unilamelares

HBPM - Heparina de Baixo Peso Molecular

HEMA - Hidroxietilmetacrilato

HPMC – Hidroxipropilmetil celulose

LUVs - Vesículas grandes unilamelares

MLVs - Vesículas multilamelares

PAMAM - Poli(amido amina)

PHEA-PEG-C16 – Copolímero de polihidroxietilaspirtamida com cadeias laterais de poliethileno glicol e hexadecilamina

PIV – Péptido Intestinal Vasoactivo

PLA - Poli(di-láctido)

PLGA – Poli(di-lactido-co-glicolido)

NCL - Nanoestruturas carregadas com lípidos

NLS - Nanopartículas lipídicas sólidas

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SUVs - Vesículas pequenas unilamelares

Resumo

O tratamento de doenças oculares tem sido um grande desafio para a tecnologia, devido à dificuldade que os fármacos muitas vezes apresentam em chegar ao local terapêutico. A administração de colírios conduz a uma baixa biodisponibilidade devido às barreiras anatómicas e dinâmicas características do olho e à rápida eliminação do fármaco da zona pré-corneal, enquanto os fármacos administrados por via sistêmica podem acarretar efeitos secundários devido às altas concentrações necessárias para conseguirem atingir o segmento posterior do olho. Outras vias, como a periocular ou intra-vítrea, são invasivas e podem acarretar riscos acrescidos em determinadas situações. Com o intuito de manter concentrações terapêuticas adequadas, aumentando a eficiência dos tratamentos e, minimizando potenciais riscos e os efeitos secundários e o desconforto do paciente, estão a ser estudadas formas de libertação prolongada. Esta monografia tem como objectivo expor os sistemas de libertação prolongada para terapêutica ocular, que já se encontram no mercado e os que ainda estão em desenvolvimento, abordando as vantagens e complicações que cada um pode conter.

Palavras chave: Libertação controlada; Fármacos oculares; Vias de administração; Sistemas inovadores de libertação prolongada.

Abstract

The treatment of ocular diseases has been a major challenge for the technology due to the difficulty that drugs generally have to reach the therapeutic site. The administration of eye drops leads to a low bioavailability due to anatomical and dynamic barriers characteristics of the eye and also the rapid elimination of the drug from the precorneal area, while drugs administered via systemic can cause side effects due to high concentrations necessary to achieve the eye posterior segment. Other routes, like periocular or intra-vitrea are invasive and may origin greater risks in certain situations. In order to maintain appropriate therapeutic concentrations, increasing the treatments efficiency and minimizing potencial side effects and patient discomfort, forms of extended release are being studied. This monograph aims to expose the prolonged delivery systems for ocular therapeutics, which are already on the market and those that are still in development, addressing the advantages and complications of each one.

Keywords: Controlled release; Ocular drugs; Routes of administration; Innovative extended release systems

1. Introdução

O olho é uma estrutura muito complexa que apresenta diversas barreiras. Estas barreiras oculares, estáticas e dinâmicas, oferecem resistência à entrada de substâncias estranhas, onde se incluem, os microorganismos e os fármacos administrados para a terapêutica ocular (Ghate & Edelhauser, 2006; Ueta & Kinoshita, 2012).

Nas últimas décadas a terapêutica ocular com fármacos tem constituído um desafio para a tecnologia, tendo-se verificado avanços significativos ao nível da entrega de fármacos oculares.

Actualmente a grande maioria de fármacos oftálmicos utilizados são apresentados na forma de soluções e suspensões. No entanto, as formulações convencionais, geralmente apresentam uma baixa biodisponibilidade ocular, devido ao lacrimejamento constante, à absorção sistémica, drenagem nasolacrimal, degradações metabólicas e impermeabilidade das estruturas oculares. Como consequência destas limitações anatómicas e fisiológicas a fracção de fármaco que penetra a córnea e atinge o tecido intra-ocular é muito baixa (cerca de 1-7%). Para se conseguir os efeitos terapêuticos desejados é necessário administrar o fármaco com bastante frequência e em concentrações muito altas, o que origina flutuações nas doses terapêuticas e efeitos secundários decorrentes da drenagem nasolacrimal (Schwartz & Calvert, 1990; Akahane, Kato, & Takayama, 1993; Lomaestro, 2000).

Para aumentar a biodisponibilidade e diminuir os efeitos secundários associados à administração tópica dos fármacos oculares, o fármaco terá de ser retido mais tempo na zona pré-corneal. Para tal, foram desenvolvidas novas formulações que envolvem a utilização de geles que promovem uma maior viscosidade e portanto um maior tempo de retenção, pró-fármacos que aumentam a penetração, ciclodextrinas, nanotransportadores à base de lípidos, nanopartículas ou dendrímeros. Foram também desenvolvidos sistemas de veiculação baseados em lentes de contacto, implantes oftálmicos e tampões do canal nasolacrimal (Lee, Hughes, & Robinson, 2009).

Apesar da via tópica ser a via de eleição dos pacientes, muitas vezes é inviável fazer a terapêutica para o segmento posterior do olho por esta via, pois o fármaco não consegue atingir esse segmento, sendo necessário procurar outras alternativas, como é o caso da via sistémica, periocular e intra-vítrea (Bourlais et al., 1998; Gulsen & Chauhan, 2004; Lee et al., 2009).

A via sistémica é uma alternativa não invasiva. No entanto, para que se consiga atingir o efeito terapêutico desejado é necessário administrar concentrações de fármaco

muito elevadas para que este consiga passar a barreira hemato-aquosa, podendo deste modo, causar efeitos adversos no paciente (Geroski & Edelhauser, 2000). Esses efeitos secundários incluem problemas toxicológicos a nível do fígado, rim, sistema nervoso e coração (Schwartz & Calvert, 1990; Akahane, Kato, & Takayama, 1993; Guzman-Aranguéz, Colligris, & Pintor, 2013).

A via periocular consegue evitar a passagem do fármaco através das primeiras barreiras, a conjuntiva e a córnea. Contudo, ainda implica a ultrapassagem de algumas barreiras dinâmicas, estáticas e metabólicas que dificultam a sua passagem para o segmento posterior do olho. Sendo assim, as moléculas de maior tamanho ficam retidas mais tempo no saco subconjuntival e conseguindo-se obter uma libertação prolongada, enquanto as de menor tamanho são eliminadas mais rapidamente para a circulação sistémica (Demetriades et al., 2008; Nomoto et al., 2009). Para superar esta limitação e ser possível atingir uma libertação controlada de fármaco por semanas e até mesmo meses, houve necessidade de se recorrer às nanotecnologias (Kompella, Amrite, Pacha, & Durazo, 2013; Lavik, Kuehn, & Kwon, 2011).

Relativamente à via intravítrea, apesar do fármaco atingir os tecidos alvo, é rapidamente eliminado do local de administração, sendo assim necessário desenvolver sistemas que aumentem o tempo de retenção do fármaco no local da lesão, de modo a diminuir a frequência de administração. Com efeito, apesar desta via ser bastante utilizada pelos médicos oftalmologistas, acarreta algumas complicações devido à administração recorrente, podendo provocar endoftalmite, hemorragias e deslocamento da retina (Jager Rama, Aiello Lloyd Paul, Patel Samir, 2004; Bochot & Fattal, 2012; Kim, Chiang, Wu, & Prausnitz, 2014).

A libertação controlada de fármacos em terapia ocular pode ser associada a quaisquer das vias de administração anteriormente referidas e reveste-se de inúmeras vantagens, conforme é reconhecido por Kuno & Fujii (2011), Mishra, Bagui, Tamboli, & Mitra (2011) e Patel (2013). Por exemplo: a acção local dos fármacos permite reduzir os efeitos secundários, as doses requeridas são inferiores, a eficácia e duração do efeito terapêutico é maior.

O principal objectivo deste trabalho é fazer uma revisão detalhada sobre os principais métodos de tratamento farmacológico oculares, dando especial ênfase àqueles que envolvem libertação controlada de fármacos.

2. Aspectos gerais sobre a Anatomia e Fisiologia do Olho

O olho é o órgão do nosso corpo responsável pela visão. O globo ocular de um adulto tem uma forma esférica assimétrica de maior comprimento longitudinal que transversal, sendo as suas medidas aproximadas de 24/25 mm e 24 mm respectivamente e o seu volume aproximadamente de 6,5 cm³ (Kolb, 2005).

O globo ocular apresenta um segmento anterior e outro posterior que se encontram divididos em três camadas (externa, intermédia e interna). O segmento anterior é o que apresenta uma menor porção, correspondendo a 1/3 do globo ocular, este é constituído pela córnea, conjuntiva, humor aquoso, íris, corpo ciliar e lente, enquanto, o segmento posterior é formado pela esclerótica, coróide, retina, nervo óptico e humor vítreo e ocupa a restante porção do globo ocular. Entre os dois segmentos encontra-se uma estrutura responsável pela refração da luz que entra no olho, denominada de lente ou cristalino (Kolb, 2005; Kim et al., 2014) (Figura 1).

A camada mais externa, também denominada de túnica fibrosa, é constituída pela esclerótica e pela córnea. A esclerótica é uma esfera oca que ocupa $\frac{3}{4}$ do volume do globo ocular e representa a parte branca do olho que devido à sua consistência firme mantém a forma do olho (Seeley, Stephens, & Tate, 2008; Santos et al., 2011). A córnea é uma barreira de protecção do olho que tem como função transmitir e refractar a luz, desempenhando também um papel de barreira mecânica, protegendo o olho das agressões de substâncias exógenas. Situa-se no segmento anterior da túnica fibrosa e é uma estrutura avascular (Seeley et al., 2008; Santos et al., 2011; Kim et al., 2014).

A túnica vascular, ou camada média, é formada por três estruturas, nomeadamente: coróide, corpo ciliar e íris. A coróide é relativamente fina e situa-se entre a esclerótica e a retina e é extremamente vascularizada e pigmentada. O corpo ciliar encontra-se na zona anterior da coróide, acompanha a coróideia e na sua zona de circunferência maior é o local onde se insere a íris. É formado na zona mais externa pela coroa ciliar e mais internamente por processos ciliares. A íris é a zona pigmentada do olho, esta pigmentação é variável consoante a genética de cada indivíduo e regula a quantidade de luz recebida através da regulação da dilatação da pupila. Situa-se na porção mais interna da coróide e é bastante irrigada (Seeley et al., 2008; Santos et al., 2011).

A estrutura mais interna do globo ocular é a retina, que é a parte sensorial do olho. Esta transforma a luz captada pelo globo ocular em imagem, através da conversão da luz em impulso nervoso (Santos et al., 2011).

O cristalino é uma lente transparente biconvexa, sendo que a sua maior convexidade se manifesta na face posterior. Esta estrutura localiza-se atrás da pupila e devido à sua particular elasticidade têm a função de focar as imagens recebidas pelo globo ocular (Seeley et al., 2008; Santos et al., 2011).

Como descrito anteriormente o olho é dividido em segmento anterior e posterior, contudo também o segmento anterior se encontra dividido em câmara anterior e câmara posterior. A câmara anterior, que é delimitada anteriormente pela face interior da córnea e a posteriormente pela face mais externa da íris, encontra-se preenchida com humor aquoso. Este é responsável pela manutenção da pressão intra-ocular, pela refração da luz e fornece ainda nutrientes às estruturas do segmento anterior que não são vascularizadas (Seeley et al., 2008; Santos et al., 2011).

Corpo vítreo encontra-se entre o cristalino e a retina e é constituído na sua maioria (99%) por água, a restante porção forma-se por fibras de colagénio e por ácido hialurónico que concedem uma forma gelatinosa devido à coesão dos seus constituintes (Chang, 2010). Para além de suportar algumas estruturas e ser um reservatório de nutrientes o corpo vítreo funciona como uma barreira entre o segmento anterior e o segmento posterior do olho (Chang, 2010; Kuno & Fujii, 2011).

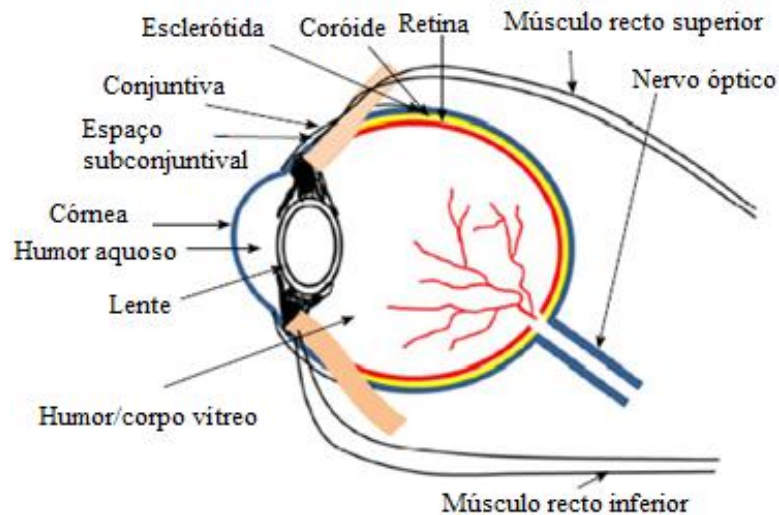


Figura 1 - Apresentação esquemática da estrutura ocular (adaptado Patel, 2013)

3. Patologias Oculares

Existem diversas patologias oculares passíveis de serem tratadas com recurso a fármacos. Em seguida descrevem-se sumariamente algumas das mais correntes.

3.1. Conjuntivite

A conjuntivite é uma inflamação da conjuntiva e pode ter três tipos de etiologia: alérgica, viral ou bacteriana (Sheikh & Hurwitz, 2009; Bilkhu, Wolffsohn, & Naroo, 2012), conforme se apresenta na Tabela 1.

Tabela 1 – Características e tratamento das conjuntivites alérgica, viral e bacteriana (Bielory, 2008; Senaratne & Gilbert, 2009; Sheikh & Hurwitz, 2009; Bilkhu et al., 2012; Infarmed, 2013)

Conjuntivite			
		Manifestações Clínicas	Tratamento
Alérgica	Sazonal ou perene, consoante a duração dos seus sintomas	Eritema ocular, prurido, epífora, edema da pálpebra e inchaço da conjuntiva	Anti-histamínicos orais e tópicos, estabilizadores dos mastócitos, anti-inflamatórios não esteróides (AINES), corticosteróides e vasoconstritores (últimos não são recomendados pois apesar de terem um início de acção rápido a nível da redução do eritema, podem causar hiperémia rebound)
Viral	Únicas que são infecciosas; Difíceis de distinguir entre si	- Auto-limitativa - Muito contagiosas - Eritema, sensação de corpo estranho, corrimento ocular aquoso, fotofobia e edema da pálpebra	- Geralmente reverte espontaneamente, sendo que o tratamento é meramente sintomático (aplicação de compressas frias e lágrimas artificiais) - Nalguns casos pode ser necessária a aplicação de fármacos antivirais tópicos (ex: pomada aciclovir utilizada nas infecções oculares por herpes simplex)
Bacteriana		- Auto-limitativa - Corrimento ocular mucopurulento (é o que a distingue da viral) - Irritação ocular e sensação de corpo estranho	Antibióticos de largo espectro têm revelado bons resultados, pois aceleram o tratamento da patologia auto-limitativa (Ex: Cloranfenicol)

3.2. Blefarite

A blefarite consiste na inflamação das pálpebras e é uma doença crónica de difícil controlo e erradicação (Lemp & Nichols, 2009; Pflugfelder, Karpecki, & Perez, 2014).

Segundo a Academia Americana de Oftalmologia (AAO), a blefarite é classificada segundo o local onde se encontra a infecção. Deste modo podemos dividi-la em blefarite anterior, onde se diferenciam a blefarite estafilocócica e a blefarite seborreica, e em blefarite posterior (citado por Pflugfelder et al., 2014) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características das blefarites anterior e posterior (Suzuki, Mitsuishi, Sano, Yokoi, & Kinoshita, 2005; Lemp & Nichols, 2009; Pflugfelder et al., 2014)

Blefarite		
Anterior		Posterior
Estafilocócica	Seborreica	
<ul style="list-style-type: none"> - Única que apresenta perda dos cílios - Ulceração das pálpebras (casos graves) - Cicatrizes nas pálpebras - Hordéolo - Alterações da córnea: erosões, infiltrações, cicatrizes, desorganização dos cílios e neovascularização 	<ul style="list-style-type: none"> - Podem manifestar também dermatite seborreica e depósitos de gordura nas pálpebras - Leve hiperemiaconjuntival - Erosões epiteliais punctiformes inferiores - Alterações da córnea semelhantes às descritas para a blefarite estafilocócica (raramente) 	<ul style="list-style-type: none"> - Associada a rosácea - Exposição de vasos sanguíneos dilatados - Talangectasias - Secreções lipídicas diminuídas Casos mais graves: <ul style="list-style-type: none"> - Desorganização das pestanas - Cicatrizes na pálpebra - Alterações na córnea

À exceção das blefarites infecciosas em que é necessário a aplicação de antibiótico (ex: cloranfenicol), o tratamento das blefarites é geralmente sintomático, fazendo-se a aplicação de compressas quentes durante 15 – 20 minutos para remover as crostas e desobstruir o canal de secreção. Quando o seu aparecimento é derivado de outras patologias, estas devem ser tratadas (Simón, n.d.).

3.3. Queratite

A queratite é uma patologia ocular bastante frequente, que consiste numa inflamação da córnea. Esta patologia ocorre, principalmente, devido à acção de bactérias e vírus (Tabela 3), muitas vezes introduzidas pelo uso de lentes de contacto ou resultantes de traumas oculares (Keay et al., 2006; Mueller & McStay, 2008).

Tabela 3 – Características, microorganismos e tratamento da queratite bacteriana e viral (Mueller & McStay, 2008; The Eye M-D. Association, 2011)

Queratite		
	Bacteriana	Viral
Principais microorganismos presentes	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Corynebacterium spp</i>	Herpes simplex (HSV-1 e HSV-2) Varicela Zoster (VZV) Epstein-Barr (EBV) Citomegalovírus (CMV)
Tratamento	A antibioterapia irá ser administrada consoante o agente causador da doença (ex: no caso de ser causada por <i>Staphylococcus</i> ácido fusídico é uma opção de tratamento)	Tratamento sintomático - Lágrimas artificiais - Compressas frias - Associações de anti-histamínicos com vasodilatadores (casos graves de prurido) Anti-víricos dependendo do agente em causa. (ex: ganciclovir está indicado para infecção por Herpes simplex)
Manifestações clínicas	Dor ocular; Lacrimejo; Fotofobia; Diminuição da visão	

O diagnóstico precoce é extremamente importante para evitar a diminuição ou mesmo a perda da visão, devido à formação de úlceras oculares, necrose e cicatrização. Quanto mais tarde for realizado o diagnóstico maior irá ser o risco de perfuração da córnea (Titiyal et al., 2006; Mueller & McStay, 2008; Sharma, Sachdev, Jhanji, Titiyal, & Vajpayee, 2010).

3.4. Glaucoma

Segundo Weinreb & Khaw (2002), o glaucoma é uma “degeneração lenta e progressiva das células ganglionares da retina e dos seus axónios” que se não forem detectados atempadamente originam a perda de visão. Esta patologia é a segunda causa de perda de visão a nível mundial (Resnikoff et al., 2004). Apesar da etiologia do glaucoma ainda não estar bem esclarecida, sabe-se que a pressão intra-ocular elevada é um dos factores de risco para o desenvolvimento da doença. O glaucoma de ângulo aberto é a forma mais frequente de glaucoma, que por ser assintomático, vai evoluindo de forma silenciosa, fazendo com que o indivíduo perca a visão periférica. Se não for tratado chega a originar perda total da visão. O glaucoma é uma doença crónica habitualmente bilateral mas nalguns casos pode ser assimétrica (Weinreb & Khaw, 2002).

O tratamento do glaucoma não devolve a visão que já foi perdida mas impede a progressão da doença. Existem várias formas de tratamento tais como a trabeculoplastia a laser, a cirurgia convencional e a aplicação de colírios. A escolha do tratamento deve ser feita de acordo com as características individuais de cada doente. Actualmente existe um número muito vasto de fármacos utilizados para a terapêutica do glaucoma que podem ser usados de forma isolada ou em associação. Os grupos de fármacos disponíveis são os betabloqueadores, simpaticomiméticos, inibidores da anidrase carbónica, prostaglandinas e parassimpaticomiméticos. Contudo, a terapêutica deve iniciar-se em monoterapia em casos em que a pressão intra-ocular se mantenha acima dos 26 mmHg (Betinjane et al., 2005).

3.5. Edema macular (EM)

O EM é originado por uma aglomeração de proteínas e água a nível da mácula, o que proporciona um défice na acuidade visual. Esta patologia pode derivar de complicações de outras doenças (“Edema da Mácula,” 2014). Na Tabela 4 descrevem-se de uma forma sumária as características das formas mais comuns de EM.

Tabela 4 – Características de vários tipos de EM (Gass, Agarwal, Lavina, & Tawansy, 2003; Congdon et al., 2004; Grossniklaus & Green, 2004; Kang, Park, & Ham, 2004; Klein et al., 2007; Rotsos & Moschos, 2008; Bhagat, Grigorian, Tutela, & Zarbin, 2009; Paranhos, Costa, Meirelles, & Simões, 2013; Caiado, 2014)

Edema Macular	
Diabético (EMD)	<p>Manifestação comum da retinopatia diabética que provoca a perda de visão central;</p> <p><u>Difuso ou focal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - O focal expressa menor espessamento macular, melhor acuidade visual e a severidade da retinopatia que o origina é menos grave; - Distinção difícil (características semelhantes). <p>Tratamento: Inibidores da proteína VEGF (ranibizumabe) que é a proteína responsável pela dilatação dos vasos sanguíneos na presença excessiva de glicose</p>
Relacionado com a idade (EMRI)	<ul style="list-style-type: none"> - Principal causa de perda de visão em indivíduos com mais de 50 anos; - Inicialmente assintomática, no entanto, com a evolução acarreta graves disfunções a nível da visão central, devido a alterações degenerativas que envolvem a retina, o epitélio pigmentar e a membrana de Brunch; <p><u>Não exsudativo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Diminuição das funções das células do epitélio pigmentar da retina proporciona a formação de depósitos anormais na mácula e atrofia progressiva dos fotorreceptores, que conseqüentemente originam a perda de visão; <p><u>Exsudativo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Perda de integridade da membrana de Brunch e aparecimento do processo de neovascularização coroidal (crescimento de complexos neovasculares da coróide nos espaços epiteliais e subretinianos). Os vasos resultantes deste processo são frágeis e promovem o surgimento de hemorragias, que originam edema que compromete a integridade da retina, mácula e fóvea, desenvolvendo uma cicatriz fibrovascular que envolve a mácula e prejudica a visão. <p>Tratamento: Corticosteróides (ex: triamcinolona) e Inibidores da VEGF (ranibizumabe)</p>
Cistóide (EMC)	<ul style="list-style-type: none"> - Formação de quistos na região da retina; - Manifestação secundária de outras patologias oculares: inflamação intra-ocular, oclusão central ou de uma veia da retina, retinopatia diabética e mais frequentemente resultantes de inflamações após cirurgia a cataratas; - <u>Angiográfica</u> (mais comum): doente não apresenta perda de visão; - <u>Clínica</u>: doente apresenta perda de visão. <p>Tratamento: AINE (ex: diclofenac), Corticosteróides (ex: prednisolona e triamcinolona) e Inibidores da anidrase carbónica (ex: acetazolamida)</p>

3.6. Retinite causada por Citomegalovírus (CMV)

A retinite causada pelo CMV é uma infecção oportunista com maior prevalência nos doentes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). No entanto, nos países ocidentais a incidência desta patologia tem vindo a diminuir devido à introdução da terapêutica anti-retroviral altamente activa, no entanto esta infecção não está extinta (Rodrigues et al., 2009).

Esta infecção acarreta manifestações bastante variáveis tais como: diminuição da acuidade visual, deslocamento da retina, alterações do campo visual, lesões na mácula e no nervo óptico e ainda lesões assintomáticas com comprometimento de áreas periféricas à retina. O tratamento desta infecção através da aplicação de antivirais (ganciclovir) é de extrema importância pois apresenta-se como a maior causa de perda

de visão de indivíduos com SIDA (Kempen, Jabs, Dunn, West, & Tonascia, 2001; Rodrigues et al., 2009).

3.7.Uveíte

A uveíte é uma inflamação da úvea que é constituída pela íris, corpo ciliar e coróide, sendo que, actualmente, inflamações na retina, nervo óptico e corpo vítreo também sejam consideradas uveítes. A causa desta inflamação ocular ainda não é totalmente conhecida mas sabe-se que as infecções, lesões e doenças auto-imunes são um grande factor predisponente. Os indivíduos que apresentam esta patologia podem apresentar vermelhidão ocular, dor, fotossensibilidade, visão turva e pontos flutuantes no campo de visão. É de extrema importância que o diagnóstico e o tratamento desta inflamação sejam efectuados o mais precocemente possível, devido ao facto da inflamação, quando em estado grave, poder levar à perda de visão. O tratamento da uveíte pode ser realizado com a aplicação individual de corticosteróides ou em associação com antibióticos ou antivirais (Rathinam & Babu, 2013; Sanfil Medicina, 2014).

3.8.Xeroftalmia

A xeroftalmia é uma condição multifactorial que se caracteriza pela deficiência ou incapacidade do sistema ocular produzir lágrimas de forma a manter a lubrificação ocular. Esta disfunção é uma das maiores causas de morbilidade ocular abrangendo 15-25% dos indivíduos com mais de 65 anos e 6% dos indivíduos entre os 40 e os 65 anos. A xeroftalmia pode resultar em desconforto ocular, distúrbios visuais e danos irreversíveis da superfície ocular. Para atenuar estas manifestações da doença o paciente recorre muitas vezes à aplicação de lágrimas artificiais e de gotas de ciclosporina (Bjerrum, 1997; Schein, Muñoz, Tielsch, Bandeen-Roche, & West, 1997; Knop, Knop, Millar, Obata, & Sullivan, 2011).

4. Tratamentos farmacológicos

4.1. Via sistêmica

A administração tópica de fármacos para o segmento posterior do olho constitui um grande desafio devido à complexa estrutura do órgão em questão. Para que o fármaco consiga alcançar o local desejado terá de passar por inúmeras barreiras, tais como a córnea, a conjuntiva e a esclerótica. Além disso, grande parte do fármaco não tem oportunidade de passar por estas barreiras pois é perdido através dos processos comuns que limitam a aplicação tópica, como é o caso do lacrimejar e da absorção sistêmica através dos vasos da conjuntiva (Elison, Clement, & Hill, 2010; Geroski & Edelhauser, 2000).

A via sistêmica é uma alternativa não invasiva às barreiras encontradas na via tópica que permite que o fármaco, administrado por via oral ou por via parentérica, consiga atingir o segmento posterior do olho. Contudo, para que consiga atingir quer o segmento anterior, quer o segmento posterior, as concentrações administradas têm de ser muito elevadas, para que passe a barreira hemato-aquosa e a barreira-hemato-retiniana. A barreira hemato-aquosa consiste num sistema muito complexo e selectivo que se situa no segmento anterior do olho, nomeadamente nos capilares do corpo ciliar e da íris, formando uma barreira física entre os vasos sanguíneos e o interior do olho (Cunha-vaz, 1992; Kaur, Smitha, Aggarwal, & Kapil, 2002; Freddo, 2013). Segundo Cunha-vaz (1992), a barreira hemato-aquosa “controla o fluxo entre o plasma e o humor aquoso através de ultrafiltração e secreção” e a barreira hemato-retiniana, tem como função fazer as “trocas entre o plasma e vítreo, através de mecanismos de difusão e transporte activo”. Tal, dificulta o transporte dos fármacos, especialmente os de carácter mais hidrofílico (Chang, 2010). Para além destas barreiras, comuns à via oral e parentérica, os fármacos administrados por via oral, sofrem também o efeito de primeira passagem pelo fígado (Lee, Simamora, Pinsuwan, & Yalkowsky, 2002).

As concentrações extremamente elevadas necessárias para ultrapassar as barreiras descritas e assim sendo, conseguir proporcionar o efeito terapêutico desejado podem causar efeitos adversos no paciente (Geroski & Edelhauser, 2000). Nesses efeitos, que variam segundo a janela terapêutica individual do fármaco e com a fisiopatologia do paciente, incluem-se problemas toxicológicos a nível do fígado, rim, sistema nervoso e coração (Schwartz & Calvert, 1990; Akahane et al., 1993; Guzman-Aranguez et al., 2013).

Os fármacos destinados à terapêutica ocular administrados por via oral e parentérica têm de ser avaliados quanto à sua segurança e toxicidade com bastante rigor (Gaudana, Ananthula, Parenky, & Mitra, 2010).

4.2. Via tópica

Os fármacos para patologias oculares são, na sua grande maioria, de aplicação tópica. Contudo, conforme foi referido anteriormente, a quantidade de fármaco que consegue passar pelas barreiras oculares é mínima (Kumar, Malviya, & Sharma, 2011; Cholkar, Patel, Vadlapudi, & Mitra, 2013). Deste modo, os fármacos utilizados neste tipo de formulações têm de ser altamente concentrados para garantir o seu efeito terapêutico (Mannermaa, Vellonen, & Urtili, 2006; Patel, 2013). As principais barreiras anatómicas que o fármaco encontra são a barreira hemato-aquosa, que limita a passagem para o segmento anterior, a barreira hemato-retiniana, que como já foi referido, interfere na distribuição para o segmento posterior do olho, e a córnea. Esta é constituída por três camadas (epitélio, estroma e endotélio) (Gaudana et al., 2010; Gan et al., 2013) (Figura 2) que apresentam diferentes polaridades e características entre elas, o que vai influenciar notavelmente a penetração do fármaco (Rojanasakul & Robinson, 1989; Chang, 2010). O epitélio apresenta células muito coesas entre si, o que origina uma diminuição da permeabilidade paracelular do fármaco administrado. Já o estroma é muito hidratado, constituindo uma barreira para os fármacos lipofílicos. O endotélio situa-se entre o estroma e o humor aquoso e apresenta uma disposição das células menos coesa que as do epitélio, permitindo assim a passagem de macromoléculas entre o humor aquoso e o estroma (Fischbarg, 2006).

Para além destas barreiras, a renovação constante do fluido lacrimal que origina a diluição do fármaco administrado e consequentemente vai baixar a biodisponibilidade deste, também se revela um entrave para a administração tópica (Kim et al., 2014). O fluido lacrimal, como se pode verificar através da Figura 2, é formado por três camadas: lipídica, aquosa e mucosa. A camada lipídica é a mais externa e tem como função impedir a evaporação da lágrima. A camada aquosa encontra-se em maior proporção e é responsável por manter a superfície ocular lisa e fornecer oxigénio para as células epiteliais da córnea. A camada mais interna, a mucosa, forma juntamente com a camada aquosa, um gel hidrofílico com propriedades viscoelásticas que facilita o movimento das pálpebras e protege os epitélios, eliminando corpos estranhos e patogénicos (Ludwig, 2005; Knop et al., 2011; Gan et al., 2013).

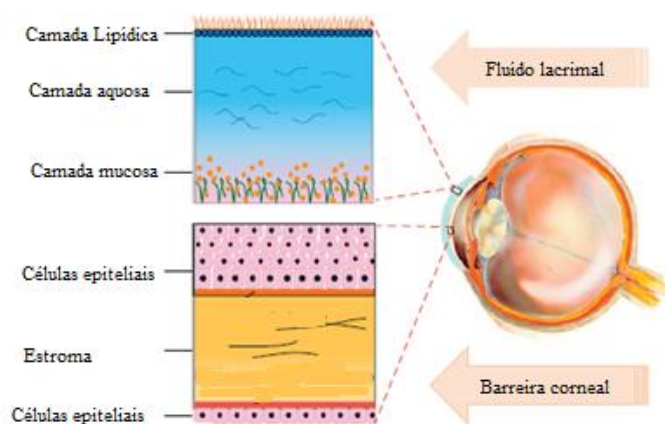


Figura 2 – Constituição da barreira corneal e da camada de fluido lacrimal (adaptado de Gan et al., 2013)

A absorção sistêmica é também um factor limitante para a distribuição intra-ocular de fármacos. A maior parte dos fármacos de baixo peso molecular são absorvidos sistemicamente em minutos, o que, para além de diminuir a biodisponibilidade ocular do fármaco, pode ainda causar efeitos secundários (Mindel, 1993; Urtti, 2006).

4.2.1. Métodos convencionais

4.2.1.1. Soluções

As formas farmacêuticas oculares mais comuns são as soluções, que representam cerca de 90 % dos fármacos administrados pela via tópica ocular. São muito utilizadas para tratamentos do segmento anterior do olho. A sua preferência baseia-se no facto de serem um método pouco dispendioso, não invasivo, poderem ser auto-administradas e possuírem o fármaco disponível no acto de administração (Jung Jung & Chauhan, 2012; Patel, 2013). Ainda assim, proporcionam uma baixa biodisponibilidade do fármaco, devido à constante renovação do fluído lacrimal, à drenagem nasolacrimal, ao pestanejar e às barreiras oculares que dificultam a absorção do fármaco, pelo que são consideradas formas farmacêuticas pouco eficientes. Dado que o fármaco não permanece mais do que 2 ou 3 minutos em contacto com a zona pré-córnea, a quantidade de fármaco que poderá atingir as camadas mais profundas do globo ocular é em geral inferior a 5% do fármaco administrado (Gaudana, Jwala, Boddu, & Mitra, 2009; Gaudana et al., 2010; Jung Jung & Chauhan, 2012).

Nem todos os fármacos que conseguem entrar em contacto com a córnea são absorvidos. Estes têm de conseguir penetrar esta barreira e passar a conjuntiva, que é uma membrana de tecido fino, flexível, com células epiteliais pouco coesas e altamente

vascularizada, o que facilita a entrada dos fármacos na circulação sistêmica, diminuindo desta forma a biodisponibilidade ocular do fármaco administrado. Esta membrana cobre cerca de 80% da superfície ocular, revestindo a parte interna das pálpebras, a superfície da córnea que se encontra exposta e a parte posterior da pálpebra (Dartt, 2002; Chang, 2010).

No momento em que um colírio é administrado é fornecida uma concentração de fármaco extremamente elevada, mas essa concentração é rapidamente reduzida pelos motivos descritos anteriormente, tal como se pode verificar na Figura 3. Num colírio a cinética de libertação do fármaco é de primeira ordem, o que torna necessário o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas (Patel, 2013).

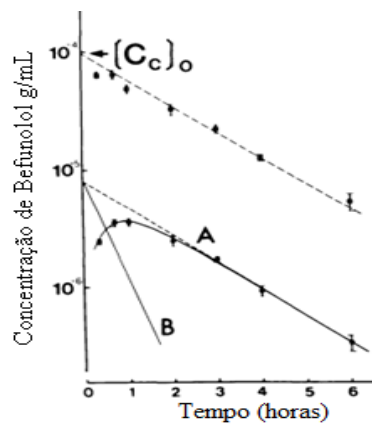


Figura 3 – Representação gráfica da eliminação de fármacos no olho de um coelho albino. A curva superior evidência a concentração de fármaco na córnea e a inferior refere-se à concentração de fármaco na câmara anterior (adaptado de Mishima, 1981).

4.2.1.2. Emulsões

As emulsões são formas farmacêuticas que têm o intuito de melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade dos fármacos. São sistemas muito instáveis mas podem ser estabilizadas com a adição de emulgentes que lhe diminuem a tensão interfacial. As emulsões podem ser de dois tipos; óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O). No entanto tem-se verificado que as emulsões O/A são mais adequadas à administração ocular pois causam menor irritação e têm melhor tolerância (Tamilvanan, 2004; Patel, 2013). Estas emulsões (O/A) têm sido muito utilizadas como substituto das lágrimas em indivíduos com xerofthalmia e para veicular princípios activos (Tamilvanan, 2004; Tamilvanan & Benita, 2004; Liang et al., 2008). Este tipo de emulsões podem ainda ser carregadas com compostos de amónia que, sendo agentes catiónicos, fazem

com que haja uma diferença de cargas entre a emulsão e a superfície ocular. Desta forma, a carga positiva da emulsão atrai a carga negativa da superfície ocular, mais concretamente da córnea e da conjuntiva, aumentando o tempo de residência do fármaco e conseqüentemente a biodisponibilidade do mesmo (Tamilvanan, 2004; Tamilvanan & Benita, 2004). Apesar de este método trazer vantagens à administração tópica de fármacos oculares, a adição de agentes catiónicos em elevadas concentrações poderá originar alguns efeitos tóxicos nos tecidos oculares (Liang et al., 2008).

Um estudo realizado por Shen et al. (2011) em coelhos albinos demonstrou que a administração da emulsão de flurbiprofeno, um AINE utilizado em situações de miose e no controlo de reacções inflamatórias, em razões variáveis de óleo de rícino e tween 80, é capaz de fornecer maiores quantidades do fármaco em questão para o humor vítreo do que as soluções.

Para além do flurbiprofeno, outros fármacos foram estudados em coelhos, como é o caso de derivados de prednisolona, corticosteróide utilizado no caso de processos alérgicos e inflamatórios, tendo-se observado uma boa entrega no segmento anterior e uma pequena quantidade no segmento posterior (Tajika, Isowaki, & Sakaki, 2011).

Segundo Shell (1984), num estudo em que se emulsionou pilocarpina (fármaco administrado em indivíduos com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular), pode constatar-se que 80% do fármaco em emulsão foi libertado num período de 6 horas, enquanto em solução tal demorou apenas uma hora. Este sistema de libertação controlada do fármaco permitiu ao doente diminuir a frequência de administrações, o que faz com que a adesão terapêutica aumente, conseguindo-se melhores resultados terapêuticos.

Alguns fármacos veiculados por emulsões encontram-se disponíveis nos Estados Unidos, tais como Restasis™, que consiste numa emulsão oftálmica de ciclosporina a 0,05% e que aumenta a capacidade do olho produzir lágrimas em indivíduos que apresentam xeroftalmia (Byun et al., 2011; Patel, 2013). Outra emulsão ocular disponível é o Refresh Endura®, actualmente denominado de Optive®, que é também administrado em indivíduos com xeroftalmia com o intuito de aliviar os sintomas desta patologia ocular, fazendo o papel de lágrimas artificiais (Patel, 2013; Moshirfar et al., 2014). Azasite® foi a primeira formulação de azitromicina comercializada para conjuntivite alérgica. Este fármaco ocular foi aprovado no ano de 2007 e tem eficácia contra bactérias gram positivas, gram negativas e atípicas. Além disso, tem eficácia estudada para conjuntivite bacteriana e blefarite em adultos e crianças, verificando-se

um aumento da estabilidade química e do tempo de residência do fármaco na zona pré-corneal, relativamente às soluções utilizadas para o mesmo fim, o que lhe vai permitir uma maior absorção e conseqüentemente um maior efeito terapêutico (Liu, Lin, & Tang, 2009; Opitz & Harthan, 2012; Patel, 2013).

4.2.1.3.Suspensões

Uma suspensão consiste numa dispersão de um fármaco pouco solúvel dividido em pequenas partículas que se encontram suspensas numa solução saturada. A estabilização da suspensão faz-se por adição de agentes suspensores e de agentes dispersantes. As partículas em suspensão têm um tempo de retenção na zona pré-corneal aumentado, logo, vão aumentar a biodisponibilidade dos fármacos que fazem parte da sua formulação. No entanto, este continua a sofrer drenagem para os canais nasolacrimais, tornando-se necessário manipular o tamanho das partículas em suspensão para garantir o aumento da biodisponibilidade do fármaco, pois quanto maior o fármaco mais tempo irá ficar retido na zona pré-corneal (Rajasekaran, Kumaran, Preetha, & Karthika, 2010; Kumar et al., 2011; Patel, 2013).

O Tobradex® é um exemplo de suspensão oftálmica comercializada a nível mundial, que consiste numa combinação de antibiótico com corticosteróide, nomeadamente tobramicina 0,3 % e dexametasona 0,1% respectivamente. Embora não seja recomendado o uso deste tipo de associações, esta forma farmacêutica com propriedades anti-bacterianas e anti-inflamatórias, foi colocada no mercado com o intuito de tratar blefarites (Scoper et al., 2008; Kuno & Fujii, 2011; Infarmed, 2013).

A suspensão de brinzolamida a 1%, de nome comercial Azopt® encontra-se disponível no mercado em Portugal e tem como finalidade inibir a formação de humor aquoso, que conseqüentemente diminui a pressão intra-ocular, sendo usada em casos de hipertensão ocular e glaucoma primário de ângulo aberto. Contudo, apresenta alguns efeitos indesejáveis tais como visão turva e desconforto ocular (Iester, 2008).

Hiraoka, Daito, Okamoto, Kiuchi, & Oshika (2010) estudaram a dispersão de moléculas de fármaco de brinzolamida (inibidor da anidrase carbónica) e de timolol (bloqueador β), ambos redutores da secreção do humor aquoso e como tal indicados para baixar a pressão intra-ocular em indivíduos com glaucoma. Verificaram que o fármaco que apresentou uma maior dispersão de moléculas à superfície da córnea foi a suspensão de Brinzolamida.

4.2.1.4. Pomadas

Segundo Sasaki et al. (1999) as pomadas oftálmicas são misturas semi-sólidas às quais é adicionado um hidrocarboneto biocompatível (citado por Cholkar et al., 2013; Kumar et al., 2011). O ponto de fusão das pomadas oftálmicas deve ser semelhante à temperatura ocular (34° C). Assim, quando a pomada contacta com o olho vai dividir-se em pequenas gotas que vão permanecer por mais tempo na zona pré-corneal e conseqüentemente irão aumentar a biodisponibilidade do fármaco. As pomadas, são contudo formas farmacêuticas que podem acarretar algum desconforto, pois causam visão turva e por vezes podem provocar uma certa irritação. Devido às características desta formulação, são mais bem aceites quando a sua administração é feita ao deitar (Rathore, 2009; Kumar et al., 2011; Baranowski, Karolewicz, Gajda, & Pluta, 2014).

O Zovirax® é um exemplo de uma pomada oftálmica comercializada em Portugal e tem como princípio activo a molécula aciclovir que actua nas infecções causadas pelo vírus Herpes simplex (Infarmed, 2013).

4.2.2. Novos sistemas de libertação controlada

As formas farmacêuticas supracitadas têm bastantes limitações a nível da biodisponibilidade ocular do fármaco. As principais desvantagens dessas formas estão relacionadas com a rápida eliminação do fármaco da zona pré-corneal, drenagem através dos canais nasolacrimais que poderá representar o risco de aparecimento de reacções adversas, e a necessidade de administração frequente do fármaco, que poderá aumentar o risco de toxicidade e originar efeitos secundários. Refira-se ainda o facto de ser difícil controlar o tamanho da gota administrada, o que provocará uma dose incerta de fármaco e conseqüentemente um mau perfil terapêutico (Kushwaha, Saxena, & Rai, 2012). Este tipo de formulações acarreta ainda desconforto para o paciente pois pode proporcionar-lhe irritação ocular, vermelhidão e visão turva (Cholkar et al., 2013).

Para superar estas questões desenvolveram-se algumas estratégias que têm como finalidade melhorar a biodisponibilidade dos fármacos oculares. Estas estratégias contemplam os promotores de viscosidade e de penetração (Ding, 1998; Patel, 2013), utilização de ciclodextrinas, de nanotransportadores à base de lípidos, nanopartículas, entre outros.

4.2.2.1. Compostos promotores de viscosidade

Estes compostos são importantes na medida em que vão aumentar o tempo que o fármaco permanece no espaço pré-corneal, impedindo que este seja rapidamente absorvido sistemicamente ou que seja removido pelo fluido lacrimal. Existem vários compostos que aumentam a viscosidade, tais como os álcoois polivinílicos, o ácido hialurónico, os carbómeros e polissacários derivados da celulose, entre outros. Contudo, nem todos têm o mesmo tipo de utilização: os carbómeros são utilizados como agentes suspensores devido à sua viscosidade, enquanto o ácido hialurónico é utilizado como um polímero biocompatível e biodegradável (Rathore, 2009; Rajasekaran et al., 2010; Baranowski et al., 2014).

Geles

Os geles são formas com viscosidade aumentada que em contacto com a água formam uma estrutura tridimensional. Estes podem ser geles clássicos, ou seja, uma solução viscosa que após a administração não sofre alterações a nível da viscosidade, ou podem ser geles de formação *in situ*, que se encontram na forma líquida antes da administração e quando em contacto com o olho aumentam a viscosidade e formam um gel. A alteração da viscosidade pode ser causada por alteração da temperatura, da concentração iónica ou do pH. Os geles *in situ* têm a vantagem de ser mais fácil a administração de uma dose precisa de fármaco, sendo que congregam as vantagens dos geles e das soluções oculares. Contudo, os geles não são tão bem aceites como os colírios pois deixam a visão turva, as pálpebras coladas e podem causar a sensação de corpo estranho (Zignani, Tabatabay, & Gurny, 1995; Ding, 1998; Achouri, Alhanout, Piccerelle, & Andrieu, 2013).

Têm sido efectuados diversos estudos que mostram a eficácia da adição de ácido poliacrílico à formulação de geles clássicos. Este composto permite a incorporação de fármacos com diversas solubilidades tais como a pilocarpina, o timolol, betaxolol, alguns antibióticos e corticosteróides tópicos. O Fucithalmic®, utilizado na conjuntivite aguda é um exemplo da conjugação do ácido poliacrílico com ácido fusídico. Os geles podem ser usados como substituto de lágrimas em indivíduos com xerofthalmia, sendo o gel Refresh® e o Gel-Larmes® exemplos deste tipo de formulação (Laroche et al., 1991; Bourlais et al., 1998; Ludwig, 2005). Também o ácido hialurónico e o hialuronato de sódio têm sido utilizados na administração ocular em indivíduos com xerofthalmia

pois tal como o ácido poliacrílico têm propriedades reológicas semelhantes às do fluido lacrimal (Johnson, Murphy, & Boulton, 2006; Achouri et al., 2013).

Na preparação de geles *in situ* que aumentam a viscosidade por alteração da temperatura, é muito comum o uso de copolímeros não iónicos tribloco, designados de poloxâmeros e comercialmente conhecidos por Pluronic®. O Pluronic® F-127 é o mais frequentemente utilizado na tecnologia farmacêutica. O poloxâmero 407 com o nome comercial de Flow base® é um outro exemplo de gel *in situ*, cuja eficácia já foi provada em indivíduos com xerofthalmia. Este poloxâmero e o poloxâmero 188 foram estudados na preparação do antibiótico ocular tópico de cloridrato de moxifloxacina, comprovando que a sua utilização conjunta é mais eficaz do que quando usados isoladamente (Achouri et al., 2013).

No que refere aos geles *in situ* por aumento do pH, o Carbopol® demonstra excelentes propriedades mucoadesivas. Segundo Johnson et al. (2006), o carbómero 934, que constitui o Carbopol®, (composto por moléculas de ácido acrílico reticulado com elevado peso molecular) pode ser utilizado em geles para administração ocular em indivíduos com xerofthalmia.

Relativamente aos geles *in situ* que sofrem alterações por intermédio da concentração iónica temos como exemplo a goma gelana que se encontra no mercado com o nome de Gelrite®. Foi estudada a administração desta goma combinada com maleato de timolol em coelhos albinos, comprovando que esta formulação era bem tolerada e apresentava bons resultados a nível da penetração ocular do fármaco (Achouri et al., 2013).

Segundo Achouri et al. (2013), formulações de pilocarpina com Carbopol® e Pluronic® manifestaram uma melhor retenção na zona pré-corneal do que com os polímeros utilizados de forma individual.

4.2.2.2. Compostos promotores de penetração

Os promotores de penetração vão modificar transitoriamente a arquitectura do epitélio da córnea. Estes podem ser agentes quelantes, conservantes (cloreto de benzalcónio por exemplo), tensoactivos ou sais de ácidos biliares. Estes compostos melhoram a biodisponibilidade do fármaco mas é necessário avaliar a sua segurança, pois podem ter efeitos tóxicos sobre os tecidos em questão (Ding, 1998; Achouri et al., 2013; Patel, 2013; Baranowski et al., 2014).

Pró-fármacos

Os pró-fármacos aumentam a permeabilidade dos fármacos na córnea através de alterações que melhorem a sua lipofilicidade (Kompella, Kadam, & Lee, 2011; Rajasekaran et al., 2010). Já foram efectuados vários estudos com resultados preliminares bastante promissores. No entanto, em humanos tem-se verificado que existem alguns inconvenientes na administração, tais como irritação ocular e efeitos secundários. Actualmente utiliza-se o travoprost, um profármaco da prostaglandina 2 α , para diminuir a pressão intra-ocular, em conjunto com o timolol (DuoTrav®) ou sozinha (Travatan®) (Tomi & Jrvinenb, 1996; Infarmed, 2013).

4.2.2.3.Ciclodextrinas (CD)

Estes compostos facilitam o transporte de fármacos hidrófobos em solução. Apesar de não serem directamente promotores de penetração, permitem que o fármaco fique mais disponível à superfície da córnea, promovendo assim uma maior absorção. As CD contêm uma cavidade hidrofóbica onde o fármaco fica retido até ser entregue na superfície da membrana biológica. Como estes compostos são hidrofílicos no exterior vão permanecer mais tempo em solução pois não têm afinidade para as membranas lipofílicas oculares (Rajasekaran et al., 2010; Kompella et al., 2011; Carvalho, 2013). Para além de aumentarem a solubilidade e a estabilidade de fármacos hidrófobos as CD também diminuem a irritação ocular. Actualmente já se encontram no mercado algumas soluções oftálmicas à base de CD. Na Tabela 5 podemos consultar alguns exemplos destas formulações. (Bozkir, Denli, & Basaran, 2012).

Tabela 5 – Fármacos aprovados que contêm CD e se encontram disponíveis no mercado (adaptado de Carvalho, 2013)

Fármaco	Nome comercial	Laboratório/País
Cloranfenicol	Clorocil®	Oftalder/Portugal
Diclofenac	Voltaren®	Novartis/Suíça
Indometacina	Indocid®	Chouvin/França

4.2.2.4.Nanotransportadores à base de lípidos

Os nanotransportadores à base de lípidos têm ganho relevância na entrega ocular de fármacos por via tópica.

Segundo Hom & Simmons (2003), estes transportadores têm a particularidade de actuarem no fluido lacrimal, em virtude da sua constituição de emulsão óleo em água permitir que seja estabelecida uma interacção muito estável com o fluido lacrimal: a fase aquosa da emulsão vai associar-se à camada aquosa do fluido lacrimal e deste modo favorece uma maior hidratação da córnea; a fase oleosa unifica-se com a camada lipídica que integra o fluido lacrimal, diminuindo a perda de fluido lacrimal por evaporação (citado por Gan et al., 2013) (Figura 4). Esta estratégia é uma mais valia em indivíduos que apresentam xerofthalmia.

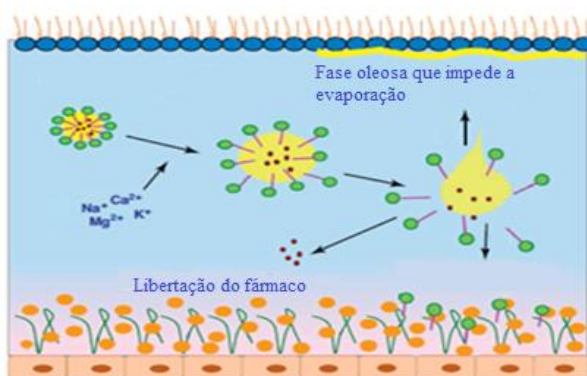


Figura 4 – Representação da interacção de uma emulsão óleo em água com o fluido lacrimal (adaptado de Gan et al., 2013)

Os nanotransportadores de fármacos à base de lípidos são frequentemente utilizados para melhorar a biodisponibilidade dos fármacos, aumentando o seu tempo de residência ocular e a permeabilidade (Gan et al., 2013). Descrevem-se em seguida os principais tipos de estruturas lipídicas estudadas/usadas para este fim.

Lipossomas

São uns dos vectores de fármacos oculares que têm demonstrado um excelente perfil de sistema de libertação controlada. São vesículas lipídicas microscópicas com uma ou mais bicamadas fosfolipídicas concêntricas, de origem natural ou sintética, que formam uma cavidade aquosa (Kaur, Garg, Singla, & Aggarwal, 2004; Mishra et al., 2011; Patel, 2013). Os lipossomas são estruturas de carácter anfifílico, pois tanto retêm fármacos hidrofílicos, que vão ficar encapsulados na fase aquosa, como podem vectorizar fármacos hidrofóbicos, que se vão localizar na fase lipídica (Mishra et al., 2011; Achouri et al., 2013) (Figura 5).

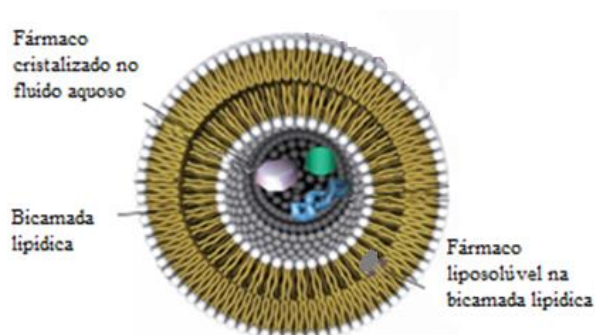


Figura 5 – Estrutura de um lipossoma unilamelar com representação de fármacos hidrófilicos e hidrofóbicos (adaptado de Bitounis, Fanciullino, Iliadis, & Ciccolini, 2012)

Estas estruturas têm uma excelente biocompatibilidade, são biodegradáveis e não apresentam toxicidade devido ao facto dos seus componentes lipídicos serem semelhantes às membranas biológicas (Achouri et al., 2013; Patel, 2013). Constituem um veículo de protecção do fármaco relativamente à degradação por enzimas metabólicas que se encontram na interface do epitélio da córnea (Kawakami et al., 2001). Os lipossomas demonstram actividade terapêutica tanto no segmento anterior, como no segmento posterior do olho (Patel, 2013). A sua eficácia deve-se essencialmente à grande afinidade que o vector tem com a superfície da córnea e da conjuntiva, que proporciona um aumento do tempo de residência do fármaco e consequentemente aumenta a absorção deste assegurando-lhe uma maior farmacocinética e menores efeitos secundário (Schaeffer & Krohn, 1982; Dharma, Fishman, & Peyman, 1986; Gan et al., 2013) . Esta afinidade é maior em lipossomas carregados positivamente ou neutros pois conseguem obter uma melhor interacção electrostática com o epitélio da córnea que tem carga negativa (Pietzyk & Henschke, 2000; Hathout, Mansour, Mortada, & Guinedi, 2007). Estas vesículas apresentam tamanhos que podem variar entre os 0,02 e os 10 μm , sendo a sua classificação feita de acordo com as dimensões referidas na Tabela 6. Podemos dividi-los em quatro categorias: vesículas unilamelares pequenas (SUVs), vesículas unilamelares grandes (LUVs), vesículas unilamelares gigantes (GUVs) e vesículas multilamelares (MLVs) (Mishra et al., 2011; Patel, 2013).

Tabela 6 – Tamanho das diferentes categorias de lipossomas (Mishra et al., 2011)

Vesicle type	Size
SUVs	~20 nm to ~200 nm
LUVs	~200 nm to ~1 μ m
MLVs	>0.5 μ m
GUVs	>1 μ m

O tamanho dos lipossomas é particularmente importante uma vez que vesículas de maior tamanho permanecem durante mais tempo na zona pré-corneal. Ainda assim, as partículas não devem exceder os 5 - 10 μ m, correndo o risco de causar desconforto ao paciente (Kaur et al., 2004).

Os lipossomas permitem transportar diversas moléculas tais como fármacos, proteínas, nucleótidos e plasmídeos. A capacidade de um lipossoma encapsular uma molécula depende do tamanho e dos lípidos que o constituem (Kurz & Ciulla, 2002; Mishra et al., 2011).

As estruturas lipossomais são habitualmente constituídas por fosfatidilcolina, estearilamina, colesterol, lecitina e α -L-dipalmitoilfosfatidilcolina (Kaur et al., 2004; Budai et al., 2007; Sahoo, Dilnawaz, & Krishnakumar, 2008 Baranowski et al., 2014).

Actualmente já se desenvolveram alguns estudos que demonstraram eficácia na veiculação de fluconazol, um anti-fúngico utilizado no tratamento da queratite; diclofenac de sódio, anti-inflamatório; ganciclovir, anti-viral; pilocarpina e acetazolamida administradas com o intuito de diminuir a pressão intra-ocular (Peyman, Charles, Liu, Khoobehi, & Niesman, 1988; Durrani, Davies, Thomas, & Kellaway, 1992; El-Gazayerly & Hikal, 1997; Sun, Wang, Huang, Liang, & Liu, 2006; Habib, Fouad, & Fathalla, 2008; Infarmed, 2013).

Apesar de todos os benefícios descritos anteriormente, os lipossomas apresentam algumas fragilidades estruturais, pelo que foi necessário criar medidas de aperfeiçoamento destes veículos de transporte. A adição de compostos como o polietilenoglicol (PEG), por exemplo, permitiu aumentar significativamente a resistência da bicamada lipídica (Bitounis et al., 2012). A utilização de dispersões de lipossomas em geles mucoadesivos e o recurso a revestimentos com polímeros mucoadesivos, permitiu melhorar a adesão dos lipossomas à córnea (Meisner & Mezei, 1995).

Niossomas

Os niossomas são vesículas unilamelares ou multilamelares formadas por agentes tensoactivos não iónicos com um tamanho entre 10 e 1000 nm (Prabu et al., 2008; Cosco et al., 2009) (Figura 6). Este sistema, tal como o anterior, aumenta a penetração e a biodisponibilidade dos fármacos oculares, mantendo o fármaco durante mais tempo na zona pré-corneal, em virtude de o proteger da metabolização induzida por enzimas presentes na superfície da córnea. Por conseguinte serão necessárias menos administrações diárias, o que se revela uma vantagem para o paciente (Kaur et al., 2004; Prabhu et al., 2010).

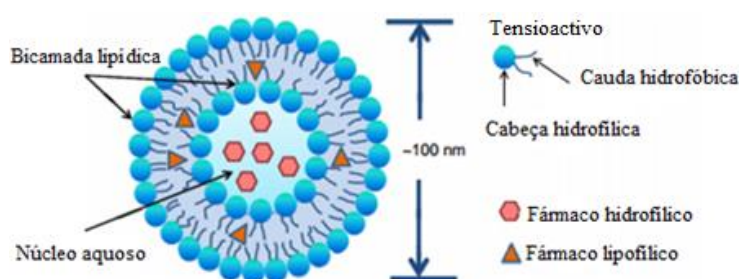


Figura 6 – Estrutura de um niossoma com representação de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos (adaptado de Song et al., 2014).

Estes sistemas são bastante profícuos visto que são estáveis quimicamente, têm baixa toxicidade, são fáceis de manusear, para além de serem biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogénicos (Carafa, Santucci, & Lucania, 2002; Cholkar et al., 2013).

Além dos agentes tensoactivos não iónicos que constituem a bicamada dos niossomas (Tabela 7), estes podem conter aditivos, nomeadamente, colesterol e moléculas carregadas electricamente (Junyaprasert, Teeranachaideekul, & Supaperm, 2008). O colesterol e as moléculas carregadas electricamente têm a função de dar estabilidade aos niossomas. Enquanto o colesterol lhe permite maior rigidez, eficácia de encapsulação e facilidade de re-hidratação, as moléculas carregadas vão impedir a coalescência dos niossomas através de forças de repulsão que se irão originar entre eles (Cosco et al., 2009; Rajera, Nagpal, Singh, & Mishra, 2011).

Tabela 7 – Tensioactivos não iónicos que podem fazer parte da estrutura dos niossomas (Rajera et al., 2011)

Tensioactivos não iónicos
<ul style="list-style-type: none">•Éteres de alquilo•Ésteres de alquilo•Alquilamidas•Ácidos gordos•Compostos aminoácidos

Os constituintes dos niossomas são metodicamente escolhidos consoante as características pretendidas para o veículo em questão. A natureza dos tensioactivos não iónicos e aditivos, a temperatura de hidratação e o tipo de fármaco encapsulado são elementos que interferem com as propriedades físico-químicas dos niossomas. Deste modo, o tensioactivo escolhido condiciona a estabilidade da estrutura e pode apresentar alguma toxicidade (Hunter, Dolan, Coombs, & Baillie, 1988). A quantidade de tensioactivo não iónico e de aditivos como o colesterol interferem com o diâmetro das vesículas: quanto maior for o teor destes compostos maiores vão ser estes vectores de fármacos (Sternberg & Florence, 1994). Relativamente à temperatura de hidratação verifica-se que tem influência no tamanho e forma dos niossomas. O fármaco encapsulado afecta a carga e a rigidez da bicamada, podendo alterar o tamanho das vesículas: por exemplo, ao interagir com os grupos polares do tensioactivo, podem surgir forças de repulsão que conduzam à expansão da cavidade da estrutura (Uchegbu & Vyas, 1998; Biswal, Murthy, Sahu, Sahoo, & Amir, 2008).

Aggarwal & Kaur (2005) efectuaram um estudo em coelhos albinos com maleato de timolol, com o intuito de verificar se a pressão intra-ocular era reduzida mais eficazmente em solução, veiculada por niossomas puro ou ainda, por niossomas revestidos por quitosano ou carbopol. Chegaram à conclusão, como se pode verificar através do gráfico da Figura 7, que a solução era mais rápida a diminuir a pressão intra-ocular, devido ao facto de o fármaco estar disponível de forma imediata em solução e ser rapidamente absorvido na córnea. Contudo, o pico máximo do seu efeito terapêutico é atingido muito rapidamente o que obriga o doente a ter de administrar o colírio com mais frequência do que com as outras formulações em estudo, que garantem uma libertação mais prolongada.

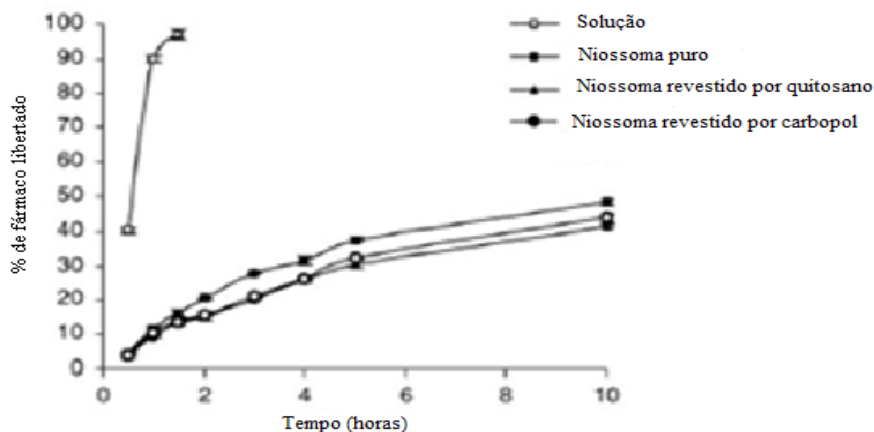


Figura 7 – Representação da concentração de timolol disponível em função do tempo quando usado em solução ou em sistemas contendo niossomas (adaptado de Aggarwal & Kaur, 2005)

Cubossomas

Cubossomas são nanopartículas em forma de cubo (Figura 8) que resultam da fragmentação da fase cristalina de mono-oleato de glicerol na presença de um estabilizador (poloxâmero 407) (Nakano, Sugita, Matsuoka, & Handa, 2001; Garg, Saraf, & Saraf, 2007; Gan et al., 2010).

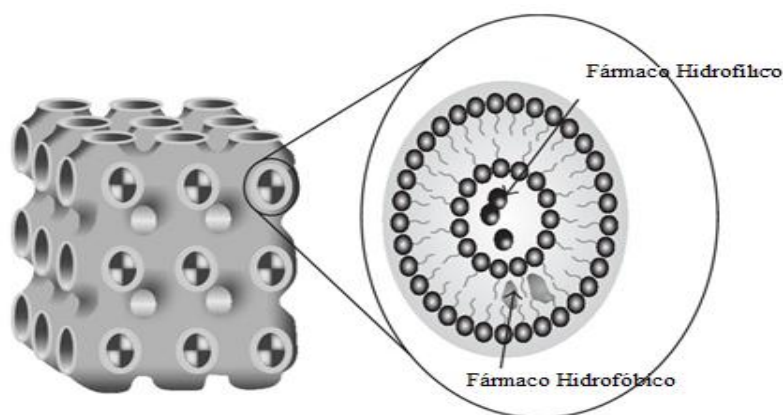


Figura 8 – Estrutura de um cubossoma contendo fármacos hidrofílico e hidrofóbico (adaptado de Lohani, Verma, Joshi, Yadav, & Karki, 2014)

Estes sistemas de liberação controlada de fármacos têm a capacidade de solubilizar quer fármacos hidrófilicos como hidrofóbicos e, são biodegradáveis por enzimas encontradas na superfície ocular e bioadesivos (Larsson, 2000; Malmsten, 2006; Garg et al., 2007). Para além destas características extremamente vantajosas para a administração tópica ocular, estas microestruturas são muito semelhantes às membranas biológicas, o que lhes fornece a vantagem de se poderem ligar ao epitélio da córnea, e assim aumentar o seu tempo de residência na zona pré-corneal e

consequentemente a biodisponibilidade do fármaco administrado (Gan et al., 2010, 2013).

Segundo Cholkar et al. (2013) a dexametasona veiculada por cubossomas apresenta um bom perfil de permeabilidade na córnea e boa compatibilidade com os tecidos. Han et al. (2010) efectuaram um estudo com a molécula de flurbiprofeno, um anti-inflamatório que tem sido considerado uma óptima alternativa no tratamento oftálmico com corticosteróides de uso tópico, constatando que os cubossomas se revelaram um veículo promissor à entrega do flurbiprofeno.

Nanomicelas

As nanomicelas são estruturas anfifílicas de grande utilidade na entrega de fármacos quer no segmento anterior quer no segmento posterior do olho (Patel, 2013). Estes veículos de transporte de fármacos podem apresentar-se na forma de nanomicelas normais, em que a região hidrofóbica se encontra voltada para o centro da nanomicela e a região hidrofílica para o meio envolvente, ou ainda na forma de nanomicelas invertidas, em que a disposição das regiões hidrofóbica e hidrofílica é oposta à descrita anteriormente (Trivedi & Kompella, 2010) (Figura 11).

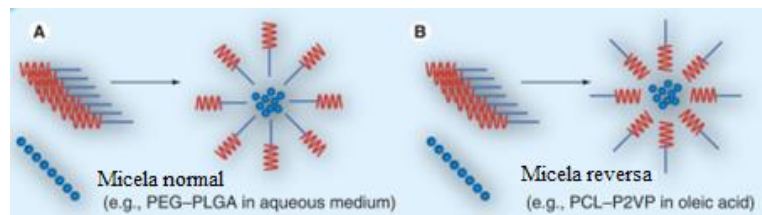


Figura 9 – Representação esquemática de uma nanomicela normal (A) e de uma nanomicela reversa (B) (adaptado de Kompella & Uday, 2010).

A utilização destas estruturas protege o fármaco, diminuindo a sua degradação, e evita a ocorrência de efeitos secundários. Para além destas vantagens, são fáceis de produzir, aumentam a biodisponibilidade ocular do fármaco administrado e têm demonstrado uma boa entrega de moléculas de pequenas dimensões. As nanomicelas são bem toleradas pelo paciente, causando pouca ou mesmo nenhuma irritação ocular, além de que são bastante permeáveis ao epitélio ocular (Civiale, Licciardi, Cavallaro, Giammona, & Mazzone, 2009; Cholkar, Patel, Dutt Vadlapudi, & Mitra, 2012).

Segundo o estudo *in vivo* realizado em coelhos por Civiale et al. (2009), com o intuito de comparar a penetração de dexametasona em suspensão com a do mesmo

fármaco contido em micelas do polímero PHEA-PEG-C16, verificou-se que a formulação nanomicelar conduziu a uma maior biodisponibilidade do fármaco, como se pode constatar através do gráfico da Figura 10.

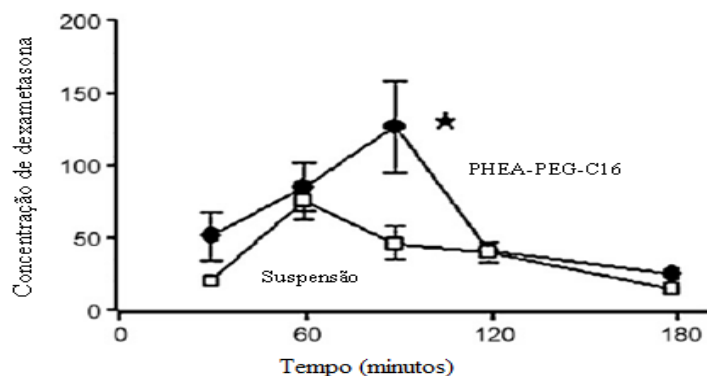


Figura 10 – Representação gráfica da concentração de dexametasona no humor aquoso depois da administração tópica ocular em coelhos sob a forma de solução e em micelas de PHEA-PEG-C16 (adaptado de Civiale et al., 2009)

Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)

As NLS são formadas por lípidos sólidos, tais como, mono, di e triglicéridos, fosfolípidos e ceras e são estabilizados por tensoactivos (Mumper & Russell, 2013). Têm suscitado bastante interesse a nível da terapêutica tópica ocular uma vez que apresentam uma menor toxicidade que as restantes partículas poliméricas. São biodegradáveis e podem ser produzidas em larga escala, além de que, mantêm a sua estabilidade durante o armazenamento. Podem ser esterilizadas em auto-clave, visto que a sua estrutura física não se altera quando exposta a calor húmido sob pressão. Estas estruturas apresentam a possibilidade de modulação da carga electrostática dependendo dos compostos utilizados na sua constituição (Cavalli et al., 1997; Wissing, Kayser, & Müller, 2004; Pedersen, Hansen, Heydenreich, Kristensen, & Poulsen, 2006).

Num estudo realizado por Cavalli, Gasco, Chetoni, Burgalassi, & Saettone (2002) utilizaram-se NLS para veicular o antibiótico tobramicina, destinado ao tratamento de infecções superficiais tais como blefarites e conjuntivites ou em úlceras da córnea de origem bacteriana essencialmente causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. Este antibiótico administrado topicamente no olho de coelhos, demonstrou uma maior capacidade de penetração ocular quando veiculado por NLS do que quando administrado em solução (Figura 11).

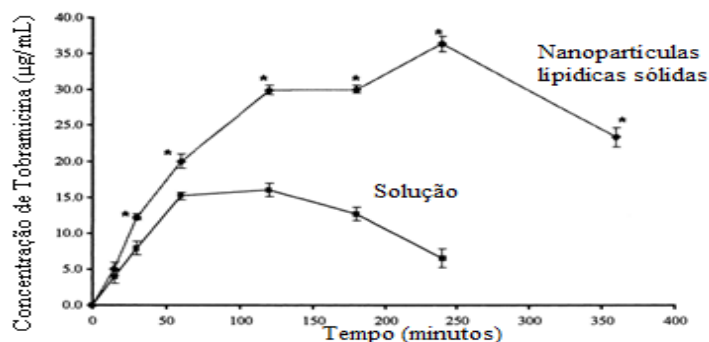



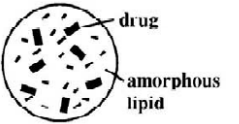
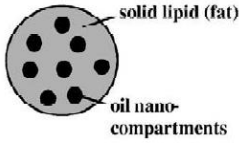
Figura 11 – Representação gráfica da concentração de tobramicina presente no humor aquoso após administração ocular tópica em solução e em NLS (adaptado de Cavalli et al., 2002)

Apesar das vantagens supra citadas, estes veículos de fármacos apresentam algumas limitações, sendo uma delas a baixa capacidade de encapsular fármacos, decorrente da formação de cristais que ocorre aquando da utilização de lípidos muito semelhantes. Uma vez que o fármaco se insere entre as cadeias lipídicas e nas imperfeições dos cristais, quando a estrutura cristalina se encontra extremamente organizada, dificulta a encapsulação de fármacos. A capacidade de incorporação do fármaco está dependente da solubilidade do fármaco na matriz lipídica, do método utilizado no desenvolvimento da estrutura e do estado polimórfico da matriz lipídica (Müller, Mäder, & Gohla, 2000; Müller, Petersen, Hommoss, & Pardeike, 2007).

Nanoestruturas carregadas com lípidos (NCL)

Para solucionar as limitações das NLS surgiram NCL, que aumentam a capacidade de encapsular fármacos, garantindo uma elevada estabilidade durante o armazenamento. A constituição e vantagens das NCL são descritas de uma forma muito sucinta na Tabela 8.

Tabela 8 – Constituição e vantagens de nanoestruturas carregadas com lípidos (NCL) (Müller et al., 2000)

	Constituição	Vantagens
<p>NCL imperfeito</p> 	Mistura de glicéridos compostos por diferentes ácidos gordos	Maior distância entre as cadeias de ácidos gordos dos glicéridos, que proporciona cristais imperfeitos e conseqüentemente um melhor encapsulamento do fármaco
<p>NCL amorfo</p> 	Mistura de lípidos sólidos com lípidos líquidos	A mistura gera partículas amorfas no estado sólido que evitam a expulsão do fármaco durante o armazenamento
<p>NCL múltiplo</p> 	Óleo em lípido sólido, em água	Solubilidade das moléculas de óleo no lípido sólido com a formação de compartimentos de óleo na matriz lipídica sólida

Li et al. (2011) desenvolveram um estudo com NCL em que veicularam a molécula metazolamida, fármaco que pertence ao grupo dos inibidores da anidrase carbónica, utilizado no tratamento do glaucoma. O estudo mostrou que apesar desta formulação ter um pico de libertação inicial de fármaco, consegue manter uma maior eficácia terapêutica do que quando o fármaco é administrado em solução.

Luo, Zhao, Zhang, & Pan (2011) estudaram a veiculação de flurbiprofeno em NCL, comparando com a administração do fármaco em solução, verificando que a penetração na córnea atinge maiores valores quando o fármaco é administrado em NCL (Figura 12).

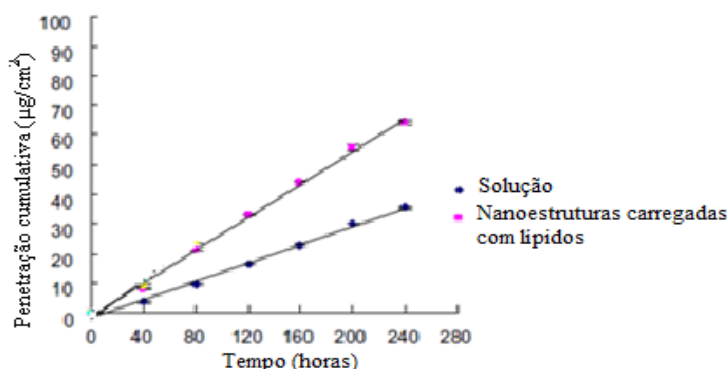


Figura 12 – Representação gráfica da penetração de flurbiprofeno na córnea após a administração ocular tópica em solução e em NCL (adaptado de Luo et al., 2011)

4.2.2.5. Nanopartículas

As nanopartículas são auspiciosos transportadores de fármacos para a aplicação ocular tópica. Estes veículos de dimensões submicrométricas, apresentam tamanhos entre os 10 e os 1000 nm e devido a estas características podem ser aplicados em colírios evitando o desconforto que outras formas farmacêuticas podem acarretar (Bhagav, Upadhyay, & Chandran, 2011; Kumar et al., 2011; Achouri et al., 2013). Estas estruturas podem ser compostas por proteínas e por polímeros que podem ser de origem natural, sintética ou semi-sintética (Bhagav et al., 2011; Patel, 2013) (Tabela 9).

Tabela 9 – Exemplos de polímeros e proteínas que podem fazer parte da constituição de nanopartículas (Biswal et al., 2008; Sahoo et al., 2008; Mudgil, Gupta, Nagpal, & Pawar, 2012; Patel, 2013).

Naturais	Sintéticas
Quitosano	Ácido poliláctico
Alginato de sódio	Policaprolactona
Albumina	Metilmetacrilato

O desenvolvimento destas estruturas de veiculação teve como finalidade aumentar a estabilidade dos fármacos não só quando estes entram em contacto com o fluido lacrimal mas também durante o armazenamento, aumentar a capacidade de carga de fármaco, prolongar o tempo de libertação dos fármacos, diminuir os efeitos tóxicos e secundários derivados da administração ocular e aumentar a permeabilidade ou absorção, de modo a ser possível diminuir a frequência de administração e aumentar a adesão terapêutica do paciente (Ding, 1998; Eljarrat-Binstock, Orucov, Aldouby, Frucht-Pery, & Domb, 2008; Jong, 2008; Kadam, Bourne, & Kompella, 2012).

Estas estruturas têm a particularidade de conter compostos bioadesivos que permitem aumentar o tempo de residência pré-corneal do fármaco administrado (Ding, 1998; Bu et al., 2007). Se adicionalmente as nanopartículas possuírem carga positiva, além de aumentar o tempo de residência pré-corneal, aumentar-se-à também a interacção com a superfície da córnea (Ding, 1998).

A taxa de libertação do fármaco é um factor muito importante, já que pode comprometer a eficácia da terapêutica. No caso do fármaco ter uma taxa de libertação lenta, a concentração de fármaco no fluido lacrimal pode ser baixa para penetrar os tecidos oculares, enquanto que, se a taxa de libertação for rápida a libertação controlada do fármaco pode ficar comprometida (Ding, 1998). Outros factores que condicionam o desempenho das nanopartículas são o tamanho, a carga de superfície e a

compatibilidade do fármaco com os polímeros/proteínas constituintes das mesmas. Para além destes factores, é de elevada relevância o facto de muitas nanopartículas serem biodegradáveis, para evitar efeitos tóxicos no paciente (Ding, 1998; Eljarrat-Binstock et al., 2008; Jong, 2008).

Actualmente as nanopartículas já veiculam uma variedade considerável de fármacos oculares (Mudgil et al., 2012). A Tabela 10 apresenta alguns exemplos de fármacos que podem ser veiculados por estes transportadores.

Tabela 10 - Fármacos veiculados por nanopartículas (Mudgil et al., 2012)

Fármacos veiculados por nanopartículas	
Surfacetamida	Piroxicam
Esparfloxacina	Ciclosporina A
Levofloxacina	Flurbiprofeno
Aciclovir	Pilocarpina

Quanto à estrutura, existem dois tipos de nanopartículas: nanoesferas e nanocápsulas (Achouri et al., 2013) (Figura 13).

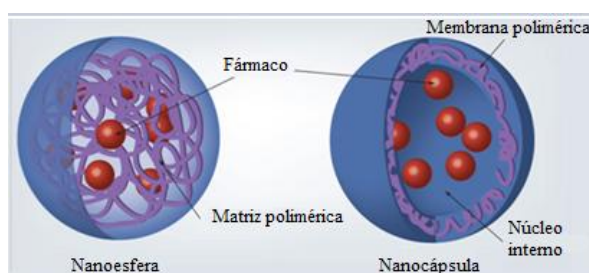


Figura 13 – Estrutura das nanoesferas e nanocápsulas (adaptado de Di, Jianing, & Bi-Botti C, 2013).

As nanoesferas são sistemas matriciais, em que o fármaco se encontra uniformemente distribuído numa matriz polimérica e a sua libertação é controlada por difusão. O fármaco que se encontra na camada mais externa é dissolvido e difunde-se através da matriz polimérica. À medida que o fármaco vai sendo libertado, a espessura de polímero a percorrer também aumenta, o que se traduz numa cinética de libertação mais lenta. No que concerne às nanocápsulas, o fármaco encontra-se dissolvido, em suspensão ou no estado puro, num núcleo que é envolvido por um polímero que controla a libertação do fármaco. A libertação do fármaco é feita por difusão, havendo sempre partilha de fármaco entre o núcleo e a membrana polimérica e entre a membrana e o meio, conseguindo-se deste modo libertação de fármaco com cinética de ordem zero

(Bajpai, Shukla, Bhanu, & Kankane, 2008; Soppimath, Aminabhavi, Kulkarni, & Rudzinski, 2001). A Figura 14 explica de uma forma mais clara como se dá a liberação dos fármacos nos sistemas poliméricos acima referidos.

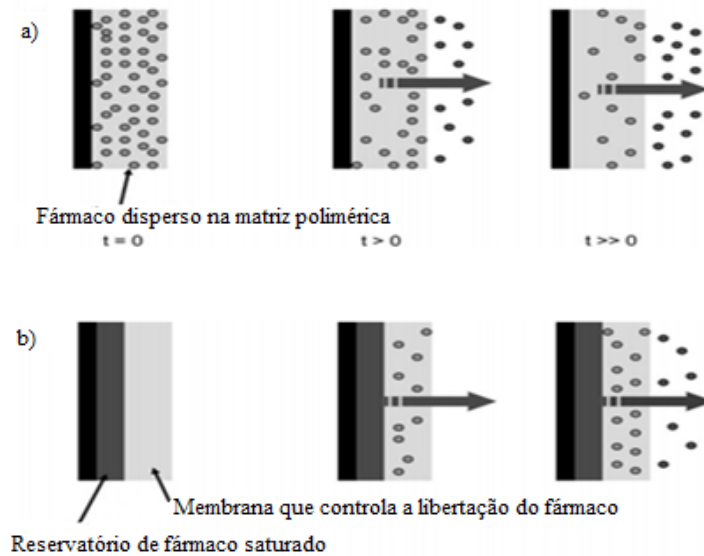


Figura 14 – Representação da liberação de fármacos através de sistemas poliméricos a) matriciais (nanoesferas) e b) reservatório (nanocápsulas) (adaptado de Davis & Leach, 2011)

Gupta et al. (2010) desenvolveram um estudo com esparfloxacina, fármaco utilizado no tratamento de conjuntivites bacterianas, veiculadas por nanopartículas de PLGA. As nanopartículas conduziram a uma liberação mais prolongada da esparfloxacina do que a solução convencional (Figura 15).

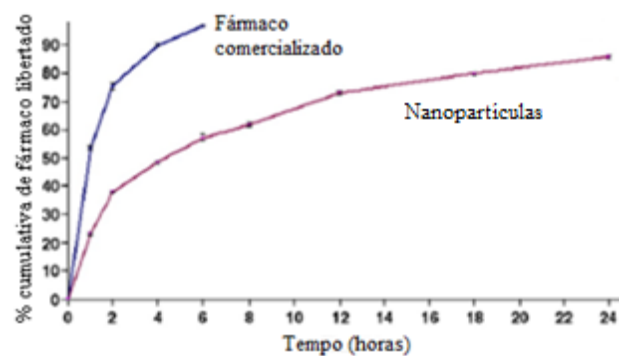


Figura 15 – Representação gráfica do perfil de liberação *in vitro* de esparfloxacina veiculada por nanopartículas e numa formulação comercial da solução (adaptado de Gupta et al., 2010)

4.2.2.6. Dendrímeros

Os dendrímeros são sistemas poliméricos em forma de estrela, de tamanho variável entre 1 e 100 nm, altamente ramificados e que podem terminar com grupos amina, hidróxilo e carbóxilo (Figura 16). Estes veículos de transporte de fármacos têm a capacidade de conseguir incorporar uma vasta gama de fármacos devido às suas características estruturais (Nishiyama et al., 2003; Yavuz, Pehlivan, & Unlü, 2013).

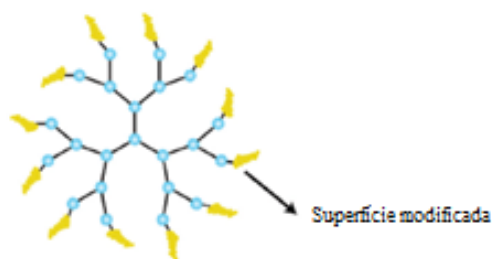


Figura 16 – Estrutura de um dendrímero com grupos funcionais à superfície (adaptado de Honda et al., 2013)

Os dendrímeros são utilizados com o intuito de aumentar a solubilidade, biodisponibilidade e a eficácia terapêutica dos fármacos, otimizando a sua biodistribuição e diminuindo a sua toxicidade e taxa de eliminação (D'Emanuele & Attwood, 2005). A absorção ocular do fármaco é maior em dendrímeros catiónicos, contudo, estes apresentam maior toxicidade em administrações a longo prazo. Apesar dos dendrímeros aniônicos e neutros não terem uma taxa de absorção tão elevada como os catiónicos têm uma maior biocompatibilidade. Devido à possível ocorrência de efeitos secundários resultantes da toxicidade é de extrema importância assegurar a segurança destes veículos (Jevprasesphant, Penny, Attwood, McKeown, & D'Emanuele, 2003; Jain, Kesharwani, Gupta, & Jain, 2010).

Actualmente já foram estudados vários fármacos veiculados por dendrímeros, o nitrato de pilocarpina e tropicamida, carteolol, brimonidina e o maleato de timolol. Apesar de ainda não estarem a ser comercializados os resultados pré-clínicos indicam que os dendrímeros são um veículo de transporte de fármacos bastante promissor (Vandamme & Brobeck, 2005; Spataro et al., 2010; Holden et al., 2012; Yavuz et al., 2013).

Durairaj, Kadam, Chandler, Hutcherson, & Kompella (2010) desenvolveram um estudo em que utilizaram dendrímeros como veículo de entrega de gatifloxacina, fármaco administrado no tratamento da conjuntivite bacteriana. Neste estudo foi comparada a concentração em diversos compartimentos do olho após administração do

fármaco veiculado por dendrímeros e após a administração da solução do mesmo fármaco de nome comercial Zymar® (este fármaco não se encontra disponível em Portugal). Como se pode verificar através do gráfico da Figura 17, em geral, a concentração de gatifloxacina é superior quando veiculada por dendrímeros.

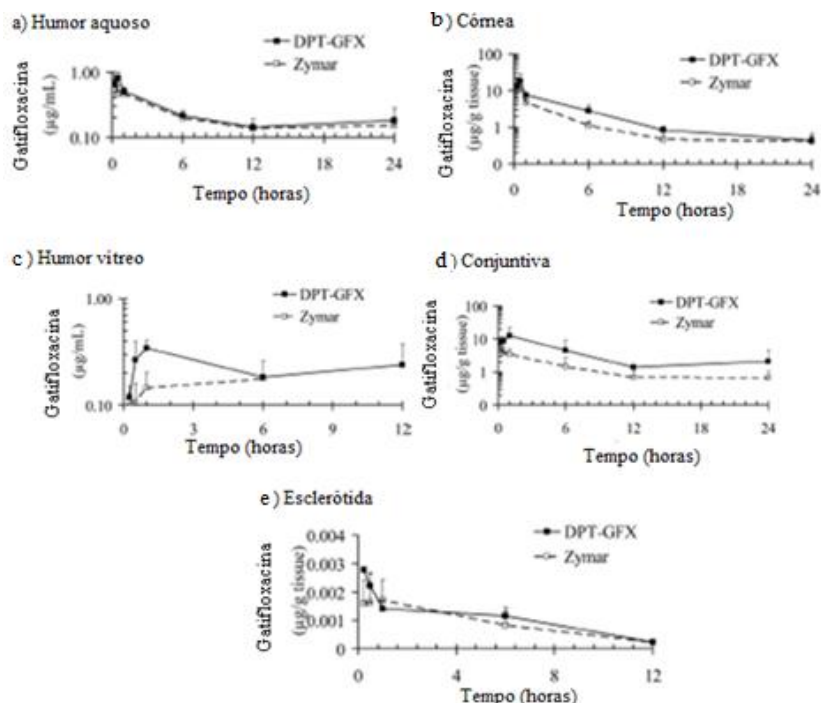


Figura 17 – Concentração de gatifloxacina em diferentes tecidos/zonas do olho após administração tópica ocular da solução oftálmica Zymar® e quando veiculada por dendrímeros (DPT-GFX) a) Humor aquoso b) Córnea c) Humor vítreo d) Conjuntiva e) Esclerótica (adaptado de Durairaj et al., 2010)

4.2.2.7. Lentes de contacto

As lentes de contacto têm vindo a ser alvo de um interesse crescente a nível da terapêutica ocular. Basicamente, são discos finos e curvos, em geral de hidrogel, que se colocam sobre a córnea, aderindo ao fluído lacrimal por tensão superficial (Gupta & Aqil, 2012). Ao ser colocada no olho, existe um filme de líquido que fica aprisionado entre a lente e a córnea, que não se mistura de imediato com o fluido lacrimal. Deste modo, quando o fármaco é administrado em conjunto com a lente (incorporado), consegue-se aumentar significativamente o tempo de residência em relação aos colírios, o que lhe confere uma maior biodisponibilidade e conseqüentemente uma acção terapêutica mais eficaz (McNamara et al., 1999; Creech, Chauhan, & Radke, 2001; Guzman-Aranguéz et al., 2013) (Figura 18).

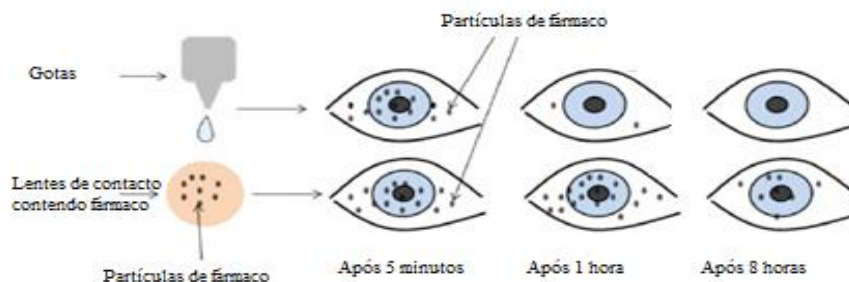


Figura 18 – Representação esquemática do tempo de permanência de fármaco quando aplicado em gotas e incorporado em lentes de contacto (adaptado de Singh, Nair, Kumar, & Kumria, 2011)

Além de aumentar a concentração de fármaco na zona pré-corneal, as lentes de contacto diminuem a quantidade de fármaco que entra em circulação sistémica, o que diminui a possibilidade de ocorrência de efeitos adversos (Patel, 2013). As lentes de contacto devem ter a capacidade de incorporar na matriz quantidades de fármaco suficientes para proporcionar efeito terapêutico, não devem conferir visão turva, nem desconforto e devem ser biocompatíveis (Lim, Loughnan, & Sullivan, 2002).

Até à data foram estudadas várias estratégias para entregar fármacos oculares veiculados por lentes de contacto (Figura 19).

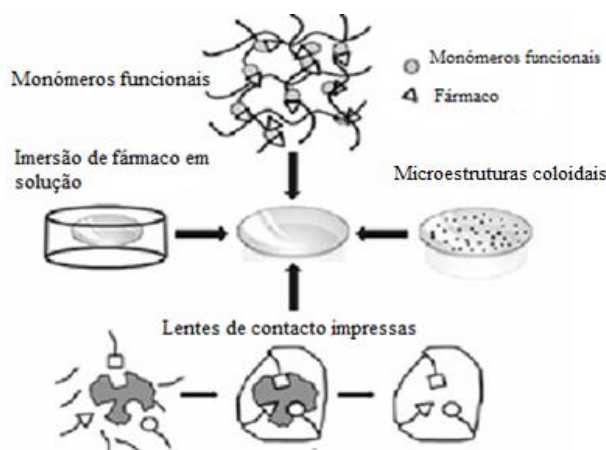


Figura 19 – Diferentes estratégias para administração de fármacos através de lentes de contacto (Guzman-Aranguez et al., 2013)

Imersão das lentes em solução de fármaco

A imersão de lentes em solução de fármacos é a técnica mais simples e tradicional para carregar as lentes e, consiste em mergulhar a lente na solução de fármaco durante um período de tempo adequado.

Esta técnica tem revelado algumas fragilidades no que diz respeito à eficácia da entrega dos fármacos. Um estudo efectuado por Hehl, Beck, Luthard, Guthoff, & Drewelow (1999) com o objectivo de estudar a penetração de dois grupos de antibióticos (aminoglicosídeo e fluoroquinolona) de uso tópico oftálmico, demonstrou que após uma hora de imersão da lente em solução e depois de colocada no olho, a quantidade de fármaco que conseguiu atingir efeito terapêutico foi igual ou mais baixa que quando o fármaco é administrado na forma de colírio. Contudo, num estudo efectuado posteriormente por Schultz & Mint (2002) os resultados foram contraditórios ao estudo anterior. Este estudo teve como finalidade averiguar a capacidade de baixar a pressão intra-ocular através da aplicação de lentes de contacto embebidas em solução de maleato de timolol e de tartarato de brimonidina, as lentes estiveram em contacto com a solução durante três horas e posteriormente foram aplicadas duas vezes ao dia por períodos de 30 minutos. O estudo foi bem sucedido revelando uma diminuição da pressão intra-ocular.

Conforme referido, esta técnica apresenta algumas limitações que podem resultar numa baixa de carga do fármaco. Parâmetros como o tempo de carregamento, concentração da solução de carregamento, solubilidade do fármaco na matriz polimérica, peso molecular do fármaco e espessura da lente são críticos e condicionam em larga medida o desempenho das lentes (Guzman-Aranguez et al., 2013).

Uma alternativa testada foi o desenvolvimento de lentes de cavidade oca, que permitem a absorção de uma maior quantidade de fármaco. No entanto, estas lentes apresentavam uma menor permeabilidade ao oxigénio e dióxido de carbono, o que acarretava o risco de aparecimento de edema da córnea aquando de uso prolongado (Nakada & Sugiyama, 1998). As lentes de hidrogel de silicone desenvolvidas mais recentemente, e que se generalizaram para fins de correcção óptica, permitem uma utilização por períodos de tempo mais longos, pois possuem uma elevada permeabilidade ao oxigénio (Holden & Mertz, 1984; Kim, Conway, & Chauhan, 2008). Um estudo efectuado por Kim et al. (2008) verificou que os sistemas de hidrogéis de silicone têm a capacidade de prolongar a libertação de timolol e de dexametasona. Apesar das vantagens referidas, as lentes de hidrogel de silicone podem conter um baixo teor de água, pois são relativamente rígidas, podendo este facto causar algum desconforto ocular (Hu et al., 2011).

Para além do problema da baixa carga de fármaco, as lentes de contacto produzidas pela técnica de imersão em solução de fármacos têm ainda o inconveniente

de reterem o fármaco durante um curto período de tempo, pois assim que a lente entra em contacto com o fluído lacrimal o fármaco começa a difundir-se e em poucas horas é totalmente libertado (Leshner & Gunderson, 1993). Para tornar a libertação do fármaco mais lenta foram produzidas lentes de contacto com agregados de vitamina E para que desta forma se criassem barreiras de difusão. Num estudo efectuado por Kim, Peng, & Chauhan (2010) em que se incorporou dexametasona em lentes de contacto com agregados de vitamina E, verificou-se que quando a lente contém 30% de vitamina E o tempo de libertação do fármaco aumenta entre 9 a 16 vezes.

Copolimerização da lente de contacto com monómeros funcionais

Esta técnica baseia-se na incorporação de monómeros iónicos ou hidrofóbicos nas lentes de hidrogel. Este processo permite aumentar a capacidade de carga de fármaco na lente de contacto e o tempo de libertação do fármaco, em virtude dos monómeros proporcionarem uma maior interacção entre as moléculas de fármaco e do hidrogel. Sendo assim, apesar do hidrogel, ao entrar em contacto com a solução aquosa, intumescer rapidamente, como têm uma grande afinidade para o fármaco, permite que este se mantenha ligado a ele durante mais tempo, impedindo a sua libertação imediata. O fármaco só é libertado quando os iões presentes no fluido lacrimal competem com o fármaco para se ligarem aos grupos iónicos do hidrogel. Estima-se que a quantidade de fármaco libertada no momento em que o hidrogel intumescer seja inferior a 10% (Sato, Uchida, Tanigawa, Uno, & Murakami, 2005; Andrade-Vivero, Fernandez-Gabriel, Alvarez-Lorenzo, & Concheiro, 2007; Hu et al., 2011).

Andrade-Vivero et al. (2007) efectuaram um estudo em que incorporaram monómeros funcionais em lentes de contacto para verificar a capacidade de carga de dois AINEs, ibuprofeno e diclofenac, e constataram que a mesma foi aumentada em 10 e 20 vezes respectivamente.

A incorporação de ciclodextrinas (CD) em matrizes poliméricas tem vindo a ser estudada para promover a solubilidade e estabilidade de fármacos, aumentar a quantidade que é possível carregar e possibilitar a libertação controlada durante vários dias (Hu et al., 2011). Como já foi anteriormente descrito, estas estruturas formam complexos com uma cavidade hidrofóbica onde o fármaco irá ser encapsulado. Esta técnica permite obter uma libertação controlada, porque, ao contrário das formulações líquidas com CD, para que o fármaco fique activo não é só necessária a descomplexação

fármaco-CD (Singh et al., 2011), mas também a sua migração através da matriz polimérica.

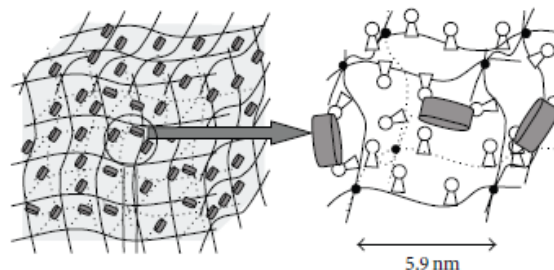


Figura 20 – Representação esquemática de um hidrogel pHEMA-co-GMA com CD β (Hu et al., 2011)

Rosa dos Santos et al. (2009) sintetizaram hidrogéis de poli (hidroxietilmetacrilato) e incorporaram CD β na rede polimérica (Figura 20). O resultado deste estudo foi bastante animador, pois esta técnica permitiu melhorar a capacidade de carga do AINE, diclofenac em 1300%, conseguindo também controlar a taxa de libertação do fármaco durante 2 semanas.

Dispersão ou imobilização de micro/nanoestruturas carregadas com fármacos

Os sistemas contendo micro/nanoestruturas incorporados em lentes de contacto têm sido alvo de bastante interesse nos últimos anos, dado que as suas características possibilitam o controlo da libertação dos fármacos (Sahoo et al., 2008; Gaudana et al., 2009) (Figura 21).

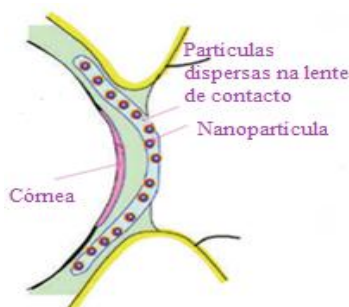


Figura 21 – Representação esquemática de lente de contacto contendo nanopartículas dispersas (adaptado de Hu et al., 2011)

Um estudo efectuado por Danion, Arsenault, & Vermette (2007) em que se imobilizaram lipossomas contendo levofloxacina em lentes de contacto comerciais, demonstrou que a libertação do fármaco era mais lenta do que quando as lentes era imersas em solução. Contudo, não se mostraram tão eficazes como era esperado pois a

grande maioria do fármaco (cerca de 70%) foi libertado durante as primeiras 5 horas, sendo os restantes 30% libertados até 6 dias. Para além de terem um período de eficácia terapêutica relativamente curto estas lentes têm ainda o inconveniente de diminuírem a permeabilidade de oxigénio.

Noutro estudo, realizado por Gulsen, Li, & Chauhan (2005), dispersaram-se lipossomas carregadas com lidocaína em lentes de contacto durante o processo de fabrico, ou seja, antes de ser feita a polimerização da lente. Esta situação permite que o fármaco tenha uma velocidade de libertação mais lenta pois para se libertar tem inicialmente de se difundir através das nanopartículas e só depois começa o processo de libertação pela matriz de hidrogel. Verificou-se uma libertação inicial mais acentuada, que correspondeu a cerca de 15 a 20% do fármaco e seguidamente obteve-se uma libertação próxima de ordem zero, possibilitando a libertação do fármaco por um período de 7 dias. No entanto observou-se uma diminuição da transparência das lentes de contacto.

Gulsen & Chauhan (2004) desenvolveram um outro sistema que se demonstrou bastante eficaz: o encapsulamento de fármacos em microemulsões que posteriormente foram dispersas na matriz de hidrogel, consentindo uma libertação da molécula de fármaco por períodos superiores a 8 dias. Este sistema permite obter lentes de contacto transparentes e gerir a taxa de libertação de fármaco através do controle da dimensão das gotículas e da quantidade de carga do fármaco.

Lentes de contacto impressas

A impressão molecular de lentes de contacto tem-se mostrado uma técnica bastante promissora como sistema de libertação de fármacos. Esta técnica tem sofrido um desenvolvimento exponencial, podendo este facto ser constatado através dos inúmeros estudos que têm sido realizados em seu redor, veiculando várias moléculas de fármaco. Os bloqueadores β , anti-histamínicos, antibióticos são alguns exemplos de fármacos estudados (Figueiredo, Cristi, Dias, Aurélio, & Arruda, 2008; White & Byrne, 2010).

Através desta técnica, é possível libertar o fármaco ao longo do tempo de uma forma constante, o que elimina a variabilidade da concentração do fármaco, levando ao aumento dos intervalos de aplicação, e conseqüentemente a uma maior adesão ao tratamento. Permite também uma diminuição dos efeitos secundários (Alvarez-Lorenzo & Concheiro, 2004).

A impressão molecular, como se pode verificar através da Figura 22, consiste na criação na matriz polimérica da lente, de locais de alta afinidade para o fármaco em estudo. O local de reconhecimento do fármaco é moldado a partir de uma molécula de fármaco modelo incorporada na matriz antes da polimerização, a qual é complexada com os monómeros funcionais. Após a polimerização, o fármaco é removido e a rede polimérica expõe os locais de ligação para interagir com o novo fármaco. A velocidade a que o fármaco é libertada depende do tamanho da malha do polímero, ou seja malhas mais apertadas aprisionam o fármaco durante mais tempo (Alvarez-Lorenzo et al., 2002; Ali, Vaughan, Zhang, Venkatesh, & Byrne, 2009).

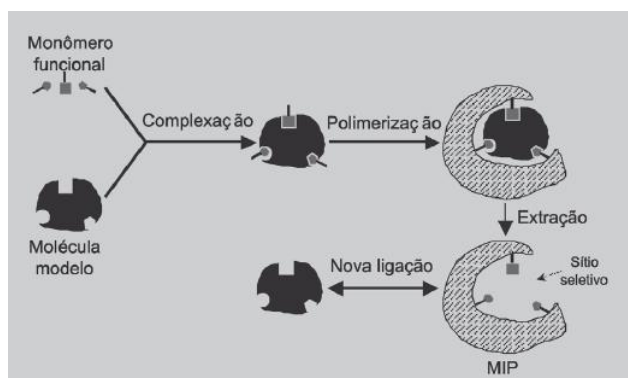


Figura 22 – Representação esquemática da síntese de polímeros moleculares impressos (Figueiredo et al., 2008)

Hiratani & Alvarez-Lorenzo (2002) sintetizaram lentes de contacto impressas com capacidade de reconhecer a molécula de timolol e compararam com lentes controlo não impressas. Ambas as lentes foram imersas em 10 mL de solução de timolol, verificando-se que as lentes imersas foram capazes de libertar o fármaco, em ensaios *in vitro*, por um período de 24 horas, enquanto, as lentes controlo conseguiram fazê-lo durante 8 horas.

Posteriormente um novo estudo foi efectuado em condições *in vivo* (com coelhos), fazendo-se a comparação entre a concentração de fármaco presente no fluido lacrimal quando aplicado em gotas e em lentes impressas. No estudo foram feitas medições periódicas no fluido lacrimal e mais uma vez as lentes de contacto impressas demonstraram ser mais eficazes, conseguindo manter a concentração de fármaco no fluido lacrimal até 90 minutos, sendo que na aplicação em gotas ao fim de aproximadamente 15 minutos o fármaco deixou de ser detectado (Hiratani, Fujiwara, Tamiya, Mizutani, & Alvarez-Lorenzo, 2005).

4.2.2.8.Implantes oftálmicos tópicos

Estes dispositivos podem ser sólidos ou semi-sólidos e são constituídos por materiais poliméricos que se colocam na parte interna da pálpebra inferior ou superior (Saettone & Salminen, 1995; Bourges et al., 2006) (Figura 23).

Os implantes apresentam imensas vantagens, sendo a de maior relevância o aumento do tempo de residência do fármaco na zona pré-corneal, o que proporciona um aumento da biodisponibilidade e consequentemente uma actividade prolongada do fármaco. Este sistema permite também uma libertação localizada da dosagem correcta de fármaco, pois o implante contém uma dose precisa de fármaco que é mantida no local de aplicação. Os efeitos adversos são reduzidos com este tipo de terapêutica devido à diminuição da absorção sistémica do fármaco. A diminuição da frequência de aplicação do fármaco conduz a um aumento da adesão terapêutica. Para além destas vantagens, estes sistemas propiciam maior estabilidade durante o armazenamento que as soluções aquosas, não precisam de conservantes que poderiam provocar reacções de sensibilidade ocular e podem incorporar outras abordagens tecnológicas tais como pró-fármacos, mucoadesivos, micro-partículas, entre outros. Embora os implantes apresentem bastantes vantagens, acarretam também algumas desvantagens, nomeadamente, desconforto ocular que é o principal motivo de abandono da terapêutica. Em alguns casos o implante desloca-se do local de aplicação e por vezes é perdido acidentalmente durante o sono ou quando o paciente esfrega o olho. Existem relatos de pacientes com a visão comprometida e com dificuldades de colocação/remoção do implante, no caso dos implantes não solúveis (Chien, 1992; Saettone & Salminen, 1995; Khar & Vyas, 2002).

Os implantes oculares são classificados de acordo com a sua solubilidade, tal como indica a Figura 26 (Mainardes et al., 2005).

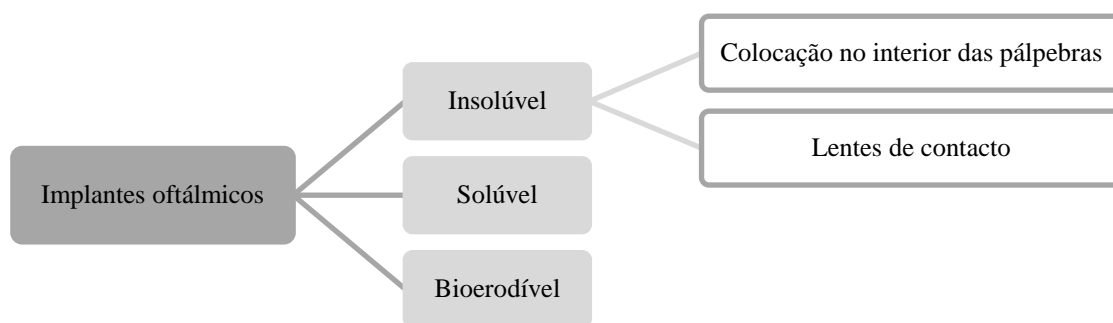


Figura 23 – Classificação dos implantes de acordo com a solubilidade (adaptado de Mainardes et al., 2005)

Implantes insolúveis de colocação no interior da pálpebra

A libertação de fármacos através dos implantes insolúveis colocados no interior da pálpebra, pode ser realizada de dois modos: controlados por difusão ou por pressão osmótica.

No caso dos controlados por difusão, existe um reservatório central no qual se encontra o fármaco, rodeado por uma membrana micro-porosa ou semi-permeável (Figura 24). Este sistema permite que o fármaco se difunda a uma velocidade constante, assumindo uma cinética de ordem zero. A libertação do fármaco é controlada pelo fluido lacrimal, que ao penetrar na membrana que envolve o reservatório do fármaco vai originar uma pressão interna que irá favorecer a libertação do princípio activo. Este dispositivo permite um melhor cumprimento da terapêutica pois evita as administrações frequentes ao longo do dia, sendo que uma única administração semanal é suficiente para se verificar efeito terapêutico (Eller, Schoenwald, Dixson, Segarra, & Barfknecht, 1985; Gurtler & Gurny, 1995; Alvarez-Lorenzo et al., 2002).

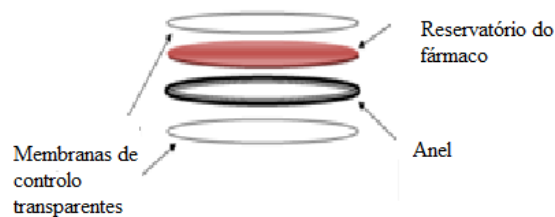


Figura 24 – Representação esquemática de um implante oftálmico insolúvel controlado por difusão (adaptado de Richa & Gaurav, 2012)

O Ocusert® (Figura 25) é um exemplo deste tipo de implantes: apresenta-se como um disco elíptico, fino e estéril, que liberta 20/40 µg/h de pilocarpina, fármaco utilizado no tratamento do glaucoma, durante 7 dias. Este sistema é comercializado desde 1974 nos EUA pela Alza Corporation. O dispositivo em questão não tem sido muito utilizado pois comparativamente com as outras alternativas à terapêutica do glaucoma, não se demonstrou mais eficaz, além de que muitos pacientes têm dificuldade em inserir o dispositivo. Há registo de casos de irritação ocular e de perda do dispositivo durante a noite ou quando o indivíduo esfrega o olho (Macoul & Pavan-Langston, 1975; Sihvola & Puustjärvi, 1980).

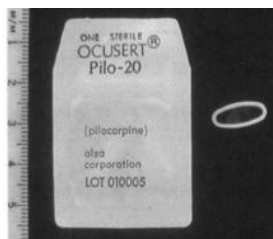


Figura 25 – Ocusert®; Esquerda: embalagem do Ocusert®; Direita: implante Ocusert® (adaptado de Land & Benjamin, 1994)

Relativamente aos sistemas controlados por pressão osmótica, existem sistemas de um e de dois compartimentos. Nos sistemas de um compartimento o fármaco encontra-se encapsulado num núcleo sólido juntamente com o electrólito. No momento em que o fluido lacrimal atravessa a membrana que envolve o fármaco e o electrólito, há um aumento da pressão osmótica e o fármaco é libertado por um orifício da membrana semi-permeável. Outra abordagem é a colocação do fármaco e de um soluto osmótico em diferentes compartimentos, em que o reservatório do soluto osmótico se encontra revestido por uma membrana semi-permeável e o fármaco é envolvido por uma membrana flexível impermeável ao fluido lacrimal. A libertação do fármaco dá-se quando, em contacto com o fluido lacrimal, a membrana semi-permeável permite a entrada do fluido que aumenta o volume do compartimento que contém os electrólitos (soluto osmótico), comprimindo assim o compartimento que contém o fármaco devido à flexibilidade da membrana que o rodeia e promovendo a libertação do princípio activo (Bloomfield et al., 1978; Eller et al., 1985; Ahmed, Gokhale, Shah, & Patton, 1987; Hornof, Weyenberg, Ludwig, & Bernkop-Schnürch, 2003).

Lentes de contacto

As lentes de contacto são um caso particular dentro dos implantes, já que podem ter simultaneamente um efeito de correcção da visão e terapêutico. Foram abordados na secção anterior.

Implantes oftálmicos solúveis

Os implantes oftálmicos solúveis fazem parte da classe mais antiga de implantes oculares e tal como o nome indica dispensam ser removidos do local de aplicação (Patton & Robinson, 1976).

Estes sistemas podem ser constituídos por polímeros naturais, em que o polímero de eleição é o colagénio, ou por polímeros sintéticos ou semi-sintéticos, tendo como exemplo derivados do álcool polivinílico e da celulose respectivamente (Bloomfield et al., 1978; Saettone et al., 1992).

Estes polímeros são imersos em soluções que contêm o fármaco, são secos e re-hidratados e só aí estão prontos a utilizar, sendo que a libertação do fármaco se consuma quando há contacto do implante com o fluido lacrimal. Nesse momento o fármaco difunde pelo polímero e forma uma camada gelatinosa ao redor do implante (Himmelstein, Guvenir, & Patton, 1978).

A quantidade de fármaco que pode ser veiculada por este sistema depende da capacidade do agente de ligação presente, da concentração da solução do fármaco em questão e do tempo que o polímero fica imerso nesta mesma solução (Karthikeyan et al., 2008).

Implantes bioerodíveis

São sistemas biodegradáveis que apresentam o fármaco disperso homogeneamente numa matriz. A libertação do fármaco acontece quando o implante entra em contacto com o fluido lacrimal, ocorrendo a bioerosão da matriz. Os derivados de gelatina reticulada e de poliésteres são exemplos de polímeros utilizados na constituição da matriz do implante, sendo que a bioerosão destes polímeros é controlada pela hidrólise das ligações químicas destes compostos. Os implantes bioerodíveis apresentam a vantagem de, através da modificação da sua estrutura, por adição de surfactantes catiónicos ou iónicos, ser possível alterar a sua taxa de erosão. Estes sistemas permitem uma libertação de fármaco de ordem zero (Grass, Cobby, & Makoid, 1984; Punch, Slatter, Costa, & Edwards, 1985; Hornof et al., 2003).

O Lacrisert® é um exemplo de um dispositivo de libertação controlada de lágrimas artificiais bioerodível que se apresenta na forma de vareta cilíndrica de 1,27 mm de diâmetro e de 3,5 mm de comprimento. Este sistema ainda não foi aplicado à libertação de fármacos mas é utilizado em indivíduos com xeroftalmia grave. O Lacrisert® é colocado na parte interna da pálpebra inferior e absorve as lágrimas, formando uma massa gelatinosa que sofre erosão gradual, acompanhada da dissolução do polímero. Assim, consegue-se obter um espessamento do fluído lacrimal e aumentar a lubrificação do olho (Aton Pharma Inc., 2014).

4.2.2.9. Tampões do canal nasolacrimal

Estes dispositivos começaram a ser utilizados inicialmente em indivíduos com xeroftalmia, com o intuito de bloquear o canal nasolacrimal e impedir a drenagem do fluido lacrimal, evitando desta forma a secagem do olho (Balaram, Schaumberg, & Dana, 2001; Calonge, 2001) (Figura 26). Foram ainda utilizados para impedir a drenagem dos colírios aplicados, aumentando o tempo de residência de fármaco na zona pré-corneal e consequentemente aumentando a eficácia da terapêutica. Estes sistemas permitem diminuir a dose de fármaco aplicado, o que acarreta menos efeitos secundários a nível sistémico, e apresentam uma boa eficácia terapêutica, pois proporcionam uma libertação do fármaco de ordem zero e não dependem da adesão à terapêutica por parte do paciente (Huang & Lee, 1989; Borgia et al., 2008).

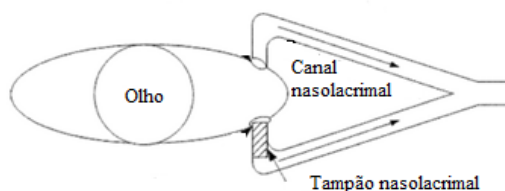


Figura 26 – Representação de um tampão nasolacrimal no canal nasolacrimal inferior (adaptado de Chauhan & Zhu, 2010)

Estes pequenos dispositivos, biocompatíveis podem ser formulados com diversos polímeros e apresentar várias formas, sendo que o tamanho final é limitado pelo canal nasolacrimal. Podem obstruir o canal lacrimal por períodos muito variáveis que podem ir dos 7 aos 180 dias, dependendo dos compostos usados na sua preparação (Balaram et al., 2001; Calonge, 2001). Os tampões que têm um tempo de vida mais curto, entre 7 a 10 dias, podem ser compostos por colagénio de origem animal, enquanto, o silicone, policaprolactona, metacrilato de hidroxietilo, possibilitam a estadia do tampão por um tempo superior, tendo de ser removidos ao fim de 180 dias (Borgia et al., 2008).

Apesar de aumentarem o tempo de retenção de fármacos na zona pré-corneal, estes sistemas têm tendência a ser perdidos por extrusão. Para evitar tal facto foi desenvolvido um dispositivo composto por um polímero de acrílico hidrofóbico, designado de SmartPlug™. Este dispositivo termosensível encontra-se sólido à temperatura ambiente e quando colocado no canal lacrimal gelifica (Smith, Tian, Weiner, & Bakshi, 2008; Chauhan & Zhu, 2010; Ohba et al., 2011; Gooch et al., 2012).

Os tampões contendo fármaco no seu interior (Figura 27), podem ter uma tampa, com um ou mais poros por onde o fármaco é libertado, a qual cobre o exterior do canal nasolacrimal. Pode ainda ser acrescentada uma extensão canalicular que irá promover a retenção do tampão por mais tempo no canal nasolacrimal, podendo servir como reservatório adicional de fármacos. Os tampões podem ser revestidos de um material impermeável ao fármaco e ao fluído lacrimal (Borgia et al., 2008; Chauhan & Zhu, 2010)

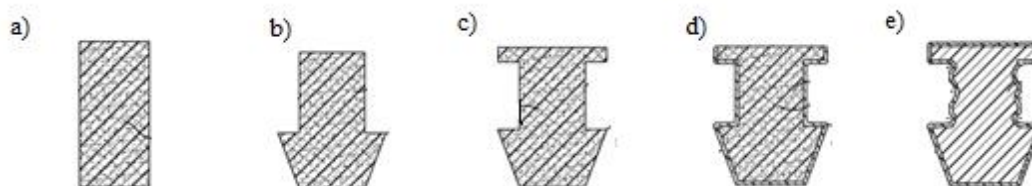


Figura 27 – Representação de alguns tipos de tampão do canal nasolacrimal. A) tampão com o fármaco disperso por todo o corpo; b) Tampão com segmento inferior aumentado c) Tampão com segmento inferior aumentado e tampa no segmento superior; d) Tampão com segmento inferior aumentado e tampa no segmento superior contendo uma parte do corpo revestida; e) Tampão com segmento inferior aumentado e tampa no segmento superior contendo uma parte do corpo revestida e irregularidades na superfície do corpo que lhe aumentam a área de superfície (adaptado de Borgia et al., 2008)

A libertação dos fármacos através do tampão é feita por difusão do fármaco a partir do núcleo polimérico para o fluido lacrimal, sendo que o fármaco se pode encontrar em solução, suspensão, microemulsão, nanopartículas e lipossomas (Borgia et al., 2008).

Segundo Chauhan & Zhu (2010) foi feito um estudo para verificar a eficácia de tampões contendo ciclosporina. Utilizou-se HEMA na constituição do núcleo e um revestimento de silicone em todo o tampão, com excepção da cabeça. A ciclosporina tem vindo a ser administrada em pacientes que sofrem de xerofthalmia pois esta tem a capacidade de inibir as células T, levando conseqüentemente ao aumento da produção de lágrimas. Pensa-se ainda que este fármaco tenha uma relação directa com o aumento do número de células caliciformes. Sendo assim, com o aumento destas a produção de mucinas também aumentaria. Este estudo tem particular interesse pois a ciclosporina já tem sido administrada noutras formas farmacêuticas, contudo, estas não se têm demonstrado satisfatórias. Quando veiculada em solução, a ciclosporina, apresenta uma baixa solubilidade no fluido lacrimal o que promove uma baixa disponibilidade do fármaco e ainda o surgimento de efeitos secundários sistémicos, resultantes da drenagem nasolacrimal. Quando administrada em pomadas, os pacientes revelaram

desconforto e visão turva. Neste estudo, a ciclosporina veiculada em tampão demonstrou uma libertação de ordem zero e uma velocidade de libertação mais eficaz que a observada com uma emulsão de gotas oculares aquosas comercial (RESTASIS®).

4.3. Via Perioocular

A via perioocular constitui uma alternativa com elevado potencial para veicular fármacos ao segmento posterior do olho, que tira partido da permeabilidade da esclerótica para conseguir uma libertação sustentada dos fármacos (Ranta et al., 2010). Os fármacos contidos em injectáveis, podem ser administrados em diferentes zonas do olho, a saber: zona subconjuntival, subtenoniana, retrobulbar e peribulbar (Kompella et al., 2013) (Figura 28).

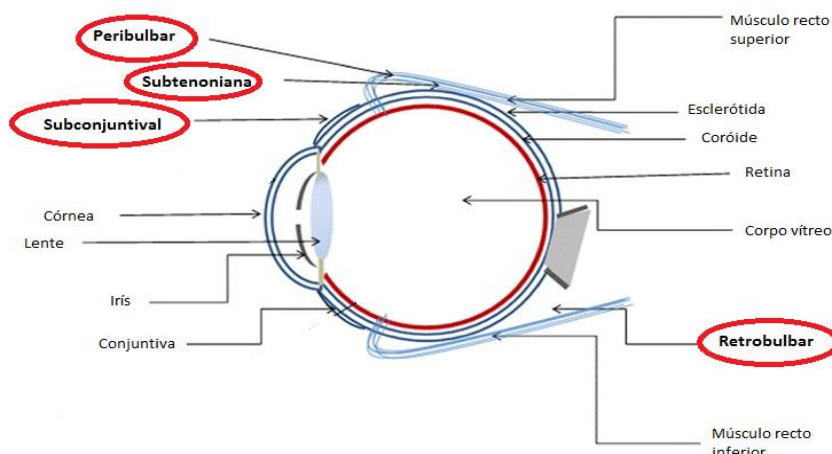


Figura 28 – Representação das vias de administração de fármacos perioculares (adaptado de Gaudana et al., 2010)

De entre as várias zonas, a subconjuntival é a que tem sido mais usada em libertação controlada de fármacos. A injeção do fármaco no espaço subconjuntival, que é bastante flexível e pode armazenar até 500 μL de solução, possibilita a libertação controlada tanto para o segmento anterior, como para o segmento posterior do olho (Mac Gabhann et al., 2007; Ranta et al., 2010; Srirangam & Majumdar, 2012). Para além disso, esta via proporciona o aumento do cumprimento da terapêutica, pois ao contrário das administrações tópicas não necessita ser administrado repetidamente em curtos espaços de tempo (Assil et al., 1991).

Apesar desta via de administração de fármacos evitar a barreira conjuntiva-córnea, os fármacos ainda tem de ultrapassar algumas barreiras dinâmicas, estáticas e metabólicas que dificultam a sua passagem para o segmento posterior do olho. As

barreiras que diminuem mais significativamente a biodisponibilidade do fármaco são a vasculatura da conjuntiva e a circulação linfática (Weijtens et al., 1999; Hosseini et al., 2008; Kim, Csaky, Wang, & Lutz, 2008). Após a passagem destas barreiras os fármacos penetram a esclerótica e a coróide para atingir as células da retina e os fotorreceptores neuronais. Apesar da esclerótica ser bastante permeável e ter capacidade de difundir moléculas de grandes dimensões (150 kDA) tais como os dextranos ou IgG, sabe-se que a permeabilidade desta estrutura é inversamente proporcional à dimensão do raio das moléculas (quando o raio aumenta, diminui a permeabilidade) (Prausnitz & Noonan, 1998; Ambati et al., 2000; Urtti, 2006).

Alguns estudos efectuados *in vivo* demonstraram que proteínas de grandes dimensões têm a capacidade de penetrar a esclerótica e foram detectadas na coróide. Contudo no caso dos fármacos, a maior parte é eliminada pela circulação sistémica, sendo a quantidade detectada na retina muito inferior às concentrações terapêuticas (Demetriades et al., 2008; Nomoto et al., 2009). Para superar esta limitação da via subconjuntival e ser possível atingir uma libertação controlada de fármaco por semanas e até mesmo meses, assegurando as concentrações necessárias, houve necessidade de se recorrer às nanotecnologias (Kompella et al., 2013; Lavik et al., 2011).

4.3.1. Polímeros biodegradáveis e não biodegradáveis

A utilização de polímeros que veiculam e prolongam a libertação das moléculas de princípio activo já foi investigada para administração através da via subconjuntival (Lavik et al., 2011).

Os polímeros podem ser não biodegradáveis, apresentando a longo prazo, taxas de libertação constantes; ou poderão ser biodegradáveis, apresentando um pico de libertação de fármaco inicial. Para superar esta limitação dos polímeros biodegradáveis foram adicionadas às formulações excipientes e aditivos que promovem a ligação fármaco-polímero, diminuindo a brusca eliminação inicial de fármaco (Bao, Zhou, Luo, & Wu, 2006; Fu et al., 2003; Okabe et al., 2003).

Os polímeros biodegradáveis são preferenciais e têm obtido maior ênfase em investigação devido ao facto de não ser necessário proceder à sua remoção, pois degradam-se por hidrólise, estando esta característica directamente ligada à taxa de libertação do fármaco (Fu et al., 2003; Lavik et al., 2011).

4.3.1.1. Microesferas

Com o pretexto de aumentar a eficácia terapêutica do tratamento do glaucoma, foram desenvolvidas formulações de libertação prolongada de administração subconjuntival. No entanto, a libertação controlada dos fármacos destinados ao tratamento desta patologia tem demonstrado algumas dificuldades em ser posta em prática devido à fraca interacção fármaco-polímero, sendo necessário procurar novas alternativas para controlar o problema (Namur, Cabral-Albuquerque, Quintilio, Santana, & Politi, 2006).

Num estudo efectuado por Bertram, Saluja, McKain, & Lavik (2009) encapsulou-se o maleato de timolol em microesferas de PLGA 502H e PLA (mistura 50:50). Este estudo revelou sucesso na libertação prolongada do maleato de timolol conseguindo uma libertação por mais de 107 dias, o que constitui uma excelente, alternativa aos colírios.

4.3.1.2. Dendrímeros

Num estudo efectuado por Kang, Durairaj, Kompella, O'Brien, & Grossniklaus (2009) com o objectivo de comparar o efeito terapêutico entre a administração subconjuntival de carboplatina em solução e veiculada por dendrímeros de PAMAM (Figura 29) com diâmetro de 258 nm em diferentes doses, no tratamento do retinoblastoma transgénico murino, verificou-se que a segunda formulação apresentou melhores resultados terapêuticos.

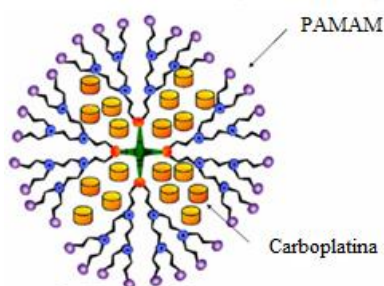


Figura 29 – Representação esquemática de carboplatina incorporada no dendrímero de PAMAM (adaptado de Kang et al., 2009)

Apesar dos dendrímeros serem estruturas de pequeno tamanho, normalmente inferior a 10 nm, neste estudo foram usados partículas muito maiores, devido ao facto de partículas superiores a 200 nm conseguirem permanecer mais tempo no espaço

periocular e por conseguinte aumentarem a possibilidade de libertação controlada do fármaco (Amrite & Kompella, 2005).

O estudo revelou poucas diferenças no peso médio do tumor entre os olhos tratados com doses altas e baixas de carboplatina veiculadas por dendrímeros PAMAM. No entanto, as diferenças relativas à administração subconjuntival de carboplatina em solução aquosa foram bastante explícitas, sendo o efeito desta última semelhante à administração de solução salina tamponada com fosfato, e como tal encontrando-se bastante aquém do obtido com os dendrímeros de PAMAM (Kang et al., 2009).

4.3.1.3.Hidrogeles

Misra et al. (2009) desenvolveram um estudo em que foram implantados hidrogeles no espaço subconjuntival contendo insulina que tinha como objectivo exercer efeito terapêutico sobre a retinopatia diabética. Esta técnica de libertação controlada, demonstrou ser uma boa alternativa às injeções intra-vitreas. Foram utilizados hidrogeles com diferentes dimensões e com uma capacidade de carregar insulina até 98%. Com os hidrogeles de menor dimensão conseguiu-se manter a libertação de insulina pelo menos durante uma semana. Os hidrogeles de maior tamanho conduziram a uma libertação mais lenta e portanto, mais prolongada.

4.3.1.4.Lipossomas

Moon et al. (2006) desenvolveram um estudo com a finalidade de investigar o efeito da heparina de baixo peso molecular (HBPM) ligada a lipossomas na absorção de hemorragia subconjuntival.

A HBPM é um anti-coagulante que demonstra algumas vantagens em relação à heparina não fraccionada, nomeadamente no que diz respeito à biodisponibilidade e ao tempo de semi-vida que se encontra aumentado na HBPM. Para além disso, a HBPM conduz, uma menor propensão de hemorragia. A heparina é um fármaco de margem terapêutica muito estreita e como tal a sua aplicação a nível subconjuntival é limitada pois pode acarretar efeitos secundários sistémicos e oculares (Kleinschmidt & Charles, 2001).

Para ultrapassar as limitações deste fármaco utilizaram-se os lipossomas como sistema de entrega. No estudo realizado observaram-se concentrações baixas de HBPM nas regiões aquosas e vítreas, e ainda uma baixa absorção sistémica, o que indica que os lipossomas, por apresentarem um tamanho significativo de cerca de 550 nm, permitem

que o fármaco permaneça mais tempo na zona subconjuntival (Figura 30), evitando a drenagem linfática e proporcionando uma libertação mais prolongada (Barza, Baum, & Szoka, 1984; Assil et al., 1991; Moon et al., 2006).

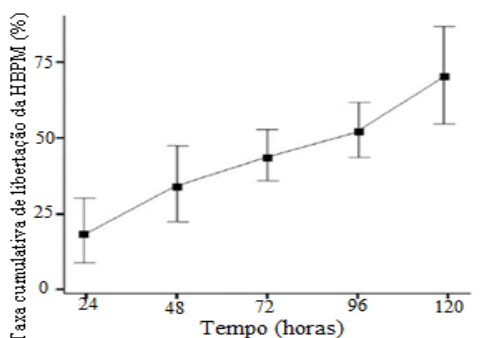


Figura 30 – Representação gráfica da taxa cumulativa de libertação *in vitro* da HBPM encapsulada em lipossomas vs tempo de libertação (adaptado de Moon et al., 2006)

4.4. Via intra-vítrea

A via intra-vítrea tem sido a mais recomendada no que se refere à administração de fármacos para o segmento posterior do olho. No entanto, as injeções utilizadas nesta via são bastante invasivas, podendo resultar em complicações oculares bastante graves, como é o caso das endoftalmites, deslocações da retina e hemorragias oculares, pelo que não é bem aceite pelo doente. A aplicação dos fármacos é realizada por injeção no corpo vítreo. Este procedimento é realizado por um médico, sendo necessária a administração de uma anestesia local (Geroski & Edelhauser, 2000; Jager et al., 2004; Bochot & Fattal, 2012).

Devido às limitações/riscos associados a esta via de administração, houve necessidade de criar formulações e dispositivos (Figura 31), para doentes crónicos, de libertação controlada que possam fornecer a quantidade terapêutica de fármaco adequada acaso durante um longo período de tempo. Deste modo a frequência da intervenção é diminuída, diminuindo assim as complicações a ela associadas (Jager et al., 2004; Kim et al., 2014).

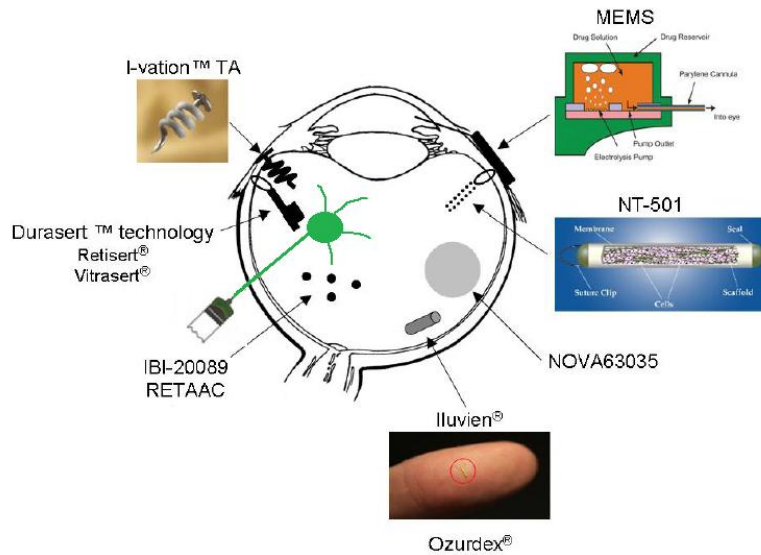


Figura 31 – Representação de alguns sistemas de administração de fármacos pela via intra-vítrea (adaptado de Geroski & Edelhauser, 2000; Kuno & Fujii, 2011)

4.4.1. Injeções intra-vítreas

Após a injeção intra-vítrea todos os fármacos podem ser libertados para o segmento anterior do olho, enquanto que, para o segmento posterior apenas as moléculas de menor tamanho têm maior facilidade em difundir. Sendo assim fármacos de maior peso molecular têm maior tempo de semi-vida no corpo vítreo. Uma vez que este método é bastante invasivo, é necessário prolongar a libertação dos fármacos de modo a tornar as administrações menos frequentes. Esta situação pode ser contornada com formulações que contenham lipossomas, nanopartículas ou outras formas que consigam controlar a libertação dos fármacos conforme se descreve em seguida (Urtti, 2006).

4.4.1.1. Lipossomas

Segundo Alghadyan, Gholam, Khoobei, Milner, & Liu (1988) Peyman et al. (1989) os lipossomas foram os primeiros veículos transportadores de fármacos utilizados em injeções intra-vítreas. Tendo a capacidade de promover a libertação prolongada dos fármacos, aumentam o tempo de semi-vida, evitando a rápida eliminação do fármaco da cavidade vítreo (citado por Mishra et al., 2011).

Alghadyan et al. (1988) desenvolveram um estudo em coelhos em que utilizaram a ciclosporina, fármaco imunossupressor, encapsulada em lipossomas e em solução,

revelando a primeira formulação um tempo de semi-vida muito superior ao da solução, como se pode verificar através do gráfico da Figura 32.

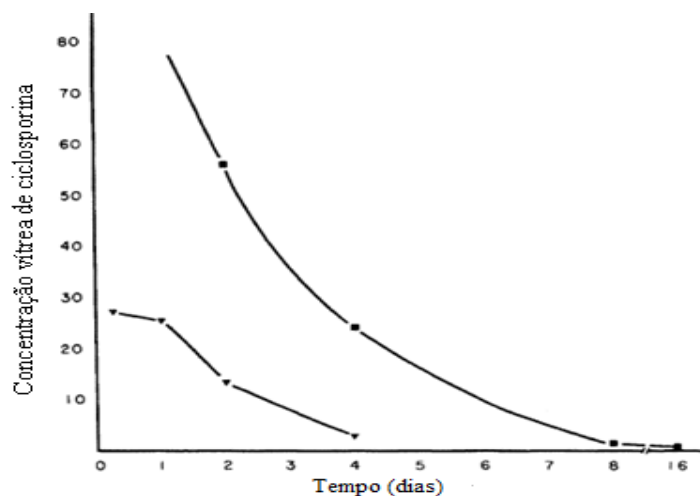


Figura 32 – Representação gráfica da concentração vítrea de ciclosporina ▲ em solução e ■ encapsulada em lipossomas (adaptado de Alghadyan et al., 1988)

Num estudo realizado por Barza, Stuart, & Szoko (1987) verificou-se que o tamanho dos lipossomas e o estado patológico do olho são factores determinantes para a eliminação do fármaco da cavidade vítrea. Neste estudo os fármacos de menor tamanho foram eliminados mais rapidamente como seria de esperar e quando administrada a injeção em olhos que continham inflamação também se verificou uma eliminação mais rápida do princípio activo.

4.4.1.2. Lipossomas dispersos em gel

Num outro estudo Mishra et al. (2011) desenvolveu uma formulação com lipossomas para administrar um péptido intestinal vasoactivo (PIV) (imunomodulador neuropeptido envolvido na regulação da resposta imunitária ocular). Verificou-se que os lipossomas carregados com PIV eram rapidamente eliminados da cavidade vítrea pela circulação linfática. Para fazer face a este problema, os lipossomas foram dispersos num gel de ácido hialurónico (um dos principais constituintes do humor vítreo). Esta formulação foi utilizada em ratos com uveítes e uveoretinites (Taylor, Streilein, & Cousins, 1994; Torchilin, 2005; Mishra et al., 2011). Esta formulação foi um sucesso pois devido à viscosidade do gel conseguiu-se garantir a retenção vítrea do fármaco durante um período de oito dias.

4.4.1.3. Microemulsões

O Cortiject® (SantenPharmaceutical Co. Ltd.) consiste numa emulsão injectável que contém um pró-fármaco de corticosteróide, dexametasona, que irá ser activado pelas enzimas da retina e da coróide. Este sistema permite que haja libertação do fármaco durante 6-9 meses e evita os efeitos secundários pois no humor vítreo e aquoso, as enzimas que fazem a activação do pró-fármaco não estão presentes, logo, não se registam casos de glaucoma e cataratas (Haghjou, Soheilian, & Abdekhodaie, 2011). Segundo Haghjou et al. (2011) o Cortiject® encontra-se em fase I de estudo clínico para verificar a sua segurança e tolerância em relação ao EMD (citado por Raczyńska et al., 2014).

4.4.1.4. Microcápsulas

O sistema de libertação prolongada que encapsula moléculas de TG-0054 (antiangiogénico solúvel em água) em microcápsulas de PLA encontra-se em ensaios clínicos de fase II. Este sistema é administrado por injeção no corpo vítreo e tem o objectivo de proporcionar a libertação deste princípio activo durante 3-6 meses. Pensa-se que esta forma de veiculação do fármaco seja bastante promissora no tratamento de longa duração de distúrbios neovasculares do olho (Shelke, Kadam, Tyagi, Rao, & Kompella, 2011).

4.4.1.5. Microesferas

O produto RETAAC, constitui um exemplo em que se utilizam microesferas para administração intra-vítrea. Basicamente consiste em microesferas de PLGA contendo triamcinolona (corticosteróide). Num estudo efectuado preliminarmente em 9 pacientes com EMD demonstrou ser bem tolerado, sem relevar efeitos secundários e conseguindo um melhor perfil terapêutico que o mesmo fármaco com uma dose quatro vezes maior na forma de solução injectável (Cardillo, Souza-Filho, & Oliveira, 2006).

4.4.1.6. Nanopartículas

Zhang, Li, Zhang, Wang, & Song (2009) efectuaram um estudo com o intuito de verificar a farmacocinética da dexametasona administrada pela via intra-vítrea em solução e veiculada por nanopartículas. Esta formulação, como se pode verificar através do gráfico da Figura 33, demonstrou exercer a libertação controlada do fármaco durante 50 dias (sendo aproximadamente constante durante 30 dias), enquanto a solução do

mesmo fármaco administrada pela mesma via, ao fim de 7 dias não apresentava vestígios de existência na cavidade vítrea.

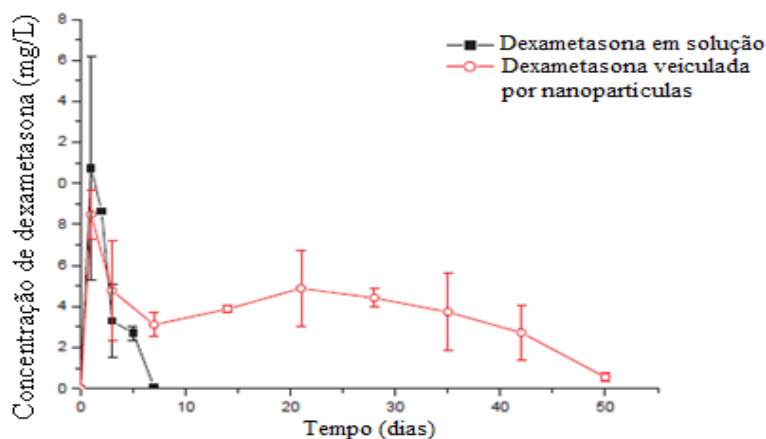


Figura 33 – Representação gráfica da concentração de dexametasona administrada pela via intra-vítrea em solução e encapsulada em nanopartículas (adaptado de Zhang et al., 2009)

4.4.2. Implantes intra-vitrosos

Estes implantes, concebidos para libertar de forma controlada e prolongada os fármacos oculares, são implantados na zona intra-vítrea após uma pequena cirurgia. Esta técnica de libertação de fármacos tem vindo a suscitar um interesse crescente no que diz respeito ao tratamento de doenças crónicas vítreo-retinianas e já se conhecem bastantes dispositivos para este efeito (Amo & Urtti, 2008). Em seguida é feita referência a diversos dispositivos deste tipo não biodegradáveis e biodegradáveis.

4.4.2.1. Não biodegradáveis

O Vitrasert® é um implante não biodegradável que veicula 4,5 mg de ganciclovir (anti-vírico). Foi o primeiro dispositivo de veiculação deste princípio activo e foi aprovado em 1996 pela Food and Drug Administration (FDA), sendo actualmente comercializado pela Bausch & Lomb. Este dispositivo de forma alongada é constituído por ácido polivinílico (APV), que é um polímero permeável que regula a velocidade de libertação do ganciclovir e por acetato de vinilo etileno (AVE), que é impermeável e limita a área de superfície do implante por onde o fármaco poderá ser libertado (Figura 34). Este implante invasivo tem de ser colocado na cavidade vítrea e posteriormente suturado à esclerótica. O dispositivo não apresenta libertação acentuada inicial do princípio activo e tem a capacidade de libertar fármaco durante 5 – 8 meses. Após este

tempo terá de ser removido (Ashton et al., 1992; Kunou et al., 2000; Haghjou et al., 2011).



Figura 34 – Implante intra-vítreo Vitrasert®; Esquerda – vista frontal; Direita – Vista esquemática (adaptado de Haghjou et al., 2011)

O implante tem eficácia comprovada no controlo da retinite causada por CMV associada ao SIDA. No entanto, está a ser estudado o seu uso para casos de uveíte grave com a substituição de ganciclovir por dexametasona, acetonido de fluocinolona (corticosteróides) e ciclosporina (imunomodulador utilizado em situações em que o uso de corticosteróides usados isoladamente já não é suficiente) (Kunou et al., 2000; Haghjou et al., 2011).

Não obstante, este implante intra-vítreo apresenta algumas complicações, relacionadas com a sua colocação, tais como endoftalmites, aumento da taxa de deslocamento da retina, cataratas e hemorragia vítrea (Lim et al., 1999; Kunou et al., 2000; Shane & Martin, 2003).

O Retisert® à semelhança do Vitrasert® também é um implante não biodegradável e de momento é comercializado pela Bausch & Lomb. Este implante, utilizado no tratamento de uveítes não infecciosas crónicas do segmento posterior do olho, foi aprovado pela FDA em Abril de 2005 e contém 0,59 mg de fluocinolona acetona, apresenta uma forma alongada de 5 mm de comprimento, 2 mm de largura e 1,5 mm de espessura e a sua colocação é semelhante à do Vitrasert® (Peyman, Khoobehi, Shaibani, Shamsnia, & Ribeiro, 1996; Haghjou et al., 2011; Wang, Jiang, Joshi, & Christoforidis, 2013).

O implante consiste num comprimido encapsulado por um elastómero de silicone que contém um orifício onde existe uma membrana de PAV (Figura 35). Este dispositivo de libertação de fármacos apesar de não apresentar libertação em bólus e ser considerado um veículo de libertação linear, no primeiro mês apresenta uma quantidade ligeiramente maior de libertação do princípio activo, mais concretamente 0,6 µg/ dia,

diminuindo posteriormente para 0,3 – 0,4 µg/ dia. Consegue manter a libertação controlada até cerca de 30 meses (Haghjou et al., 2011; Wang et al., 2013).



Figura 35 – Representação esquemática da estrutura do implante Retisert® (Haghjou et al., 2011)

A libertação do fármaco através deste dispositivo acontece quando o humor vítreo hidrata o implante e solubiliza o fármaco que irá ser libertado pelo orifício do implante (Haghjou et al., 2011).

Alguns estudos demonstram que, apesar deste dispositivo ter uma óptima eficácia na libertação controlada do fármaco em questão, o seu uso só é aconselhável em casos de pacientes que apresentam efeitos secundários graves e/ou frequentes ao uso de corticosteróides orais (terapêutica convencional). Este facto deve-se às complicações causadas pelo Retisert®, que podem incluir opacificação do cristalino, aumento da pressão intra-ocular e risco de cirurgia a cataratas. Para além destas limitações, é muito comum a dissociação entre os dois componentes principais do implante no momento da remoção, dificultando a sua remoção, o que pode dificultar a sua remoção e danificar a visão do paciente (Pavesio, Zierhut, Bairi, Comstock, & Usner, 2010; Kempen et al., 2011; Nicholson, Singh, Sears, Lowder, & Kaiser, 2012).

O Iluvien® é um dispositivo injectável não erodível que veicula, tal como o Retisert®, acetinado de fluocinolona encapsulado numa matriz de PAV. Este sistema utilizado no tratamento do EMD é fabricado pela Alimera Sciences e contém 190 µg de princípio activo (Haghjou et al., 2011; Christoforidis, Chang, Jiang, Wang, & Cebulla, 2012; Stevenson, Santini, & Langer, 2012; Wang et al., 2013).

Este dispositivo apresenta-se como um pequeno cilindro de poliimida de 3,5 mm de comprimento e 0,37 mm de diâmetro, que é envolvido numa membrana de controlo da taxa de libertação do fármaco (PAV) (Figura 36) e pode libertar doses entre 0,23 e 0,45 µg/ dia durante 18 ou 36 meses, consoante seja o dispositivo de baixa ou de alta dose respectivamente (Haghjou et al., 2011; Stevenson et al., 2012).

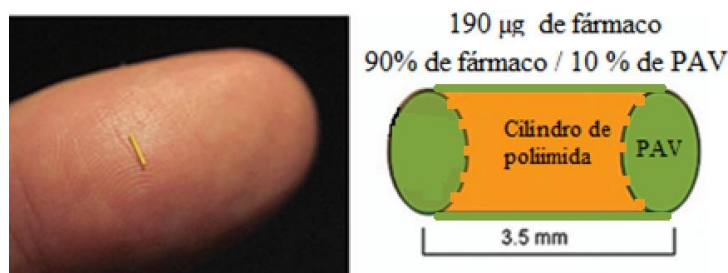


Figura 36 – Iluvien®; à esquerda: Iluvien® num dedo humano para se poder perceber o seu pequeno tamanho; à direita: Representação esquemática da estrutura do Iluvien® (adaptado de Haghjou et al., 2011)

Por apresentar pequenas dimensões, o Iluvien® pode ser injectado por uma agulha de calibre 25, criando um orifício de fecho automático quando se retira a agulha. Ao contrário do Vitrasert® e do Retisert® este dispositivo não é suturado ao olho. Devido ao facto de não ser erodível este dispositivo permanece na cavidade vítrea mesmo após o fármaco ter sido completamente libertado, resultando na presença de vários dispositivos no caso de ser necessário a implementação de mais de um implante (Stevenson et al., 2012; Wang et al., 2013).

A fase III de testes clínicos efectuados com este implante para o tratamento de EMD foi concluída recentemente e demonstrou que ao fim de 24 meses de tratamento 28% dos pacientes melhoraram bastante a acuidade visual em relação aos controlos que apenas tiveram 16% dos pacientes com as mesmas melhorias. Os 36 meses de tratamento 4,8% dos pacientes que receberam doses baixas foram sujeitos a uma cirurgia para tratamento do glaucoma (Christoforidis et al., 2012; Stevenson et al., 2012; Wang et al., 2013).

Actualmente o Iluvien® para tratamento da EMRI e EMC encontra-se em estudo na fase II de testes clínicos (Christoforidis et al., 2012; Wang et al., 2013).

Apesar do Iluvien® apresentar uma baixa incidência de efeitos secundários relacionados com a hipertensão e a formação de cataratas, estes efeitos adversos não estão extintos (Haghjou et al., 2011; Wang et al., 2013).

O I-vation® é um implante de titânio não biodegradável com 0,4 mm de comprimento e 0,21 de diâmetro (Figura 37) que contém 0,925 µg de acetonoide de triamcinolona (corticosteróide) e desenvolveu-se com o intuito de ser utilizado no tratamento do EMD (Christoforidis et al., 2012).



Figura 37 – I-variation® (Kiddee et al., 2013)

O implante é constituído por 3 componentes: a estrutura em forma de hélice metálica (que aumenta a área de superfície de libertação do fármaco e estabiliza o dispositivo na esclerótica), um tampão ligado à hélice (localizado sob a conjuntiva) e o revestimento polimérico de PVA e AVE (Haghjou et al., 2011; Christoforidis et al., 2012; Wang et al., 2013). O dispositivo é implantado através de uma agulha de calibre 25 e é auto-ancorado no interior da esclerótica, libertando o fármaco até dois anos (Haghjou et al., 2011; Christoforidis et al., 2012).

Segundo um ensaio clínico de fase I efectuado por Dugel et al. (2009) que incluiu 30 pacientes com EMD, verificou-se que em 24 meses houve diminuição do edema, a acuidade visual melhorou e houve diminuição da espessura macular (medida por tomografia). No entanto, houve um aumento da pressão intra-ocular em 50% dos pacientes e alguns desenvolveram cataratas (citado por Christoforidis et al., 2012; Wang et al., 2013).

Os ensaios clínicos de fase II foram suspensos pela Merck pois verificou-se que a fotocoagulação se demonstrou mais eficaz para o tratamento da EMD (Kiddee et al., 2013).

4.4.2.2. Biodegradáveis

Dentro dos implantes intra-vítreos de matriz biodegradável destaca-se o SurodexTM, que se usa em geral após cirurgia às cataratas de modo a controlar a inflamação. Este implante insere-se na câmara anterior do olho, tem a forma de uma haste de 1 mm de comprimento por 0,5 mm de diâmetro e contém no seu interior 60 µg de dexametasona revestidas por PLGA e HPMC. Estes polímeros são degradados no organismo originando água e dióxido de carbono, não sendo necessária a sua remoção por cirurgia (Seah et al., 2005; Haghjou et al., 2011; Kompella et al., 2011; Wang et al., 2013).

Este dispositivo permite que a dexametasona se liberte a uma taxa relativamente constante durante 7 – 10 dias, sendo que, a libertação do fármaco pode ser controlada por alteração das proporções de láctido e de glicólido nos polímeros. Contudo, maioria

dos implantes biodegradáveis têm dificuldade em atingir libertação de fármacos de ordem zero, devido à sua própria natureza (Haghjou et al., 2011; Kompella et al., 2011).

O implante completou estudos clínicos de fase III nos Estados Unidos e foi aprovado em diversos países, nomeadamente na China e em Singapura (Wang et al., 2013).

O efeito anti-inflamatório deste dispositivo demonstrou em alguns estudos ser tão eficaz como a aplicação tópica de dexametasona. Porém num estudo efectuado por Tan, Chee, Lim, & Lim (1999) a concentração de dexametasona no olho, alcançada ao fim de 7 dias com o uso do implante revelou-se superior à proporcionada pela aplicação tópica.

Tan, Chee, Lim, Theng, & Van Ede (2001) efectuaram um estudo com o objectivo de verificar a segurança e eficácia do implante no pós operatório da cirurgia a cataratas, envolvendo 2 grupos de estudo e um de controlo. No grupo controlo foi administrada dexametasona 0,1% por via tópica, num dos grupos de estudo foram colocados dois implantes na câmara anterior e no outro dois implantes no sulco ciliar. Este estudo permitiu verificar que a localização de colocação do implante não interferiu com a visão do paciente, no entanto, os pacientes pertencentes ao grupo controlo apresentaram visão turva superior à dos outros dois grupos.

Apesar dos estudos relatados não indicarem complicações no uso do Surodex™, outros autores alertam para a possibilidade de aumento da pressão intra-ocular e cataratas, sendo necessário uma selecção adequada da dose e do local de colocação do implante para se prevenir o surgimento de efeitos colaterais (Kompella et al., 2011).

Kodama et al. (2003) realizaram um estudo com o intuito de verificar a eficácia do Sudorex no tratamento de uveíte aguda e crónica. Este estudo foi efectuado em ratos, nos quais foram colocados implantes na câmara anterior do olho. O dispositivo revelou eficácia diminuindo ambas as reacções inflamatórias.

Outro exemplo de implante intra-vítreo biodegradável é o Ozurdex®, anteriormente denominado de Posurdex®. Trata-se de um sistema de veiculação que contém 0,7 mg de dexametasona encapsulado numa matriz sólida NOVADUR. Esta matriz é constituída por PLGA e degrada-se lentamente, originando ácido láctico e ácido glicólico. Sendo assim, após a libertação total do fármaco a matriz continua a ser degradada dando origem a água e dióxido de carbono até desaparecerem por completo, sem ser necessário a remoção do implante através de cirurgia. O Ozurdex® tem a forma de uma haste de 6,5 mm de comprimento e 0,45 mm de diâmetro e é um sistema livre

de conservantes e de utilização única (Allergan Inc. Irvine, 2009; Haghjou et al., 2011; Kompella et al., 2011; Wang et al., 2013) (Figura 38).



Figura 38 – Ozurdex®; À esquerda: Ozurdex®; Centro: Ozurdex® com aplicador; À direita: Matriz biodegradável de Ozurdex® 3 semanas após o implante (adaptado de Haghjou et al., 2011)

O implante é colocado na cavidade vítrea com o auxílio de um aplicador de calibre 22 e fornece o princípio activo até 6 meses, sendo que nos 2 primeiros meses exerce lançamentos de pico e nos 4 meses restantes as doses são mais baixas. A taxa de libertação do fármaco, tal como no SurodexTM pode ser controlada por alteração das proporções de láctido e glicólido nos polímeros e a libertação de ordem zero é difícil de alcançar por se tratar de um polímero biodegradável (Haghjou et al., 2011; Kompella et al., 2011; Wang et al., 2013).

Este dispositivo foi aprovado em Junho de 2009 pela FDA para o tratamento do edema macular associado à oclusão da veia da retina e em Setembro de 2010 para o tratamento da uveíte não infecciosa posterior (Allergan Inc. Irvine, 2009; Christoforidis et al., 2012).

O Ozurdex® apesar de não apresentar efeitos secundários tão acentuados como os dispositivos anteriormente descritos, continua a favorecer a possibilidade de surgimento de cataratas e o aumento da pressão intra-ocular, geralmente por volta do dia 60, contudo, em 6 meses retorna ao normal (Haghjou et al., 2011).

Foi realizado um estudo de 26 semanas que envolveu 229 pacientes com uveíte não infecciosa intermédia posterior. O estudo incidiu sobre 2 grupos onde se usou o implante com dexametasona 0,70 mg e 0,35 mg e um grupo controlo, onde se aplicou o fármaco por via tópica. Verificou-se que a acuidade visual aumentou significativamente nos pacientes que utilizaram o implante e que na oitava semana de estudo 47%, 36% e 12% dos indivíduos dos grupos (pela ordem referida anteriormente), não apresentavam sinais de inflamação. No entanto, 23% dos pacientes que utilizaram o implante de dose mais alta revelaram aumento da pressão intra-ocular, precisando de tratamento. Pode observar-se também maior desenvolvimento de cataratas nos grupos em que o implante

foi colocado no que no grupo controlo (Hunter & Lobo, 2011; Lowder et al., 2011; Christoforidis et al., 2012).

Segundo alguns estudos o Ozurdex® revelou ser eficaz em pacientes com EMC uveítico persistente com história de vitrectomia, EM por radiação e EM derivado de retinite pigmentosa (Wang et al., 2013).

O Verisome® pode apresentar vários tipos de formulações, nomeadamente, gel, líquido ou sólido, dependendo das necessidades clínicas específicas. Esta formulação é injectada com uma agulha de calibre 30 e nesse momento dá-se a formação de uma esfera que se aloja na câmara posterior do olho, onde vai libertando o fármaco (Icon Bioscience Inc., 2014)

Este sistema de libertação de fármacos é bastante versátil e permite fazer a veiculação de pequenas moléculas, péptido, proteínas e anticorpos monoclonais. O Verisome® permite que o médico avalie com precisão a terapêutica, pois à medida que o fármaco é libertado o sistema de entrega diminui de tamanho (Icon Bioscience Inc., 2014).

Esta nova tecnologia proporciona também uma maior flexibilidade de tratamento, pois o médico poderá administrar doses específicas para cada doente, fazendo um tratamento individualizado e direccionado para as necessidades de cada paciente (Icon Bioscience Inc., 2014).

Segundo Fung (2010) este sistema já concluiu a fase I de ensaios clínicos, onde foi veiculada triamcinolona em pacientes com EMC crónico. Este método de administração do fármaco demonstrou-se eficaz, bem tolerado e não se registaram complicações relacionadas com a injeção (citado por Wang et al., 2013).

Segundo Lim, Niec, Hung, & Wong (2012) foram também concluídos os ensaios clínicos de fase II onde o fármaco veiculado foi o ranibizumabe para o tratamento da EMRI. Os resultados demonstraram que o sistema é uma boa escolha para o tratamento desta patologia (citado por Wang et al., 2013).

5. Conclusão

O tratamento de patologias oculares com fármacos pode ser feito por diversas vias: sistémica, tópica, periocular e intra-vítrea.

A via sistémica implica a utilização de elevadas concentrações dos fármacos, para conseguir ultrapassar as diferentes barreiras do olho e proporcionar o efeito terapêutico desejado no tecido alvo. Tal pode originar efeitos secundários indesejáveis, sobretudo em terapêuticas prolongadas, os quais variam segundo a janela terapêutica individual do fármaco e com a fisiopatologia do paciente.

Por este motivo, a terapêutica ocular tópica tem sido alvo de preferência por parte dos clínicos, sendo o seu uso generalizado no tratamento de inúmeras patologias oculares. No entanto, devido às dificuldades associadas à administração tópica de fármacos para terapêutica ocular, tais como a baixa biodisponibilidade, resultante da existência de barreiras anatómicas e dinâmicas e das elevadas perdas de fármaco na administração e por drenagem nasolacrimal, a elevada frequência de administração que por vezes compromete a adesão à terapêutica e os potenciais efeitos secundários sistémicos, têm sido desenvolvidos esforços para aumentar a eficácia terapêutica destas formulações oftálmicas. Diversas alternativas têm sido estudadas para controlar a libertação dos fármacos e garantir uma permanência mais prolongada dos mesmos no olho. A título de exemplo, refira-se a utilização de compostos promotores da viscosidade e da penetração ou o uso de lentes de contacto carregadas, implantes oftálmicos tópicos e tampões do canal nasolacrimal. Também o recurso às nanotecnologias tem vindo a assumir maior relevância, existindo inúmeros estudos e já alguns produtos onde se utilizam e.g.. nanopartículas ou nanotransportadores à base de lípidos.

A administração de injecções/sistemas intra-vítreos e perioculares é uma boa alternativa para a entrega de fármacos no local da lesão, sobretudo quando é necessária uma terapia prolongada. No entanto, trata-se de um método invasivo e por vezes são necessárias várias injecções, o que pode acarretar graves complicações e desconforto para o paciente.

Para superar estas limitações, também neste caso foram desenvolvidos sistemas de libertação prolongada, onde foram incluídos os materiais poliméricos, a nanotecnologia, novas técnicas e implantes. O objectivo último da implementação destas novas tecnologias é aumentar o tempo de retenção do fármaco, de forma a

conseguir uma libertação por um período de tempo mais longo, diminuir os efeitos secundários e promover a adesão terapêutica e o conforto do paciente.

Apesar destes dispositivos possuírem bastantes vantagens em relação a outras formas farmacêuticas, estão longe de serem os mais utilizados pelos pacientes, devido ao preço e potenciais riscos e factores psicológicos, continuando as gotas a ser a forma farmacêutica de eleição.

A melhoria da eficácia desta forma de administração tradicional afigura-se premente para a evolução da sua eficácia.

Referências

- Achouri, D., Alhanout, K., Piccerelle, P., & Andrieu, V. (2013). Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(11), 1599–617.
- Aggarwal, D., & Kaur, I. P. (2005). Improved pharmacodynamics of timolol maleate from a mucoadhesive niosomal ophthalmic drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 290, 155–159.
- Ahmed, I., Gokhale, R. D., Shah, M. V., & Patton, T. F. (1987). Physicochemical determinants of drug diffusion across the conjunctiva, sclera, and cornea. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76, 583–586.
- Akahane, K., Kato, M., & Takayama, S. (1993). Involvement of inhibitory and excitatory neurotransmitters in levofloxacin- and ciprofloxacin-induced convulsions in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37, 1764–1770.
- Alghadyan, A. A., Gholam, P., Khoobeji, B., Milner, S., & Liu, K.-R. (1988). Liposome-bound cyclosporine: Clearance after intravitreal injection. *International Ophthalmology*, 12(2), 109–112.
- Ali, M., Vaughan, A. D., Zhang, J., Venkatesh, S., & Byrne, M. E. (2009). Templated hydrogels for combination devices: Therapeutic contact lenses. In *Proceedings of the 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society: Engineering the Future of Biomedicine, EMBC 2009* (pp. 242–245).
- Allergan Inc. Irvine. (2009). *Allergan receives FDA approval for Ozurdex™ biodegradable, injectable steroid implant with extended drug release for retinal disease*. Acesso em 08 de Outubro de 2014, disponível em <http://agn.client.shareholder.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=390519>
- Alvarez-Lorenzo, C., & Concheiro, A. (2004). Molecularly imprinted polymers for drug delivery. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*.
- Alvarez-Lorenzo, C., Hiratani, H., Gómez-Amoza, J. L., Martínez-Pacheco, R., Souto, C., & Concheiro, A. (2002). Soft contact lenses capable of sustained delivery of timolol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 2182–2192.
- Ambati, J., Canakis, C. S., Miller, J. W., Gragoudas, E. S., Edwards, a, Weissgold, D. J., ... Adamis, a P. (2000). Diffusion of high molecular weight compounds through sclera. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(5), 1181–5.

- Amo, E. M., & Urtti, A. (2008). Current and future ophthalmic drug delivery systems A shift to the posterior segment, *13*(February).
- Amrite, A. C., & Kompella, U. B. (2005). Size-dependent disposition of nanoparticles and microparticles following subconjunctival administration. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *57*, 1555–1563.
- Andrade-Vivero, P., Fernandez-Gabriel, E., Alvarez-Lorenzo, C., & Concheiro A. (2007). Improving the loading and release of NSAIDs from pHEMA hydrogels by copolymerization with functionalized monomers. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *96*(4), 802–813.
- Ashton, P., Brown, J. D., Pearson, P. A., Blandford, D. L., Smith, T. J., Anand, R., ... Sanborn, G. E. (1992). *Intravitreal ganciclovir pharmacokinetics in rabbits and man*. *Journal of ocular pharmacology* (Vol. 8, pp. 343–347).
- Assil, K. K., Frucht-Perry, J., Ziegler, E., Schanzlin, D. J., Schneiderman, T., & Weinreb, R. N. (1991). Tobramycin liposomes: Single subconjunctival therapy of pseudomonal keratitis. In *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (Vol. 32, pp. 3216–3220).
- Aton Pharma Inc. (2014). *Lacrisert® (Hydroxypropylcellulose ophthalmic insert)*. Elsevier.
- Bajpai, a. K., Shukla, S. K., Bhanu, S., & Kankane, S. (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, *33*(11), 1088–1118.
- Balaram, M., Schaumberg, D. A., & Dana, M. R. (2001). Efficacy and tolerability outcomes after punctal occlusion with silicone plugs in dry eye syndrome. *American Journal of Ophthalmology*, *131*, 30–36.
- Bao, W., Zhou, J., Luo, J., & Wu, D. (2006). PLGA microspheres with high drug loading and high encapsulation efficiency prepared by a novel solvent evaporation technique. *Journal of Microencapsulation*, *23*(5), 471–9.
- Baranowski, P., Karolewicz, B., Gajda, M., & Pluta, J. (2014). Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. *TheScientificWorldJournal*, *2014*, 861904
- Barza, M., Baum, J., & Szoka, F. (1984). Pharmacokinetics of subconjunctival liposome-encapsulated gentamicin in normal rabbit eyes. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *25*, 486–490.
- Barza, M., Stuart, M., & Szoko, F. (1987). Effect of Size and Lipid Composition on the Pharmacokinetics of Intravitreal Liposomes, *2*, 893–900.

- Bertram, J., Saluja, S. S., McKain, J. A., & Lavik, E. B. (2009). Sustained delivery of timolol maleate from poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactic acid) microspheres for over 3 months. *J Microencapsul*, 26(1), 18–26.
- Betinjane, A. J., Jr, A. P., Omi, C. A., Figueiredo, C. R., Júnior, C. M., Felício Silva, A., & Marcon, Í. M. (2005). 2º Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto.
- Bhagat, N., Grigorian, R. A., Tutela, A., & Zarbin, M. A. (2009). Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Survey of Ophthalmology*.
- Bhagav, P., Upadhyay, H., & Chandran, S. (2011). Brimonidine tartrate-eudragit long-acting nanoparticles: formulation, optimization, in vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 12(4), 1087–101.
- Bielory, L. (2008). Ocular allergy treatment. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 28(1), 189–224, vii.
- Bilkhu, P. S., Wolffsohn, J. S., & Naroo, S. a. (2012). A review of non-pharmacological and pharmacological management of seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Contact Lens & Anterior Eye: The Journal of the British Contact Lens Association*, 35(1), 9–16.
- Biswal, S., Murthy, P. N., Sahu, J., Sahoo, P., & Amir, F. (2008). Vesicles of non-ionic surfactants (niosomes) and drug delivery potential. *Int J Pharm Sci Nanotechnol*, 1, 1–8.
- Bitounis, D., Fanciullino, R., Iliadis, A., & Ciccolini, J. (2012). Optimizing Druggability through Liposomal Formulations: New Approaches to an Old Concept. *ISRN Pharmaceutics*, 2012.
- Bjerrum, K. B. (1997). Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 75, 281–286.
- Bloomfield, S. E., Miyata, T., Dunn, M. W., Bueser, N., Stenzel, K. H., & Rubin, A. L. (1978). Soluble gentamicin ophthalmic inserts as a drug delivery system. *Archives of Ophthalmology*, 96, 885–887.
- Bochot, A., & Fattal, E. (2012). Liposomes for intravitreal drug delivery: a state of the art. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 628–34.
- Borgia, M. J. ., Chaouk, H. ., Cui, H. ., Laredo, W. ., Li, Z. ., Nathan, A. ., & II, M. J. . (2008). Punctal Plugs for the Delivery of Active Agents. *Johnson & Johnson: New Brunswick, NJ, USA*, 10.

- Bourges, J. L., Bloquel, C., Thomas, A., Froussart, F., Bochot, A., Azan, F., ... Behar-Cohen, F. (2006). Intraocular implants for extended drug delivery: Therapeutic applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Bourlais, C. L., Acar, L., Zia, H., Sado, P. A., Needham, T., & Leverage, R. (1998). Ophthalmic drug delivery systems--recent advances. *Progress in Retinal and Eye Research*, 17, 33–58.
- Bozkir, A., Denli, Z. F., & Basaran, B. (2012). Effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on the solubility, stability and in-vitro release of ciprofloxacin for ocular drug delivery. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 69, 719–724.
- Bu, H.-Z., Gukasyan, H. J., Goulet, L., Lou, X.-J., Xiang, C., & Koudriakova, T. (2007). Ocular disposition, pharmacokinetics, efficacy and safety of nanoparticle-formulated ophthalmic drugs. *Current Drug Metabolism*, 8, 91–107.
- Budai, L., Hajdú, M., Budai, M., Gróf, P., Béni, S., Noszál, B., ... Antal, I. (2007). Gels and liposomes in optimized ocular drug delivery: studies on ciprofloxacin formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 343(1-2), 34–40.
- Byun, Y., Rho, C. R., Cho, K., Choi, J. A., Na, K. S., & Joo, C. (2011). Cyclosporine 0.05 % Ophthalmic Emulsion for Dry Eye in Korea: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Surveillance Study, 25(6), 369–374.
- Caiado, D. R. R. (2014). *Oftalmologia Dr. Manuel Caiado*. Acesso a 11 de Outubro de 2014, disponível em http://oftalmologiarafaelcaiado.wordpress.com/medico-oftalmologista-cirurgias/casos-clinicos/edema-macular-cistoide/#_ENREF_6
- Calonge, M. (2001). The treatment of dry eye. *Survey of Ophthalmology*, 45.
- Carafa, M., Santucci, E., & Lucania, G. (2002). Lidocaine-loaded non-ionic surfactant vesicles: Characterization and in vitro permeation studies. *International Journal of Pharmaceutics*, 231, 21–32.
- Cardillo, J. A., Souza-Filho, A. A., & Oliveira, A. G. (2006). Intravitreal bioerudível sustained-release preliminary report of its potential usefulness for the treatment of diabetic macular edema. *Arch Soc Esp Ophthalmol.*, 81(12), 675–677.
- Carvalho, I. M. (2013). *Ciclodextrinas: novas aplicações*.
- Cavalli, R., Caputo, O., Eugenia, M., Trotta, M., Scarnecchia, C., & Gasco, M. R. (1997). journal of pharmaceutics Sterilization and freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles, *i*, 47–54.
- Cavalli, R., Gasco, M. R., Chetoni, P., Burgalassi, S., & Saettone, M. F. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin. *International Journal of Pharmaceutics*, 238(1-2), 241–5.

- Chang, J. N. (2010). *CHAPTER 7 - Recent Advances in Ophthalmic Drug Delivery. Handbook of NON-INVASIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS* (First Edit., pp. 165–192). Vitthal S. Kulkarni.
- Chauhan, A., & Zhu, H. (2010). Dry Eye Treatment by Puncta Plugs. *University of Florida Research Foundation: Gainesville, FL, US*, 15.
- Chien, Y. W. (1992). *Novel drug delivery systems*. (New York: Dekker, Ed.) (2nd ed., Vol. 1).
- Cholkar, K., Patel, A., Dutt Vadlapudi, A., & K. Mitra, A. (2012). Novel Nanomicellar Formulation Approaches for Anterior and Posterior Segment Ocular Drug Delivery. *Recent Patents on Nanomedicine*.
- Cholkar, K., Patel, S. P., Vadlapudi, A. D., & Mitra, A. K. (2013). Novel Strategies for Anterior Segment Ocular Drug Delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 29(2), 106–123.
- Christoforidis, J. B., Chang, S., Jiang, A., Wang, J., & Cebulla, C. M. (2012). Intravitreal Devices for the Treatment of Vitreous Inflammation. *Mediators of Inflammation*.
- Civiale, C., Licciardi, M., Cavallaro, G., Giammona, G., & Mazzone, M. G. (2009). Polyhydroxyethylaspartamide-based micelles for ocular drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 378, 177–186.
- Congdon, N., O'Colmain, B., Klaver, C. C. W., Klein, R., Muñoz, B., Friedman, D. S., ... Mitchell, P. (2004). Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Archives of Ophthalmology*, 122, 477–485.
- Cosco, D., Paolino, D., Muzzalupo, R., Celia, C., Citraro, R., Caponio, D., ... Fresta, M. (2009). Novel PEG-coated niosomes based on bola-surfactant as drug carriers for 5-fluorouracil. *Biomedical Microdevices*, 11, 1115–1125.
- Creech, J. L., Chauhan, A., & Radke, C. J. (2001). Dispersive Mixing in the Posterior Tear Film Under a Soft Contact Lens. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 40, 3015–3026.
- Cunha-vaz & E. B. Leite (1992). Novas tecnollogias futuros desenvolvimentos na instrumentação em fluorofotometria ocular, 20–22.
- D'Emanuele, A., & Attwood, D. (2005). Dendrimer-drug interactions. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Danion, A., Arsenault, I., & Vermette, P. (2007). Antibacterial activity of contact lenses bearing surface-immobilized layers of intact liposomes loaded with levofloxacin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, 2350–2363.

- Dartt, D. a. (2002). Regulation of mucin and fluid secretion by conjunctival epithelial cells. *Progress in Retinal and Eye Research*, 21(6), 555–76.
- Davis, H. E., & Leach, J. K. (2011). Designing bioactive delivery systems for tissue regeneration. *Annals of Biomedical Engineering*, 39(1), 1–13.
- Demetriades, A. M., Deering, T., Liu, H., Lu, L., Gehlbach, P., Packer, J. D., ... Campochiaro, P. A. (2008). Trans-scleral delivery of antiangiogenic proteins. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 24, 70–79.
- Dharma, S. K., Fishman, P. H., & Peyman, G. A. (1986). A preliminary study of corneal penetration of 125I-labelled idoxuridine liposome. *Acta Ophthalmologica*, 64, 298–301.
- Di, B., Jianing, M., & Bi-Botti C, Y. (2013). Engineering nanomedicines for improved melanoma therapy: progress and promises, 5(9), 1385–1399.
- Ding, S. (1998). Recent developments in ophthalmic drug delivery Shulin Ding Recent research efforts in ophthalmic drug delivery have mainly, 1(8).
- Dugel, P. U., Elliott, D., Cantrill, H. L., Mahmoud, T., Avery, R., & Erickson, S. R. (2009). I-vation TM TA: 24-month clinical results of the phase I safety and preliminary efficacy study. *Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting*.
- Durairaj, C., Kadam, R. S., Chandler, J. W., Hutcherson, S. L., & Kompella, U. B. (2010). Nanosized dendritic polyguanidilyated translocators for enhanced Solubility, Permeability, and delivery of Gatifloxacin. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51, 5804–5816.
- Durrani, A. M., Davies, N. M., Thomas, M., & Kellaway, I. W. (1992). Pilocarpine bioavailability from a mucoadhesive liposomal ophthalmic drug delivery system, 88, 409–415.
- Edema da Mácula*. (2014). *Intituto de Olhos de Belo Horizonte*. Acesso a 10 de Outubro de 2014, disponível em <http://www.iobh.com.br/?cntID=113>
- El-Gazayerly, O. N., & Hikal, A. H. (1997). Preparation and evaluation of acetazolamide liposomes as an ocular delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 158, 121–127.
- Elison, J. R., Clement, C., & Hill, J. M. (2010). Drug delivery to the posterior segment of the eye for pharmacologic therapy. *Expert Rev Ophthalmol* 5(1), 75–93.
- Eljarrat-Binstock, E., Orucov, F., Aldouby, Y., Frucht-Pery, J., & Domb, A. J. (2008). Charged nanoparticles delivery to the eye using hydrogel iontophoresis. *Journal of*

- Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 126(2), 156–61.
- Eller, M. ., Schoenwald, R. D., Dixson, J. A., Segarra, T., & Barfknecht, C. F. (1985). Optimization models for corneal penetration of ethoxzolamide analogues. *J Pharm Sci*, (74), 155–60.
- Figueiredo, E. C., Cristi, A., Dias, B., Aurélio, M., & Arruda, Z. (2008). Impressão molecular : uma estratégia promissora na elaboração de matrizes para a liberação controlada de fármacos, 44.
- Fischbarg, J. (2006). *The Biology of the eye*. Amsterdam: Elsevier B.V.
- Freddo, T. F. (2013). A contemporary concept of the blood-aqueous barrier. *Progress in Retinal and Eye Research*, 32, 181–95.
- Fu, K., Harrell, R., Zinski, K., Um, C., Jaklenec, A., Frazier, J., ... Langer, R. (2003). A potential approach for decreasing the burst effect of protein from PLGA microspheres. *J Pharm Sci*, 92(8), 1582–1591.
- Fung, A. E. (2010). One-year safety and efficacy of an injectable, sustained-delivery, liquid steroid for treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Angiogenesis*.
- Gan, L., Han, S., Shen, J., Zhu, J., Zhu, C., Zhang, X., & Gan, Y. (2010). Self-assembled liquid crystalline nanoparticles as a novel ophthalmic delivery system for dexamethasone: Improving preocular retention and ocular bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 396, 179–187.
- Gan, L., Wang, J., Jiang, M., Bartlett, H., Ouyang, D., Eperjesi, F., ... Gan, Y. (2013). Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discovery Today*, 18(5-6), 290–7.
- Garg, G., Saraf, S., & Saraf, S. (2007). Cubosomes: an overview. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30, 350–353.
- Gass, J. D. M., Agarwal, A., Lavina, A. M., & Tawansy, K. A. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis., 23 *Retina* (Philadelphia, Pa.) 741–751 (2003).
- Gaudana, R., Ananthula, H. K., Parenky, A., & Mitra, A. K. (2010). Ocular drug delivery. *The AAPS Journal*, 12(3), 348–60.
- Gaudana, R., Jwala, J., Boddu, S. H. S., & Mitra, A. K. (2009). Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 26(5), 1197–216.

- Geroski, D. H., & Edelhauser, H. F. (2000). Drug delivery for posterior segment eye disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *41*(5), 961–4.
- Ghate, D., & Edelhauser, H. F. (2006). Ocular drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *3*, 275–287.
- Gooch, N., Molokhia, S. a, Condie, R., Burr, R. M., Archer, B., Ambati, B. K., & Wirostko, B. (2012). Ocular drug delivery for glaucoma management. *Pharmaceutics*, *4*(1), 197–211.
- Grass, G. M., Cobby, J., & Makoid, M. C. (1984). Ocular delivery of pilocarpine from erodible matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *73*, 618–621.
- Grossniklaus, H. E., & Green, W. R. (2004). Choroidal neovascularization. *American Journal of Ophthalmology*.
- Gulsen, D., & Chauhan, A. (2004). Ophthalmic drug delivery through contact lenses. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *45*, 2342–2347.
- Gulsen, D., Li, C.-C., & Chauhan, A. (2005). Dispersion of DMPC liposomes in contact lenses for ophthalmic drug delivery. *Current Eye Research*, *30*, 1071–1080.
- Gupta, H., & Aqil, M. (2012). Contact lenses in ocular therapeutics. *Drug Discovery Today*.
- Gupta, H., Aqil, M., Khar, R. K., Ali, A., Bhatnagar, A., & Mittal, G. (2010). Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery. *Nanomedicine : Nanotechnology, Biology, and Medicine*, *6*(2), 324–33.
- Gurtler, F., & Gurny, R. (1995). Patent Literature Review of Ophthalmic Inserts. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *21*, 1–18.
- Guzman-Aranguéz, A., Colligris, B., & Pintor, J. (2013). Contact lenses: promising devices for ocular drug delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics : The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *29*(2), 189–99.
- Habib, F. S., Fouad, E. A., & Fathalla, D. (2008). Liposomes as an ocular delivery system of fluconazole: In-vitro studies. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences*, *31*, 293–311.
- Haghjou, N., Soheilian, M., & Abdekhodaie, M. J. (2011). Sustained Release Intraocular Drug Delivery Devices for Treatment of Uveitis, *6*(4), 317–329.
- Han, S., Shen, J., Gan, Y., Geng, H., Zhang, X., Zhu, C., & Gan, L. (2010). Novel vehicle based on cubosomes for ophthalmic delivery of flurbiprofen with low irritancy and high bioavailability. *Acta Pharmacologica Sinica*, *31*, 990–998.

- Hathout, R. M., Mansour, S., Mortada, N. D., & Guinedi, A. S. (2007). Liposomes as an ocular delivery system for acetazolamide: in vitro and in vivo studies. *AAPS PharmSciTech*, 8, 1.
- Hehl, E. M., Beck, R., Luthard, K., Guthoff, R., & Drewelow, B. (1999). Improved penetration of aminoglycosides and fluoroquinolones into the aqueous humour of patients by means of Acuvue contact lenses. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 55, 317–323.
- Himmelstein, K. J., Guvenir, I., & Patton, T. F. (1978). Preliminary pharmacokinetic model of pilocarpine uptake and distribution in the eye. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67, 603–606.
- Hiraoka, T., Daito, M., Okamoto, F., Kiuchi, T., & Oshika, T. (2010). Contrast sensitivity and optical quality of the eye after instillation of timolol maleate gel-forming solution and brinzolamide ophthalmic suspension. *Ophthalmology*, 117(11), 2080–7.
- Hiratani, H., & Alvarez-Lorenzo, C. (2002). Timolol uptake and release by imprinted soft contact lenses made of N,N-diethylacrylamide and methacrylic acid. *Journal of Controlled Release*, 83, 223–230.
- Hiratani, H., Fujiwara, A., Tamiya, Y., Mizutani, Y., & Alvarez-Lorenzo, C. (2005). Ocular release of timolol from molecularly imprinted soft contact lenses. *Biomaterials*, 26, 1293–1298.
- Holden, B. A., & Mertz, G. W. (1984). Critical oxygen levels to avoid corneal edema for daily and extended wear contact lenses. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 25, 1161–1167.
- Holden, C. A., Tyagi, P., Thakur, A., Kadam, R., Jadhav, G., Kompella, U. B., & Yang, H. (2012). Polyamidoamine dendrimer hydrogel for enhanced delivery of antiglaucoma drugs. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8, 776–783.
- Hom, M. M., & Simmons, P. (2003). Understanding emulsion eye drop technology. *Cornea*.
- Honda, M., Asai, T., Oku, N., Araki, Y., Tanaka, M., & Ebihara, N. (2013). Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on ocular targets. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 495–503.
- Hornof, M., Weyenberg, W., Ludwig, A., & Bernkop-Schnürch, A. (2003). Mucoadhesive ocular insert based on thiolated poly(acrylic acid): Development and in vivo evaluation in humans. *Journal of Controlled Release*, 89, 419–428.

- Hosseini, K., Matsushima, D., Johnson, J., Widera, G., Nyam, K., Kim, L., ... Cormier, M. (2008). Pharmacokinetic study of dexamethasone disodium phosphate using intravitreal, subconjunctival, and intravenous delivery routes in rabbits. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 24, 301–308.
- Hu, X., Hao, L., Wang, H., Yang, X., Zhang, G., Wang, G., & Zhang, X. (2011). Hydrogel Contact Lens for Extended Delivery of Ophthalmic Drugs. *International Journal of Polymer Science*, 2011, 1–9.
- Huang, T. C., & Lee, D. A. (1989). Punctal occlusion and topical medications for glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, 107, 151–155.
- Hunter, C. A., Dolan, T. F., Coombs, G. H., & Baillie, A. J. (1988). Vesicular systems (niosomes and liposomes) for delivery of sodium stibogluconate in experimental murine visceral leishmaniasis. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 40, 161–165.
- Hunter, R. S., & Lobo, A. M. (2011). Dexamethasone intravitreal implant for the treatment of noninfectious uveitis. *Clinical Ophthalmology*.
- Icon Bioscience Inc. (2014). *Verisome®*. Acesso em 09 de Outubro de 2014, disponível em <http://iconbioscience.com/verisome/>
- Iester, M. (2008). Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 2(3), 517–23.
- Infarmed. (2013). *Prontuário Terapêutico*. Disponível em <https://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- Jager, R. D., Aiello, L. P., Patel, S. C., & T., C. (2004). Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *The Ophthalmic Communications Society, Inc.*, 4(5), 676–698.
- Jain, K., Kesharwani, P., Gupta, U., & Jain, N. K. (2010). Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Jevprasesphant, R., Penny, J., Attwood, D., McKeown, N. B., & D'Emanuele, A. (2003). Engineering of Dendrimer Surfaces to Enhance Transepithelial Transport and Reduce Cytotoxicity. *Pharmaceutical Research*, 20, 1543–1550.
- Johnson, M. E., Murphy, P. J., & Boulton, M. (2006). Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 244, 109–112.

- Jong, W. H. De. (2008). Drug delivery and nanoparticles : Applications and hazards, 3(2), 133–149.
- Jung Jung, H., & Chauhan, A. (2012). Ophthalmic drug delivery by contact lenses. *Expert Review of Ophthalmology*, 7(3), 199–201.
- Junyaprasert, V. B., Teeranachaideekul, V., & Supaperm, T. (2008). Effect of charged and non-ionic membrane additives on physicochemical properties and stability of niosomes. *AAPS PharmSciTech*, 9, 851–859.
- Kadam, R. S., Bourne, D. W. A., & Kompella, U. B. (2012). Nano-Advantage in Enhanced Drug Delivery with Biodegradable Nanoparticles : Contribution of Reduced Clearance, 40(7), 1380–1388.
- Kang, S. J., Durairaj, C., Kompella, U. B., O'Brien, J. M., & Grossniklaus, H. E. (2009). Subconjunctival Nanoparticle Carboplatin in the Treatment of Murine Retinoblastoma. *National Institutes of Health*, 127(8), 1043–1047.
- Kang, S. W., Park, C. Y., & Ham, D. Il. (2004). The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, 137, 313–322.
- Karthikeyan, D., Bhowmick, M., Pandey, V. P., Nandhakumar, J., Sengottuvelu, S., Sonkar, S., & Sivakumar, T. (2008). The concept of ocular inserts as drug delivery systems: An overview, 2(4), 192–200.
- Kaur, I. P., Garg, A., Singla, A. K., & Aggarwal, D. (2004). Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 269(1), 1–14.
- Kaur, I. P., Smitha, R., Aggarwal, D., & Kapil, M. (2002). Acetazolamide: Future perspective in topical glaucoma therapeutics. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Kawakami, S., Yamamura, K., Mukai, T., Nishida, K., Nakamura, J., Sakaeda, T., ... Sasaki, H. (2001). Sustained ocular delivery of tilisolol to rabbits after topical administration or intravitreal injection of lipophilic prodrug incorporated in liposomes. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53, 1157–1161.
- Keay, L., Edwards, K., Naduvilath, T., Taylor, H. R., Snibson, G. R., Forde, K., & Stapleton, F. (2006). Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. *Ophthalmology*, 113(1), 109–16.
- Kempen, J. H., Altaweel, M. M., Holbrook, J. T., Jabs, D. A., Louis, T. A., Sugar, E. A., & Thorne, J. E. (2011). Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and

- panuveítis: The multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology*, *118*, 1916–1926.
- Kempen, J. H., Jabs, D. A., Dunn, J. P., West, S. K., & Tonascia, J. (2001). Retinal detachment risk in cytomegalovirus retinitis related to the acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of Ophthalmology*, *119*, 33–40.
- Khar, R. K., & Vyas, S. P. (2002). *Targeted and controlled drug delivery novel carrier systems* (1st ed., Vol. 1).
- Kiddee, W., Trope, G. E., Sheng, L., Beltran-Agullo, L., Smith, M., Strungaru, M. H., ... Buys, Y. M. (2013). Intraocular Pressure Monitoring Post Intravitreal Steroids: A Systematic Review. *Survey of Ophthalmology*.
- Kim, J., Conway, A., & Chauhan, A. (2008). Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials*, *29*, 2259–2269.
- Kim, J., Peng, C. C., & Chauhan, A. (2010). Extended release of dexamethasone from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E. *Journal of Controlled Release*, *148*, 110–116.
- Kim, S. H., Csaky, K. G., Wang, N. S., & Lutz, R. J. (2008). Drug elimination kinetics following subconjunctival injection using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Pharmaceutical Research*, *25*, 512–520.
- Kim, Y.-C., Chiang, B., Wu, X., & Prausnitz, M. R. (2014). Ocular delivery of macromolecules. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*.
- Klein, R., Klein, B. E. K., Knudtson, M. D., Meuer, S. M., Swift, M., & Gangnon, R. E. (2007). Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, *114*, 253–262.
- Kleinschmidt, K., & Charles, R. (2001). Pharmacology of low molecular weight heparins. *Emergency Medicine Clinics of North America*, *19*, 1025–1049.
- Knop, E., Knop, N., Millar, T., Obata, H., & Sullivan, D. a. (2011). The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *52*(4), 1938–78.
- Kodama, M., Numaga, J., Yoshida, A., Kaburaki, T., Oshika, T., Fujino, Y., ... Kawashima, H. (2003). Effects of a new dexamethasone-delivery system (Surodex) on experimental intraocular inflammation models. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *241*, 927–933.

- Kolb, H. (2005). Gross Anatomy of the Eye. *Webvision The Organization of the Retina and Visual System*. doi:NBK11534 [bookaccession]
- Kompella, U. B., Amrite, A. C., Pacha, R., & Durazo, S. A. (2013). Nanomedicines for Back of the Eye Drug Delivery, Gene Delivery, and Imaging. *National Institutes of Health*, (36), 172–198.
- Kompella, U. B., Kadam, R. S., & Lee, V. (2011). Recent advances in ophthalmic drug delivery. *National Institutes of Health*, 1(3), 435–456.
- Kumar, A., Malviya, R., & Sharma, P. K. (2011). Recent Trends in Ocular Drug Delivery : A Short Review, 3(3), 86–92.
- Kuno, N., & Fujii, S. (2011). Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. *Polymers*, 3(4), 193–221.
- Kunou, N., Ogura, Y., Yasukawa, T., Kimura, H., Miyamoto, H., Honda, Y., & Ikada, Y. (2000). Long-term sustained release of ganciclovir from biodegradable scleral implant for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Journal of Controlled Release*, 68, 263–271.
- Kurz, D., & Ciulla, T. A. (2002). Novel approaches for retinal drug delivery. *Ophthalmology Clinics of North America*.
- Kushwaha, S. K., Saxena, P., & Rai, A. (2012). Stimuli sensitive hydrogels for ophthalmic drug delivery: A review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(2), 54–60.
- Land, D. L., & Benjamin, W. J. (1994). Review Sizes and Shapes of Conjunctival Inserts, 21.
- Laroche, L., Arrata, M., Brasseur, G., Lagoutte, F., Le Mer, Y., Lumbroso, P., ... Roncin, S. (1991). *Treatment of dry eye syndrome with lacrimal gel: a randomized multicenter study*. *Journal francais d'ophtalmologie* (Vol. 14, pp. 321–326).
- Larsson, K. (2000). Aqueous dispersions of cubic lipid-water phases. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*.
- Lavik, E., Kuehn, M. H., & Kwon, Y. H. (2011). Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye (London, England)*, 25(5), 578–86.
- Lee, S. S., Hughes, P. M., & Robinson, M. R. (2009). Recent advances in drug delivery systems for treating ocular complications of systemic diseases. *Current Opinion in Ophthalmology*, 20, 511–519.

- Lee, Y.-C., Simamora, P., Pinsuwan, S., & Yalkowsky, S. H. (2002). Review on the systemic delivery of insulin via the ocular route. *International Journal of Pharmaceutics*, 233(1-2), 1–18.
- Lemp, M. a., & Nichols, K. K. (2009). Blepharitis in the United States 2009: A Survey-based Perspective on Prevalence and Treatment. *The Ocular Surface*, 7(2), S1–S14.
- Leshner, G. A., & Gunderson, G. G. (1993). Continuous drug delivery through the use of disposable contact lenses. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, 70, 1012–1018.
- Li, R., Jiang, S., Liu, D., Bi, X., Wang, F., Zhang, Q., & Xu, Q. (2011). A potential new therapeutic system for glaucoma: solid lipid nanoparticles containing methazolamide. *Journal of Microencapsulation*, 28, 134–141.
- Liang, H., Brignole-Baudouin, F., Rabinovich-Guilatt, L., Mao, Z., Riancho, L., Faure, M. O., ... Baudouin, C. (2008). Reduction of quaternary ammonium-induced ocular surface toxicity by emulsions: an in vivo study in rabbits. *Molecular Vision*, 14(January), 204–16.
- Lim, J. I., Niec, M., Hung, D., & Wong, V. (2012). A pilot study of combination therapy for neovascular AMD using a single injection of liquid sustained release intravitreal triamcinolone acetonide and intravitreal ranibizunab as needed. *Proceedings of the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting*.
- Lim, J. I., Wolitz, R. A., Dowling, A. H., Bloom, H. R., Irvine, A. R., & Schwartz, D. M. (1999). Visual and anatomic outcomes associated with posterior segment complications after ganciclovir implant procedures in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *American Journal of Ophthalmology*, 127, 288–293.
- Lim, L., Loughnan, M. S., & Sullivan, L. . (2002). Microbial keratitis associated with extended wear of silicone hydrogel contact lenses. *The British Journal of Ophthalmology*, 86(3), 355–357.
- Liu, Y., Lin, X., & Tang, X. (2009). Lipid emulsions as a potential delivery system for ocular use of azithromycin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35, 887–896.
- Lohani, A., Verma, A., Joshi, H., Yadav, N., & Karki, N. (2014). Nanotechnology-based cosmeceuticals. *ISRN Dermatology*, 2014, 843687.
- Lomaestro, B. M. (2000). Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Safety: An International Journal of Medical Toxicology and Drug Experience*, 22, 479–485.

- Lowder, C., Belfort, R., Lightman, S., Foster, C. S., Robinson, M. R., Schiffman, R. M., ... Whitcup, S. M. (2011). Dexamethasone intravitreal implant for noninfectious intermediate or posterior uveitis. *Archives of Ophthalmology*, *129*, 545–553.
- Ludwig, A. (2005). The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *57*(11), 1595–639.
- Luo, Q., Zhao, J., Zhang, X., & Pan, W. (2011). Nanostructured lipid carrier (NLC) coated with Chitosan Oligosaccharides and its potential use in ocular drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, *403*(1-2), 185–91.
- Mac Gabhann, F., Demetriades, A. M., Deering, T., Packer, J. D., Shah, S. M., Duh, E., ... Popel, A. S. (2007). Protein transport to choroid and retina following periocular injection: Theoretical and experimental study. *Annals of Biomedical Engineering*, *35*, 615–630.
- Macoul, K. L., & Pavan-Langston, D. (1975). Pilocarpine ocusert system for sustained control of ocular hypertension. *Archives of Ophthalmology*, *93*, 587–590.
- Mainardes, R. M., Urban, M. C. C., Cinto, P. O., Khalil, N. M., Chaud, M. V., Evangelista, R. C., & Gremiao, M. P. D. (2005). Colloidal carriers for ophthalmic drug delivery. *Current Drug Targets*, *6*, 363–371.
- Malmsten, M. (2006). Soft drug delivery systems. *Soft Matter*, *2*, 760–769.
- Mannermaa, E., Vellonen, K.-S., & Urtti, A. (2006). Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier: emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *58*(11), 1136–63.
- McNamara, N. A., Polse, K. A., Brand, R. J., Graham, A. D., Chan, J. S., & McKenney, C. D. (1999). Tear mixing under a soft contact lens: Effects of lens diameter. *American Journal of Ophthalmology*, *127*, 659–665.
- Meisner, D., & Mezei, M. (1995). Liposome ocular delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Mindel, J. (1993). THERAPEUTIC REVIEW , Minimizing Systemic Absorption of Topically, *37*(6).
- Mishima, S. (1981). Clinical pharmacokinetics of the eye, 504–541.
- Mishra, G. P., Bagui, M., Tamboli, V., & Mitra, A. K. (2011). Recent applications of liposomes in ophthalmic drug delivery. *Journal of Drug Delivery*, *2011*.
- Misra, G. P., Singh, R. S. J., Aleman, T. S., Jacobson, S. G., Gardner, T. W., & Lowe, T. L. (2009). Subconjunctivally implantable hydrogels with degradable and

- thermoreponsive properties for sustained release of insulin to the retina. *Biomaterials*, 30(33), 6541–7.
- Moon, J.-W., Song, Y.-K., Jee, J.-P., Kim, C.-K., Choung, H.-K., & Hwang, J.-M. (2006). Effect of subconjunctivally injected, liposome-bound, low-molecular-weight heparin on the absorption rate of subconjunctival hemorrhage in rabbits. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(9), 3968–74.
- Moshirfar, M., Pierson, K., Hanamaikai, K., Santiago-Caban, L., Muthappan, V., & Passi, S. F. (2014). Artificial tears potpourri: a literature review. *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 8, 1419–33.
- Mudgil, M., Gupta, N., Nagpal, M., & Pawar, P. (2012). Nanotechnology: A new approach for ocular drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 105–112.
- Mueller, J. B., & McStay, C. M. (2008). Ocular infection and inflammation. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 26(1), 57–72, vi.
- Müller, R. H., Mäder, K., & Gohla, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 131–155.
- Müller, R. H., Petersen, R. D., Hommoss, a, & Pardeike, J. (2007). Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(6), 522–30.
- Mumper, L. F., & Russell, J. (2013). A Critical Review of Lipid-based Nanoparticles for Taxane Delivery. *National Institutes of Health*.
- Nakada, K., & Sugiyama. (1998). Process for producing controlled drug-release contact lens, and controlled drug-release contact lens thereby produced.
- Nakano, M., Sugita, A., Matsuoka, H., & Handa, T. (2001). Small-Angle X-ray Scattering and ¹³C NMR Investigation on the Internal Structure of “Cubosomes.” *Langmuir*, 17, 3917–3922.
- Namur, J. A., Cabral-Albuquerque, E. C., Quintilio, W., Santana, M. H., & Politi, M. . (2006). Poly-lactide-co-glycolide microparticle sizes: a rational factorial design and surface response analysis. *J Nanosci Nanotechnol*, 8, 2403–2407.
- National Eye Institute. (2011). *Glaucoma What You Should Know*.
- Nicholson, B. P., Singh, R. P., Sears, J. E., Lowder, C. Y., & Kaiser, P. K. (2012). Evaluation of fluocinolone acetonide sustained release implant (retisert) dissociation during implant removal and exchange surgery. *American Journal of Ophthalmology*, 154.

- Nishiyama, N., Stapert, H. R., Zhang, G. D., Takasu, D., Jiang, D. L., Nagano, T., ... Kataoka, K. (2003). Light-harvesting ionic dendrimer porphyrins as new photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioconjugate Chemistry*, *14*, 58–66.
- Nomoto, H., Shiraga, F., Kuno, N., Kimura, E., Fujii, S., Shinomiya, K., ... Baba, T. (2009). Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, *50*, 4807–4813.
- Ohba, E., Dogru, M., Hosaka, E., Yamazaki, A., Asaga, R., Tatematsu, Y., ... Goto, E. (2011). Surgical punctal occlusion with a high heat-energy releasing cautery device for severe dry eye with recurrent punctal plug extrusion. *American Journal of Ophthalmology*, *151*(3), 483–7.e1.
- Okabe, K., Kimura, H., Okabe, J., Kato, A., Kunou, N., & Ogura, Y. (2003). Intraocular Tissue Distribution of Betamethasone after Intraclear Administration Using a Non-biodegradable AND, *44*(6), 2702–2707.
- Opitz, D. L., & Harthan, J. S. (2012). Review of Azithromycin Ophthalmic 1% Solution (AzaSite®) for the Treatment of Ocular Infections. *Ophthalmology and Eye Diseases*, *4*, 1–14.
- Paranhos, F. R. L., Costa, R. A., Meirelles, R., & Simões, R. (2013). Degeneração macular relacionada à idade. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, *9*(2), 106–111.
- Patel, A. (2013). Ocular drug delivery systems: An overview. *World Journal of Pharmacology*, *2*(2), 47.
- Patton, T. F., & Robinson, J. R. (1976). Quantitative precorneal disposition of topically applied pilocarpine nitrate in rabbit eyes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *65*, 1295–1301.
- Pavesio, C., Zierhut, M., Bairi, K., Comstock, T. L., & Usner, D. W. (2010). Evaluation of an Intravitreal Fluocinolone Acetonide Implant versus Standard Systemic Therapy in Noninfectious Posterior Uveitis. *Ophthalmology*, *117*.
- Pedersen, N., Hansen, S., Heydenreich, A. V, Kristensen, H. G., & Poulsen, H. S. (2006). Solid lipid nanoparticles can effectively bind DNA, streptavidin and biotinylated ligands. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, *62*(2), 155–62.
- Peyman, G. A., Charles, H. C., Liu, K. R., Khoobehi, B., & Niesman, M. Intravitreal liposome-encapsulated drugs: a preliminary human report., *12 International ophthalmology* 175–182 (1988).

- Peyman, G. A., Khoobehi, B., Shaibani, S., Shamsnia, S., & Ribeiro, I. (1996). A fluorescent vesicle system for the measurement of blood velocity in the choroidal vessels. *Ophthalmic Surgery and Lasers*, 27, 459–466.
- Peyman, G. A., Schulman, J. A., Khoobehi, B., Alkan, H., Tawakol, M., & Mani, H. (1989). Toxicity and clearance of a combination of liposome-encapsulated ganciclovir and trifluridine. *The Ophthalmic Communications Society, Inc.*, 9(3).
- Pflugfelder, S., Karpecki, P., & Perez, V. L. (2014). *Treatment of Blepharitis: Recent Clinical Trials. The Ocular Surface*. Elsevier Ltd.
- Pietzyk, B., & Henschke, K. (2000). Degradation of phosphatidylcholine in liposomes containing carboplatin in dependence on composition and storage conditions. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Prabhu, P., Nitish, K. R., Koland, M., Harish, N., Vijayanarayan, K., Dhondge, G., & Charyulu, R. (2010). Preparation and Evaluation of Nano-vesicles of Brimonidine Tartrate as an Ocular Drug Delivery System. *Journal of Young Pharmacists : JYP*, 2, 356–361.
- Prabu, P., Chaudhari, A. A., Aryal, S., Dharmaraj, N., Park, S. Y., Kim, W. D., & Kim, H. Y. (2008). In vitro evaluation of poly(caporlactone) grafted dextran (PGD) nanoparticles with cancer cell. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19, 2157–2163.
- Prausnitz, M. R., & Noonan, J. S. (1998). Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Punch, P. I., Slatter, D. H., Costa, N. D., & Edwards, M. E. (1985). Investigation of gelatin as a possible biodegradable matrix for Sustained delivery of gentamicin to the bovine eye. *J Vet Pharmacol Ther*, (8), 335–8.
- Raczyńska, D., Zorena, K., Urban, B., Zalewski, D., Skorek, A., Malukiewicz, G., & Sikorski, B. L. (2014). Current trends in the monitoring and treatment of diabetic retinopathy in young adults. *Mediators of Inflammation*.
- Rajasekaran, A., Kumaran, K. S. G., Preetha, J., & Karthika, K. (2010). A Comparative Review on Conventional and Advanced Ocular Drug Delivery Formulations, 2(1), 668–674.
- Rajera, R., Nagpal, K., Singh, S. K., & Mishra, D. N. (2011). Niosomes: a controlled and novel drug delivery system. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 34(7), 945–53.

- Ranta, V.-P., Mannermaa, E., Lummepero, K., Subrizi, A., Laukkanen, A., Antopolsky, M., ... Urtti, A. (2010). Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 148(1), 42–8.
- Rathinam, S. R., & Babu, M. (2013). Algorithmic approach in the diagnosis of uveitis. *Indian Journal of Ophthalmology*, 61, 255–62.
- Rathore k. S., N. R. K. (2009). An Insight into Ophthalmic Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug research*.
- Resnikoff, S., Pascolini, D., Etya, D., Kocur, I., Pararajasegaram, R., Pokharel, G. P., & Mariotti, S. P. (2004). Policy and Practice Global data on visual impairment in the year 2002.
- Richa, T., & Gaurav, S. (2012). Promising implication of ocuserts in ocular disease. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(2).
- Rod R. Seeley, Tent D. Stephens, & Philip Tate. (2008). *Anatomia & Fisiologia*, 8^a Edição. *BioImpacts : BI* (Vol. 1, pp. 540–543).
- Rodrigues, C. E. M., Gadelha, C. S., Nobre, C. A., Callado, M. R. M., Vieira, R. M. R. de A., & Vieira, W. P. (2009). Retinite por citomegalovirus (CMV) após terapia imunossupressora para vasculite leucocitoclástica, 49(Cmv).
- Rojanasakul, Y., & Robinson, J. R. (1989). Transport mechanisms of the cornea: characterization of barrier permselectivity. *International Journal of Pharmaceutics*, 55(2-3), 237–246.
- Rosa dos Santos, J. F., Alvarez-Lorenzo, C., Silva, M., Balsa, L., Couceiro, J., Torres-Labandeira, J. J., & Concheiro, A. (2009). Soft contact lenses functionalized with pendant cyclodextrins for controlled drug delivery. *Biomaterials*, 30, 1348–1355.
- Rotsos, T. G., & Moschos, M. M. (2008). Cystoid macular edema. *Clinical Ophthalmology*, 2, 919–930.
- Saettone, M. F., & Salminen, L. (1995). Ocular inserts for topical delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Saettone, M. F., Torracca, M. T., Pagano, A., Giannaccini, B., Rodriguez, L., & Cini, M. (1992). Controlled release of pilocarpine from coated polymeric ophthalmic inserts prepared by extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*, 86, 159–166.
- Sahoo, S. K., Dilnawaz, F., & Krishnakumar, S. (2008). Nanotechnology in ocular drug delivery. *Drug Discovery Today*.

- Sanfil Medicina. (2014). *Uveíte*. Acesso a 11 de Outubro, disponível em <http://www.sanfil.pt/index.php?r=informacoesDeSaude/viewDoenca&id=200>
- Santos, J. M., Cavacas, A., Silva, A. S., Zagalo, C., Evangelista, J. G., Oliveira, P., & Tavares, V. (2011). *Anatomia Geral - Moreno, 6ª Edição* (Vol. 21, pp. 448–458).
- Sasaki, H., Yamamura, K., Mukai, T., Nishida, K., Nakamura, J., Nakashima, M., & Ichikawa, M. (1999). Enhancement of ocular drug penetration. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 16, 85–146.
- Sato, T., Uchida, R., Tanigawa, H., Uno, K., & Murakami, A. (2005). Application of polymer gels containing side-chain phosphate groups to drug-delivery contact lenses. *Journal of Applied Polymer Science*, 98, 731–735.
- Schaeffer, H. E., & Krohn, D. L. (1982). Liposomes in topical drug delivery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 22, 220–227.
- Schein, O. D., Muñoz, B., Tielsch, J. M., Bandeen-Roche, K., & West, S. (1997). Prevalence of dry eye among the elderly. *American Journal of Ophthalmology*, 124, 723–728.
- Schultz, C. L., & Mint, J. M. (2002). Drug delivery system for antiglaucomatous medication.
- Schwartz, M. T., & Calvert, J. F. Potential neurologic toxicity related to ciprofloxacin., 24 DICP : the annals of pharmacotherapy 138–140 (1990).
- Scoper, S. V., Kabat, A. G., Owen, G. R., Stroman, D. W., Kabra, B. P., Faulkner, R., ... Nguyen, V. A. (2008). Ocular distribution, bactericidal activity and settling characteristics of TobraDex?? ST ophthalmic suspension compared with TobraDex?? ophthalmic suspension. *Advances in Therapy*, 25, 77–88.
- Seah, S. K. L., Husain, R., Gazzard, G., Lim, M., Hoh, S. T., Oen, F., & Aung, T. (2005). Use of surodex in phacotrabeulectomy surgery. *American Journal of Ophthalmology*, 139, 927–928.
- Senaratne, T., & Gilbert, C. (2009). Conjuntivite viral Conjuntivite bacteriana. *Jornal de Saúde Ocular Comunitária*, 1(Figura 1), 5–7.
- Shane, T. S., & Martin, D. F. (2003). Endophthalmitis after ganciclovir implant in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *American Journal of Ophthalmology*, 136, 649–654.
- Sharma, N., Sachdev, R., Jhanji, V., Titiyal, J. S., & Vajpayee, R. B. (2010). Therapeutic keratoplasty for microbial keratitis. *Current Opinion in Ophthalmology*, 21(4), 293–300.

- Sheikh, A., & Hurwitz, B. (2009). Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis (Review), (2).
- Shelke, N. B., Kadam, R., Tyagi, P., Rao, V. R., & Kompella, U. B. (2011). Intravitreal poly(l-lactide) microparticles sustain retinal and choroidal delivery of TG-0054, a hydrophilic drug intended for neovascular diseases. *Drug Delivery and Translational Research*, 1, 76–90.
- Shell, J. W. (1984). Ophthalmic drug delivery systems. *Survey of Ophthalmology*, 29(2), 117–28.
- Shen, J., Gan, L., Zhu, C., Zhang, X., Dong, Y., Jiang, M., ... Gan, Y. (2011). Novel NSAIDs ophthalmic formulation: flurbiprofen axetil emulsion with low irritancy and improved anti-inflammation effect. *International Journal of Pharmaceutics*, 412(1-2), 115–22.
- Sihvola, P., & Puustjärvi, T. (1980). Practical problems in the use of Ocusert-pilocarpine delivery system. *Acta Ophthalmologica*, 58, 933–937.
- Simón, A. (n.d.). *Infecções e inflamações das pálpebras*. Centro de Informação do Medicamento (pp. 8–9).
- Singh, K., Nair, A. B., Kumar, A., & Kumria, R. (2011). Novel Approaches in Formulation and Drug Delivery using Contact Lenses. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 2(2), 87–101.
- Smith, L., Tian, Y., Weiner, L., & Bakshi, S. (2008). Punctal Plugs and Methods of Delivering Therapeutic Agents. *Alcon Research, Ltd: Fort Worth, TX, US*, 13.
- Song, Q., Li, D., Zhou, Y., Yang, J., Yang, W., Zhou, G., & Wen, J. (2014). Enhanced uptake and transport of (+)-catechin and (-)-epigallocatechin gallate in niosomal formulation by human intestinal Caco-2 cells. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 2157–65.
- Soppimath, K. S., Aminabhavi, T. M., Kulkarni, A. R., & Rudzinski, W. E. (2001). Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 70, 1–20.
- Spataro, G., Malecaze, F., Turrin, C. O., Soler, V., Duhayon, C., Elena, P. P., ... Caminade, A. M. (2010). Designing dendrimers for ocular drug delivery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 326–334.
- Srirangam, R., & Majumdar, S. (2012). *Transscleral drug delivery to the posterior segment of the eye : Particulate and colloidal formulations and biopharmaceutical considerations* (Vol. 661, pp. 33–63).

- Sternberg, B., & Florence, A. T. (1994). Preparation and properties of vesicles (niosomes) and a sorbitan triester (Span 85), *105*, 1–6.
- Stevenson, C. L., Santini, J. T., & Langer, R. (2012). Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Sun, K. X., Wang, A. P., Huang, L. J., Liang, R. C., & Liu, K. (2006). Preparation of diclofenac sodium liposomes and its ocular pharmacokinetics. *Yaoxue Xuebao*, *41*, 1094–1098.
- Suzuki, T., Mitsuishi, Y., Sano, Y., Yokoi, N., & Kinoshita, S. (2005). Phlyctenular keratitis associated with meibomitis in young patients. *American Journal of Ophthalmology*, *140*(1), 77–82.
- Tajika, T., Isowaki, A., & Sakaki, H. (2011). Ocular distribution of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in rabbits. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, *27*, 43–49.
- Tamilvanan, S. (2004). Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems. *Progress in Lipid Research*, *43*(6), 489–533.
- Tamilvanan, S., & Benita, S. (2004). The potential of lipid emulsion for ocular delivery of lipophilic drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*, *58*(2), 357–68.
- Tan, D., Chee, S., Lim, L., & Lim, A. (1999). Randomized Clinical Trial of a New Dexamethasone Delivery System (Surodex) for Treatment of Post – Cataract Surgery Inflammation. *Ophthalmology*, (1), 223–231.
- Tan, D., Chee, S. P., Lim, L., Theng, J., & Van Ede, M. (2001). Randomized clinical trial of surodex steroid drug delivery system for cataract surgery: Anterior versus posterior placement of two surodex in the eye. *Ophthalmology*, *108*, 2172–2181.
- Taylor, A. W., Streilein, J. W., & Cousins, S. W. (1994). Immunoreactive vasoactive intestinal peptide contributes to the immunosuppressive activity of normal aqueous humor. *Journal of Immunology*, *153*(3), 1080–1086.
- The Eye M-D. Association. (2011). Ceratite bacteriana resumo das diretrizes do padrão de prática preferenciais. *American Academy of Ophthalmology*, (June), 1–3.
- Titiyal, J. S., Negi, S., Anand, a, Tandon, R., Sharma, N., & Vajpayee, R. B. (2006). Risk factors for perforation in microbial corneal ulcers in north India. *The British Journal of Ophthalmology*, *90*(6), 686–9.
- Tomi, J., & Jrvinenb, K. (1996). Prodrugs for improved ocular drug delivery, (95).

- Torchilin, V. P. (2005). Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4(2), 145–160.
- Trivedi, R., & Kompella, U. (2010). Nanomicellar formulations for sustained drug delivery: strategies and underlying principles, 5(3), 485–505.
- Uchegbu, I. F., & Vyas, S. P. (1998). Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*.
- Ueta, M., & Kinoshita, S. (2012). Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Progress in Retinal and Eye Research*.
- Urtti, A. (2006). Challenges and obstacles of ocular pharmacokinetics and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(11), 1131–5.
- Vandamme, T. F., & Brobeck, L. (2005). Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery of pilocarpine nitrate and tropicamide. *Journal of Controlled Release*, 102, 23–38.
- Wang, J., Jiang, A., Joshi, M., & Christoforidis, J. (2013). Drug delivery implants in the treatment of vitreous inflammation. *Mediators of Inflammation*.
- Weijtens, O., Feron, E. J., Schoemaker, R. C., Cohen, A. F., Lentjes, E. G. W. M., Romijn, F. P. H. T. M., & Van Meurs, J. C. (1999). High concentration of dexamethasone in aqueous and vitreous after subconjunctival injection. *American Journal of Ophthalmology*, 128, 192–197.
- Weinreb, R. N., & Khaw, P. T. (2002). Drug delivery system for antiglaucomatous medication.
- White, C. J., & Byrne, M. E. (2010). Molecularly imprinted therapeutic contact lenses. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7, 765–780.
- Wissing, S. a, Kayser, O., & Müller, R. H. (2004). Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(9), 1257–72.
- Yavuz, B., Pehlivan, S. B., & Unlü, N. (2013). Dendrimeric systems and their applications in ocular drug delivery. *TheScientificWorldJournal*, 2013, 732340.
- Zhang, L., Li, Y., Zhang, C., Wang, Y., & Song, C. (2009). Pharmacokinetics and tolerance study of intravitreal injection of dexamethasone-loaded nanoparticles in rabbits, 175–183.
- Zignani, M., Tabatabay, C., & Gurny, R. (1995). Topical semi-solid drug delivery: kinetics and tolerance ophthalmic hydrogels of, 16, 51–60.