

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Estratégias de tratamento da Síndrome do Olho Seco: impacto das nanopartículas

Daniela Rebouta Monteiro

Monografia orientada pela Professora Doutora Lúcia Maria Diogo Gonçalves,
Investigadora Principal

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Estratégias de tratamento da Síndrome do Olho Seco: impacto das nanopartículas

Daniela Rebouta Monteiro

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Lúcia Maria Diogo Gonçalves,
Investigadora Principal

2024

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à Professora Doutora Lídia Gonçalves pela excelente orientação na escrita desta monografia, por ter sido sempre tão prestável e por toda a atenção dispensada.

De seguida, uma palavra de agradecimento à minha família e amigos pelo apoio e por me terem ensinado tanto ao longo do meu percurso académico e do desenvolvimento deste trabalho, que simboliza o fim da minha jornada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Obrigada por me ouvido e por estarem ao meu lado, tenho a certeza que não teria aqui chegado sem vocês.

Por fim, um agradecimento especial à Associação dos Estudantes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, a estrutura que me marcou, acolheu e viu crescer durante estes 5 anos e que me deu a oportunidade de conhecer pessoas incríveis que se mantêm até hoje.

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

Devido à anatomia e fisiologia ocular complexa, a administração de fármacos permanece uma área desafiante. As várias vias de administração necessitam de atravessar diversas barreiras para conferirem uma libertação eficaz dos agentes terapêuticos, incluindo barreiras físicas, barreiras hemato-oculares e barreiras que antecedem a deposição dos mesmos na córnea. Tendo isto em conta, doenças prevalentes como a Síndrome do Olho Seco apresentam inúmeras dificuldades no seu diagnóstico e tratamento. Esta patologia ocular caracteriza-se por possuir uma etiologia ainda indefinida associada à instabilidade da película lacrimal e a outros fatores subsequentes, como a inflamação. Os sintomas baseiam-se em alterações oculares como irritação, vermelhidão, sensação de ardor, visão turva e sensação de corpo estranho. Na grande maioria dos casos, não coloca a visão em risco permanente.

Após diagnóstico sintomático e realização de testes adequados, segue-se o tratamento. A primeira linha consiste na administração de colírios, que apresentam bastantes desvantagens como possível agravamento de sintomas, reduzido tempo de permanência dos fármacos na superfície ocular após administração levando a concentrações subterapêuticas nos tecidos do olho e necessidade de repetição frequente de administração, sendo inconveniente e causando desconforto aos doentes.

Por forma a contornar estes obstáculos, a nanotecnologia associada à oftalmologia surge como uma área emergente e com elevado potencial para auxiliar na incorporação de fármacos e no seu transporte, de modo a conferir maior segurança e eficácia no tratamento desta doença ocular. Através de diversos nanosistemas e nanopartículas, são ultrapassados desafios como a reduzida biodisponibilidade e permeabilidade de alguns fármacos através das camadas oculares, os efeitos sistémicos adversos e a baixa adesão ao tratamento por parte dos doentes.

Para além dos pontos referidos anteriormente, esta revisão apresenta não só os diferentes sistemas que utilizam nanopartículas como transportadores de fármacos (tais como nanoemulsões, nanosuspensões, nanomicelas, lipossomas, dendrímeros e lentes de contacto), mas também uma compilação de diversas atualizações e artigos relativos à patologia, às vantagens da aplicação das nanopartículas e os seus benefícios no tratamento, bem como a importância das mesmas numa perspetiva futura do desenvolvimento de ações terapêuticas claras para a doença do olho seco.

Palavras-chave: nanopartículas; doença do olho seco; sistemas de transporte e administração de fármacos

Abstract

Due to the complex anatomy and physiology of the eye, drug administration remains a challenging area. The various routes of administration need to cross several barriers in order to provide effective release of the therapeutic agents, including physical barriers, haemato-ocular barriers and barriers that precede their deposition on the cornea. With this in mind, prevalent diseases such as Dry Eye Syndrome present numerous difficulties in their diagnosis and treatment. This ocular pathology is characterised by an as yet undefined etiology associated with instability of the tear film and other subsequent factors such as inflammation. The symptoms are based on ocular alterations such as irritation, redness, a burning sensation, blurred vision and a foreign body sensation. In the vast majority of cases, vision is not permanently jeopardised.

After symptomatic diagnosis and appropriate tests, treatment follows. The first line consists of administering eye drops, which have several disadvantages, such as the possible worsening of symptoms, the short residence time of the drugs on the ocular surface after administration, leading to sub-therapeutic concentrations in the ocular tissues and the need for frequent repetition of administration, which is inconvenient and causes discomfort for patients.

To overcome these obstacles, nanotechnology associated with ophthalmology has become an emerging area with great potential to assist in the incorporation of drugs and their transport, in order to provide greater safety and efficacy in the treatment of this ocular disease. Using various nanosystems and nanoparticles, challenges such as the low bioavailability and permeability of some drugs through the ocular layers, adverse systemic effects and low patient adherence to treatment can be solved.

In addition to the points mentioned above, this review presents not only the different systems that use nanoparticles as drug carriers (such as nanoemulsions, nanosuspensions, nanomicelles, liposomes, dendrimers and contact lenses), but also a compilation of various updates and articles relating to the pathology, the advantages of applying nanoparticles and their benefits in treatment, as well as their importance in the future development of straightforward therapeutic actions for dry eye disease.

Keywords: nanoparticles; dry eye disease; drug delivery and transport systems

Índice

Índice de Figuras.....	8
Abreviaturas.....	9
1. Introdução	11
1.1. Anatomia do Olho	11
1.1.1 Segmento anterior	11
1.1.2. Segmento posterior.....	12
1.1.3. Estrutura do Filme Lacrimal e Produção da Lágrima.....	12
1.1.4. Mucina Ocular	13
2. Administração de fármacos no Olho	15
2.1. Vias de administração de fármacos ao segmento anterior do olho.....	15
2.1.1 Administração tópica	15
2.1.2 Administração intracameral	16
2.1.3 Administração subconjuntival	16
2.1.4 Administração sistêmica	16
2.2. Desafios no tratamento ocular do segmento anterior	17
2.2.1 Barreiras pré-corneanas	17
2.2.2 Barreiras físicas: córnea, conjuntiva e esclerótica	18
2.2.3 Barreiras hemato-oculares.....	19
3. Síndrome do Olho Seco	19
3.1. Manifestações e sintomas	19
3.2. Etiologia / Patogénese da Síndrome do Olho Seco	20
3.2.1. Etiologias intrínsecas	21
3.2.2. Etiologias extrínsecas.....	21
3.3. Diagnóstico e Objetivos do Tratamento	22
4. Tratamento da Síndrome do Olho Seco	23
4.1. Impacto das Nanopartículas no Tratamento da Síndrome do Olho Seco	28
4.2 Nanopartículas enquanto Sistemas de Transporte de Fármacos ao segmento ocular anterior	28
4.2.1 Outros Sistemas de Transporte de Fármacos ao segmento ocular anterior.....	35
4.3. Estratégias e Benefícios da Utilização de Nanosistemas no Tratamento da Síndrome do Olho Seco	37
5. Conclusão e Perspetivas Futuras	41
6. Referências Bibliográficas.....	41
Anexos.....	46
Tabela 1: Impacto das Nanopartículas no Tratamento da DED	46

Índice de Figuras

Figura 1: Anatomia do Olho	13
Figura 2: Produção de mucina pelos epitélios da córnea e da conjuntiva em humanos e ratos	14
Figura 3: Estádios de severidade clínica (Grau 1 a 3) da Doença do Olho Seco	22
Figura 4: Ilustração de alguns dos DDS em nanotecnologia para administração tópica de fármacos em oftalmologia.....	29
Figura 5: Demonstração da interação entre lipossomas catiónicos na córnea e a camada de mucina carregada negativamente.....	30
Figura 6: Métodos de incorporação de fármacos em LC.....	36

Abreviaturas

AH – Ácido Hialurónico

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

ATS – Substitutos de Lágrimas Artificiais

BAB – Barreira Hemato-Aquosa

BAK – cloreto de benzalcónio

BRB – Barreira Hemato-Retiniana

CD – Ciclodextrina

COX – Ciclo-oxigenase

CsA – Ciclosporina A

D – Dioptrias

DEX – Dexametasona

DDS – Sistemas de Administração de Fármacos

DED – Doença do Olho Seco

FDA – Food and Drug Administration

HLA-DR – Antígeno Leucocitário Humano de Classe II

IL – Interleucina

IFN- γ – Interferão-gama

LASIK – *Laser Assisted In-Situ Keratomileusis*

LC – Lentes de Contacto

MAMs – *Membrane-associated Mucins*

MGD – Disfunção das Glândulas Meibomianas

MMP – Metaloproteinase da Matriz

MSiNPs – Nanopartículas de sílica mesoporosas

MUCs – Mucinas

NF-K β – Fator Nuclear Kappa B

NLC – Transportadores Lipídicos Nanoestruturados

NSiNPs – Nanopartículas de sílica não mesoporosas

NP – Nanopartículas poliméricas

PCL – Poli(ϵ -caprolactona)

PDI – Índice de Polidispersibilidade
PEG – Polietilenoglicol
PGE₂ – Prostaglandina E2
PLA – Polilactidos
PLGA – poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)
Pro – Prolina
PVP – Polivinilpirrolidona
ROS – Espécies reativas de oxigénio
SA – Soro Autólogo
Ser – Serina
SiNPs – Nanopartículas de sílica
SLN – Nanopartículas lipídicas sólidas
SS – Síndrome de Sjögren
TASS – Síndrome tóxica do segmento anterior
TBUT – Tempo de rutura da película lacrimal
TECDS – Síndrome de destruição tóxica das células endoteliais
Tet – Tetrandrina
TFI – Índice de Função Lacrimal
TNF- α – Fator de necrose tumoral-alfa
TNF- β – Fator de necrose tumoral-beta
Thr – Treonina
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular
3D – Tridimensional

1. Introdução

Afetando cerca de 5-50% dos adultos mundialmente, a Síndrome do olho seco é uma patologia comum que implica patogênese complexa e diagnóstico incerto, continuando a ser um desafio do ponto de vista clínico. É uma condição multifatorial caracterizada pela perda da homeostasia do filme lacrimal que resulta em sinais e sintomas de desconforto ocular, como vermelhidão e irritação. Deste modo, é necessário investir no desenvolvimento de um tratamento para esta doença. Existem diversas abordagens terapêuticas para a gestão do olho seco, sendo a administração tópica a mais utilizada. No entanto, esta encontra-se associada a diversas limitações que incluem a adesão do doente ao tratamento, os efeitos adversos e a concentração reduzida de fármaco nos tecidos oculares. De modo a solucionar estas desvantagens, surgiu a nanomedicina aplicada à oftalmologia que tem um papel de extrema relevância na gestão da doença. (1–3) Nesta monografia, estão sumarizadas as informações recentes relativas à patologia, à administração de fármacos oculares, aos desafios na terapêutica e ao impacto da nanotecnologia no tratamento da Doença do olho seco (DED).

1.1. Anatomia do Olho

O olho humano é um órgão muito sensível e complexo. É constituído pelas câmaras anterior e posterior. O segmento anterior é composto pelo filme lacrimal, córnea, pupila, cristalino e corpo ciliar. O segmento posterior é composto pela conjuntiva, esclerótica, coroide, retina, humor vítreo e nervo ótico. A estrutura e a quantidade de lágrimas são controladas por glândulas orbitais e secreções epiteliais. (4) (Figura 1)

1.1.1 Segmento anterior

A superfície da córnea constitui uma barreira que protege as estruturas orbitais da exposição à luz UV e a substâncias infecciosas e nocivas. Desempenha também um papel importante na visão, uma vez que confere transparência e refrata aproximadamente dois terços das cerca de 60 dioptrias (D) de refração ocular total (correspondente ao poder dióptrico ou potência ótica máxima do olho relaxado). Deste modo, refrata a luz que chega ao cristalino e à retina, transmitindo-a e focando-a. (4–7)

É constituída por componentes celulares (células epiteliais, queratócitos e células endoteliais) e acelulares (colagénio e glicosaminoglicanos). (8) Divide-se em epitélio, camada de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio. O epitélio é constituído por cinco a sete camadas de células firmemente ligadas, o estroma corresponde a uma camada compacta à base de água que compreende 90% da espessura da córnea e o endotélio preserva a transparência da córnea. (4,9)

É importante salientar o papel do epitélio da córnea, uma vez que se trata de um tecido altamente reativo que hidrata o olho e é capaz de uma rápida regeneração celular para curar traumas oculares superficiais. Em traumas menores, como uma abrasão, as células da córnea regeneram-se no prazo de 24 horas após a lesão e a cicatrização é registada no prazo de 7 a 10 dias. (5)

A íris é a parte colorida do olho que controla a quantidade de luz que penetra no mesmo. A abertura central no centro da íris chama-se pupila, uma estrutura que muda de tamanho consoante a luz disponível. O cristalino corresponde à porção transparente que foca a luz na retina. O corpo ciliar é constituído por epitélios ciliares pigmentados e não pigmentados, um estroma e músculos ciliares. Os capilares do corpo ciliar permitem a comunicação entre os segmentos anterior e posterior. (4)

1.1.2. Segmento posterior

O humor vítreo é um tecido conjuntivo avascular, transparente e semelhante a um gel, que existe entre o cristalino e a retina. É constituído por 99,9% de água, ácido hialurónico (AH), iões e colagénio.

A conjuntiva é uma membrana fina, mucosa e transparente que reveste o interior das pálpebras e protege a superfície frontal da esclerótica. As suas funções incluem vigilância imunitária, produção de constituintes da lágrima e atuação como barreira física para limitar a entrada de corpos estranhos e agentes patogénicos nos tecidos oculares mais profundos. (4,6)

A esclerótica é um contínuo da córnea, sendo constituída por colagénio e mucopolissacáridos. (4) Uma das principais funções da esclerótica é proteger o conteúdo intraocular de lesões traumáticas e deslocações mecânicas. O tecido também proporciona um ponto de inserção rígido para os músculos extra-oculares. (6)

A coroide é uma camada vascular que se situa entre a retina e a esclerótica. (4)

A retina é uma fina camada de tecido composta por células neurais e gliais que cobrem a parte posterior do olho. (4) As células da retina convertem a luz em impulsos que são transmitidos através do nervo ótico para o cérebro, onde os impulsos são traduzidos em imagens visuais. (5)

1.1.3. Estrutura do Filme Lacrimal e Produção da Lágrima

O filme lacrimal é constituído por três camadas: uma camada de mucina basal em contacto com o epitélio da córnea, uma sub-fase aquosa intermédia e uma camada superficial externa lipídica. (10,11) A sua composição e quantidade são determinantes para uma superfície ocular saudável, pois este oferece a primeira resistência devido à sua elevada taxa de renovação. (9) A camada interna de mucina tem uma espessura de 0,2 μm . Em contrapartida, a camada aquosa intermédia apresenta uma espessura de 7-8 μm , constituindo a maior porção da película lacrimal. (12)

A camada lipídica, com uma espessura média de 42 nm, é produzida pelas glândulas meibomianas e distribuída na película lacrimal a cada pestanejo. O principal papel desta camada é a estabilização do filme lacrimal. (11) Assim, proporciona uma melhor superfície ótica, suavizando o filme lacrimal e impedindo a evaporação do fluido lacrimal, bem como o seu extravasamento. (10,12)

A camada aquosa é segregada no fórnix conjuntival pela glândula lacrimal. Já a camada de mucina, formada por *membrane-associated mucins* (MAMs) e mucinas formadoras de gel, é

produzida pelos epitélios da córnea, da conjuntiva e pelas glândulas lacrimais. As secreções da glândula lacrimal e das glândulas meibomianas contribuem para o conteúdo de mucina da película lacrimal.

O gel formado é a primeira barreira de defesa na superfície ocular. Este retém bactérias, pó e pólen, removendo-os com o pestanejar dos olhos. Adicionalmente, lubrifica o tecido subjacente e é crucial para dissipar a energia gerada pelo pestanejar, evitando a dessecação da superfície ocular. (11)

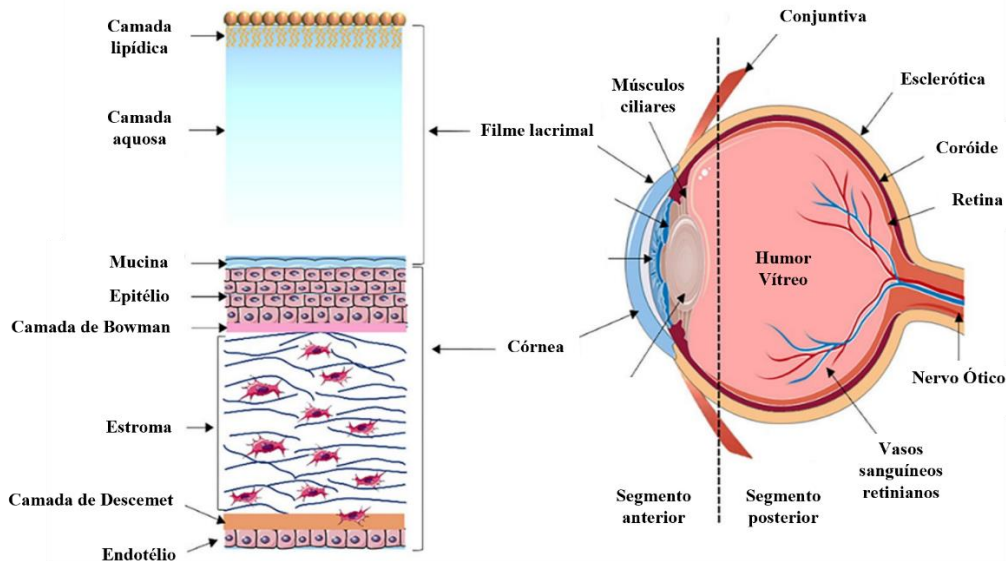


FIGURA 1: ANATOMIA DO OLHO. ADAPTADO DE SADEK AHMED ET AL. (2023)

1.1.4. Mucina Ocular

O muco é um hidrogel que cobre o epitélio secretor. As suas principais funções são a proteção, a lubrificação e a hidratação dos tecidos da mucosa. (11) A mucina forma uma camada hidrofílica que se desloca sobre o glicocálix da superfície ocular e elimina detritos e agentes patogénicos. (9) Constitui também uma barreira protetora semipermeável entre o ambiente e as células epiteliais subjacentes.

Os geles de muco são compostos principalmente por água (> 95%) e as mucinas (MUCs) representam o seu principal componente orgânico. As mucinas são proteínas de elevado peso molecular com uma elevada proporção de hidratos de carbono caracterizadas por longas sequências de aminoácidos enriquecidas em Serina (Ser), Thr (Treonina) e Pro (Prolina), que são O-glicosiladas. A O-glicosilação é essencial para o processo de gelificação e para as propriedades reológicas do muco, para manter a estrutura terciária da mucina (linear em vez de globular) e para modular as interações entre as mucinas e partículas estranhas (como bactérias e poeiras). (11,13)

As três principais MAMs oculares humanas são MUC1, MUC4 e MUC16 (Muc1, Muc4 e Muc16 no rato). (11)

As mucinas formadoras de gel são produzidas e segregadas por células especializadas, as células caliciformes. As células caliciformes ocorrem como células individuais na conjuntiva humana, formando aglomerados semelhantes a cestos na conjuntiva do rato. Nos seres humanos, as células caliciformes conjuntivais produzem MUC19, enquanto o gene Muc19 parece não ser expresso na conjuntiva do rato. (11,13)

As mucinas MUC1, MUC5AC, MUC5B, MUC7 e MUC19 são produzidas pelas glândulas lacrimais humanas. A MUC1 também é produzida pelas glândulas Meibomianas humanas. (11,13)

Na Figura 2, encontram-se esquematizadas as principais MUCs produzidas pelo olho humano, bem como as mais prevalentes em ratos.

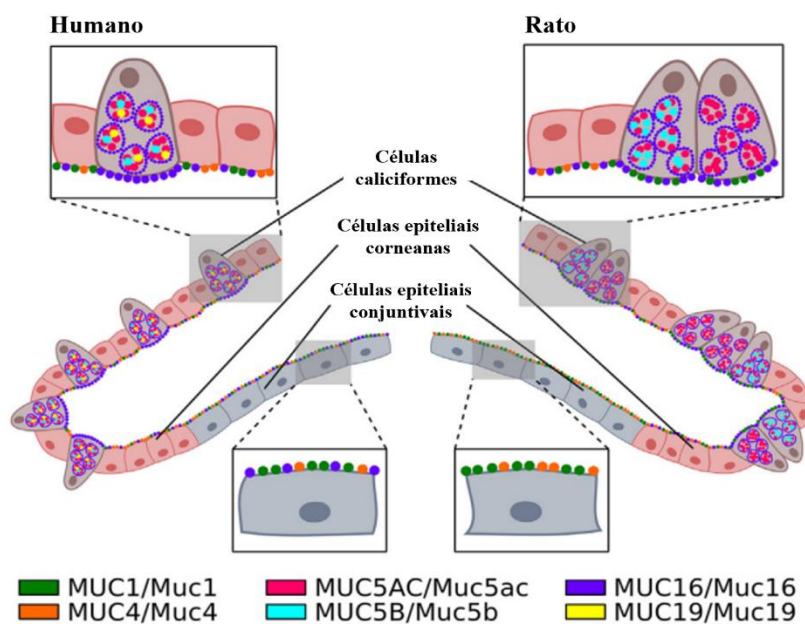


FIGURA 2: PRODUÇÃO DE MUCINA PELOS EPITÉLIOS DA CÓRNEA E DA CONJUNTIVA EM HUMANOS E RATOS. ADAPTADO DE C. PORTAL *ET AL.* (2019)

Todas as formas de DED estão associadas a perda de água. Para além disso, outra característica comum é a perda de células caliciformes. As células caliciformes da conjuntiva humana segregam as duas mucinas formadoras de gel: MUC5AC e MUC19. A diminuição da densidade das células caliciformes, relacionada com a gravidade da doença, é acompanhada por uma diminuição da produção da mucina formadora de gel MUC5AC. (11,13) Deste modo, foi demonstrada uma concentração reduzida de MUC5AC nas lágrimas de pacientes com olho seco.

Também são descritas alterações da glicosilação da mucina durante a patologia associada à síndrome do olho seco, que ocorrem nas MUC2 e MUC5AC em doentes com sintomas, mas sem sinais de olho seco. Estas duas mucinas formadoras de gel desempenham um papel fundamental nas propriedades reológicas do filme lacrimal. A alteração da sua quantidade ou

do seu grau de glicosilação pode alterar a quantidade de água retida na película lacrimal, afetando assim a molhabilidade da superfície ocular e a sua lubrificação.(11)

Em doentes com síndrome do olho seco, foi também registada uma diminuição da expressão dos genes MUC1, MUC4 e MUC16. A expressão alterada destas mucinas, que são membros do glicocálix, pode levar a uma proteção deficiente da superfície ocular, bem como a uma lubrificação menos eficaz da mesma. (11)

2. Administração de fármacos no Olho

Em comparação com a administração de fármacos noutras partes do corpo, a administração ocular de fármacos tem enfrentado desafios significativos colocados por várias barreiras oculares. Muitas destas barreiras são inerentes e exclusivas da anatomia e fisiologia oculares, o que constitui um desafio no desenvolvimento e administração de medicamentos. Estas barreiras são específicas, dependendo da via de administração: tópica, sistémica e injetável. A maior parte delas são barreiras anatómicas e fisiológicas que normalmente protegem o olho de substâncias tóxicas. (9)

2.1. Vias de administração de fármacos ao segmento anterior do olho

2.1.1 Administração tópica

A administração tópica de formulações oftálmicas é a via mais comum para a administração ocular de fármacos no segmento anterior do olho, representando mais de 95% dos produtos oculares comercializados. (4,14)

As formulações oculares (soluções, suspensões, emulsões, geles e pomadas) são mais frequentemente utilizadas para tratar perturbações comuns do segmento anterior, tais como doença do olho seco, conjuntivite alérgica e glaucoma. (14)

Comparativamente à via de administração ocular sistémica, a via tópica é relativamente não invasiva, permite minimizar os efeitos secundários sistémicos do fármaco, evita o metabolismo de primeira passagem, permite a redução da dosagem do fármaco devido à administração localizada do mesmo e pode aumentar a adesão do doente devido à facilidade de administração. (14)

Apesar das vantagens referidas para a via tópica de administração, esta também apresenta desvantagens, tal como a baixa biodisponibilidade (< 5%) devido à permeação insuficiente da córnea e ao curto tempo de permanência. Além disso, a biodisponibilidade é também reduzida pela drenagem lacrimal, pelo pestanejar, pela elevada taxa de renovação da lágrima, pela produção de lágrima reflexa, pela absorção limitada devido à barreira do filme lacrimal e pela entrada na circulação sistémica através da via nasolacrimal. (4,14,15)

A administração tópica exige administração frequente e doses elevadas, o que pode resultar em efeitos secundários graves. Além disso, a dosagem frequente pode influenciar a adesão do doente. Assim, a via tópica não é adequada para, por exemplo, doentes com deficiência e idosos. (4)

Para aumentar a biodisponibilidade do fármaco, a formulação oftálmica requer um tempo de residência pré-corneal mais elevado e uma melhor penetração do fármaco. Por conseguinte, é essencial um sistema de administração de fármacos que ofereça uma retenção mais longa e uma libertação sustentada da molécula do fármaco para atravessar estas barreiras. (14)

2.1.2 Administração intracameral

A administração intracameral envolve a injeção de fármacos, como antibióticos, diretamente no segmento anterior do globo ocular ou na cavidade vítrea.

Esta via de administração tem como vantagens a redução dos efeitos secundários sistémicos e na córnea, associados à terapêutica com esteróides tópicos, e proporciona uma elevada concentração de fármaco na câmara anterior do olho. Contudo, pode estar associada ao desenvolvimento de patologias que apresentam riscos importantes, a Síndrome de destruição tóxica das células endoteliais (TECDS) e a Síndrome tóxica do segmento anterior (TASS). (9,14)

2.1.3 Administração subconjuntival

A injeção subconjuntival é frequentemente utilizada em casos de penetração muito baixa do fármaco no segmento anterior do olho após administração tópica. Trata-se de um método de administração não apenas ao segmento anterior, como também ao posterior, ideal para a formação de depósitos. Este modo de administração evita a barreira epitelial conjuntival, que limita a taxa de permeação de fármacos. Contudo, a circulação coroidal e conjuntival pode aumentar a toxicidade, uma vez que a eliminação do fármaco é rápida e a formulação é drenada para a circulação sistémica, diminuindo assim a biodisponibilidade ocular. Assim, a eliminação do fármaco do espaço subconjuntival torna-se um fator determinante dos níveis de fármaco no vítreo após a administração subconjuntival. (4,9,14)

2.1.4 Administração sistémica

Após a administração sistémica, a barreira hemato-aquosa (BAB) e a barreira hemato-retiniana (BRB) são as principais barreiras para a disponibilidade de fármacos no segmento anterior e no segmento posterior do olho. (9)

Destacando a administração oral, esta via tem como vantagens a promoção da adesão à terapêutica e o facto de se tratar de um modo de administração não invasivo. (14) No entanto, a acessibilidade limitada a muitos dos tecidos oculares alvo limita a utilidade da administração

oral, que exige uma dosagem elevada para se observar uma eficácia terapêutica significativa. Isto pode resultar em efeitos secundários sistêmicos. Por conseguinte, é necessário ter em conta parâmetros como a segurança e a toxicidade quando se tenta obter uma resposta terapêutica no olho através da administração oral. (9)

Tendo isto em conta, a via oral não é a utilizada para o tratamento de patologias oculares, e apenas um número limitado de compostos foi investigado. Estes incluem várias classes de fármacos, como analgésicos, antibióticos, antivirais, agentes antineoplásicos e ácidos gordos ómega-6. (9)

2.2. Desafios no tratamento ocular do segmento anterior

Apesar da variedade de vias de administração existentes para a gestão dos sinais e sintomas oculares, o olho apresenta diversas barreiras oculares, tais como o fluxo lacrimal, a córnea, a conjuntiva, a esclerótica e as barreiras hemato-oculares, que dificultam a eficácia terapêutica de fármacos. (4)

2.2.1 Barreiras pré-corneanas

Os fatores pré-corneanos incluem a drenagem da solução, o pestanejo, a película lacrimal, a renovação da lágrima (*tear turnover*) e o lacrimejo induzido. (9)

Considerando todos estes fatores, o tempo de contacto com as membranas absorventes oculares é menor, o que é considerado a principal razão para que menos de 5% da dose aplicada atinja os tecidos intra-oculares. (9)

É de realçar a capacidade do sulco palpebral (*cul-de-sac*), uma bolsa pouco profunda na pálpebra inferior, onde as conjuntivas palpebral e bulbar se encontram na pálpebra inferior, e o recesso mais profundo na pálpebra superior. (4) Estima-se que o volume da lágrima humana seja de 7 µl, e que a capacidade máxima deste sulco seja transitoriamente cerca de 30 µl do colírio administrado. (9,16) O volume em excesso é drenado através do ducto nasolacrimal para a circulação sistémica. (17) A baixa capacidade do sulco reduz a concentração do fármaco no olho, reduzindo assim a atividade terapêutica. (4)

No entanto, o movimento da pálpebra inferior para o seu lugar habitual reduziria esta capacidade para 70-80% (4) e, devido ao tempo de restauração rápido de 2-3 min da película lacrimal (9), com uma taxa de renovação de 0,5-2,2 µL/min (17), a maioria das soluções administradas topicamente são arrastadas em apenas 15-30 segundos após a instilação. (9)

O *turnover* lacrimal é um impedimento significativo à administração tópica ocular. Após a administração tópica, ocorre um aumento do volume do saco lacrimal que leva a um pestanejar reflexo e a um aumento da secreção lacrimal, resultando eventualmente numa rápida perda do fármaco da área pré-corneal. A perda da solução ocorre devido à renovação da lágrima e à drenagem nasolacrimal até que o volume de lágrima no saco lacrimal da conjuntiva regresse a um intervalo normal (7-9 µL). (17)

Cerca de 95% da dose administrada é eliminada sistemicamente através da conjuntiva e do ducto nasolacrimal. O sistema de drenagem lacrimal serve como um canal para o fluxo de lágrimas do olho até à cavidade nasal. A via consiste em punctos, canalículos, saco lacrimal e ducto nasolacrimal. Cerca de metade do fármaco flui para o canalículo superior e o restante para o canalículo inferior do saco lacrimal. Histologicamente, as paredes do saco lacrimal e do ducto nasolacrimal são vascularizadas e, por isso, são locais potenciais para a absorção sistémica de fármacos. (17)

Adicionalmente, o metabolismo do fármaco e a ligação às proteínas podem dificultar ainda mais a sua absorção. (4)

2.2.2 Barreiras físicas: córnea, conjuntiva e esclerótica

As várias camadas da córnea, da conjuntiva e da esclerótica desempenham um papel importante na permeação dos fármacos. Cada camada apresenta uma polaridade diferente e uma estrutura potencialmente limitadora da taxa de permeação. (9)

A córnea, a camada mais anterior do olho, é uma barreira mecânica que limita a entrada de substâncias exógenas no olho e protege os tecidos oculares. O seu epitélio é de natureza lipoidal e contém 90% do total de células da córnea (9) organizadas numa camada basal de células colunares, duas a três camadas de células alares e uma ou duas camadas exteriores de células escamosas (17), o que representa uma resistência significativa à permeação de fármacos hidrofílicos administrados topicamente. (9) Além disso, as células epiteliais superficiais da córnea estão unidas umas às outras por desmossomas e estão rodeadas por complexos juncionais apertados em forma de fita (*zonula occludens*). A presença destes complexos retarda a permeação paracelular de fármacos a partir da película lacrimal para os espaços intercelulares do epitélio, bem como para as camadas internas da córnea. (9)

O estroma é constituído por uma matriz extracelular e consiste num arranjo lamelar de fibrilas de colagénio. A estrutura altamente hidratada do estroma constitui uma barreira significativa à permeação de moléculas de fármacos lipofílicos. (4,9)

Já o endotélio, trata-se de uma monocamada mais interna constituída por células de forma hexagonal. As junções endoteliais da córnea são permeáveis, facilitam a passagem de macromoléculas entre o humor aquoso e o estroma e permite o acesso seletivo de fármacos hidrofílicos e macromoléculas ao humor aquoso. (4,9)

Assim, as camadas da córnea, particularmente o epitélio e o estroma, são consideradas as principais barreiras à administração ocular de fármacos. (9) Regra geral, o peso molecular do fármaco, a carga, o grau de ionização e a hidrofobicidade influenciam a permeação corneana. (4) É vital compreender que o fármaco deve ter uma natureza anfipática para poder atravessar estas camadas. (9)

Em comparação com a córnea, a absorção conjuntival de fármacos é considerada não produtiva devido à presença de capilares sanguíneos e linfáticos conjuntivais, que podem causar uma perda significativa de fármacos para a circulação sistémica, diminuindo assim a biodisponibilidade ocular. As junções apertadas do epitélio conjuntival podem retardar ainda mais o movimento passivo de moléculas hidrofílicas. (9)

A esclerótica é constituída principalmente por fibras de colagénio e proteoglicanos inseridos numa matriz extracelular. A permeabilidade através da mesma é considerada comparável à do estroma da córnea. Relatórios recentes indicam que a permeabilidade das moléculas de fármacos através da esclerótica é inversamente proporcional ao raio molecular e que moléculas com carga positiva apresentam uma permeabilidade reduzida, presumivelmente devido à sua ligação à matriz de proteoglicanos com carga negativa. (9)

2.2.3 Barreiras hemato-oculares

Estas barreiras impedem a entrada de compostos estranhos na corrente sanguínea. São classificadas em BAB e BRB. (4) A BAB é uma porção anterior do olho que impede o acesso de muitos compostos e solutos ao meio intraocular, como o humor aquoso, sendo composta por duas camadas celulares discretas e expressando complexos de junções apertadas. (4,9) Esta barreira permite a passagem de fármacos lipofílicos e pequenos, que serão eliminados do compartimento anterior mais rapidamente do que as moléculas hidrofílicas e maiores. (4)

A BRB é uma porção posterior do olho e é constituída pelas células endoteliais da retina e pelas células epiteliais pigmentares da retina. Impede o acesso de materiais perigosos, água e componentes do plasma à retina. (4)

3. Síndrome do Olho Seco

A Síndrome do olho seco é uma doença da superfície ocular altamente prevalente. (1)

É uma condição multifatorial referindo-se a um grupo de perturbações do filme lacrimal que se devem à sua instabilidade ou a uma produção reduzida de lágrima, associadas a doenças inflamatórias da superfície ocular e acompanhada de desconforto ocular e/ou a sintomas visuais. (1,18) O olho seco, isoladamente ou em combinação com outras condições, é uma causa frequente de irritação ocular que leva os doentes a procurar cuidados oftalmológicos. (18)

Pode ser classificada em dois tipos principais: evaporativa ou associada a deficiência aquosa. Este último pode ainda ser categorizado em dois subtipos: relacionada com a Síndrome de Sjögren (SS) e não relacionada com a SS. (1)

No olho seco por deficiência aquosa, associado a cerca de 10% dos indivíduos, a perda de água deve-se a uma secreção lacrimal deficiente, mas a uma taxa normal de evaporação do filme lacrimal. Por outro lado, o olho seco do tipo evaporativo, associado a mais de 80% dos casos, deve-se a uma evaporação excessiva das lágrimas na presença de uma secreção lacrimal normal. (5,11) Este último pode-se encontrar relacionado com a Disfunção das Glândulas Meibomianas (MGD). (5)

3.1. Manifestações e sintomas

Os sintomas encontram-se relacionados com dor ocular, vermelhidão, visão turva, sensação de corpo estranho, lacrimejo excessivo, visão variável e ardor ou comichão nos olhos. (12,18)

O olho seco varia em termos de gravidade, duração e etiologia. Na maioria dos doentes, a condição não põe em risco a visão e caracteriza-se pela flutuação da mesma e por irritação ocular, que é normalmente mais incómoda ao fim do dia. (18)

É importante salientar que o olho seco é também uma causa de redução da função visual, podendo comprometer os resultados de intervenções realizadas na córnea, a cataratas e de cirurgias refrativas. (18)

Alguns dos maiores fatores de risco associados ao desenvolvimento da patologia correspondem a idades mais avançadas e à população do sexo feminino. Outros fatores incluem o tabagismo, consumo excessivo de vitaminas, toma de anti-histamínicos, antidepressivos, ansiolíticos e corticosteróides orais. Por outro lado, o consumo de cafeína foi associado a uma redução do risco. Fatores ambientais como a redução da humidade, o aumento do vento, correntes de ar, ar condicionado ou aquecimento podem exacerbar o desconforto ocular dos doentes com olho seco. Embora não se considerem causas da Síndrome, as substâncias irritantes e alergénios exógenos podem agravar os sintomas associados. (18)

Adicionalmente, em casos de patologia grave não gerida, traumatismos corneanos repetidos podem resultar em queratoconjuntivite, em que as camadas mais profundas da córnea ficam comprometidas, exigindo um período de recuperação mais longo que está associado a maior dor, visão turva e sensibilidade à luz. Em casos de doença não controlada, as abrasões corneanas repetidas ou as lacerações profundas persistentes podem causar cicatrizes corneanas que comprometem a acuidade visual. (5)

3.2. Etiologia / Patogénese da Síndrome do Olho Seco

A superfície ocular e as glândulas secretoras de lágrimas funcionam como uma unidade integrada. A disfunção desta unidade funcional resulta num filme lacrimal instável que causa sintomas de irritação ocular e possíveis danos no epitélio da superfície ocular. (18)

A patogénese do olho seco é complexa e não é totalmente compreendida. A investigação atual sobre o mecanismo do olho seco concentra-se predominantemente nas seguintes áreas: inflamação, resposta imune e associação a outras patologias. (1)

As medições dos níveis de citocinas lacrimais em indivíduos afetados indicam inflamação da superfície ocular. Estudos demonstraram níveis elevados de várias citocinas, incluindo interleucinas (ILs)-1, 4, 8, 10, 17A, e 6; metaloproteinase da matriz (MMP)-3 e 9; fator de necrose tumoral-beta (TNF- β); e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Os seus níveis estão correlacionados com a gravidade da doença. (1)

Especificamente, as células Th1 e Th17 desempenham um papel crucial na lesão da superfície ocular e na inflamação associada à doença do olho seco, libertando citocinas que perturbam o equilíbrio normal e a disfunção lacrimal.(1)

Todos os tipos de olho seco entram num ciclo prejudicial que se perpetua, em que a hiperosmolaridade do filme lacrimal induz uma resposta inflamatória que leva a uma expressão

reduzida das mucinas do glicocálix, à morte apoptótica das células epiteliais de superfície ocular, ativação das glândulas meibomianas e lacrimais, e à perda de células caliciformes que segregam mucinas formadoras de gel, agravando a instabilidade do filme lacrimal. (1,11)

Descobriu-se que existe uma multiplicidade de fatores que resultam em tais desregulações que, em geral, podem ser classificados como intrínsecos e extrínsecos. Os fatores intrínsecos são definidos como condições presentes no interior do organismo. Por outro lado, os elementos extrínsecos são derivados de estímulos que ocorrem fora do corpo. (19)

3.2.1. Etiologias intrínsecas

É possível associar a doença do olho seco a determinadas etiologias intrínsecas. Doenças autoimunes (como a SS, uma doença autoimune crônica que afeta principalmente as glândulas salivares e lacrimais) podem encontrar-se na base do desenvolvimento de doenças oculares devido a lesões tecidulares locais induzidas por inflamação, neuropatia periférica nas glândulas lacrimais, morte das células epiteliais da glândula lacrimal e pode ser responsável pela redução da produção de lágrimas. (19)

Adicionalmente, pode associar-se a alterações hormonais (como, por exemplo, dos níveis de testosterona), doenças sistêmicas (como a Diabetes Mellitus) e hereditárias, disbiose intestinal (19), envelhecimento e determinada medicação. (18)

Qualquer interrupção na via de transmissão do sinal nervoso pode resultar em DED. Logo, qualquer dano no nervo ótico irá provocar alterações na composição da lágrima e na estimulação da sua secreção, no pestanejar e consequente distribuição da película lacrimal e levar ao prolongamento da inflamação. (1)

Para além das mencionadas, outra possível etiologia associa-se à MGD. As glândulas meibomianas são uma fila de glândulas sebáceas que correm ao longo da margem da pálpebra, posterior às pestanas. Produzem uma secreção lipídica holócrina que constitui a camada exterior do filme lacrimal pré-ocular. Esta camada mantém uma superfície ótica lisa, retarda a evaporação da lágrima, proporciona uma barreira à contaminação pelos lípidos da superfície da pele e é essencial para a manutenção da integridade estrutural e refrativa da superfície ocular. Associada a inflamação, obstrução ou secreção anormal, é extremamente comum e, no entanto, frequentemente negligenciada. Resulta numa excreção lipídica alterada ou reduzida que leva à disrupção do filme lacrimal com a consequente irritação da córnea, conjuntiva e pálpebras. É frequentemente diagnosticada como olho seco, embora a produção de lágrimas aquosas possa ser normal. Num estudo em humanos, verificou-se que a taxa de evaporação era 1,5 vezes mais elevada em doentes com MGD do que em pessoas sem patologia. (10)

3.2.2. Etiologias extrínsecas

As etiologias extrínsecas relacionam-se como fatores ambientais (exposição prolongada a poluentes ou alergénios como os grãos de pólen ou bolor) através da indução do *stress* oxidativo e de respostas inflamatórias crônicas, levando a efeitos citotóxicos nas células secretoras;

hábitos e fatores comportamentais (por exemplo, consumo de tabaco e utilização prolongada de computadores ou telemóveis); utilização de lentes de contacto; ou cirurgias oculares (por exemplo, cirurgias refrativas como LASIK (*Laser Assisted In-Situ Keratomileusis*)). (19)

3.3. Diagnóstico e Objetivos do Tratamento

A DED é classificada em três fases (Grau 1 a 3). (12) (Figura 3)

Para além do diagnóstico sintomático, existem ainda testes de diagnóstico possíveis de realizar. Estes incluem o imunoensaio de proteínas do fluido lacrimal, a citologia de impressão, o tempo de rutura da película lacrimal (TBUT), o teste de Schirmer, a coloração epitelial, o teste de osmolaridade do fluido lacrimal e o Índice de Função Lacrimal (TFI). (12)

O teste de Schirmer é utilizado para medir quantitativamente a secreção lacrimal durante um determinado período de tempo e o TBUT mede a estabilidade do fluido lacrimal, avaliada pelo tempo que o fluido lacrimal demora a decompor-se após o pestanejar. O valor normal do TBUT é de 20 a 30 segundos, mas um valor inferior a 10 segundos indica um estado patológico de desenvolvimento de Doença do Olho Seco. (12)

A osmolaridade normal do olho é de aproximadamente 310 mOsm/L, mas esta aumenta com a progressão da doença. Por conseguinte, a medição da osmolaridade da lágrima fornece informações qualitativas sobre a produção de lágrima. Estudos multicêntricos anteriores sugerem que este teste é a melhor forma de diagnosticar e avaliar esta síndrome. (12)

Normalmente, são efetuados dois ou mais testes para diagnosticar com precisão a patologia. (12)

Níveis de Severidade da DED			
	Grau 1	Grau 2	Grau 3
Desconforto	Fadiga ligeira episódica ou nula	Incómodo e/ou limitação de atividade episódica	Incómodo, crónico e/ou limitação de atividade constante
Sinal corneano/lacrimal	Nulo a ligeiro	Resíduos ligeiros, menisco	Queratite filamentososa, muco, resíduos lacrimais aglomerados
Pálpebra / Glândulas meibomianas	MGD variavelmente presente	MGD variavelmente presente	Frequente
Coloração corneana	Nula a ligeira	Variável	Central moderada
Coloração conjuntival	Nula a ligeira	Variável	Moderada a marcada
Pontuação Teste de Schirmer	Variável	≤ 10 mm/ 5 min	≤ 5 mm/ 5 min
TBUT	Variável	≤ 10 segundos	≤ 5 segundos

FIGURA 3: ESTÁDIOS DE SEVERIDADE CLÍNICA (GRAU 1 A 3) DA DOENÇA DO OLHO SECO. ADAPTADO DE NAGAI, N., & OTAKE, H. (2022)

Atualmente, o olho seco não tem cura definitiva. Os principais objetivos dos tratamentos disponíveis são interromper o ciclo vicioso da doença, evitar que esta se torne crónica e travar

a sua progressão. (1) Estes objetivos traduzem-se na redução ou alívio dos sinais e sintomas de olho seco, na melhoria ou manutenção da função visual e na redução ou prevenção de danos na superfície ocular. (18,20) Tratamentos para o alívio dos sintomas inclui a substituição da lágrima, humidificação, melhoria da nutrição e agentes oculares anti-inflamatórios. (5)

4. Tratamento da Síndrome do Olho Seco

Devido à elevada prevalência da DED, o seu tratamento tem sido sempre um tema de destaque. (2) Embora os sintomas melhorem frequentemente com o tratamento, que envolve intervenções farmacológicas e potencialmente não farmacológicas, a doença não é habitualmente curável, o que pode ser uma fonte de frustração para o próprio doente e para o profissional de saúde. (18,20)

O tratamento segue uma abordagem faseada baseada na gravidade da doença e em fatores como a inflamação subclínica da superfície ocular, a MGD e as doenças sistémicas subjacentes. (1,20)

Clinicamente, os fármacos para o tratamento do olho seco incluem agentes lubrificantes, tais como lágrimas artificiais, fármacos anti-inflamatórios (como anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e corticosteróides), hormonas, secretagogos de mucina, antibióticos e colírios de soro autólogo (SA). (2,12,21)

Lágrimas Artificiais

O atual tratamento de primeira linha para o olho seco envolve a utilização de produtos lacrimogéneos artificiais, colírios que atuam como lubrificantes para aumentar a viscosidade da película lacrimal e manter a humidificação da superfície ocular, evitando a perda de água por evaporação e, conseqüentemente, aliviando o desconforto dos doentes.

As lágrimas artificiais são constituídas por uma variedade de ingredientes, tanto ativos como inativos, incluindo emolientes, agentes que aumentam a viscosidade, eletrólitos, osmoprotetores, demulcentes, antioxidantes e conservantes. Devido ao seu efeito limitado, a utilização de lágrimas artificiais é frequentemente acompanhada por vários outros medicamentos para gerir a patologia de forma mais eficaz. (2,12)

Estes colírios apresentam frequentemente AH na sua composição, uma vez que lubrifica a superfície ocular graças às suas propriedades viscosas, mucoadesivas e não newtonianas, reduzindo as forças de cisalhamento. Além disso, os seus efeitos anti-inflamatórios estabelecidos contribuem para aliviar os danos por fricção, o adelgaçamento conjuntival, a dor e a inflamação associados ao olho seco. (1)

São também utilizadas as pomadas oftálmicas que aumentam a viscosidade do produto lacrimal artificial e prolonga o seu tempo de permanência no olho, mas pode causar desfocagem temporária e diminuição da visão, tornando-se mais viável a aplicação à noite. Casos ligeiros exigem 4 aplicações por dia e os casos mais graves necessitam de doses mais frequentes (normalmente 10-12 vezes por dia). (12)

Ciclosporina A

A administração tópica do imunomodulador ciclosporina A (CsA) é amplamente utilizada como tratamento para o olho seco causado por secreção lacrimal inadequada. Apresenta ação anti-inflamatória e o seu principal mecanismo de ação envolve a supressão da síntese de citocinas que leva à inibição da ativação dos linfócitos T. Além disso, a CsA previne a via de apoptose mediada por mitocôndrias e está associada a um aumento do número de células calcificadas na conjuntiva. (2,12,22)

Adicionalmente, estudos demonstram que a aplicação de uma emulsão de CsA pode modular eficazmente vários aspectos da resposta imunitária, incluindo redução dos níveis de expressão do antígeno leucocitário humano de classe II (HLA-DR) na conjuntiva, bem como da supressão da expressão de IL-17A e Interferão-gama (IFN- γ) em modelos animais sujeitos a *stress* dessecante, resultando numa redução da inflamação da superfície ocular. (2)

Ainda assim, também têm sido relatados resultados negativos, afetando a adesão por parte dos doentes, sendo que pode levar a uma sensação severa de ardor ocular e de picadas, hiperemia conjuntival, dor no local da instilação e epífora, que foram fatores limitantes para a sua utilização. (1,2,12)

Corticosteróides

Corticosteróides como a fluorometolona, metilprednisolona, prednisolona, dexametasona e etabonato de loteprednol são eficazes no tratamento de condições inflamatórias da superfície ocular, podendo ser aplicados no tratamento da DED moderada a grave. Esta classe farmacológica induz a apoptose dos linfócitos, reduz a regulação da IL-1 e do TNF- α através da inibição da cascata de sinalização NF- κ B (Fator Nuclear Kappa B) e suprimem a produção de fatores inflamatórios, inibindo a libertação de citocinas pró-inflamatórias e simultaneamente estimulando a libertação de citocinas anti-inflamatórias. (1,12,23)

Ativam também os recetores de glucocorticóides, suprimem a vasodilatação, mitigam a permeabilidade vascular e controlam a adesão celular. Desta forma, apresentam fortes propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. (1,2,12)

O Etabonato de Loteprednol é amplamente reconhecido como uma opção muito procurada entre os vários corticosteróides tópicos disponíveis para o tratamento do olho seco, tendo obtido a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para utilização terapêutica. (2)

No entanto, recomenda-se o tratamento a curto prazo com corticosteróides tópicos pois o seu uso prolongado pode provocar aumento da pressão intraocular, cataratas, glaucoma e infeções oculares. (1,2,12,23)

Secretagogos de Mucina

Os secretagogos de mucina mais comuns no mercado são o diquafosol e a rebamipida. (2) Estes promovem a secreção lacrimal das células epiteliais e a secreção de mucina ou de proteínas

semelhantes à mucina pelas células caliciformes da conjuntiva, ao interagirem com os recetores P2Y2. (2,12)

O diquafosol não atua diretamente sobre a glândula lacrimal e não consegue provocar a secreção de proteínas em glândulas isoladas, mas enquanto agonista dos recetores P2Y2, pode estimular a secreção lacrimal e de mucina, o que o torna um meio eficaz de melhorar a estabilidade da película lacrimal em indivíduos com DED. (2,12)

Devido à sua ação mucoprotetora, a rebamipida foi originalmente desenvolvida para tratar úlceras gástricas. Quando aplicada topicamente, aumenta o número de células caliciformes e promove a secreção de proteínas semelhantes à mucina na conjuntiva bulbar humana e nos canais lacrimais. Além disso, melhora a coloração vital e o TBUT. Contudo, tratamentos com este fármaco em suspensão oftálmica podem causar perturbações visuais temporárias. (2,12)

Antibióticos

Para além da ação anti-inflamatória e imunossupressora mediada pela inibição da ativação dos linfócitos e da libertação de mediadores inflamatórios, têm sido utilizados antibióticos tópicos em doses baixas para inibir localmente a produção de toxinas bacterianas. Assim, a ação biocida dos antibióticos é considerada útil no olho seco induzido por blefarite e MGD através da redução da carga bacteriana na margem da pálpebra. (24)

A tetraciclina e os seus derivados, como a doxiciclina e a minociclina, são antibióticos de largo espetro com atividades anti-inflamatórias e bacteriostáticas que são frequentemente utilizados. Estes regulam negativamente as citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-1 β , o que os torna úteis no tratamento do olho seco. (12,23,25)

As opções de tratamento com macrólidos incluem a azitromicina e a eritromicina, fármacos que podem reduzir os sintomas de olho seco devido às suas propriedades anti-inflamatórias e aliviar a MGD ao induzir a produção e diferenciação de lípidos. A acumulação de macrólidos no interior das células está correlacionada com a inibição das moléculas inflamatórias IL-6 e prostaglandina E2 (PGE₂). (12,23)

Outros antibióticos utilizados incluem a bacitracina, prescrita para o tratamento da MGD (12); o ácido fusídico e as fluoroquinolonas que tem sido defendida a sua aplicação tópica em concentrações biocidas para o tratamento de doenças recalcitrantes, em conjunto com cloxacilina e rifampicina sistémicas, com a ressalva, no entanto, das desvantagens do aumento da resistência aos antibióticos. (24)

Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINEs):

Os colírios de AINEs são utilizados na redução da inflamação da superfície ocular associada à DED. (12) Atuam através da inibição da atividade da ciclo-oxigenase (COX), da inibição da síntese de prostaglandinas e da redução da migração e fagocitose de granulócitos e monócitos.

Os AINEs mais utilizados em formulações oftálmicas incluem o diclofenac de sódio, o pranoprofeno e o bromfenac de sódio. Por exemplo, a solução oftálmica de bromfenac de sódio

não só melhora os sintomas da DED, como também aumenta a produção de lágrimas e reduz o início da inflamação ocular. (12)

Embora a utilização a curto prazo de AINEs possa aliviar o desconforto do olho seco, estes devem ser utilizados com precaução e com controlo rigoroso, dados os riscos para o epitélio da córnea, que incluem a exacerbação do epitélio já danificado e a redução da sensibilidade corneana. (23)

Vitamina A

A vitamina A é essencial para manter a saúde das células epiteliais em todo o corpo, afetando a regulação e diferenciação celular. Está envolvida na produção da camada interna de mucina do filme lacrimal, e a sua deficiência leva à atrofia das células caliciformes e à perda da camada de mucina. A ausência de vitamina A leva a um aumento da queratinização epidérmica e da metaplasia escamosa das membranas mucosas, incluindo geralmente a córnea e a conjuntiva. (26)

Pode existir em três formas: retinol, retinal e ácido retinóico. O retinol encontra-se nas lágrimas de coelhos e de humanos. A sua presença nas lágrimas fornece a justificação para o tratamento da DED com vitamina A. (26)

Colírios que contêm vitamina A protegem contra a inflamação causada por alérgenos e radicais livres. (12) Alguns estudos exploram a utilização de terapia com ácido retinóico juntamente com vitamina A para tratar a secura ocular (1) e pode ainda ser utilizada como terapêutica adjuvante com lubrificantes oculares para a síndrome do olho seco. (26)

Colírios de Soro Autólogo

Para doentes com olho seco grave, os colírios de SA, criados a partir do sangue do doente, revelam-se benéficos porque contêm fatores de crescimento cruciais ausentes nas lágrimas artificiais e outros componentes da lágrima, podendo funcionar como um substituto da mesma. (1,27) Estes contêm fibronectina, vitamina A, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento de hepatócitos. A suplementação destes componentes ajuda a manter uma superfície ocular saudável. (12)

Estudos verificaram melhorias significativas na estabilidade das lágrimas, nas pontuações de coloração vital da superfície ocular e nas pontuações dos sintomas de dor em doentes tratados com gotas oculares de SA em comparação com os que receberam lágrimas artificiais sem conservantes. (27)

Apesar destas possíveis vantagens, a utilização de SA não é isenta de problemas, especialmente quando se manipula soro de pessoas com doenças transmissíveis, como o vírus da imunodeficiência humana ou hepatite B e C. Deste modo, a maior desvantagem do tratamento com SA é a necessidade de obter sangue dos doentes. (27)

Ácidos Gordos Ómega-3:

Os eicosanóides, ácidos gordos essenciais polinsaturados com 20 carbonos, são absorvidos dos alimentos e atuam como hormonas locais para reduzir a inflamação e alterar a composição de lípidos dos mioblastos. Tanto o ómega-3 como o ómega-6 estão incluídos em todas as membranas celulares, no entanto, o ómega-3 compete com o ómega-6 de acordo com a ingestão alimentar.

O ácido araquidónico, um dos componentes dos ácidos gordos ómega-6, é transformado em mediadores pró-inflamatórios quando as células são ativadas por estímulos externos. Num estudo recente, os investigadores encontraram uma relação entre o rácio de ómega-6 e ómega-3 e a estabilidade da película lacrimal, pelo que, ao aumentar este rácio, os sintomas da DED são exagerados. Deste modo, conclui-se que os mediadores pró-inflamatórios diminuem quando o ómega-3 substitui o ómega-6 em resultado do aumento da sua ingestão, correspondendo ao principal mecanismo anti-inflamatório do ómega-3.

Em conclusão, os sinais e sintomas de olho seco melhoram com o aumento da ingestão de suplementos alimentares de ómega-3 (ácido eicosapentaenóico, ácido docosahexaenóico e ácido α -linolénico). Esta suplementação é recomendada numa dose oral de 500 mg/dia para doentes com olho seco associado a doenças inflamatórias sistémicas autoimunes. (12,22,25) Por outro lado, esta ingestão pode aumentar o risco de cancro da próstata. (25)

Para ultrapassar desvantagens da via de administração oral, os ácidos gordos ómega-3, na forma de α -linolénico, são aplicados topicamente como colírios. Estes têm o potencial de melhorar a inflamação ocular reduzindo significativamente os sinais de olho seco, mas este mecanismo ainda se encontra sob investigação. (12,20,25)

Tratamento Não Farmacológico

As intervenções não farmacológicas encontram-se frequentemente entre as primeiras intervenções recomendadas para o tratamento do olho seco e a adesão a estes princípios é vital para o sucesso a longo prazo.

Estas incluem terapias processuais e baseadas em dispositivos, bem como alterações do estilo de vida. As terapias processuais comuns incluem a oclusão punctal, a pulsação e expressão térmica das glândulas meibomianas, a terapia de luz intensa pulsada, a terapia de luz de baixa intensidade e a microesfoliação. As terapias baseadas em dispositivos incluem dispositivos de higiene das pálpebras, dispositivos de neuroestimulação, óculos de calor ou de humidade e compressas quentes. (20)

É relevante salientar os tampões lacrimais (ou *punctal plugs*), pequenos dispositivos colocados no canal lacrimal de modo a impedir a drenagem das lágrimas, auxiliando na gestão do olho seco e aliviando os sintomas associados à patologia ao prolongar os efeitos dos colírios instilados e preservar as lágrimas naturais. (1,22,28) São compostos por diferentes materiais que incluem colagénio, silicone, hidrogel de polietilenoglicol e acrílico. (25) Porém, foram reportadas algumas complicações, incluindo infeções como canaliculite, formação de biofilme, extrusão, epífora e irritação ocular crónica. (28)

Os ajustes ambientais incluem o aumento dos níveis de humidade no interior e evitar condições de dessecação que possam exacerbar a doença, como o ar condicionado, janelas abertas do carro, voos de avião prolongados ou ventoinhas. (20)

As modificações do estilo de vida baseiam-se na implementação de rotinas diárias de limpeza das pálpebras e das pestanas de modo a diminuir a exposição a alergénios, partículas irritantes e reduzir a acumulação de bactérias; fazer pausas frequentes no ecrã para garantir um pestanejar adequado para distribuição eficaz da película lacrimal e utilizar óculos de prescrição correta para evitar o esforço ocular. Adicionalmente, é de extrema relevância maximizar o bem-estar geral, assegurando um sono adequado, hidratação, nutrição, exercício e bem-estar psicológico. (20)

4.1. Impacto das Nanopartículas no Tratamento da Síndrome do Olho Seco

O desenvolvimento de sistemas eficazes de administração que possam transportar e libertar fármacos de forma precisa e segura no seu local de ação está a tornar-se uma área de investigação de extrema relevância. (25,29)

Embora haja muitas potenciais melhorias a fazer nestes domínios, a nanotecnologia oferece vantagens que permitem uma administração de fármacos direcionada e uma libertação controlável do composto terapêutico através das suas estruturas complexas e em nanoescala, gerindo a farmacocinética, a farmacodinâmica, a toxicidade não específica, a imunogenicidade e o biorreconhecimento dos sistemas, na procura de uma maior eficácia. (1,29–31)

As nanopartículas e nanosistemas fornecem soluções para os maiores desafios na administração de fármacos por via tópica ocular, apresentando uma excelente biodisponibilidade, permitindo uma administração dirigida, menor dosagem e menor frequência de administração, menos efeitos secundários e toxicidade, melhor adesão à terapêutica em relação às opções disponíveis no mercado, facilidade acrescida de atravessarem os tecidos oculares, e a capacidade de adaptar e otimizar as propriedades físico-químicas únicas dos materiais e estruturas à escala nanométrica através da manipulação do tamanho e da morfologia das nanopartículas para satisfazer diversos requisitos. (1,2,16,25)

4.2 Nanopartículas enquanto Sistemas de Transporte de Fármacos ao segmento ocular anterior

Encontram-se em desenvolvimento contínuo diversos sistemas de administração de fármacos (DDS) convencionais e inovadores, tais como emulsões, suspensões, hidrogeles, nanomicelas, nanopartículas, lipossomas, dendrímeros e lentes de contacto (LC), que permitem elevar a capacidade terapêutica de fármacos a nível ocular no tratamento da DED. (12,16,29) (Figura 4)

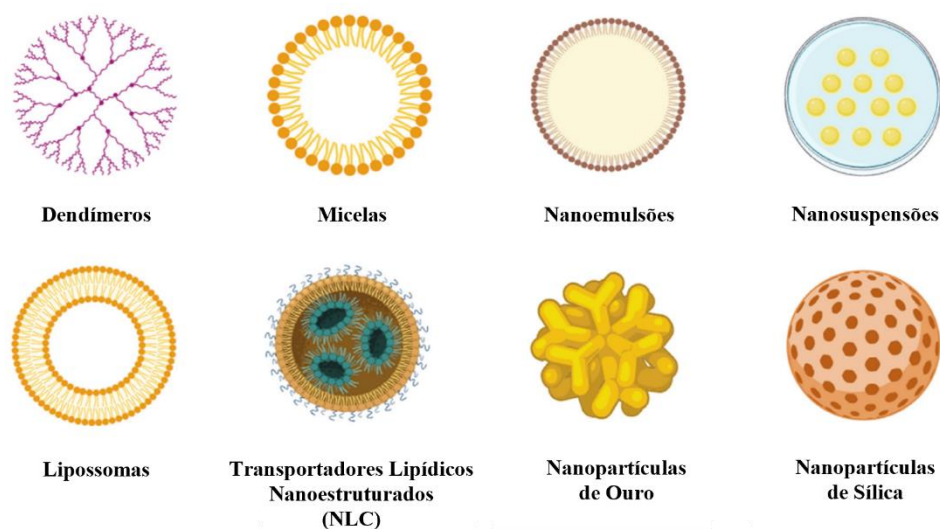


FIGURA 4: ILUSTRAÇÃO DE ALGUNS DOS DDS EM NANOTECNOLOGIA PARA ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE FÁRMACOS EM OFTALMOLOGIA. ADAPTADO DE LV, Z. *ET AL.* (2024)

Lipossomas

Os lipossomas são vesículas esféricas com 25 nm a 10 µm de diâmetro, constituídas por uma bicamada de fosfolípidos naturais não tóxicos e colesterol. Devido ao seu tamanho, propriedades anfífilas e biocompatibilidade, os lipossomas são sistemas promissores para a administração de fármacos. (12,29) Graças à sua composição única, podem acomodar fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos, aumentando a sua solubilidade. (2,25)

Os lipossomas catiónicos apresentam carga positiva, permitindo a sua adesão à camada de mucina carregada negativamente no filme lacrimal através de interações eletrostáticas, retardando a eliminação dos fármacos oculares e consequentemente melhorando a administração, podendo ser utilizados no tratamento de olho seco evaporativo ligeiro a moderado. (2,12,29,32) (Figura 5) Podem ainda ser revestidos com um polímero ou dispersos num gel adesivo para melhorar a adesão à córnea, facilitando assim a administração eficaz de fármacos solúveis em água. (12,32) Adicionalmente, foi demonstrado que melhoram a estabilidade do fluido lacrimal e diminuem a sua osmolaridade, aumentando a integridade e durabilidade da película lacrimal. (2,12)

Apesar dos fatores acima referidos, que fazem dos lipossomas um sistema potencialmente útil para a administração ocular, estes não são muito populares devido ao seu curto tempo de vida útil, complexidade de preparação de vários lotes e produção em grande escala, utilização de condições agressivas para a preparação aliada a estabilidade inadequada e problemas de esterilização. (2,12,29)

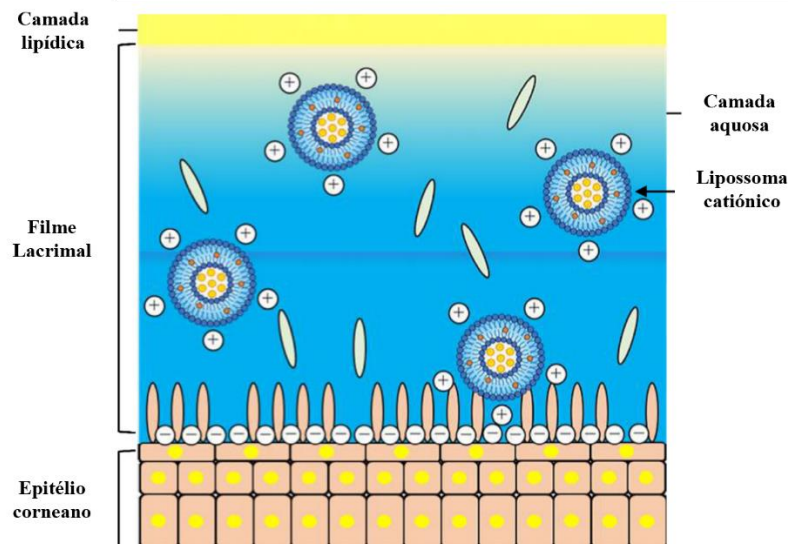


FIGURA 5: DEMONSTRAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE LIPOSSOMAS CATIÓNICOS NA CÓRNEA E A CAMADA DE MUCINA CARREGADA NEGATIVAMENTE. ADAPTADO DE NAGAI, N., & OTAKE, H. (2022).

Nanoemulsões

As nanoemulsões podem ser divididas em três tipos: óleo em água (O/A), água em óleo (A/O) e bicontínuas. (2)

As nanoemulsões O/A são muito utilizadas como veículo para fármacos lipofílicos (como, por exemplo, a CsA) pois possibilitam o aumento da permeabilidade ocular e da absorção celular de fármacos. (25,32) São sistemas bifásicos constituídos por uma fase aquosa, uma fase oleosa, um co-tensioativo e um tensioativo, com nanopartículas (10 nm-100 nm). Estas nanopartículas possuem uma elevada relação superfície/volume, o que pode melhorar a difusão do fármaco. (12)

De acordo com a natureza química dos componentes adicionados durante a formulação, as emulsões são classificadas em dois tipos: aniônicas e catiônicas. Ambos os tipos de emulsão aumentam a biodisponibilidade ocular do fármaco, uma vez que o seu tamanho reduzido pode melhorar a absorção pela córnea. (25)

As formulações atuais de nanoemulsão para o tratamento da DED disponíveis no mercado incluem o Restasis® (Allergan), o Lacrimune® (Bausch & Lomb) e o Ikervis® (Santen). O Restasis® é uma formulação composta por CsA que terá sido aprovada pela FDA para o tratamento do olho seco. Estas nanoemulsões apresentam propriedades benéficas como o prolongamento do tempo de retenção do fármaco na superfície ocular e o aumento da estabilidade da película lacrimal. (2)

Apesar disto, o fabrico à escala industrial e a estabilidade física continua a ser um dos desafios no seu desenvolvimento. (32)

Nanosuspensões

As nanosuspensões são dispersões coloidais (tamanho de partícula igual ou inferior a 1 µm) de fármacos pouco solúveis em água, cuja estabilização da dispersão é assegurada por resinas poliméricas inertes e tensioativos. Consiste num sistema de libertação nanocontrolada, uma técnica utilizada para melhorar a dissolução e a biodisponibilidade de fármacos hidrofóbicos. (2,12,29)

As suspensões de nanopartículas poliméricas podem ser utilizadas como importantes veículos de administração de fármacos, capazes de prolongar a sua libertação e aumentar a biodisponibilidade. Uma vez que estes transportadores não irritam a córnea, a íris ou a conjuntiva, atuam como um transportador inerte para medicamentos oftálmicos. (29)

As nanosuspensões são geralmente consideradas melhores do que as nanoemulsões anteriormente descritas pois apresentam características benéficas para uma melhor administração e absorção corneana. (12) A sua superioridade em termos de concentração de fármaco nos tecidos-alvo em relação às nanoemulsões é amplamente reconhecida. (2) Quando comparadas com a nanoemulsão de CsA (Restasis®), estudos demonstram também que as nanosuspensões *in situ* causam irritações mínimas no olho de coelhos. (2,12)

Assim, a tecnologia de nanosuspensão proporciona um meio seguro e eficaz de administrar fármacos hidrofóbicos à superfície ocular. No entanto, tal como acontece com as nanoemulsões, a estabilidade física das nanosuspensões tem de ser melhorada antes de a sua aplicabilidade poder ser plenamente concretizada. (12)

Hidrogeles

Os hidrogeles são constituídos por cadeias de polímeros hidrofílicos que os fazem absorver grandes quantidades de água sem se desintegrarem e mantêm uma estrutura tridimensional (3D). Pode ser utilizada uma variedade de polímeros, incluindo naturais, semi-sintéticos e sintéticos, para formar hidrogeles. O AH, o quitosano, a metilcelulose, o poli (álcool vinílico) e o poli (ácido acrílico) são alguns dos polímeros lubrificantes oculares. (1,21,32)

Têm propriedades físicas e taxas de degradação ajustáveis, permitindo-lhes controlar espacial e temporalmente a libertação de fármacos no local de administração, apresentando uma ação prolongada na superfície ocular. Têm baixa viscosidade, boa biocompatibilidade, boas propriedades mecânicas e capacidade de transportar uma grande variedade de fármacos, desde hidrofílicos a hidrofóbicos, na sua matriz reticulada. Adicionalmente, apresentam elevado tempo de retenção, reduzem efeitos adversos causados pela absorção sistémica e têm tolerância adequada. Os hidrogeles têm grandes perspectivas de aplicação na melhoria da permeabilidade corneana e da biodisponibilidade dos fármacos. (21,31,32)

Outros DDS como nanolipossomas e nanopartículas sólidas podem ser incorporados na matriz de hidrogeles. Podem ainda ser utilizados como constituintes de LC e foram explorados enquanto tampões intracanaliculares, de modo a bloquear o sistema de drenagem lacrimal. (21) Para além disso, hidrogeles termo-responsivos têm atraído uma atenção considerável no domínio dos DDS devido à capacidade de alterar a sua forma em resposta a fatores externos como temperatura, pH e força iónica. (1)

Transportadores Lipídicos Nanoestruturados (NLC)

Com o objetivo de ultrapassar os problemas das lágrimas artificiais convencionais, foram propostos NLC para aumentar o tempo de permanência após a instilação tópica. (33)

Os NLC, transportadores lipídicos nanoestruturados constituídos por pelo menos 30% de triglicéridos que se encontram no estado líquido à temperatura ambiente, estão associados a nanopartículas de base lipídica e o seu desenvolvimento foi principalmente motivado pela necessidade de colmatar as deficiências das nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), constituídas por lípidos no estado sólido à temperatura ambiente. (2,32)

Os NLC apresentam as vantagens das SLN, incluindo a capacidade de libertação sustentada de fármacos, a biodegradabilidade, o baixo potencial de toxicidade, a proteção das moléculas ativas contra ambientes agressivos e a prevenção da utilização de solventes orgânicos durante o fabrico. (2,32) Ainda assim, têm a capacidade de acomodar mais fármacos entre as porções de ácidos gordos dos glicéridos do que as SLN. (12) Além disso, sob stress dessecante, estudos verificam que as NLC protegem as células epiteliais da córnea contra danos, melhorando a estabilidade da película lacrimal nos olhos de coelhos. (33)

Comparativamente com os restantes DDS, são mais estáveis, com um prazo de validade mais longo, melhor reprodutibilidade, viáveis para o fabrico em grande escala, melhores transportadores para fármacos hidrofóbicos, resultam em menos reações imunes e a administração é realizada em locais extremamente específicos (*site-specific*). (32)

Em particular, os NLC feitos a partir de conjuntos de lípidos demonstraram ter uma forte mucoadesividade ao epitélio da córnea. Assim, têm um maior tempo de permanência no olho e, por conseguinte, podem libertar os seus lípidos por desintegração durante um período muito mais longo. Este facto poderia reduzir significativamente a frequência das instilações de colírios de NLC. (33)

Nanopartículas Inorgânicas

As nanopartículas inorgânicas adequadas para a nanomedicina incluem nanopartículas de ouro e prata, dióxido de cério, sílica, bem como sais inorgânicos. Algumas nanopartículas inorgânicas podem ser consideradas fármacos por si só ou servir de transportadores dos mesmos. Na maioria das vezes, estas partículas consistem em duas regiões: um núcleo e uma cobertura de polímero para aumentar a biodisponibilidade. (16)

As nanopartículas de ouro apresentam propriedades químicas estáveis, superfícies facilmente modificáveis e biocompatibilidade, tendo vantagens distintas em relação a outras partículas metálicas. (2,31) A biocompatibilidade e a citotoxicidade destas nanopartículas podem ser significativamente influenciadas pela sua forma e tamanho. Estudos demonstraram que nanopartículas de ouro carregadas com amfenac mantiveram a integridade do epitélio da córnea, reduzindo a inflamação ocular e os níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS). (2)

As nanopartículas de óxido de cério, compostas por átomos de cério coordenados por átomos de oxigénio, têm baixa toxicidade e uma forte capacidade antioxidante. Os resultados de estudos anteriores demonstraram que estas têm a capacidade de restaurar a quantidade e a morfologia

das células caliciformes conjuntivais em modelos animais com DED, indicando assim a potencial aplicação terapêutica das nanopartículas de cério no tratamento desta patologia. (2)

A composição das nanopartículas de sílica (SiNPs) consiste essencialmente em dióxido de silício. Estas possuem dimensões entre 30 e 300 nm, exibindo uma área superficial específica, com grandes rácios superfície/volume, facilidade de modificação da superfície, biodegradabilidade tolerável e uma excelente estabilidade química. Existem em formas: não mesoporosas (NSiNPs) e mesoporosas (MSiNPs). As MSiNPs apresentam várias vantagens, incluindo boa biocompatibilidade e biodegradabilidade, elevada capacidade de carga e superfície facilmente modificável. Estudos demonstram que estas nanopartículas apresentam efeitos citotóxicos mínimos nas células epiteliais da córnea humana, sendo uma excelente forma de administrar fármacos oculares e tendo um grande potencial para o tratamento da DED. No entanto, a citotoxicidade é o problema mais significativo das SiNPs, sabendo-se que esta e o seu efeito biológico dependem em grande medida do tamanho e concentração. (2,34)

Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas (NP) são definidas como partículas com um diâmetro inferior a 1000 nm, constituídas por vários materiais poliméricos biodegradáveis. (16)

As NP são compostas por polímeros naturais (como quitosano, gelatina, alginato de sódio e albumina) ou sintéticos (como polilactidos (PLA), ácido poliláctico e poli-L-lisina) e apresentam biocompatibilidade. Estes polímeros não são tóxicos e são eliminados pelo fígado, proporcionando uma superfície personalizável, que pode ser utilizada para revestir nanopartículas. (29,32) Durante a polimerização, os fármacos podem ser adicionados e ficar retidos na rede polimérica das nanopartículas. (31)

Para uma retenção eficaz, garantia de uma libertação sustentada e uma atividade terapêutica longa, é importante obter nanopartículas a partir de materiais bioadesivos, caso contrário, as nanopartículas que contêm o fármaco seriam eliminadas da área pré-corneana quase tão rapidamente como um fármaco em solução. (16)

Relativamente aos polímeros naturais, estudos demonstraram que as nanopartículas de albumina podem servir como um sistema de administração de medicamentos muito eficiente para doenças oftálmicas, uma vez que são biodegradáveis, não tóxicas e têm propriedades não antigénicas. (29)

As nanopartículas constituídas por quitosano também são eficazes na administração intraocular de alguns fármacos específicos, devido à sua capacidade de contactar intimamente com as superfícies da córnea e da conjuntiva. (29) Este polímero é catiónico e apresenta características bioadesivas que se relacionam com interações eletrostáticas, efeitos hidrofóbicos e ligações de hidrogénio, permitindo a administração de doses mais elevadas de fármaco. (12)

As NP sob a forma de gelatina catiónica também foram utilizadas como transportador de plasmídeos para a entrega de genes que codificam para a MUC5AC num modelo de DED em ratos. Foi observada uma redução das citocinas inflamatórias e da infiltração de células T CD4+ e um aumento a produção de lágrimas. (12,32)

Estudos indicam que NP de ouro carregadas com anti-inflamatório foram revestidas por um invólucro de poli(catequina), que ao formar uma matriz polimérica solta, ajudou a carregar as nanopartículas de ouro formando um invólucro uniforme. Verifica-se ainda que estas NPs inibiram os danos no tecido ocular. (12,32)

Do mesmo modo, foi demonstrado que, ao encapsular nanopartículas de óxido de cério em quitosano, este torna-se solúvel em água e pode ser utilizado como colírio para aliviar o olho seco. Observou-se uma melhoria significativa do TBUT, da inflamação da superfície ocular, do volume lacrimal e uma diminuição das ROS intracelulares na córnea e na conjuntiva de coelhos. (32)

Sobre os polímeros sintéticos, o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) ou PLGA, é um copolímero de ácido poliláctico e ácido poliglicólico conhecido pela sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. Como tal, o PLGA é frequentemente utilizado em DDS para tratar doenças oculares. Foi demonstrado que as nanopartículas constituídas por poliésteres (como PLGA e poli(ϵ -caprolactona) ou PCL) são bem toleradas pelos olhos, bem como as nanopartículas constituídas por polissacáridos hidrofílicos, como o AH e o quitosano. (12,16)

Polímeros hidrofílicos, como o polietilenoglicol (PEG) e a polivinilpirrolidona (PVP), podem ligar-se às mucinas por ligações de hidrogénio e/ou interações eletrostáticas. Esta capacidade pode proporcionar um maior tempo de contacto entre o veículo do fármaco e a superfície ocular. (16)

Nanowafers

Os nanowafers são DDS que permitem uma libertação contínua e gradual de fármacos no olho, permitindo solucionar a necessidade de repetição das administrações de colírios. Consistem em pequenos discos circulares transparentes que contêm conjuntos (*arrays*) de nanorreservatórios carregados com fármacos. A libertação lenta do fármaco aumenta o seu tempo de permanência na superfície ocular e a sua subsequente absorção pelo tecido ocular circundante. A sua transparência não interfere com a visão normal e, no final do período estipulado de libertação do fármaco, o nanowafer dissolve-se e desaparece. Apresenta, assim, efeitos terapêuticos melhorados e baixas respostas imunes adversas. (12,32,35)

Nanomicelas

As nanomicelas são sistemas de transporte coloidais com dimensões entre 5 nm e 200 nm. As que são sintetizados a partir de copolímeros em bloco e constituídas por diferentes unidades monoméricas hidrofílicas e hidrofóbicas são designadas por nanomicelas poliméricas, enquanto as compostas por moléculas anfifílicas com grupos de cabeça hidrofílicas e caudas hidrofóbicas são designadas nanomicelas de tensoativos. (12,32)

A nanotecnologia micelar é amplamente utilizada na administração ocular de fármacos devido ao seu tamanho de partícula diminuto, processo de preparação conveniente e notável capacidade de encapsulamento de fármacos. As aplicações versáteis das micelas como transportadores de fármacos resultam da sua capacidade de encapsular fármacos lipofílicos no seu núcleo hidrofóbico, interagindo simultaneamente com moléculas polares na superfície. (2,16) A sua

estrutura pode ser adaptada para obter propriedades únicas, tendo em conta os requisitos de administração, por exemplo, a estabilidade prolongada das micelas no fluido lacrimal para aumentar o tempo de contacto com a córnea. (16)

Verificou-se que o aumento do tempo de residência na superfície ocular de fármacos lipofílicos integrados em nanomicelas poliméricas é superior do que, por exemplo, em nanoemulsões, proporcionando uma terapêutica prolongada. Espera-se que as nanomicelas de tensioativos constituam um meio eficaz para a administração de agentes terapêuticos para tratamento do olho seco. (12)

Dendrímeros

Os dendrímeros são macromoléculas com uma estrutura hiperramificada radialmente e em nanoescala cujos constituintes podem ser modulados para atingir propriedades químicas específicas e desejadas para uma variedade de aplicações. (1,36) Correspondem a polímeros que normalmente adotam uma morfologia 3D simétrica em relação ao núcleo, determinada pelo tipo de núcleo (número de braços e o seu alinhamento). (12,36) Já as suas características físico-químicas são governadas pelos grupos de superfície. (2)

Como tal, os dendrímeros têm aplicações potenciais para o tratamento da DED devido à sua fácil modificação da superfície, boa solubilidade em água e presença de uma cavidade interna para a incorporação de fármacos. (2,12) Para além disso, apresentam outras vantagens como a facilidade de preparação e funcionalização e a sua capacidade de apresentar várias cópias de grupos de superfície para processos de reconhecimento biológico. (29) Os grupos periféricos nos dendrímeros podem ser modificados para satisfazer os requisitos de administração de fármacos nos órgãos, tecidos, células e localizações subcelulares desejados. (36)

No entanto, a segurança a longo prazo dos dendrímeros ainda não foi totalmente demonstrada no olho, sendo necessária uma avaliação mais aprofundada deste parâmetro. Esta avaliação torna-se complicada devido à biodistribuição local, toxicidade e atividade biológica completa do veículo. (12,37)

4.2.1 Outros Sistemas de Transporte de Fármacos ao segmento ocular anterior

Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são um grupo de oligossacáridos cíclicos capazes de formar complexos de inclusão com muitos fármacos, tendo uma superfície exterior hidrofílica e uma cavidade interior hidrofóbica. Existem três tipos de CDs (α , β e γ), sendo a β -CD a que está mais facilmente disponível e o tamanho da sua cavidade é adequado para uma vasta gama de fármacos. (25,38)

Através da complexação de CDs, a solubilidade aquosa de alguns fármacos hidrofóbicos é aumentada sem alterar a sua estrutura molecular e a sua capacidade intrínseca de permear as membranas biológicas. (25,29,38) Em preparações oftálmicas, foi referido que a administração de CDs aumenta a penetração na córnea, a absorção ocular e biodisponibilidade e, consequentemente, a eficácia destes fármacos. (1,25,29)

Lentes de Contacto

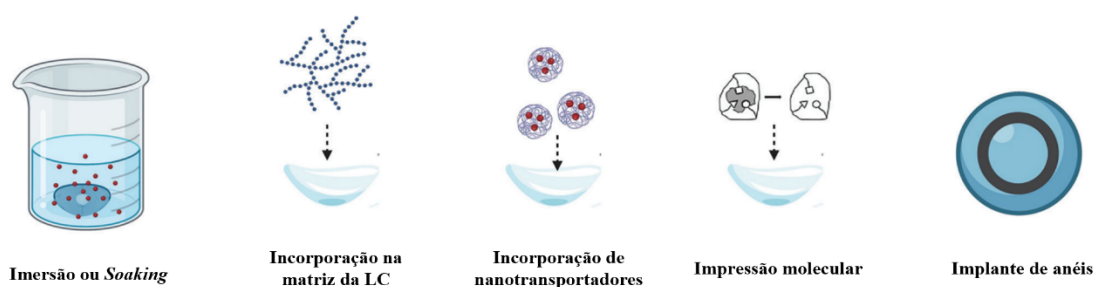
As LCs são discos finos e curvos de materiais poliméricos utilizados como sistemas de transporte de medicamentos. Podem ser classificadas em tipos (moles, rígidas ou semirrígidas) de acordo com os polímeros utilizados. (25) Os hidrogeles convencionais e os hidrogeles de silicone são os dois principais materiais utilizados no desenvolvimento de LC moles. (1,32)

É opinião generalizada que o olho seco é mais comum entre os utilizadores de LC. Curiosamente, o olho seco pode ser aliviado e tratado através da adição de alguns fármacos a estas lentes. (21) Lubrificantes e fármacos anti-inflamatórios são explorados para administração através de LC, conseguindo-se uma libertação constante do fármaco durante um período de tempo mais longo, variando entre 48 horas e 15 dias em estudos *in vitro*. (32)

As LC eluidoras de fármacos são vantajosas devido a esta libertação prolongada, biodisponibilidade melhorada devido ao seu contacto próximo com a córnea, tempo de permanência mais elevado na película lacrimal pós-lente, minimização da absorção sistémica do fármaco e maior conforto e adesão do doente em comparação com os colírios convencionais. (1,25,29,32)

Os fármacos são incorporados nas LC através de várias estratégias, tais como a imersão ou *soaking* (em que as LC são embebidas numa solução do fármaco), a incorporação direta na matriz da LC, incorporação de nanotransportadores, impressão molecular (em que são criados locais de elevada afinidade com o fármaco na matriz da LC), implante de anéis (que inclui a incorporação do anel com fármaco na matriz polimérica da LC) e barreira de vitamina E (criando barreiras de difusão para os fármacos). (Figura 6) A imersão ou *soaking* é o método mais simples de obter LC terapêuticas. (1,32)

O maior obstáculo à utilização deste DDS é a necessidade de manter uma concentração significativa de fármaco no fluido lacrimal de modo a produzir um efeito terapêutico relevante, que se encontra limitado pela sua solubilidade. (39)



LC eluidoras de fármacos

FIGURA 6: MÉTODOS DE INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS EM LC. ADAPTADO DE JOSHI, V. P. *ET AL* (2023)

4.3. Estratégias e Benefícios da Utilização de Nanosistemas no Tratamento da Síndrome do Olho Seco

Como mencionado anteriormente, os DDS baseados em nanoformulações apresentam diversas vantagens na administração de fármacos oculares. Terão sido avaliados em diversos estudos de modo a compreender quais as estratégias utilizadas e os benefícios destes nanosistemas relativamente a formulações ou fármacos já existentes para a gestão da DED. A Tabela 1 resume todos os desafios da administração ocular ultrapassados por incorporação destes DDS.

Li, T. *et al.*, (2023) estudou a administração de Tetrandrina (Tet, um alcaloide com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes que apresenta baixa biodisponibilidade, reduzido tempo de retenção e potencial toxicidade) num complexo (Tet-ATS@PLGA) de nanopartículas poliméricas de PLGA e componentes substitutos de lágrimas artificiais (ATS) de modo a manter a hidratação, lubrificação e proteção da superfície ocular, bem como a estabilização do filme lacrimal. Os resultados confirmaram melhorias no TBUT do filme lacrimal ($14,29 \pm 0,38$ s) em comparação com o controlo ($5,03 \pm 0,37$ s) e um aumento significativo da espessura do epitélio da córnea ($55,76 \pm 3,95$ mm), aproximando-se dos valores normais ($62,34 \pm 4,86$ mm) após apenas 2 semanas de tratamento. O complexo apresentou ainda a melhor eficácia na apoptose de células epiteliais inflamatórias da córnea ($68,47 \pm 1,94$ %), em comparação com o controlo ($21,23 \pm 1,24$ %), inibindo a expressão de fatores inflamatórios (VEGF, IL-1 β , PGE₂ e TNF- α) e promovendo a recuperação do epitélio da córnea. Assim, verificaram que este complexo permite reduzir eficazmente a inflamação ocular, melhorar a secreção lacrimal, aumentar o número de células caliciformes conjuntivais, diminuir a pressão intraocular e apresenta efeitos adversos reduzidos. (40)

Relativamente às nanoemulsões, Jo, Y. *et al.*, (2022) e Jurišić Dukovski, B. *et al.* (2020) desenvolveram, respetivamente, DDS com CsA 0,05% e com ibuprofeno junto com o quitosano enquanto polímero catiónico e a lecitina como tensoativo aniónico. (41,42) Jo, Y. *et al.*, (2022) concluíram, comparativamente à formulação convencional, que a nanoemulsão apresenta uma maior eficácia e rapidez na redução da inflamação da superfície ocular e das glândulas meibomianas, também devido a um tamanho de partícula mais reduzido e homogéneo. Demonstraram ainda que confere um aumento na espessura da camada lipídica em apenas 4 semanas sugerindo uma ação melhorada na sua estabilização, maior solubilidade e permeabilidade. (41) Já Jurišić Dukovski, B. *et al* (2020) demonstraram boa tolerabilidade da formulação, libertação sustentada benéfica para efeitos terapêuticos prolongados (90% do fármaco liberado em 120 minutos), potencial zeta indicativo de boa estabilidade (+18 a +30 mV) e propriedades mucoadesivas. (42) Ambos os estudos demonstraram um aumento do tempo de retenção na superfície ocular. (41,42)

A pesquisa desenvolvida por Karn, P. *et al.* (2014) teve como objetivo comparar a eficácia e a segurança dos lipossomas encapsulados com CsA com a emulsão de CsA disponível no mercado, Restasis®, para o tratamento da síndrome do olho seco num modelo de coelho. Confirmaram uma melhoria significativa na produção de lágrimas através do Teste de Schirmer

e uma maior concentração de CsA no filme lacrimal ($AUC\ 32,75 \pm 9,21\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mg}$) em comparação com o Restasis® ($AUC\ 24,59 \pm 8,69\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mg}$), indicando uma melhor retenção do fármaco e uma liberação sustentada e controlada. Verificaram ainda que as formulações lipossomais causaram menos irritação ocular, sugerindo uma melhor tolerabilidade e conforto na administração. (43) Já Vicario-de-la-Torre, *et al.* (2018) focaram-se no desenvolvimento e avaliação de uma formulação de nanolipossomas, compostos por fosfatidilcolina, que foram dispersos numa solução aquosa contendo hialuronato de sódio, um derivado do ácido hialurónico com propriedades adesivas. O objetivo seria criar uma formulação que substituísse a composição das lágrimas para tratamento da DED. A formulação lipossomal apresentava um tamanho de partícula de $186,3 \pm 7,0\ \text{nm}$ e um potencial zeta negativo, indicando estabilidade. Esta imitou a película lacrimal natural, proporcionando hidratação e lubrificação, não demonstrou toxicidade e aumentou a viabilidade celular ($75,8 \pm 3,6\ \%$). Foi bem tolerada em modelos *in vitro* e *in vivo* e não provocou desconforto nem sinais clínicos adversos. É de salientar que a formulação manteve estabilidade físico-química durante 8 semanas de armazenamento. (44)

Salientando as suas vantagens, Choi, J. H. *et al.* (2019) basearam-se na criação de um sistema de liberação de CsA utilizando LC para fornecimento contínuo e prolongado do fármaco. A DED foi induzida por cloreto de benzalcónio (BAK) 0,1% num modelo de coelho. O objetivo era ultrapassar alguns desafios da administração ocular de CsA como a sua baixa biodisponibilidade e efeitos adversos indesejáveis. Os resultados demonstraram uma liberação sustentada até 48 horas, mantendo a sua concentração praticamente constante nos constituintes oculares. Confirmaram ainda um resultado positivo do Teste de Schirmer ($6,50 \pm 0,76\ \text{mm}$ em 1 semana e $11,13 \pm 1,89\ \text{mm}$ em 2 semanas), sendo estes valores superiores a qualquer grupo de estudo. O TBUT também apresenta resultados significativos ($7,63 \pm 1,41\ \text{s}$ em 2 semanas), comparativamente ao grupo com DED induzida sem tratamento ($2,50 \pm 0,55\ \text{s}$). A coloração corneana encontra-se reduzida ($2,75 \pm 1,28$ após 2 semanas), a densidade de células caliciformes conjuntivais aumentada e o nível de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IFN- γ) reduzido. (45) O objetivo de outro estudo realizado por Torres-Luna, C. *et al.* (2019) era prolongar a liberação de AINEs (como cetorolac trometamina, flurbiprofeno sódico e diclofenac sódico) através da utilização de LC ao incorporar vitamina E e tensioativos catiónicos. A vitamina E permitiu aumentar o tempo de liberação do fármaco (por exemplo, liberação de cetorolac trometamina aumentada de 1,5 horas até 70 horas com 21% de vitamina E) e a adição dos tensioativos permitiu garantir a liberação de quantidades superiores. Os resultados obtidos confirmaram que a incorporação destes componentes e a utilização de LC permitia uma liberação prolongada e sustentada, garantindo eficácia e reduzindo a necessidade de aplicação frequente, melhorando a adesão ao tratamento. (46)

Kumari, S. *et al.* (2021) conduziram um estudo com o objetivo de investigar um DDS utilizando NLCs com incorporação de dexametasona (DEX) para o tratamento do olho seco, tendo como controlo a DEX isolada. Estes NLCs apresentavam um tamanho de partícula reduzido ($19,51 \pm 0,5\ \text{nm}$), elevada eficiência de encapsulação ($99,6 \pm 0,5\ \%$), um Índice de Polidispersibilidade (PDI) indicativo de uma distribuição uniforme de partículas (0,08) e estabilidade prolongada. Em resultado, apresentaram uma elevada tolerabilidade e capacidade de internalização

corneana, maior biodisponibilidade e redução significativa da produção de marcadores inflamatórios (MMP-9, IL-6 e redução de 5 vezes de TNF- α , comparativamente à DEX isolada). (47) Também incorporando DEX, Tan, G. *et al.* (2019) criaram um DDS baseado em NLCs funcionalizados com sulfato de condroitina conjugado com ácido (3-minometilfenil) borônico (APBA-ChS). O APBA forma um complexo de alta afinidade com os ácidos siálicos na mucina ocular, aumentando o tempo de retenção na córnea. Os complexos DEX-NLC e DEX-APBA-ChS-NLC tinham tamanhos de partícula de 63 ± 3 nm e 74 ± 4 nm, respectivamente, apresentando elevada eficiência de encapsulação. Em conclusão, o complexo prolongou significativamente o tempo de residência do fármaco, não demonstrou reações adversas nos modelos animais e aliviou os sintomas de DED. Adicionalmente, exibiu libertação prolongada do fármaco, maior afinidade à camada de mucina ($0,2 \pm 0,1$ mg/ mg NLC para o complexo DEX-NLC e $0,6 \pm 0,1$ mg/ mg NLC para o DEX-APBA-ChS-NLC) e melhoria no TBUT (para 7-8 segundos com DEX-NLC e 10-11 segundos com DEX-APBA-ChS-NLC). (48)

Noutro estudo pré-clínico experimental conduzido por Li, Y. J. *et al.* (2019), foi desenvolvido um tratamento ocular tópico num modelo de coelhos com DED induzida, usando nanopartículas de ouro (Au) revestidas com poli(catequina) (Au@Poly-CH NPs) e carregadas com amfenac (AF), com o objetivo de reduzir simultaneamente a inflamação e o stress oxidativo, servindo como nanomedicina de alvo duplo. Concluíram que as NPs AF/Au@Poly-CH exibiram uma significativa atividade antioxidante e anti-inflamatória, suprimindo ROS e inibindo a produção de PGE₂ e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), reduzida toxicidade ocular, aumento significativo da espessura do epitélio da córnea ($47,3 \pm 4,0$ μ m, em comparação com o grupo controlo, $4,8 \pm 0,9$ μ m), aumento do número de células caliciformes e da expressão da MUC5AC, rápida reparação da superfície ocular danificada *in vivo* e redução na apoptose celular. Verificou-se ainda uma eficácia superior à formulação de CsA comercial em termos de cicatrização do epitélio corneano, da produção de lágrima e do tempo de retenção ocular. (49) Nanopartículas solúveis em água de glicol-quitosano carregadas com óxido de cério (GCCNP), desenvolvidas por Yu, F. *et al.* (2019), mostraram também eliminação de ROS, solubilidade significativamente elevada ($709,854 \pm 24,3$ μ g/ml, comparativamente ao óxido de cério puro, $0,020 \pm 0,002$ μ g/ml), forte atividade antioxidante e melhoria da função mitocondrial sob condições de *stress* oxidativo. Adicionalmente, observou-se no estudo *in vivo* em modelos de ratinho, com duas administrações diárias durante 7 dias, um aumento do volume de lágrimas ($0,72 \pm 0,15$ μ L, comparativamente com o volume do grupo com DED sem tratamento, $0,42 \pm 0,054$ μ L), aumento significativo do TBUT (sendo o inicial após indução $1,42 \pm 0,31$ s) e diminuição significativa das pontuações de coloração, indicando um aumento da estabilidade do filme lacrimal e da integridade da superfície ocular. (50)

A produção de um DDS de DEX em nanowafer (DEX-NW), fabricado utilizando um polímero de carboximetilcelulose, contendo reservatórios quadrados de 500 nm preenchidos com o fármaco, foi igualmente avaliado num modelo experimental de DED induzida por *stress* dessecante em camundongos. Aplicada apenas 1 vez ao dia em dias alternados, foi comparada com a aplicação tópica de colírios de DEX, 2 vezes por dia. O estudo dirigido por Coursey, T. G. *et al.* (2015) demonstrou uma superfície ocular restaurada e regular, bem como melhoria da

função de barreira corneana. Regulou negativamente a expressão de citocinas inflamatórias (TNF- α e IFN- γ) e quimiocinas, proporcionou uma liberação prolongada do medicamento (40% libertado em 5 horas e continuação por 24 horas, com concentrações de fármaco nas lágrimas muito superiores ao colírio em apenas 2 horas) melhorando a eficácia terapêutica em comparação aos colírios tradicionais, necessitando de menor frequência de aplicação. (51)

Também as nanomicelas apresentam diversas vantagens. Foi relatado por di Tommaso, C. *et al.* (2012) que nanomicelas poliméricas de metoxi-poli(etilenoglicol)-hexil substituídas por poli(lactídeos) (MPEG-hexPLA) contendo CsA apresentaram biocompatibilidade em células epiteliais da córnea humana e foram eficazes no tratamento da DED. A residência pré-corneana (327 ng/mL) em coelhos tratados com colírios deste DDS foi significativamente melhorada em comparação com o Restasis (142 ng/mL), 3 horas após a instilação. A concentração de CsA no tecido da córnea de ratos instilado com micelas de MPEG-hexPLA (1540 ng/g de tecido) também foi significativamente maior em comparação com o Restasis® (< 2 ng/mL). (52) Utilizando outra formulação, Yu, Y., et al (2018) produziram nanomicelas com polímero de metoxi-poli(etilenoglicol)-poli(lactido) (mPEG-PLA). A eficácia de encapsulamento de fármacos foi elevada (98,03%) permitindo uma melhor libertação. Os resultados indicam aumento do tempo de retenção ocular (cerca de 4.5 vezes) e libertação mais lenta e suave comparativamente à emulsão de CsA (78,36% e 88,87%, respectivamente, em 7 dias), estabilidade da formulação por pelo menos 3 meses e toxicidade reduzida (sobrevivência celular > 85%). (53) Mais recentemente, Mandal, A. *et al.* (2019) estudou uma formulação tópica nanomicelar de CsA aprovada pela FDA para o tratamento da DED, Cequa®. Com administração 2 vezes ao dia, verificaram vantagens como estabilidade melhorada e melhor adesão do doente em comparação com as formulações à base de óleo. Os resultados do estudo de fase III indicaram aumento relevante dos resultados do teste de Schirmer (aumento médio de 15,8 mm), redução da coloração conjuntival e corneana e melhorias nos sintomas clínicos, não demonstrando irritação ocular significativa. Em comparação com Restasis®, demonstrou concentrações maiores de CsA nos tecidos oculares, sugerindo mais biodisponibilidade e permeação do fármaco, segurança e eficácia. (54)

Por último, as CDs apresentam potencial na terapêutica da DED. O estudo realizado por Mazet, R. *et al.* (2020) teve como objetivo a otimização de hidrogéis de Dexametasona na forma de acetato (DMXa) através da combinação com CDs: hidroxipropil- β -CD (HP β CD) e hidroxipropil- γ -CD (HP γ CD). Foram avaliados diversos parâmetros e ambas as formulações (Gel A com HP β CD e Gel B com HP γ CD) apresentavam viscosidades características de fluidos newtonianos (13,2 mPa.s e 18,6 mPa.s) e potenciais zeta indicativos de propriedades mucoadesivas (-23,9 mV e -41,1 mV), indicando um aumento da retenção ocular (tempo médio de permanência de 67 min para o Gel A e 112 min para o Gel B). Esta incorporação aumentou a solubilidade em água (cerca de 500 vezes para HP β CD e 1550 vezes para HP γ CD), a biodisponibilidade ocular, a permeação corneana e a estabilidade das formulações. Devido a estas propriedades e resultados, poderá haver uma redução na frequência de administração para obter um tratamento eficaz. Os DDS desenvolvidos apresentam um elevado potencial para a administração tópica ocular de DXMa, sendo o Gel B particularmente favorável devido à confirmação de uma menor toxicidade e maior eficácia, sendo necessária a otimização da

concentração no Gel A. (55) Mahmoudi, A. *et al.* (2020) prepararam uma solução oftálmica de Tacrolimus utilizando HP β CD de modo a avaliarem a sua segurança *in vivo* para administração oftálmica. O estudo foi realizado em coelhos, com aplicações a cada 12 horas durante 28 dias. Confirmaram que a formulação aumentou a solubilidade do fármaco em cerca de 42 vezes e não se manifestaram efeitos adversos significativos (vermelhidão e conjuntivite transitórias), indicando boa tolerabilidade e segurança preliminar, sendo necessária investigação adicional relativamente à sua aplicação a longo prazo. (38)

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

Não há dúvida de que os avanços da tecnologia de biomateriais estão a abrir portas para a terapêutica do olho seco. Verificou-se um aumento significativo e uma aposta na investigação desta patologia, levando a uma melhor compreensão do seu diagnóstico, mas ainda sem tratamento definitivo. Foram desenvolvidos diversos novos métodos e fármacos para a gestão da doença sendo de extrema relevância o impacto da nanotecnologia na área da oftalmologia, oferecendo soluções para as limitações das formulações já existentes.

Esta síndrome tem tido um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes e resultou em encargos económicos substanciais para a sociedade. A comercialização de nanoformulações, bem como a sua biocompatibilidade, a possibilidade de padronização dos processos para aumento de escala, a libertação de fármacos e a sua farmacocinética, são alguns dos desafios a enfrentar, sendo justificável a necessidade de mais pesquisa nesta área.

Em conclusão, prevê-se que uma investigação alargada contribuirá para o progresso desta tecnologia extremamente promissora e das suas diversas aplicações no tratamento da DED. (2,12,32)

6. Referências Bibliográficas

1. Bhujel B, Oh SH, Kim CM, Yoon YJ, Chung HS, Ye EA, et al. Current Advances in Regenerative Strategies for Dry Eye Diseases: A Comprehensive Review. Vol. 11, Bioengineering. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2024.
2. Lv Z, Li S, Zeng G, Yao K, Han H. Recent progress of nanomedicine in managing dry eye disease. Vol. 4, Advances in Ophthalmology Practice and Research. Elsevier Inc.; 2024. p. 23–31.
3. Rolando M, Merayo-Llodes J. Management Strategies for Evaporative Dry Eye Disease and Future Perspective. Vol. 47, Current Eye Research. Taylor and Francis Ltd.; 2022. p. 813–23.
4. Ahmed S, Amin MM, Sayed S. Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review. AAPS PharmSciTech [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 May 19];24(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788150/>

5. Rouen PA, White ML. Dry Eye Disease Prevalence, Assessment, and Management [Internet]. Vol. 36. 2018. Available from: www.homehealthcarenow.org
6. Downie LE, Bandlitz S, Bergmanson JPG, Craig JP, Dutta D, Maldonado-Codina C, et al. CLEAR - Anatomy and physiology of the anterior eye. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2021 Apr 1;44(2):132–56.
7. Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, Chaves J, Silva N, Figueira J, Meireles A. Meios Complementares de Diagnóstico em Oftalmologia [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 10]. p. 171–4. Available from: <https://spoftalmologia.pt/wp-content/uploads/2020/12/Monografia-SP0-2020-FINAL-CAPA.pdf>
8. Sridhar MS. Anatomy of cornea and ocular surface. Vol. 66, *Indian Journal of Ophthalmology*. Medknow Publications; 2018. p. 190–4.
9. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. Vol. 12, *The AAPS journal*. 2010. p. 348–60.
10. Driver PJ, Lemp MA. MAJOR REVIEW Meibomian Gland Dysfunction. Vol. 40, *SURVEY OF OPHTHALMOLOGY*.
11. Portal C, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. Ocular mucins in dry eye disease. Vol. 186, *Experimental Eye Research*. Academic Press; 2019.
12. Nagai N, Otake H. Novel drug delivery systems for the management of dry eye. Vol. 191, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V.; 2022.
13. Watanabe H. Significance of Mucin on the Ocular Surface. 2002.
14. Gote V, Sikder S, Sicotte J, Pal D. Ocular drug delivery: Present innovations and future challenges. Vol. 370, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2019. p. 602–24.
15. Nagai N, Ishii M, Seiriki R, Ogata F, Otake H, Nakazawa Y, et al. Novel sustained-release drug delivery system for dry eye therapy by rebamipide nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2020 Feb 1;12(2).
16. Vaneev A, Tikhomirova V, Chesnokova N, Popova E, Beznos O, Kost O, et al. Nanotechnology for topical drug delivery to the anterior segment of the eye. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
17. Bachu RD, Chowdhury P, Al-Saedi ZHF, Karla PK, Boddu SHS. Ocular drug delivery barriers—role of nanocarriers in the treatment of anterior segment ocular diseases. Vol. 10, *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2018.
18. Akpek EK, Amescua G, Farid M, Garcia-Ferrer FJ, Lin A, Rhee MK, et al. Dry Eye Syndrome Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2019 Jan 1;126(1):P286–334.
19. Huang R, Su C, Fang L, Lu J, Chen J, Ding Y. Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. Vol. 42, *International Ophthalmology*. Springer Science and Business Media B.V.; 2022. p. 3253–72.

20. Sheppard J, Shen Lee B, Periman LM. Dry eye disease: identification and therapeutic strategies for primary care clinicians and clinical specialists. Vol. 55, *Annals of Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2023. p. 241–52.
21. Li Q, Cao Y, Wang P. Recent Advances in Hydrogels for the Diagnosis and Treatment of Dry Eye Disease. Vol. 8, *Gels*. MDPI; 2022.
22. Messmer EM. The Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Dry Eye Disease. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2015 Jan 30; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2015.0071>
23. Nguyen A, Kolluru A, Beglarian T. Dry eye disease: A review of anti-inflammatory therapies. Vol. 13, *Taiwan Journal of Ophthalmology*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2023. p. 3–12.
24. Tavakoli A, Flanagan JL. The case for a more holistic approach to dry eye disease: Is it time to move beyond antibiotics? Vol. 8, *Antibiotics*. MDPI AG; 2019.
25. Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, Fouad EA. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: A review. Vol. 175, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Elsevier B.V.; 2022.
26. Kim EC, Choi JS, Joo CK. A Comparison of Vitamin A and Cyclosporine A 0.05% Eye Drops for Treatment of Dry Eye Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2).
27. Kojima T, Higuchi A, Goto E, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. Autologous Serum Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Diseases. 2008.
28. Jehangir N, Bever G, Mahmood SMJ, Moshirfar M. Comprehensive review of the literature on existing punctal plugs for the management of dry eye disease. Vol. 2016, *Journal of Ophthalmology*. Hindawi Publishing Corporation; 2016.
29. Sahoo SK, Dilnawaz F, Krishnakumar S. Nanotechnology in ocular drug delivery. Vol. 13, *Drug Discovery Today*. 2008. p. 144–51.
30. Natesan S, Boddu SHS, Krishnaswami V, Shahwan M. The Role of Nanophthalmology in Treating Dry Eye Disease. *Pharm Nanotechnol*. 2020 Oct 8;8(4):258–89.
31. Mirza AZ, Siddiqui FA. Nanomedicine and drug delivery: a mini review. *Int Nano Lett*. 2014 Mar;4(1).
32. Joshi VP, Singh S, Thacker M, Pati F, Vemuganti GK, Basu S, et al. Newer approaches to dry eye therapy: Nanotechnology, regenerative medicine, and tissue engineering. Vol. 71, *Indian Journal of Ophthalmology*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2023. p. 1292–303.
33. Niamprem P, Teapavaraprak P, Srinivas SP, Tiyaboonchai W. Impact of Nanostructured Lipid Carriers as an Artificial Tear Film in a Rabbit Evaporative Dry Eye Model [Internet]. Vol. 38. 2019. Available from: www.corneajrnl.com|485
34. Park JH, Jeong H, Hong J, Chang M, Kim M, Chuck RS, et al. The Effect of Silica Nanoparticles on Human Corneal Epithelial Cells. *Sci Rep*. 2016 Nov 23;6.

35. Yuan X, Marcano DC, Shin CS, Hua X, Isenhardt LC, Pflugfelder SC, et al. Ocular drug delivery nanowafer with enhanced therapeutic efficacy. *ACS Nano*. 2015 Feb 24;9(2):1749–58.
36. Dhull A, Yu C, Wilmoth AH, Chen M, Sharma A, Yiu S. *Dendrimers in Corneal Drug Delivery: Recent Developments and Translational Opportunities*. Vol. 15, *Pharmaceutics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
37. Lancina MG, Yang H. *Dendrimers for ocular drug delivery*. Vol. 95, *Canadian Journal of Chemistry*. Canadian Science Publishing; 2017. p. 897–902.
38. Mahmoudi A, Malaekheh-Nikouei B, Hanafi-Bojd MY, Toloei M, Hosseini M, Nikandish M. Preliminary in vivo safety evaluation of a tacrolimus eye drop formulation using hydroxypropyl beta cyclodextrin after ocular administration in nzw rabbits. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:947–53.
39. Ali M, Byrne ME. *Challenges and solutions in topical ocular drug-delivery systems*. Vol. 1, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2008. p. 145–61.
40. Li T, Tang J, Wu X, Zhang Y, Du Y, Fang Q, et al. Evaluating the Efficacy of Polyglycolic Acid-Loading Tetrandrine Nanoparticles in the Treatment of Dry Eye. *Ophthalmic Res*. 2023 Sep 8;66(1):1148–58.
41. Jo YJ, Lee JE, Lee JS. Clinical efficacy of 0.05% cyclosporine nano-emulsion in the treatment of dry eye syndrome associated with meibomian gland dysfunction. *Int J Ophthalmol*. 2022 Dec 18;15(12):1924–31.
42. Jurišić Dukovski B, Juretić M, Bračko D, Randjelović D, Savić S, Crespo Moral M, et al. Functional ibuprofen-loaded cationic nanoemulsion: Development and optimization for dry eye disease treatment. *Int J Pharm*. 2020 Feb 25;576.
43. Karn PR, Do Kim H, Kang H, Sun BK, Jin SE, Hwang SJ. Supercritical fluid-mediated liposomes containing cyclosporin A for the treatment of dry eye syndrome in a rabbit model: Comparative study with the conventional cyclosporin A emulsion. *Int J Nanomedicine*. 2014 Aug 8;9(1):3791–800.
44. Vicario-de-la-Torre M, Caballo-González M, Vico E, Morales-Fernández L, Arriola-Villalobos P, Heras B de las, et al. Novel Nano-liposome formulation for dry eyes with components similar to the precocular tear film. *Polymers (Basel)*. 2018 Apr 11;10(4).
45. Choi JH, Li Y, Jin R, Shrestha T, Choi JS, Lee WJ, et al. The Efficiency of Cyclosporine A-Eluting Contact Lenses for the Treatment of Dry Eye. *Curr Eye Res*. 2019 May 4;44(5):486–96.
46. Torres-Luna C, Hu N, Tammareddy T, Domszy R, Yang J, Wang NS, et al. Extended delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs through contact lenses loaded with Vitamin E and cationic surfactants. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2019 Oct 1;42(5):546–52.
47. Kumari S, Dandamudi M, Rani S, Behaeghel E, Behl G, Kent D, et al. Dexamethasone-loaded nanostructured lipid carriers for the treatment of dry eye disease. *Pharmaceutics*. 2021 Jun 1;13(6).

48. Tan G, Li J, Song Y, Yu Y, Liu D, Pan W. Phenylboronic acid-tethered chondroitin sulfate-based mucoadhesive nanostructured lipid carriers for the treatment of dry eye syndrome. *Acta Biomater.* 2019 Nov 1;99:350–62.
49. Li YJ, Luo LJ, Harroun SG, Wei SC, Unnikrishnan B, Chang HT, et al. Synergistically dual-functional nano eye-drops for simultaneous anti-inflammatory and anti-oxidative treatment of dry eye disease. *Nanoscale.* 2019 Mar 28;11(12):5580–94.
50. Yu F, Zheng M, Zhang AY, Han Z. A cerium oxide loaded glycol chitosan nano-system for the treatment of dry eye disease. *Journal of Controlled Release.* 2019 Dec 10;315:40–54.
51. Coursey TG, Henriksson JT, Marcano DC, Shin CS, Isenhardt LC, Ahmed F, et al. Dexamethasone nanowafer as an effective therapy for dry eye disease. *Journal of Controlled Release.* 2015 Jul 20;213:168–74.
52. di Tommaso C, Valamanesh F, Miller F, Furrer P, Rodriguez-Aller M, Behar-Cohen F, et al. A novel cyclosporin a aqueous formulation for dry eye treatment: In vitro and in vivo evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012 Apr;53(4):2292–9.
53. Yu Y, Chen D, Li Y, Yang W, Tu J, Shen Y. Improving the topical ocular pharmacokinetics of lyophilized cyclosporine a-loaded micelles: Formulation, in vitro and in vivo studies. *Drug Deliv.* 2018;25(1):888–99.
54. Mandal A, Gote V, Pal D, Ogundele A, Mitra AK. Ocular Pharmacokinetics of a Topical Ophthalmic Nanomicellar Solution of Cyclosporine (Cequa®) for Dry Eye Disease. Vol. 36, *Pharmaceutical Research.* Springer New York LLC; 2019.
55. Mazet R, García-Otero X, Choisnard L, Wouessidjewe D, Verdoot V, Bossard F, et al. Biopharmaceutical assessment of dexamethasone acetate-based hydrogels combining hydroxypropyl cyclodextrins and polysaccharides for ocular delivery. *Pharmaceutics.* 2020 Aug 1;12(8):1–19.
56. Luschmann C, Tessmar J, Schoeberl S, Strauss O, Framme C, Luschmann K, et al. Developing an in situ nanosuspension: A novel approach towards the efficient administration of poorly soluble drugs at the anterior eye. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013;50(3–4):385–92.
57. Ma F, Feng J, Liu X, Tian Y, Wang WJ, Luan FX, et al. A synergistic therapeutic nano-eyedrop for dry eye disease based on ascorbic acid-coupled exosomes. *Nanoscale.* 2022 Dec 16;15(4):1890–9.
58. Wagh VD, Apar DU. Cyclosporine a loaded PLGA nanoparticles for dry eye disease: In vitro characterization studies. *J Nanotechnol.* 2014;2014.
59. Lin H, Liu Y, Kambhampati SP, Hsu CC, Kannan RM, Yiu SC. Subconjunctival dendrimer-drug therapy for the treatment of dry eye in a rabbit model of induced autoimmune dacryoadenitis. *Ocular Surface.* 2018 Oct 1;16(4):415–23.
60. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. Extended release of hyaluronic acid from hydrogel contact lenses for dry eye syndrome. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2015 Oct 13;26(15):1035–50.

Anexos

TABELA 1: IMPACTO DAS NANOPARTÍCULAS NO TRATAMENTO DA DED

DDS	Estratégias para ultrapassar desafios na administração de fármacos oculares	Referências
Lipossomas	Possibilidade de transportar uma vasta gama de fármacos aumentando a sua estabilidade; biocompatíveis e reduzida toxicidade; aumento da eficácia terapêutica por libertação prolongada e controlada; propriedades mucoadesivas retardando a eliminação de fármacos; maior estabilidade do filme lacrimal e menor irritação ocular, conferindo mais conforto ao doente.	(2,12,25,29,32,43,44)
Nanoemulsões	Maior eficácia por aumento do tempo de residência ocular; aumento da solubilidade e permeabilidade dos fármacos; aumento da biodisponibilidade; boa tolerabilidade e aumento da estabilidade da película lacrimal.	(2,12,25,41,42)
Nanosuspensões	Aumento da solubilidade de fármacos permitindo o aumento da sua concentração nos tecidos oculares comparativamente a outros DDS; método de produção simples; boa tolerabilidade com reduzidos efeitos adversos; maior adesão ao tratamento.	(2,12,29,56)
NLCs	Maior tempo de retenção ocular, libertação sustentada e <i>site-specific</i> de fármacos, maior biodisponibilidade, biodegradabilidade e reduzida toxicidade; confere proteção dos fármacos contra ambientes agressivos, aumentando a estabilidade das moléculas ativas e da película lacrimal; melhor reprodutibilidade e adaptação à produção em larga escala; menor frequência de administração.	(2,12,32,33,47,48)
NPs inorgânicas	Toxicidade reduzida, biocompatibilidade e estabilidade química; superfícies facilmente modificáveis podendo atuar como fármacos por si ou enquanto transportadores de outros com desafio na administração.	(2,16,31,34,49,50,57)
NPs poliméricas	Polímeros biocompatíveis e biodegradáveis; apresentam características mucoadesivas e consequente prolongamento do tempo de retenção de fármacos e aumento da sua concentração nos diversos tecidos oculares.	(12,16,29,31,32,40,58)

Nanowafers	Libertação prolongada e controlada de fármacos, levando a maior eficácia terapêutica e aumento do tempo de permanência; respostas imunes adversas reduzidas; maior adesão à terapêutica; conveniência de administração e menor necessidade de frequência de administração	(12,32,35,51)
Nanomicelas	Tamanho de partícula reduzido e adequado à encapsulação eficaz de fármacos; maior estabilidade das formulações, solubilidade e biodisponibilidade; maior tempo de retenção, libertação prolongada e maior concentração nos tecidos oculares; evita efeitos adversos significativos e aumenta a adesão por parte do doente ao tratamento.	(2,12,16,32,52-54)
Dendímeros	Facilidade de modificação da superfície e presença de cavidade interna para transporte de fármacos, boa solubilidade, administração direcionada, maior eficácia e capacidade de retenção dos fármacos nos tecidos-alvo; necessidade de menor frequência de aplicação; várias formas de aplicação (soluções, geles e injeções subconjuntivais).	(1,2,12,29,36,37,59)
CDs	Capacidade de complexação de diversos tipos de fármacos, aumentando a sua solubilidade, biodisponibilidade, retenção e absorção ocular, melhorando a sua eficácia; maior estabilização das formulações e menor frequência de administração necessária.	(1,25,29,38,55)
LCs	Libertação de fármacos constante e prolongada, biodisponibilidade melhorada, tempo de permanência aumentado e minimização da absorção sistémica de fármacos; maior conforto, adesão à terapêutica e facilidade de administração.	(1,25,29,32,39,45,46,60)
Hidrogeles	Capacidade de transporte de diversos tipos de fármacos na sua matriz; propriedades físicas e taxas de degradação ajustáveis; libertação de fármacos controlada e prolongada; maior tempo de retenção na superfície ocular; biocompatibilidade, redução de efeitos adversos sistémicos, aumento da biodisponibilidade e permeabilidade corneana de fármacos.	(1,21,31,32,60)