



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**NOVAS ABORDAGENS PARA O TRATAMENTO *IN SITU* DE
DOENÇAS OCULARES ASSOCIADAS À DIABETES**

Trabalho submetido por

CRISTINA CLÁUDIA GUSMÃO CARRASCO

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2016



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

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**NOVAS ABORDAGENS PARA O TRATAMENTO *IN SITU* DE
DOENÇAS OCULARES ASSOCIADAS À DIABETES**

Trabalho submetido por

CRISTINA CLÁUDIA GUSMÃO CARRASCO

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Doutora Ana Paula Serro

Novembro de 2016

Agradecimentos

Quero agradecer aos meus pais, Maria da Conceição e José e à minha avó Lurdes por me terem proporcionado chegar até aqui, porque sem eles nunca teria conseguido, tanto a nível financeiro, como a nível pessoal, por terem acreditado em mim e nunca me deixarem desistir.

Quero agradecer ao meu namorado, Tiago Gracioso, pela paciência e compreensão que teve comigo, nos momentos mais difíceis, principalmente nas épocas de exame e nesta fase final.

Quero agradecer aos meus amigos, pelos momentos de amizade e diversão que me proporcionaram ao longo destes cinco anos.

Quero agradecer a todos os professores que me acompanharam e contribuíram de alguma forma durante estes cinco anos do meu percurso académico.

Quero agradecer à minha orientadora Ana Paula Serro, pelo apoio, ajuda e disponibilidade dispensada para que este trabalho fosse realizado.

Não podia deixar de agradecer à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Espírito Santo de Évora e à equipa da Farmácia Biotifar. Agradeço o tempo despendido, por todos conhecimentos que me foram transmitidos e pela integração da equipa.

Resumo

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das principais doenças do século XXI. É considerada uma doença evolutiva e lesiva da qualidade e da esperança média de vida. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano 2015 padeciam desta doença, aproximadamente 347 milhões de pessoas a nível mundial. No ano 2030 prevê-se que a DM será a principal causa de morte no mundo.

Existem três tipos principais de DM: tipo 1 (deficiência absoluta na secreção de insulina), do tipo 2 (produção insuficiente de insulina, pelo pâncreas, ou incapacidade do organismo utilizar a insulina produzida de forma eficiente) e gestacional (surge na gravidez e pode aumentar o risco de complicações durante o parto).

As complicações da DM decorrem do excesso de glicose no sangue e, dividem-se em complicações agudas (e.g. cetoacidose, hiperglicemia hiperosmolar e hipoglicemia) e complicações crónicas macrovasculares e microvasculares (originando por exemplo aterosclerose, hipertensão, trombozes, retinopatia diabética, síndrome do pé diabético, problemas renais e neurológicos).

Na presente dissertação são abordadas as complicações microvasculares, sobretudo ao nível dos olhos, com especial incidência nas cataratas, glaucoma e retinopatia diabética. O objetivo deste trabalho é apresentar as metodologias mais comuns para o tratamento dessas doenças oculares, incluindo as técnicas cirúrgicas mais frequentemente utilizadas (facoemulsificação; trabeculectomia; vitrectomia e fotocoagulação), os medicamentos mais administrados e dando uma particular ênfase às novas formas terapêuticas para o tratamento *in situ*, como as microemulsões e nanoemulsões, lipossomas, nanopartículas, hidrogéis, lentes de contato, implantes e dendrímeros, sendo discutidas as respetivas vantagens e desvantagens.

A pesquisa realizada demonstra que, devido ao progresso científico e tecnológico, existem cada vez mais novas técnicas cirúrgicas e administração de medicamentos, eficazes e sem efeitos colaterais adversos para os doentes.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; cataratas; glaucoma; retinopatia diabética; novas terapias

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is one of the major diseases of the XXI century. An evolutionary and damaging disease of the quality and life expectancy is considered.

According to the World Health Organization (WHO) in 2015 suffered this disease, approximately 347 million people worldwide. In the year 2030 it is anticipated that DM is the leading cause of death worldwide.

There are three main types of DM: type 1 (absolute deficiency in insulin secretion), type 2 (insufficient production of insulin by the pancreas, or the inability to use the insulin produced efficiently) and gestational (arises in pregnancy and may increase the risk of complications during childbirth).

The complications of DM due to an excess of glucose in the blood and can be divided into acute complications (e.g., ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemia and hypoglycemia) and macrovascular and microvascular chronic complications (yielding for example atherosclerosis, hypertension, thrombosis, diabetic retinopathy, diabetic foot syndrome, kidney problems and neurological).

In this dissertation addresses the microvascular complications, especially at eye level, with particular focus on cataract, glaucoma and diabetic retinopathy.

The aim of this paper is to present the most common methods for treating these eye diseases, including surgical techniques most frequently used (phacoemulsification; trabeculectomy; vitrectomy and photocoagulation), the most administered drugs and giving particular emphasis to new therapeutic approaches for the treatment in situ, such as microemulsions and nanoemulsions, liposomes, nanoparticles, hydrogels, implants, contact lenses and dendrimers, and discussed their respective advantages and disadvantages.

The survey shows that, due to scientific and technological progress, there are more and more new surgical techniques and medication administration, effective and without adverse side effects for patients.

Keywords: Diabetes Mellitus; cataract; glaucoma; diabetic retinopathy; new therapies

Índice

Capítulo 1 – uma visão geral sobre a diabetes	19
1.1. O que é a Diabetes Mellitus.....	19
1.2. Classificação da DM	21
1.2.1. Diabetes Mellitus tipo 1.....	21
1.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2.....	22
1.2.3. Diabetes gestacional	23
1.2.4. Outros tipos de diabetes.....	23
1.3. Prevalência da Diabetes.....	24
Capítulo 2 – Complicações da DM.....	25
2.1. Complicações agudas	25
2.1.1. Cetoacidose e hiperglicemia hiperosmolar	25
2.1.2. Hipoglicemia	26
2.2. Complicações crônicas.....	27
2.2.1. Complicações macrovasculares.....	27
2.2.2. Complicações microvasculares	27
2.2.2.1. Nefropatia.....	27
2.2.2.2. Neuropatia e pé diabético.....	28
2.2.2.3. Retinopatia	29
Capítulo 3 – Doenças oculares associadas à Diabetes	31
3.1. Anatomia e fisiologia do olho humano	31
3.2. Patologias oculares mais comuns.....	33
3.2.1 – Cataratas	33
3.2.2 – Glaucoma.....	36
3.2.3 – Retinopatia Diabética	38
Capítulo 4 – Tratamentos convencionais <i>in situ</i> das doenças oculares diabéticas...40	40
4.1. Tratamento das cataratas.....	40
4.2. Tratamento do glaucoma	45
4.3. Tratamento da retinopatia diabética	47
Capítulo 5 – Novos sistemas farmacêuticos para administração ocular <i>in situ</i>.....50	50
5.1. Micro e nano emulsões.....	50
5.2. Lipossomas.....	52
5.3. Nanopartículas	54

5.4. Dendrímeros	56
5.5. Hidrogeles	57
5.6. Lentes de contato.....	58
5.7. Implantes intravítreos	59
Conclusão	61
Referencias Bibliográficas	63

Índice de Figuras

Figura 1 – Anatomia do olho humano.....	31
Figura 2 – Constituição da lente e formação da catarata.....	34
Figura 3 – Olho com catarata.....	35
Figura 4 – Estrutura anatômica de um olho identificado com glaucoma primário de ângulo aberto	37
Figura 5 – Estrutura anatômica de um olho identificado com glaucoma primário de ângulo fechado.....	37
Figura 6 – Retinopatia diabética.....	38
Figura 7 – Olho em midríase para colocação de LIO.....	41
Figura 8 – Angiograma de fluoresceína de RDP	47
Figura 9 – Conformação da vesícula lipossomal.....	52
Figura 10 – Estrutura de nanosferas e nanocapsulas	54
Figura 11 – Estrutura de um dendrímero com grupos funcionais à superfície.....	56
Figura 12 – Representação de um hidrogel	57
Figura 13 – representação esquemática do tempo de permanência de um fármaco quando aplicado em gotas e incorporado em lentes de contato.....	58

Lista de Abreviaturas

ADA – American Diabetes Association

APDP – Associação protetora de diabéticos em Portugal

ARS – Administração Regional de Saúde

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CGR – células ganglionares da retina

DM – Diabetes Mellitus

EAM – enfarte agudo do miocárdio

EIPO – endoftalmite infecciosa pós operatória

EMD – edema macular diabético

ESC – células estaminais embrionárias

FDA – food and drug administration

IDF – International Diabetes Federation

IMC – Índice de massa corporal

INE – Instituto Nacional de Estatística

IRMA – Alterações Microvasculares Intrarretinianas

LIO – lente intraocular

OCT – Tomografia Computorizada Ocular

OMS – Organização Mundial de Saúde

PIO – Pressão intraocular

RD – Retinopatia Diabética

RDNP - Retinopatia Diabética Não Proliferativa

RDP - Retinopatia Diabética Proliferativa

SC – Stem Cell

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPD – Sociedade Portuguesa de Diabetologia

TFG – Taxa de filtração glomerular

VEGF – fator de crescimento vasoendotelial

Capítulo 1 – Uma visão geral sobre a diabetes

1.1 - O que é a Diabetes Mellitus

O pâncreas é um órgão com função exócrina e endócrina que têm a capacidade de produzir duas hormonas importantes para a regulação da taxa de glicose no sangue: a insulina e o glucagon. A insulina, produzida pelas células β , atua principalmente a nível do metabolismo dos hidratos de carbono, com consequente diminuição do nível de glicose no sangue, enquanto o Glucagon é produzido pelas células alfa e tem uma ação contrária à da insulina, ou seja, ajuda a manter o nível de glicose no sangue, ligando-se a recetores nos hepatócitos (células do fígado) de tal modo que induz a libertação de glicose por parte do fígado, armazenada na forma de glicogénio (Pinto, 2013).

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das principais doenças do século XXI, constituindo um grande problema de saúde pública no mundo. É considerada uma doença evolutiva e lesiva da qualidade e da esperança média de vida (Videira, 2011).

A DM é uma doença metabólica caracterizada pela existência de hiperglicemia (nível de açúcar elevado no sangue), devido a um défice na produção e/ou na ação da insulina. Os efeitos da Diabetes Mellitus a longo prazo, incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, originando problemas de saúde/complicações a longo prazo, por exemplo a nível ocular, renal, cardíaco, vascular e nervoso (American Diabetes Association - ADA, 2014).

O conhecimento atual de que a hiperglicemia crónica é a causa principal destas complicações, implica a necessidade de uma terapêutica exigente com vista à normalização dos níveis glicémicos e dos fatores de risco que podem estar associados (ADA, 2014).

A DM pode apresentar sintomas característicos tais como sede, poliúria, visão turva e perda de peso. Em casos mais graves pode desenvolver-se cetoacidose, ou um estado hiperosmolar não-cetónico que pode conduzir a letargia, coma e, na ausência de tratamento adequado, morte (Ruas, 2000).

Na maioria das vezes os sintomas não são graves, podendo até estar ausentes. Assim, muitas vezes pode estar presente durante muito tempo uma hiperglicemia suficiente para causar alterações patológicas e funcionais, antes de ser feito o diagnóstico.

A diabetes mellitus é um conjunto heterogêneo de situações clínicas, quer na sua predisposição genética, quer na sua expressividade clínica, tendo como elemento comum a intolerância à glicose. É caracterizada pela hiperglicemia crônica, criada pela não produção da insulina e/ou a sua não ação (insulinorresistência) e o possível aparecimento de alterações patológicas nos tecidos de certos órgãos, aparelhos e sistemas, que constituem complicações tardias da diabetes, causadas na maior parte, pelas alterações bioquímicas que a hiperglicemia desencadeia (Ruas, 2000).

A diabetes mellitus, tal como outras doenças, apresenta fatores de risco, uns modificáveis, como o estilo de vida, hábitos alimentares, tabágicos e alcoólicos, sedentarismo e obesidade e outros não modificáveis, como a idade, sexo, fatores genéticos e etnia (International Diabetes Federation - IDF, 2015).

Em relação ao estilo de vida, a ausência de hábitos saudáveis como a prática de exercício físico, tem constituído umas das principais causas para o aumento da obesidade, aumentando, assim, a incidência de diabetes. A prática de exercício físico regular, aumenta a capacidade de captação de glicose e diminui a gordura intramuscular e intra-abdominal, que está associada a um mecanismo de insulinorresistência, podendo, assim reduzir o risco de DM2 (Videira, 2011).

Em relação aos maus hábitos alimentares, estes contribuem para o aparecimento de DM2, devido à sua relação com a obesidade.

Indivíduos fumadores controlam pior os níveis de glicemia no sangue, pois o tabaco afeta o controlo metabólico do organismo, aumentando as concentrações de glicose na corrente sanguínea e o mecanismo de resistência à insulina.

Em relação aos fatores genéticos, a DM2 encontra-se associada a uma forte predisposição genética, ainda que não tenha sido possível identificar a totalidade dos genes envolvidos no aumento da suscetibilidade à doença. A idade e o sexo são fatores de risco importantes, pois a prevalência da DM2 aumenta consideravelmente com a idade e no sexo masculino (Videira, 2011).

1.2. Classificação da DM

A hiperglicemia crônica da diabetes está relacionada com lesões a longo prazo, como disfunção e insuficiência a nível ocular, renal, nervoso e dos vasos sanguíneos (Rosa, 2011).

Existem vários tipos de diabetes, consoante o seu fator desencadeador:

- a) **Diabetes mellitus tipo 1 (DM1)**, originada por uma deficiência absoluta na secreção de insulina;
- b) **Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)**, causada por uma combinação de resistência à ação da insulina e uma inadequada resposta compensatória do pâncreas (que é a mais frequente);
- c) **Diabetes gestacional**, que surge durante a gravidez;
- d) Outros tipos de diabetes.

1.2.1. Diabetes Mellitus Tipo 1

A Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), também designada insulínica, é uma doença autoimune, que pode manifestar-se em qualquer idade, apesar de ser mais frequente nos jovens. Esta forma de diabetes representa cerca de 5-10% dos casos de diabetes (Pinto, 2013).

As células β do pâncreas deixam de produzir insulina, sendo que as suas causas ainda não são totalmente conhecidas. Contudo, é o próprio sistema imunitário que ataca e destrói estas células (APDP, 2009).

Na maioria dos casos de DM1, há uma grande prevalência genética, aumentando a predisposição quando os pacientes herdarem fatores de ambos os pais. Do mesmo modo, os indivíduos com esta patologia têm tendência a ter filhos com a mesma doença (ADA, 2014).

Os doentes com diagnóstico da DM1 necessitam de injeções de insulina diárias para controlar os seus níveis de glicose no sangue. Sem insulina, as pessoas com DM1 não sobreviveriam (Correia et al, 2014).

A DM1 pode surgir repentinamente e pode levar a sintomas de descompensação, como cansaço; falta de energia; fome constante; perda de peso súbita; sede anormal e secura de boca; micção frequente; infecções recorrentes; feridas de cura lenta; visão turva (Correia et al, 2014).

1.2.2. Diabetes Mellitus tipo 2

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) é caracterizada por uma resistência à ação da insulina, diminuindo a capacidade de captar glicose (Correia et al, 2014).

A DM2, não insulino dependente, geralmente surge na idade adulta e está mais relacionada com os comportamentos do indivíduo ao longo do seu ciclo vital, como a alimentação hipercalórica e o sedentarismo. Na DM2, a anomalia da secreção da insulina é progressiva (perda progressiva da função das células β associada a um estado de resistência à insulina. A DM2 ocorre quando o pâncreas não produz insulina suficiente ou quando o organismo não consegue utilizar eficazmente a insulina produzida (Correia et al, 2014).

Na grande maioria dos casos, a DM2 ocorre após os 35 anos, contudo, habitualmente o seu diagnóstico só é realizado após os 40 anos de idade, geralmente associado à obesidade. Crianças e adolescentes podem também desenvolver DM2. (Pinto, 2013).

Este tipo de diabetes pode ser assintomático, ou seja, passar despercebido por muitos anos, sendo o diagnóstico muitas vezes realizado devido à manifestação de complicações associadas. Os sintomas só aparecem quando os níveis de glicemia se encontram muito elevados e, habitualmente, o processo é mais lento nas crianças ou adolescentes. Os níveis de açúcar elevados podem provocar lesões mesmo sem o doente se aperceber da sua condição, razão pela qual, por vezes, já podem existir complicações quando se descobre a diabetes (Pinto, 2013).

Existem alguns fatores que contribuem para o desenvolvimento de DM2, como por exemplo a idade, história familiar de diabetes, obesidade, alimentação inadequada, sedentarismo e ainda resistência à insulina (Correia et al, 2014).

A DM2 pode também estar presente nos membros da família devido à predisposição genética já referida. Esta tendência é devida ao relacionamento familiar, que potencia nas crianças a aquisição dos maus hábitos, como por exemplo a má alimentação e o sedentarismo, por parte dos pais (ADA,2014).

Na DM2, o pâncreas é capaz de produzir insulina, contudo a alimentação incorreta e o pouco exercício físico, torna o organismo resistente à ação da insulina (insulinorresistência), obrigando o pâncreas a trabalhar mais e mais, até que a insulina que produz deixa de ser suficiente (Rosa, 2011).

1.2.3. Diabetes gestacional

Diabetes mellitus gestacional é definida como uma intolerância aos hidratos de carbono de diferentes graus de severidade com início durante a gravidez, e está associada a um aumento do risco de complicações para a mãe e filho durante a gravidez e o parto.

Ao controlar os níveis de glicose no sangue materno e fazer um diagnóstico precoce pode ajudar a reduzir os riscos para o recém-nascido. Este tipo de diabetes está associado a um elevado risco de obesidade e de perturbações do metabolismo da glicose durante a infância e a vida adulta dos filhos.

A diabetes gestacional surge durante a gravidez, em mulheres não diabéticas e habitualmente, desaparece quando esta termina (Horvath et al., 2010).

1.2.4. Outros tipos de diabetes

Existem ainda outros tipos de diabetes, que podem ser provocadas por anomalias genéticas, alterações na ação da insulina, endocrinopatias; origem iatrogénica, infeções, doenças auto imunes, doenças do pâncreas e pancreatites provocada por alcoolismo (Rosa, 2011).

1.3. Prevalência da diabetes

De acordo com a OMS (2016), em 2014 aproximadamente 422 milhões de pessoas no mundo têm diabetes e este número tem vindo a aumentar em todos os países.

Em 2012 cerca de 1,5 milhões de mortes foram causadas diretamente pela diabetes, sendo que mais de 80% das mortes ocorrem em países pouco desenvolvidos (OMS,2016)

Em 2015, ocorreram cerca de 415 milhões de casos diabetes e estima-se que em 2040 o número de pessoas com diabetes no mundo atinja os 642 milhões, representando um aumento de 35% da população mundial atingida pela doença (IDF,2015).

Em cerca de 46% destas pessoas, a doença ainda não foi diagnosticada, continuando a evoluir silenciosamente (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

Em 2014, a prevalência estimada para a diabetes em Portugal, na população com idades compreendidas entre 20 e 79 anos foi de 13%, ou seja mais de 1 milhão de portugueses nesta faixa etária tem diabetes. Em 56% dos indivíduos foram diagnosticados e os restantes 44% não (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

O envelhecimento da população tem impacto na taxa de prevalência da diabetes, contribuindo para o seu aumento. Existe também uma diferença considerável na prevalência da diabetes entre homens (15,6%) e mulheres (10,7%), e uma forte relação entre o índice de massa corporal (IMC) e a prevalência da diabetes, com cerca de 90% dos diabéticos a apresentar excesso de peso ou obesidade (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

Segundo o relatório do Observatório Nacional da Diabetes (2015), relativamente aos valores de 2014, a DM1 atingiu 3365 crianças e jovens com idades compreendidas entre os 0 e 16 anos, correspondendo a cerca de 0,16% da população portuguesa.

Em relação à diabetes gestacional, 6,7% das grávidas do SNS foram diagnosticadas com diabetes em 2014.

Na última década tem-se verificado uma diminuição significativa do número de mortes por DM em Portugal, menos 37% dos casos. Contudo, ocorreram cerca de 4% de mortes em Portugal em 2014 devido a esta patologia (Observatório Nacional da Diabetes, 2015).

Capítulo 2 - Complicações da DM

As pessoas com Diabetes podem vir a desenvolver uma série de complicações em vários órgãos, ao longo do tempo. Estas complicações podem ser silenciosas e a maioria das vezes já estão instaladas quando são detetadas.

Ao controlar a glicemia, a tensão arterial e os níveis de colesterol no sangue regularmente, e fazer a vigilância periódica dos órgãos mais sensíveis (olho, rim, coração), é possível reduzir os seus danos (APDP,2015).

As complicações da diabetes podem ser divididas em complicações agudas (cetoacidose e hiperglicemia hiperosmolar, hipoglicemia) e complicações crónicas (macrovasculares e microvasculares).

As complicações macrovasculares afetam as grandes artérias enquanto as microvasculares afetam os pequenos vasos sanguíneos, podendo levar a problemas a nível dos rins (nefropatias), a nível dos olhos (retinopatias) e a nível nervoso (neuropatias) (APDP,2015).

2.1. Complicações agudas

A cetoacidose, a hiperglicemia hiperosmolar e a hipoglicemia são as complicações metabólicas agudas mais graves e frequentes da Diabetes, tanto na DM1 como na DM2.

2.1.1. Cetoacidose e hiperglicemia hiperosmolar

A cetoacidose e a hiperglicemia hiperosmolar resultam da redução efetiva da ação da insulina circulante, que leva a um aumento das hormonas catabólicas, tais como o glucagon, catecolaminas e a hormona do crescimento. Estas alterações hormonais conduzem ao aumento da produção de glicose e diminuição da sua utilização pelos tecidos periféricos (Videira, 2011).

Em relação à cetoacidose, que ocorre sobretudo na DM1, os ácidos gordos encontram-se livres na circulação, devido à deficiência de insulina, levando, assim ao aumento da lipólise no tecido adiposo e sua oxidação, o que resulta na produção de corpos cetónicos (Videira, 2011).

A cetoacidose ocorre na ausência de insulina, e caracteriza-se pela existência de hiperglicemia, geralmente superior a 300mg/dl, desidratação, presença de corpos cetônicos na urina, como consequência da presença maciça de corpos cetônicos no plasma (Videira, 2011).

A síndrome hiperosmolar, ao contrário da cetoacidose, ocorre principalmente em doentes com DM2 e consiste num estado de hiperglicemia grave (> 600 a 800 mg/dl), desidratação e alteração da consciência, causada pelas baixas concentrações plasmáticas de insulina, não permitindo que haja ácidos gordos em circulação, o que vai inibir o processo de lipólise e da produção dos corpos cetônicos. Os sintomas desenvolvem-se de forma mais lenta, com poliúria, perda de peso e diminuição da ingestão oral, alterações da consciência. (Videira, 2011).

2.1.2. Hipoglicemia

Na hipoglicemia os sintomas estão relacionados com a rápida diminuição dos níveis de glicemia e com os efeitos a nível cerebral e do sistema nervoso autónomo. A rápida diminuição da glicemia leva a uma estimulação da adrenalina e do glucagon, com subseqüentes alterações da frequência cardíaca, ansiedade, vasoconstrição, sudorese e tremores (Videira, 2011).

A hipoglicemia é mais comum nos doentes com DM1 ou DM2 em tratamento intensivo com antidiabéticos orais e/ou com insulina.

Quando o estado de hipoglicemia não é revertido, pode tomar consequências graves, como confusão, comportamento anormal, perda de consciência, convulsões e coma (Videira, 2011).

2.2. Complicações crónicas

2.2.1. Complicações macrovasculares

As complicações macrovasculares dizem respeito aos vasos sanguíneos de grande calibre, podendo resultar em angina de peito, enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica.

A doença macrovascular diabética é uma forma acelerada de aterosclerose, desenvolvendo-se mais rapidamente nos indivíduos diabéticos, contribuindo para o aumento do risco de doença vascular periférica.

Mais de 90% dos doentes diabéticos têm DM2, e são estes que apresentam maiores riscos cardiovasculares, como hipertensão e hipercolesterolemia. Estes dois fatores, nos diabéticos, aumentam o risco de mortalidade.

A obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, hiperglicemia e inflamação são dos fatores mais importante para que haja aumento da prevalência da doença macrovascular nos doentes diabéticos. A dislipidemia pode levar a complicações cardiovasculares em idades mais precoces (APDP, 2015).

2.2.2. Complicações microvasculares

O aumento da pressão arterial, característico nos doentes diabéticos provoca lesão nos vasos de pequeno calibre e nos capilares, que pode ser potenciada pela hiperglicemia crónica e dislipidemia (APDP, 2015).

2.2.2.1. Nefropatia

A unidade funcional do rim é o nefrónio. Os nefrónios são danificados quando as artérias são sujeitas e níveis de glicemia elevados e se coexistir hipertensão arterial (APDP, 2015).

A albumina é uma proteína, que quando existe em pequenas quantidades na urina, pode indicar um quadro de nefropatia e por isso, quanto maior a quantidade desta proteína na urina, mais grave é o estado da nefropatia (APDP, 2015).

A taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser avaliada anualmente num doente diabético e é um valor que pode variar consoante o sexo, a idade e o peso (APDP, 2015).

2.2.2.2. Neuropatia e pé diabético

A neuropatia é um transtorno/distúrbio neurológico frequentemente associada à diabetes e muitas vezes incapacitante. É responsável por cerca de dois terços das amputações não traumáticas (que não são causadas por acidentes e fatores externos). Danos nos nervos periféricos impedem que a entrada e saída de informação de/para o cérebro e espinal medula (Kalish & Pomposelli, 2016)

A progressão da neuropatia está relacionada com o controlo dos níveis de glicemia. Quando não se verifica um controlo glicémico e da pressão arterial adequados a diabetes pode causar lesão a nível dos nervos, resultando em problemas de saúde como a dificuldade de digestão, micção, impotência sexual entre outras, dependendo dos nervos afetados. Contudo entre as áreas mais afetadas contam-se os membros inferiores (Kalish & Pomposelli, 2016).

Vários fatores estão implicados na génese da neuropatia diabética, sendo o principal a hiperglicemia. A lesão neurológica na neuropatia diabética envolve amplamente todo o sistema nervoso periférico. A perda de sensibilidade causada pelos danos ao nível dos nervos periféricos e artérias constitui um risco elevado de lesão nos pés conduzido ao surgimento de infeções graves e conseqüentemente à amputação.

A neuropatia diabética pode ser inicialmente assintomática ou manifestar-se por dor, perda sensorial, fraqueza ou disfunção autonómica.

Em geral, aproximadamente 10% dos doentes diabéticos tem dor neuropática persistente. Outros sintomas são a sensação de queimadura, formigueiro, dor espontânea que surge de repente, sem uma causa aparente, dor excessiva diante de um estímulo pequeno (por exemplo, uma picada de alfinete) e dor causada por toques que normalmente não seriam dolorosos, como por exemplo encostar o braço a alguém (Kalish & Pomposelli, 2016).

Embora a população diabética tenha um risco significativo de amputação das extremidades inferiores devido a esta complicação, se o controlo metabólico for efetivo, a maioria das amputações poderão ser evitadas.

O pé diabético é uma das complicações mais frequentes na diabetes, sendo responsável pela maioria das amputações em Portugal. Para prevenir, é necessário fazer um bom controlo da glicemia e ter um cuidado especial com os pés, como por exemplo lavar os pés todos os dias com água tédida, seca-los bem, observar os pés regularmente, usar meias de algodão e usar calçado adequado (Kalish & Pomposelli, 2016)

Os problemas no pé podem ser consequência da acumulação de placas de gordura nas artérias (aterosclerose) e também da degeneração dos nervos (neuropatia).

A aterosclerose acontece quando há uma deficiência no aporte de oxigénio aos pés, devido ao entupimento das artérias, não deixando o sangue chegar na quantidade suficiente. Como não há oxigénio em níveis suficientes, os tecidos do pé ficam debilitados, formando-se uma úlcera, que tem grande dificuldade na cicatrização, podendo causar necrose dos tecidos.

A neuropatia (destruição dos nervos que chegam aos pés) pode evoluir de forma lenta, levando à perda de sensibilidade, nomeadamente ao calor e ao frio, aumentando o risco de queimaduras e outras lesões (APDP, 2015).

2.2.2.3. Retinopatia

A retinopatia manifesta-se pelo aparecimento de lesões não inflamatórias da retina, devido a problemas microvasculares associados à diabetes e é uma das principais causas de cegueira entre os indivíduos com diabetes na idade adulta.

Desenvolve-se em quase todas as pessoas que apresentam Diabetes tipo 1 e em mais de 75% dos doentes com mais de 20 anos desde o diagnóstico de Diabetes tipo 2 (Videira, 2011).

O controlo da doença consiste no controlo dos níveis da glicemia, da pressão arterial e dislipidemia, assim como, na realização de exames oftalmológicos regulares. Desta forma pode impedir-se o seu desenvolvimento e retarda-se a progressão da doença (APDP, 2015).

A complicação da diabetes que causa uma maior preocupação e risco de cegueira é o edema macular diabético (EMD), consequência da retinopatia diabética, e consiste na acumulação de líquido e depósitos de proteínas na retina e/ou mácula, causando inchaço da retina e prejudicando a sua função. O risco de desenvolvimento de cataratas e glaucoma também aumenta nos doentes diabéticos (APDP, 2015).

Seguidamente será feita uma descrição detalhada sobre as principais doenças oculares associadas à diabetes, uma vez que esse constitui o foco deste trabalho.

Capítulo 3 – Doenças oculares associadas à Diabetes

Antes de iniciar a descrição das principais doenças oculares associadas à diabetes, é importante fazer um breve preâmbulo sobre a anatomia e fisiologia do olho humano, por forma a introduzir alguma terminologia necessária para a compreensão dos subcapítulos seguintes.

3.1. Anatomia e fisiologia do olho humano

O globo ocular possui uma forma esférica e mede, aproximadamente 23 mm de diâmetro, encontrando-se dividido em três camadas: a camada mais externa (anterior) é constituída pela córnea transparente, esclera opaca e limbo; a camada média, zona vascular central do globo, inclui a íris, corpo ciliar e coróide; a camada interior (posterior) do olho, designa-se normalmente por retina (Kels, Grzybowski, & Grant-Kels, 2015).

Além destas três camadas, o globo ocular possui uma série de estruturas transparentes que preenchem o seu interior e recobrem a frente, os quais são: a córnea, humor aquoso e humor vítreo.

Na Figura 1 pode-se observar a anatomia do olho humano, de acordo com Ludwig (2005).

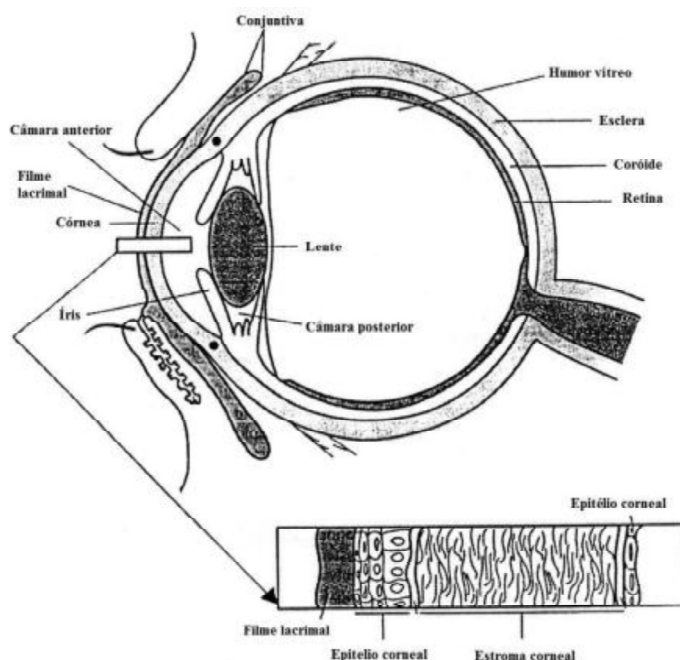


Figura 1 – Anatomia do olho humano

Fonte: Ludwig (2005)

O processo visual tem o seu início com a condução da luz através da córnea transparente. A luz atravessa sucessivamente a câmara anterior aquosa, a abertura pupilar, que representa a potencial abertura circunscrita pela íris e ainda a lente cristalina. Finalmente, a luz completa a sua trajetória através do gel vítreo transparente e por último chega à retina, onde o impulso visual é transmitido ao cérebro através do nervo ótico (Kels et al., 2015).

A córnea é uma estrutura clara e transparente, larga, com uma superfície brilhante e convexa, que funciona como uma lente. Esta camada é mais espessa à periferia do que no centro. (Kels et al., 2015).

A córnea não tem vasos sanguíneos, mas é completamente nutrida por três fontes: um complexo de capilares finos, o filme lacrimal e o humor aquoso (Anatomy, 2013).

O humor aquoso é um líquido de aspeto e consistência aquosos, encontrando-se situado à frente do cristalino e atrás da córnea. Por sua vez, o humor vítreo é uma substância transparente e de consistência gelatinosa, situado entre o cristalino e a retina (Gault, Vander & Gum, 2016)

A íris é um disco membranoso e de cor variável, situado atrás da córnea e apresenta dois tipos de fibras musculares: circulares e radiais. Perante luz brilhante, as circulares contraem-se e as radiais relaxam, a pupila diminui de tamanho para limitar a quantidade de entrada de luz. Perante luz de menor intensidade, as circulares relaxam e as radiais contraem-se, logo a pupila dilata-se para que entre mais luz e, assim, facilitar a visão (Gault et al., 2016)

A coróide é uma camada muito irrigada, encontrando-se situada entre a esclerótica e a retina na parte posterior do olho, sendo que o corpo ciliar encontra-se situado entre a íris e a coróide (Anatomy, 2013).

A retina, camada interna do olho, contém todos os recetores sensoriais para que haja transmissão da luz e imagens, capta os estímulos visuais graças à existência de umas células (cones e bastonetes) sensíveis à luz. Estas células têm uns prolongamentos que se dirigem até ao nervo ótico, o qual recolherá os ditos estímulos e os conduzirá até ao cérebro. Os bastonetes funcionam na penumbra mas apenas veem em preto e branco. Os cones encontram-se na fóvea (região da retina onde se foca a luz com mais precisão e se podem distinguir com detalhe cores e formas) e permitem ver as cores em detalhe (Anatomy, 2013).

3.2. Patologias oculares mais comuns

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2007), nos países desenvolvidos as patologias da visão mais frequentes englobam as cataratas, o glaucoma, a degenerescência macular associada à idade e a retinopatia diabética.

3.2.1. Cataratas

De acordo com Weikel, Garber, Baburins e Taylor (2014), as cataratas são opacificações da lente ou cristalino que ocorrem, ao longo do tempo, quando as proteínas aí presentes se agregam. Os espaços extracelulares das fibras da lente ficam então alterados, verificando-se a opacidade do cristalino e, conseqüentemente, danos na visão.

Gupta, Johar e Vasavada (2004) classificam as cataratas, de acordo com as causas e a localização. As causas primárias são de origem hereditária e as secundárias podem ser resultantes da má nutrição, da exposição à poluição ou radiação ultravioleta (gama dos 280 – 320nm), da hipocalcémia e da diabetes mellitus.

No que se refere à localização das cataratas, as mesmas podem situar-se a nível nuclear, cortical, subcapsular (anterior ou posterior) e sutural. A catarata nuclear constitui-se no núcleo do cristalino e alarga-se para a periferia. A catarata cortical surge na região do córtex do cristalino e situa-se na região anterior, posterior ou equatorial.

A catarata subcapsular constitui-se na região adjacente à capsula do cristalino, podendo ser anterior ou posterior. Por sua vez, a catarata sutural ocorre quando a opacificação do cristalino se alastra para as linhas de sutura e se desenvolve por camadas desde a região equatorial (Weikel, Garber, Baburins & Taylor, 2014).

Os locais onde predominam as cataratas são o núcleo, a região cortical e a região posterior subcapsular (Figura 2) (Weikel, Garber, Baburins & Taylor, 2014).

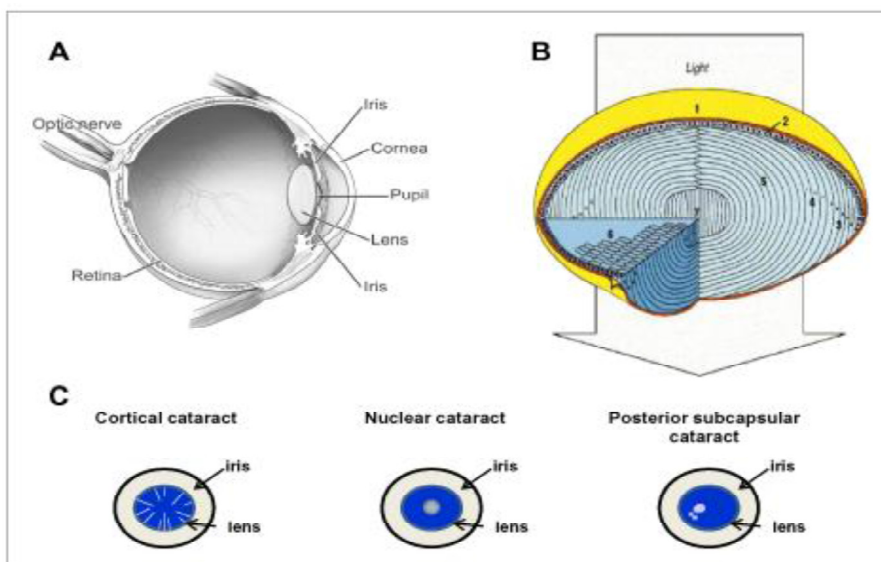


Figura 2 – Constituição da lente e formação da catarata

Fonte: Weikel, Garber, Baburins & Taylor (2014)

As cataratas também podem ser classificadas consoante a incidência por idade dos pacientes, em catarata congénita, juvenil e senil. A catarata congénita ocorre durante o desenvolvimento fetal, sendo que a juvenil ocorre em idades jovens e, por sua vez, o senil ocorre em idades superiores aos 50 anos (Brian & Taylor, 2001; Li et al., 2009).

No caso da catarata nos pacientes com diabetes mellitus, a catarata é de origem secundária, existindo mais de 220 milhões de pessoas que sofrem desta patologia e prevendo-se que até 2030 o número duplique (Rammaert, Lanternier, Poirée, Kania & Lortholary, 2012).

Segundo Bron e colaboradores (Bron, Sparrow, Brown, Harding & Blakytyn, 1993), nos diabéticos, a lente ou cristalino sofre alterações refrativas e/ou opacificação devido a uma alteração no metabolismo dos hidratos de carbono. A incidência da catarata aumenta significativamente acima dos 50 anos e é ligeiramente superior nas mulheres comparada com os não diabéticos.

Embora Lee (2012) tenha comprovado num estudo com modelos animais que a cisteamina previne o desenvolvimento da catarata, não existem disponíveis no mercado, fármacos para o tratamento desta patologia.

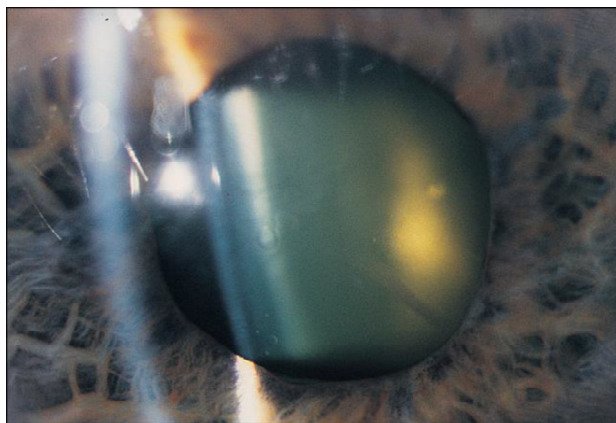


Figura 3 - Olho com cataratas

Fonte: Wevill (2016)

A principal complicação da cirurgia à catarata é a endoftalmite, inflamação geralmente bacteriana ou fúngica, que afeta todas as camadas internas do olho, o humor aquoso e a esclera. A sua prevenção e tratamento é feita através da aplicação tópica de antibióticos e anti-inflamatórios (Kodjikian, Mencucci, & Szaflik, 2016).

3.2.2. Glaucoma

O glaucoma resulta da degeneração progressiva lenta das células ganglionares da retina (CGR) e dos seus axónios, devido ao aumento da pressão intraocular (PIO), o que causa uma perda progressiva da visão, uma vez que são estas células que constituem o nervo ótico que liga o olho ao cérebro e permitem a condução das imagens da retina até ao cérebro (Kanski, 2007; Quigley, 2011; Weinreb & Khaw, 2004).

A prevalência desta patologia incide principalmente nas pessoas de raça negra, idade superior a 40 anos e com historial familiar, sendo considerada a segunda principal causa de cegueira no mundo, afetando mais de 60 milhões de pessoas (Mathews, Ramulu, Friedman, Utine & Akpek, 2013).

A pressão interna do globo ocular deve manter-se dentro de determinados limites, entre 10 e 21mmHg para garantir o correto funcionamento do olho (Boyd, 2015).

O humor aquoso, que tem como função nutrir a córnea e o cristalino, desempenha um papel fundamental na regulação da pressão intraocular. Se a drenagem do humor aquoso não equilibrar a produção do mesmo, as pressões oculares aumentam, provocando glaucoma e conseqüente dano irreversível do nervo ótico.

O glaucoma pode ser de 2 tipos, através do ângulo iridocorneal: ângulo aberto e ângulo fechado (Santos, 2014).

O glaucoma primário de ângulo aberto (Figura 4) é o tipo mais comum de glaucoma, afetando aproximadamente 90% dos doentes, e caracteriza-se por possuir a malha trabecular desobstruída e com aparência normal, apesar da diminuição da drenagem do humor aquoso. Neste tipo de glaucoma, os doentes perdem a visão periférica de forma gradual, e o seu diagnóstico só é realizado apenas em estágios avançados (Santos, 2014).

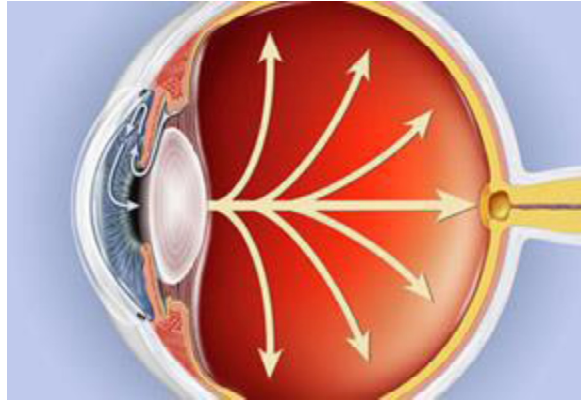


Figura 4 - Estrutura anômica de um olho identificado glaucoma primário de ângulo aberto

Fonte: American academy of ophthalmology

O glaucoma primário de ângulo fechado (Figura 5) surge quando existe uma obstrução física da malha trabecular e um problema na drenagem do humor aquoso, sendo caracterizado por um aumento súbito da pressão intraocular, causando dor, diminuição da acuidade visual e em alguns casos perda de visão irreversível. Por sua vez, o glaucoma secundário surge quando existem diversas complicações clínicas ou cirúrgicas, tais como: inflamação, tumor, trauma, hemorragia, cataratas, lesões oculares, ou associado à utilização de corticosteroides (Santos, 2014).

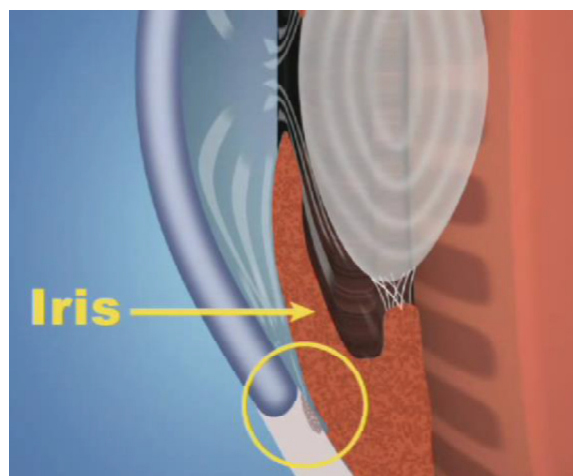


Figura 5- Estrutura anômica de um olho identificado com glaucoma de ângulo fechado

Fonte: Glaucoma Research Foundation

3.2.3 - Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética (RD) consiste numa complicação visual que pode levar à cegueira e é caracterizada pela vasculopatia progressiva da retina e, conseqüentemente, pela disfunção endotelial celular (Shin, Sorenson & Sheibani, 2014).

A RD (Figura 6) é uma das causas mais frequentes de complicações em doentes diabéticos e a principal causa de cegueira na população em idade produtiva nos países industrializados. Algumas das causas que conduzem ao desenvolvimento de RD englobam a alteração do metabolismo dos hidratos de carbono e uma tendência hereditária que pode presença levar à microangiopatia.

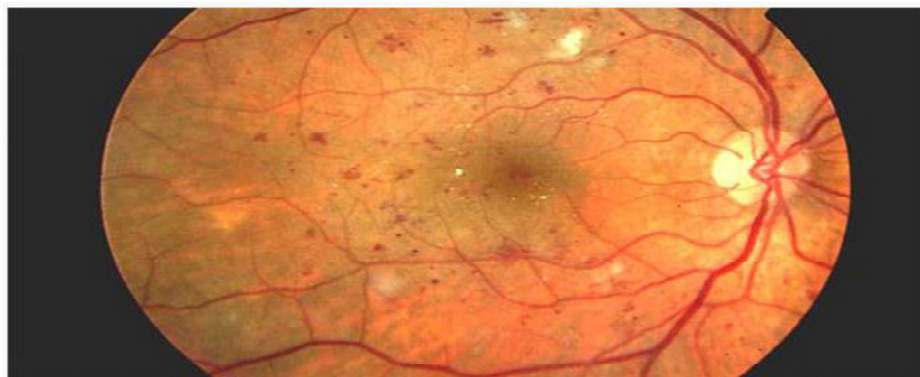


Figura 6 – Retinopatia Diabética

Fonte: Site Saúde Bem-estar

A RD caracteriza-se por diversos sinais microvasculares típicos retinianos num doente diabético, como desenvolvimento de edema ou isquemia macular, causada por neovascularização da retina e pela presença de neovascularização da íris (glaucoma neovascular) (Segalás, 2011).

Ao nível molecular, a RD relaciona-se com o aumento da produção do fator de crescimento vasoendotelial (VEGF), uma vez que a sua produção é induzida pelos radicais de oxigénio que se encontram livres e que estão aumentados na diabetes.

Também o teor na proteína quinase C, é aumentado pela hiperglicemia e pelas células do epitélio pigmentar da retina e células endoteliais da retina como resposta à hipoxia com aumento da permeabilidade capilar e disrupção da barreira hemato-retiniana (American Academy of Ophtalmology, 2008).

De acordo com Wilkinson et al. (2003), a RD divide-se em dois estádios clínicos: retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) e retinopatia diabética proliferativa (RDP). A RDNP ocorre quando a oclusão de arteríolas da retina causa uma maior isquemia do que a oclusão dos capilares isoladamente, aumentando o risco de desenvolvimento de alterações não proliferativas. Por esse motivo, surgem os sinais de hipoxia retiniana, incluindo as hemorragias múltiplas da retina, manchas, ansas vasculares, alterações microvasculares intrarretinianas (IRMA) e extensas áreas de não perfusão capilar observável na angiografia fluoresceínica (Ramalho, 2015).

Por sua vez, a RDP é observada quando a oclusão dos capilares da retina leva a isquemia retinal, promovendo assim o desenvolvimento de neovascularização da superfície da retina. Na RDP pode existir neovascularização subjacente a uma fase de deficiente oxigenação da retina, levando assim, ao estímulo de substâncias vasoproliferativas. Os neovasos surgem a partir de veias e localizam-se maioritariamente na retina e no vítreo, sendo que a presença de neovascularização da retina pode ser demonstrada, através de uma angiografia de fluoresceína (Ramalho, 2015).

O edema macular diabético (EMD) é consequência da RD e consiste num espessamento da área macular da retina. Está relacionado com uma acumulação anormal de fluido na retina. O excesso prolongado de açúcar no sangue promove o aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, o que leva à acumulação de líquido e depósitos de proteínas na retina e/ou mácula, levando ao inchaço da retina e prejudicando a visão. O EMD é um sinal crucial da RD que pode ser avaliado de forma isolada dos outros estádios da RD (Ramalho, 2015).

O fator de crescimento vascular (VEGF), referido anteriormente, promove a permeabilidade vascular. No EMD, os elevados níveis de VEGF aumentam a permeabilidade vascular, fragilizando as junções entre as células nas paredes dos vasos sanguíneos. Esta fragilidade origina o vazamento dos líquidos de dentro dos vasos sanguíneos para os tecidos em volta da retina e próximos da mácula, formando o EMD.

Do ponto de vista de saúde pública, o rastreio da RD é uma das intervenções em saúde com melhor índice de custo-efetividade, devido ao seu diagnóstico precoce, evitando desse modo lesões irreversíveis da estrutura morfológica da retina ou o recurso às cirurgias terapêuticas agressivas (Grupo de Estudos de Retina e Grupo Português de Retina e Vítreo da Sociedade Portuguesa de Oftalmologia, 2009).

Capítulo 4 – Tratamento convencional *in situ* das doenças oculares diabéticas

4.1. Tratamento das cataratas

A patologia da catarata nos doentes diabéticos depende da duração da diabetes mellitus e do controlo metabólico (Asherie, 2011). Em estádios avançados, tal como referido anteriormente, o tratamento da catarata consiste na cirurgia para a sua remoção. A cirurgia da catarata nos doentes diabéticos tem que ter em conta um conjunto de especificidades, tais como: o edema macular pré-operatório poder prejudicar a recuperação visual; a retinopatia diabética poder sofrer um agravamento célere; a cicatrização poder ser mais morosa; poder ocorrer maior risco de inflamação, infeção pós-operatórias e complicações cirúrgicas.

Agarwal e Kumar (2011) estimam que no ano 2020, aproximadamente 32 milhões de pessoas irão necessitar da cirurgia à catarata, sendo que o número de cirurgias realizadas hoje em dia não consegue responder ao número de doentes que se encontram em lista de espera.

A patologia da catarata deve ser identificada atempadamente, de modo a definir qual o melhor tratamento para cada caso. Geralmente, o tratamento mais utilizado é a facoemulsificação que consiste no procedimento cirúrgico realizado através de um dispositivo de ultrassons, que permite fragmentar o cristalino em pequenos fragmentos, os quais são posteriormente aspirados (Gogate, Ambardekar, Kulkarni, Deshpande & Deshpande, 2010; Pereira, Porfirio, Freitas & Belfort, 2006).

A técnica da facoemulsificação surgiu no início da década de 70, devido ao desenvolvimento da cirurgia extracapsular da catarata, o que permitiu um progresso na cirurgia que se caracterizou pela realização de cortes com menor diâmetro e pela recuperação mais célere do paciente (Linebarger, Hardten, Shah & Lindstrom, 1999).

Segundo Miyata et al., (2002) e Yow & Basti (1997), a técnica da facoemulsificação começa com dois cortes de 3 mm ao longo do limbo esclero-corneano, sendo utilizada para o efeito anestesia tópica. Num dos cortes é injetado hialuronato de sódio a 1%, de modo a proteger o endotélio da córnea durante a realização da facoemulsificação, sendo posteriormente removido o topo da cápsula anterior para um melhor acesso à região

cortical e ao núcleo do cristalino. Aplicam-se então ultrassons que permitem dividir o cristalino em pequenos fragmentos.

Depois da divisão do cristalino é realizada a aspiração e remoção de todos os fragmentos do mesmo, seguido da introdução de uma lente intraocular no espaço intracapsular, a qual é colocada com auxílio de um injetor onde se encontra. A lente intraocular liberta-se, expandindo-se e retomando à forma inicial (Kurapkiené et al., 2005).

O único método eficaz para tratar a catarata é a cirurgia para a sua remoção. Trata-se de um procedimento comum que envolve a remoção da lente natural do olho que se encontra turva e a sua substituição por uma lente artificial, a lente intraocular (LIO) (Figura 7).

As LIOS mais modernas são feitas de acrílico ou silicone. A lente é um disco transparente biconvexo que se encontra atrás da íris e a sua principal função é manter a sua própria claridade, focagem e acomodação (Vanderbeek, Bonaf & Ma, 2016).

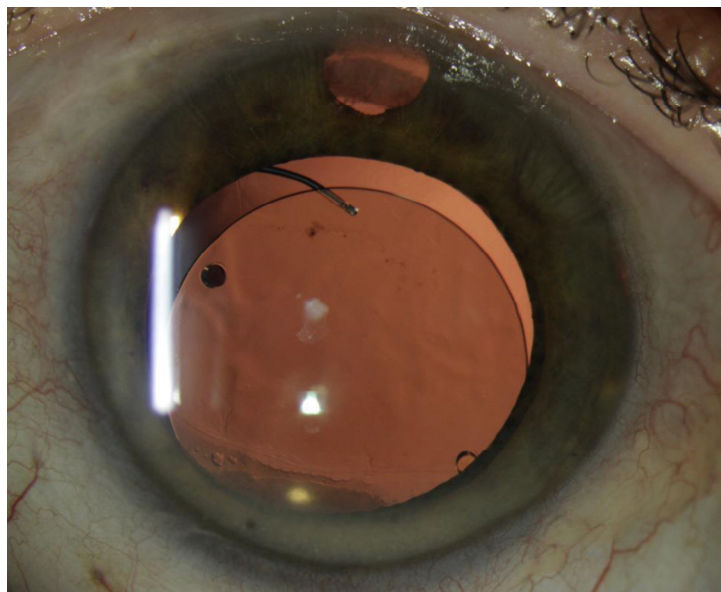


Figura 7 – Olho em midríase para colocação de LIO

Fonte: Menapace (2016)

A rigidez do cristalino influencia o tempo, a potência e a energia que serão necessários para a emulsificação do cristalino, assim como o desafio que os cirurgiões terão que enfrentar perante o endotélio corneano, uma vez que a seleção desadequada do

nível de energia da facoemulsificação poderá levar a danos irreversíveis, tais como a destruição das células do endotélio da córnea ou a destruição da cápsula posterior do cristalino. Por esse motivo, existem diversas outras técnicas cirúrgicas que têm sido alvo de estudo por diversos autores, como é o caso do laser fentosegundo que permite aumentar a precisão dos cortes e conduz a uma diminuição das complicações no pós-operatório (Mamalis, 2011; Rosen, 2010).

Conforme referido anteriormente na secção 3.2.1, a endoftalmite é a principal complicação associada à cirurgia das cataratas. Esta inflamação, decorre de infeção bacteriana e/ou fúngica, resulta da introdução de microrganismos no olho durante o procedimento cirúrgico, provenientes quer do olho do próprio paciente, quer de instrumentos cirúrgicos contaminados. Uma vez que pode ter consequências graves (pode levar à cegueira), é muito importante preveni-la. A endoftalmite infecciosa pós operatória (EIPO) é a complicação mais temida da cirurgia às cataratas (Kodjikian, Mencucci, & Szaflik, 2016).

O estado clínico da EIPO depende da virulência e número de patogénios inoculados, bem como do estado de imunidade do doente e do tempo de diagnóstico e tratamento. Os patogénios mais comuns são os estafilococos epidermidis gram positivos ou os estafilococos coagulase negativa e estafilococos Aureus (Kodjikian et al., 2016). Por este motivo antes da cirurgia é habitual tomar algumas medidas de modo a prevenir estas complicações. A primeira medida a ser considerada é a higiene e assepsia da sala de operações e a utilização de antissépticos na área periocular com iodopovidona, que é considerado o padrão adotado na prevenção da EIPO. A povidona é hidrofílica e atua como transportador de iodina bactericida para a membrana da célula procariota, causando rápida citotoxicidade (Wykoff, Flynn & Rosenfeld, 2016).

A utilização de iodopovidona tópica antes da cirurgia à catarata mostrou reduzir significativamente a taxa de endoftalmite pós operatória. A iodopovidona tem a vantagem de ser de baixo custo, ter um largo espectro de actividade, rápida taxa bactericida e ausência de resistências, em comparação com antibióticos tópicos, pois contribuem para a resistência bacteriana (Wykoff et al., 2016).

Devido a problemas irritantes e dermatites alérgicas com a iodopovidona, a utilização de clorhexidina tem sido mais efetiva na redução de infeções cirúrgicas locais, contudo esta substância pode ser tóxica para o endotélio da córnea (Wykoff et al., 2016).

A profilaxia com antibióticos tem sido também uma medida muito usada para prevenção da endoftalmite. Os antibióticos mais usados neste caso são por exemplo aminoglicosídeos, cefalosporinas, fluoroquinolonas e cloranfenicol (Kodjikian et al., 2016).

A sociedade europeia de cataratas e cirurgia refrataria recomenda o uso sistémico de cefuroxima intravítrea, pois a cefuroxima é uma cefalosporina de 2ª geração que é efetiva contra a maioria das bactérias que causam EIPO, principalmente estafilococos, estreptococos e bactérias gram negativas. A sua não utilização aumenta significativamente o risco de EIPO, contudo alguns países, como França, Espanha e Reino Unido confirmaram uma diminuição significativa na taxa de EIPO com injeções intravítreas de cefuroxima (Kodjikian et al., 2016).

Com estes dados, foi possível avaliar a prática profilática da EIPO com a utilização de cefuroxima intracâmara na Europa. Com estes dados, foi possível avaliar a prática profilática da EIPO com a utilização de cefuroxima intracâmara na Europa.

Nos casos em que há alergia ou hipersensibilidade às cefalosporinas, é recomendada a utilização de vancomicina (Kodjikian et al., 2016).

A utilização de fluoroquinolonas de 4ª geração tais como monofloxacina e gatifloxacina, em alguns países é preferível à cefuroxima intravítrea, devido ao seu amplo espectro de atividade. As fluoroquinolonas de 4ª geração são os antibióticos mais utilizados na profilaxia de EIPO na sociedade americana de cataratas e cirurgia refratária, devido à sua segurança e eficácia (Kodjikian et al., 2016).

Uma vez que a catarata tenha sido removida existe a consequente perda do poder de focagem, que a lente com catarata fornecia. Como resultado, quase todas as cirurgias modernas às cataratas envolve a colocação de uma LIO durante a cirurgia, que substitui a lente natural e restaura o poder de focagem para o olho (Thompson, 2016).

No período pós-operatório, os doentes devem aplicar uma combinação de colírios, a qual é constituída por um antibiótico, um corticosteroide e um fármaco anti-inflamatório não esteroide, devendo ser aplicada durante 3 – 6 semanas. Também é recomendado que os doentes não esfreguem os olhos e utilizem uma proteção de plástico sobre o olho, de modo a evitar o contato acidental (Thompson, 2016).

Um fármaco está a ser estudado por cientistas na Califórnia, o lanosterol, substância que existe naturalmente no olho humano, havendo um menor risco de efeitos adversos e

um maior perfil de segurança. Quando as proteínas dos olhos se tornam menos solúveis podem acumular-se no cristalino aumentando a opacidade (Dovey, 2015).

Este medicamento atua principalmente nas fases iniciais da doença e na prevenção da sua evolução, dissolvendo as manchas do início da catarata, mantendo o formato original das proteínas do cristalino e prevenindo a progressão da doença. No entanto, este colírio continua sendo testado em animais e por isso, ainda não há previsão de quando poderá ser utilizado em humanos, pois são necessários mais estudos que possam confirmar que ele é eficaz e que não traz riscos para a saúde (Dovey, 2015).

Se este fármaco for aprovado para uso humano, o composto pode estar disponível como um tratamento não-invasivo para indivíduos com formas moderadas de cataratas.

Em alguns ensaios clínicos descritos num estudo publicado na revista Nature, a equipa testou impregnar lanosterol em lentes humanas. Os resultados mostraram repetidamente que lanosterol foi capaz de reduzir significativamente o tamanho de catarata (Dovey, 2015).

4.2. Tratamento do glaucoma

Para que o glaucoma não interfira na qualidade de vida dos pacientes torna-se crucial compreender o seu verdadeiro impacto. Para o efeito, os profissionais de saúde deverão selecionar e disponibilizar terapias que permitam controlar a patologia, de acordo com os diversos estádios de desenvolvimento da doença (Spaeth, Walt & Keener, 2006).

O tratamento do glaucoma não é realizado de modo a devolver a visão perdida mas antes para diminuir a pressão intraocular e evitar o dano gradual do nervo ótico.

O tratamento do glaucoma mais frequente é através da terapia farmacológica tópica com recurso a colírios, podendo a trabeculectomia ser aconselhada nas situações de glaucoma congénito, assim como nas situações onde não exista resposta ao tratamento clínico.

A trabeculectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais usados e consiste em fazer um pequeno *flap* na esclera. Uma vesícula de filtração é criada sob a conjuntiva, o humor aquoso poder escoar e acumular-se na vesícula, onde será absorvido pelos vasos sanguíneos do olho. A drenagem do humor aquoso vai causar uma diminuição na tensão no nervo ótico, prevenindo assim a perda de visão (Santos, 2014).

Os implantes e terapia a laser podem também ser utilizados, sendo muitas vezes vantajosa a combinação de várias formas de terapia.

No que diz respeito aos fármacos, Gupta, Niranjana, Agrawal, Srivastava e Saxena (2008) afirmam que a terapia combinada, utilizando dois medicamentos hipotensores complementares é a mais adequada.

No caso da administração dos fármacos é essencial que os doentes não interrompam o tratamento diário, quer por fatores económicos quer por negligência, uma vez que o glaucoma não manifesta sintomas.

Os betabloqueadores, tais como timolol, betaxolol e levobunolol, têm como principal função diminuir a produção do humor aquoso, de forma a reduzir a PIO em cerca de 25%. Estes fármacos têm a vantagens de serem baratos, mas apresentam algumas contraindicações em pessoas com problemas cardíacos, asma e DPOC (Santos, 2014).

Os alfa-agonistas, tais como a brimonidina e a apracloidina, são fármacos simpaticomiméticos, tendo como principal função reduzir a PIO através da redução da

produção do humor aquoso. Estes fármacos apesar de eficientes, apresentam alguns efeitos indesejáveis, como por exemplo reações alérgicas (Santos, 2014).

Os inibidores da anidrase carbónica (dorzolamida e acetazolamida) correspondem a medicamentos utilizados para o tratamento do glaucoma que atuam diminuindo a secreção do humor aquoso, isto é, a anidrase carbónica constitui uma família de enzimas que catalisam a conversão de dióxido de carbono e água em ácido carbónico, protões e iões bicarbonato (Supuran, 2007).

Os análogos das prostaglandinas foram introduzido posteriormente e são considerados os fármacos mais eficazes para reduzir a pressão intraocular, uma vez que aumentam o fluxo do humor aquoso e têm ainda a vantagem de serem aplicados apenas uma vez por dia, tendo efeito até 48h, sem efeitos secundários. Após a aplicação dos análogos das prostaglandinas, estas são repartidas pelas esterases na córnea dando origem à forma ativa do fármaco (latanoprost, travoprost e bimatoprost) (Santos, 2014).

Com o passar do tempo, novas técnicas têm vindo a ser alvo de estudo como terapias potenciais para o tratamento de doenças oculares. As novas terapias serão referenciadas no capítulo 5.

4.3. Tratamento da retinopatia diabética

De acordo com a American Academy of Ophthalmology (2003), os testes mais utilizados para o diagnóstico da RD são: retinografia; angiografia com fluoresceína e tomografia de coerência ótica.

A retinografia é a principal forma de rastreio da retinopatia diabética e é um exame de imagem que consiste numa fotografia colorida do fundo ocular, permitindo a documentação de algumas das alterações da retina, tais como hemorragias, microaneurismas e exsudados.

Na angiografia com fluoresceína (Figura 8), é administrado um corante, fluoresceína sódica, na corrente sanguínea, o qual ao atingir o olho, permite avaliar a dinâmica circulatória da retina. Este corante permite que haja um contraste entre os vasos sanguíneos e o espaço extravascular.

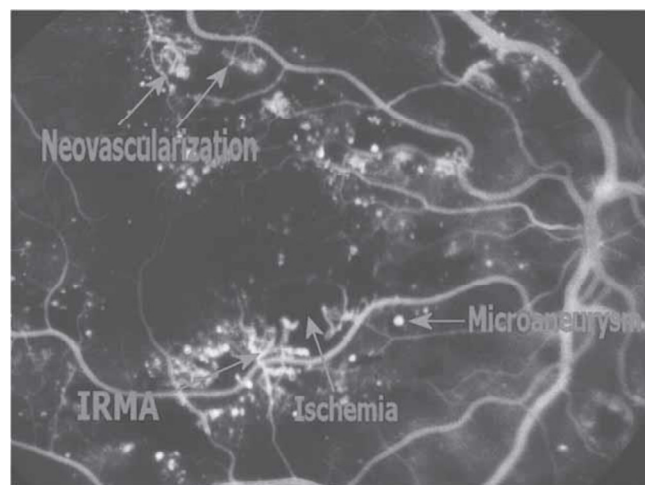


Figura 8 - Angiograma de fluoresceína de RDP

(adaptado de Ramalho, 2015)

A tomografia de coerência ótica é um exame não invasivo e de rápida execução que fornece uma imagem direta codificada por cores que representa a estrutura da retina *in vivo*, a qual é obtida através de um varrimento laser nas zonas de interesse, a mácula, para detecção de edema macular diabético.

Relativamente aos tratamentos para a RD, a técnica mais frequente foi concebida pelo oftalmologista alemão Gerhard Meyer-Schwickerath, ao tentar pesquisar um sistema que tivesse os mesmos efeitos da luz de um eclipse lunar mas na retina. Esta técnica a designada fotocoagulação, consiste num tratamento a laser que permite impedir o aparecimento ou atrasar os vasos anormais que se formam na retina.

Para Rosenblatt e Benson (2004), a técnica cirúrgica mais aplicada e eficaz para o tratamento da RD é a fotocoagulação, uma vez que pode prevenir a cegueira na maior parte dos pacientes com RDP, diminuir a produção de fatores de crescimento, por transformação da retina em hipoxia em tecido cicatricial, diminuir o consumo de oxigénio pela retina em sofrimento por hipoxia, o que beneficia as trocas metabólicas com a coróide e ainda aumentar os inibidores angiogénicos por estimulação direta do epitélio pigmentar.

A fotocoagulação é recomendada quando existe um edema da mácula, uma neovascularização em mais de 1/3 do disco ótico ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana. Alguns dos efeitos colaterais da fotocoagulação englobam dor durante o procedimento; perda de visão moderada; restrição dos campos visuais; fotofobia; descolamento exsudativo da retina; efusão ciliocoroidal; aumento da tensão intraocular; glaucoma de ângulo fechado e fibrose subretiniana ou epiretiniana (Lang, 2007).

Fong, Aiello, Ferris e Klein (2004) também mencionam outras técnicas cirúrgicas, como é o caso vitrectomia, a qual possibilita remover o sangue que sai dos vasos da retina para a parte central do olho ou humor vítreo. Esta técnica é aplicada em lesões graves na RDP, sendo eficaz no tratamento de hemorragias vítreas recorrentes, edema macular recorrente, extensas áreas de fibrose e deslocamentos tracionais da retina.

O fator de crescimento endotelial vascular é uma glicoproteína que tem um papel muito importante na patogénese de doenças neovasculares oculares (Ajlan, Silva & Sun, 2016).

Os inibidores VEGF têm mostrado bastante efetividade no tratamento do edema macular diabético. Existem quatro agentes anti-VEGF utilizados no tratamento desta patologia: pegaptanib, Bevacizumab, Ranibizumab e aflibercept (Ajlan et al., 2016). O pegaptanib foi o primeiro anti-VEGF a ser aprovado pela FDA, mas não mostrou a efetividade desejada. O bevacizumab foi amplamente utilizado na forma de injeção intraocular com semelhanças a nível molecular ao ranibizumab, que foi o primeiro anti-

VEGF aprovado pela FDA para administração intraocular no tratamento do edema macular diabético

Devido ao tamanho molecular do ranibizumab, permite que haja uma rápida penetração dentro da retina e uma rápida eliminação a nível sistémico, comparado com o bevacizumab. Em relação ao aflibercept, este apresenta uma maior afinidade do que os anteriores, para o tratamento do EMD (Ajlan et al., 2016).

Estudos na tomografia de coerência ótica pesquisaram agentes esteroides intravítreos com efetividade na redução do edema macular. O mecanismo de ação dos corticosteroides no EMD revela que há uma inibição de VEGF e dos seus efeitos anti-inflamatórios (Ahmadabadi, Mohammadi & Beheshtnejad, 2010).

Os corticosteroides, como o acetato de triamcinolona intravítreo estão associados com uma reduzida taxa de hemorragias vítreas recorrentes após vitreotomia e com uma diminuição do risco de exacerbação do EMD (6). Contudo está associado a várias complicações, como endoftalmite e aumento da PIO (Ahmadabadi et al., 2010).

Capítulo 5 – Novos sistemas farmacêuticos para administração ocular *in situ*

Existem vários fatores que dificultam o acesso dos fármacos administrados pelos métodos convencionais aos locais no olho, como por exemplo a sua remoção através do fluido lacrimal, a baixa concentração de fármaco que se atinge na córnea e nos tecidos intraoculares, as barreiras anatómicas existentes no próprio olho e as propriedades do sistema farmacêutico e características físico-químicas do próprio fármaco.

De forma, a contrariar estas limitações, e aumentar a biodisponibilidade dos fármacos a nível ocular têm sido desenvolvidos novos sistemas farmacêuticos para administração ocular *in situ*.

Nos últimos anos têm-se explorado diversas aproximações para controlar o perfil de libertação do fármaco a nível ocular, garantindo uma libertação mais prolongada. São exemplos disso, as nanopartículas, lipossomas, microemulsões, implantes intra-vítreos, dendrímeros, entre outros.

Os novos sistemas farmacêuticos permitem uma diminuição no número de administrações, melhorando, assim, a adesão terapêutica e reduzindo os seus efeitos adversos.

5.1 – Micro e nano emulsões

As emulsões são sistemas heterogéneos, constituídos por duas fases líquidas e apresentam como vantagens o aumento da biodisponibilidade dos fármacos e o facto de permitirem a veiculação de fármacos lipófilos e hidrófilos.

As microemulsões são sistemas termodinamicamente estáveis, enquanto as nanoemulsões são sistemas cineticamente estáveis, mas termodinamicamente instáveis (Anton & Vandamme, 2011). Contudo se a via de administração provocar diluição, alteração de pH ou de temperatura, é mais conveniente administrar-se nanoemulsões devido à sua maior estabilidade.

Segundo Anton e Vandamme (2011), a ordem de adição dos vários componentes da formulação, é um dos aspetos principais na produção das nanoemulsões. Deve adicionar-se primeiro o agente tensioativo à fase oleosa e não à fase aquosa para evitar a formação de uma nanoemulsão em que as fases se distingam de forma macroscópica.

O tensioativo é previamente homogeneizado na fase lipófila. Quando ambas as fases se misturam o tensioativo forma rapidamente nano-gotículas.

No caso das microemulsões, a forma como são adicionados os componentes não afeta o aspeto final.

Os agentes tensioativos têm um papel fundamental na preparação de sistemas em que há mistura de fases com propriedades distintas. Contudo, o uso destes agentes em concentrações elevadas pode causar toxicidade aquando da administração ocular (Vandamme, 2002).

As microemulsões são sistemas de veiculação de fármacos podendo ser administrados por diferentes vias, onde a mais suscetível de sofrer esterilização e filtração é a via ocular.

As micro e nanoemulsões são geralmente do tipo O/A (óleo em água), sendo estabilizadas pela utilização de um ou vários agentes tensioativos, como o Tween 20. Estes sistemas apresentam uma viscosidade reduzida (especialmente as nanoemulsões), podendo ser facilmente administrados na forma de gotas oculares (Anton e Vandamme, 2009; Simões et al., 2011). Devido ao tipo de aplicação, devem ser filtradas e esterilizadas.

Este tipo de sistemas pode ser utilizado para a redução da pressão intraocular no tratamento do glaucoma. Por exemplo, o timolol em microemulsão O/A aumenta a biodisponibilidade ocular entre 3,5 a 4,2 vezes comparativamente à administração do timolol em solução (Gasco et al, 1989). A pilorcapina em microemulsão pode ser administrada 2 vezes ao dia, tendo o mesmo efeito que a administração 4 vezes ao dia da pilorcapina em solução; a pilorcapina em nanoemulsão garante uma libertação mais controlada do fármaco in vivo comparativamente à solução aquosa, havendo, assim, um maior efeito terapêutico (Garty & Lusky, 1994, Navey et al, 1994).

O cloranfenicol, pode ser utilizado em microemulsão O/A, de forma a aumentar a estabilidade do fármaco (Lv et al., 2006) e a prednisolona, que é um anti-inflamatório, pode ser utilizado em microemulsão A/O, com o objetivo de proteger o fármaco da degradação que fatores externos, como a radiação, podem trazer (El Magharby et al., 2011).

A utilização de micro e nanoemulsões afigura-se bastante promissor para a administração de fármacos por via ocular, pois permite que haja um aumento da estabilidade do fármaco e da sua biodisponibilidade, havendo uma melhoria no tratamento.

5.2 – Lipossomas

Os lipossomas são veículos bastante úteis para a administração de fármacos para o tratamento ocular, pois têm a capacidade de manter o fármaco no local de ação de forma prolongada e controlada, após a sua administração, e assim, permitir a passagem através das membranas celulares.

Os lipossomas são vesículas lipídicas que podem transportar fármacos com características hidrófilas ou lipófilas (Meisner & Mezei, 1995; Shell, 1985), uma vez que a sua membrana é uma bicamada lipídica que pode alojar fármacos com características lipófilas, e no seu interior existe um núcleo aquoso onde se podem armazenar fármacos hidrófilos (Figura 9)

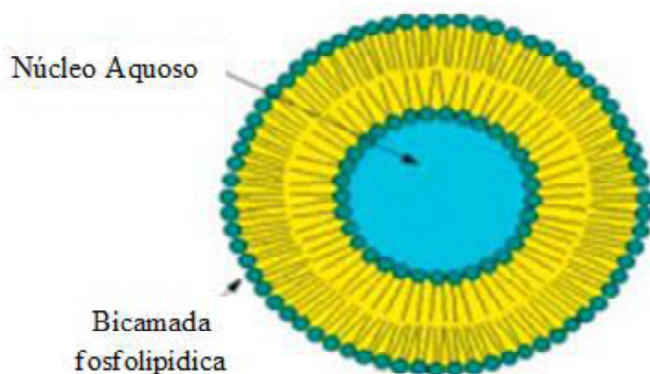


Figura 9 - Conformação da vesícula lipossomal

Fonte: Adaptado de <http://www.surgicalcosmetic.org.br/>

Os lipossomas são estruturas biodegradáveis e biocompatíveis apresentando características físicas únicas que os torna sistemas promissores para a veiculação de fármacos destinados à administração ocular.

Os lipossomas têm a capacidade de interagir com a córnea e conjuntiva, resultando num aumento da absorção do fármaco no local (Ludwig, 2005; Wadhwa et al., 2009).

Uma das vantagens da utilização dos lipossomas, como veículo para a administração ocular, está relacionada com a capacidade de interagirem com os tecidos oculares, o que permite obter uma libertação controlada do fármaco, resultando num aumento da absorção dos fármacos. Estas estruturas também permitem uma proteção dos fármacos de forma a impedirem a sua degradação por parte das enzimas metabólicas

presentes nas lágrimas e no epitélio ocular (Ludwig, 2005; Wadhwa et al., 2009). Deste modo permitem atingir uma maior eficácia terapêutica (Ebrahim et al., 2005).

Os lipossomas apresentam outras vantagens, tais como diminuição da toxicidade e dos efeitos adversos dos fármacos; possibilidade de libertação do fármaco em locais a específicos; veiculação de fármacos com características hidrófilas ou lipófilas e diminuição do número de administrações (Diebold et al., 2007; Silva, 2004).

Os lipossomas em oftalmologia são usados por exemplo no tratamento da endoftalmite, referida no capítulo anterior, que podem veicular antifúngicos, como o fluconazol e anti-inflamatórios, como o diclofenac (Habib et al., 2010; Sun et al., 2006).

Também no controlo da pressão intraocular (glaucoma), têm sido utilizados lipossomas revestidos com polímero mucoadesivo, para a veiculação de pilorcapina. A acetazolamida tem também sido carregada em lipossomas o tratamento do glaucoma, permitindo uma diminuição dos efeitos adversos (Durrani,1992; El-Gazayerly & Hikal,1997).

5.3 – Nanopartículas

As nanopartículas são partículas de pequenas dimensões, inferiores 1 μm . Quando utilizadas como sistema de veiculação de fármacos devem ser biocompatíveis com o local de aplicação, o que é influenciado pelas suas características físico-químicas. Os principais riscos da sua administração estão relacionados com a possível agregação e acumulação nos tecidos alvo (Diebold & Calonge, 2010).

Quanto à estrutura, existem dois tipos de nanopartículas: nanoesferas e nanocápsulas (Achouri et al., 2013) (Figura 10). Nas nanoesferas o fármaco encontra-se disperso na matriz polimérica, sendo que nas nanocápsulas está concentrado no interior da partícula, existindo uma membrana polimérica externa que constitui uma barreira à sua difusão.

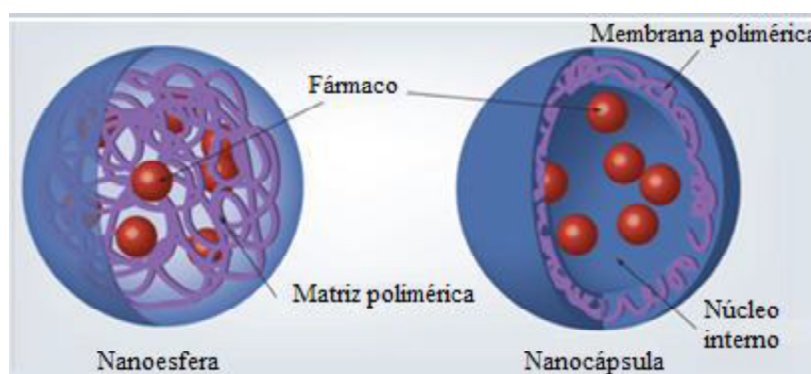


Figura 10 – Estrutura de nanoesferas e nanocapsulas
(adaptado de Di, Jianing & Bi-Botti, 2013).

As nanopartículas com características adequadas, utilizadas no tratamento de doenças oculares podem melhorar a atividade terapêutica do fármaco quando comparado com os sistemas tradicionais (Wadhwa et al., 2009). Assim, é possível prolongar a ação do fármaco no olho, garantindo que se alcança a dose terapêutica com uma diminuição dos efeitos adversos.

No tratamento de doenças oculares com nanopartículas, a entrega dos fármacos é influenciada pela dimensão das nanopartículas e pela sua constituição. Outros fatores influenciados por estas características são a possível irritação e a biocompatibilidade. Todos estes fatores devem ser tidos em conta no momento em que se vai escolher os seus componentes, que vão veicular o fármaco.

Estes sistemas foram desenvolvidos para promover uma retenção do fármaco e, conseqüentemente permitir um aumento do tempo de contacto com o globo ocular, prolongando a duração de ação e a biodisponibilidade do fármaco (Araújo et al., 2009).

As nanopartículas quando usadas como sistemas de transporte do fármaco a nível ocular apresentam ainda outras vantagens, tais como a possibilidade de administração pelo próprio utente, não causar turvação da visão, proteger contra as enzimas metabólicas, melhorar a penetração nas células da córnea e, reduzir os efeitos secundários. (Araújo et al., 2009).

As nanopartículas lipídica, como as micelas são utilizadas como sistemas de veiculação de fármacos lipófilos devido à elevada capacidade de entrega e ao tamanho reduzido das nanopartículas, garantindo, assim uma melhor estabilidade quando em contacto com a mucosa ocular, para além da sua toxicidade ser praticamente nula, sendo assim, uma boa alternativa para o tratamento de doenças oculares (Attama et al., 2008).

São exemplos de fármacos veiculados por nanopartículas, os anti-inflamatórios, como o diclofenac, ibuprofeno e fluribuprofeno; corantes hidrolisáveis que aumentam a penetração do fármaco nos tecidos oculares e ainda compostos fluorescentes, que garantem a libertação controlada do fármaco sem toxicidade (Baba et al. 2011; Campos et al, 2004).

Atualmente as nanopartículas já veiculam uma gama considerável de fármacos oculares, tais como a levofloxacin, aciclovir, fluoripropeno, pilorcapina, entre outros (Mudgil et al., 2012).

5.4 – Dendrímeros

Os dendrímeros são moléculas poliméricas que se obtêm por crescimento radial, às camadas, de forma repetitiva, de monómeros. A estrutura dendrítica é altamente ramificada e com grande número de grupos funcionais na superfície (Figura 11).

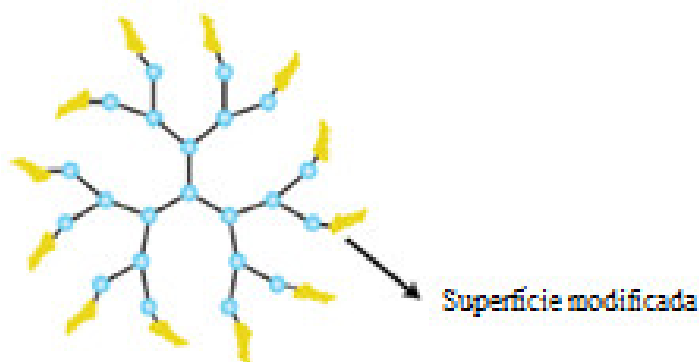


Figura 11 - Estrutura de um dendrímeros com grupos funcionais à superfície (adaptado de Honda et al., 2013)

Os dendrímeros têm a capacidade de incorporar uma vasta gama de fármacos (Nishiyama et al., 2003; Yavuz Pehlivan & Unlu, 2013). São utilizados de forma a aumentar a solubilidade, a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica dos fármacos, otimizando, assim a sua biodistribuição e diminuindo a toxicidade (D'Emanuele & Attwood, 2005).

A absorção ocular do fármaco é maior em dendrímeros catiónicos do que em Dendrímeros aniônicos e neutros, mas estes apresentam maior toxicidade a longo prazo (Jain, Kesharwani, Gupta, & Jain, 2010).

Já foram feitos vários estudos com fármacos veiculados por dendrímeros, como por exemplo o nitrato de pilocarpina e tropicamida, carteolol, brimonidina e o maleato de timolol, todos para o tratamento do glaucoma mas ainda não são comercializados apesar de ser um veículo de transporte de fármacos bastante promissor no futuro (Holden et al., 2012; Spataro et al., 2010; Yavuz et al., 2013). Apesar de se revelarem um veículo de transporte de fármacos bastante promissor, ainda não são comercializados sistemas com dendrímeros.

Num estudo, realizado por Durairaj, Kadam, Chandler, Hutcherson e Kompella (2010) utilizaram dendrímeros como veículo da gatifloxacina, antibiótico que

normalmente é utilizado no tratamento da conjuntivite bacteriana e em geral a concentração deste fármaco é superior quando veiculada por dendrímeros.

5.5 – Hidrogeles

Os hidrogeles possuem características hidrófilas conseguem absorver uma elevada quantidade de água (Figura 12) (Gaudana et al., 2008).

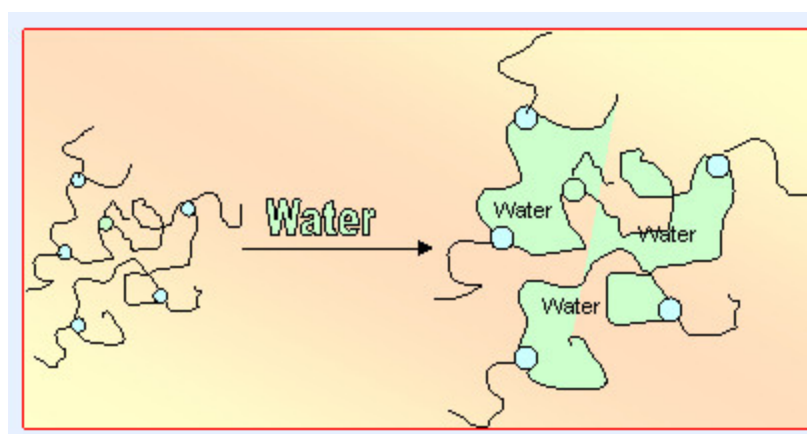


Figura 12 - Representação de um hidrogel

(adaptado de http://www.springerimages.com/Images/RSS/1-10.1007_s10439-010-0135-y-1)

A utilização de hidrogeles em sistemas para administração ocular permite aumentar o tempo de contacto do fármaco com os tecidos oculares devido à viscosidade e às propriedades mucoadesivas apresentadas por estes sistemas (Bourlais et al., 1998). Os polímeros bioadesivos podem ser utilizados para a formulação dos hidrogéis, permitindo uma melhor ação dos fármacos, pois aumentam o tempo de contacto da preparação como local de administração, reduzindo a frequência de administração.

Os hidrogeles apresentam várias vantagens, quando comparados com os sistemas tradicionais para a administração de fármacos para tratamento ocular, tais como propriedades que impedem a sua drenagem; reduzida toxicidade; biocompatibilidade; facilidade de administração; possibilidade de administração na forma líquida e, posterior, gelificação. Contudo, apresentam algumas desvantagens associadas à viscosidade, uma vez que a elevada viscosidade provoca no utente um desconforto, devido à dificuldade de movimentar as pálpebras e à visão turva (Santos & Almeida, 2011).

A brimonidina, o maleato de timolol e a pilorcapina são exemplos de fármacos que podem ser usados com hidrogéis para a redução da pressão intraocular no tratamento do glaucoma (Holden et al., 2012)

5.6 - Lentes de contacto

A nível terapêutico, as lentes de contacto representam um grande interesse, devido ao seu elevado tempo de contacto com o olho, biocompatibilidade e conforto que proporcionam. Geralmente são constituídas por um hidrogel, colocam-se sobre a córnea, e através da tensão superficial vão aderir ao fluido lacrimal (Gupta & Aqil, 2012). No olho, existe um filme de líquido que fica acumulado entre a lente e a córnea, que não se mistura imediatamente com o fluido lacrimal. Assim, ao colocar a lente com o fármaco incorporado vai haver um aumento do tempo de residência do fármaco que se liberta da lente, em relação aos colírios, conferindo-lhes uma maior biodisponibilidade e uma ação terapêutica mais eficaz (Guzman-Aranguez et al., 2013) (Figura 13).

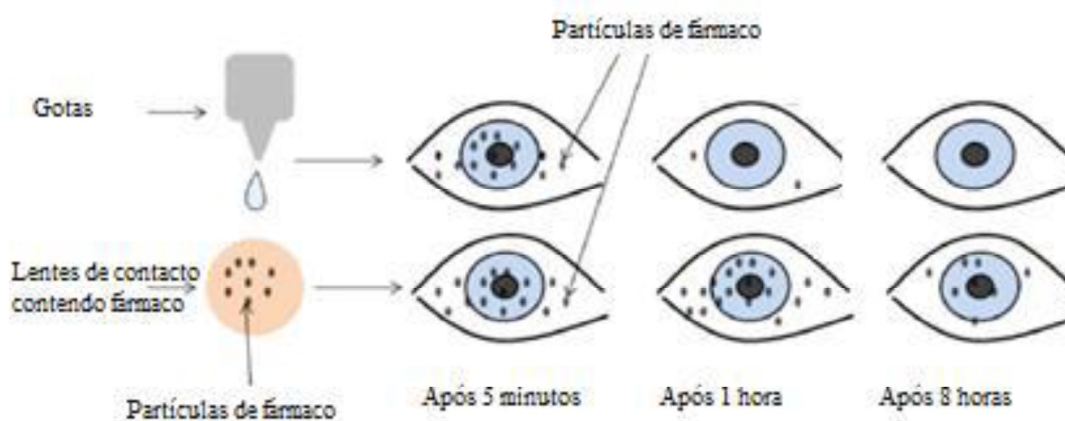


Figura 13 – Representação esquemática do tempo de permanência de fármaco quando aplicado em gotas e incorporado em lentes de contacto

(adaptado de Singh, Nair, Kumar, & Kumria, 2011)

Uma das vantagens das lentes de contacto é que estas diminuem a quantidade de fármaco que entra em circulação, diminuindo os efeitos secundários (Patel, 2013).

Um estudo efetuado por Schultz e Mint (2002) teve como finalidade averiguar a capacidade de baixar a PIO através da aplicação de lentes de contato impregnadas com uma solução de maleato de timolol e de tartarato de brimonidina, durante três horas e aplicadas duas vezes ao dia. Este estudo foi bem-sucedido, pois houve redução da PIO, nos doentes com glaucoma. Contudo esta técnica de imersão retém o fármaco durante pouco tempo, pois difunde-se com o fluido lacrimal.

Para que a libertação do fármaco seja mais lenta foram produzidas lentes de contacto com agregados de vitamina E, de forma a criar barreiras de difusão.

Num estudo efetuado por Kim, Peng e Chauhan (2010) em que se incorporou dexametasona em lentes de contacto com agregados de vitamina E, verificou-se que quando a lente contém 30% de vitamina E o tempo de libertação do fármaco aumenta entre 9 a 16 vezes.

Mais recentemente foram desenvolvidas lentes de hidrogel de silicone e permitem uma utilização por longos períodos de tempo, sendo bastante permeáveis ao oxigénio (Kim, Conway, & Chauhan, 2008). Um estudo efetuado por Kim et al. (2008) verificou que os sistemas de hidrogéis de silicone têm a capacidade de prolongar a libertação de timolol e de dexametasona. Contudo este tipo de lentes contém baixo teor de água, devido à sua rigidez (Hu et al., 2011).

Também esta aproximação, apesar de muito promissora, ainda não existe disponível no mercado. No entanto, muitos oftalmologistas, a fim de aumentarem o tempo de retenção dos fármacos no olho, prescrevem a aplicação de gotas para os olhos, seguida de colocação de lentes de contato.

5.7 – Implantes intravítreos

Os implantes intravítreos foram concebidos de modo a libertar fármacos de forma controlada e prolongada, sendo implantados na zona intravítrea, através de uma injeção intravítrea ou pequena cirurgia. Os implantes podem ser classificados como biodegradáveis ou não biodegradáveis. No caso de o implante ser formado por polímeros não biodegradáveis, a libertação do fármaco ocorre apenas por difusão. Os polímeros não biodegradáveis necessitam em geral de ser removidos cirurgicamente após a sua utilização, enquanto os polímeros biodegradáveis são absorvidos pelo organismo, não

necessitando de remoção cirúrgica, o que aumenta a aceitação por parte do utente e reduz riscos (Kimura & Ogura, 2001).

A primeira na forma de implante ocular foi o Ocusert, que não sendo intravítreo, permitia a veiculação de pilocarpina. Este implante possui uma forma elíptica, é flexível e macio de forma a poder ser colocado na pálpebra inferior sem causar incómodo para o utente. A libertação do fármaco mantém-se constante durante uma semana. O seu uso é limitado, pois a maioria dos utentes com glaucoma são idosos, e torna-se difícil a remoção do implante todas as semanas (Ali & Lehmussaari, 2006).

Atualmente, são já usados implantes intravítreos não biodegradáveis, como exemplo o iluvien, que é um dispositivo injetável que veicula, acetinado de fluocinolona por 3 anos de forma controlada e é utilizado no tratamento do edema macular diabético. Os mesmos autores referem que como este dispositivo não é erodível, pode permanecer na cavidade vítrea após libertação total do fármaco (Stevenson et al., 2012; Wang et al., 2013).

Temos também como exemplo o I-vation que liberta acetinado de triamcinolona durante cerca de 5 semanas e também é utilizado no tratamento do EMD (Christoforidis et al., 2012).

Em relação aos implantes biodegradáveis destaca-se o Ozurdex, usado normalmente de modo a controlar qualquer inflamação da parte posterior dos olhos após cirurgia às cataratas, e também para tratamento do EMD. O implante liberta a substância ativa até 6 meses, sendo que nos primeiros dois meses as doses são mais elevadas do que nos restantes 4 meses. A maioria deste tipo de implantes têm dificuldade em atingir libertação de fármacos de ordem zero (Kompella et al., 2011).

Outro implante intravítreo utilizado no tratamento do EMD é o Verisome, que é injetado na forma de gel ou líquido, e já dentro do olho coalesce numa esférula que permite assegurar uma libertação controlada de triamcinolona acetinada.

Este sistema de libertação de fármacos pode veicular outras moléculas de pequenas dimensões, péptidos, proteínas e anticorpos monoclonais, permitindo uma maior flexibilidade de tratamento, pois o médico poderá administrar doses específicas para cada doente, direcionado para as necessidades de cada um (Icon Bioscience Inc., 2016).

Conclusão

No presente trabalho pretendeu-se fazer uma revisão sobre as terapêuticas para o tratamento *in situ* de doenças oculares provocadas pela diabetes, nomeadamente cataratas, glaucoma e retinopatia diabética.

A *diabetes mellitus* é uma doença crónica que atinge milhares de pessoas em todo o mundo, e que acarreta complicações graves como nefropatia, neuropatia, pé diabético (que pode levar a amputação), problemas a nível cardíaco e vascular e diversas patologias oculares, que são o foco deste trabalho.

Apesar de existirem várias formas e vias de tratamento para as doenças oculares, a terapêutica ocular tópica é a mais utilizada. Contudo, na sua forma tradicional apresenta diversas desvantagens, como a dificuldade na administração do fármaco, tanto em pomada oftálmica como em colírio, levando a uma redução na adesão deste tipo de tratamento e a baixa biodisponibilidade, devido às barreiras que existem e à drenagem naso-lacrimonar, que origina perdas e possíveis efeitos secundários. Por estes motivos, foram criadas alternativas para aumentar a eficácia da terapêutica *in situ* e assim garantir uma permanência do fármaco mais prolongada no olho. Estas alternativas são de maior importância no tratamento das doenças oculares diabéticas, em virtude destas terem uma natureza crónica e estarem associadas à perda de visão.

Estas novas alternativas incluem a modificação da viscosidade dos colírios, o recurso a micro e nano emulsões, nanoemulsões e lipossomas, a utilização de lentes de contato carregadas, implantes e injeções intravítreas com libertação prolongada do fármaco.

Diversos tipos de nanopartículas e lipossomas têm sido estudados, pois proporcionam uma melhoria da farmacocinética. Os lipossomas promovem a absorção e biodisponibilidade, levando a que a libertação do fármaco seja gradual e duradoura. As nanopartículas permitem a libertação controlada e uma melhor penetração do fármaco no local, contudo pode haver o risco de ocorrer agregação.

Os implantes e injeções intravítreas são bastante promissores, veiculando substâncias de reduzidas dimensões por períodos relativamente longos. Contudo são métodos invasivos, sendo muitas vezes necessário recorrer a cirurgia que podem trazer riscos de infeção.

As lentes de contato são um sistema de veiculação bastante promissor, mas ainda não está disponível no mercado.

Em suma, os novos sistemas terapêuticos, embora tenham um custo de manufatura superior, apresentam vantagens em relação aos métodos convencionais, sendo mais eficazes, pois permitem uma maior duração do efeito terapêutico com menos efeitos secundários, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida do utente.

Referências Bibliográficas

Achouri, D., Alhanout, K., Piccerelle, P., & Andrieu, V. (2013). Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39 (11), 1599–617.

Ahmadabadi, H. F., Mohammadi, M., & Beheshtnejad, H. (2010). Effect of intravitreal triamcinolone acetonide injection on central macular thickness in diabetic patients having phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 36 (6), 917–922. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.12.030>

Ajlan, R. S., Silva, P. S., & Sun, J. K. (2016). Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Retinal Disease. *Seminars in Ophthalmology*, 31 (1–2), 40–48. <http://doi.org/10.3109/08820538.2015.1114833>

Ali, Y., & Lehmussaari, K. (2006). Industrial perspective in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, 1258-1268.

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37 (Suppl. 1), 14 – 80.

Anatomy, S. (2013). *Chapter 1*, 3–14. Acedido em: <http://doi.org/10.1016/B978-1-4557-1069-0.00001-3>

Anton, N., Benoit, J. e Saulnier, P. (2008). Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates - A review. *Journal of Controlled Release*, 128, 185-199.

Attama, A. A., Reichl, S., & Muller-Goymann, C. C. (2008). Diclofenac sodium delivery to the eye: in vitro evaluation of novel solid lipid nanoparticle formulation using human cornea construct. *Internacional Journal of Pharmaceutics*, 355, 377-388.

Araújo, J., Gonzalez, E., Egea, M. A. *et al.* (2009). Nanomedicines for ocular NSAIDS: safety on drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 5, 394-401.

Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP) (2009). Diabetes Tipo 2, Um Guia de Apoio e Orientação. Lisboa: Grupo Lidel.

Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal (APDP) (2015). Complicações. Acedido em 17 de setembro de 2016 em <http://www.apdp.pt/diabetes/complicacoes>

- Baba, K., Tanaka, Y., Kubota, A. *et al.* (2011). A method for enhancing the ocular penetration of eye drops using nanoparticles of hydrolysable dye. *Journal of Controlled Release*, 153, 278-287.
- Bloemendal, H., Jong, W., Jaenicke, R., Lubsen, N., Slingsby, C., & Tardieu, A. (2004). Ageing and vision: structure, stability and function of lens crystallins. *Progress in biophysics and molecular biology*, 86 (3), 407–485. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2003.11.012
- Bourlais, C. L., Acar, L., Zia, H. *et al.* (1998). Ophthalmic drug delivery systems -recent advances. *Progress in Retinal Eye Research*, 17, pp. 33-58.
- Bron, A., Sparrow, J., Brown, N., Harding, J., & Blakytyn, R. (1993). The lens in diabetes. *Eye (London, England)*, 7, 260–275. DOI: 10.1038/eye.1993.60
- Brian, G., & Taylor, H. (2001). Round table cataract blindness – Challenges for the 21st century. *Bulletin of the World Health Organization*, 79 (3), 249–256.
- Christoforidis, J. B., Chang, S., Jiang, A., Wang, J., & Cebulla, C. M. (2012). Intravitreal devices for the treatment of vitreous inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/126463>
- Correia, G., Boavida, L., Fragoso de Almeida, J. M., Cardoso, J. P. M., Dores, S., Duarte, J. S., *et al.* (2014). Diabetes: Factos e Números 2014 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia.
- Cugaty, S., Mitchell, P., & Wang, J. (2006). Do retinopathy signs in non diabetic individuals predict the subsequent risk of diabetes? *British Journal of Ophthalmology*, 90 (7), 928-929. <http://doi:10.1136/bjo.2006.095943>.
- D’Emanuele, A., & Attwood, D. (2005). Dendrimer-drug interactions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57 (15), 2147-2162.
- Diebold, Y., Jarrin, M., Saez, V. *et al.* (2007). Ocular drug delivery by liposomechitosan nanoparticle complexes (LCS-NP). *Biomaterials*, 28, 1553-1564.
- Diebold, Y., & Calonge, M. (2010). Applications of nanoparticles in ophthalmology. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29, 596-609.
- Dovey, D. (2015) Cataracts melt away thanks to new eye drops containing steroid lanosterol. Acedido em 31 de outubro de 2016 em:

www.medicaldaily.com/cataracts-melt-away-thanks-new-eye-drops-containing-steroid-lanosterol-344450.

Durairaj, C., Kadam, R. S., Chandler, J. W., Hutcherson, S. L., & Kompella, U. B. (2010). Nanosized dendritic polyguanidilyated translocators for enhanced Solubility, Permeability, and delivery of Gatifloxacin. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51, 5804–5816.

Durrani, A. M., Davies, N. M., Thomas, M. *et al.* (1992). Pilocarpine bioavailability from a mucoadhesive liposomal ophthalmic drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 88, 409-415.

Ebrahim, S. M. D., Gholam, A., Peyman, M. D. *et al.* (2005). Applications of liposomes in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*, 50 (2), 167-182.

El-Gazayerly, O. N., & Hikal, A. H. (1997). Preparation and evaluation of acetazolamide liposomes as ocular delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 158, 121-127

El-Magharby, G. M., Bengani, L. C., Jung, H. J. *et al.* (2011). Investigation of selfmicroemulsions and microemulsion systems protection of prednisolone from gamma radiation. *Pharmaceutical Development and Techonology*, 16, 237-242.

Gasco, M. R., Gallarate, M., Trotta, M. *et al.* (1989). Microemulsions as topical delivery vehicles: Ocular administration of timolol. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 7, 433-439.

Garty, N., & Lusky, M. (1994). Pilocarpine un submicron emulsion formulation for treatment of ocular hypertension: a phase II clinical trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 35, 2175.

Gaudana, R., Jwala, J., Sai, H. S. *et al.* (2008). Recent prespectives in ocular drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 26, 1197-1216.

Gault, J. A., Vander, J. F., & Gum, K. B. (2016). *Clinical Anatomy of the Eye. Ophthalmology Secrets in Color* (4ª Edição). Elsevier Inc.

Guzman-Aranguez, A., Colligris, B., & Pintor, J. (2013). Contact lenses: Promising devices for ocular drug delivery. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics: The Official Journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 29 (2), 189–99.

Habib, F. S., Fouad, E. A., Abdel-Rhaman, M. S., et al. (2010). Liposomes as an ocular delivery system of fluconazole: *in vitro* studies. *Acta Ophthalmologica*, 88, 901-904.

Holden, C. A., Tyagi, P., Thakur, A. et al. (2012). Polyamidoamine dendrimer hydrogel for enhanced delivery of antiglaucoma drugs. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8, 776-783.

Horvath, K., Koch, K., Jeitler, K., Matyas, E., Bender, R., & Bastian, H. (2010) Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *British Medical Journal*, 340. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1395>

Hu, X., Hao, L., Wang, H., Yang, X., Zhang, G., Wang, G., & Zhang, X. (2011). Hydrogel contact lens for extended delivery of ophthalmic drugs. *International Journal of Polymer Science*, 2011, 1–9. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/814163>

Icon Bioscience Inc. (2016). *Verisome®*. Acedido em 31 de Outubro de 2016 em: <http://iconbioscience.com/verisome/>

International Diabetes Federation (IDF) (2015). *Risk factors*. Acedido em 17 de setembro de 2016 em <http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors>

International Diabetes Federation (IDF) (2015). *Diabetes: facts and figures*. Acedido em 17 de setembro de 2016 em <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>.

Jain, K., Kesharwani, P., Gupta, U., & Jain, N. K. (2010). Dendrimer toxicity: Let's meet the challenge. *International Journal of Pharmaceutics*, 394 (1-2), 122-142.

Kanski, J. (2007). *Clinical ophthalmology: A systematic approach*. (6ª Edição). Edinburgh: Butterworth-Heinemann / Elsevier.

K. Boyd. Eye Smart - American Academy of Ophthalmology. Acedido em: <http://www.geteyesmart.org/eyesmart/diseases/glaucoma/index.cfm#>.

Kels, B. D., Grzybowski, A., & Grant-Kels, J. M. (2015). Human ocular anatomy. *Clinics in Dermatology*, 33 (2), 140–146. <http://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.10.006>

- Kim, J., Conway, A., & Chauhan, A. (2008). Extended delivery of ophthalmic drugs by silicone hydrogel contact lenses. *Biomaterials*, 29, 2259–2269.
- Kim, J., Peng, C. C., & Chauhan, A. (2010). Extended release of dexamethasone from silicone-hydrogel contact lenses containing vitamin E. *Journal of Controlled Release*, 148, 110–116.
- Kimura, H., Ogura, Y. (2001). Biodegradable polymers for ocular drug delivery. *Ophthalmologica*, 215, 143-155.
- Kodjikian, L., Mencucci, R., & Szaflik, J. P. (2016). Endophthalmitis prophylaxis in cataract surgery : Overview of current practice patterns in 9 European countries, 1421–1431. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.06.014>.
- Kompella, U. B., Kadam, R. S., & Lee, V. (2011). Recent advances in ophthalmic drug delivery. *National Institutes of Health*, 1 (3), 435–456.
- Lee, S., Jeong, E., Jeong, J., Shin, D., Lee, H., Kim, H., Lim, J., Lee, J., Cho, S., Kim, M., Wee, W., Lee, J., & Kim, I. (2012). Cysteamine prevents the development of lens opacity in a rat model of selenite-induced cataract. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53 (3), 1452–1459. doi: 10.1167/iovs.11-8636
- Li, H., Lim, J., Liu, J., Wong, D., Tan, N., Lu, S., Zhang, Z., & Wong, T. (2009). Computerized systems for cataract grading. In *2^o International Conference on Biomedical Engineering and Informatics*. doi:10.1109/BMEI.2009.5304895
- Ludwig, A. (2005). The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, 1595-1639.
- Ly, F. F., Zheng, L. Q. & Tung, C. H. (2006). Studies on the stability of the chloramphenicol in the microemulsion free of alcohols. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 62, 288-294.
- Mathews, P. M., Ramulu, P. Y., Friedman, D. S., Utine, C. A., & Akpek, E. K. (2013). Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology*, 120 (11), 2241–2248. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.045>
- Menapace, R. M. (2016). Cataract surgical problem. *JCRS*, 40 (5), 844. <http://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.03.009>

- Meisner, D., & Mezei, M. (1995). Liposome ocular delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 16, 75-93.
- Mudgil, M., Gupta, N., Nagpal, M., & Pawar, P. (2012). Nanotechnology: A new approach for ocular drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 105–112.
- Nishiyama, N., Stapert, H. R., Zhang, G. D., Takasu, D., Jiang, D. L., Nagano, T., Kataoka, K. (2003). Light-harvesting ionic dendrimer porphyrins as new photosensitizers for photodynamic therapy. *Bioconjugate Chemistry*, 14, 58–66.
- Organização Mundial de Saude (OMS) (2016). *Diabetes*. Acedido em 30 de outubro de 2016 em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
- Patel, A. (2013). Ocular drug delivery systems: An overview. *World Journal of Pharmacology*, 2 (2), 47.
- Pinto, A. (2013). *Fisiopatologia: Fundamentos e aplicações*. (2ª edição). Lisboa: Grupo Lidel.
- Ramalho, A. (2015). Enciclopédia de Oftalmologia António Ramalho 1. (pp. 1–32).
- Rosa, P. (2011). *Diabético tipo 2: adesão à insulinoterapia*. (Dissertação de Mestrado). Coimbra: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.
- Rosenblatt, B., & Benson, W. (2004). Vascular disorders: Diabetic retinopathy, Yanoff: *Ophthalmology*, 2ª edição, Capítulo 117
- Ruas, A. (2000). Classificação, nomenclatura e critérios de diagnóstico de diabetes, *Revista Diabético no Quotidiano*, 2-6.
- Santos, M. R. (2014). *A Nanotecnologia Aplicada ao Tratamento do Glaucoma*. (Tese de Mestrado). Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve.
- Santos, D. e Almeida, I. (2011). Hidrogeles e oleogeles. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Coords.). *Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos* (pp. 171-197). Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.
- Segalás, A.T.N (2011). Estudo da Prevalência da Retinopatia Diabética e dos Factores de Risco Associados, numa População de Diabéticos Tipo 2 seguidos numa Unidade de Cuidados de Saúde Primários no Distrito de Lisboa (Dissertação de Mestrado). *Universidade de Lisboa Faculdade de Medicina de Lisboa*.

- Shell, J. W. (1985). Ophthalmic drug delivery systems. *Drug Development Research*, 6, pp. 245-261.
- Schultz, C. L., & Mint, J. M. (2002). Drug delivery system for antiglaucomatous medication.
- Silva, G. A. (2004). Introduction to nanotechnology and its applications to medicine. *Surgical Neurology*, 61, 216-220.
- Simões, S., Ribeiro, H. M. e Almeida, A. J. (2011). Micro e nanoemulsões. In: Souto, E.B. e Lopes, C. M. (Coords.). *Novas formas farmacêuticas para administração de fármacos* (pp. 271-295). Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa.
- Singh, K., Nair, A. B., Kumar, A., & Kumria, R. (2011). Novel Approaches in Formulation and Drug Delivery using Contact Lenses. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 2(2), 87–101
- Sociedade portuguesa de Diabetologia, 2015. (2015). *Diabetes, factos e numeros, o ano de 2014*.
- Spataro, G., Malecaze, F., Turrin, C. O., Soler, V., Duhayon, C., Elena, P. P., ... Caminade, A. M. (2010). Designing dendrimers for ocular drug delivery. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 326–334.
- Supuran CT., & Scozzafava, A. (2007). Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (13), 4336-4350.
- Stevenson, C. L., Santini, J. T., & Langer, R. (2012). Reservoir-based drug delivery systems utilizing microtechnology. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 (14), 1590-1602.
- Sun, K. X, Wang, A. P., Huang, L. J. *et al.* (2006). Preparation of diclofenac sodium liposomes and its ocular pharmacokinetics. *Yao Xue Xue Bao*, 41 (11), 1094-1098.
- Thompson, J. (2016). Cataracts Cataracts Intraocular lens implant Surgery Management Cataract symptoms, 42 (2015), 409–423. <http://doi.org/10.1016/j.pop.2015.05.012>.
- Vandamme, T. F. (2002). Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. *Progress in Retinal and Eye Research*, 21, 15-34.
- Vanderbeek, B. L., Bonaf, S. G., & Ma, L. (2016). The association between intravitreal steroids and post-injection endophthalmitis rates. *Ophthalmology*, 122 (11), 2311–2315.

<http://doi.org/10.1016/j.optha.2015.07.005>

Wadhwa, S., Paliwal, R., Paliwal, S. R. *et al.* (2009). Nanocarriers in ocular drug delivery: An update review. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 2724-2750.

Wang, J., Jiang, A., Joshi, M., & Christoforidis, J. (2013). Drug delivery implants in the treatment of vitreous inflammation. *Mediators of Inflammation*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/780634>

Wevill, M. (2016). *Effects of Cataract. Ophthalmology* (Fourth Edi). Elsevier Ltd. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-04332-8.00073-1>

Wykoff, C. C., Flynn, H. W., & Rosenfeld, P. J. (2016). Prophylaxis for endophthalmitis following intravitreal injection: Antisepsis and antibiotics. *AJOPHT*, 152 (5), 717–719. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.07.002>

Yavuz, B., Pehlivan, S. B., & Unlü, N. (2013). Dendrimeric systems and their applications in ocular drug delivery. *The Scientific World Journal*, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/732340>