

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Karina Lika Ikeda

**Avanços Recentes no Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Ocular de Fármacos
para Tratamento da Blefarite Crônica**

Florianópolis

2022

Karina Lika Ikeda

**Avanços Recentes no Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Ocular de Fármacos
para Tratamento da Blefarite Crônica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Segatto Silva

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Ikeda, Karina Lika
Avanços Recentes no Desenvolvimento de Sistemas de
Liberação Ocular de Fármacos para Tratamento da
Blefarite Crônica / Karina Lika Ikeda ; orientador,
Marcos Antônio Segatto Silva, 2022.
49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis,
2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Blefarite crônica. 3. Tratamento.
4. Sistema de liberação de fármacos. 5. Superfície
ocular. I. Silva, Marcos Antônio Segatto . II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Farmácia. III. Título.

Karina Lika Ikeda

**Avanços Recentes no Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Ocular de Fármacos
para Tratamento da Blefarite Crônica**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Bacharel em Farmácia” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia

Florianópolis, 06 de dezembro de 2022.

Prof^ª. Liliete Canes de Souza, Dr^a.
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Marcos Antonio Segatto Silva, Dr.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^a. Giovana Carolina Bazzo, Dr^a.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Márcia Azevedo Bastian Manfredi, Ms^a.
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças e principalmente saúde para que eu conseguisse chegar até aqui e que, mesmo em momentos tão difíceis me permitiu manter a fé e o otimismo de que dias melhores estariam por vir.

Aos meus pais, Carlos e Miriam, que sempre acreditaram em mim e nas minhas escolhas me apoiaram, me incentivaram e nunca me deixaram faltar nada. Ao meu irmão, Gustavo, que sempre torceu por mim e pela minha felicidade. Ao meu parceiro e amor, Emílio, que me acompanhou durante toda a graduação e sempre teve muita paciência para entender os momentos de ausência e à sua família que se tornou minha também. À minha segunda família, Ellen, Pablo, Karen, Fábio e Rodrigo que me acolheram e compartilharam a vida comigo, fazendo com que a saudade que eu sentia da minha família do Japão se tornasse mais agradável.

Aos meus amigos, Luana, Cíntia, Alberto, Lucas, Fernando, Giulio, Matheus, Stephanie, Giulia e Nicolý, que sempre estiveram presentes, vivendo os momentos bons e os ruins. Obrigada por tornarem a jornada mais leve e mais divertida. Sem vocês eu não teria chegado até aqui.

A esta universidade e ao corpo docente, que me deram a oportunidade de realizar o ensino superior por meio da educação pública e de qualidade, abrindo portas para um futuro brilhante na minha carreira profissional.

Ao meu orientador, Marcos, e aos membros da banca, Márcia e Giovana, com quem tive o prazer de trabalhar lado a lado tanto na realização desta revisão, como enquanto bolsista de iniciação científica, onde aprendi a importância da pesquisa para o desenvolvimento da ciência.

E a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a minha formação. Serei eternamente grata a cada um que fez parte desta trajetória.

RESUMO

A blefarite é um dos distúrbios oculares mais comuns encontrados na prática oftalmológica, caracterizada por uma inflamação da superfície ocular que afeta os cílios, as pálpebras e os olhos. A etiologia do distúrbio é complexa e não totalmente compreendida, mas o consenso geral é de que esta condição está associada a doenças sistêmicas, como rosáceas e dermatite seborreica e à presença de bactérias, fungos e ácaros que perpetuam o processo inflamatório. Outra causa comum para o desenvolvimento da doença é a disfunção das glândulas meibomianas (DGM), principal causa de alterações do filme lacrimal, resultando na doença do olho seco (DOS). Atualmente, as intervenções para a prevenção e tratamento da blefarite crônica visam principalmente a higienização das pálpebras, o uso de antibióticos sistêmicos e/ou tópicos, corticosteroides e colírios. No entanto, os protocolos de tratamento existentes no mercado não garantem administração adequada e boa adesividade dos medicamentos disponíveis, devido a sua baixa penetração, baixa biodisponibilidade e baixo tempo de residência do fármaco na superfície ocular. Neste contexto, esta revisão traz uma visão atualizada de sistemas oculares inovadores de administração de medicamentos utilizados no tratamento da blefarite crônica, como hidrogéis, lentes de contato, inserções oftálmicas, micro e nanocarreadores e estratégias combinadas. Resultados promissores são apresentados através do uso de micro e nanocarreadores, sistemas coloidais e sistemas envolvendo estratégias combinadas com polímeros que oferecem sinergia em biodisponibilidade e liberação sustentada.

Palavras-chave: Blefarite crônica, Tratamento, Sistema de liberação de fármacos, Superfície ocular.

ABSTRACT

Blepharitis is one of the most common eye disorders founded in ophthalmic practice, characterized by an inflammation of the ocular surface that affects the eyelashes, eyelids, and eyes. The etiology of the disorder is complex and not fully understood, but the general consensus is that this condition is associated with systemic diseases such as rosacea and seborrheic dermatitis, and the presence of bacteria, fungus, and mites that perpetuate the inflammatory process. Another common cause for the development of the disease is the dysfunction of the meibomian glands (MGD), the main cause of tear film alterations, resulting in dry eye disease (DS). Currently, interventions for the prevention and treatment of chronic blepharitis are mainly aimed at cleaning the eyelids, using systemic and/or topical antibiotics, corticosteroids and eye drops. However, the existing treatment protocols on the market do not guarantee adequate administration and good adhesion of the available drugs, due to their low penetration, low bioavailability and low residence time of the drug on the ocular surface. In this context, this review provides an updated view of innovative ocular drug delivery systems used in the treatment of chronic blepharitis, such as hydrogels, contact lenses, ophthalmic inserts, micro and nanocarriers and combined strategies. Promising results are introduced by the use of micro and nanocarriers, colloidal systems and systems involving strategies combined with polymers that offer synergy in bioavailability and sustained release.

Keywords: Chronic blepharitis, Treatment, Drug delivery systems, Ocular surface.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fisiologia da pálpebra	14
Figura 2. Demonstração da pálpebra, assim como a sua composição (lamelas anterior e posterior) e comparação entre o bordo palpebral normal e adoecido.....	15
Figura 3. Blefarite anterior com eritema, esfoliação e presença de escamas de gordura nos cílios.	19
Figura 4. GMs inflamadas presentes na Blefarite Posterior (A); Blefarite Posterior e DOS associados à DGM (B).....	20
Figura 5. Disposição das GMs, responsáveis pela formação da camada lipídica que impede a evaporação do filme lacrimal.	20
Figura 6. Etapas do Planejamento do Estudo.	25
Figura 7. . Ilustração anatômica do olho e suas principais estruturas.	28
Figura 8. Representação das camadas que compõem o filme lacrimal.	30
Figura 9. Modelo esquemático indicando a rota do fármaco e as barreiras fisiológicas na administração tópica ocular.	32
Figura 10. Visão geral dos dispositivos de entrega de fármacos.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais tipos de blefarite e suas respectivas características, sinais e sintomas e tratamento.....	26
Tabela 2. Composição dos medicamentos existentes para tratamento da blefarite crônica.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DGM Disfunção das Glândulas Meibomianas

DOS Doença do Olho Seco

GMs Glândulas Meibomianas

OMS Organização Mundial da Saúde

p-HEMA Poli-2-hidroxietilmetacrilato

HPMC Hidroxipropilmetilcelulose

FDA Food And Drug Administration

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
2.1. BLEFARITE ANTERIOR	18
2.1.1. Blefarite Estafilocócica.....	18
2.1.2. Blefarite Seborreica	19
2.2. BLEFARITE POSTERIOR.....	19
2.2.1. Disfunção das Glândulas Meibomianas.....	20
2.3. TRATAMENTO.....	21
3. JUSTIFICATIVA	22
4. OBJETIVOS.....	23
4.1. OBJETIVO GERAL.....	23
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5. METODOLOGIA	23
5.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES	24
5.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES	24
5.3. PLANEJAMENTO DO ESTUDO	24
6. DESENVOLVIMENTO	25
6.1. ANATOMIA OCULAR	28
6.2. ADMINISTRAÇÃO OCULAR DE FÁRMACOS	30
6.3. FORMULAÇÕES CONVENCIONAIS.....	33
6.4. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO OCULAR DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA BLEFARITE CRÔNICA	36
6.4.1. Hidrogéis.....	37
6.4.2. Lentes de Contato	38
6.4.3. Inserções Oftálmicas.....	39
6.4.4. Micro e Nanocarreadores para Entrega Ocular de Medicamentos	41
6.4.5. Estratégias Combinadas.....	43

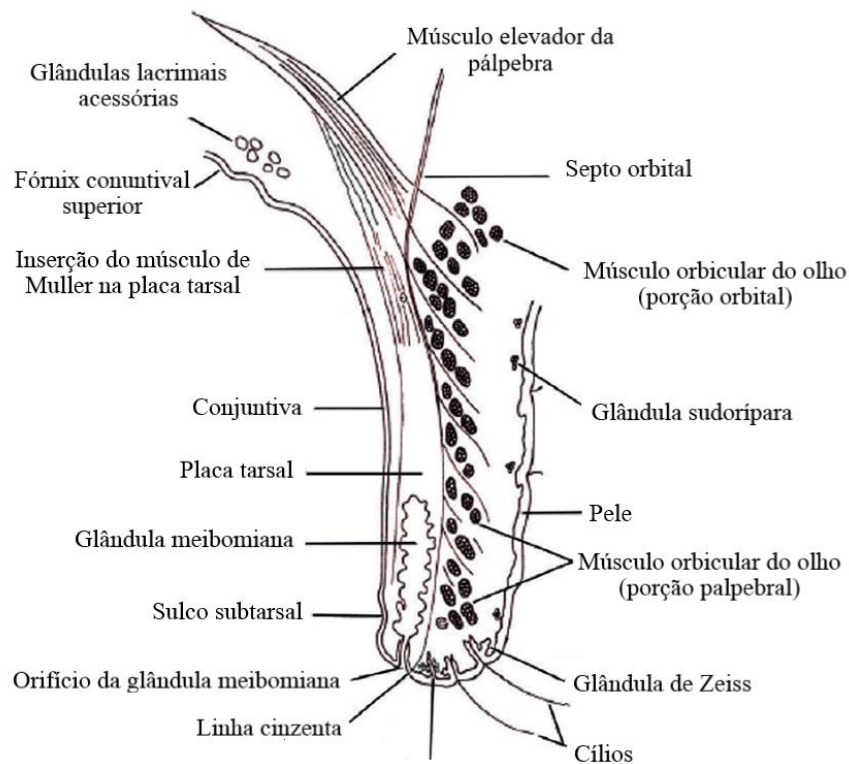
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

O olho é o órgão sensorial mais importante do corpo, pois aproximadamente 80% de toda a entrada sensorial é recebida através dos olhos. Seu revestimento consiste na pálpebra e suas extensões, como os cílios e as glândulas meibomianas (GMs), que contribuem para a homeostase geral da superfície ocular e são responsáveis pela produção da camada lipídica do filme lacrimal e pela proteção do olho contra traumas externos. Doenças palpebrais, como inflamação, anormalidades de posição e função das glândulas, anomalias congênitas e tumores, podem afetar a forma e a função das pálpebras, levando a doenças oculares (AUMOND; BITTON, 2018; CHEN et al., 2021).

A fisiologia da pálpebra está representada pela Figura 1, sendo constituída por duas lamelas: anterior e posterior (Figura 2). A lamela anterior é composta por pele, cílios, gordura subcutânea, glândulas sudoríparas e sebáceas, fibras musculares estriadas do músculo orbicular do olho e fibras estriadas do músculo elevador da pálpebra. A lamela posterior engloba a placa tarsal, a musculatura lisa do elevador da pálpebra inserindo-se na placa tarsal (músculo de Muller/músculo tarsal), conjuntiva palpebral e GMs (UTHEIM; HODGES; DARTT, 2014).

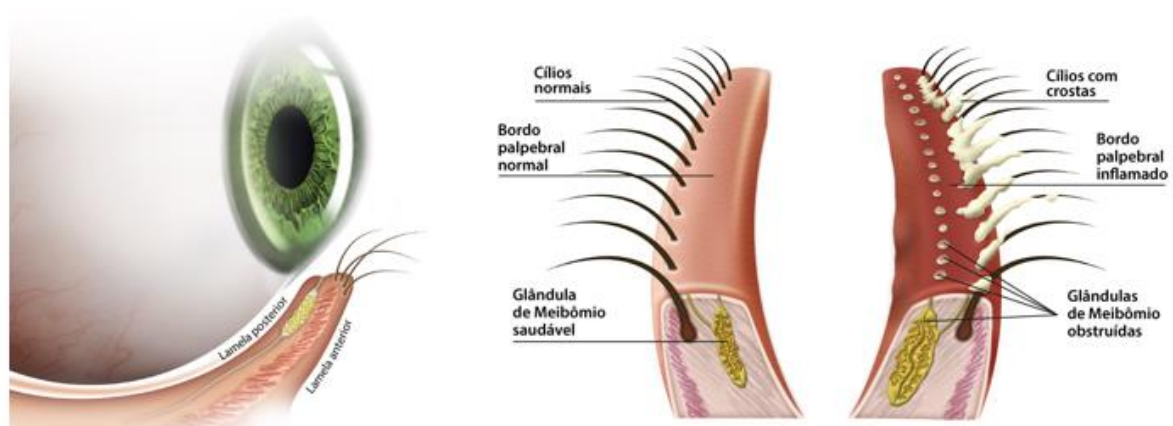
Figura 1. Fisiologia da pálpebra



Fonte: Adaptado de Utheim, Hodges & Dartt (2014).

A blefarite é uma inflamação ocular comumente encontrada na prática oftalmológica que consiste em uma causa frequente de irritação e desconforto da superfície ocular, afetando os cílios, as pálpebras e os olhos, às vezes com ressonância na córnea. A etiologia do distúrbio é complexa e não totalmente compreendida, mas o consenso geral é de que esta condição está associada a doenças sistêmicas, como rosácea e dermatite seborreica, à presença de bactérias da espécie *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ou estafilococos coagulase-negativos, do fungo *Pityrosporum ovale* e de ácaros do gênero *Demodex sp.*, que perpetuam o processo inflamatório. Os produtos químicos excretados pelos microrganismos induzem uma reação de hipersensibilidade e uma inflamação clínica que se manifesta como blefaroconjuntivite, rosácea ocular e ceratite marginal e flictenular. Outra causa comum para o desenvolvimento da doença é a disfunção das glândulas meibomianas (DGM) responsáveis pela secreção do meibum, camada de gordura que reveste a superfície dos olhos e evita que o componente de água das lágrimas evapore com facilidade (ARRÚA et al., 2015; AUMOND; BITTON, 2018; NIJM, 2013; SALINAS et al., 2021).

Figura 2. Demonstração da pálpebra, assim como a sua composição (lamelas anterior e posterior) e comparação entre o bordo palpebral normal e adoecido.



Fonte: Urbano (2022). Disponível em: <https://images.app.goo.gl/b9QvvuBgXhHdhRW8>

A doença pode ser categorizada de várias maneiras diferentes. Primeiramente, a categorização é baseada na duração do processo da doença: blefarite aguda e crônica. A blefarite aguda, referida como infecção da pálpebra, pode ser de origem bacteriana, viral ou parasitária. A forma mais comum é a blefarite crônica ou inflamação da pálpebra, subdividida em três categorias: blefarite estafilocócica, seborreica e DGM. Ainda, existe a classificação da doença

com base na localização anatômica onde a blefarite anterior causa inflamação na lamela anterior da pálpebra, a blefarite posterior afeta a margem da lamela posterior e a blefarite marginal inclui as lamelas anterior e posterior. As blefarites estafilocócica e seborreica são frequentemente referidas como blefarite anterior, já a DGM é incluída como um subconjunto de blefarite que afeta principalmente as GMs localizadas na lamela palpebral posterior (LINDSLEY et al., 2012; PFLUGFELDER; KARPECKI; PEREZ, 2014).

Os sintomas de blefarite crônica incluem ardor, coceira, sensação arenosa nos olhos, intolerância a lentes de contato, fotofobia, vermelhidão e escamas gordurosas ao redor das pálpebras. Em casos graves e de longa duração, pode ocorrer triquíase (direcionamento incorreto dos cílios em direção ao olho), poliose (despigmentação dos cílios), madarose (perda dos cílios), ulceração da pálpebra e cicatrização da pálpebra e da córnea. As GMs podem aparecer cobertas com óleo, dilatadas ou visivelmente obstruídas e as secreções das glândulas geralmente são turvas e mais espessas que o normal. Em todas as formas de blefarite o exame de filme lacrimal pode mostrar instabilidade e rápida evaporação, caracterizando a doença do olho seco (DOS) (LINDSLEY et al., 2012).

Embora a classificação da blefarite pela OMS defina esta condição como doença ocular que normalmente não causa deficiência visual, seu impacto não deve ser negligenciado, devido a sua alta prevalência em homens e mulheres de todas as faixas etárias, sendo mais frequente em pessoas acima de 50 anos do sexo feminino. Além disso, estima-se que o crescimento populacional e o envelhecimento, juntamente com a urbanização, as mudanças comportamentais e de estilo de vida possam aumentar drasticamente o número de pessoas com doenças oculares nas próximas décadas (DIAS et al., 2019; OMS, 2021).

Atualmente, as intervenções para a prevenção e tratamento da blefarite crônica visam principalmente o alívio da sintomatologia dolorosa e envolvem desde rotinas diárias de limpeza das pálpebras ao uso de antibióticos tópicos, corticosteroides, aplicação de terapias com pulsação térmica, brocas e sondas, além do uso de produtos de origem natural, como o óleo de melaleuca (GOSTIMIR; ALLEN, 2020).

Contudo, apesar de um número significativo de estudos existentes com várias substâncias, há ainda muitos desafios a serem vencidos no tratamento da doença, devido a sua cura não ser possível na maioria dos casos e os sintomas subjetivos persistirem muitas vezes, mesmo quando uma avaliação clínica dos sinais indica que a condição melhorou. Além disso, não existem diretrizes estabelecidas sobre os esquemas terapêuticos para a blefarite crônica (PFLUGFELDER; KARPECKI; PEREZ, 2014).

Nas últimas décadas, esforços têm sido realizados para estudar a blefarite crônica no que diz respeito a melhorias na descoberta da terapia adequada, uma vez que grande parte dos medicamentos oftálmicos convencionais disponíveis no mercado apresentam desvantagens que dificultam o sucesso terapêutico dessas doenças, como a má administração, não adesão ao tratamento pelo paciente, baixa penetração, baixa biodisponibilidade e baixo tempo de residência do fármaco na superfície ocular (GHAFOORIANFAR et al., 2020; JAHAN et al., 2021).

A eficácia terapêutica dos medicamentos administrados através da superfície ocular está diretamente relacionada com a capacidade das moléculas dos fármacos em transpor as barreiras biológicas existentes. No entanto, há muitas falhas e obstáculos a serem superados, visto que a superfície ocular possui estrutura fisiológica complexa que atua como barreira protetora contra partículas estranhas, incluindo fármacos. Desta forma, a maioria dos medicamentos de administração tópica tem seu conteúdo líquido rapidamente drenado da superfície ocular e uma concentração muito elevada logo após sua aplicação, que diminui abaixo dos níveis terapêuticos depois de alguns minutos. Como apenas uma pequena quantidade do fármaco sobre o olho é absorvida (no máximo 10% de sua concentração) e seu tempo de absorção consiste em alguns minutos apenas, sua biodisponibilidade acaba sendo muito baixa, geralmente menor que 5% (ROSSANEZI, 2012).

No geral, existem três diferentes vias pelas quais as moléculas dos fármacos podem percorrer: podem ser drenadas através do pelo aparelho lacrimal, penetrar o olho através da córnea ou via conjuntival/escleral, ou ainda, serem absorvidas pela conjuntiva e nasofaringe até atingirem a circulação sistêmica (BERTENS et al., 2018).

Muitos estudos tem explorado os sistemas de liberação ocular de fármacos como promissores para o tratamento de doenças oculares, visto que essas formulações tem a capacidade de permanecerem aderidas à mucosa dos olhos, mantendo o fármaco nos tecidos oculares e reduzindo sua absorção sistêmica. Ainda, alguns autores também relacionam a proximidade das pálpebras com a conjuntiva como um grande potencial de distribuição de fármacos nas regiões oculares anterior e posterior através da pálpebra que, por sua vez, consiste na camada de pele mais fina do corpo humano (<1 mm), tornando esta região um local propício para a administração de fármacos (PINAZO-DURÁN et al., 2021; SEE et al., 2017).

Como principais exemplos para esses sistemas, temos as formas farmacêuticas que envolvem o uso de matrizes biopoliméricas à base de polímeros mucoadesivos (alginatos, quitosana, derivados de celulose, poloxâmeros, ácido hialurônico e carbômeros); micro e nanocarreadores (lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanosuspensões, *nanowafers*, nanoesponjas, nanoemulsões e nanomicelas); inserções oculares; lentes de contato gelatinosas e

estratégias combinadas (FULGENCIO, 2012; MAZET et al., 2020; ROSSANEZI, 2012; ZHANG et al., 2021).

O sucesso no desenvolvimento dos sistemas inovadores para tratamento da blefarite crônica requer a atenção de pelo menos três fatores: a) sistemas bioadesivos que mantenham o fármaco na região palpebral e/ou corneana e maximizem o contato com a superfície ocular; b) veículo que garanta o aumento da solubilidade do fármaco em água e assim, aumente sua biodisponibilidade; c) estratégias que otimizem a permeabilidade da superfície ocular (CHEN et al., 2021; MAZET et al., 2020).

Outra vantagem relacionada ao uso desses sistemas inclui a maior aceitabilidade pelos pacientes, uma vez que existe uma grande resistência na administração de colírios e pomadas na região dos olhos, juntamente com a necessidade em aplicar tais formulações várias vezes ao dia (BODDU; GUPTA; BONAM, 2014).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. BLEFARITE ANTERIOR

A blefarite anterior é uma doença crônica que se manifesta como inflamação das margens palpebrais da lamela anterior. É menos comum do que a blefarite posterior e existem dois tipos principais: estafilocócica e seborreica.

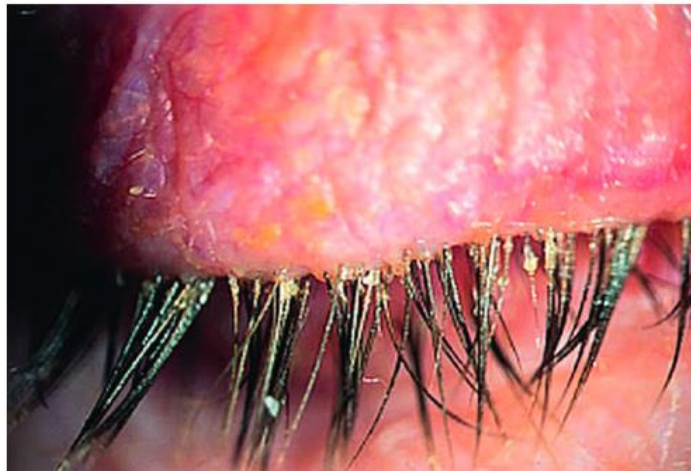
Muitas vezes, ambos os tipos de blefarite podem estar presentes (UTHEIM; HODGES; DARTT, 2014).

2.1.1. Blefarite Estafilocócica

A blefarite estafilocócica pode ser causada por uma infecção por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ou estafilococos coagulase-negativos.

Essa forma de blefarite é caracterizada pela presença de descamação e crostas (devido à presença do *Demodex folliculorum*) e eritema nas pálpebras (Figura 3). A blefarite estafilocócica tende a ocorrer mais frequentemente em mulheres e em uma idade mais jovem do que a blefarite seborreica (NIJM, 2013).

Figura 3. Blefarite anterior com eritema, esfoliação e presença de escamas de gordura nos cílios.



Fonte: Bradley (2013).

2.1.2. Blefarite Seborreica

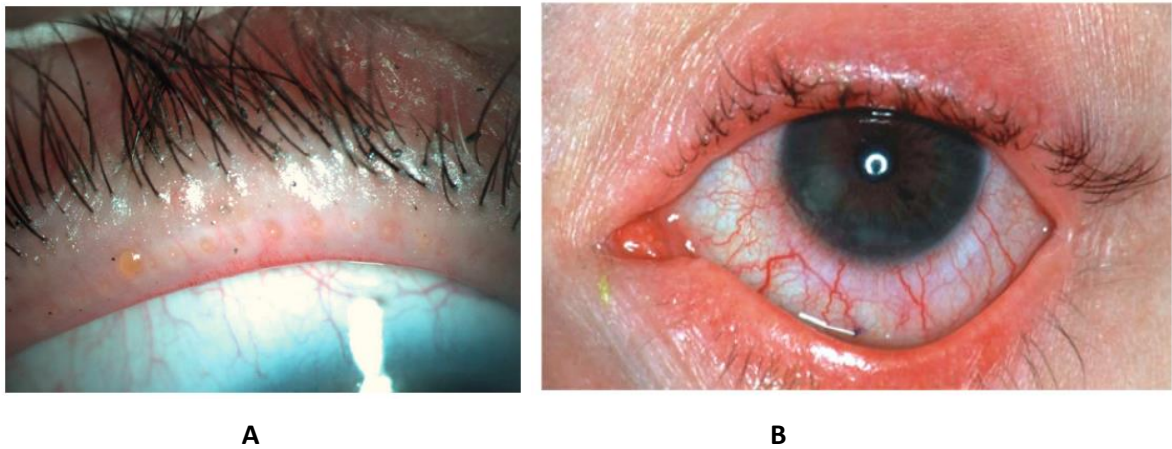
A blefarite seborreica associa-se com uma elevada produção de sebo pelas glândulas sebáceas, que leva à descamação gordurosa da pálpebra anterior. Desenvolve-se como um resultado de fatores imunológicos e ocorre mais frequentemente em pacientes com dermatite seborreica e acne rosácea. Pode ser causada pela presença do fungo *Pityrosporum ovale*, por hormônios, infecção, nutrição e/ou estresse. Essa condição tende a ocorrer em uma faixa etária mais avançada em comparação com a blefarite estafilocócica e não tem predileção por sexo (NIJM, 2013)

Em geral, há menos inflamação do que a blefarite estafilocócica, a menos que haja uma superinfecção estafilocócica. Nesse tipo de blefarite, pode ocorrer dilatação de ductos das GMs com secreções normais. Ainda, os pacientes com blefarite seborreica podem apresentar ceratoconjuntivite seca e erosões da córnea em alguns casos (UTHEIM; HODGES; DARTT, 2014).

2.2. BLEFARITE POSTERIOR

A blefarite posterior implica na inflamação das pálpebras, que ocorre de forma secundária à DGM (Figura 4), conjuntivite infecciosa ou alérgica e condições sistêmicas, como acne rosácea. Esta condição afeta as margens palpebrais da lamela posterior e, desta forma, atingem a região da córnea (LINDSLEY et al., 2012; UTHEIM; HODGES; DARTT, 2014).

Figura 4. GMs inflamadas presentes na Blefarite Posterior (A); Blefarite Posterior e DOS associados à DGM (B).

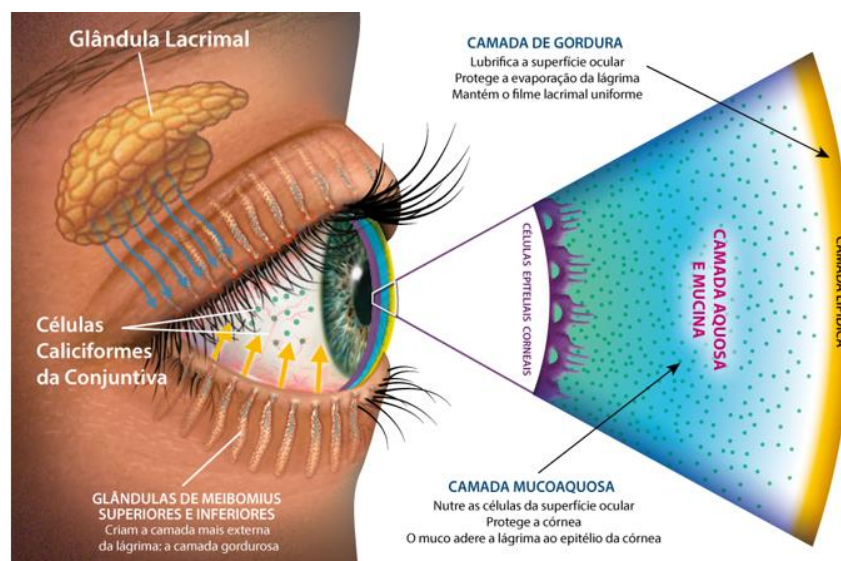


Fonte: Jackson (2008); Nijm (2013).

2.2.1. Disfunção das Glândulas Meibomianas

A DGM é uma das principais causas de alterações do filme lacrimal e doenças da superfície ocular. É uma condição que afeta as glândulas na margem posterior da pálpebra responsáveis pela secreção de meibum, a camada lipídica mais externa do filme lacrimal (Figura 5). Essas glândulas consistem na modificação das glândulas sebáceas e se localizam em uma única linha dentro da placa tarsal. Sua função é governada em parte pelo controle neuronal, regulação vascular e por hormônios (VILLANI et al., 2020).

Figura 5. Disposição das GMs, responsáveis pela formação da camada lipídica que impede a evaporação do filme lacrimal.



Fonte: Urbano (2022). Disponível em: <https://images.app.goo.gl/e46irNsaC5g4cV8ZA>

Na DGM, as glândulas tendem a estar minimamente inflamadas, mas os orifícios meibomianos estão dilatados com secreções estagnadas. Clinicamente, pacientes com blefarite posterior tem sintomas mais pronunciados com menos sinais clínicos distintos em comparação a pacientes com blefarite anterior. A obstrução das GMs é a forma mais comum da doença e se deve à obstrução do ducto ou secreção alterada por hipertrofia e queratinização do epitélio do orifício. A secreção diminuída de lipídios resulta em hiperosmolaridade das lágrimas devido ao aumento da evaporação da lágrima, aumento do tempo de ruptura da lágrima e irritação da superfície ocular causada pela alta fricção. A DOS é muitas vezes o resultado dessa irritação que suprime a produção de lágrimas (NIJM, 2013; SUZUKI; TERAMUKAI; KINOSHITA, 2015).

2.3. TRATAMENTO

O tratamento para blefarite costuma variar com base no quadro clínico do paciente e os objetivos concentram-se no alívio sintomático, no controle da inflamação, no tratamento da etiologia subjacente e na minimização da recorrência. Em pacientes com apresentação aguda, o tratamento deve ter como objetivo proporcionar alívio sintomático e melhorar a qualidade de vida, de forma a diminuir a carga bacteriana e a inflamação da pálpebra. Em pacientes com doença crônica, minimizam-se os surtos agudos e os danos às estruturas oculares secundárias à inflamação crônica (AUMOND; BITTON, 2018; BRADLEY, 2013; OMS, 2021).

Segundo Kam e colaboradores (2020), a higiene das pálpebras, juntamente com compressa morna, massagem palpebral e limpeza palpebral, tem sido o tratamento de primeira linha para blefarite. A intervenção farmacêutica para a doença envolve terapia tópica de antibióticos e anti-inflamatórios esteroides, além do uso de colírios comercialmente disponíveis que funcionam como lágrimas artificiais e contêm um componente lipídico que atua no alívio dos sintomas de olho seco associados à DGM.

Diversos autores salientam a antibioticoterapia tópica como necessária no manejo da doença moderada a grave, especialmente quando é observado supercrescimento bacteriano. Já os corticosteroides tópicos têm como alvo o componente inflamatório da blefarite e são geralmente reservados para apresentações complicadas. No entanto, o uso de esteroides pode aumentar o risco de pressão intraocular elevada e exacerbar o processo infeccioso que leva à superinfecção e estimula o desenvolvimento de catarata. O uso de produtos combinados pode facilitar a administração ao paciente e aumentar a conveniência (LINDSLEY et al., 2012; PFLUGFELDER; KARPECKI; PEREZ, 2014).

O tratamento de outras causas menos comuns de blefarite anterior tem como alvo a etiologia subjacente. Para blefarite relacionada ao vírus do herpes simples, terapia antiviral tópica e/ou oral controlam os sintomas e encurtam a duração da doença ativa. Nos casos de blefarite anterior relacionada à ftríase púbica, a terapia inclui a remoção cuidadosa dos piolhos e lêndeas e aplicação local de pediculocida (BRADLEY, 2013). Para a blefarite anterior associada ao Demodex, óleo de melaleuca e géis antiparasitários também têm sido recomendados (ÁVILA; MARTÍNEZ-PULGARÍN; RIZO MADRID, 2021; BITTON; NGO; DUPONT, 2019; ZAREI-GHANA VATI; NOOGHABI; ZAMANI, 2021).

3. JUSTIFICATIVA

A blefarite crônica é uma doença inflamatória prevalente caracterizada por episódios de exacerbação e remissão. Por se tratar de uma condição multifatorial, sua patogênese exata é pouco compreendida. Apesar de raramente ameaçar a visão, causa incômodo tanto para os pacientes quanto para os médicos responsáveis. Além disso, a DOS como sequela da blefarite crônica tem sido associada a um impacto adverso significativo na qualidade de vida e morbidades psiquiátricas dos pacientes diagnosticados com a doença (KAM et al., 2020).

Considerado como o distúrbio ocular mais comum encontrado pelos oftalmologistas, estudos relatam que 37% a 50% dos pacientes atendidos com queixas de dor e inflamação na região dos olhos apresentavam sinais de blefarite (DIAS et al., 2019; LINDSLEY et al., 2012; OMS, 2021).

Além disso, vale frisar que a aparência dos cílios tem se tornado uma preocupação cada vez mais crescente em muitas pessoas que procuram uma melhoria estética. A busca por cosméticos, maquiagens e procedimentos como extensão de cílios, tintura e permanente de cílios vem crescendo durante os anos. Estudos associam a má higienização das pálpebras e os resíduos desses produtos na região dos olhos com problemas oculares, como a blefarite. Desta forma, esses costumes característicos de um estilo de vida cada vez mais comum na população podem causar impacto direto na incidência de doenças da superfície ocular (AUMOND; BITTON, 2018).

No entanto, as opções de tratamento atualmente disponíveis no mercado são escassas e geralmente são tratadas pela higiene das pálpebras. A intervenção farmacêutica para a doença engloba o uso de antibióticos sistêmicos e/ou tópicos e adicionalmente agentes anti-inflamatórios tópicos como corticosteroides na forma de pomadas ou colírios. Porém, os protocolos de tratamento existentes para essas formas farmacêuticas na superfície ocular não garantem uma administração adequada do medicamento e boa adesividade. Ainda, há relatos de efeitos adversos

dessas formulações que podem causar reações inflamatórias, toxicidade e, raramente, cegueira irreversível (ARRÚA et al., 2015; JAHAN et al., 2021).

Neste contexto, este trabalho visa fornecer uma revisão bibliográfica a partir de estudos previamente desenvolvidos sobre a eficácia de sistemas de liberação de fármacos para tratamento de doenças oculares, assim como os principais desafios encontrados na administração tópica de medicamentos para a prevenção e/ou tratamento da blefarite crônica e estratégias para otimizar a entrega de fármacos na superfície ocular.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Analisar através de revisão de literatura referente aos avanços recentes no desenvolvimento sistemas de liberação de fármacos para o tratamento de blefarite crônica.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Apresentar as intervenções farmacêuticas recomendadas para o tratamento da blefarite crônica;
- II. Relatar os principais desafios encontrados na administração tópica de formulações convencionais para o tratamento de doenças da superfície ocular;
- III. Elencar as principais estratégias utilizadas no desenvolvimento dos sistemas de liberação para otimizar a entrega ocular de fármacos;
- IV. Descrever sobre os sistemas inovadores desenvolvidos para o tratamento da blefarite crônica.

5. METODOLOGIA

A metodologia empregada neste estudo contou com uma revisão bibliográfica, realizada por meio da pesquisa de artigos de jornais e revistas, publicações de livros, dissertações e teses nos portais dos periódicos Capes, Scielo, ScienceDirect e PubMed, compreendendo o intervalo de pesquisa do período entre os anos de 2012 e 2022.

A pesquisa bibliográfica refere-se à pesquisa desenvolvida a partir de materiais disponíveis, decorrente de pesquisas anteriores em documentos impressos, como livros periódicos, artigos e outros, e é realizada mediante conhecimentos acessíveis com a utilização de métodos e técnicas de investigação, envolvendo diversas etapas. Tem como objetivo adquirir conhecimentos sobre o tema por meio da investigação de informações já publicadas sobre o assunto a fim de gerar conclusões e propostas inovadoras para aquele tema (GIL, 2010;

KINCHESCKI; ALVES; FERNANDES, 2015; MARCONI; LAKATOS, 2009; VERGARA, 2010).

Para o desenvolvimento principal deste trabalho, foi utilizada pesquisa em referências bibliográficas previamente citadas, buscando aprofundamento em fontes especializadas sobre os temas de “blefarite crônica”, “tratamento de doenças da superfície ocular” e “sistemas de liberação ocular”.

5.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram incluídos na revisão bibliográfica estudos relacionados com os temas citados acima, como trabalhos que envolvam o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para tratamento de doenças oculares, infecções e inflamações da superfície ocular e blefarite crônica.

5.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PUBLICAÇÕES

Foram excluídos deste estudo artigos científicos em que havia fuga do tema principal, como estudos de casos de pacientes com blefarite e ensaios clínicos envolvendo formulações que não tenham relação direta com os objetivos específicos desta revisão. Ainda, como critério de exclusão foi levado em consideração a data de publicação.

5.3. PLANEJAMENTO DO ESTUDO

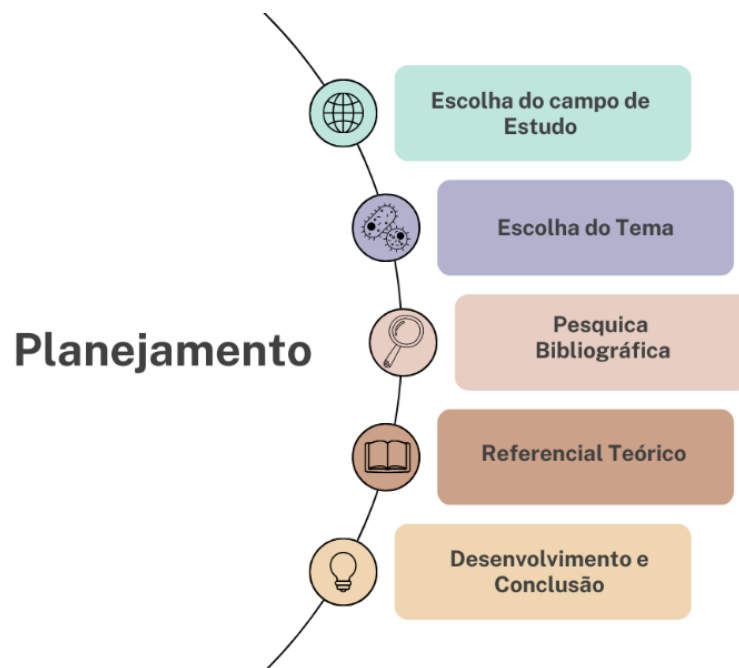
Para o desenvolvimento da pesquisa, o trabalho foi elaborado em etapas a fim de organizar as informações para garantir maior entendimento do tema a ser abordado, demonstrado na Figura 6.

Primeiramente foi realizada a escolha do campo de estudo visando sua aplicação na área farmacêutica. A partir da definição do campo, foi escolhido o tema da pesquisa tendo em vista a sua relevância no meio e os estudos existentes na literatura envolvendo o assunto.

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio da análise de estudos publicados conforme metodologia descrita anteriormente e, posteriormente, foi realizada a análise desses estudos para compor o referencial teórico.

Por fim, o desenvolvimento do trabalho contou com a aplicação dos conhecimentos obtidos para resolução da hipótese levantada e entendimento do tema abordado e a partir da interpretação dos resultados foi realizada a confirmação e solução da problemática.

Figura 6. Etapas do Planejamento do Estudo.



Fonte: Autor

6. DESENVOLVIMENTO

De acordo com Academia Americana de Oftalmologia (2008), é recomendado para todas as formas de blefarite a terapia com gotas tópicas de corticosteróides, a fim de diminuir a inflamação em uma exacerbação aguda. No entanto, o tratamento de uso prolongado deve ser evitado, uma vez que os corticosteróides podem apresentar efeitos adversos significativos a longo prazo, como aumento da pressão intraocular, formação de catarata subcapsular posterior e superinfecção.

A blefarite estafilocócica pode ser tratada com antibióticos tópicos. Eritromicina e bacitracina são comumente prescritas, preferencialmente na forma de pomada para melhor revestir as pálpebras. A pomada é aplicada após a higienização da pálpebra uma ou duas vezes ao dia, dependendo da gravidade da inflamação. Em casos de blefarite aguda, a antibioticoterapia pode ser descontinuada em duas a oito semanas ou assim que os sintomas desaparecerem. Entretanto, alguns pacientes necessitam de terapia crônica para permanecerem livres de sintomas (LINDSLEY et al., 2012).

Antibióticos tópicos não melhoram a blefarite seborreica. No geral, a recomendação para este tipo de blefarite envolve somente a higienização das pálpebras. Neste caso, a dermatite seborreica concomitante deve ser tratada para prevenir recidivas de blefarite e, de acordo com

estudos, o óleo de melaleuca tem mostrado melhor eficácia na diminuição das crostas oleosas ao redor das pálpebras em comparação ao shampoo neutro (SUNG et al., 2018).

Em pacientes com blefarite posterior o tratamento é semelhante ao de blefarite estafilocócica, com a inclusão do uso de azitromicina tópica. Ainda, alguns estudos evidenciam a administração de imunossuppressores tópicos como a ciclosporina A e o tacrolimus como alternativa promissora para várias patologias da superfície ocular dependentes de corticoterapia tópica, evitando os seus efeitos adversos indesejáveis (MEDEIROS et al., 2017; RYU; CHUNDURY, 2022).

Tetraciclina e azitromicina orais são recomendadas em casos graves ou refratários de blefarite. No entanto, em todas as terapias de doenças oculares envolvendo medicamentos, a via de liberação do medicamento desempenha um papel importante. Embora os medicamentos sistêmicos atinjam os tecidos oculares, são necessárias altas doses que muitas vezes levam a efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, a forma mais preferida de administração do fármaco ao olho é topicamente (BERTENS et al., 2018).

Tabela 1. Principais tipos de blefarite e suas respectivas características, sinais e sintomas e tratamento.

Doença	Características	Sinais e Sintomas	Tratamento
Blefarite estafilocócica	Subtipo de blefarite anterior.	Escamas duras, quebradiças e crostas ao redor das bases dos cílios	Primeira linha: eritromicina ou bacitracina tópicas
	Patogênese ligada a bactérias <i>Staphylococcus spp.</i> , ou à maior carga quantitativa de bactérias comensais normais.	Eritema da margem da pálpebra	Azitromicina tópica (ALGHAMDI et al., 2016)
	Comum em pacientes com rosácea e dermatite atópica (NIJM, 2013).	Alterações crônicas: triquíase, madarose, poliose, entalhe da margem palpebral, espessamento e cicatrização (PFLUGFELDER; KARPECKI; PEREZ, 2014). Sinais e sintomas mais graves do que blefarite seborreica ou posterior (UTHEIM; HODGES; DARTT, 2014).	Alternativa: Gentamicina, neomicina, tobramicina e tetraciclina tópicas Corticosteroides tópicos: fluometolona Casos graves ou refratários tetraciclina sistêmica ou azitromicina sistêmica (BRADLEY, 2013).

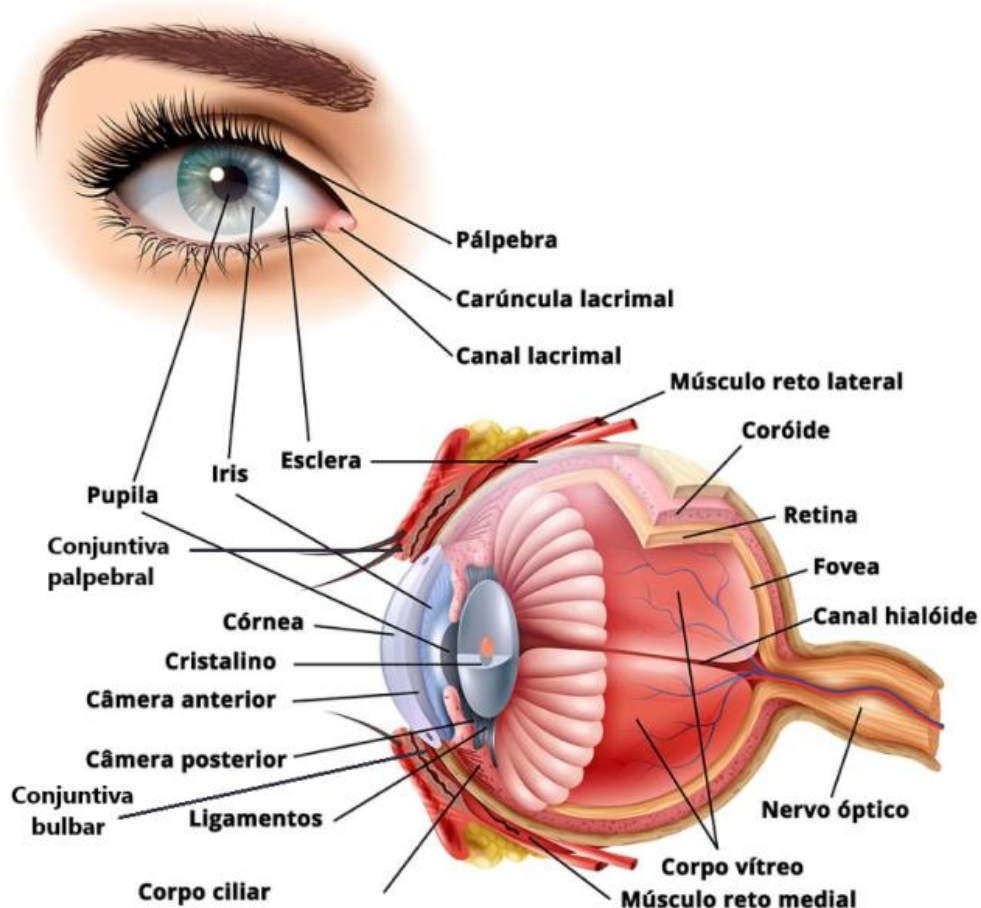
Doença	Características	Sinais e Sintomas	Tratamento
Blefarite seborreica	<p>Subtipo de blefarite anterior (NIJM, 2013).</p> <p>Patogênese ligada a leveduras <i>malassezia</i> (BRADLEY, 2013).</p> <p>95% dos pacientes têm dermatite seborreica (RYU; CHUNDURY, 2022).</p>	<p>Escamas macias e gordurosas na margem anterior da pálpebra</p> <p>Eritema e inflamação leve da pálpebra</p> <p>Alterações de cílios raras (por exemplo, madarose, triquíase) (PFLUGFELDER; KARPECKI; PEREZ, 2014).</p>	<p>Higienização da pálpebra com shampoo neutro</p> <p>Corticosteroides tópicos: fluormetolona</p> <p>A dermatite seborreica concomitante deve ser tratada para prevenir recidivas de blefarite seborreica</p> <p>Óleo de melaleuca (BRADLEY, 2013).</p>
Blefarite posterior	<p>Patogênese ligada a DMG e proliferação de bactérias</p> <p>- Forma obstrutiva: Hiperqueratinização e estreitamento dos dutos da glândula meibomiana</p> <p>- Forma hipersecretora: Hiperprodução de consistência normal meibum</p> <p>Predisposto a calázio</p> <p>Comum em pacientes com rosácea (SUZUKI; TERAMUKAI; KINOSHITA, 2015)</p>	<p>Sensação de queimadura</p> <p>Forma obstrutiva</p> <p>- Dutos das glândulas meibomianas entupidas</p> <p>- Meibum espesso ou ausente</p> <p>- Filme lacrimal espumoso ou oleoso</p> <p>Forma hipersecretora</p> <p>- Dutos das glândulas meibomianas dilatados</p> <p>Alterações crônicas: espessamento da margem palpebral, eritema, telangiectasias, triquíase, atrofia da glândula meibomiana e fibrose (RYU; CHUNDURY, 2022).</p>	<p>Azitromicina tópica (ALGHAMDI et al., 2016).</p> <p>Corticosteroides tópicos: fluormetolona</p> <p>Ciclosporina A tópica (MEDEIROS et al., 2017).</p> <p>Tacrolimus tópico (KAM et al., 2020).</p> <p>Sondagem da glândula meibomiana, luz intensa pulsada e calor e pressão pulsátil (LipiFlow) (RYU; CHUNDURY, 2022).</p> <p>Casos graves ou refratários: tetraciclina oral (BRADLEY, 2013).</p>

6.1. ANATOMIA OCULAR

O olho é um órgão de extrema complexidade anatômica, bioquímica e fisiológica, constituído por três camadas básicas: o envelope córneoescleral, composto por córnea e esclera; o trato uveal, composto pela íris, corpo ciliar e coróide; e a retina, que consiste em uma camada neural localizada mais internamente, composta por diversos tipos celulares (Figura 7).

Anexos ao bulbo ocular, existem as estruturas acessórias do olho como os músculos oculares que são responsáveis pela movimentação do bulbo, as pálpebras que servem de proteção e o aparelho lacrimal que faz a interface da área exposta do olho e o ambiente externo (SÁ, 2015).

Figura 7. . Ilustração anatômica do olho e suas principais estruturas.



Fonte: Adaptado de Cenoé (2021).

A área de interesse para este estudo compreende as pálpebras e o segmento anterior do olho, que integram a córnea, conjuntiva, humor aquoso, íris, corpo ciliar e cristalino. O segmento posterior inclui a esclera, coróide, retina, nervo óptico e humor vítreo.

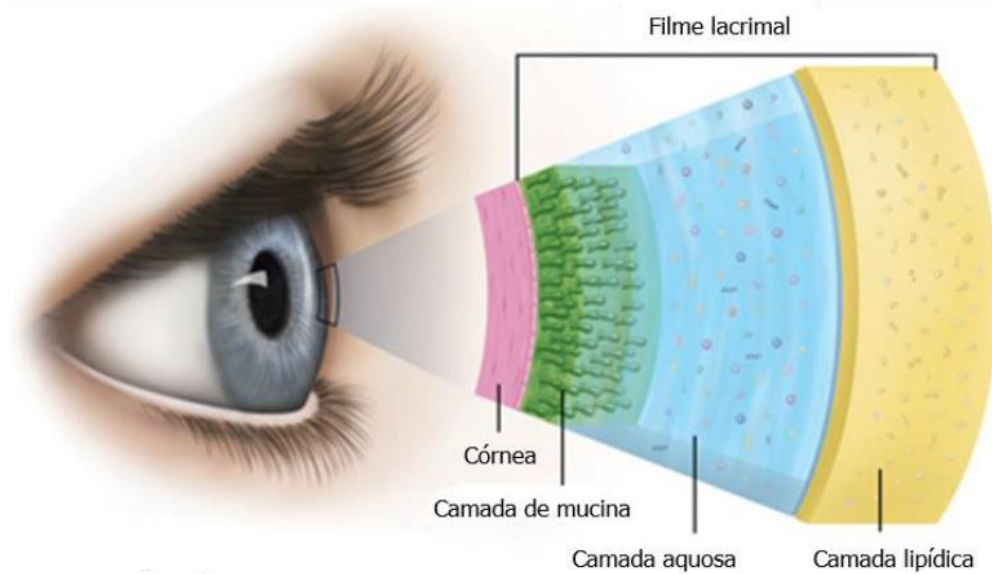
As pálpebras são importantes para a distribuição adequada do filme lacrimal pela superfície ocular, drenagem lacrimal, proteção das superfícies oculares e cosmese. Sua pele é única pois não possui gordura subcutânea e, portanto, é considerada a camada mais fina de pele do corpo. Além disso, existem aproximadamente 30 glândulas meibomianas na pálpebra superior e 20 glândulas meibomianas na pálpebra inferior, responsáveis por lubrificar a superfície ocular (COCHRAN; LOPEZ; CZYZ, 2021).

A córnea é composta por cinco camadas distintas: endotélio, membrana de Descemet, estroma, membrana de Bowman e epitélio. A camada mais externa ou epitélio trata-se de uma camada lipofílica e funciona como barreira aos fármacos polares. A camada intermediária ou estroma é uma camada hidrofílica, constituída por 78% de água, portanto permite a entrada livre de moléculas polares. Já o endotélio, porção mais interna da córnea, é uma camada lipofílica unicelular e tem sua permeabilidade influenciada pelo tamanho das partículas e coeficiente de partição óleo /água (FULGENCIO, 2012; SÁ, 2015).

A conjuntiva do olho pode ser dividida em três regiões: a conjuntiva palpebral ou tarsal, a conjuntiva bulbar ou ocular e os fórnices conjuntivais. A conjuntiva palpebral reveste as pálpebras, enquanto a conjuntiva bulbar é encontrada no globo ocular sobre a esclera anterior. Já os fórnices conjuntivais formam a junção entre as conjuntivas palpebral e bulbar. Ela fornece proteção e lubrificação do olho pela produção de muco e lágrimas e desempenha um papel importante na vigilância imunológica por impedir a entrada microbiana no olho. Ainda, reveste o interior das pálpebras e fornece uma cobertura para a esclera, sendo altamente vascularizada e abrigando extensos vasos linfáticos (SHUMWAY; MOTLAGH; WADE, 2021).

O filme lacrimal também é um componente importante na formação da primeira barreira farmacotécnica a ser vencida na administração ocular de fármacos juntamente com as células do epitélio corneano, uma vez que faz a interface da área exposta do olho com o ambiente externo. Ele é constituído por três camadas distintas entre si tanto em composição, quanto em função, são elas: camada de mucina, camada aquosa e camada lipídica (Figura 8).

Figura 8. Representação das camadas que compõem o filme lacrimal.



Fonte: Sá (2015).

A camada mais interna consiste na camada mucosa, responsável pela proteção física e por facilitar o espalhamento do filme lacrimal ao longo da superfície ocular. Seu principal componente se refere à glicoproteína mucina e, por isso, é viscosa e altamente hidrofílica. A camada intermediária é produzida pelas glândulas lacrimais e composta principalmente por água, eletrólitos e proteínas. Por fim, a camada mais externa do filme lacrimal é uma camada lipídica, composta por ácidos graxos livres, esteroides e fosfolípídeos, originada principalmente pelas glândulas meibomiana e de Zeiss (SÁ, 2015).

6.2. ADMINISTRAÇÃO OCULAR DE FÁRMACOS

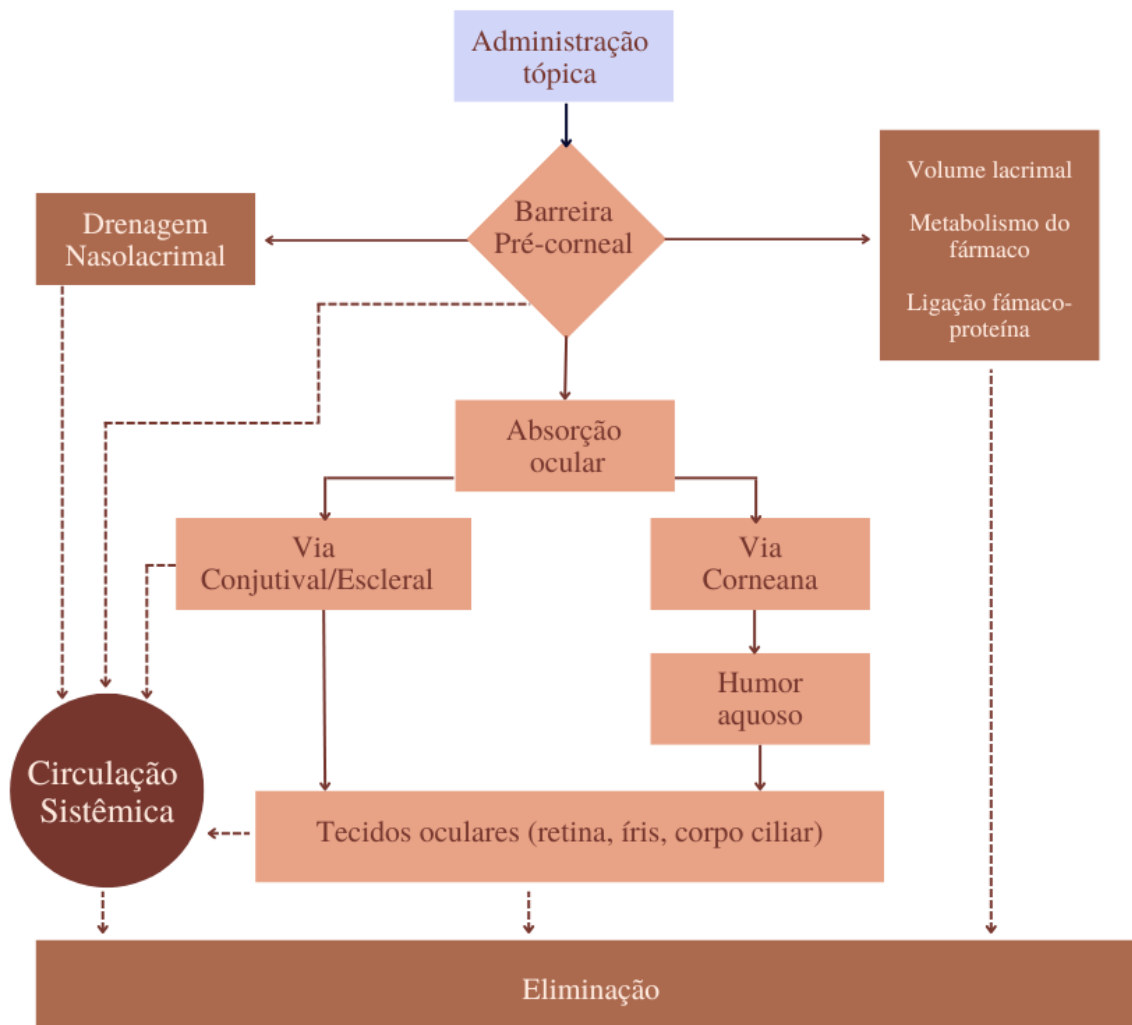
O sucesso terapêutico das formas farmacêuticas desenvolvidas para a superfície ocular se baseia na capacidade do fármaco em transpor as barreiras fisiológicas existentes no olho (YANG; LOCKWOOD, 2022).

A córnea, a conjuntiva, a íris e o corpo ciliar, o cristalino e as bombas de efluxo, como as proteínas transportadoras, são as principais barreiras classificadas como estáticas. Elas atuam reduzindo ou bloqueando o avanço do fármaco, principalmente por meio do impedimento mecânico e/ou eletroquímico. Existem também as barreiras dinâmicas que, ao contrário das barreiras estáticas, agem de forma mais agressiva ainda no primeiro contato do fármaco com a região ocular, impedindo que chegue até a córnea. Sendo assim, são considerados como fatores de perda pré-corneal. O principal destes fatores é a produção lacrimal, cujo aumento reflete em

quatro principais fatores: a diluição do fármaco; a locupletação da capacidade de retenção do filme lacrimal, causando o transbordamento da secreção lacrimal pelo olho juntamente com o fármaco; o aumento do reflexo de piscar, aumentando a drenagem pelas vias lacrimais; e a complexação do fármaco a proteínas presentes no filme lacrimal, que impede sua ação (NAGARE et al., 2015; SÁ, 2015).

Existem várias vias possíveis de entrega de fármacos nos tecidos oculares (Figura 9) e a seleção da via de administração depende principalmente do tecido alvo. O objetivo principal da aplicação tópica ocular é tratar doenças que afetam a superfície ocular, como blefarite, conjuntivite e ceratoconjuntivite no segmento anterior do olho. No entanto, os fármacos administrados pela via ocular têm uma porção considerável transportada através do fluido lacrimal para o ducto nasolacrimal, resultando em uma biodisponibilidade ocular de apenas cerca de 5%. Atribui-se a isto, outras restrições fisiológicas, como área limitada de absorção, temperamento lipofílico do epitélio da córnea e uma série de fatores de eliminação, como renovação lacrimal e evaporação lacrimal, que reduzem o tempo de contato da medicação com a superfície corneana. Desta forma, os 95% da dose administrada que não é absorvida no olho atinge a circulação sistêmica e aumenta o potencial de toxicidade em outros órgãos (FAN et al., 2020; FULGENCIO, 2012; ONUGWU et al., 2022).

Figura 9. Modelo esquemático indicando a rota do fármaco e as barreiras fisiológicas na administração tópica ocular.



Fonte: Autor

O fármaco administrado na superfície ocular pode seguir por três vias, podendo ter seu conteúdo drenado pelo ducto nasolacrimal rapidamente, penetrar no olho através da córnea ou da via conjuntival/escleral e, por fim, ser absorvido até a circulação sistêmica através da conjuntiva e nasofaringe (FULGENCIO, 2012; NAGARE et al., 2015).

Moléculas com alta permeabilidade corneana, ou seja, moléculas pequenas com um grupo hidroxila, preferem a via corneana por meio de difusão passiva, pela ligação ao pigmento melanina na íris e corpo ciliar ou às proteínas plasmáticas. Os produtos residuais são eliminados para a circulação sanguínea sistêmica através da malha trabecular (via convencional) ou através da íris para o tecido uveoscleral (via não convencional). Moléculas com baixa permeabilidade da córnea (grandes moléculas e proteínas) penetram na cavidade ocular

através da via conjuntivoescleral por meio de difusão passiva. Uma vez dentro da câmara vítrea, o fármaco é transportado para a câmara anterior pelo fluxo de humor aquoso ou sofre depuração por difusão passiva através da circulação coroidal para o fluxo sanguíneo sistêmico (BERTENS et al., 2018).

6.3. FORMULAÇÕES CONVENCIONAIS

As formulações oftálmicas convencionais mais utilizadas na via de administração tópica são as gotas oftálmicas, ou seja, soluções ou suspensões estéreis, representando mais de 90% de todas as formulações oftálmicas, seguidas das pomadas e emulsões. Em contrapartida, as referidas formas farmacêuticas compreendem uma limitação significativa devido à anatomia e fisiologia do olho.

A baixa biodisponibilidade dos fármacos juntamente com seu tempo de permanência limitado na superfície ocular (entre 2 e 3 minutos no filme lacrimal) acarretam na necessidade de formulação de um medicamento em altas concentrações e na administração repetida, o que dificulta a adesão terapêutica aos tratamentos (principalmente nas doenças crônicas), além de gerar grandes flutuações nas concentrações farmacológicas. Esse tipo de tratamento, além de aumentar o risco de reações adversas sistêmicas, causa dor e desconforto, inclusive gástrico, para o caso da administração oral. Fatores esses, que acabam por reduzir a adesão do paciente ao tratamento, o que pode levar a complicações no quadro (HOLGADO; ANGUIANO-DOMÍNGUEZ; MARTÍN-BANDERAS, 2019; SÁ, 2015).

Apesar das desvantagens acima, a tecnologia farmacêutica se esforça para utilizar na composição dos medicamento excipientes que aumentam a biodisponibilidade ocular de fármacos e minimizam as perdas. As formas farmacêuticas mais convencionais de administração ocular são soluções aquosas de fármacos hidrossolúveis ou suspensões e pomadas de fármacos pouco solúveis ou insolúveis em água. A maioria das formulações é simples, composta apenas por agentes osmóticos, que garantem sua tonicidade e agentes de viscosidade. A Tabela 2 resume as formas farmacêuticas atualmente utilizadas, indicando excipientes críticos em sua formulação, bem como a posologia utilizada.

Tabela 2. Composição dos medicamentos existentes para tratamento da blefarite crônica.

Princípio ativo	Excipientes	Forma	Classe do medicamento	Posologia
Acetato de fluormetolona	Cloreto de sódio, fosfato de sódio	Suspensão	Corticosteroide	Aplicar 1 ou 2 gotas no saco conjuntival

Princípio ativo	Excipientes	Forma	Classe do medicamento	Posologia
0,001g/mL	monobásico, hidroxietilcelulose, tiloxapol, com edetato dissódico e cloreto de benzalcônio como conservantes e água purificada.			dos olhos 4 vezes por dia. Durante as primeiras 24 a 48 horas: 2 gotas a cada 2 horas (FLORATE®, 2005).
Azitromicina 15mg/g	Triglicerídeos de cadeia média.	Solução	Antibiótico	Aplicar 1 gota 2 vezes por dia nos olhos Afetados (AZYTER®, 2020).
Bacitracina 500UI/g	Petrolato branco e óleo mineral.	Pomada	Antibiótico	Aplicar diretamente no saco conjuntival de 1 a 3 vezes ao dia (BACITRACIN, 2014).
Ciclosporina A 0,5mg/MI	Glicerina, óleo de rícino, polissorbato 80, carbômero 1342, água purificada e hidróxido de sódio para ajuste do pH.	Emulsão	Imunossupressor	Aplicar 1 gota nos olhos afetados 2 vezes ao dia, com intervalo aproximado de 12 horas entre as aplicações (RESTASIS®, 2018).
Dexametasona + Sulfato de neomicina + Sulfato de polimixina B e 1mg/mL + 3,5 mg/mL + 6.000UI/mL	Polissorbato 20, cloreto de benzalcônio, hipromelose, cloreto de sódio e água purificada	Suspensão	Antibiótico e Corticosteroide	Em casos graves: Aplicar 1 ou 2 gotas no saco conjuntival de hora em hora Em casos leves: 1 ou 2 gotas de 4 a 6 vezes por dia (DEXAMETASONA + SULFATO DE NEOMICINA + SULFATO DE POLIMIXINA B, 2019).

Princípio ativo	Excipientes	Forma	Classe do medicamento	Posologia
Eritromicina 5mg/g	Petrolato branco e óleo mineral.	Pomada	Antibiótico	Aplicar 1 cm de comprimento diretamente nos olhos afetados até 6 vezes ao dia (ERYTHROMYCIN, 2020).
Cloridrato de tetraciclina 5mg/g	Petrolato líquido e petrolato branco.	Pomada	Antibiótico	Aplicar uma pequena quantidade da pomada no saco conjuntival em um intervalo de 4 a 6 horas (CINATREX®, 2017)
Sulfato de gentamicina 5mg/mL	Lanolina, cera microcristalina, vaselina sólida e metilparabeno.	Pomada	Antibiótico	Aplicar uma pequena quantidade no saco conjuntival de acordo com a indicação do médico (SULFATO DE GENTAMICINA, 2018).
Sulfato de gentamicina 5mg/mL	Álcool polivinílico, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio, edetato dissódico, cloreto de benzalcônio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.	Solução	Antibiótico	Aplicar 2 gotas nos olhos afetados de 3 a 4 vezes por dia (SULFATO DE GENTAMICINA, 2018).
Tobramicina 3mg/g	Clorobutanol, óleo mineral, cera microcristalina e vaselina branca.	Pomada	Antibiótico	Em casos leves: Aplicar 1 cm no olho afetado 2 a 3 vezes por dia. Em casos graves: 1 cm a cada 3 ou 4 horas (TOBRACIN®, 2020).

Princípio ativo	Excipientes	Forma	Classe do medicamento	Posologia
Tobramicina 3mg/mL	Cloreto de benzalcônio, cloreto de sódio, polissorbato 80, ácido bórico, sulfato de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis.	Solução	Anibiótico	Em leves a moderados: Aplicar 1 ou 2 gotas nos olhos afetados a cada 4 horas. Em casos graves: 2 gotas de hora em hora (TOBRACIN®, 2020).
Tobramicina + Dexametasona 3 mg/g + 1mg/g	Petrolato líquido, clorobutanol anidro e petrolato branco.	Pomada	Antibiótico e Corticosteroide	Aplicar 1,5 cm da pomada no saco conjuntival até 3 ou 4 vezes por dia (TOBRACORT®, 2015).
Tobramicina + Dexametasona 3 mg/g + 1mg/g	Cloreto de benzalcônico, cloreto de sódio, tiloxapol, hietelose, sulfato de sódio, edetato dissódico, ácido clorídrico e água para injetáveis	Suspensão	Antibiótico e Corticosteroide	Aplicar 1 ou 2 gotas no saco conjuntival a cada 4 a 6 horas. Durante as 24 a 48 horas iniciais: 1 ou duas gotas a cada 2 horas (TOBRACORT®, 2015).

6.4. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO OCULAR DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DA BLEFARITE CRÔNICA

Estudos nos últimos anos mostraram que sistemas inovadores de distribuição oftálmica de fármacos para tratamento de blefarite e outras doenças da superfície ocular podem levar a alta residência pré-corneana e tempo de contato com tecido conjuntival, entrega precisa da dose, sustentando a liberação do fármaco com taxa constante, reduzindo a frequência de administração e melhorando a biodisponibilidade, além de diminuir a incidência de efeitos colaterais visuais e sistêmicos em comparação com as formulações comercializadas (BERTENS et al., 2018; GHAFORIANFAR et al., 2020; YELLEPEDDI; PALAKURTHI, 2016).

Desta forma, a partir das formulações convencionais, novas formulações foram desenvolvidas para otimizar as propriedades farmacocinéticas dos fármacos utilizados para este fim. Tratam-se de formulações inovadoras devido aos materiais utilizados, são elas: hidrogéis,

lentes de contato e inserções oftálmicas à base de polímeros; micro ou nanopartículas e estratégias combinadas.

6.4.1. Hidrogéis

Os hidrogéis são redes tridimensionais de cadeias poliméricas com alta capacidade de retenção de água. Eles podem ser feitos de praticamente qualquer polímero hidrofílico por reticulação física ou química, abrangendo uma ampla gama de composições químicas e propriedades físicas ajustáveis. Seu uso tem como principal objetivo fornecer fármacos hidrofílicos de moléculas pequenas com altas solubilidades tanto na matriz hidrofílica do hidrogel quanto no solvente aquoso que entumece esse sistema (TORRES-LUNA et al., 2020).

Ainda que a entrega ocular de fármacos hidrofílicos usando hidrogéis não tenha sido extensivamente explorada, Larrañeta e colaboradores (2018) evidenciam como dois principais sistemas promissores à base de polímeros para a distribuição ocular de fármacos os géis *in situ* e as lentes de contato.

Os sistemas de gelificação *in situ* têm despertado muito interesse como veículos de entrega ocular de fármacos, uma vez que combinam as vantagens de fácil instilação e liberação sustentada de drogas, com uma retenção prolongada no olho e administração sustentada do medicamento. Tratam-se de soluções que sofrem transição para géis semissólidos em resposta a estímulos fisiológicos, como temperatura corporal, pH fisiológico e força iônica dos fluidos biológicos (SOLIMAN et al., 2019).

Ávila e colaboradores (2021) desenvolveram um hidrogel à base do polímero Carbopol 940 contendo ivermectina e metronidazol. Os autores enfatizam o fato de que a ivermectina sistêmica leva à redução dos ácaros do gênero *Demodex sp.* quando usada isoladamente, mas não atinge a remissão completa. Isso pode ser explicado por dois fatores: é necessária uma alta concentração, que só pode ser alcançada por aplicação tópica; e sua combinação com metronidazol poderia induzir um efeito sinérgico levando à completa erradicação dos ácaros.

A administração tópica é a via preferida para administração ocular de fármacos devido à sua simplicidade e não-invasividade, entretanto a necessidade de instilações frequentes depende muito de um paciente motivado que adere ao tratamento (ONUGWU et al., 2022). Boddu e colaboradores (2015) desenvolveram um sistema organogel contendo ácido ricinoleico a partir de poloxâmero e lectina. O ácido ricinoleico, conhecido por suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, foi utilizado como fase oleosa em vez de palmitato de isopropila, óleo mineral ou petrolato branco. Ao contrário da base de pomada tradicional, que se liga ao fármaco e impede

sua liberação. Desta forma, as formulações desenvolvidas no estudo apresentaram melhores propriedades de liberação e penetração do fármaco.

A maioria das pomadas oftálmicas é em grande parte feita de petrolato, que é uma mistura de hidrocarbonetos refinada a partir de petróleo bruto. Esta forma farmacêutica oferece uma série de vantagens, incluindo um ponto de fusão próximo à temperatura corporal, irritação mínima aos olhos e baixo custo de produção. Consequentemente, é um pilar no tratamento de uma série de condições, inclusive para o tratamento de blefarite no qual as pomadas de eritromicina e bacitracina são amplamente recomendadas. Apesar desses atributos positivos, as pomadas geralmente não são apreciadas pelos pacientes, devido à aplicação desagradável e subsequente embaçamento da visão (YANG; LOCKWOOD, 2022).

Deste modo, muitos estudos têm buscado alternativas para criar maior viscosidade aos sistemas de entrega ocular com menor ruptura do filme lacrimal e, portanto, diminuir os sintomas visuais que ocorrem com os intensificadores de viscosidade tradicionais. Uma das alternativas encontra-se no uso de polímeros mucoadesivos, que permite a partir do contato com a superfície ocular, penetrar-se nas fendas da superfície e interagir para formar ligações através das forças de Van der Waals, atração eletrostática, efeitos hidrofóbicos e ligações de hidrogênio.

Os polímeros mucoadesivos utilizados para a preparação de hidrogéis geralmente incluem PEG 200, PEG 400, carboximetilcelulose, carbopol, poli(metacrilato de metila) e poloxâmero. Esses polímeros proporcionam para as formulações inúmeras vantagens inovadoras, são elas: o tempo de residência prolongado que aumenta a absorção, o que resulta em um aumento na eficácia terapêutica do fármaco; um enorme suprimento sanguíneo e boas taxas de fluxo sanguíneo que causam rápida absorção do fármaco; prevenção do metabolismo de primeira passagem que resulta em aumento da biodisponibilidade do medicamento; prevenção da degradação do medicamento devido ao ambiente ácido no trato gastrointestinal; facilidade de administração do medicamento, portanto, melhora a adesão do paciente e início de ação mais rápido devido à superfície da mucosa (MANSURI et al., 2016; YELLEPEDDI; PALAKURTHI, 2016).

6.4.2. Lentes de Contato

As lentes de contato são dispositivos ópticos projetados para cobrir a córnea. Ao colocar a lente sobre a córnea, a superfície posterior da lente é aderida intimamente ao globo ocular devido à tensão superficial do filme lacrimal. Elas podem ser subdivididas em vários grupos de acordo com sua consistência (rígido, semi-rígido, macio) e com os polímeros utilizados em sua composição, como o poli-2-hidroxietilmetacrilato (p-HEMA), metacrilato de glicerol, entre

outros (HOLGADO; ANGUIANO-DOMÍNGUEZ; MARTÍN-BANDERAS, 2019; MAZET et al., 2020).

Os medicamentos podem ser adicionados às lentes de contato, permitindo uma abordagem inovadora e relevante para o tratamento de patologias oculares. Geralmente, as moléculas do fármaco são ligadas às lentes de contato pré-embecendo as mesmas em soluções de fármaco. A utilização de lentes comerciais deste tipo tem como vantagem o fácil acesso no mercado, garantindo um produto consistente e reprodutível (HOLGADO; ANGUIANO-DOMÍNGUEZ; MARTÍN-BANDERAS, 2019).

Guzman-Aranguez, Colligris e Pintor (2013) demonstraram que a biodisponibilidade corneana de medicamentos transportados por lentes de contato é significativamente maior do que a de colírios oftálmicos, uma vez que as moléculas do medicamento permanecem por mais tempo no filme lacrimal pós-lente, o que leva ao aumento da permeabilidade do fármaco pela córnea e diminuição da drenagem do medicamento pelo ducto nasolacrimal. Estima-se que a biodisponibilidade aumentaria para aproximadamente 50% quando comparada à aplicação de colírios (entre 1-5%). Além disso, a absorção conjuntival diminui e, portanto, uma quantidade menor de princípio ativo entra na circulação sistêmica, acarretando em menores efeitos adversos.

6.4.3. Inserções Oftálmicas

As inserções oftálmicas são dispositivos estéreis sólidos ou semi-sólidos, cujo tamanho e forma são especialmente projetados para serem colocados no fundo do saco conjuntival inferior ou superior do olho para fornecer o princípio ativo (Figura 10). Eles oferecem muitas vantagens, entre as quais o aumento da residência ocular e a extensão da liberação do fármaco no olho são os mais relevantes. Eles também melhoram a adesão do paciente devido à redução da frequência de dosagem. Os insertos podem ser classificados de acordo com seu comportamento de solubilidade em duas categorias principais: insertos solúveis e insolúveis (BERTENS et al., 2018; MAZET et al., 2020).

O fármaco entregue no fundo do saco conjuntival pode ser absorvido pela via corneana, que depende da natureza de solubilidade do fármaco, e também ocorre através da via não corneana, penetrando através da esclera e conjuntiva no tecido intraocular. Nair e colaboradores (2018) relataram uma redução significativa na pressão intraocular de coelhos tratados com inserções oculares para tratamento de glaucoma utilizando o polímero natural alginato de sódio, carregados com maleato de timolol, em comparação com coelhos tratados com formulações

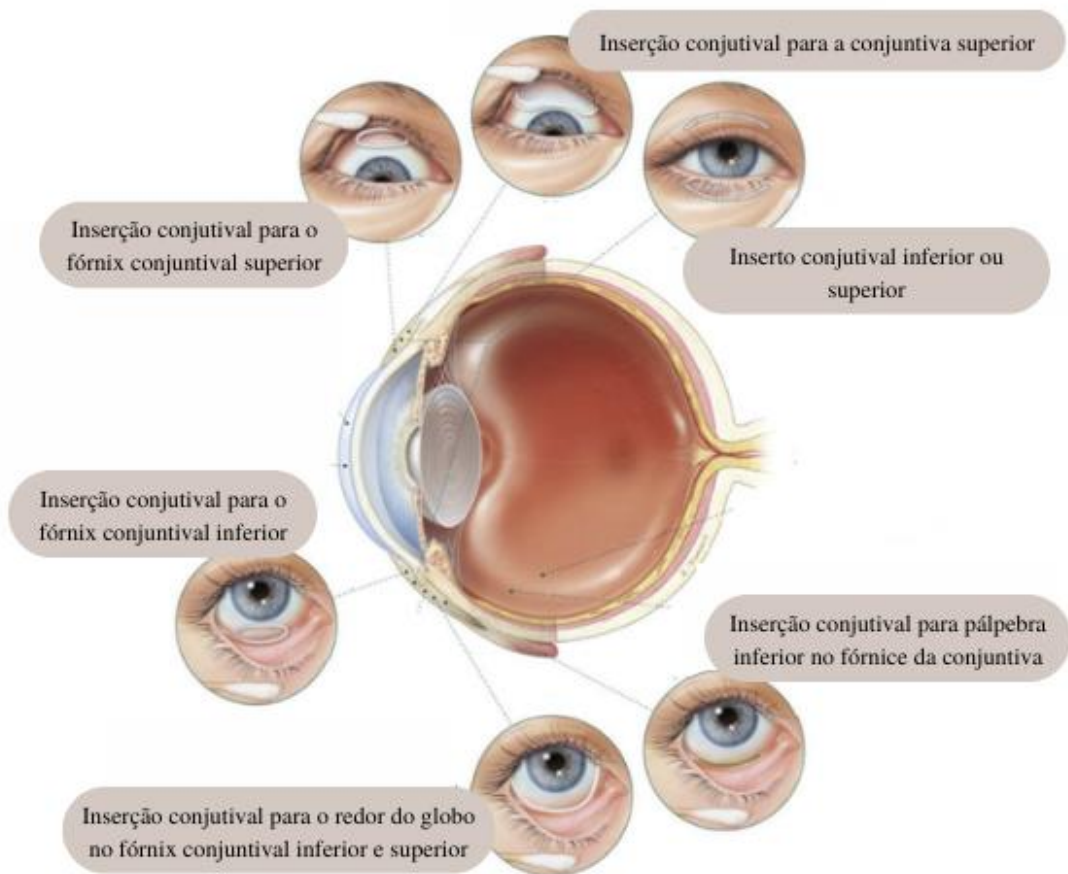
convencionais, provando que estes dispositivos oculares podem ser uma alternativa promissora e viável para a administração oftálmica sustentada e controlada.

Além dos hidrogéis formulados a partir de polímeros mucoadesivos, as inserções oculares insolúveis são outro método de entrega de fármacos que proporciona uma liberação prolongada e sustentada da droga (BERTENS et al., 2018). Em estudo realizado por Alghamdi e colaboradores (2016), inserções com diferentes composições de β -glucano e hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), contendo azitromicina e dexametasona para tratamento de blefarite foram preparadas pelo método solvent-casting, em que o solvente é evaporado, e avaliadas quanto à aparência, espessura, peso, pH, resistência mecânica, propriedades bioadesivas e interações fármaco-polímero.

A matriz de HPMC, em contato com fluido lacrimal, tem sua camada superior entumescida, então as cadeias de HPMC sofrem hidratação e se aderem à mucosa corneana. Isso evita o movimento do inserto ocular uma vez aplicado na superfície ocular e, assim, evita desconforto e sensação de corpo estranho. A difusão de moléculas de água na matriz polimérica pode ser lenta, criando uma camada de gel gradiente. Na fase inicial, a matriz de HPMC incha, mas o fármaco permanece na matriz. Em seguida, o fármaco pode difundir-se para fora através da camada de gel HPMC caso for solúvel ou parcialmente solúvel em água. Se as moléculas do fármaco forem insolúveis em água, elas tendem a permanecer agregadas até que a matriz esteja completamente dissolvida e erodida, expondo o fármaco ao meio. O β -glucano, por outro lado, é um polímero natural presente no endosperma e na parede celular da aleurona dos cereais e pode produzir filmes poliméricos adequados para entrega controlada de fármacos com alta resistência à tração (ALGHAMDI et al., 2016; TUNDISI et al., 2021).

Os autores relataram um comportamento de liberação semelhante de ambos os fármacos para todos os filmes utilizando os dois polímeros separadamente, mistura de polímeros e filmes laminados (uma camada de HPMC e outra de β -glucano). No entanto, os filmes laminados forneceram as maiores propriedades de força de tração e ruptura e a mesma capacidade de bioadesão que os filmes de HPMC sozinhos. Além disso, a dexametasona teve a liberação ligeiramente mais sustentada a partir de filmes laminados, sugerindo que este deve ser investigado para a entrega de azitromicina e dexametasona para terapia combinada no tratamento da blefarite.

Figura 10. Visão geral dos dispositivos de entrega de fármacos.



Fonte: Adaptado de Bertens e colaboradores (2018).

6.4.4. Micro e Nanocarreadores para Entrega Ocular de Medicamentos

Formulações oculares baseadas em nano e micropartículas ajudam a contornar os efeitos colaterais da terapia convencional, prevenir por meio do conhecimento de suas vias bioquímicas. Tratam-se de moléculas com dimensões extremamente pequenas que conferem ao sistema melhor solubilidade e farmacocinética, eficácia aprimorada, toxicidade reduzida e maior seletividade tecidual, que podem ser criadas em diferentes tamanhos e níveis de carga, permitindo uma ampla gama de flexibilidade quanto a qual molécula de fármaco pode se ligar (JAHAN et al., 2021; VENTOLA, 2017).

A literatura relata uma extensa pesquisa sobre vários tipos de carreadores de micro e nanopartículas desenvolvidos para administração oftálmica tópica, a fim de aumentar a liberação de fármacos e melhorar a biodisponibilidade através das membranas biológicas do segmento anterior do olho. Particularmente no que diz respeito aos nanossistemas, o uso de diferentes materiais biocompatíveis (fosfolipídios, polímeros, dendrímeros, ciclodextrinas, lipídios,

proteínas) possibilitou propor lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanosuspensões, nanowafers, nanoesponjas, nanoemulsões, niossomas, dentrímeros, nanotubos e nanomicelas como ferramentas com resultados promissores para aplicação ocular tópica de fármacos (MAZET et al., 2020; YANG; LOCKWOOD, 2022).

Houve um aumento de interesse em sistemas de entrega de fármacos de nanopartículas nas últimas duas décadas, devido ao seu potencial de melhorar a biodisponibilidade e diminuir os efeitos colaterais irritantes dos medicamentos oculares. As nanopartículas têm tipicamente entre 10 e 1000 nm de tamanho, uma grande área de superfície e ficam aprisionadas na camada de mucina do filme lacrimal, o que permite mais tempo para a molécula do fármaco transportado interagir com o tecido da superfície ocular. A molécula do fármaco também é protegida da degradação enzimática enquanto atravessa o filme lacrimal, pois é encapsulada pela nanopartícula. Assim, não existe a necessidade de altas concentrações do medicamento para atingir os níveis terapêuticos na superfície ocular, além de reduzir os riscos de efeitos colaterais e sistêmicos (YANG; LOCKWOOD, 2022)

Das várias técnicas utilizadas no desenvolvimento de nanopartículas, o método de encapsulamento de fármacos tem apresentado resultados promissores, uma vez que aumenta o tempo de residência do fármaco, limita seus efeitos colaterais sistêmicos, reduz o número de aplicações e estende sua liberação (RODRÍGUEZ VILLANUEVA; RODRÍGUEZ VILLANUEVA; GUZMÁN NAVARRO, 2017).

Swaminathan e colaboradores (2013) sintetizaram nanoesponjas de dexametasona, droga pouco solúvel com baixa permeabilidade da córnea, pela técnica de incubação-liofilização a partir de β -ciclodextrinas com carbonato de difenil, polímero hiper-ramificado com uma alta eficiência de encapsulamento levando à formação de sistemas coloidais com capacidade maior retenção e permeação ocular. A avaliação de segurança *ex vivo* feita em córnea bovina comprovou a segurança do sistema, uma vez que não mostrou reações adversas e as propriedades de adesão e retenção das formulações foram confirmadas pelo uso de 6-Cumarina como marcador fluorescente modelo. Por fim, a permeabilidade corneana do fármaco a partir de formulações otimizadas feitas em córnea bovina excisada em portadores de córnea mostrou que as nanoesponjas apresentam maior permeabilidade do que a formulação comercializada.

Em estudo realizado por Jahan e colaboradores (2021), foram desenvolvidas nanomicelas mucoadesivas a partir do polímero tiolado Poloxâmero F68 com a incorporação de vancomicina para o tratamento de blefarite estafilocócica. Os autores relataram a necessidade da otimização do tempo de residência da vancomicina na superfície ocular, devido à alta massa molecular e alta hidrofobicidade do fármaco que dificultam sua retenção prolongada nas estruturas externas do

olho e uma penetração corneana satisfatória. A característica mucoadesiva dos sistemas foi aprimorada utilizando o conjugado de poloxâmero e cisteína. Desta forma, os conjugados PF68-cys que continham em sua espinha dorsal grupos tiol, resultando em ligações dissulfeto com grupos cisteína de mucinas presentes na composição do filme lacrimal, apresentaram melhores resultados no teste de mucoadesão.

As nanomicelas são constituídas de núcleos hidrofóbicos e superfície hidrofílica. Portanto, podem aprisionar os fármacos lipofílicos e protegê-los das barreiras biológicas oculares, como o filme lacrimal, a córnea, as barreiras conjuntivais e a drenagem nasolacrimal (XU et al., 2020).

A fim de contornar as limitações dos colírios convencionais, Onugwu e colaboradores (2022) desenvolveram o “colírio modificado” baseado em nanotecnologia por meio da formulação de um sistema constituído por nanopartículas sólidas revestidas com quitosana e poli(2-etil-2-oxazolina) para liberação ocular de ciprofloxacina. Os autores otimizaram e compararam as diferentes formulações, utilizando diferentes proporções de lipídios e polímeros através da abordagem de especialista em design estatístico e apontaram que as formulações têm potencial para melhorar a liberação ocular de fármacos, uma vez que o sistema exibiu maior mucoadesão e retenção nos tecidos da córnea e também apresentou maior fluxo e permeabilidade aparente.

Polímeros mucoadesivos com capacidade de aderir à superfície ocular por ligações não covalentes ganharam recentemente importância e são amplamente explorados para aumentar o tempo de retenção. É o caso da quitosana e seus derivados, como polímeros de carboidratos naturais modificados, que têm atraído muita atenção em preparações oftálmicas devido às propriedades mucoadesivas, potencializadoras de penetração, pseudoplásticas e viscoelásticas (XU et al., 2020; YANG; LOCKWOOD, 2022).

6.4.5. Estratégias Combinadas

Estima-se que cerca de 40% dos medicamentos comercializados e 60% dos compostos em fase de pesquisa e desenvolvimento apresentem baixa solubilidade em água. Desta forma, muitos estudos recorrem a estratégias combinadas a fim de adaptar os hidrogéis para serem capazes de fornecer compostos hidrofóbicos, como a incorporação do fármaco em nanopartículas ou ciclodextrinas (LARRAÑETA et al., 2018).

Os polímeros mais utilizados são alginatos, quitosana, derivados de celulose, poloxâmero, ácido hialurônico e carbômero. A incorporação do nanocarreador do fármaco em uma matriz polimérica cria um sistema que combina as vantagens de um micro ou nanocarreador

e o sistema polimérico, são elas: administração conveniente com boa tolerância; proteção ao fármaco do metabolismo enzimático presente no filme lacrimal; maior tempo de retenção na superfície ocular; liberação sustentada; melhor biodisponibilidade; aumento da penetração do fármaco nos segmentos anterior e posterior do olho (MAZET et al., 2020).

Em estudo realizado por Wen e colaboradores (2018) foram desenvolvidas formulações géis *in situ* à base de poloxâmero carregadas com nanopartículas de dexametasona com propriedades reológicas desejáveis e características mucoadesivas. Os resultados obtidos indicaram que a combinação de nanopartículas carregadas com fármaco em formulações de gel poderia prolongar o tempo de retenção da droga na superfície do olho e sua permeabilidade corneana. Por um lado, isso pode ocorrer devido à alta viscosidade e às propriedades bioadesivas do polímero, que impedem a rápida drenagem das formulações e aumentam seu tempo de contato com a superfície ocular. Por outro lado, as nanopartículas carregadas com o fármaco atuam como reservatórios de drogas para liberação sustentada de drogas. Desta forma, essas formulações combinadas contribuem com o aumento da concentração de dexametasona nos segmentos anterior e posterior do olho (ONUGWU et al., 2022).

Behl e colaboradores (2016) testaram em estudo adicionar um grau de controle à liberação de dexametasona baseado não apenas na difusão, mas também na interação em nível molecular entre os componentes do polímero e a molécula do fármaco. Desta forma, foi proposto o uso de lentes de contato compostas por p-HEMA contendo nanopartículas de quitosana. A otimização e caracterização de nanopartículas de quitosana carregada positivamente com a inclusão da dexametasona carregada negativamente levaram à preparação final de lentes de contato carregadas com 200 µg de nanopartículas, mantendo 95% de clareza óptica. As lentes demonstraram um aumento contínuo da liberação de dexametasona por 10 dias, seguido por um aumento gradual com o tempo, eventualmente atingindo um platô em 22 dias. Isso levou a uma liberação máxima de 48 µg do fármaco, o que proporcionou um aumento calculado de 72% na biodisponibilidade do medicamento em comparação com os colírios, nos primeiros 10 dias. Foi postulado que a liberação sustentada foi alcançada não apenas pelo controle de difusão e intumescimento, mas que a interação eletrostática que a acompanha também contribuiu significativamente para a liberação controlada.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo revela a necessidade de inovar e incrementar estratégias no desenvolvimento de formulações tópicas para o tratamento de blefarite crônica, devido à

capacidade dos sistemas envolvendo essas técnicas em transpor as barreiras anatômicas e fisiológicas que envolvem o olho.

Após analisar os principais desafios encontrados na administração tópica das formas farmacêuticas convencionais destinadas para este fim, foi possível concluir que se tratam de formulações cuja posologia não garante boa adesividade pelos pacientes em razão da demanda por aplicações várias vezes ao dia, além dos efeitos colaterais causados pela absorção sistêmica de altas concentrações de fármaco pela via nasolacrimal, conjutivoescleral e por outros tecidos oculares, o que eleva o nível de toxicidade ocasionado pelas instilações frequentes.

Neste contexto, os sistemas inovadores de liberação de fármacos se apresentam como solução promissora para vencer essas limitações com maior atenção voltada para os micro e nanocarreadores e sistemas envolvendo estratégias combinadas com polímeros, uma vez que oferecem sinergia em biodisponibilidade e liberação sustentada.

Conclui-se que os sistemas propostos são capazes de otimizar a atividade antimicrobiana de antibióticos como azitromicina, vancomicina, ciprofloxacina e metronidazol, a atividade antiparasitária de fármacos como a ivermectina e a atividade antiinflamatória do ácido ricinoleico e da dexametasona por meio do aumento da biodisponibilidade, permeabilidade e tempo de residência de fármacos na superfície ocular.

A higiene da pálpebra combinada com um antibiótico ou a combinação de antibiótico/corticosteróide parece ser uma estratégia segura e eficaz para o manejo do distúrbio, uma vez que vários estudos com demonstraram bons resultados e alto grau de segurança para essas formulações. No entanto, a falta de um consenso geral sobre o tratamento, de diretrizes oficiais ou medicamentos aprovados pela Food And Drug Administration (FDA) estudados especificamente para blefarite dificultam os estudos para desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos para o tratamento da doença.

Por fim, recomenda-se para os estudos futuros envolvendo o desenvolvimento dos sistemas inovadores, ensaios clínicos para confirmar a eficácia terapêutica das formulações e estabelecer o regime terapêutico ideal.

REFERÊNCIAS

ALGHAMDI, H. S. et al. Azithromycin and Dexamethasone Loaded-Glucan Films for the Treatment of Blepharitis. **Drug Delivery Letters**, v. 6, p. 22–29, 2016.

ARRÚA, M. et al. Comparative study of the efficacy of different treatment options in patients with chronic blepharitis. **Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)**, v. 90, n. 3, p. 112–118, mar. 2015.

AUMOND, S.; BITTON, E. The eyelash follicle features and anomalies: A review. **Journal of Optometry**. Spanish Council of Optometry, 1 out. 2018.

ÁVILA, M. Y.; MARTÍNEZ-PULGARÍN, D. F.; RIZO MADRID, C. Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by *Demodex* spp.: A randomized clinical trial. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 44, n. 3, 1 jun. 2021.

AZYTER®: **Azitromicina**. Solução Oftálmica. França: Laboratoires Thea, 2020. Bula de medicamento. 9p.

BACITRACIN: **Bacitracina**. Pomada Oftálmica. Canadá: Jubilant HollisterStier General Partnership, 2014. Bula de medicamento. 4p.

BEHL, G. et al. Synthesis and Characterization of Poly(2-hydroxyethylmethacrylate) Contact Lenses Containing Chitosan Nanoparticles as an Ocular Delivery System for Dexamethasone Sodium Phosphate. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 7, p. 1638–1648, 1 jul. 2016.

BERTENS, C. J. F. et al. Topical drug delivery devices: A review. **Experimental Eye Research**, v. 168, p. 149–160, 1 mar. 2018.

BITTON, E.; NGO, W.; DUPONT, P. Eyelid hygiene products: A scoping review **Contact Lens and Anterior Eye**. Elsevier B.V., 1 dez. 2019.

BODDU, S. H. S.; GUPTA, H.; BONAM, S. P. Preclinical evaluation of a ricinoleic acid poloxamer gel system for transdermal eyelid delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 470, n. 1–2, p. 158–161, 15 ago. 2014.

BRADLEY, J. C. Anterior Blepharitis: Treatment Strategies. In: **Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film**. Elsevier Inc., p. 61–66, 2013.

CINATREX®: **Cloridrato de tetraciclina**. Pomada Oftálmica . Responsável técnico Michele Caldeira Landim. Goiás: CIFARMA - Científica Farmacêutica Ltda., 2017. Bula de medicamento. 2p.

CHEN, L. et al. Injectable bio-responsive hydrogel for therapy of inflammation related eyelid diseases. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 10, p. 3062–3073, 1 out. 2021.

COCHRAN, M. L., LOPEZ, M. J., & CZYZ, C. N. Anatomy, Head and Neck, Eyelid. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2021.

DEXAMETASONA + SULFATO DE NEOMICINA + SULFATO DE POLIMIXINA B. Suspensão Oftálmica. Responsável técnico Ronan Juliano Pires Faleiro. Goiás: Geolab Indústria Farmacêutica S/A, 2019. Bula de medicamento. 9p.

DIAS, M. R. et al. Blepharitis: Epidemiology, etiology, clinical presentations, treatment and evolution of our patients. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 78, n. 5, p. 300–303, 2019.

ERYTHROMYCIN: **Eritromicina**. Pomada Oftálmica. Responsável técnico. Estados Unidos: Bausch & Lomb Incorporated, 2020. Bula de medicamento. 7p.

FAN, X. et al. Evaluation of commercial soft contact lenses for ocular drug delivery: A review. **Acta Biomaterialia**, v. 115, p. 60 – 74, 2020.

FLORATE®: **Acetato de fluormetolona**. Suspensão Oftálmica. Responsável técnico Lygia C. Piazza. São Paulo: Alcon Laboratórios do Brasil, 2005. Bula de medicamento. 2p.

FULGENCIO, G. O. **Desenvolvimento e avaliação de implantes mucoconjuntivais biodegradáveis constituídos de quitosana para tratamento de oftalmopatias**. 1 jun. 2012 125 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

GHAFOORIANFAR, S. et al. Efficiency of nanoparticles for treatment of ocular infections: Systematic literature review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. Editions de Sante, v. 57, 1 jun. 2020.

GIL, A. C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.

GOSTIMIR, M.; ALLEN, L. H. Is there enough evidence for the routine recommendation of eyelid wipes? A systematic review of the role of eyelid wipes in the management of blepharitis. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 55, n. 5, p. 424–436, 1 out. 2020.

GUZMAN-ARANGUEZ, A.; COLLIGRIS, B.; PINTOR, J. Contact lenses: Promising devices for ocular drug delivery. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 28, n. 2, p. 189–199, 1 mar. 2013.

HOLGADO, M. A.; ANGUIANO-DOMÍNGUEZ, A.; MARTÍN-BANDERAS, L. Review Contact lenses as drug-delivery systems: a promising therapeutic tool. **Archivos de la sociedad española de oftalmología**, v. 95, n. 1, p. 24–33, 2020.

JACKSON, W. B. Blepharitis: Current strategies for diagnosis and management. **Canadian Journal of Ophthalmology**, v. 43, n. 2, p. 170–179, 2008.

JAHAN, F. et al. Mapping the potential of thiolated pluronic based nanomicelles for the safe and targeted delivery of vancomycin against staphylococcal blepharitis. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, 1 fev. 2021.

KAM, K. W. et al. Topical immunosuppressants for blepharitis in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 3, 10 mar. 2020.

KINCHESCKI, G. F.; ALVES, R.; FERNANDES, T. R. T. **Tipos de metodologias adotadas nas dissertações do Programa de Pós-graduação em Administração universitária da Universidade Federal de Santa Catarina, no período de 2012 a 2014**. Mar del Plata: XV Colóquio Internacional de Gestão Universitária, 2015.

LARRAÑETA, E. et al. Functional Biomaterials Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 9, n. 1, 24 jan. 2018.

LINDSLEY, K. et al. Interventions for chronic blepharitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 16 maio 2012.

MANSURI, S. et al. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. **Reactive and Functional Polymers**, v. 100, p. 151–172, 1 mar. 2016.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia Científica**. 2. ed. São Paulo: Atlas 1990.

MAZET, R. et al. Recent advances in the design of topical ophthalmic delivery systems in the treatment of ocular surface inflammation and their biopharmaceutical evaluation. **Pharmaceutics**. v. 12, n. 6, 1 jun. 2020.

NAGARE, R. B. et al. In Situ Gelling System: Smart Carriers for Ophthalmic Drug Delivery. **International Journal for Pharmaceutical**, v. 4, n. 2, p. 10–23, 2015.

NIJM, L. M. Blepharitis: Classification. In: **Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film**. Elsevier Inc., p. 55–60, 2013.

OMS. **Relatório Mundial sobre a Visão**. Light for the World International, 2021.

ONUGWU, A. L. et al. Development and optimization of solid lipid nanoparticles coated with chitosan and poly(2-ethyl-2-oxazoline) for ocular drug delivery of ciprofloxacin. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 74, 1 ago. 2022.

PFLUGFELDER, S. C.; KARPECKI, P. M.; PEREZ, V. L. Treatment of blepharitis: Recent clinical trials. **Ocular Surface**. Elsevier Inc., 2014.

PINAZO-DURÁN, M. D. et al. Efficacy and safety study of an eyelid gel after repeated nocturnal application in healthy contact lens users and non-users. **Journal of Optometry**, v. 14, n. 1, p. 28–36, 1 jan. 2021.

RESTASIS®: **Ciclosporina**. Emulsão. Responsável técnico Elizabeth Mesquita. São Paulo: Allergan, 2018. Bula de medicamento. 7p.

RODRÍGUEZ VILLANUEVA, J.; RODRÍGUEZ VILLANUEVA, L.; GUZMÁN NAVARRO, M. **Pharmaceutical technology can turn a traditional drug, dexamethasone into a first-line ocular medicine. A global perspective and future trends**. **International Journal of Pharmaceutics** Elsevier B.V., 10 jan. 2017.

ROSSANEZI, G. **Micropartículas poliméricas biodegradáveis contendo ceterolaco como estratégia tecnológica para liberação controlada intraocular**, 1 ago. 2012 115 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, – Universidade Estadual Paulista (Júlio de Mesquita Filho), Araraquara, 2012.

SÁ, F. A. P. **Desenvolvimento e caracterização de lipossomas mucoadesivos para liberação ocular de fármacos**, 2015. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

SALINAS, R. G. et al. Safety and efficacy of lotilaner ophthalmic solution, 0.25% for the treatment of blepharitis due to demodex infestation: A randomized, controlled, double-masked clinical trial. **Contact Lens and Anterior Eye**, v. 45, n. 4, 1 ago. 2021.

SEE, G. L. et al. Eyelid skin as a potential site for drug delivery to conjunctiva and ocular tissues. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 533, n. 1, p. 198–205, 25 nov. 2017.

SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and metasyntheses. **Annual Review of Psychology**, v. 70, n. 1, p. 747–770, 2019.

SHUMWAY, C. L., MOTLAGH, M., & WADE, M. Anatomy, Head and Neck, Eye Conjunctiva. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2021.

SOLIMAN, K. A. et al. Poloxamer-based in situ gelling thermoresponsive systems for ocular drug delivery applications. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 2, p. 1575–1586, 1 ago. 2019.

SULFATO DE GENTAMICINA. Solução/Pomada Oftálmica. Responsável técnico Elizabeth Mesquita. São Paulo: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA, 2018. Bula de medicamento. 12p.

SUZUKI, T.; TERAMUKAI, S.; KINOSHITA, S. Meibomian glands and ocular surface inflammation. **Ocular Surface**. v. 13, n. 2, p. 133-49, 2015.

SWAMINATHAN, S. et al. Nanosponges encapsulating dexamethasone for ocular delivery: Formulation design, physicochemical characterization, safety and corneal permeability assessment. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 9, n. 6, p. 998–1007, jun. 2013.

TOBRACIN®: **Tobramicina**. Pomada/Solução Oftálmica. Responsável técnico José Carlos Módolo. São Paulo: Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda, 2020. Bula de medicamento. 14p.

TOBRACORT®: **Tobramicina + Dexametasona**. Pomada/Suspensão Oftálmica. Responsável técnico Florentino Jesus Krencas. São Paulo: União Química Farmacêutica Nacional S/A, 2015. Bula de medicamento. 15p.

TORRES-LUNA, C. et al. Hydrogel-based ocular drug delivery systems for hydrophobic drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 154, 1 nov. 2020.

- TUNDISI, L. L. et al. Hydroxypropyl methylcellulose: Physicochemical properties and ocular drug delivery formulations. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 159, 1 abr. 2021.
- UTHEIM, T.; HODGES, R. R.; DARTT, D. A. The EyeLid. In: **Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms**. Elsevier Inc., 2014. p. 2201–2215.
- VEGARA, S. C. **Projetos e Relatórios de Pesquisa em Administração**. 12. ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- VENTOLA, C. L. Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. **Pharmacy & Therapeutics**, v. 42, n. 12, p. 742–755, 2017.
- VILLANI, E. et al. Latest evidences on meibomian gland dysfunction diagnosis and management. **Ocular Surface**, v. 18, n. 4, p. 871–892, 1 out. 2020.
- WEN, Y. et al. A potential nanoparticle-loaded in situ gel for enhanced and sustained ophthalmic delivery of dexamethasone. **Nanotechnology**, v. 29, n. 42, 17 ago. 2018.
- XU, X. et al. Functional chitosan oligosaccharide nanomicelles for topical ocular drug delivery of dexamethasone. **Carbohydrate Polymers**, v. 227, 1 jan. 2020.
- YANG, Y.; LOCKWOOD, A. Topical ocular drug delivery systems: Innovations for an unmet need. **Experimental Eye Research**, v. 218, 1 maio 2022.
- YELLEPEDDI, V. K.; PALAKURTHI, S. Recent Advances in Topical Ocular Drug Delivery. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 32, n. 2, p. 67–82, 1 mar. 2016.
- ZAREI-GHANAVATI, S.; NOOGHABI, M. J.; ZAMANI, G. Comparison of the Effect of Tea Tree Oil Shampoo With Regular Eyelid Shampoo in Meibomian Gland Dysfunction Treatment. **American Journal of Ophthalmology**, v. 229, p. 45–51, 1 set. 2021.