

DISTÚRBO DO OLHO SECO E O ÁCIDO HIALURÔNICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DRY EYE DISORDER AND HYALURONIC ACID: A LITERATURE REVIEW

GUILHERME PINHEIRO DIÓGENES¹, DENYSE DE OLIVEIRA MORAES SAUNDERS¹, LUANA MARIA RAMALHO CASTRO SIQUEIRA¹, ANA CLARA COELHO CAETANO¹, BIANCA PESSOA MACEDO¹, LIANA MARIA FEITOSA CARVALHO¹, PAULO VICTOR CASTRO DE OLIVEIRA¹, JULIANA DE LUCENA MARTINS FERREIRA^{2*}

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil; 2. Professor Doutor, Docente da Disciplina de Oftalmologia do Curso de Medicina do Centro Universitário Christus, Fortaleza, CE, Brasil.

* Rua João Adolfo Gurgel, 133, Cocó, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60190-180. juliana.ferreira@unichristus.edu.br

Recebido em 25/03/2023. Aceito para publicação em 19/04/2023

RESUMO

O distúrbio do olho seco (DOS) é uma patologia que pode ser decorrente de fatores genéticos e ambientais. Caracteriza-se pela perda da homeostase do filme lacrimal, desencadeando sintomas como dor, ardor, vermelhidão, visão turva, lacrimejamento e fotofobia. Salienta-se que os tratamentos têm como objetivo a restauração da superfície ocular e a redução da instabilidade do filme lacrimal. Diante disso, o ácido hialurônico (AH) surgiu como um tratamento promissor dessa enfermidade. O objetivo deste estudo foi buscar fundamentos sobre essa condição e avaliar a eficácia do uso do AH no seu tratamento. A metodologia utilizada foi uma busca literária realizada com base no descritor: “{(Hyaluronic Acid)} AND {(Dry Eye)}” nas bases de dados PubMed e Science Direct. Dos 4652 artigos selecionados, 38 relacionavam DOS e AH. Nessa perspectiva, são diversos os mecanismos que fazem parte da fisiopatologia do DOS, que cursam com a perda da homeostase do filme lacrimal. Assim, o AH, com suas diversas aplicabilidades, tornou-se uma opção terapêutica devido a seus diferentes modos de aplicação e a seus pouquíssimos efeitos colaterais. Contudo, ressalta-se a importância do desenvolvimento de um protocolo atualizado e a continuidade dos estudos sobre essa condição.

PALAVRAS-CHAVE: Síndromes do Olho Seco. Tratamento Farmacológico. Lubrificantes Oftálmicos. Revisão. Ácido Hialurônico.

ABSTRACT

Dry Eye Disease (DED) is a pathology that can be caused by genetic and environmental factors. It is characterized by the loss of homeostasis of the tear film, triggering symptoms such as pain, burning, redness, blurred vision, tearing, and photophobia. It is emphasized that the treatments are aimed at restoring the ocular surface and reducing tear film instability. Hyaluronic acid (HA) has emerged as a promising treatment for this disease. The aim of this study was to seek rationale for this condition and to evaluate the efficacy of the use of HA in its treatment. The methodology used was a literature search based on the descriptor: “{(Hyaluronic Acid)} AND

{(Dry Eye)}” in the PubMed and Science Direct databases. Of the 4652 articles selected, 38 that related DED and HA. In this perspective, there are several mechanisms that are part of the pathophysiology of DED, which run with the loss of tear film homeostasis. Thus, HA, with its various applicability, has become a therapeutic option due to its different modes of application and its very few side effects. However, the importance of the development of an updated protocol and the continuity of studies on this condition is still emphasized.

KEYWORDS: Dry Eye Syndromes; Drug Therapy; Lubricant Eye Drops; Review; Hyaluronic Acid.

1. INTRODUÇÃO

A *Dry Eye Workshop II* (DEWS II), em sua atualização mais recente, publicada em 2017, definiu o distúrbio do olho seco (DOS) como uma condição semelhante a uma doença multifatorial da superfície ocular, caracterizada por uma perda de homeostase do filme lacrimal, acompanhada de sintomas oculares, nos quais a instabilidade do filme lacrimal, a hiperosmolaridade, a inflamação, o dano à superfície ocular e as anormalidades neurosensoriais desempenham papéis etiológicos^{1,2}. Esse transtorno, por sua vez, é caracterizado por três grandes sinais: tempo de ruptura lacrimal não invasivo reduzido, grande disparidade interocular na osmolaridade e a coloração da superfície ocular (da córnea, da conjuntiva ou da margem da pálpebra) em ambos os olhos, o que confirma o diagnóstico da referida síndrome³. Cabe ressaltar, ainda, que essa condição também embasa um transtorno multifatorial que é sub-reconhecido, devido à dificuldade de um teste diagnóstico único, ou conjunto de testes, para confirmar ou descartar a condição⁴.

Em se tratando de aspectos epidemiológicos, diversos fatores podem afetar a prevalência desse distúrbio, como idade, gênero, condições dietéticas, ambiente, doenças, cirurgias ou efeitos colaterais de certas medicações^{5,6}. Além desses fatores, também há uma associação dessa condição com deficiências no filme lacrimal ou uma distribuição anômala do filme

lacrimal⁷. Entende-se que, na população geral, varia de 3 a 34% e que sua incidência aumenta com a idade, sendo comum em cerca de 5 a 30% daqueles maiores de 50 anos⁸. Além de ser mais comum em mulheres do que em homens, muitas vezes, o DOS está associada à menopausa^{7,9}. Destaca-se, ainda, uma maior incidência em pacientes no pós-operatório de catarata¹⁰; nesses casos, sua prevalência chega a 10%¹¹. Ademais, espera-se um aumento do número de casos desta síndrome, tendo em vista a expectativa de vida da população estar elevando-se e devido aos novos padrões de atividade, os quais envolvem tarefas visuais mais intensas com computadores, smartphones e dispositivos semelhantes^{12,13}.

O DOS é causado por vários fatores genéticos e/ou ambientais¹⁴. Existem dois mecanismos principais, o olho seco evaporativo e o olho seco por déficit aquoso^{15,16}. No primeiro caso, tem-se uma camada lipídica instável ou deficiente do filme lacrimal, sendo a causa mais comum a disfunção na glândula meibomiana, condição esta que acomete entre 5 e 50% da população mundial¹⁷; o segundo caso seria mais comumente decorrente do déficit na glândula lacrimal, secundário à autoimunidade². Ademais, uma combinação dos dois mecanismos etiológicos é possível e está presente em 50-70% dos pacientes com esta síndrome^{2,11,15,18}. Entre outras causas, o ato de piscar reduzido, devido ao tempo excessivo de tela, o uso de lentes de contato, os conservantes usados em terapias oculares tópicas, a pouca umidade do ar, o aquecimento, a deficiência de vitamina A, a poluição do ar, o tabagismo e as deficiências nutricionais podem interferir no filme lacrimal^{4,11,14}.

Sobre as manifestações clínicas do DOS, destacam-se sinais e sintomas como: dor, ardor, vermelhidão, sensação de corpo estranho ou de queimação, ofuscamento, incômodo com vento, dificuldade em abrir as pálpebras ao despertar, visão turva, desconforto ocular, secura, sensibilidade à luz e lacrimejamento^{9,10,13,19,20,21}. Todos esses fatores podem prejudicar o desempenho das atividades cotidianas e, potencialmente, danificar a superfície ocular²⁰, chegando a impedir algumas atividades diárias^{9,21}.

Os objetivos do tratamento são: restaurar a superfície ocular, normalizar o fluido lacrimal produzido, melhorar o conforto do paciente e aliviar os sintomas de olho seco¹⁴. A terapia convencional envolve o uso de produtos lacrimais artificiais, ciclosporina, corticosteroides, secretagogos de mucina, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides¹⁴. O manejo desse distúrbio é complicado devido à etiologia multifatorial desta patologia e demonstra-se que, até o momento, nenhum regime de tratamento específico que foi encontrado pode ser adequado para todos os pacientes³.

O AH é um polissacarídeo aniônico que existe na natureza, composto por unidades repetidas de dissacarídeos¹, encontrado na forma de biopolímero, de alto peso molecular, e que pertence ao grupo dos glicosaminoglicanos não sulfatados lineares

longos^{5,8,22}; além disso, essa substância pode ser modificada quimicamente e metabolizada no próprio corpo²³. Suas propriedades físico-químicas permitem sua utilização em vários campos da medicina, como oftalmologia, reumatologia e histologia²⁴. Em oftalmologia, o AH é amplamente utilizado como uma substância viscoelástica para uso em cirurgias intraoculares, principalmente na extração da catarata¹.

O AH foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos anos da década de 1980²⁵. Esse composto é encontrado no organismo humano, existindo cerca de 7 a 8g distribuídas pelo corpo, estando presente no humor vítreo e aquoso, fluido lacrimal, glândulas lacrimais, conjuntiva e epitélio da córnea^{25,26}. Nos olhos, por exemplo, esse componente é o maior constituinte do vítreo (0,1 mg/ml de peso líquido) e faz parte do filme lacrimal; no líquido sinovial das articulações, chega a 2 a 4mg/ml^{26, 24}. Uma de suas principais modalidades de uso é no formato de hialuronato de sódio (HS), demonstrado como uma das principais aplicações do AH e podendo atuar diretamente no DOS, aumentando a hidratação e ajudando a manter as propriedades físicas do tecido ocular^{27,28}. O HS foi extraído, pela primeira vez, de cristas de galo; entretanto, atualmente, é principalmente produzido por fermentação de *Streptococcus zooepidemicus*²⁵.

São vastas as propriedades do AH que tornam o seu uso mais seguro; entre elas, estão sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, viscoelasticidade e mucoadesividade; além disso, apresentam comportamento não inflamatório, não tóxico e não alérgico, bem como efeito lubrificante e retentor de água²⁹. Ademais, ele apresenta uma excelente tolerância ocular, capacidade farmacêutica de sintetizar hidrogéis para reparo corneano^{1,18,24,26,29,30,31}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo tratou-se de uma revisão de literatura, conduzida por meio da utilização de dados das plataformas *PubMed* (*Medline*) e *Science Direct*, como fonte de busca para as referências, utilizando como varredura o período de 2018 a 2022. A pesquisa foi baseada em temáticas como síndrome ou distúrbio do olho seco, sua propeidética e o diferencial do tratamento com o uso do AH, bem como suas propriedades e aspectos ímpares. Para a pesquisa dos artigos, foram utilizados descritores nos conformes dos Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH). A busca e consequente seleção de artigos foi realizada no dia 24/10/2022 e somente nesta data.

No banco de dados *PubMed*, foi realizada busca por meio dos descritores “(*Hyaluronic Acid*) AND (*Dry Eye*)”, sendo encontrados 316 artigos. Em seguida, restringiu-se a busca com o seguinte filtro: texto completo, língua inglesa, ensaios clínicos, meta-análises, ensaio clínico randomizado e controlado, artigo de revisão e artigo de revisão sistemática, datados nos últimos 5 anos do início da confecção,

sendo excluídos 277 artigos, resultando em 39 referências.

Além disso, utilizando a plataforma *Science Direct*, por sua vez, foi realizada uma busca com os seguintes descritores “(Hyaluronic Acid) AND (Dry Eye)”, que resultou no achado de 4.336 artigos. Em continuidade, aplicaram-se os seguintes filtros para restrição da busca: artigos de revisão e artigos de pesquisa, língua inglesa, bem como artigos datados dos últimos cinco anos do início da confecção, sendo excluídos 3111 artigos, havendo, portanto, uma redução dos resultados para 1.225 artigos.

Os 1264 artigos remanescentes das duas bases de dados foram submetidos à leitura de seus títulos e resumos. Aqueles artigos que não correspondiam ao tema foram excluídos, resultando em 55 artigos. Após uma leitura minuciosa e completa dos textos, restaram 38 artigos, depois de serem aplicados os seguintes critérios de exclusão: impossibilidade de acessar alguns artigos por via gratuita, escassez de informações pertinentes para a construção do artigo que se relacionassem com os objetivos propostos e artigos repetidos.

3. DISCUSSÃO

Discorrer sobre os mecanismos fisiopatológicos e etiologias do DOS

Desgaste da superfície ocular

Quanto ao desgaste da superfície ocular, essa condição ocorre em estágios pré-clínicos, sendo um processo discreto que discorre em iniciais sensações de irritação e dor, as quais precedem as alterações histopatológicas³². Ressalta-se que a fisiopatologia do DOS envolve tanto a resposta imune inata, como a adaptativa³³.

Disfunção da glândula lacrimal

Um dos principais fatores para o DOS é a disfunção lacrimal. Essa condição desenvolve-se quando a unidade funcional lacrimal (UFL), composta pelas glândulas lacrimais (glândulas lacrimais principais e acessórias, células caliciformes e glândulas meibomianas), seus componentes imunológicos e neuroendócrinos não são capazes de manter um filme lacrimal estável. As alterações do filme lacrimal são consequência do dano, ou da disfunção, de um ou mais componentes do UFL e suas causas têm sido associadas a múltiplas etiologias, fatores ambientais, genéticos, infecciosos etc. que podem resultar no desencadeamento de um processo inflamatório agudo que leva ao DOS^{1, 17, 21}.

Disfunção da Glândula Meibomiana

No caso da disfunção da glândula meibomiana (DGM), sabe-se que 70% dos pacientes com a síndrome do olho seco possuem maior evaporação lacrimal, e a DGM é considerada a maior causa dessa condição². A DGM pode modificar o fenótipo do DOS, especialmente na evaporação do filme lacrimal,

atuando no encurtamento do tempo de ruptura da lágrima (TRL); além disso, independentemente do subtipo do DOS, o TRL foi o único índice que foi bastante influenciado pela presença da DGM¹⁶.

Estresse da superfície ocular:

Os estresses da superfície ocular, além da DGM e outras disfunções lacrimais, são alterações secundárias do DOS, mas, também, funcionam como gatilho para o mecanismo fisiopatológico do DOS, podendo ocorrer devido a fatores como poluição do ar urbano, uso de lentes de contato, tabagismo, deficiências nutricionais, doenças sistêmicas e alguns medicamentos tópicos^{2,4,7}. Em resposta ao estresse ou ao ressecamento ocular, há uma resposta adaptativa autoimune pró-inflamatória que leva a uma infiltração de células T-helper à superfície ocular e glândula lacrimal, piorando o quadro².

Hiperosmolaridade lacrimal

A perturbação do filme lacrimal é derivada de duas vias patogênicas diferentes, nomeadamente deficiente aquosa e evaporativa¹⁹. As diferenças principais entre essas vias estão na distinta forma de reação inflamatória na base de alterações da superfície ocular¹⁹.

Em relação à hiperosmolaridade lacrimal, ela é comum em todos os subtipos da síndrome². Leva a mudanças morfológicas celulares, como apoptose das células conjuntivais e corneanas, e gatilho para cascatas inflamatórias que contribuem para a morte celular, como diminuição das células caliciformes e perda da função de barreira da córnea^{1,2}.

Qualquer alteração do UFL que envolva menor secreção lacrimal, ou maior evaporação do filme lacrimal, causará aumento da hiperosmolaridade do filme lacrimal, discorrendo em inflamação e alteração patológicas da superfície ocular. Entre essas alterações, cita-se a deterioração do componente mucinoso da lágrima e das células caliciformes. Todas essas alterações dão origem a uma maior instabilidade do filme lacrimal, fechando, assim, esse círculo vicioso, e a doença tende a piorar se não for tratada adequadamente. A hiperosmolaridade do filme lacrimal é considerada um dos eventos centrais na fisiopatologia do DOS. Essa instabilidade é produzida por diminuição da produção, eliminação lenta ou composição inadequada da lágrima, condição essa que induz a saída de água da célula, resultando em redução do volume celular e aumento da concentração intracelular de solutos, podendo prejudicar as funções metabólicas celulares^{1, 2, 7}.

Anormalidades neurosensoriais

Sobre as anormalidades neurosensoriais, estas podem ser comuns em pacientes com síndrome do olho seco, manifestando com dor ocular importante e disestesia, sendo as alterações agrupadas tipicamente diagnosticadas como DOS neuropática. No leque de alterações, podem estar presentes disfunções na sensibilidade corneana, sugerindo que a

neuroinflamação, não só dos nervos corneanos, mas também do gânglio trigeminal, podem ter papel importante na patogênese do DOS². Entre essas alterações, uma das mais frequentes é o comprometimento do nervo corneano, que pode ocorrer devido ao uso prolongado de lentes de contato, cirurgia ocular, infecções oculares e doenças sistêmicas. Ressalta-se que a cirurgia de catarata, atualmente, realizada com incisões muito pequenas, induz DOS transitória com uma prevalência de 10%¹¹.

Disfunções comuns na atualidade

Sobre disfunções comuns na atualidade, dois grandes fatores implicam o desenvolvimento de DOS. O envelhecimento está associado ao aumento da demanda visual, e essa condição, associada à exposição a dispositivos eletrônicos, contribui para o desenvolvimento do DOS²¹. Outra condição relacionada a esses fatores é o distúrbio de olho seco associado à máscara, que surgiu na pandemia². Além disso, atividades diárias como condução, leitura e utilização de monitores necessitam de estabilidade e conforto visual, os quais são bastante afetados nessa patologia³⁴.

Aplicações do AH e seus resultados

Os sistemas de entrega de medicamentos são, geralmente, projetados para melhorar o tempo de sua permanência no ambiente intracelular. O objetivo seria aumentar sua biodisponibilidade ocular e sua eficácia clínica. O AH nativo, ou modificado, tem sido usado de modo extraocular (tópico e subconjuntival), intraocular (intraestromal, intracameral, subretiniano, intravítreo) e por vias sistêmicas para entrega ocular. A aplicação tópica destes (mediantes enxertos oculares, lentes de contato, hidrogéis, transportadores coloidais como lipossomas, nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas ou colírios) são as formas mais comuns, representando cerca de 90% das formulações. As regiões das pálpebras, conjuntiva, córnea e íris respondem bem à terapia tópica. A administração intraocular é necessária para atingir os tecidos retrobulbar e orbital. Além disso, a administração sistêmica de medicamentos para o tecido ocular é usada para patologias ou condições específicas, como no caso de metástases^{25,35}.

Modalidades de Aplicação

AH em lágrimas artificiais

A primeira linha no tratamento de DOS é a administração tópica de lágrimas artificiais, colírios ou sua combinação^{6,21,34}. A concentração do AH varia entre 0,1 a 0,4% nesses compostos²⁵. A concentração mais comum encontrada nas formulações comercializadas é de 0,15%^{3, 25}. As formulações que contêm 0,1% de AH geralmente são usadas para DOS leve à moderada, enquanto formulações com 0,2% destinam-se a casos mais graves²⁵.

A administração de lágrimas, entretanto, apenas provém alívio por um curto período de tempo, devido

ao rápido clearance da solução pelo sistema de drenagem²¹. Devido a isso, ativos farmacêuticos foram combinados ao AH para aumentar a biodisponibilidade de colírios, como Diquafosol, que melhoraram os sintomas do DOS após cirurgia refrativa corneana; além da associação com a Fluorometolona usada para tratar o ressecamento ocular na síndrome de Sjögren²⁵. Embora essas combinações tenham melhorado alguns aspectos no tocante à biodisponibilidade, alguns desfechos indicam que lágrimas artificiais e anti-inflamatórios não são suficientes para tratar DOS naqueles pacientes com dor na superfície ocular e com sensibilidade³⁶.

À luz disso, devido à sua resistência à desidratação e às outras propriedades, o AH tem-se demonstrado como polímero terapêutico para a proteção do epitélio corneano, superfície ocular e estabilização do filme lacrimal no DOS²¹. Juntamente ao AH, ao adicionar a função de ligação às selectinas, há a produção de um efeito anti-inflamatório, concomitantemente à proteção da superfície ocular²¹. Formulações oculares com alta concentração de AH estabilizam o filme lacrimal, aumentam a concentração de células calciformes subconjuntivais e possuem efeito anti-inflamatório⁵. Combinações de AH de alto e baixos pesos moleculares podem proteger contra desidratação corneal, recuperação de lesões e formação de cicatriz, funcionando, inclusive, em casos severos de DOS^{5,22}.

Além disso, o AH pode ser combinado com outros componentes que agem na sua distribuição ou na sua biofuncionalidade. Nessas associações, dependendo do composto, pode haver aumento do estresse oxidativo do epitélio conjuntival, aumento da espessura do filme lacrimal, sustentação da superfície ocular e redução dos sintomas do DOS⁵. As instilações oculares demonstraram uma redução dos sintomas de DOS nas concentrações entre 0,1% e 0,3%³¹. O colírio de lágrima artificial mais comumente usado no Japão, a título de comparação, é a solução oftálmica de HS¹⁶. Tem sido relatado que, com 0,1% e 0,3% de colírio de hialuronato de sódio, a taxa de cicatrização é, significativamente, maior do que em controles em um modelo de cicatrização de feridas na córnea de coelho¹⁶. Instilação de solução oftálmica com hialuronato de sódio/sulfato de condroitina, em estudos, possuem uma boa tolerância e segurança para o uso no DOS leve a moderada⁹. Sob outra óptica, nos usos de três outras modalidades de HS, as concentrações de HS 0,15%, HS 0,20% e HS 0,15% com Trealose foram capazes de reduzir anormalidades corneanas anteriores em um curto período de tempo de 10 minutos, mas, apesar disso, não houvera diferença de eficácia entre essas concentrações²⁸.

AH como pomadas

Sobre formulações em pomada de AH, seu uso se baseia em um tratamento tópico mais viscoso, que aumenta o tempo de contato com a superfície ocular, garantindo uma maior absorção, mas, apesar disso, acompanha borramento visual^{5,37}. O AH, também, pode

ser usado em conjunto com outras drogas, devido à sua capacidade de potencializar a permeabilidade de drogas em compostos viscosos na câmara anterior dos olhos³⁸.

Uso de AH em formulação Gel

O uso do gel *in situ*, devido à sua termossensibilidade, tem a vantagem tanto de uma pomada (em altas temperaturas), quanto de uma solução aquosa (em baixas temperaturas)⁵. Acrescenta-se, também, que o uso de termogel de copolímeros contendo AH sulfatado (sAH) combinados com "poly(N-isopropylacrylamide)" demonstrou-se como uma ótima alternativa em inflamações corneanas, em diferentes quantidades de sulfato. Sua termoresponsividade e biocompatibilidade com as células corneanas é capaz de entregar sAH por, pelo menos, sete dias, conseqüentemente, exercendo uma atividade anti-inflamatória potente e terapêutica, bem como prevenindo a apoptose celular, via efeito inibitório na infiltração leucocitária mediada por selectinas²¹.

Sobre os hidrogéis, estes também são utilizados no campo de tratamento para o olho seco³⁰. Hidrogel termossensível à base de quitosana, projetado como um tampão líquido para o bloqueio do fluxo lacrimal, mostra-se um candidato promissor nessa condição³⁰. Além disso, tapa-olhos de hidrogel preparados com gelatina carregada com nanopartículas de ouro reticuladas com Genipina podem converter várias irradiações de luz em calor e estimular a glândula lacrimal a formar mais lágrimas para aliviar o olho seco³⁰. Os hidrogéis também podem ser usados como selantes temporários para feridas de espessura total no olho³⁰.

Em relação a hidrogéis de AH com enxertos de poções de dopamina (AH-DOPA), há uma facilidade da função adesiva do material ao tecido corneano, que contribui para sua cicatrização, melhorando a viabilidade celular e servindo como um meio para delivery de outros fármacos²³.

Uso de AH como nanopartícula

As nanopartículas (NPs) interagem com o epitélio corneano, penetram-no e diminuem a degradação de fármacos e, após a modificação delas por AH, há um aumento na lubrificação, aumento de sua permanência e de sua absorção⁵. Suas propriedades de servirem como nanopartículas podem ser usadas para o transporte facilitado de fármacos pela córnea; porém, outros autores não notaram uma facilitação do transporte. Nesses casos, o ponto de intercessão foi o de que os compostos de NPs com AH podem ser capazes de fornecer uma sustentada entrega de fármacos *in vivo*, devido a um maior tempo de residência do composto no fundo de saco conjuntival pela propriedade do AH de mucoadesão¹⁸.

Uso de AH em aplicações intravítreas

Aplicações intravítreas de AH têm suas desvantagens devido à baixa meia-vida dos

componentes administrados (necessitando de um maior número de administrações), assim como causa o aumento da pressão intraocular. Apesar disso, a aplicação de AH pode ser usada devido à sua biocompatibilidade em diversas ocasiões em que ele serve como transportador de outras drogas⁵. Em substituição ao vítreo, embora pareça que a reposição por materiais de base proteica seja o ideal, ainda não há bons testes clínicos. Com isso, o AH poderia ser uma alternativa a ser utilizada²².

Uso de AH em lentes de contato

O uso do AH em lentes de contato ocorre há quase 20 anos, e suas aplicações incluem incorporações intralentes, modificação da superfície, suplementação de solução multiuso, estabilização de medicação ocular e sustentação da liberação de fármacos⁵. Diversas modalidades de lentes, em quaisquer concentrações de AH, demonstram capacidade de liberar e entregar o AH de modo terapêutico em uma frequência de 6µg/h por 24h²⁶. Estudos em coelhos, com lentes contendo AH, demonstraram uma maior concentração de AH, por tempo e área abrangida, em comparação com tratamento por instilação ocular²⁶. Sobre possíveis adversidades nas lentes de contato, a depender de seu tipo e da concentração de AH utilizada, pode haver alguma pequena queda no contraste ou na acuidade visual³¹.

Segurança & Efeitos Colaterais do AH

Estudos conduzidos com camundongos demonstram que, em termos de toxicidade, não há qualquer acometimento em fibroblastos, efeitos cardiogênicos ou no desenvolvimento de tumores. Em coelhos, nenhum efeito adverso foi observado em nenhuma forma de administração, seja ela via oral, seja subcutânea, demonstrando a segurança do uso do AH⁵.

Sobre as mudanças da qualidade visual, entende-se que uma maior viscosidade do material instilado (0,3% de AH) pode diminuir a qualidade visual e óptica imediatamente após a instilação, e o mesmo ocorria em uso de lentes de contato³¹.

4. CONCLUSÃO

As diversas implicações da síndrome ou distúrbio do olho seco e sua complexa fisiopatologia destacam a importância de um melhor aprofundamento em seu estudo, sendo essencial levar em consideração o aumento da idade populacional e a prevalência dessa condição, bem como as altas exposições a dispositivos eletrônicos.

À luz dessa condição, a utilização do ácido hialurônico, em suas diversas formulações, demonstra-se como uma ferramenta essencial para o tratamento desta enfermidade. Entretanto, a vasta gama de possibilidades terapêuticas, tanto com formulações de AH, como associado a outras drogas, dificulta a padronização de um tratamento ou, até mesmo, a

elaboração de um esquema terapêutico como tratamento de primeira, segunda e terceira linhas.

Portanto, pode-se afirmar que o uso do AH é uma ferramenta essencial no combate da condição abordada, mas ressalta-se a importância do desenvolvimento de um guideline ou protocolo atualizado, de modo a construir planejamentos terapêuticos que se adaptem à sua versatilidade e incluam outras drogas.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Mateo Orobia AJ, Saa J, Ollero Lorenzo A, *et al.* Combination of hyaluronic acid, carmellose, and osmoprotectants for the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol.* 2018 Mar 6; 12:453-461. doi: 10.2147/OPHTH.S157853. PMID: 29563769; PMCID: PMC5846763.
- [2] Elisabeth M. Messmer, Pathophysiology of dry eye disease and novel therapeutic targets, *Experimental Eye Research*, 2022; 217:108944, ISSN 0014-4835, <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.108944>.
- [3] Emine Esra Karaca, Dilay Özek, Özlem Evren Kemer, Comparison study of two different topical lubricants on tear meniscus and tear osmolarity in dry eye, *Contact Lens and Anterior Eye*, 2020; 43(4):373-377, ISSN 1367-0484, <https://doi.org/10.1016/j.clae.2019.10.001>.
- [4] Brar S, Vanga HR, Ganesh S. Comparison of efficacy of trehalose-based eye drops versus topical 0.1% Hyaluronic Acid for management of clinically significant dry eye using non-invasive investigational modalities. *Int Ophthalmol.* 2021 Oct; 41(10):3349-3359. doi: 10.1007/s10792-021-01897-9. Epub 2021 May 27. PMID: 34043117.
- [5] Chang WH, Liu PY, Lin MH, *et al.* Applications of Hyaluronic Acid in Ophthalmology and Contact Lenses. *Molecules.* 2021; 24:26(9):2485. doi: 10.3390/molecules26092485. PMID: 33923222; PMCID: PMC8123179.
- [6] Szegedi S, Scheschy U, Schmidl D, *et al.* Effect of Single Instillation of Two Hyaluronic Acid-Based Topical Lubricants on Tear Film Thickness in Patients with Dry Eye Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018 Nov; 34(9):605-611. doi: 10.1089/jop.2018.0069. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30325687.
- [7] Eberle Heitzmann M, Thumm D, Baudouin C. A review of the efficacy, safety and tolerability of Lacryon® eye drops for the treatment of dry eye syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 2019 Jun; 42(6):642-654. doi: 10.1016/j.jfo.2018.08.008. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30929965.
- [8] Yang YJ, Lee WY, Kim YJ, *et al.* A Meta-Analysis of the Efficacy of Hyaluronic Acid Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 1;18(5):2383. doi: 10.3390/ijerph18052383. PMID: 33804439; PMCID: PMC7967738.
- [9] Belalcázar-Rey S, Sánchez Huerta V, Ochoa-Tabares JC, *et al.* Efficacy and Safety of Sodium Hyaluronate/chondroitin Sulfate Preservative-free Ophthalmic Solution in the Treatment of Dry Eye: A Clinical Trial. *Curr Eye Res.* 2021 Jul; 46(7):919-929. doi: 10.1080/02713683.2020.1849733. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33289602.
- [10] Wen Y, Zhang X, Chen M, *et al.* Sodium hyaluronate in the treatment of dry eye after cataract surgery: a meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2020 May; 9(3):927-939. doi: 10.21037/apm-20-695. Epub 2020 May 12. PMID: 32434354.
- [11] Fogagnolo P, Romano D, De Ruvo V, *et al.* Clinical Efficacy of an Eyedrop Containing Hyaluronic Acid and Ginkgo Biloba in the Management of Dry Eye Disease Induced by Cataract Surgery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2022 May; 38(4):305-310. doi: 10.1089/jop.2021.0123. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35442771; PMCID: PMC9125569.
- [12] Aragona P, Benítez-Del-Castillo JM, Coroneo MT, *et al.* Safety and Efficacy of a Preservative-Free Artificial Tear Containing Carboxymethylcellulose and Hyaluronic Acid for Dry Eye Disease: A Randomized, Controlled, Multicenter 3-Month Study. *Clin Ophthalmol.* 2020 Oct 1; 14:2951-2963. doi: 10.2147/OPHTH.S256480. PMID: 33061281; PMCID: PMC7534849.
- [13] Laihia J, Järvinen R, Wylęgała E, *et al.* Disease aetiology-based design of multifunctional microemulsion eye drops for moderate or severe dry eye: a randomized, quadruple-masked and active-controlled clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2020 May; 98(3):244-254. doi: 10.1111/aos.14252. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31579987; PMCID: PMC7216857.
- [14] Noriaki Nagai, Hiroko Otake, Novel drug delivery systems for the management of dry eye, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 191, 2022, 114582, ISSN 0169-409X, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114582>.
- [15] Larmo P, Järvinen R, Laihia J, *et al.* Effect of a sea buckthorn oil spray emulsion on dry eye. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019 Aug; 42(4):428-433. doi: 10.1016/j.clae.2018.11.011. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30497904.
- [16] Takashi Kojima, Murat Dogru, Motoko Kawashima, *et al.*, Advances in the diagnosis and treatment of dry eye, *Progress in Retinal and Eye Research*, Volume 78, 2020, 100842, ISSN 1350-9462, <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100842>.
- [17] Olafsson J, Lai X, Landsend ECS, *et al.* TheraPearl Eye Mask and Blephasteam for the treatment of meibomian gland dysfunction: a randomized, comparative clinical trial. *Sci Rep.* 2021 Nov 17; 11(1):22386. doi: 10.1038/s41598-021-01899-8. PMID: 34789807; PMCID: PMC8599702.
- [18] Dileep R. Janagam, Linfeng Wu, Tao L Lowe, Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye, *Advanced Drug Delivery Reviews*, Volume 122, 2017; 31-64, ISSN 0169-409X, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.04.001>.
- [19] Postorino EI, Rania L, Aragona E, *et al.* Efficacy of eyedrops containing cross-linked hyaluronic acid and coenzyme Q10 in treating patients with mild to moderate dry eye. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Jan; 28(1):25-31. doi: 10.5301/ejo.5001011. Epub 2018 Feb 19. PMID: 28777385.
- [20] David Lee, Qiaozhi Lu, Sven D. Sommerfeld, *et al.* Targeted delivery of hyaluronic acid to the ocular surface by a polymer-peptide conjugate system for dry eye disease, *Acta Biomaterialia*, 2017; 55:163-171, ISSN 1742-7061, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.03.043>.
- [21] Duc Dung Nguyen, Li-Jyuan Luo, Jui-Yang Lai, Thermogels containing sulfated hyaluronan as novel topical therapeutics for treatment of ocular surface inflammation, *Materials Today Bio*, Volume 13, 2022, 100183, ISSN 2590-0064, <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100183>.

- [22] Shyam Vasvani, Pratik Kulkarni, Deepak Rawtani, Hyaluronic acid: A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020; 151:1012-1029, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066>.
- [23] Laura Koivusalo, Maija Kauppila, Sumanta Samanta, *et al.*, Tissue adhesive hyaluronic acid hydrogels for sutureless stem cell delivery and regeneration of corneal epithelium and stroma, *Biomaterials*, 2019; 225: 119516, ISSN 0142-9612, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119516>.
- [24] Huynh A, Priefer R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydr Res.* 2020 Mar; 489:107950. doi: 10.1016/j.carres.2020.107950. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32070808.
- [25] Gloria Huerta Ángeles, Kristina Nešporová, Hyaluronan and its derivatives for ophthalmology: Recent advances and future perspectives, *Carbohydrate Polymers*, 2021; 259:117697, ISSN 0144-8617, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117697>.
- [26] Bayer IS. Hyaluronic Acid and Controlled Release: A Review. *Molecules*. 2020 Jun 6; 25(11):2649. doi: 10.3390/molecules25112649. PMID: 32517278; PMCID: PMC7321085.
- [27] Valentina Citi, Fabio Neggiani, Marco Sansò, *et al.*, Pharmacological evaluation of innovative eye drop formulations containing TS-polysaccharide, hyaluronic acid and glycyrrhizin for irritative ocular diseases using in vitro reconstituted human corneal epithelium model, *Toxicology in Vitro*, 2021; 75:105199, ISSN 0887-2333, <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105199>.
- [28] Yildirim Y, Ozsaygili C, Kucuk B. The short term effect of trehalose and different doses of sodium hyaluronate on anterior corneal aberrations in dry eye patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2021 Mar; 40(1):14-20. doi: 10.1080/15569527.2020.1861001. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33342322.
- [29] Posarelli C, Passani A, Del Re M, *et al.* Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2019 Sep; 35(7):381-387. doi: 10.1089/jop.2018.0151. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31373862.
- [30] Qiaoyun Gong, Yue Zhao, Tianwei Qian, *et al.*, Functionalized hydrogels in ophthalmic applications: ocular inflammation, corneal injuries, vitreous substitutes and intravitreal injection, *Materials & Design*, 2022; 111277, ISSN 0264-1275, <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.111277>.
- [31] Carlos Carpena-Torres, Cristina Pastrana, Candela Rodríguez-Pomar, *et al.*, Changes in visual quality with soft contact lenses after the instillation of hyaluronic acid eye drops, *Contact Lens and Anterior Eye*. 2021; 44(6):101471, ISSN 1367-0484, <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101471>.
- [32] Van Setten GB. Impact of Attrition, Intercellular Shear in Dry Eye Disease: When Cells are Challenged and Neurons are Triggered. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 18; 21(12):4333. doi: 10.3390/ijms21124333. PMID: 32570730; PMCID: PMC7352662.
- [33] Guihua Fang, Xuewen Yang, Qiuxiang Wang, *et al.*, Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases, *Materials Science and Engineering: C* 2021; 127: 112212, ISSN 0928-4931, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112212>.
- [34] Hebatallah B. Mohamed, Basma N. Abd El-Hamid, Dina Fathalia, *et al.* Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: A review, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022; 175: 106206, ISSN 0928-0987, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106206>.
- [35] José A.P. Gomes, Ruth M. Santo, The impact of dry eye disease treatment on patient satisfaction and quality of life: A review, *The Ocular Surface*, Volume 17, Issue 1, 2019; 9-19, ISSN 1542-0124 (3), <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2018.11.003>.
- [36] Wu Y, Jin X, Mou Y, *et al.* A 4-week, randomized, double-masked study to evaluate efficacy of deproteinized calf blood extract eye drops versus sodium hyaluronate 0.3% eye drops in dry eye patients with ocular pain. *Ann Palliat Med.* 2021 Apr; 10(4):3617-3625. doi: 10.21037/apm-20-1453. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33615815.
- [37] Mohammad Mofidfar, Behnam Abdi, Samad Ahadian, *et al.*, Drug delivery to the anterior segment of the eye: A review of current and future treatment strategies, *International Journal of Pharmaceutics*, 2021; 607: 120924, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120924>.
- [38] Yang Liu, Yanan Wang, Jinlong Yang, *et al.*, Cationized hyaluronic acid coated spanlastics for cyclosporine A ocular delivery: Prolonged ocular retention, enhanced corneal permeation and improved tear production, *International Journal of Pharmaceutics*, 2019; 565: 133-142, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.018>.